



**HAL**  
open science

# Corticothérapie postnatale et dysplasie bronchopulmonaire chez le grand prématuré en Europe : étude de cohorte EPICE

Alexandra Nuytten

► **To cite this version:**

Alexandra Nuytten. Corticothérapie postnatale et dysplasie bronchopulmonaire chez le grand prématuré en Europe : étude de cohorte EPICE. Médecine humaine et pathologie. Université de Lille, 2020. Français. NNT : 2020LILUS044 . tel-03566897

**HAL Id: tel-03566897**

**<https://theses.hal.science/tel-03566897>**

Submitted on 11 Feb 2022

**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.

Université de Lille

École doctorale biologie santé

URL 2694 – METRICS : Évaluation des technologies de santé et des  
pratiques médicales

Corticothérapie postnatale et Dysplasie  
Bronchopulmonaire chez le grand prématuré  
en Europe.  
Étude de cohorte EPICE

Par Alexandra NUYTTEN

Thèse de doctorat en épidémiologie

Dirigée par le Professeur Patrick TRUFFERT

Présentée et soutenue publiquement le 6 octobre à 14h  
À la faculté de médecine de Lille

Devant un jury composé de :

Professeur Patrick Truffert, directeur de thèse, président du jury

Mme Jennifer Zeitlin, examinatrice

Professeur Alain Duhamel, examinateur

Professeur Géraldine Gascoin, rapporteuse

Professeur Jean-Christophe Roze, rapporteur



*Se donner du mal pour les petites choses,  
C'est parvenir aux grandes avec le temps.*  
**Samuel Beckett**

*La différence entre le possible et l'impossible  
Se trouve dans la détermination.*  
**Mahatma Gandhi**

*Ils peuvent parce qu'ils pensent qu'ils peuvent.*  
**Virgile**



## Remerciements

Je remercie Monsieur Jean-Christophe Rozé de me faire l'honneur de juger ce travail et d'avoir accepté de faire partie du jury.

Je remercie Madame Géraldine Gascoin d'avoir jugé favorablement une partie de ce travail à l'occasion de mon mémoire de DESC de néonatalogie. Je vous remercie pour vos conseils et vos encouragements. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail et d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je remercie Madame Jennifer Zeitlin pour sa confiance et pour son aide précieuse tout au long de ce travail. J'ai eu beaucoup de chance de participer à mon échelle à l'aventure EPICE, merci de m'en avoir donné l'occasion. C'est un honneur pour moi de présenter aujourd'hui l'aboutissement de ce travail.

Je remercie Monsieur Alain Duhamel, pour son accueil dans l'EA 2694, d'abord en master 2 puis en thèse. Merci pour votre accompagnement tout au long de ce travail. J'ai l'honneur aujourd'hui de vous en présenter la synthèse.

Je remercie tout particulièrement Monsieur Patrick Truffert, sans qui ce travail n'aurait pas eu lieu. Merci de m'avoir fait découvrir la néonatalogie et merci de m'avoir soutenu depuis. Merci de m'avoir initié à la recherche, avec le DIU d'épidémiologie, puis le master 2, puis la thèse. Merci de m'avoir emmené dans votre sillage et de croire en moi. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre bienveillance à toute épreuve.

Je remercie également toutes les personnes qui m'ont permis d'avancer sur ce travail de thèse.

Je remercie Hélène Béhal, qui m'a accompagné dans mes analyses statistiques, et qui les a réalisées. Merci pour ta disponibilité, ton efficacité et ta compréhension de mes mails parfois peu compréhensibles. Ce fut un grand plaisir de réaliser ce travail avec toi.

Je remercie Monsieur Pierre-Henri Jarreau, pour ses conseils avisés pour avancer ce travail, pour sa relecture attentive de nos articles, et pour les moments partagés au cours des réunions EPICE.

Je remercie Aurélie Piedvache, sans qui les statistiques et la maîtrise de la banque de données EPICE n'aurait pas été si simple. Merci pour tes réponses et pour ton aide. Ce fut un plaisir de partager ces moments avec toi.

Je remercie également Rolf Maier, David Milligan, Ludwig Gortner, Michael Zemlin, Heloïse Torchin, pour leur aide dans la finalisation de nos articles.

Merci à Henrique Barrios, Béatrice Blondel, Arno Van Heijst, Janusz Gadzinovski, Elizabeth Draper, Elen Boyle, Stavros Petrou, Emily Wilson, Anna-Veera Seppänen pour les échanges toujours intéressants lors des réunions du groupe EPICE.

Je tiens également à remercier les soignants que j'ai rencontré, qui m'ont formée et inspirée.

Je remercie les Dr Agnès Mourcia, Dr Véronique Goddefroy, Dr Guillaume Pouessel, Dr Marie-Emilie Lampin, Dr Robin Cremer, Dr Ahmed Sadik, Dr Alexandra Binoche, Dr Astrid Botte, Pr Stéphane Leteurtre, Pr François Dubos, Pr Alain Martinot, qui par leurs enseignements ont marqué mon internat.

Je remercie les Dr Laurent Egreteau et Dr Angéline Dubois, qui m'ont accompagné dans mes premiers pas d'interne en néonatalogie au CHU de Calais. Vous m'avez transmis votre goût de la néonatalogie, et l'envie de faire aussi bien que vous.

Je remercie les Dr Eurydice Aissi et Marie-Eve Renard-Edun, sources intarissables d'apprentissages et de connaissances. J'apprends beaucoup avec vous au quotidien, vous être figures de référence pour moi.

Je remercie les Dr Sébastien Mur et Dr Thomas Pennaforte pour leur enseignement en réanimation néonatale.

Je remercie le Pr Laurent Storme de m'avoir accueilli en néonatalogie comme cheffe de clinique, j'ai appris beaucoup et je continue d'apprendre chaque jour. Je vous remercie également de me soutenir dans ce parcours universitaire.

Je remercie les Dr Antoine Fily, Dr Laurence Pognon, Dr Abdel Abazine, Dr Ayoub Mitha, de m'avoir appris tant en néonatalogie et au SMUR pédiatrique. Je vous admire beaucoup, vous êtes source d'inspiration et de motivation. Merci pour votre confiance. Tête haute et en avant.

Je remercie les membres de l'équipe paramédicale, infirmier.es, puericultrice, hôtesse, infirmier.es anesthésistes, ambulancier.es, cadres, sans qui je serai bien démunie, et avec qui je partage le plaisir de travailler en équipe.

Merci à Lucie Lecompte, Anne Le Pourhiennec, Virginie Pique, Catherine Lafon, Cerise Levailant, Marie Haem, Noémie Fagoo, mes cheffes de cliniques et mes aînées de quelques années sans qui mon parcours n'aurait pas été le même.

Merci à Aurélie, Julie, Émilie, Sophie, Bénédicte, Fanny R, Marion, Charlotte, Claire, Noura, Kevin, Clémence, Fanny K, Riadh, Evelyne et Caroline avec qui j'ai eu le plaisir de travailler, un peu ou beaucoup, pendant mes 4 années de clinicat.

Merci à tous les internes que j'ai eu le plaisir d'encadrer pendant mon clinicat.

*A Grégoire, Agnès, et Ernest.  
Ma tribu, mes points cardinaux, mes essentiels.*

*A mes parents,  
Toujours confiants, qui m'avaient dit il y a longtemps que j'aurais sans doute envie d'être  
aux commandes de ma carrière. Bien vu les parents, merci de m'avoir si bien aidé à grandir.*

*A Marine et Simon,  
Ma sœur, mon frère, Hakuna matata.*

*A Mamie, qui mettait de l'extraordinaire dans l'ordinaire.  
A Maïe, la résilience et la générosité incarnée.  
A Grand man, la personne la plus gentille que je connaisse sur terre.  
A Grand Pa, je sais que de là où tu es tu es fier des tiens  
A Claude, le Dr Nuytten que je n'ai pu connaître mais dont je porte l'empreinte.*

*A Christine et Bruno, qui sont d'un grand soutien moral et organisationnel.*

*A Elodie, Lucie, Sébastien, Louise, Pauline, Arzou, Aurélie, Julie, Cerise, Marie, Clotilde,  
vous êtes des phares dans mes tempêtes, avec vous je ne manque jamais d'ancrage.*

**Je dédie cette thèse.**

|

## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>11</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>14</b>
<b>Valorisation scientifique</b> .....	<b>15</b>
<b>Financement</b> .....	<b>16</b>
<b>Liste des tableaux et figures</b> .....	<b>17</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>18</b>
<b>Partie I : Contexte scientifique</b> .....	<b>19</b>
<b>I. La dysplasie bronchopulmonaire</b> .....	<b>19</b>
1. Histoire et définitions.....	19
2. Physiopathologie et facteurs de risque.....	21
3. Épidémiologie de la dysplasie bronchopulmonaire.....	21
<b>II. La corticothérapie postnatale</b> .....	<b>23</b>
1. État des connaissances sur la corticothérapie postnatale.....	23
2. Recommandations d'utilisation de la CPN.....	25
3. Épidémiologie de l'utilisation de la CPN.....	25
<b>III. La cohorte EPICE</b> .....	<b>26</b>
<b>IV. Objectifs du travail doctoral</b> .....	<b>27</b>
1. État des lieux de la DBP et de la prescription de CPN dans la cohorte EPICE.....	27
2. 1 <sup>ère</sup> partie : Étude des déterminants de la prescription de CPN ?.....	27
3. 2 <sup>ème</sup> partie : Peut-on réduire l'utilisation de CPN sans pour autant augmenter la survenue de DBP ?.....	27
<b>Partie II : Généralités méthodologiques, et description de la CPN et de la DBP dans la cohorte EPICE</b> .....	<b>29</b>
<b>I. La cohorte EPICE</b> .....	<b>29</b>
1. Population.....	29
2. Unités de soins.....	29
3. Recueil de données.....	29
<b>II. Définitions de notre population d'étude</b> .....	<b>31</b>
<b>III. Définition des variables étudiées</b> .....	<b>31</b>
1. Définition de la CPN.....	31
2. Définition de la DBP.....	31
3. Caractéristiques néonatales.....	32
<b>IV. Description de la CPN dans la cohorte EPICE</b> .....	<b>33</b>
1. Taux de CPN dans la cohorte EPICE.....	33
2. Description des modalités de prescription de CPN.....	35
<b>III. Description de la DBP dans la cohorte EPICE</b> .....	<b>37</b>
<b>Partie III : 1<sup>ère</sup> partie du travail – Identification des déterminants de la CPN</b> .....	<b>38</b>
<b>I. Particularités méthodologiques</b> .....	<b>38</b>
1. Définition des pratiques « Evidence Based ».....	38
2. Lien entre enfants et unité de soins.....	40
3. Analyses statistiques.....	41
<b>II. Résultats</b> .....	<b>43</b>
1. Exploration des caractéristiques néonatales liées à la prescription de CPN.....	43
2. Association entre les pratiques « Evidence Based » et la prescription de CPN.....	48

<b>III. Discussion.....</b>	<b>49</b>
1. Biais de mesure .....	49
2. Biais de sélection .....	52
3. Biais de confusion .....	53
4. Points forts .....	53
5. Validité externe .....	54
<b>Partie IV : 2<sup>ème</sup> partie du travail – Quelles sont les pratiques qui peuvent permettre d’obtenir un faible usage de CPN sans augmentation de survenue de DBP .....</b>	<b>69</b>
<b>I. Particularités méthodologiques.....</b>	<b>69</b>
1. Population .....	69
2. Définition des pratiques .....	70
3. Analyses statistiques .....	71
<b>II. Résultats .....</b>	<b>73</b>
1. Description de la population 3 .....	73
2. Classification hiérarchique des unités de soins .....	75
3. Caractéristiques néonatales dans les 3 clusters .....	76
4. Différences de pratiques dans les 3 clusters .....	78
5. Politique d’usage restreint de CPN et risque de DBP .....	79
<b>III. Discussion.....</b>	<b>80</b>
1. Biais de mesure .....	80
2. Biais de Sélection.....	83
3. Biais de confusion .....	84
4. Points forts .....	84
5. Validité Externe.....	84
<b>Partie V : Synthèse du travail et perspectives de travail.....</b>	<b>95</b>
<b>I. Synthèse des résultats .....</b>	<b>95</b>
<b>II. Perspectives.....</b>	<b>96</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>98</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>99</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>104</b>
<b>Annexe 1. Questionnaire de recueil des données néonatales EPICE.....</b>	<b>104</b>
<b>Annexe 2. Questionnaire de recueil des données relatives aux unités de soin EPICE ..</b>	<b>110</b>
<b>Annexe 3. Construction du score de visite parentale par M. Cuttini et al. ....</b>	<b>126</b>
<b>Annexe 4. Résumé de la présentation faite aux JFRN sur le devenir à 2 ans après CPN .....</b>	<b>128</b>
<b>Annexe 5. Fiche de projet de recherche pour l’analyse du devenir neurodéveloppement à 5 ans des enfants de la cohort EPICE, dans le cadre du projet SHIPS.....</b>	<b>129</b>
<b>Annexe 6 : Fiche résumé pour le service de l’utilisation précoce d’hémisuccinate d’hydrocortisone pour prévenir la DBP, selon l’étude PREMILOC.....</b>	<b>131</b>
<b>Annexe 7. Fiche de recueil de données pour l’étude en cours dans le service sur l’utilisation de l’hémisuccinate d’hydrocortisone en réanimation néonatale au CHU de Lille.....</b>	<b>132</b>

## Résumé

**Contexte :** La Dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est la principale morbidité respiratoire chez l'enfant né grand prématuré. La corticothérapie postnatale (CPN) est une thérapeutique utilisée pour limiter la survenue de DBP, mais les types de corticoïdes utilisés sont variés, et n'ont pas tous les mêmes effets connus ou démontrés. Par ailleurs, ils sont pourvoyeurs d'effets indésirables à court terme, tels que l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie, la perforation digestive. A long terme, les inquiétudes portent sur le risque neurodéveloppemental, avec un risque accru de paralysie cérébrale chez les enfants traités par dexaméthasone.

### **Objectifs :**

Les objectifs de notre travail étaient les suivants :

- Décrire les taux de DBP en Europe chez les grands prématurés les plus à risque
- Décrire les modalités de prescription de la CPN et en explorer les déterminants
- Évaluer les conséquences d'une politique de réduction d'utilisation de la CPN sur les taux de DBP.

**Méthode :** Nous avons inclus tous les enfants nés entre 24SA et 29SA+6 jours pris en charge dans les unités de soins participants à la cohorte EPICE dans 19 régions de 11 pays d'Europe. D'abord, nous avons décrit l'utilisation de la corticothérapie postnatale en Europe, et recherché les facteurs périnataux associés à cette prescription, par régression logistique. Nous avons étudié l'usage de CPN dans les unités de soins, en fonction de leur politique d'usage, grâce à un modèle hiérarchique mixte.

Dans un second temps, nous avons recherché s'il était possible d'avoir à la fois un usage restreint de CPN et un taux bas de DBP. Pour cela, nous avons réalisé une classification hiérarchique des unités de soins en fonction de leur taux de DBP et de CPN. Nous avons recherché des pratiques pouvant expliquer les différents clusters observés.

Nous avons également étudié plus directement le lien entre la politique d'usage de CPN, et la survenue de dysplasie bronchopulmonaire, grâce à un modèle hiérarchique mixte.

**Résultats :** Parmi les 4096 enfants inclus dans notre étude, 13,9% recevaient une CPN systémique à visée respiratoire. Cette utilisation variait en fonction des régions, de 3,1% dans le Nord du Portugal, à 49,4% en Saarland, Allemagne. Parmi les 3504 enfants vivants à 36 semaines d'âge corrigé, 26,5% avaient une DBP, avec un taux variant de 12,1% dans la région de Lazio en Italie, à 47,3% dans la région du Nord du Royaume Unis.

Le petit âge gestationnel, le sexe masculin, le petit poids pour l'âge gestationnel, la ventilation mécanique, et le recours à un traitement médical pour le canal artériel étaient significativement associés à l'utilisation de CPN. Par ailleurs, l'usage de CPN était moindre dans les unités de soins avec une politique d'usage restreint de CPN, même chez les enfants les plus à risque d'en recevoir (OR= 0,27 IC95% [0,17 -0,51]).

Nous avons identifié 3 clusters d'unités de soin en fonction de leur taux d'utilisation de CPN et de DBP, parmi lesquels un cluster d'unités qui parvenaient à un taux restreint combiné de CPN et de DBP. Nous avons montré que la mortalité n'était pas différente entre les 3 clusters ( $p=0,88$ ). En revanche, les unités qui parviennent à un moindre taux de DBP sans un usage important de CPN sont également des unités qui favorisent une prise en charge respiratoire initiale moins agressive, telle la prise en charge initiale par CPAP (45,3%, versus 28,1% et 34,5% dans les 2 autres clusters,  $p=0,016$ ).

Enfin, nous avons montré qu'une politique restrictive de CPN n'était pas associée à un risque accru de DBP (OR=0.68, IC95% [0.45-1.03],  $p=0.07$ ).

**Conclusion** : Ces résultats montrent que l'utilisation de la CPN est hétérogène en Europe, et ne repose pas uniquement sur les caractéristiques néonatales. Les politiques d'utilisation de CPN ont un rôle à jouer, avec notamment le développement de pratiques de prise en charge respiratoire moins invasives, pour éviter le recours à une CPN sans pour autant augmenter le risque de mortalité ou de DBP.

Mots-clés : grand prématuré, corticothérapie postnatale, dysplasie bronchopulmonaire, cohorte, Europe

## Abstract

**Context:** Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) is the main respiratory morbidity for preterm infants. Postnatal corticosteroids (PNC) are used to limit BPD occurrence. Type of corticosteroids varies, they don't all have the same demonstrated effects. Besides, they provide adverse effects, such as arterial hypertension, hyperglycaemia, digestive perforation, hypertrophic cardiomyopathy. In the long term, concerns relate to neurodevelopmental impairment, with an increased risk of cerebral palsy in infants treated by dexamethasone.

**Objectives:** The objectives of our study were the following:

- To describe BPD rate in Europe in very preterm infants more at risk
- To describe the modality of PNC prescription and explore their determinants
- To evaluate consequences of a policy of restricted PNC use on BPD rates.

**Methods:** We included all the infants born between 24WG and 29WS+6 days admitted in NICUs participating in the EPICE cohort, in 19 regions of 11 countries in Europe. First, we described the use of PNC in Europe, and searched for perinatal factors associated with this prescription, by logistic regression. We studied the use of PNC in the NICUs, depending on the policy of use, with a hierarchical mixed model.

Second, we identified units with both low PNC use and BPD occurrence. We did a hierarchical classification of NICUs according to their PNC use and BPD rates. We searched for practices that could explain the observed clusters. We also directly analyse the association between a restrictive policy for PNC use, and BPD occurrence, with a hierarchical mixed model.

**Results:** Among the 4096 infants included, 13.9% received systemic PNC to treat BPD. This use varied among regions, from 3.1% in the North of Portugal, to 49.4% in Saarland, Germany. Among 3504 infants alive at 36 weeks corrected age, 26.5% had BPD, with rates from 12.1% in Lazio, Italy, to 47.3% in the Northern region of UK.

Gestational age, male sex, small for gestational age, mechanical ventilation and medical treatment of persistent ductus arteriosus were significantly associated with PNC use. Furthermore, PNC use was reduced in NICUs with a restrictive policy for PNC use, even in infants at higher risk of receiving them (OR= 0.27 IC95% [0.17 – 0.51]).

We identified 3 clusters of NICUs according to their PNC and BPD rates. One cluster had both a low rate of PNC use and BPD occurrence. We showed that mortality was not different between the 3 clusters (p=0.88). On the other hand, NICUs with low PNC use and low BPD rates were NICUs that seemed to favour an initial less invasive respiratory care, such as CPAP (45.3% versus 28.1% and 34.5% in the other 2 clusters, p=0.016).

Finally, we showed that a restrictive policy for PNC use was not associated with higher risk of BDP (OR=0.68, IC95% [0.45 – 1.03] p=0.07).

**Conclusion:** our results show that PNC use is heterogenous in Europe, and does not only rely on perinatal risk factors. Policies about PNC use have a role to play, with the development of non-invasive respiratory practices, to avoid PNC use without increasing BPD risk.

## Abréviations

CA : canal artériel

CPAP : Continuous positive airway pression / Pression positive continue

CPN : Corticothérapie Postnatale

DBP : Dysplasie bronchopulmonaire

FiO<sub>2</sub> : Fraction inspirée en Oxygène

IC95% : intervalle de confiance à 95%

OR : Odds ratio

PPAG : Petit poids pour l'âge gestationnel

RCIU : Retard de croissance intra utérin

RPM : Rupture prématurée des membranes

SA : Semaines d'aménorrhée

SaO<sub>2</sub> : Saturation en oxygène

## Valorisation scientifique

### Publications issues de ce travail scientifique :

#### Publication issue du travail de master :

**Nuytten A**, Behal H, Duhamel A, Jarreau PH, Mazela J, Milligan D, Gortner L, Piedvache A, Zeitlin J, Truffert P, EPICE Research group. Evidence-based Neonatal Unit Practices and Determinants of Postnatal Corticosteroid-Use in Preterm below 30 Weeks GA in Europe. A Population-Based Cohort Study. PLoS One. 2017 Jan 23;12(1):e0170234

#### Publication issue du travail de thèse:

**Nuytten A**, Behal H, Duhamel A, Jarreau P, -H, Torchin H, Milligan D, Maier R, F, Zemlin M, Zeitlin J, Truffert P: Postnatal Corticosteroids Policy for Very Preterm Infants and Bronchopulmonary Dysplasia. Neonatology 2020. doi: 10.1159/000507195

### Communications en congrès ou journées scientifiques :

Journées francophones de recherche en néonatalogie (JFRN) – Paris, décembre 2015  
Communication orale : Évaluation des déterminants de la prescription de corticothérapie postnatale en Europe chez les prématurés nés avant 30 SA. Étude de cohorte EPICE

Groupe d'étude en néonatalogie Ile de France (GEN-IDF) – Paris, novembre 2016  
Communication orale : Pathologies respiratoires et RCIU – données épidémiologiques

Société française de pédiatrie (SFP) – Marseille mai 2017  
Communication orale à la cession des lauréats : Corticothérapie postnatale en Europe chez les prématurés de moins de 30SA, déterminants et pratiques

Journées francophones de recherche en néonatalogie (JFRN) – Paris, décembre 2018  
Communication orale : Peut-on réduire le taux de corticothérapie postnatale sans augmenter celui de dysplasie bronchopulmonaire ? (Cohorte EPICE)

## Financement

L'initiation de ce travail a été réalisée pendant mon année de Master 2, qui a été financée grâce à la bourse de recherche de la Société Française de Pédiatrie (année 2014 - 2015).

Le projet EPICE a été financé par :

- Le 7<sup>ème</sup> programme de l'union Européenne ([FP7/2007-2013) sous la bourse n°259882.
- La France :
  - Institut français de recherche en santé publique, ministère de la santé, institut national pour la santé et la recherche, l'institut de recherche contre le cancer, et fond de solidarité national pour l'autonomie
  - Bourse ANR-11-EQPX-0038 de l'agence nationale pour la recherche à travers le programme d'investissement dans le futur Equipex, et la fondation PremUp
- La Pologne
  - Allocation de bourse 2012- 2015 du ministère de la science et de l'éducation supérieur, pour la recherche internationale
- Suède
  - Stockholm County Council (ALF-project and Clinical Research Appointment
  - Département de néonatalogie de l'hôpital universitaire Karolinska
- Royaume Unis
  - Financement pour le suivi national du réseau néonatal des régions East Midlands et Yorkshire et Humber

## Liste des tableaux et figures

### Liste des tableaux

Tableau 1. Les différentes définitions de la DBP dans la littérature

Tableau 2. Modalités de prescription des différents types de corticoïdes en postnatal

Tableau 3. Caractéristiques périnatales de la population 1 (enfants inclus versus enfants avec donnée manquante sur CPN)

Tableau 4. Analyse univariée de la prescription de CPN en fonction des caractéristiques néonatales.

Tableau 5. Association entre caractéristiques néonatales et CPN, analyse multivariée

Tableau 6. Association entre le respect des recommandations de D.Sweet et la prescription de CPN

Tableau 7. Association entre une politique de non usage de CPN et la prescription de CPN

Tableau 8. Association entre les unités de prise en charge optimale et la prescription de CPN

Tableau 9. Caractéristiques périnatales des 3126 enfants nés entre 24+0 et 29+6SA inclus dans la classification hiérarchique (et comparaison avec les enfants exclus)

Tableau 10. Mortalité et caractéristiques périnatales dans les clusters d'unités de soins.

Tableau 11. Pratiques de prise en charge respiratoire dans les clusters d'unités de soins. (Population 3 – données individuelles agrégées au niveau unité).

Tableau 12. Pratiques de soins de développement dans les 3 clusters (Données au niveau unités)

### Liste des figures

Figure 1. Diagramme de Flux

Figure 2. Taux de prescription de CPN selon les régions de la cohorte EPICE

Figure 3. Type de corticoïdes utilisés selon les régions de la cohorte EPICE

Figure 4. Taux de DBP selon les régions de la cohorte EPICE

Figure 5. Taux de prescription de CPN selon les régions de la cohorte EPICE dans le tercile à haut risque de recevoir une CPN.

Figure 6. Classification hiérarchique des unités de soins en fonction de leur taux de prescription de CPN et d'incidence de DBP

## Introduction

La corticothérapie postnatale (CPN) a été utilisée depuis les années 1980 pour faciliter l'extubation et améliorer le devenir respiratoire des grands prématurés.

Depuis 40 ans, les connaissances scientifiques relatives à l'efficacité des corticoïdes ont évolué. Aux données d'efficacitées se sont ajoutées des données d'effets indésirables entrant dans la balance bénéfice risque. Efficace pour limiter la dysplasie bronchopulmonaire (DBP), principale morbidité respiratoire de la prématurité, la CPN est associée à des inquiétudes concernant le neuro développement des enfants, avec des risques accrus de paralysie cérébrale décrits dans les essais cliniques randomisés. L'évolution des connaissances a amené à modifier les recommandations liées à ce traitement.

En parallèle, la population néonatale elle-même a évolué, avec l'usage de plus en plus étendu de la corticothérapie anténatale, ainsi que l'apparition du surfactant exogène. La dysplasie bronchopulmonaire décrite aujourd'hui semble différente de celle décrite initialement en 1967 par Northway (Northway et al. 1967).

La cohorte Européenne EPICE (European Perinatal Intensive Care in Europe) est une étude de cohorte en population qui a pour but d'explorer l'intégration de l'Evidence Based Medicine dans la prise en charge des grands prématurés dans 19 régions de 11 pays de l'Union Européenne. Nous avons grâce à cette cohorte l'opportunité d'explorer les taux de DBP en Europe, les modalités d'utilisation de la CPN et les déterminants de sa prescription ainsi que l'interaction entre le degré de prescription de CPN et le taux de DBP. Nous avons restreint notre population analysée aux enfants nés entre 24 et 29 semaines d'âge gestationnel, la survenue de DBP devenant plus rare à partir de 30 semaines.

Les objectifs de notre travail étaient les suivants :

- Décrire les taux de DBP en Europe chez les grands prématurés les plus à risque
- Décrire les modalités de prescription de la CPN et en explorer les déterminants
- Évaluer les conséquences d'une politique de réduction d'utilisation de la CPN sur les taux de DBP.

Les hypothèses de départ étaient les suivantes :

- La prescription de la CPN reste importante mais peut présenter des variations entre pays et unités
- Une politique explicite d'usage restreint peut réduire l'utilisation de CPN à gravité égale des patients

- Une réduction de la prescription de CPN pourrait s'accompagner d'une augmentation des taux de DBP

## Partie I : Contexte scientifique

### I. La dysplasie bronchopulmonaire

#### 1. Histoire et définitions

La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est évoquée en 1967 par Northway et al, comme séquelle respiratoire de la prématurité. Il l'observe particulièrement chez des enfants ayant présentés une maladie des membranes hyalines sévère ayant nécessité une ventilation mécanique associée à une oxygénothérapie importante (80 à 100% de fraction inspiré en oxygène (FiO<sub>2</sub>)). Il décrit une association de lésions radiologiques et histologiques, en incriminant entre autre la toxicité de l'oxygène et de la ventilation mécanique (Northway et al. 1967).

Une première définition de la DBP est proposée en 1978, comme une oxygénodépendance à 28jours de vie associée à des lésions radiologiques (National Heart, Lung, and Blood Institute. Division of Lung Diseases, 1978).

En 1988, Shennan et al proposent de prendre en compte le statut respiratoire à 36 semaines d'aménorrhée (SA) en âge corrigé, qui permettrait de mieux prédire la pathologie pulmonaire à l'âge de 2 ans (Shennan et al. 1988).

Depuis ces premières descriptions et définitions de DBP, les thérapeutiques et la population prise en charge ont évolué. La corticothérapie anténatale a démontré son efficacité pour diminuer l'incidence de la maladie des membranes hyalines (1994; Crowley 1995). Son efficacité, par extension, sur la DBP est néanmoins débattue.

Le surfactant, utilisé depuis les années 1990, a fondamentalement changé la prise en charge de la maladie des membranes hyalines. Son effet sur la DBP est également controversé (Soll et al. 1990; Bahadue et Soll 2012).

L'évolution vers une maladie respiratoire chronique des enfants prématurés n'a cependant pas disparue, mais la DBP décrite par Northway semble avoir évolué, et est aujourd'hui décrite comme une « nouvelle DBP ». Elle survient chez des enfants n'ayant pas toujours eu une pathologie respiratoire sévère initiale.

L'évolution de la DBP a mené à une modification de sa définition. Hines et al. résume en 2017 l'évolution de ces définitions, et leurs usages dans la littérature (Hines et al. 2017).

Tableau 1 : les différentes définitions de la DBP dans la littérature (d'après Hines et al, 2017 (Hines et al. 2017))

Référence	Population	
Northway (Northway et al. 1967)	Prématurés ayant présentés une maladie des membranes hyaline sévère ayant nécessité une ventilation mécanique agressive et une oxygénothérapie importante. Évolution vers pathologie pulmonaire avec anomalies radiologiques et histologiques.	
Shennan (Shennan et al. 1988)	Prématurés de moins de 1500g ayant besoin d'oxygène à 36SA	
National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) (Jobe et Bancalari 2001)	Si AG <32SA évalué à 36SA ou retour au à domicile si avant 36SA	Si AG ≥ 32SA évalué à 56 jours de vie, ou au retour à domicile si avant J56
	<p>O<sub>2</sub> &gt;21% pendant au moins 28 jours, ET</p> <p>DBP légère : AA</p> <p>DBP modérée : 21% &lt; FiO<sub>2</sub> &lt; 30%</p> <p>DBP sévère : FiO<sub>2</sub> ≥ 30% et/ou ventilation en pression positive</p>	
Walsh (Walsh et al. 2004)	<p>Prématurés entre 500 et 1250g à la naissance, évaluation à 36SA</p> <p>AA : pas de DBP</p> <p>21% &lt; FiO<sub>2</sub> &lt; 30% : test de sevrage en O<sub>2</sub> si SaO<sub>2</sub> &gt; 90% en AA : pas de DBP</p> <p>si échec du test de sevrage, ou si FiO<sub>2</sub> ≥ 30%, ou si ventilation à pression positive : DBP</p>	

## 2. Physiopathologie et facteurs de risque

La « nouvelle DBP », ne survient pas toujours après une maladie des membranes hyalines sévère, comme décrite initialement par Northway. Elle peut apparaître secondairement, quelques jours après une phase de « lune de miel » qui peut suivre une maladie des membranes hyalines jugulée par l'usage adapté du surfactant. Ces enfants n'ont pas toujours été exposés à une ventilation mécanique agressive ou une oxygénothérapie importante, les 2 principaux facteurs physiopathogéniques incriminés historiquement dans la DBP.

D'autres mécanismes physiopathogéniques sont alors décrits. L'inflammation pulmonaire peut être favorisée par un contexte infectieux : chorioamniotite, ou infection secondaire. L'œdème pulmonaire peut également être à l'origine d'une inflammation et d'un remaniement pulmonaire, en cas par exemple de canal artériel ouvert, ou de surcharge hydro sodée (Bancalari et al. 2003).

L'immatunité et le retard de croissance sont également des facteurs de risques évoqués de DBP (Egreteau et al. 2001).

## 3. Épidémiologie de la dysplasie bronchopulmonaire

L'incidence de la DBP rapportée dans la littérature varie largement.

La variation d'incidence peut être en partie expliquée par les différentes définitions utilisées pour la DBP.

En 2015, une étude montre que le taux de DBP chez des enfants nés entre 23SA et 28SA varie en fonction de la définition choisie. Sur 765 enfants vivants à 36SA, la DBP est diagnostiquée chez 40.8% des enfants si on utilise la définition de Shennan, chez 58.6% des enfants si on utilise la définition du NICHD, à 32.0% des enfants avec la définition « physiologique » de Walsh (Poindexter et al. 2015).

Par ailleurs, l'hétérogénéité de l'épidémiologie de la DBP peut être en partie due aux cibles de saturation et aux limites d'alarmes, qui peuvent différer selon les centres (Stensvold et Saugstad 2019).

En 2004, Walsh et al montrent que l'incidence de la DBP varie au sein même des unités de soins, si un test de réduction en oxygène est réalisé pour les enfants recevant moins de 30% de FiO<sub>2</sub>. La réalisation de ce test permet d'abaisser en moyenne de 10% de taux de DBP mesuré,

par rapport à la définition basée uniquement sur le support ventilation et la FiO<sub>2</sub>, sans regarder au plus près les saturations effectives des enfants à 36SA (Walsh et al. 2004).

La définition physiologique proposée par Walsh, étant plus précise concernant les cibles de SaO<sub>2</sub> et les conditions d'évaluation, semble plus appropriée pour standardiser le critère de jugement « DBP » en recherche. Cependant, elle reste plus difficile à mettre en pratique, et n'était utilisée que dans 6% des 628 études recensés dans l'étude de Hines (Hines et al. 2017). Ces difficultés sont aussi rencontrées dans les études à large échelle ou en population.

Le taux de DBP varie d'un pays, d'une région, voire d'un centre à l'autre.

Dans la cohorte suédoise Express, 73% des enfants nés avant 27SA et vivants à 1 an avaient développé une DBP (toute sévérité confondue), 25% une DBP sévère (EXPRESS Group 2010).

Dans la cohorte britannique EPICURE 2, 68% des enfants nés avant 27SA survivants à la sortie d'hospitalisation avaient une DBP, 41% une DBP sévère (Costeloe et al. 2012).

En France, la cohorte en population EPIPAGE 2 montre chez les enfants nés entre 23SA et 26SA un taux de dysplasie sévère de 25.6%. Ce taux diminue à 4.6% chez les 27SA-31SA (Ancel P et al. 2015). A noter que dans ces 3 études de cohorte, c'est la définition du NICHD qui est utilisée, les différences de taux observées ne sont donc pas expliquées par une différence de définition dans ce cas.

En Europe, la cohorte MOSAIC en 2003 concernait 9 des 11 pays de la cohorte EPICE. Elle recensait des taux de DBP allant de 10.2% à 24.8% en fonction des régions, chez des enfants nés avant 32SA (Gortner et al. 2011).

Enfin, l'âge gestationnel est également un paramètre majeur à prendre en compte pour interpréter des données épidémiologiques concernant la DBP. En effet, l'immaturation est un des facteurs de risque le plus important de DBP (Egreteau et al. 2001), en témoignent ces cohortes en population, dans lesquelles le taux de DBP décroît avec l'AG (EXPRESS Group 2010; Costeloe et al. 2012; Ancel P et al. 2015).

## II. La corticothérapie postnatale

### 1. État des connaissances sur la corticothérapie postnatale

En raison de la part inflammatoire dans la physiologie de la DBP, l'utilisation thérapeutique de corticoïdes par voie systémique a été considérée à partir des années 80.

La prescription de CPN culminait à la fin des années 90, allant jusqu'à 25% pour la dexaméthasone chez des enfants nés avant 32SA en 1998 (Yoder et al. 2009).

Un des premiers essais cliniques randomisés étudiant la dexaméthasone à visée respiratoire a été publié en 1985 (Avery et al. 1985), et de nombreuses autres études ont suivi.

Elles font l'objet de méta- analyses mises à jour régulièrement. Une première méta analyse porte sur l'utilisation précoce (<8jours) de corticothérapie systémique pour prévenir la DBP chez les prématurés (Doyle et al. 2017a). Une autre méta analyse porte sur l'utilisation tardive (>7jours) de corticothérapie systémique pour prévenir la DBP chez les prématurés (Doyle et al. 2017b). Ces méta analyses portent sur des études concernant la dexaméthasone principalement, mais également l'hémisuccinate d'hydrocortisone. Elles concluent à l'efficacité de la corticothérapie postnatale (CPN) pour faciliter l'extubation et réduire la survenue de DBP, sans modifier la survie. Des effets indésirables sont également décrits :

- À court terme : hyperglycémie, hypertension artérielle, cardiomyopathie hypertrophique, perforation digestive et saignement gastro intestinal.
- A plus long terme, il y a un risque accru d'altération du neurodéveloppement, avec notamment un risque de paralysie cérébrale après utilisation de dexaméthasone. Ce risque semble d'autant plus important que la dexaméthasone est utilisée précocement et dans la première semaine de vie (Doyle et al. 2017a).

La piste de la prévention de la DBP par administration précoce d'hémisuccinate d'hydrocortisone, a également été explorée. Elle pourrait être une alternative avec moins d'effets indésirables, notamment parce que sa demi vie est plus courte, et son interaction avec les récepteurs minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes est différente par rapport à la dexaméthasone. Ces hypothèses de moindre toxicité neurologiques sont initialement avancées à partir de cohortes rétrospectives d'enfants nés entre 1993 et 1997, au sein desquelles il ressort que les enfants traités par dexaméthasone ont plus souvent des besoins scolaires spécifiques par rapport aux enfants traités par hydrocortisone, ou non traités (Heide-Jalving et al. 2003;

Karemaker et al. 2006). Des essais randomisés ont explorés depuis 2004 l'efficacité de l'hémisuccinate d'hydrocortisone précoce pour prévenir la DBP, et sont synthétisés dans 2 méta-analyses récentes (Morris et al. 2019; Shaffer et al. 2019). Débutée dans les 48 premières heures de vie, l'hydrocortisone améliore la survie, la survie sans DBP et la fermeture du canal artériel. Cependant elle est associée à un excès de risque de perforation digestive, particulièrement si elle est associée à l'indométhacine, ainsi qu'une augmentation du risque d'infection secondaire (Morris et al. 2019; Shaffer et al. 2019). La question du neurodéveloppement reste importante. L'étude PREMILOC, avec un suivi à 2 ans des enfants inclus, en montre pas de différence significative en termes de développement à 2 ans (Baud et al. 2016). Parmi les 3 autres études reprises dans ces méta analyses, celle de Bonsante n'avait pas de suivi à long terme (Bonsante et al. 2007). L'étude de Peltoniemi réalise un suivi à 2 ans ne mettant pas en évidence de différence de neurodéveloppement, cependant les effectifs restreints sont à risque de manque de puissance (Peltoniemi et al. 2009). Le suivi à 6 ans de cette étude montre des besoins de kinésithérapie plus importants chez les enfants ayant reçu l'hydrocortisone. Cependant il existe un risque de biais important dans cette étude de suivi (risque de perte de comparabilité des groupes et défaut d'ajustement) (Peltoniemi et al. 2016). Enfin, l'étude de Watterberg avec un suivi à 2 ans ne montre pas de différence de neurodéveloppement, voire une diminution du déficit intellectuel sévère chez les enfants traités. Un manque de puissance est probable également (Watterberg et al. 2007). D'autres études incluant un suivi à plus long terme restent nécessaires. L'utilisation de l'hémisuccinate d'hydrocortisone pour améliorer la survie sans dysplasie n'est pas à ce jour recommandée de manière systématique (Jefferies 2012; Sweet et al. 2019).

La prescription de bétaméthasone pour traiter la DBP est réalisée dans l'hypothèse d'une moindre toxicité neurologique, évoquée dans la corticothérapie anténatale (Baud et al. 1999). Elle n'a cependant jamais été testée dans la prévention ou le traitement de la DBP, ni sur le versant du développement à long terme.

## 2. Recommandations d'utilisation de la CPN

Suite à ces constatations, des recommandations ont émergé à l'échelle nationale et internationale.

En 2010, des recommandations françaises sont publiées par l'Afssaps. Elles restreignent l'indication de corticothérapie postnatale exclusivement aux enfants dépendants de ventilation mécanique, après 3 semaines de vie et plusieurs échecs d'extubation (Jarreau et al. 2010).

En 2012 les recommandations canadiennes (Jefferies 2012) déconseillent l'utilisation précoce de CPN, durant la première semaine de vie. En cas de besoin, elles recommandent la dexaméthasone, à faible dose, en cure la plus courte possible, chez des enfants à haut risque de DBP, a fortiori des enfants en ventilation mécanique. En 2012, avant l'étude PREMILOC, ces recommandations ne préconisaient pas l'usage d'hydrocortisone pour prévenir la DBP.

En 2019, D.Sweet met à jour les recommandations européennes sur la prise en charge respiratoire des enfants prématurés. D'après ces recommandations, une cure courte à dose faible de dexaméthasone devrait être considérée pour faciliter l'extubation chez les enfants qui restent sous ventilation mécanique après 1 à 2 semaines de vie (Sweet et al. 2019). Les auteurs ne se prononcent pas quant à l'utilisation d'hémisuccinate d'hydrocortisone précoce en prévention de la DBP.

## 3. Épidémiologie de l'utilisation de la CPN

Dans la cohorte européenne MOSAIC (Models of Organising Access to Intensive Care for very preterm births), 13,9% des enfants nés entre 24SA et 31SA%6 jours recevaient une corticothérapie postnatale. Les modalités de prescription n'étaient pas précisées. Il y avait des variations en fonction des régions, avec au minimum 4,2% de CPN dans le Trent aux Royaumes Unis, et au maximum 35,1% en Pologne (Gortner et al. 2011).

En 2011 en France, dans la cohorte EPIPAGE, 23,8% des enfants nés entre 22SA et 26SA, et 4,6% des enfants nés entre 27SA et 31SA recevaient une CPN (Ancel P et al. 2015). Les modalités d'utilisation de CPN ne sont pas décrites non plus dans cette étude de cohorte, que ce soit le type de corticoïde utilisé, la dose ou la durée.

### III. La cohorte EPICE

Le projet EPICE (European Perinatal Intensive Care in Europe) est une étude de cohorte en population qui a pour but d'explorer l'intégration de l'Evidence Based Medicine dans la prise en charge des grands prématurés en Europe dans 19 régions de 11 pays de l'Union Européenne.

La cohorte incluait toutes les naissances survenant entre 22 SA et 31SA inclus, ayant lieux dans toutes les unités de maternité des 10 régions participantes. Les inclusions ont débuté en mars 2011, et ont duré un an, sauf en France, où l'inclusion a duré 6 mois.

Plus de 10 000 naissances, dont 8000 naissances vivantes, étaient incluses dans l'étude. Il y avait 6792 enfants sortant à domicile, et 4424 enfants participant au suivi à 2 ans.

Afin de pouvoir explorer le lien entre les pratiques et les évènements survenant au cours de la prise en charge de ces enfants prématurés, des questionnaires envoyés aux unités de soins ont permis de recueillir de nombreuses données sur leurs caractéristiques organisationnelles, ainsi que leur pratiques, leurs protocoles, leurs habitudes de prise en charge. Ces questionnaires sont fournis en annexes 1 et 2. Les données recueillies sont nombreuses, tant sur le plan individuel qu'au niveau des unités. C'est ce qui contribue à l'originalité et à l'ampleur de la cohorte EPICE, cette analyse de cohorte, en lien avec des pratiques et des organisations de soins.

Cette grande cohorte en population permet de mettre à jour l'épidémiologie Européenne périnatale concernant la prématurité, sa mortalité, et les possibles morbidités associées, mais également de les mettre en relation avec des pratiques, ce qui fait l'originalité de ce projet à grande échelle. Ce projet a permis de mettre en évidence par exemple que des pratiques « evidence based » étaient associées avec une moindre mortalité (Risk Ratio 0.72, 95% CI95% [0.60 to 0.87]) (Zeitlin et al. 2016).

A 2 ans, des questionnaires ont été envoyés aux parents pour recueillir des informations sur le devenir de leur enfant, à partir d'évaluations parentale. Le but était d'évaluer le développement moteur et cognitif à 2 ans d'âge corrigé.

## IV. Objectifs du travail doctoral

### 1. État des lieux de la DBP et de la prescription de CPN dans la cohorte EPICE

En premier lieu dans ce travail, nous décrivons l'usage de CPN dans la cohorte EPICE, ainsi que les incidences de DBP chez les survivants à 36SA selon les régions incluses dans l'étude.

### 2. 1<sup>ère</sup> partie : Étude des déterminants de la prescription de CPN ?

La question soulevée dans la première partie de ce travail est la suivante : Quels sont les déterminants de la CPN, et est-ce que des pratiques « Evidence Based » permettent de réduire l'utilisation de CPN chez les prématurés nés avant 30SA ?

Pour y répondre, nous avons recherché les caractéristiques périnatales associées à un risque accru de recevoir une CPN. A partir de ces facteurs identifiés, nous avons pu classer notre population en fonction du risque de recevoir une CPN, afin d'identifier les enfants les plus sévères.

Concernant les pratiques, nous voulions étudier si des pratiques « evidence based » permettaient de restreindre l'usage de la CPN. Un des enjeux de cette partie a été de définir des pratiques « evidence based ».

Ce premier travail, initié en master 2, a été poursuivi en début de thèse et a fait l'objet d'une publication en janvier 2017 dans la revue PlosOne (revue de rang B).

### 3. 2<sup>ème</sup> partie : Peut-on réduire l'utilisation de CPN sans pour autant augmenter la survenue de DBP ?

La deuxième partie de ce travail se concentrait sur la question suivante : peut-on réduire son utilisation de CPN sans pour autant augmenter la survenue de DBP ? Et si oui, y a-t-il des pratiques qui permettraient cela ?

Pour répondre à cette question, nous avons d'abord réalisé une classification hiérarchique des unités de soins en fonction de leur utilisation de CPN et de leur taux de survenue de DBP.

Ensuite, nous voulions rechercher les différences de pratiques pouvant expliquer la possibilité de restreindre à la fois l'utilisation de la CPN et la survenue de CPN. Nous voulions explorer

les politiques de prise en charge respiratoire précoce mais également les politiques liées à des pratiques de soins de développement.

Enfin, nous avons étudié si une politique d'usage restreint de CPN était directement associée à la survenue de DBP.

Ce deuxième travail a fait l'objet d'une publication en juin 2020 dans la revue Neonatology (revue de rang B)

## Partie II : Généralités méthodologiques, et description de la CPN et de la DBP dans la cohorte EPICE

### I. La cohorte EPICE

#### 1. Population

Elle incluait toutes les naissances survenant avant 32SA. L'inclusion débutait en 2011 et durait un an, sauf en France pour laquelle la période d'inclusion était de 6 mois. Les régions participantes étaient les Flandres en Belgique ; la région Est au Danemark ; l'Estonie (tout le pays) ; la Bourgogne, le Nord et l'Ile de France en France ; Hesse et Saarland en Allemagne ; Emilia-Romagna, Lazio et Marche en Italie ; La region Est et Centrale au Pays-Bas ; Wielkopolska en Pologne ; la région Nord et Lisbonne au Portugal ; l'East Midlands, le Nord, et le Yorkshire et Humber au Royaume Uni ; et Stockholm en Suède. Plus de 850 000 naissances ont eu lieu dans ces régions en 2011.

#### 2. Unités de soins

Toutes les unités de soin prenant en charge des enfants nés avant 32SA dans les régions participantes étaient incluses pour recueillir les données individuelles néonatales des enfants. Le projet EPICE comptait 266 unités participantes.

Seules les unités enregistrant plus de 10 admissions de grands prématurés par an étaient incluses pour répondre au questionnaire unité, concernant les politiques, pratiques, et caractéristiques organisationnelles. Un total de 135 unités de soins néonataux, sur les 266 unités participant au projet EPICE, étaient incluses pour répondre au questionnaire unité. Le taux de réponse était de 99% (134/135).

#### 3. Recueil de données

Deux questionnaires structurés et standardisés, développés par le groupe de travail EPICE, étaient utilisés dans chaque région. Ils étaient traduits en Italie et en France, et utilisés en anglais dans les autres pays. Ils ont été testés avec des néonatalogues en dehors des régions d'étude.

Un premier questionnaire recueillait les données individuelles néonatales à partir des dossiers médicaux et obstétricaux. Dans certaines régions, le recueil des données faisait partie de processus préexistants qui ont été modifiés pour intégrer les variables de EPICE. En France,

l'étude EPICE incluait 3 régions de l'étude nationale EPIPAGE 2 (Ancel et al. 2014). Les enfants étaient suivis jusqu'à la sortie.

Un second questionnaire recueillait les données sur les caractéristiques et les pratiques des unités de soins néonataux. Les questionnaires étaient envoyés au chef de service par courrier ou courriel. Le questionnaire pouvait être rempli après consultation de plusieurs membres de l'unité. Les données sur les caractéristiques structurelles de l'unité (niveau de soin), sur son activité, sur les protocoles et les pratiques relatives à certaines interventions médicales, sur les décisions éthiques, sur les processus de décision et sur le suivi de la qualité des soins étaient recueillies.

Le projet était coordonné par l'unité INSERM 1153 (PY Ancel, J Zeitlin Paris).

Les comités d'éthique de chaque région et/ou hôpital ont approuvé le projet, comme il est requis dans la législation nationale. L'étude européenne était également approuvée par le comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) et la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

## II. Définitions de notre population d'étude

Nous avons choisi de restreindre notre analyse chez les enfants nés entre 24 SA et 29 SA+6 jours admis en unité de soins néonataux. Les enfants mort-nés, ou décédés en salle de naissance étaient exclus (figure 1 – population 1)

Nous avons exclu les enfants nés avant 24SA, en raison de la très forte mortalité dans cette population (78% de mortalité dans la cohorte EPICE, n=119), ainsi que des politiques de prise en charge active variables selon les régions.

Nous avons également exclu les enfants nés à 30SA et 31SA, car bien que plus nombreux, ils sont à faible risque de DBP et donc de recours à la CPN (1,6% dans la cohorte EPICE, n=55). De plus, c'est une population à moindre risque d'altération du neurodéveloppement par rapport aux enfants nés plus prématurément (Larroque et al. 2008).

Les enfants nés entre 24SA et 29SA+6jours, admis en unités de soins, et survivants à 36SA étaient inclus pour la description de l'incidence de la DBP dans la cohorte EPICE (figure 1 – population 2)

## III. Définition des variables étudiées

### 1. Définition de la CPN

Dans la première partie du travail, nous étudions la prescription et les facteurs de risque de recevoir une CPN. Notre critère de jugement principal était la prescription d'une corticothérapie postnatale systémique pour traiter la DBP. Cette variable était renseignée dans le questionnaire individuel, qui posait la question suivante : L'enfant a-t-il reçu une corticothérapie systémique pour traiter la DBP ?

Les informations concernant la dose initiale, la date de début, le type de corticostéroïde utilisé et la durée de corticothérapie étaient également recueillies.

### 2. Définition de la DBP

Dans la deuxième partie du travail, le critère de jugement était la DBP chez les survivants à 36SA. Elle était définie par la nécessité d'un support ventilatoire (pouvant aller des lunettes nasales à la ventilation mécaniques) à 36 semaines d'âge corrigé, avec une Fio2 pouvant aller de 21% à 100%. Cela correspond à la définition de DBP modérée à sévère selon la NICHD (Jobe et Bancalari 2001).

La DBP sévère n'était pas utilisée comme critère de jugement principal, mais était une variable décrite. Elle était définie par un soutient ventilatoire à pression positive à 36 semaines d'âge corrigé, et/ou une  $FiO_2 \geq 30\%$  (Jobe et Bancalari 2001).

### 3. Caractéristiques néonatales

L'âge gestationnel était défini en fonction de la date des dernières règles maternelles, ou d'une échographie de datation précoce, pratique de routine dans les régions participant à l'étude.

Le petit poids pour l'âge gestationnel (PPAG) était défini à partir des données de la cohorte. L'enfant était classé en fonction de son poids de naissance : <10ème percentile, du 10 au 25ème percentile, et au-delà du 25ème percentile.

On considérait qu'il y avait une toxémie gravidique si la grossesse était marquée par une pré-éclampsie, une éclampsie, ou un HELLP syndrome.

La corticothérapie anténatale était définie par l'administration d'au moins une injection de corticostéroïde en anténatal.

La rupture prématurée des membranes (RPM) était définie comme la rupture des membranes plus de 12h avant le début du travail.

Un enfant était considéré comme inborn s'il était né dans un niveau de soin adapté à son terme. Le statut respiratoire de l'enfant à 36 semaines d'âge corrigé était renseigné : le support ventilatoire (aucun, ou support ventilatoire allant des lunettes nasales simples jusqu'à la ventilation mécanique), ainsi que la  $FiO_2$  administrée. Ces données nous permettaient de définir précisément le statut de l'enfant en termes de DBP à 36 semaines d'âge corrigé.

La variable ventilation mécanique était positive si l'enfant recevait à un moment de son hospitalisation une ventilation mécanique. L'âge à l'initiation et la durée n'influaient pas cette variable. La variable surfactant était considéré comme positive si l'enfant recevait du surfactant, sans préciser le timing.

#### IV. Description de la CPN dans la cohorte EPICE

##### 1. Taux de CPN dans la cohorte EPICE

La cohorte EPICE comprenait 10 329 enfants nés entre 22 et 31 SA +6 jours. Parmi les 7637 enfants admis en néonatalogie, 4096 étaient nés entre 24 et 29SA + 6 jours (Figure 1 – Population 1).

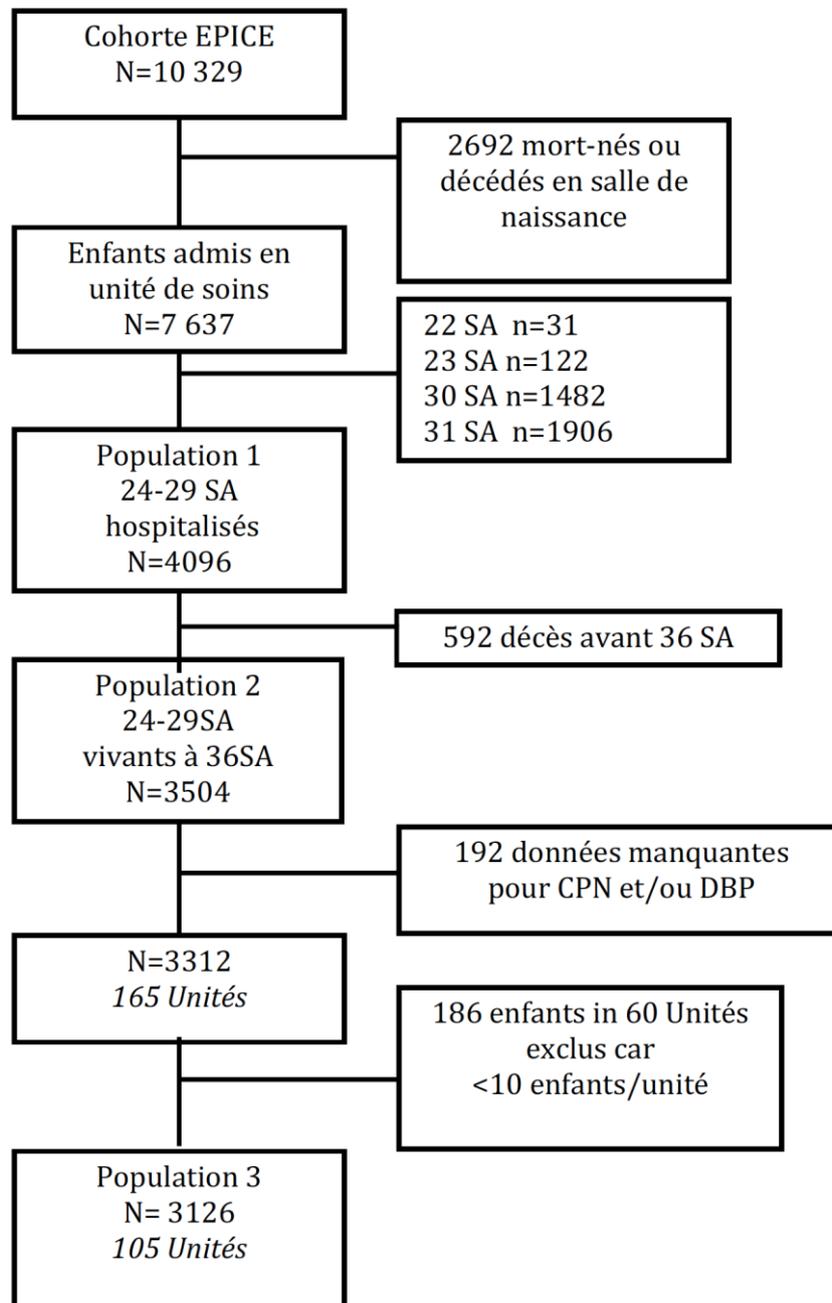


Figure 1 – Diagramme de Flux

Parmi les inclus, 545 enfants avaient reçu une CPN systémique pour traiter la DBP (13,9% IC 95% [12,9% - 15,0%]). La donnée concernant la CPN était manquante pour 179 enfants (2%).

La prescription de CPN décroît avec l'augmentation de l'âge gestationnel, allant de 37,2% à 24SA, à 3,9% à 29SA.

Les pratiques étaient variables en fonction des régions. Le taux de CPN allait de 3,1% (n=5/162) dans le Nord du Portugal, à 49,4% (n=39/79) en Saarland, Allemagne (Figure 2).

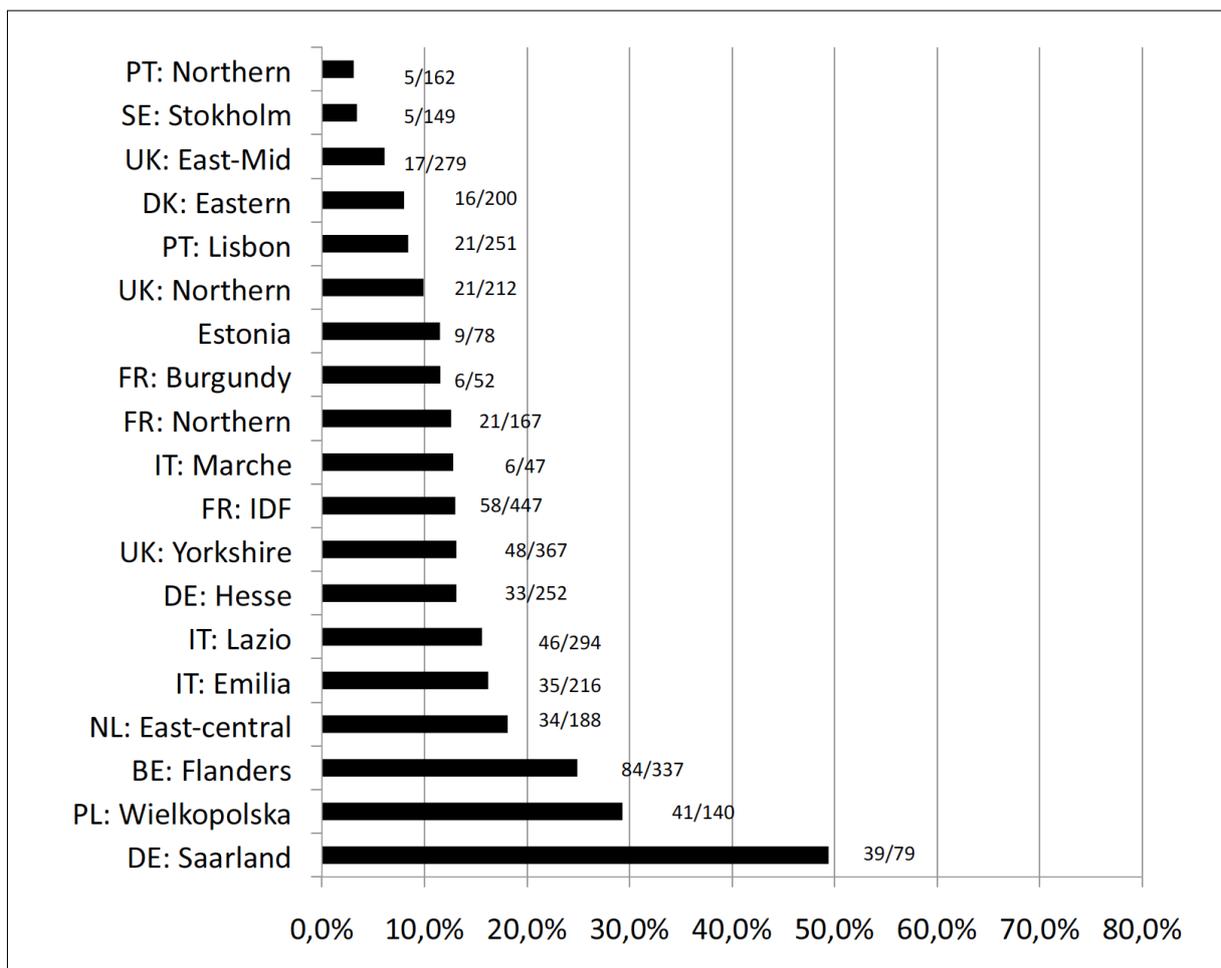


Figure 2. Taux de prescription de CPN selon les régions de la cohorte EPICE

IT : Italie. DE : Allemagne ; FR : France ; PL : Pologne ; BE : Belgique ; PT : Portugal ; SE : Suède ; DK : Danemark ; NL : Pays-Bas ; UK : Royaume-Unis.

## 2. Description des modalités de prescription de CPN

Chez les enfants recevant une CPN, la dexaméthasone était utilisée dans 36,9% des cas, l'hydrocortisone dans 34,8% des cas, la bétaméthasone dans 14,4% des cas. L'utilisation était mixte dans 11,2% des cas, et autre dans 2,7% des cas. Le tableau 2 reprend les caractéristiques de prescription des différents types de corticoïdes : dose initiale (mg/kg/j), âge de début (jour), durée (jour) et âge gestationnel moyen d'utilisation. Pour la durée, nous avons exclu les enfants ayant reçu une CPN pour une autre raison que le traitement de la DBP.

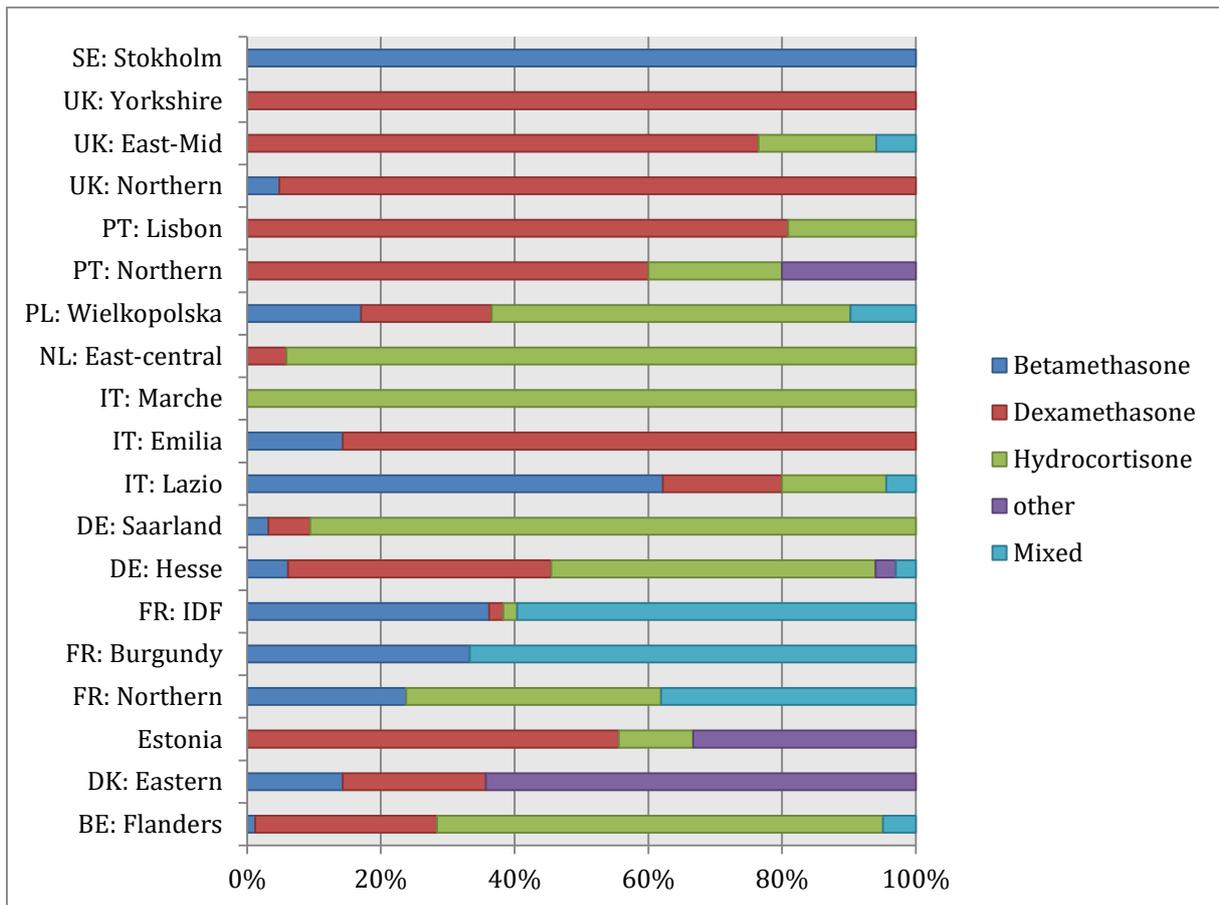
Parmi les enfants ayant reçu de la dexaméthasone, 25% l'avaient reçu avant 15 jours de vie.

**Tableau 2.** Modalités de prescription des différents types de corticoïdes en postnatal.

	Dexaméthasone N= 195	Hydrocortisone N=184	Bétaméthasone N=76
Dose initiale (mg/kg/j)	N=134	N=158	N=71
med (Q1-Q3)	0,2 (0,15-0,5)	4,0 (1,7-5)	0,2 (0,1-0,3)
Age de début (j)	N=186	N=173	N=74
med (Q1-Q3)	24 (15-37)	12 (6-20)	21 (15-29)
Durée (j)*	N=143	N=133	N=45
med (Q1-Q3)	10 (6-20)	21 (11-29)	7 (4-12)
Age gestationnel (SA)			
moy (ds)	25,6 (1,4)	26,0 (1,6)	26,5 (1,6)

\* Les enfants ayant reçu des corticoïdes pour une autre raison que le traitement de la dysplasie bronchopulmonaire sont exclus.

Le type de corticoïde utilisé en fonction des régions était très variable. La région de Stockholm, en Suède utilisait exclusivement de la bétaméthasone, le Yorkshire au Royaume-Uni de la dexaméthasone, et la région de Marche en Italie, de l'hydrocortisone. Certaines autres régions utilisaient les 3 types de corticoïdes, dans des proportions variables (figure 3).



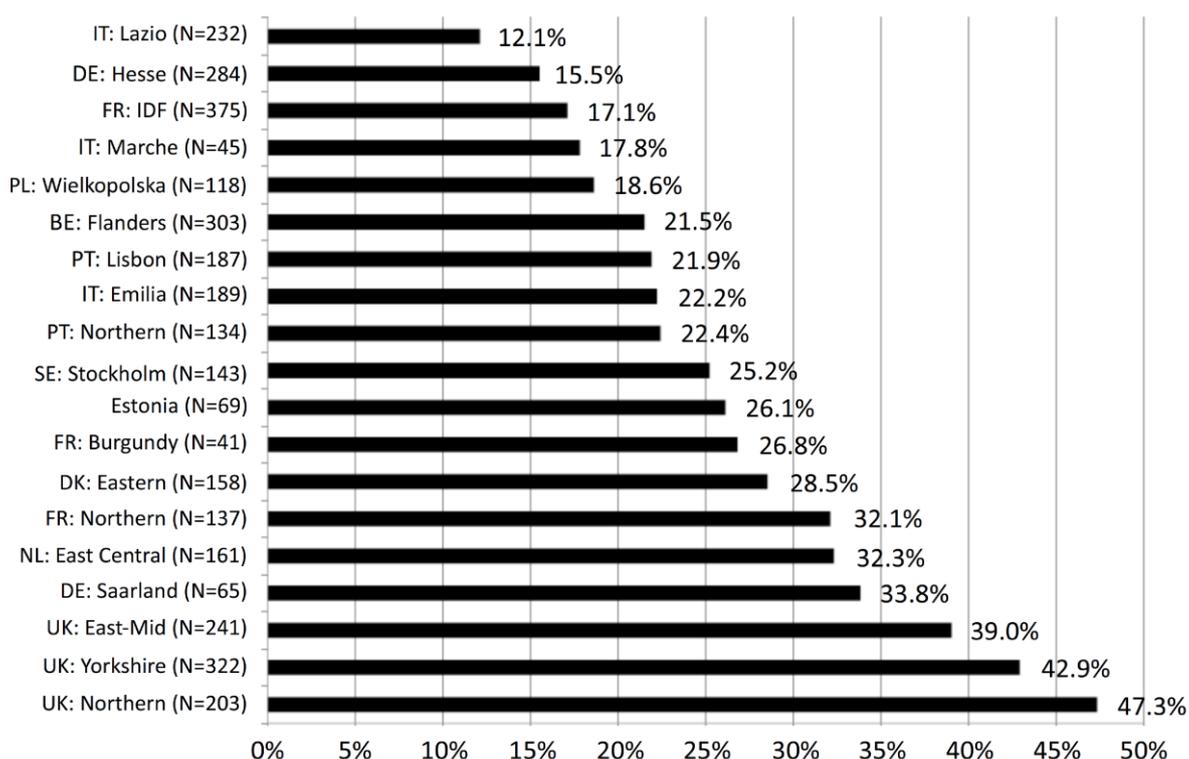
**Figure 3.** Type de corticoïdes utilisés selon les régions de la cohorte EPICE.

IT : Italie. DE : Allemagne ; FR : France ; PL : Pologne ; BE : Belgique ; PT : Portugal ; SE : Suède ; DK : Danemark ; NL : Pays-Bas ; UK : Royaume-Unis.

### III. Description de la DBP dans la cohorte EPICE

Dans la cohorte EPICE, 4096 enfants nés entre 24+0 et 29+6 SA étaient admis en unités de soins. On comptait 592 décès (14.4%) avant 36 semaines d'âge corrigé. Il y avait alors 3504 enfants vivants à 36SA (Figure 1, population 2). Il y avait 97 enfants pour lesquels la donnée sur la DBP était manquante.

Le taux de DBP était de 26,5% (IC95% 25,0% - 28,0%), avec de grandes variations selon les régions. Le taux de DBP le plus bas était de 12,1% dans la région de Lazio en Italie, et le taux de plus élevé était de 47,3% dans la région du Nord du Royaume Unis (figure 4).



**Figure 4.** Taux de DBP selon les régions de la cohorte EPICE

IT : Italie. DE : Allemagne ; FR : France ; PL : Pologne ; BE : Belgique ; PT : Portugal ; SE : Suède ; DK : Danemark ; NL : Pays-Bas ; UK : Royaume-Unis.

Parmi les 901 enfants ayant une DBP, 384 (soit 42.6%) avaient une DBP définie comme sévère, ce qui correspondait à taux global de DBP sévère de 12,0% (IC95% 10,9% - 13,2%) (384/3194, 310 données manquantes à propos de la sévérité de la DBP chez les 3504 survivants à 36SA).

## Partie III : 1<sup>ère</sup> partie du travail – Identification des déterminants de la CPN

Cette première partie de réflexion et d'analyse a été réalisée au cours de mon année de master 2. La finalisation de ce travail sous forme d'article publié dans PlosOne a été réalisée au début de ma thèse d'université. Néanmoins, nous tenions à présenter ces résultats dans la thèse, car ils représentent la première partie d'une réflexion, à laquelle le travail réalisé lors de la thèse d'université fait suite.

### I. Particularités méthodologiques

#### 1. Définition des pratiques « Evidence Based »

Nous voulions évaluer l'hypothèse selon laquelle les unités ayant des pratiques qui reposent sur l'evidence based medicine prescrivaient moins de CPN. Une des difficultés était de définir ce que nous appelions des pratiques « evidence based ». Nous avons abordé cette idée grâce à 3 approches différentes.

##### *a. 1<sup>ère</sup> approche : selon les recommandations européennes de 2010*

Une première approche correspondait aux recommandations européennes de Sweet et al. parues en 2010 (Sweet et al. 2010). L'utilisation du surfactant, un médicament administré en intratrachéal, pour favoriser la maturation pulmonaire chez le prématuré, était une intervention bien codifiée. Nous avons considéré que les recommandations étaient appliquées si l'unité déclarait que tous les enfants nés à 24SA et 25SA recevaient du surfactant en systématique, et si les enfants âgés de moins de 30SA recevaient du surfactant s'ils étaient intubés en salle de naissance. Cela nous permettait de classer les unités en « sweet + » ou « sweet - »

Cette définition était réalisée à partir des données déclaratives du questionnaire concernant les pratiques des unités de soin.

##### *b. 2<sup>ème</sup> approche : selon la politique d'usage de CPN*

Dans les questionnaires des unités de soin, les questions suivantes étaient formulées :

Dans votre unité, la Corticothérapie postnatale est-elle utilisée chez les enfants de moins de 32SA pour :

- Prévenir la DBP ?
- Traiter la DBP ?

Les réponses pouvaient être : Oui / Non (ou circonstances exceptionnelles) / Pas de politique (décision dépendante du praticien en charge).

Nous avons défini que les unités avaient une politique d'usage restreint de CPN si elles avaient répondu « non (ou circonstances exceptionnelles) » à ces deux questions. Nous considérons qu'avoir une politique d'usage restreint de CPN à des situations exceptionnelles relevait de l'Evidence Based Medicine, étant donné les connaissances scientifiques relatives à cette thérapeutique, et les recommandations internationales qui préconisent toutes un usage restreint à son minimum (Committee on Fetus and Newborn 2002; Newborn 2010).

### *c. 3<sup>ème</sup> approche : définition des unités « evidence based »*

Une troisième approche reposait sur la création d'une variable composite « Evidence Based Interventions » (EBI) qui a été utilisée dans d'autres travaux pour EPICE (Zeitlin et al. 2016). Cette variable était créée pour chaque enfant. Un enfant était considéré comme ayant eu une prise en charge optimale par différentes interventions, fondées sur les preuves, si les critères suivants étaient réunis :

- L'enfant était né dans une unité de taille adaptée. C'est à dire une unité faisant au moins 20 admissions de grand prématuré par an. Pour les enfants nés avant 28SA, les unités devaient réaliser au moins 30 admissions de grands prématurés par an (organisation de soin optimale).
- Sa température à l'admission en unité de soin était supérieure à 36° (prévention de l'hypothermie).
- Il avait reçu une cure de corticothérapie anténatale (optimisation de la maturation fœtale).
- Pour les enfants nés avant 28SA : l'enfant avait reçu soit du surfactant prophylactique, soit une ventilation par CPAP précoce (prise en charge respiratoire optimale).

Au niveau individuel, les enfants de la cohorte étaient classés « EBI+ » si les 4 interventions citées plus haut étaient réalisées. Si au moins une intervention n'était pas réalisée, il était classé « EBI- ».

Ensuite, au niveau unité, nous avons classé les unités de soin en fonction de leur taux d'enfants « EBI+ ». L'unité était considérée comme « optimale » si au moins 75% des enfants de cette unité étaient « EBI+ ».

Nous avons réalisé ce classement des unités en prenant en compte tous les enfants admis en néonatalogie de la cohorte, nés entre 22SA et 31SA+6j. Nous avons exclu de ce classement les unités dans lesquelles il y avait moins de 20 admissions, ainsi que les unités pour lesquelles il y avait moins de 20 enfants avec la donnée EBI renseignée. Nous avons fait ce choix pour ne pas classer une unité selon un taux d'EBI+ peu robuste en raison du faible nombre d'enfants.

Il est important de noter que cette troisième définition ne repose que sur les données néonatales individuelles, permettant ensuite de classer les unités.

## 2. Lien entre enfants et unité de soins

Pour les deux premières approches, il était nécessaire de lier les données néonatales, recueillies par questionnaire néonatal individuel, aux données des unités, recueillies par un questionnaire unité.

Il était possible qu'un enfant naisse dans une unité de soin, puis soit rapidement transféré vers une autre unité pour une prise en charge adaptée. Nous avons codé pour chaque enfant la variable « unité des 48 heures », qui correspondait à l'unité dans laquelle l'enfant avait passé pour la première fois 48 heures consécutives. Cela correspondait à l'unité de niveau de soin adapté à l'état de l'enfant.

Afin de valider le fait que l'unité des 48 heures était bien l'unité liée à la prescription de CPN, nous avons vérifié que les enfants qui ayant reçu une CPN, l'avaient bien reçu dans l'unité des 48 heures.

Sur les 545 enfants ayant reçu une CPN, 493 l'avaient reçu dans « l'unité des 48 heures », 24 l'avaient reçu dans une autre unité, et on ne pouvait vérifier le lieu pour 28 enfants pour lesquels l'âge à la première dose de CPN était manquant.

Étant donné que la CPN était bien liée à l'unité des 48 heures dans plus de 95% des cas renseignés, nous avons validé le fait de relier l'enfant à l'unité des 48 heures pour faire le lien entre le critère de jugement (la CPN), néonatal, et l'exposition, représentée par les pratiques liées à l'unité des 48h. Cela nous permettait de ne pas exclure les enfants ayant été transférés.

Les 24 enfants qui n'avaient pas reçu la CPN dans l'unité des 48 heures étaient exclus des analyses des 2 premières définitions (« Sweet » et « politique d'usage restreint »), car elles nécessitaient de lier le questionnaire néonatal au questionnaire unité. Pour 6% des enfants ayant reçu une CPN on ne connaissait pas l'unité dans laquelle ils l'avaient reçue. Nous avons réalisé une analyse de sensibilité, avec et sans ces enfants. Les résultats n'étaient pas modifiés. Nous avons conservé ces enfants pour la suite des analyses.

### 3. Analyses statistiques

Notre stratégie d'analyse était la suivante :

- Dans un premier temps nous avons analysé les caractéristiques néonatales associées à la prescription de CPN, les considérant alors comme des facteurs de risque de CPN
- Nous avons ensuite calculé une probabilité individuelle de recevoir une CPN à partir de ces caractéristiques
- A partir de cette probabilité calculée pour chaque enfant, nous les classons en terciles de risque de recevoir une CPN, afin d'identifier les enfants les plus à risque.
- Enfin nous avons étudié l'association entre les pratiques « evidence based » et la prescription individuelle de CPN. Ceci s'est fait au niveau de toute notre cohorte puis dans le tercile à haut risque de recevoir une CPN.

#### *a. Analyses descriptives et comparatives*

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et la déviation standard en cas de loi normale et pour la médiane et les quartiles dans le cas contraire. La normalité des distributions a été testée par le test de Shapiro-Wilk.

Pour étudier la liaison entre la variable à expliquer (CPN oui/non) et les caractéristiques néonatales, nous avons tout d'abord utilisé des analyses univariées. Pour les variables qualitatives nous avons utilisé le test du chi 2. Pour les variables quantitatives nous avons utilisé un test de Student si la variable suivait une loi normale, ou un test de Mann-Whitney dans le cas contraire.

Pour déterminer un sous ensemble de variables explicatives de la CPN, nous avons utilisé une régression logistique multivariée pas à pas descendante. Les variables sélectionnées étaient

celles ayant un niveau de significativité  $<0,2$  dans les analyses univariées. Pour les variables quantitatives, l'hypothèse de log linéarité du modèle logistique a été étudiée en utilisant les quartiles. La stabilité du sous-modèle sélectionné a été évaluée par la méthode du bootstrap (Sauerbrei 1999). Dans cette méthode, on réalise N tirages au sort avec remise (ici 1000) de l'échantillon initial. La régression logistique pas à pas descendante est réalisée sur chaque échantillon bootstrap. L'inclusion d'une variable dans le modèle final est confirmée si la variable candidate est sélectionnée dans au moins 80% de ces 1000 analyses.

#### *b. Calcul de la probabilité de CPN*

Nous avons calculé pour chaque enfant la probabilité de recevoir une CPN à l'aide du modèle logistique précédent. Nous avons ensuite stratifié notre population en trois terciles de risque de recevoir une CPN. Cela nous permettait d'isoler une sous population plus à risque de recevoir une CPN.

#### *c. Analyse de la prescription en CPN en fonction des pratiques « Evidence Based »*

Nous avons ensuite analysé la prescription de CPN en fonction des pratiques. Nous avons utilisé un modèle mixte hiérarchique prenant en compte le fait qu'il y ait deux niveaux : un niveau patient (CPN et variables d'ajustement) et un niveau unité (pratique « Evidence based »). Nous avons ajusté sur les variables néonatales liées à la CPN (âge gestationnel, sexe, petit poids pour l'âge gestationnel, ventilation mécanique et traitement médicamenteux du canal artériel). Cette analyse a été réalisée à l'aide du modèle mixte généralisé (variable à expliquer "CPN", les autres variables étant des variables explicatives). Ce modèle permet de prendre en compte la corrélation existant entre les individus appartenant à une même unité.

## II. Résultats

### 1. Exploration des caractéristiques néonatales liées à la prescription de CPN

#### a. Description de la population 1

Le tableau 3 reprend les principales caractéristiques de notre population, et les compare à celles des enfants dont la donnée sur la CPN n'était pas disponible. Les enfants pour lesquels la variable CPN n'était pas disponible étaient plus immatures et plus petits que les enfants inclus, avec une fréquence plus importante de PPAG.

**Tableau 3.** Caractéristiques périnatales de la population 1 (enfants inclus versus enfants avec donnée manquante sur CPN)

Variable	Enfants inclus		Donnée manquante pour la CPN		p
	N= 3917		N=179		
	Moyenne (ds)		Moyenne (ds)		
Age gestationnel (semaines)	27,1 (1,6)		26,7 (1,7)		0,0007
Poids de naissance (g)	1105 (278)		908 (288)		<0,0001
	<b>n/N</b>	<b>%</b>	<b>n/N</b>	<b>%</b>	
Age gestationnel					
28-29 SA	1896/3917	48	72/179	40	0,004
26-27 SA	1276/3917	33	55/179	31	
24-25 SA	748/3917	19	52/179	29	
Sexe masculin	2139/3917	55	90/179	50	0,25
Grossesse multiple	1173/3917	30	39/179	22	0,02
Poids de naissance					
>25 <sup>ème</sup> p	2940/3917	75	121/179	68	<0,0001
10-25 <sup>ème</sup> p	614/3917	16	24/179	13	
PPAG <10 <sup>ème</sup> p	363/3917	9	34/179	19	
Toxémie gravidique	558/3871	14	24/145	17	0,48
RPM	981/3859	25	40/144	28	0,52
Césarienne	2551/3892	66	119/172	69	0,33
Apgar <7 à 5min	837/3644	23	44/150	29	0,07
Corticothérapie anténatale	3465/3884	89	147/172	85	0,12
Surfactant	2983/3910	76	85/102	83	0,10
Ventilation mécanique	3030/3907	78	131/156	84	0,06
AINS pour traiter CA	1110/3899	28	13/66	20	0,12
Corticothérapie postnatale	545 /3917	14	-		

PPAG : petit pour l'âge gestationnel. RPM : Rupture prématurée des membranes. AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens. CA : Canal artériel

#### *b. Caractéristiques néonatales associées à une prescription de CPN*

Les caractéristiques néonatales liées à la CPN étaient d'abord analysées en analyse univariée. Les résultats sont présentés dans le tableau 4. Les variables associées à la CPN avec un  $p < 0,2$  étaient l'âge gestationnel, le petit poids pour l'âge gestationnel, le sexe masculin, la césarienne, le score d'Apgar à 5min, la rupture prématurée des membranes (RPM), la présence d'une toxémie gravidique, le traitement par AINS pour fermer un canal artériel persistant, et le recours à la ventilation mécanique. Ces variables étaient utilisées pour l'ajustement de l'analyse multivariée.

**Tableau 4.** Analyse univariée de la prescription de CPN en fonction des caractéristiques néonatales.

Caractéristique néonatale		n/N	CPN %	p
Age gestationnel				
	28-29 SA	99/1893	5,2	
	26-27 SA	204/1276	16,0	
	24-25 SA	242/748	32,4	<0,0001
PPAG				
	>25 <sup>ème</sup> p	356/2940	12,1	<0,0001
	10-25 <sup>ème</sup> p	110/614	17,9	
	<10 <sup>ème</sup> p	79/363	21,8	
Sexe				
	Féminin	210/1778	11,8	0,001
	Masculin	335/2139	15,7	
Grossesse multiple				
	Singleton	392/2744	14,3	0,30
	Multiple	153/1173	13,0	
RPM				
	Non	413/2878	14,4	0,12
	Oui	121/981	12,3	
Toxémie gravidique				
	Non	448/3312	13,5	0,16
	Oui	88/559	15,7	
CAN				
	Non	62/419	14,8	0,62
	Oui	482/3465	13,9	
Césarienne				
	Non	208/1341	15,5	0,03
	Oui	332/2551	13,0	
Apgar à 5min <7				
	Non	343/2807	12,2	<0,0001
	Oui	150/837	17,9	
Traitements				
Surfactant				
	Non	36/927	3,9	<0,0001
	Oui	509/2983	17,1	
Ventilation mécanique				
	Non	10/877	1,1	<0,0001
	Oui	534/3030	17,6	
AINS pour traiter CA				
	Non	273/2789	9,8	<0,0001
	Oui	271/1110	24,4	

Les 5 variables néonatales liées à la CPN après ajustement étaient le petit âge gestationnel, le petit poids pour l'âge gestationnel, le sexe masculin, le recours à une ventilation mécanique, et le fait d'être traité par AINS pour fermeture du canal artériel. Les risques associés de CPN, présentés par un Odd Ratio sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5. Association entre caractéristiques néonatales et CPN, analyse multivariée

	OR simple	IC 95%	OR Ajusté *	IC 95%	p
Age gestationnel					
28-29 SA	1	-	1	-	
26-27 SA	3,4	2,7 – 4,4	2,5	1,9 – 3,3	<0,0001
24-25 SA	8,7	6,7 – 11,2	5,6	4,1 – 7,5	<0,0001
Poids de naissance					
>25 <sup>ème</sup> p	1	-	1	-	
10-25 <sup>ème</sup> p	1,6	1,3 – 2,0	1,4	1,1 – 1,9	0,006
PPAG <10 <sup>ème</sup> p	2,0	1,5 – 2,7	2,1	1,5 – 3,0	<0,0001
Sexe masculin	1,4	1,2 – 1,7	1,4	1,1 – 1,8	0,001
Ventilation mécanique	18,5	9,9 – 34,8	7,7	3,8 – 15,8	<0,0001
AINS pour traiter CA persistant	3,0	2,5 – 3,6	1,8	1,5 – 2,3	<0,0001

\*OR ajusté sur âge gestationnel, PPAG, sexe, RPM, toxémie gravidique, césarienne, Apgar, surfactant, ventilation mécanique, traitement du CA par AINS

### *c. Calcul de probabilité de recevoir une CPN et terciles de risque*

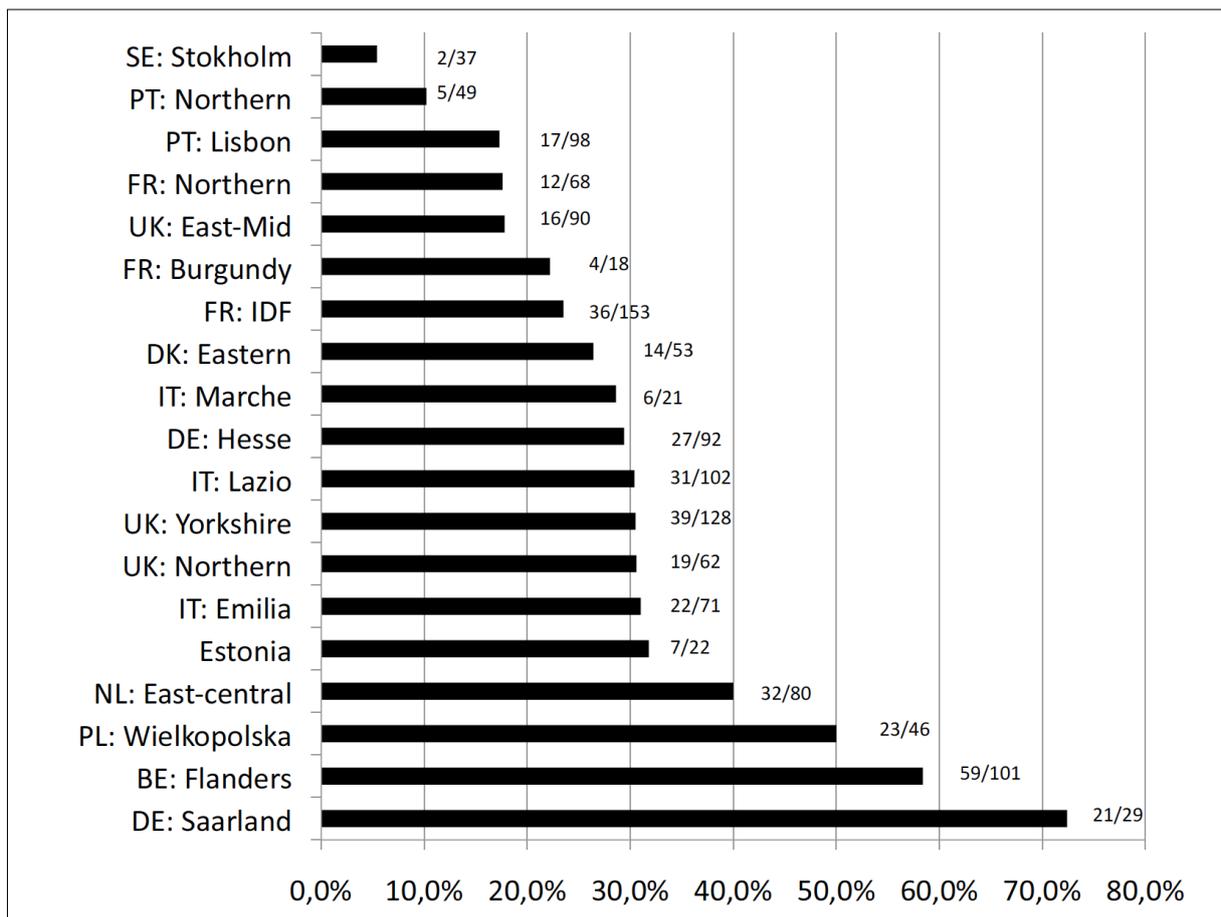
Nous avons utilisé les 5 facteurs néonataux significativement liés à la CPN, que sont l'âge gestationnel, le petit poids pour l'âge gestationnel, le sexe, la ventilation mécanique, et le traitement médicamenteux du canal artériel persistant, pour calculer pour chaque enfant une probabilité attendue de recevoir une CPN.

Nous avons stratifié notre population en 3 terciles selon cette probabilité de recevoir une CPN. Dans le premier tercile (probabilité de CPN <5,5%), seulement 2,4% (n=30/1267) des enfants recevaient une CPN. Dans le deuxième tercile (probabilité comprise entre 5,5% et 17,0%), 9,3% des enfants recevaient une CPN (n=121/1302). Dans le troisième tercile, comprenant les enfants les plus à risque de CPN (probabilité allant de 17% à 66%), 29,7% des enfants recevaient une CPN (n=392/1320).

*d. Prescription de CPN chez les enfants les plus à risque (tercile à haut risque)*

La prescription de CPN était plus hétérogène dans cette sous-population (figure 5).

Certaines régions parvenaient à prescrire peu de CPN, même chez les enfants plus sévères. C'est le cas par exemple de la région de Stockholm, Suède, qui en prescrivait dans 5,4% des cas (n=2/37), contrairement à la Saarland, Allemagne, qui en prescrivait dans 72,4% des cas (21/29) ou encore dans les Flandres (Belgique) dans 58,4% des cas (n=59/101).



**Figure 5** : Taux de prescription de CPN selon les régions de la cohorte EPICE dans le tercile à haut risque de recevoir une CPN.

IT : Italie. DE : Allemagne ; FR : France ; PL : Pologne ; BE : Belgique ; PT : Portugal ; SE : Suède ; DK : Danemark ; NL : Pays-Bas ; UK : Royaume-Unis.

Cette hétérogénéité de prescription chez les enfants les plus à risque soutient l'hypothèse selon laquelle les caractéristiques néonatales ne suffisent pas à expliquer l'utilisation de CPN. C'est pourquoi nous avons exploré ensuite l'association entre des pratiques « Evidence Based » et la prescription de CPN.

## 2. Association entre les pratiques « Evidence Based » et la prescription de CPN

Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre les pratiques qui suivent les recommandations et Sweet en 2010 et la prescription de CPN ni entre le fait que l'unité soit classée comme « optimale », et la prescription de CPN.

Le risque de recevoir une CPN était significativement diminué par une politique d'usage restreint de CPN (OR= 0.29 IC 95% [0.17 – 0.50]). Ce résultat persistait dans le tercile des enfants à haut risque de recevoir une CPN (OR= 0.29 IC 95% [0.17 – 0.51]).

Les tableaux 5, 6 et 7 résument les associations de risque entre pratiques et CPN. Les Odds Ratios étaient ajustés sur l'âge gestationnel, le petit poids pour l'âge gestationnel, le sexe, le traitement du canal artériel par AINS, et la ventilation mécanique.

**Tableau 6.** Association entre le respect des recommandations de D.Sweet et la prescription de CPN

Pratique	Chez tous les 24-29SA			Dans le tercile à haut risque de CPN		
	OR aj*	IC 95%	p	OR aj*	IC 95%	p
Sweet	0,91	0,40 – 2,07	0,83	0,82	0,34 – 1,97	0,65

OR ajusté sur âge gestationnel, petit poids pour l'âge gestationnel, sexe, ventilation mécanique, traitement du CA par AINS.

**Tableau 7.** Association entre une politique de non usage de CPN et la prescription de CPN

Pratique	Chez tous les 24-29SA			Dans le tercile à haut risque de CPN		
	OR aj*	IC 95%	p	OR aj*	IC 95%	p
Politique d'usage restreint	0,29	0,17 – 0,50	<0,0001	0,29	0,17 – 0,51	<0,0001

OR ajusté sur âge gestationnel, petit poids pour l'âge gestationnel, sexe, ventilation mécanique, traitement du CA par AINS.

**Tableau 8.** Association entre les unités de prise en charge optimale et la prescription de CPN

Pratique	Chez tous les 24-29SA			Dans le tercile à haut risque de CPN		
	OR aj*	IC 95%	p	OR aj*	IC 95%	p
Unité « optimale »	0,96	0,51 – 1,80	0,90	1,07	0,98 – 1,16	0,12

OR ajusté sur âge gestationnel, petit poids pour l'âge gestationnel, sexe, ventilation mécanique, traitement du CA par AINS.

### III. Discussion

Cette première analyse nous a permis d'identifier 5 facteurs de risque d'utilisation de la CPN : le petit âge gestationnel, le petit poids pour l'âge gestationnel, le sexe masculin, la ventilation mécanique, et le traitement du canal artériel persistant par AINS. Cependant, les caractéristiques néonatales sont insuffisantes pour expliquer l'hétérogénéité des pratiques. Nous avons exploré différentes pratiques s'approchant de l'evidence based medicine pour évaluer leur association avec la prescription de CPN. Une politique formalisée d'usage restreint de CPN dans les unités de soins permettait de réduire significativement son utilisation.

#### 1. Biais de mesure

Les variables individuelles étaient recueillies de manière prospective à partir d'un cahier de recueil de donnée standardisé.

Notre définition de la CPN permettait d'être assuré qu'elle avait été utilisée à visée respiratoire. Cependant, comme nous l'avons vu avec la figure 3, les modalités de prescriptions de cette CPN étaient hétérogènes. Notre critère de jugement de CPN est donc hétérogène en termes de type de corticoïde utilisé, durée de traitement et dose d'initiation. Cependant, il permet de mesurer que des corticoïdes ont été prescrits à visée respiratoire. Quel que soit le corticoïde utilisé, cette prescription devrait relever d'indications précises et restreintes en raison des inquiétudes liées au neurodéveloppement.

La façon dont nous avons exploré l'utilisation de l'« evidence based medicine » et son association avec la CPN est critiquable, dans la définition même des « evidence based » pratiques. Nous avons comme hypothèse que les unités ayant des pratiques « evidence based » auraient une utilisation restreinte de CPN. L'évaluation de cette hypothèse était rendue complexe par la difficulté à définir les pratiques fondées sur les preuves. C'est pourquoi nous avons approché cette idée à partir de 3 définitions différentes.

La définition de « Sweet », qui définissait les unités Evidence Based comme celles qui faisaient du surfactant systématique à tous les enfants de 24 et 25SA, et à tous les enfants de moins de 30SA ayant besoin d'être intubé en salle de naissance, est à ce jour une définition datée et

obsolète (Sweet et al. 2010). Elle correspondait à la situation de 2011 pendant laquelle la cohorte avait été constituée.

En effet, en parallèle de ces recommandations émises en 2010, qui reposaient sur des articles publiés jusque 2009, ont été publiés de nouveaux résultats d'essais contrôlés randomisés sur l'utilisation de la CPAP précoce. L'étude SUPPORT met en évidence moins d'intubation et une ventilation mécanique moins longue dans le groupe CPAP précoce, sans différence significative sur le décès ou la DBP (Ambalavanan et al. 2015). L'étude de Sandri et al. avait des résultats similaires (Sandri et al. 2010). Suite à ces nouvelles données, les recommandations de Sweet ont été mises à jour en 2013 (Sweet et al. 2013), puis en 2017 (Sweet et al. 2017) et plus récemment en 2019 (Sweet et al. 2019). A ce jour, il n'est plus recommandé l'intubation pour administration de surfactant systématique en salle de naissance. D'une part, il n'y a pas d'indication d'intubation systématique en fonction du terme, et d'autre part, les méthodes d'administrations non invasives de surfactant (méthode LISA : Less Invasive Surfactant Administration) sont recommandées chez des enfants qui ont une ventilation spontanée sous CPAP (Sweet et al. 2019).

Cette 1<sup>ère</sup> approche n'évaluait probablement pas bien si les unités appliquaient des pratiques fondées sur les preuves, au moment où les données scientifiques commençaient à changer quant à la prise en charge du nouveau-né prématuré en salle de naissance.

La 2<sup>ème</sup> approche, selon laquelle les unités qui ont une politique d'usage restreint de CPN ont une attitude fondée sur les preuves concernant cette pratique, peut également relever de l'interprétation. En effet, de quelles situations « exceptionnelles » s'agit-il ? Doit-on considérer qu'utiliser une CPN pour extuber un enfant qui à 3 semaines de vie est toujours dépendant d'une ventilation mécanique est en soi une situation exceptionnelle, ou est-elle tout simplement une indication en accord avec les recommandations ? Les néonatalogues n'ont pas tous le même avis sur l'utilisation de la CPN, et ce qui pour les uns relève de l'exception, pour les autres relève de la routine.

La définition « sweet » et la définition de « politique d'usage restreint » reposaient sur les données déclaratives du questionnaire envoyé aux unités de soins. Leurs réponses pouvaient ne pas être représentatives de leurs pratiques réelles. Cependant, les déclarations concernant les pratiques de CPN étaient vérifiées par les données individuelles.

La 3<sup>ème</sup> approche, avec la définition de l'unité optimale est également une définition critiquable. Les variables individuelles choisies pour définir si un enfant était pris en charge selon des pratiques fondées sur les preuves étaient des pratiques qui sont démontrées efficaces dans des méta-analyses d'essais randomisés ou d'études observationnelles, et qui sont recommandées (Sweet et al. 2019). Elles avaient été utilisées dans une autre analyse du projet EPICE qui évaluait l'effet de l'application de la médecine factuelle (Evidence Based Medicine) sur la mortalité et la morbidité au sein de la cohorte EPICE (Zeitlin et al. 2016).

Le premier critère repose sur le fait que la mortalité est réduite pour les prématurés s'ils naissent dans un niveau 3, comprenant une réanimation néonatale (Truffert et al. 1998; Lasswell S et al. 2010).

Le deuxième critère reflète une bonne prévention de l'hypothermie. Elle est facile, peu chère, et démontrée grâce au peau à peau, à des sac en polyéthylène recouvrant l'enfant à la naissance, ou à des matelas chauffants (McCall et al. 2010).

Le troisième critère, la corticothérapie anténatale, devrait être réalisée pour toute menace d'accouchement prématuré avant 35SA, afin de réduire le risque de maladie des membranes hyalines, d'hémorragie intraventriculaire, d'entérococolite ulcéro-nécrosante et d'infections dans les 48h suivant la naissance chez le prématuré (Roberts et Dalziel 2006).

Le quatrième critère, CPAP ou surfactant précoce, correspond à une prise en charge optimale sur le plan respiratoire (Bahadue et Soll 2012; Rojas-Reyes et al. 2012).

Nous avons décidé de reprendre cette définition afin de classer les unités de soins. Cela nous permettait de passer d'un niveau « individus » à un niveau « unité », puisque ce sont les pratiques des unités qui nous intéressaient. La limite choisie à 75% est arbitraire. C'est un taux exigeant, mais nous voulions réussir à isoler des unités qui se distinguaient par l'application de ces 4 pratiques fondées sur des preuves. Le choix d'exclure les unités accueillant moins de 20 enfants grands prématurés par an a été décidé après discussion avec le groupe de travail EPICE. Dans notre population d'étude, les exclus de ce fait ne représentaient que 10% des enfants.

Par ailleurs, cette définition est imparfaite en raison des transferts des enfants après leur naissance. En effet, nous avons classé les unités des 48h en fonction de leur taux d'enfants ayant reçu correctement les 4 interventions « evidence based » ; or il est possible que ces interventions soient indépendantes de l'unité dans laquelle l'enfant reçoit une CPN. La corticothérapie anténatale dépend de l'unité de prise en charge obstétricale. La naissance dans une unité de

taille adaptée ne dépend pas de l'unité elle-même, mais d'une organisation de soins au niveau régional, ainsi que des possibilités cliniques de transfert en anténatal.

Nous aurions aimé analyser quel était le support ventilatoire des enfants au moment de la prescription de la CPN. Cela nous aurait permis d'observer le taux d'enfants sous ventilation non invasive recevant une CPN, ce qui est contraire aux recommandations. Cela nous aurait permis une définition plus précise de pratique conforme aux recommandations. Mais cette information n'était pas recueillie par le questionnaire individuel, ni par le questionnaire des unités de soin.

## 2. Biais de sélection

Ce travail de thèse est basé sur les données de la cohorte EPICE, cohorte en population incluant tous les enfants nés entre 22SA et 32SA dans les 19 régions de 11 pays participants. Cette cohorte Européenne de grande taille se voulait représentative de la population des 11 pays inclus. Le risque de biais de sélection à l'inclusion est donc faible.

Dans nos analyses, nous restreignons notre population d'étude aux enfants nés à partir de 24SA, et avant 30SA. Cette sélection se justifie par le fait que la prise en charge active des enfants nés avant 24SA est très variable en fonction des centres, et que la mortalité dans cette population est très importante (Ancel P et al. 2015). De plus, l'exclusion des enfants nés à partir de 30SA est justifiée par notre volonté de n'étudier qu'une population à risque de CPN, donc à risque de DBP. Or, le risque de DBP décroît avec l'âge gestationnel, il est plus faible après 30SA (Ancel P et al. 2015). Cette sélection n'est cependant pas à l'origine d'un biais, puisqu'elle est prévue a priori. Il faut en tenir compte dans l'extrapolation de nos résultats, en gardant en tête les caractéristiques de notre population.

Dans la première partie de la problématique, nous avons exclu 179 enfants pour lesquels la donnée sur la CPN était manquante. Nous avons observé que ces enfants exclus sont plus prématurés, avec une plus grande proportion d'enfants avec un PPAG. Il se peut que nous ayons alors sous-estimé la prescription de CPN, car ces enfants semblent plus à risque d'en recevoir. Néanmoins, ils ne représentent que 2% de la population d'étude.

### 3. Biais de confusion

Des biais de confusion peuvent intervenir dans notre étude de type observationnel.

Dans la première partie de notre travail, nous avons sélectionné les variables associées à la prescription de CPN, avec un  $p < 0.2$ , et nous les avons prises en compte dans le modèle pour sélectionner ensuite les variables qui restaient significativement associées à la prescription de CPN après cet ajustement. Nous avons ensuite gardé ces 5 variables d'ajustement, qu'étaient l'âge gestationnel, le PPAG, le genre, le traitement par AINS pour fermer le canal artériel, et la ventilation mécanique.

Ces variables, liées à la CPN, sont également des facteurs potentiellement liés à la DBP.

Nous avons ajusté sur la ventilation mécanique en tant que variable binaire, sans prendre en compte le temps de ventilation, ce qui aurait permis peut-être un ajustement plus fin. Nous avons fait ce choix en raison du nombre de données manquantes, plus importantes quant à la durée de ventilation.

### 4. Points forts

Notre étude présente plusieurs points forts. La cohorte EPICE est une cohorte en population, représentative des régions participantes à l'étude. Il faut cependant être prudent dans la généralisation des résultats aux pays qui ne sont représentés que par quelques régions, en dehors de l'Estonie.

C'est la première étude au niveau européen qui permet de décrire avec autant de précision l'utilisation de la CPN pour traiter la dysplasie bronchopulmonaire. Nous avons pu décrire non seulement le taux de prescription, mais également le type de corticoïde utilisé, la dose, l'âge de début et la durée du traitement.

Notre analyse portait sur un grand nombre de patients permettant une meilleure précision des estimateurs. Les données manquantes pour la CPN étaient peu nombreuses (4%).

Notre étude permet de faire un état des lieux de la prescription de CPN, en Europe, pratique qui a connu des changements au cours des dernières décennies (Walsh et al. 2006; Shinwell et al. 2007; Yoder et al. 2009). Elle nous renseigne sur la proportion d'enfants recevant une CPN

pour traiter la dysplasie bronchopulmonaire, mais également sur le type de corticoïde utilisé, l'âge à l'initiation du traitement, la dose initiale, ainsi que la durée du traitement. Cette dernière information dans le questionnaire concernait la durée de corticothérapie en postnatal toutes causes confondues, nous avons donc exclu de la description de la durée les enfants ayant reçu des corticoïdes pour une autre raison que la dysplasie bronchopulmonaire (tableau 2).

Par ailleurs, notre analyse a l'originalité d'utiliser la méthode du score de propension (D'Agostino 1998) pour classer notre population en fonction de son risque de recevoir une CPN.

L'analyse dans le tercile à haut risque de CPN montrait que même chez ces enfants les plus sévères, certaines régions parviennent à prescrire très peu de CPN. Cela soutient l'idée que les caractéristiques néonatales ne suffisent pas à expliquer à elles seules un traitement par CPN. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à « l'effet centre », dans la prescription de CPN, en analysant les pratiques propres à chaque unité de soin.

Nos définitions des pratiques « Evidence Based » étaient critiquable, mais nous avons défini 3 approches pour tenter de pallier en partie aux défauts de ces définitions.

## 5. Validité externe

Les études précédentes décrivant la CPN étaient des analyses de bases de données néonatales, ne s'appuyant pas sur une population géographiquement définie (Walsh et al. 2006; Shinwell et al. 2007; Yoder et al. 2009). L'étude de cohorte MOSAIC (Models of Organising Access to Intensive Care for very preterm births) menée en 2003 décrivait les taux d'utilisation de CPN dans 10 pays d'Europe, représentés par une seule région par pays. Les modalités de prescription n'étaient pas décrites (Gortner et al. 2011). Dans l'étude nationale EPIPAGE 2, en France en 2011, 14,2% des enfants nés entre 24SA et 29SA recevaient une CPN, sans précision sur les modalités de prescription. Ce chiffre est superposable à l'utilisation de la CPN décrite dans EPICE, il faut cependant noter que les données EPIPAGE 2 et EPICE sont communes en parties. En effet, pour les trois régions participantes à EPICE (le Nord pas de Calais, l'île de France et la Bourgogne), les données EPIPAGE 2 et EPICE sont communes. Seule l'étude de Yoder BA et al. précisait le type de corticoïde utilisé et l'âge à l'initiation du traitement, sans préciser la dose ni la durée de traitement.

La formalisation d'une politique de non usage de CPN était significativement liée à une moindre prescription. Ceci illustre le reflet d'une réelle volonté de restriction de l'utilisation de CPN avec des pratiques qui s'adaptent en conséquence. Cette notion est retrouvée dans l'étude de JW Kaempf et al, qui avait montré que le respect de recommandations locales de meilleures pratiques respiratoires permettait entre autre une réduction d'utilisation de la dexaméthasone en postnatal (Kaempf et al. 2003).

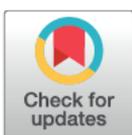
Il est donc intéressant de constater que les unités ayant une politique de non usage de CPN, parviennent à en prescrire moins que les autres. Ces résultats sont vrais après ajustement sur les caractéristiques néonatales, liées à la sévérité de l'enfant. Ils persistent dans le sous-groupe d'enfants à plus haut risque de CPN. L'argument habituel de justification de CPN selon la sévérité clinique de l'enfant perd de son intensité, au regard de nos résultats.

Le développement de nouvelles connaissances fondées sur les preuves ne suffit pas à les mettre en application. Il existe un pas à franchir entre la théorie, et l'application de nouvelles pratiques basées sur le savoir le plus récent. Différentes méthodes existent pour modifier les pratiques, et l'application d'une médecine fondée sur les preuves est un sujet en développement constant depuis vingt ans (Grol et Grimshaw 2003). Notre étude illustre la difficulté d'une application homogène de données « Evidence Based ». Les croyances personnelles, la culture, les habitudes au sein d'une unité de soin, sont autant de facteurs qui peuvent influencer les pratiques. Ces facteurs, subjectifs, sont difficiles à mesurer.

RESEARCH ARTICLE

# Evidence-Based Neonatal Unit Practices and Determinants of Postnatal Corticosteroid-Use in Preterm Births below 30 Weeks GA in Europe. A Population-Based Cohort Study

Alexandra Nuytten<sup>1,2a\*</sup>, Hélène Behal<sup>2</sup>, Alain Duhamel<sup>2</sup>, Pierre-Henri Jarreau<sup>3</sup>, Jan Mazela<sup>4</sup>, David Milligan<sup>5</sup>, Ludwig Gortner<sup>6</sup>, Aurélie Piedvache<sup>7</sup>, Jennifer Zeitlin<sup>7</sup>, Patrick Truffert<sup>1,2</sup>, On behalf of the EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe) Research Group<sup>†</sup>



**1** Department of Neonatology, Jeanne de Flandre Hospital, Lille CHRU, Lille France, **2** Department of biostatistics, Univ. Lille, CHRU Lille, EA 2694—Lille, France, **3** Université Paris V René Descartes and Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaire Paris Centre Site Cochin, Service de Médecine et Réanimation néonatales de Port-Royal, Paris, France, **4** Department of Neonatology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland, **5** Newcastle University Newcastle upon Tyne, United Kingdom, **6** Children’s Hospital, University Hospital, University of Saarland, Homburg/Saar, Germany, **7** Inserm UMR 1153, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in pregnancy, Paris Descartes University, Paris, France

 OPEN ACCESS

**Citation:** Nuytten A, Behal H, Duhamel A, Jarreau P-H, Mazela J, Milligan D, et al. (2017) Evidence-Based Neonatal Unit Practices and Determinants of Postnatal Corticosteroid-Use in Preterm Births below 30 Weeks GA in Europe. A Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE* 12(1): e0170234. doi:10.1371/journal.pone.0170234

**Editor:** Umberto Simeoni, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, FRANCE

**Received:** October 5, 2016

**Accepted:** January 2, 2017

**Published:** January 23, 2017

**Copyright:** ©2017 Nuytten et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** We do not have IRB approval to share personal patient data outside of the European consortium. The EPICE project was approved by the French Advisory Committee on Use of Health Data in Medical Research (CCTIRS, N° 13.020 on 24/01/2013) and the French National Commission for Data Protection and Liberties (DR-2013-194, on 10/04/2013). Data will be made available upon request to all researchers who qualify for access to confidential data. The ethical and data protection approvals authorize the project

<sup>a</sup> Current address: Department of Neonatology, CHRU Lille, Lille, France

<sup>†</sup> Membership of the EPICE Research Group is provided in the Acknowledgments

\* [anuytten@gmail.com](mailto:anuytten@gmail.com)

## Abstract

### Background

Postnatal corticosteroids (PNC) were widely used to treat and prevent bronchopulmonary dysplasia in preterm infants until studies showed increased risk of cerebral palsy and neuro-developmental impairment. We aimed to describe PNC use in Europe and evaluate the determinants of their use, including neonatal characteristics and adherence to evidence-based practices in neonatal intensive care units (NICUs).

### Methods

3917/4096 (95,6%) infants born between 24 and 29 weeks gestational age in 19 regions of 11 European countries of the EPICE cohort we included. We examined neonatal characteristics associated with PNC use. The cohort was divided by tertiles of probability of PNC use determined by logistic regression analysis. We also evaluated the impact of the neonatal unit’s reported adherence to European recommendations for respiratory management and a stated policy of reduced PNC use.

### Results

PNC were prescribed for 545/3917 (13.9%) infants (regional range 3.1–49.4%) and for 29.7% of infants in the highest risk tertile (regional range 5.4–72.4%). After adjustment, independent predictors of PNC use were a low gestational age, small for gestational age,

to provide anonymized European data to members of each participating team after approval of each research study by the scientific committee and signature of data access and confidentiality agreements. The data sharing procedures are also regulated by the EPICE Consortium Agreement, which is the legal foundation for the EPICE scientific committee. For requests about the data, please contact Jennifer Zeitlin, Coordinator, EPICE study ([Jennifer.zeitlin@inserm.fr](mailto:Jennifer.zeitlin@inserm.fr)).

**Funding:** The research leading to these results received funding from the European Union's Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013) under grant agreement n°259882. Additional funding in some countries: France (French Institute of Public Health Research/ Institute of Public Health and its partners the French Health Ministry, the National Institute of Health and Medical Research, the National Institute of Cancer, and the National Solidarity Fund for Autonomy; grant ANR-11-EQPX-0038 from the National Research Agency through the French Equipex Program of Investments in the Future; and the PremUp Foundation); Poland (2012-2015 allocation of funds for international projects from the Polish Ministry of Science and Higher Education); Sweden (regional agreement on medical training and clinical research (ALF) between Stockholm County Council and Karolinska Institutet, and by the Department of Neonatal Medicine, Karolinska University Hospital). UK (funding for The Neonatal Survey from Neonatal Networks for East Midlands and Yorkshire & Humber regions).

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

**Abbreviations:** BPD, bronchopulmonary dysplasia; GA, gestational age; HELLP, Hemolysis, Elevated Liver enzyme Low Platelet; NICU, neonatal intensive care unit; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PDA, persistent ductus arteriosus; PNC, postnatal corticosteroids; PROM, premature rupture of membrane; SGA, small for gestational age; WG, weeks' gestation.

male sex, mechanical ventilation, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs to treat persistent ductus arteriosus and region. A stated NICU policy reduced PNC use (odds ratio 0.29 [95% CI 0.17; 0.50]).

## Conclusion

PNC are frequently used in Europe, but with wide regional variation that was unexplained by neonatal characteristics. Even for infants at highest risk for PNC use, some regions only rarely prescribed PNC. A stated policy of reduced PNC use was associated with observed practice and is recommended.

## Introduction

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease frequently associated with very preterm birth [1,2] and defined as the need for oxygen at 36 weeks gestational age (GA) [3]. Inflammatory mechanisms in BPD have been described [4]. Therefore, postnatal corticosteroids (PNC) have been used to wean infants off ventilators [5]. In the 1990s, up to 25% of very preterm infants received dexamethasone [6].

Dexamethasone has been found to be effective for decreasing BPD, BPD or mortality, as a composite outcome, and facilitating extubation, but adverse effects include hyperglycemia, hypertension, gastrointestinal bleeding or perforation, and hypertrophic cardiomyopathy. Longer term consequences include a higher risk of cerebral palsy. [7–11]. The evidence for the use of other PNC is weak. There have been only a few trials of hydrocortisone to prevent BPD [12]. Only one study showed a reduction of BPD, but long term outcome wasn't assessed [13]. Results from an observational study showing reduced white matter injury with betamethasone compared to dexamethasone in antenatal care [14] led to a preference for betamethasone as postnatal steroid therapy for BPD, but no trial results have been published for this indication. In 2002, the American Academy of Pediatrics and Canadian Paediatric Society published recommendations concerning PNC [15], revised in 2012 [16]: the routine use of PNC to prevent or treat BPD should be avoided; because of adverse effects, its use should be limited to exceptional clinical circumstances after parental information and PNC initiation should be delayed at least after 7 days of life.

After the publication of the AAP-recommendations, the use of PNC decreased [6,17,18]. However, the Models for Organising Access to Intensive Care For Very Preterm Babies in Europe (MOSAIC) study showed that PNC was still in use in Europe in 2003, with rates from 4% to 35% among regions [19].

The Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) study enrolled a population-based cohort of births before 32 weeks GA that occurred in 2011 and 2012 in 19 regions in 11 European countries. The study aimed to assess the use of evidence-based medicine for the care of very preterm infants. In this paper, we describe the rate of PNC use in participating EPICE regions and identify determinants of its use, including case-mix characteristics and neonatal intensive care unit (NICU) policies. Our hypothesis is that evidence-based policies can reduce PNC use.

## Methods

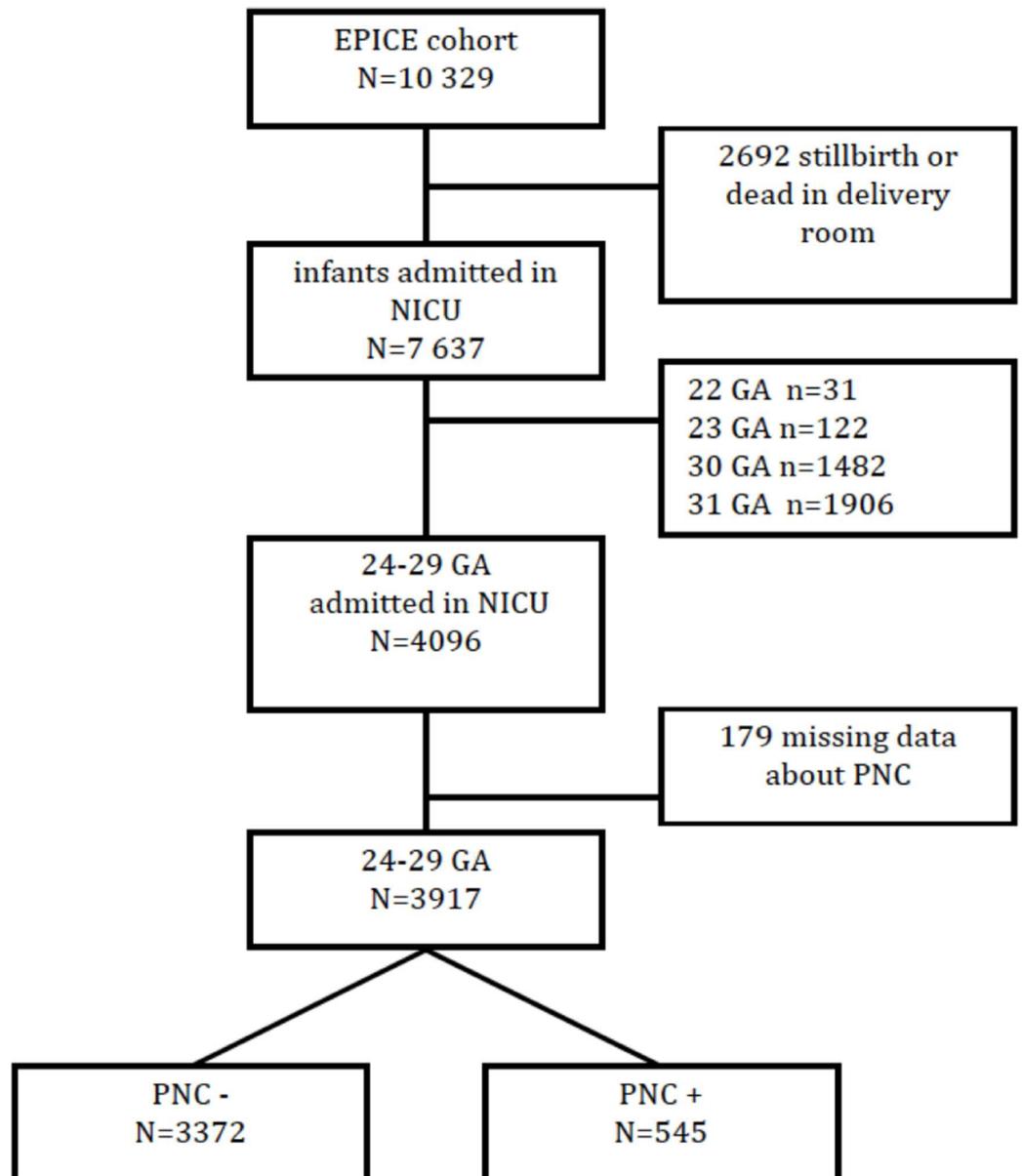
### Study design

The EPICE cohort is a geographically defined study of all very preterm stillbirths and live births from 22 +0 to 31 +6 weeks GA in 19 European regions. Data collection started between March

and July 2011 and the inclusion period lasted 12 months, except in France, where it lasted 6 months.

### Study population

For this study, all infants admitted to a neonatal unit were included. We excluded infants born before 24 weeks GA because of heterogeneous management of this subgroup in participating regions and infants born after 29+6 weeks GA because of reduced risk of BPD [20]. The flow chart is displayed in Fig 1.



**Fig 1. Flow chart of infants who met inclusion/exclusion criteria for the study.** PNC, postnatal corticosteroids; NICU, neonatal intensive care unit; GA: gestational age.

doi:10.1371/journal.pone.0170234.g001

## Data collection

Data on infants were collected using a standardised and pretested questionnaire from obstetrical and neonatal medical records. Data on the characteristics and practices of NICUs providing care for very preterm infants in participating regions were collected by use of a structured questionnaire sent to NICU administrative heads by mail or e-mail. Questions were formulated so that they could be answered in the same way by different staff members and several people within the NICU could discuss responses and complete the questionnaire. Data were collected on the structural characteristics of NICUs (level of specialization), their activity levels in 2011, policies, protocols and practices related to selected medical interventions, ethical decisions, decision-making processes and existence of healthcare quality monitoring systems.

NICUs with at least 10 very preterm admissions per year and their associated maternity units were included in the unit studies. These parameters were fixed before the study's onset.

Ethics approval was obtained in each study region from regional and/or hospital ethics committees, as required by national legislation. The European study was also approved by the French Advisory Committee on Use of Health Data in Medical Research and the French National Commission for Data Protection and Liberties.

## Study outcome

The outcome in this study was the specific use of systemic PNC to treat BPD, including the type of steroid used, the initial dose, the age at initiation, and the length of treatment. When systemic steroids for this indication were given before 36 weeks GA, we considered they were used for infants with respiratory disease at high risk of BPD.

## Neonatal characteristics

GA was based on ultrasound measures and information on last menstrual period. Small for gestational age (SGA) was defined by a birthweight <10<sup>th</sup> percentile by using references generated from all live births in the EPICE cohort. We distinguished babies with a birthweight between the 10<sup>th</sup> and 25<sup>th</sup> percentile as they have been found to be at higher risk of mortality and respiratory morbidity [21]. Birthweight, sex, type of pregnancy (singleton or multiple), mode of delivery, Apgar score at 5 min of life, surfactant therapy, mechanical ventilation, and use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to treat persistent ductus arteriosus (PDA) were recorded. Antenatal steroids were scored as used if at least one dose had been given. Preterm premature rupture of membranes (PROM) was defined as a rupture of the membranes lasting longer than 12 hours before labor onset. Preeclampsia or eclampsia or Hemolysis, Elevated Liver enzyme Low Platelet (HELLP) syndrome was summarized as one variable.

## NICU policies on evidence-based practices

Using questions from the NICU questionnaire, we generated 2 variables to reflect each unit's adherence to evidence-based practices. The first definition was based on the 2010 European guidelines for managing respiratory distress syndrome in very preterm infants [22]. We classified the NICU as having an evidence-based approach if the NICU reported that they administered surfactant to all newborns born before 26 weeks GA and to all newborns requiring intubation in the delivery room, as recommended. The second definition relied on declared policies concerning PNC prescription. We considered the NICU as having an evidence-based approach if it reported a "PNC restricted use policy". The NICU was classified as evidence-based if it answered "no (or exceptional circumstances)" to both questions "In the unit, are

systemic postnatal corticosteroids given to infants less than 32 weeks GA to prevent BPD” or “to treat BPD”. We analysed the effect of both approaches on PNC use separately.

## Statistical analysis

We used descriptive statistics to portray PNC prescription by region. We analysed the association between perinatal characteristics and PNC prescription by Student *t* or Mann-Whitney U test for quantitative variables and chi-square or Fisher exact test for qualitative variables. Variables with  $p < 0.2$  on univariate analysis were included in a stepwise logistic regression analysis. The selected variables were consistent with the literature as risk factors for BPD [1,2]. For each infant, we then estimated the probability of receiving PNC by the logistic regression model, stratifying the sample by tertiles of probability of receiving PNC, as a risk profile, and selected the infants in the highest tertile (highest risk profile) for analysing PNC prescription. This subgroup included infants with the most severe respiratory condition. Finally, we analyzed the association between reported NICU policy for evidence-based practices and PNC prescription with a two-level hierarchical linear mixed model, with patients as the first level and the NICU as the second level. This last analysis involved the whole population and infants in the highest probability tertile. Results are expressed as crude and adjusted odd ratios (ORs) with 95% confidence intervals (95% CIs). All analyses were done using SAS 9.3 (SAS Inst. Inc., Cary, NC, USA).

## Results

### Use of PNC and variation across regions

Among newborns fulfilling inclusion criteria, 179/4096, or 4.3% had missing data on PNC prescription. The characteristics of the final sample retained for the analysis (3917 newborns) are described in [Table 1](#). Infants with missing data had lower gestational ages (mean: 26.7 versus 27.1) and more often SGA (19% versus 9%) ( $p < 0.05$ ) (data not shown).

In total, 545/3917 (13,9%) infants between 24 and 29 weeks GA received systemic PNC to treat BPD ([Fig 1](#)). Rates varied significantly among regions, from 3.1% (5/162 in northern Portugal) to 49.4% (39/79 in Saarland, Germany) ( $p < 0.001$ ) ([Fig 2A](#)). Dexamethasone, hydrocortisone and betamethasone were used in 195/545 (35,8%), 184/545 (33,8%) and 76/545 (13,9%) of cases, respectively, and treatment was mixed for 59/545 (10,8%) of newborns ([Table 2](#)). Twenty six percent of infants ( $N = 50/195$ ) received dexamethasone within the first 2 weeks of life. Twenty eight percent of infants received dexamethasone for more than 20 days (40 of 143 infants receiving dexamethasone, with data on treatment duration available). The type of drug used within regions varied significantly ( $p < 0.001$ ) ([Fig 3](#)).

### Neonatal determinants of PNC use

Low GA, SGA, male sex, mechanical ventilation and NSAIDs to treat PDA were significantly associated with PNC use after multivariate analysis ([Table 3](#)). Apgar score  $< 7$  and surfactant treatment were no longer significant after adjustment.

### Regional variation after case-mix adjustment

We used the five neonatal factors significantly associated with PNC use to calculate the probability of each infant receiving PNC. This probability could not be calculated for 28 infants because of missing data. We carried out subgroup analysis on infants with the most severe disease, defined as the tertile with highest probability of receiving PNC. The predicted probability of receiving PNC ranged from 17% to 66% in this group. In this subgroup, 392/1320 (29,7%)

**Table 1. Perinatal population characteristics.**

Characteristics	Infants 24–29 weeks' GA admitted to an NICU n = 3917	
Gestational age (weeks). mean (SD)	27.1 (1.6)	
Birth weight (g). mean (SD)	1105 (278)	
Gestational age		
	24–25 weeks	748 (19.1)
	26–27 weeks	1276 (32.6)
	28–29 weeks	1896 (48.4)
Male gender	2139 (54.6)	
Multiples	1173 (29.9)	
Birth weight percentile		
	SGA <10 <sup>th</sup>	363 (9.3)
	10–25 <sup>th</sup>	614 (15.7)
	>25 <sup>th</sup>	2940 (75.1)
Preeclampsia/eclampsia/HELLP	558/3871 (14.4)	
PROM	981/3859 (25.4)	
Caesarean section	2551/3892 (65.5)	
Inborn	3456/3911 (88.4)	
Apgar <7 at 5 min	837/3644 (23.0)	
Antenatal steroids	3465/3884 (89.2)	
Surfactant	2983/3910 (76.3)	
Mechanical ventilation	3030/3907 (77.6)	
NSAIDs to treat PDA	1110/3899 (28.5)	
PNC	545 (13.9)	

Data are no. (%) unless indicated and for 3917 infants unless indicated.

GA, gestational age; HELLP: Hemolysis Elevated Liver enzyme Low Platelet NICU, neonatal intensive care unit; PNC, postnatal steroids; SGA, small for gestational age; PROM, premature rupture of membrane; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PDA, persistent ductus arteriosus

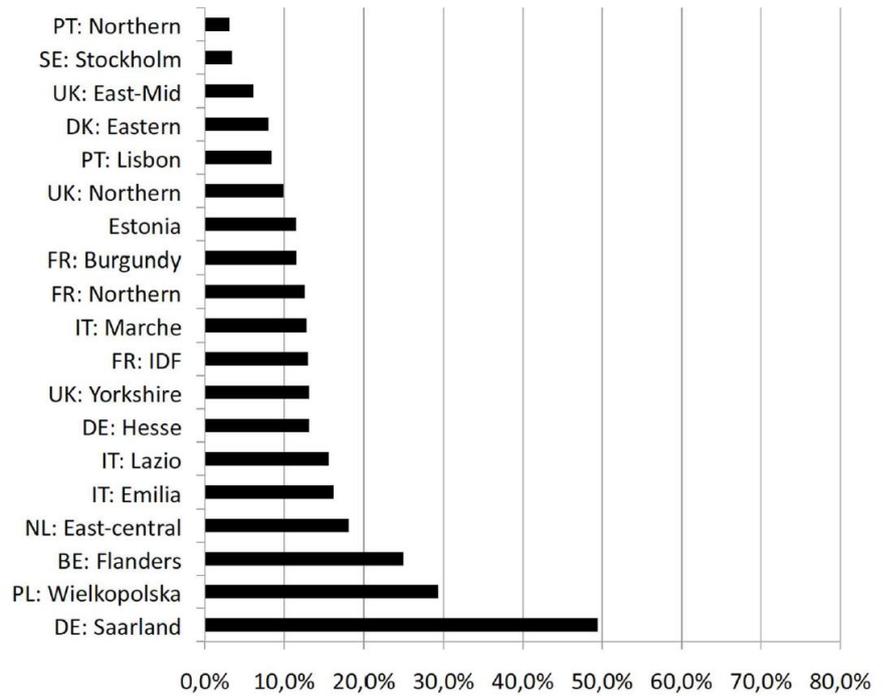
doi:10.1371/journal.pone.0170234.t001

of infants received PNC to treat BPD and this varied significantly among regions, from 5.4% (2/37 infants) in Stockholm, Sweden to 72.4% (21/29 infants) in Saarland, Germany (p<0.001) (Fig 2B).

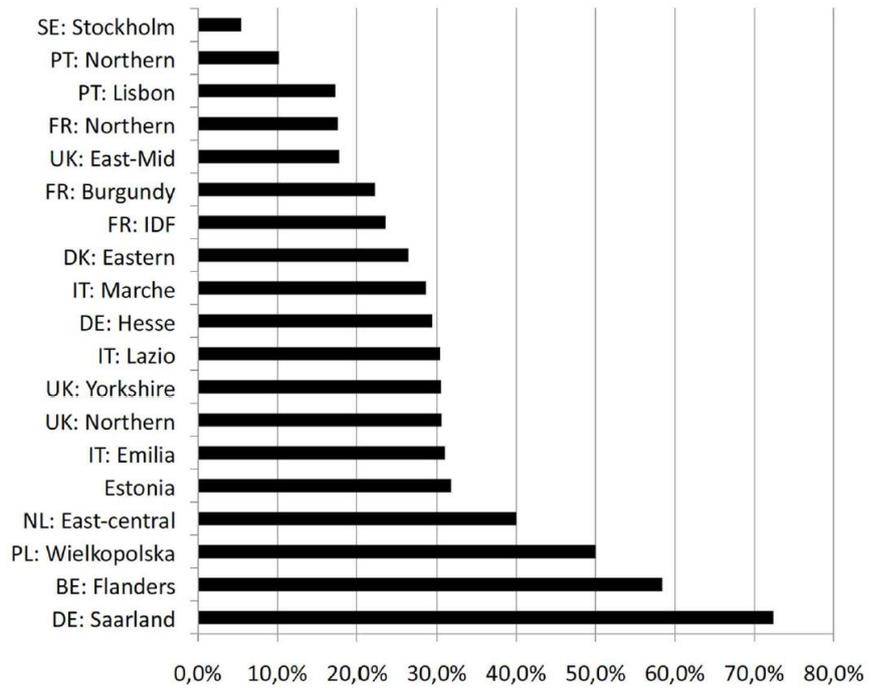
A total of 266 NICUs were located in the study regions in 2011, and 135 fulfilled the inclusion criteria. Of these, 134/135 (99.2%) provided completed questionnaires. In our sample, 69/3917 (1.8%) infants were excluded from this analyses because they were hospitalized in neonatal units that did not fulfill the inclusion criteria or did not complete the questionnaire. Twelve percent of neonatal units reported adherence to the European Association of Perinatal Medicine guidelines about surfactant use. Thirty six percent reported a PNC restricted use policy. We found no association between reported adherence to the European Association of Perinatal Medicine guidelines (21) and PNC use; however, infants hospitalized in units that declared having a policy concerning PNC restricted use were significantly less likely to receive PNC (Table 4).

## Discussion

Our study showed that PNC are still used in Europe, with wide variations across regions. The main neonatal characteristics associated with PNC use were low GA, SGA, male sex, receiving mechanical ventilation, and PDA treatment with NSAIDs. However, these characteristics did



a.



b.

**Fig 2.** a) Rate of Postnatal Corticosteroid (PNC) use by region. b) Rate of PNC use by region for infants in the highest risk tertile. PT: Portugal, PL: Poland, UK: United Kingdom, SE: Sweden, DK: Denmark, FR: France, IDF: Ile de France, DE: Germany, IT: Italy, NL: The Netherlands, BE: Belgium,

doi:10.1371/journal.pone.0170234.g002

not explain the wide variation in PNC prescription between regions, which persisted for infants with the most severe respiratory condition (highest risk tertile). NICUs with a PNC restricted use policy showed significantly lower PNC use.

For a quarter of infants who received dexamethasone, treatment was initiated in the first 2 weeks of life, and for another quarter it lasted for more than 20 days. Based on meta-analysis results and the latest recommendations, this use could be considered inappropriate [23,24]. Both hydrocortisone and betamethasone were commonly used to treat BPD and this could also be considered inappropriate as there was no evidence from trials at the time of the EPICE study suggesting that either is effective for BPD reduction. Since then one randomised controlled trial showed that hydrocortisone was effective for reducing BPD [13]. However there was no long term assessment.

Infants with severe respiratory conditions, dependant on mechanical ventilation after the first week of life, may benefit from PNC concerning BPD. However, our analyses by risk tertiles found that some low risk infants received PNC. Moreover, for infants in the highest-risk tertile, those with the most severe disease, some regions had low rates of PNC use showing that the variability in PNC use could not be explained solely by neonatal case mix and also that some regions used alternative strategies for managing severe respiratory complications.

We then considered evidence-based practices as a potential determinant of PNC use. Evidence-based medicine is the judicious use of current best evidence for making decisions about the care of individual patients [25]. The best evidence is from randomised controlled trials and meta-analyses. However, there is no clear indicator to measure use of evidence-based practices in neonatal medicine. We therefore developed two indicators. The first used the 2010 European Association of Perinatal Medicine (EAPM) guidelines [22] which relied on evidence published up to 2009 and which was released before EPICE, conducted in 2011/2012. In 2010, further studies showed less intubation and shorter mechanical ventilation for infants who received early continuous positive airway pressure [26,27]. Therefore, systematic surfactant became irrelevant, and was no longer recommended in the 2013 EAPM guidelines [24]. In 2011, as infants were included in the EPICE cohort, effective respiratory management evidence was changing. The second indicator was a stated policy of restricted PNC use. Evidence of PNC side effects is strong [8,28] and we considered a reported policy of restricted PNC use as an evidence-based practice [8,15,29]. Our definition selects NICUs with a real will to restrict PNC to exceptional circumstances. According to the current recommendations, dexamethasone should be restricted to infants under mechanical ventilation [9,30].

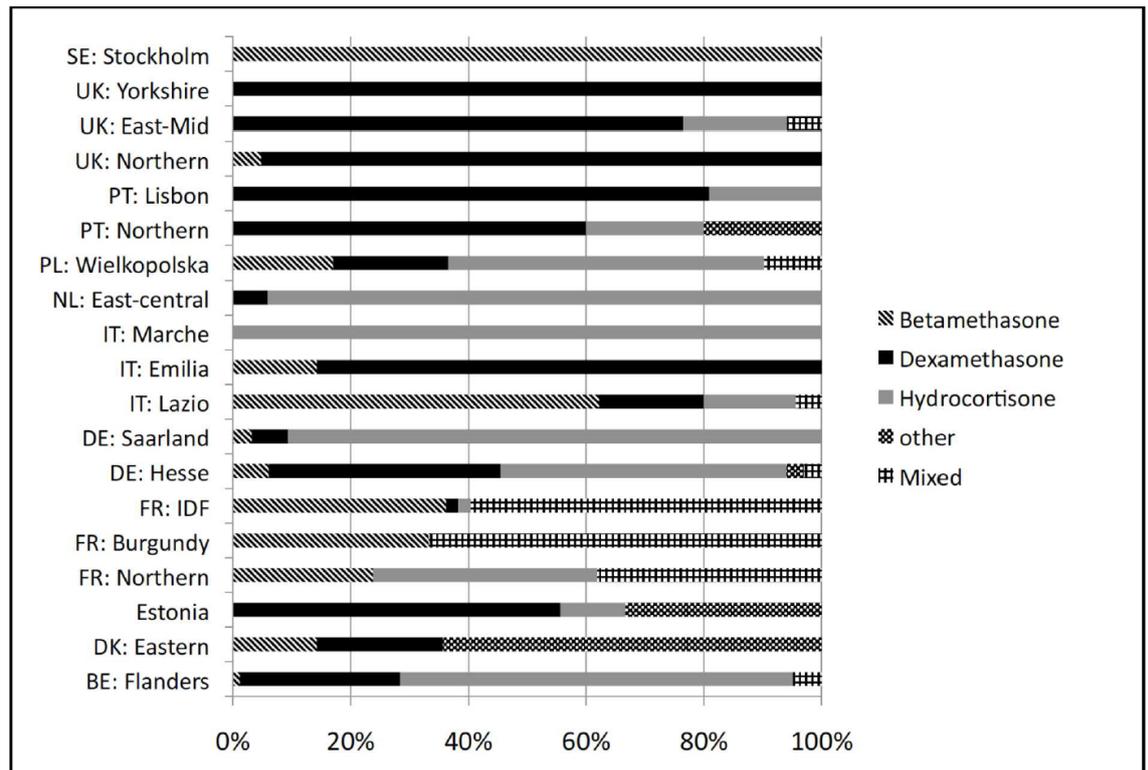
Our result that a lower probability of receiving PNC after consideration of case-mix was related to the existence of a unit policy of restricted use of PNC is consistent with Kaemps

**Table 2. PNC use for infants at 24–29 GA (N = 545).**

	Dexamethasone (35,8%)	Hydrocortisone (33,8%)	Betamethasone (13,9%)
Age at initiation (d)	24 (15–37)	12 (6–20)	21 (15–29)
Initial dose (mg/kg/d)	0.2 (0.15–0.5)	4.0 (1.7–5)	0.2 (0.1–0.3)
Treatment duration (d)	10 (6–20)	21 (11–29)	7 (4–12)
GA at birth (weeks) mean (sd)	25.6 (1.4)	26.0 (1.6)	26.5 (1.6)

Data are median (Q1-Q3) unless indicated.

doi:10.1371/journal.pone.0170234.t002



**Fig 3. Type of corticosteroids used to treat bronchopulmonary dysplasia (BPD), by region.** PT: Portugal, PL: Poland, UK: United Kingdom, SE: Sweden, DK: Denmark, FR: France, IDF: Ile de France, DE: Germany, IT: Italy, NL: The Netherlands, BE: Belgium,

doi:10.1371/journal.pone.0170234.g003

et al., an interventional study that showed that implementing local recommendations for respiratory management practices reduced dexamethasone use to treat BPD [31]. Our findings show an impact of explicit policies on real clinical practice [32] and support the development of clear unit policies for the use of evidence-based interventions or treatments.

While an explicit restricted use policy was a significant determinant of clinical practice, questions remain about the large practice variations observed in our study. This could reflect different interpretations of the evidence, in particular for infants at highest risk of BPD.

Doyle et al updated meta regression reported that in units with high rates of BPD, some children under assisted ventilation might have an increased chance of survival without CP [33]. However these results require confirmation at the individual level which would be possible in a randomized trial of infants at high predicted risk of BPD, as suggested by the authors.

The strengths of our study include its prospective population-based cohort design with few missing data. Data for the type of steroids, initiation date and dose and length of treatment were available. One limitation of our study is that our approach of evidence-based practices relied on a questionnaire and not on individual data. However, the declared PNC restricted use policy was associated with significantly reduced PNC use. Furthermore, despite a low missing data rate, newborns with missing data on PNC use were more immature and had lower birthweight than infants without missing data, which could have implied a selection bias and underestimated the PNC prescription rates. The next step will be to assess if low PNC use is associated with different mortality or survival without BPD rates among EPICE NICUs.

**Table 3. Use of PNC by neonatal characteristics.**

	PNC		P value	crude OR	95% CI	Adj OR*	95% CI	
	n/N	%						
GA								
	24–25	242/748	32.4	<0.0001	8.7	6.7–11.2	5.6	<b>4.1–7.5</b>
	26–27	204/1276	16.0	<0.0001	3.4	2.7–4.4	2.5	<b>1.9–3.3</b>
	28–29	99/1893	5.2		-	-	-	-
Birthweight percentile								
	<10th	79/363	21.8		2.0	1.5–2.6	2.1	<b>1.5–3.0</b>
	10–25th	110/614	17.9		1.6	1.3–2.0	1.4	<b>1.1–1.9</b>
	>25th	356/2940	12.1	<0.0001	-	-	-	-
Sex								
	Female	210/1778	11.8	0.001	-	-	-	-
	Male	335/2139	15.7		1.4	1.2–1.7	1.4	<b>1.1–1.8</b>
Multiple pregnancy								
	Singleton	392/2744	14.3	0.30	-	-	-	-
	Multiple	153/1173	13.0		0.9	0.7–1.1	0.9	0.7–1.2
PROM								
	No	413/2878	14.4	0.11	-	-	-	-
	Yes	121/981	12.3		0.8	0.7–1.0	0.9	0.7–1.1
Preeclampsia/eclampsia/HELLP								
	No	448/3313	13.5	0.16	-	-	-	-
	Yes	88/558	15.8		1.2	0.9–1.5	1.1	0.8–1.6
Caesarean								
	No	208/1341	15.5	0.03	-	-	-	-
	Yes	332/2551	13.0		0.8	0.7–1.0	1.1	0.9–1.4
Inborn								
	No	68/455	14.9		1.10	0.8–1.4	0.7	0.5–1.0
	Yes	476/3456	13.8	0.5	-	-	-	-
Apgar score <7								
	No	343/2807	12.2	<0.0001	-	-	-	-
	Yes	150/837	17.9		1.6	1.3–1.9	0.9	0.7–1.2
Treatments								
Antenatal steroids								
	No	62/419	14.8	0.62	-	-	-	-
	Yes	482/3465	13.9		0.9	0.70–1.2	1.1	0.8–1.5
Surfactant								
	No	36/927	3.9	<0.0001	-	-	-	-
	Yes	509/2983	17.1		5.1	3.6–7.2	1.3	0.8–1.9
Mechanical ventilation								
	No	10/877	1.1	<0.0001	-	-	-	-
	Yes	534/3030	17.6		18.5	9.9–34.8	7.7	<b>3.8–15.8</b>
NSAIDs to treat PDA								
	No	273/2789	9.8	<0.0001	-	-	-	-
	Yes	271/1110	24.4		3.0	2.5–3.6	1.8	<b>1.5–2.3</b>

\* adjusted on gestational age

SGA, sex, PROM, preeclampsia/eclampsia/HELLP, caesarean section, apgar score, surfactant, mechanical ventilation, NSAIDs to treat PDA

OR: odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval. n: number receiving PNC N: total in group

doi:10.1371/journal.pone.0170234.t003

**Table 4. Association of NICU practices and PNC use.**

Practice	No. of NICUs		No. Of infants		Infants at 24–29 weeks' GA			Infants in the highest risk tertile		
	n/N	%	n/N	%	Adj OR*	95% CI	P value	Adj OR*	95% CI	P value
European Association of Perinatal Medicine recommendations	16/132	12	369/3719	10	0.91	0.4–2.1	0.83	0.82	0.3–2	0.65
NICU PNC restricted use policy	47/132	36	1069/3706	29	0.29	0.2–0.5	<0.001	0.29	0.2–0.5	<0.001

\* adjusted on gestational age

SGA, sex, mechanical ventilation, NSAIDs to treat PDA

OR: odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval. n: number using NICU Policy N: total in group

doi:10.1371/journal.pone.0170234.t004

## Conclusion

European practices in PNC use for BPD are heterogeneous. Neonatal factors associated with PNC prescription reflected in part disease severity but did not explain the variation in PNC use. Our results suggest that a stated policy of restrictive PNC use could reduce non-evidence-based practices for individual patients. Other potential determinants such as knowledge concerning adverse effects, use of preventive respiratory strategies and saturation targets should be considered.

## Acknowledgments

The EPICE research group: BELGIUM: Flanders (E Martens, G Martens, P Van Reempts); DENMARK: Eastern Region (K Boerch, A Hasselager, L Huusom, O Pryds, T Weber); ESTONIA (L Toome, H Varendi); FRANCE: Burgundy, Ile-de France and Northern Region (PY Ancel, B Blondel, A Burguet, PH Jarreau, P Truffert); GERMANY: Hesse (RF Maier, B Misselwitz, S Schmidt), Saarland (L Gortner); ITALY: Emilia Romagna (D Baronciani, G Gargano), Lazio (R Agostino, D DiLallo, F Franco), Marche (V Carnielli), M Cuttini; NETHERLANDS: Eastern & Central (C Koopman-Esseboom, A van Heijst, J Nijman); POLAND: Wielkopolska (J Gadzinowski, J Mazela); PORTUGAL: Lisbon and Tagus Valley (LM Graça, MC Machado), Northern region (Carina Rodrigues, T Rodrigues), H Barros; SWEDEN: Stockholm (AK Bonamy, M Norman, E Wilson); UK: East Midlands and Yorkshire and Humber (E Boyle, ES Draper, BN Manktelow), Northern Region (AC Fenton, DWA Milligan); INSERM, Paris (J Zeitlin, M Bonet, A Piedvache).

## Author Contributions

**Conceptualization:** AN PT JZ PHJ.

**Data curation:** AP.

**Formal analysis:** HB AD AP.

**Funding acquisition:** JZ.

**Investigation:** AN PT JZ AP.

**Methodology:** AN PT HB AD.

**Project administration:** JZ.

**Resources:** JZ.

**Software:** HB AP.

**Supervision:** JZ PT AD.

**Validation:** HB AP AD.

**Visualization:** AN PT JZ.

**Writing – original draft:** AN PT.

**Writing – review & editing:** PT PHJ JZ JM DM LG.

## References

1. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*. 2006; 367: 1421–1431. doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)68615-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68615-7) PMID: [16650652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16650652/)
2. Egreteau L, Pauchard JY, Semama DS, Matis J, Liska A, Romeo B, et al. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics*. 2001; 108: E26. PMID: [11483836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11483836/)
3. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988; 82: 527–532. PMID: [3174313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3174313/)
4. Bhandari V. Postnatal inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014; 100: 189–201.
5. Halliday HL. Postnatal steroids: a dilemma for the neonatologist. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2001; 90: 116–118.
6. Yoder BA, Harrison M, Clark RH. Time-related changes in steroid use and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatrics*. 2009; 124: 673–679. doi: [10.1542/peds.2008-2793](https://doi.org/10.1542/peds.2008-2793) PMID: [19620192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19620192/)
7. Romagnoli C, Zecca E, Vento G, De Carolis MP, Papacci P, Tortorolo G. Early postnatal dexamethasone for the prevention of chronic lung disease in high-risk preterm infants. *Intensive Care Med*. 1999; 25: 717–721. PMID: [10470576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10470576/)
8. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 5: CD001146.
9. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 5: CD001145.
10. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology*. 2010; 98: 217–224. doi: [10.1159/000286210](https://doi.org/10.1159/000286210) PMID: [20389126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20389126/)
11. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment after the first week of life for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology*. 2010; 98: 289–296. doi: [10.1159/000286212](https://doi.org/10.1159/000286212) PMID: [20453523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20453523/)
12. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Postnatal hydrocortisone for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology*. 2010; 98: 111–117. doi: [10.1159/000279992](https://doi.org/10.1159/000279992) PMID: [20150750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20150750/)
13. 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*. 2016; 387: 1827–1836.
14. Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1190–1196. doi: [10.1056/NEJM199910143411604](https://doi.org/10.1056/NEJM199910143411604) PMID: [10519896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10519896/)
15. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics*. 2002; 109: 330–338. PMID: [11826218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11826218/)
16. Jefferies AL. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatr Child Health*. 2012; 17: 573–574. PMID: [24294068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24294068/)
17. Walsh MC, Yao Q, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Ohlsson A. Changes in the Use of Postnatal Steroids for Bronchopulmonary Dysplasia in 3 Large Neonatal Networks. *PEDIATRICS*. 2006; 118: e1328–e1335. doi: [10.1542/peds.2006-0359](https://doi.org/10.1542/peds.2006-0359) PMID: [17079534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17079534/)

18. Shinwell ES, Lerner-Geva L, Lusky A, Reichman B. Less postnatal steroids, more bronchopulmonary dysplasia: a population-based study in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92: F30–33. doi: [10.1136/adc.2006.094474](https://doi.org/10.1136/adc.2006.094474) PMID: [16769711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16769711/)
19. Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, Zeitlin J, Kollée L, Boerch K, et al. Rates of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Neonates in Europe: Results from the MOSAIC Cohort. *Neonatology.* 2011; 99: 112–117. doi: [10.1159/000313024](https://doi.org/10.1159/000313024) PMID: [20733331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20733331/)
20. Ancel P, Goffinet F, and the EPIPAGE-2 Writing Group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in france in 2011: Results of the epipage-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* 2015
21. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau P-H, Draper ES, Blondel B, Künzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr.* 2010; 157: 733–739.e1. doi: [10.1016/j.jpeds.2010.05.002](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.05.002) PMID: [20955846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20955846/)
22. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2010 update. *Neonatology.* 2010; 97: 402–417. doi: [10.1159/000297773](https://doi.org/10.1159/000297773) PMID: [20551710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20551710/)
23. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; CD001146. doi: [10.1002/14651858.CD001146.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001146.pub3) PMID: [20091516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091516/)
24. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2013 update. *Neonatology.* 2013; 103: 353–368. doi: [10.1159/000349928](https://doi.org/10.1159/000349928) PMID: [23736015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23736015/)
25. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. *Clin Orthop.* 2007; 455: 3–5. PMID: [17340682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17340682/)
26. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1970–1979. doi: [10.1056/NEJMoa0911783](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911783) PMID: [20472939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20472939/)
27. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics.* 2010; 125: e1402–1409. doi: [10.1542/peds.2009-2131](https://doi.org/10.1542/peds.2009-2131) PMID: [20439601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20439601/)
28. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr.* 2001; 1: 1. doi: [10.1186/1471-2431-1-1](https://doi.org/10.1186/1471-2431-1-1) PMID: [11248841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11248841/)
29. Jarreau P-H, Fayon M, Baud O, Autret-Leca E, Danan M, de Verdellan 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.* 2010; 17: 1480–1487.
30. Newborn C on F and. Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics.* 2010; 126: 800–808. doi: [10.1542/peds.2010-1534](https://doi.org/10.1542/peds.2010-1534) PMID: [20819899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20819899/)
31. Kaempf JW, Campbell B, Sklar RS, Arduza C, Gallegos R, Zabari M, et al. Implementing potentially better practices to improve neonatal outcomes after reducing postnatal dexamethasone use in infants born between 501 and 1250 grams. *Pediatrics.* 2003; 111: e534–e541. PMID: [12671173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12671173/)
32. Morton SC, Costlow MR, Graff JS, Dubois RW. Standards and Guidelines for Observational Studies: Quality is in the Eye of the Beholder. *J Clin Epidemiol.* 2015
33. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An Update on the Impact of Postnatal Systemic Corticosteroids on Mortality and Cerebral Palsy in Preterm Infants: Effect Modification by Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 2014; 165: 1258–1260. doi: [10.1016/j.jpeds.2014.07.049](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.07.049) PMID: [25217197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25217197/)

## Partie IV : 2<sup>ème</sup> partie du travail – Quelles sont les pratiques qui peuvent permettre d’obtenir un faible usage de CPN sans augmentation de survenue de DBP

Après avoir montré que certaines unités pouvaient restreindre l’utilisation de CPN y compris dans les groupes les plus à risque, l’évaluation du taux de DBP dans les unités à faible utilisation de CPN était légitime.

### I. Particularités méthodologiques

#### 1. Population

##### *a. Population étudiée dans la réalisation de clusters d’unités de soins*

Pour la réalisation des clusters d’unité de soin, nous avons exclu les enfants pour lesquels il manquait la donnée sur la CPN et/ou la DBP (5,5%, n=192). Nous avons ensuite exclu les unités de soins dans lesquelles moins de 10 enfants pouvaient être analysés. En effet, la classification hiérarchique des unités se faisant à partir des taux de CPN et de DBP par unité de soin, nous voulions éviter d’obtenir des taux extrêmes, sur petits effectifs, non représentatifs d’un échantillon à plus grande échelle (60 unités exclus, soit 186 enfants) (figure 1 – population 3)

##### *b. Population incluse dans le calcul du taux de mortalité par unité.*

Afin de comparer les taux globaux de mortalité entre les 3 clusters d’unités obtenue par la classification hiérarchique, nous avons calculés ce taux de mortalité chez tous les enfants nés entre 24 et 29+6SA admis dans les unités de soins utilisées pour la réalisation de cette classification. Le taux de mortalité tient donc compte de toute la mortalité durant l’hospitalisation, avant ou après 36SA. Ces taux moyens de mortalité dans les 3 clusters sont décrits dans le tableau 10.

## 2. Définition des pratiques

### a. *Pratiques respiratoires précoces*

La variable « prise en charge respiratoire initiale » décrivait quel était le premier support ventilatoire initié à la prise en charge de l'enfant. Il pouvait s'agir de CPAP, de ventilation mécanique, ou aucun support.

La variable « surfactant précoce » était définie par une administration de surfactant dans les 2 premières heures de vie. La méthode d'administration n'était pas précisée (la méthode LISA n'était pas encore répandue au moment de l'étude EPICE).

### b. *Pratiques soins de développement*

Les pratiques appliquant les soins de développement étaient approchées par 3 définitions, à partir de données recueillies dans le questionnaire des unités de soins.

#### - *Score de visite parentale :*

Nous avons utilisé le score de visite parental, qui a été développé pour étudier si une politique libérale de visites parentales était associée à un meilleur taux d'allaitement maternel (Cuttini et al. 2019). Le score de visite parental a été construit en prenant en compte les possibilités d'accès au service pour les parents (24h/24, limité dans le temps, limité en fonction du parents...) et côté de 1 à 10, puis divisé en 3 catégories : « low » pour un score  $\leq 6$ , intermédiaire pour un score entre 7 et 9, et élevé quand le score était de 10. La construction de ce score est détaillée dans l'annexe 1.

#### - *Variable soins de kangourou*

Les unités étaient considérées comme ayant une politique favorable aux soins kangourous si la pratique du peau à peau dans l'unité était une pratique autorisée en routine pour les 2 parents. S'il était réalisé uniquement sur demande spécifique des parents, ou seulement pour la maman, l'unité n'était pas considérée comme pratiquant au quotidien les soins de kangourou

- *Protocole écrit de soins de développement*

Les unités étaient définies comme ayant un protocole de soins de développement, si elles déclaraient avoir un protocole écrit relatif à la pratique des soins de développement.

- c. Politique d'usage restreint de CPN*

Cette variable était la même que dans la première partie du travail.

Les unités étaient définies comme ayant un usage restreint de CPN si elles avaient répondu qu'elles n'utilisaient pas la CPN (sauf situations exceptionnelles) ni pour prévenir ni pour traiter le DBP.

### 3. Analyses statistiques

Notre stratégie d'analyse était la suivante :

- Identification de cluster d'unités de soins en fonction de leur taux de DBP et d'utilisation de CPN, afin d'identifier les unités avec un faible usage de CPN et un taux modéré de DBP (niveau unités)
- Étude et comparaison des caractéristiques des enfants et des unités dans les 3 clusters identifiés (niveau unités). Comparaison de la mortalité entre les 3 clusters d'unités.
- Recherche d'association entre une politique d'usage restreint de CPN (au niveau unité) et survenue de DBP (au niveau individuel), par un modèle hiérarchique mixte.

- a. Classification hiérarchique, description et comparaison des clusters*

Dans la population 3, une classification hiérarchique était réalisée (Distance Euclidienne et méthode de Ward (Harman 1976; Anderberg 2014)) afin d'identifier des clusters d'unités de soins avec des taux similaires de DBP et de CPN. Les taux de CPN et de DBP étaient basés sur des données individuelles, calculées pour chaque unité de soin, à partir des données individuelles de prescription de CPN et de survenue de DBP. Les données au niveau patient étaient agrégées par unités de soin pour comparer leurs profils entre les clusters. Chaque variable était exprimée comme le « taux par unité » et décrites par sa moyenne et déviation standard. La comparaison des caractéristiques néonatales entre les clusters était faite par une analyse de la variance. La comparaison du taux de mortalité, de la stratégie respiratoire précoce, et de l'existence d'un protocole soin de développement a été réalisée par une analyse de la

covariance en considérant l'âge gestationnel, le PPAG et le genre comme variables d'ajustement. Les comparaisons du score de visite parentale, des soins de kangourou, et de la politique d'usage de CPN n'ont pas pu être ajustées en raison du faible nombre d'observations (Peduzzi et al. 1996).

*b. Modèle hiérarchique mixte*

L'association entre la survenue de DBP chez les enfants, et la politique d'usage de CPN des unités était recherchée en utilisant un modèle hiérarchique mixte (niveau patient et niveau unité), avec l'unité comme effet aléatoire et ajustement sur les facteurs de risque de DBP (âge gestationnel, PPAG, genre, et utilisation de ventilation mécanique). Cette analyse était réalisée après exclusion de 127 enfants dans 4 unités qui avaient la donnée manquante concernant la politique d'usage de CPN.

Les analyses étaient faites sur le logiciel STATA 13.0 SE (Stata Corporation, College Station, Texas) et SAS (version 9.4; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) et  $p < 0,5$  était considéré comme statistiquement significatif.

## II. Résultats

### 1. Description de la population 3

La classification hiérarchique incluait 3126 enfants dans 105 Unités de soin, après exclusion des enfants dont la donnée était manquante pour la CPN et/ou la DBP, et des enfants dans les unités de soins comprenant moins de 10 enfants (Figure 1 – Population 3).

Parmi les unités de soins restantes, 90 étaient des niveaux 3 et 15 des niveaux 2.

L'âge gestationnel moyen était de 27.3SA (1.5DS), le poids de naissance moyen était de 1025g (269 DS). Le taux global de CPN était de 15%. Ces enfants avaient bénéficié d'une CAN dans 91.1% des cas, et 74% des enfants avaient reçu du surfactant.

Les caractéristiques de cette population sont détaillées dans le tableau 9.

**Tableau 9.** Caractéristiques périnatales des 3126 enfants nés entre 24+0 et 29+6SA inclus dans la classification hiérarchique (population 3, niveau individuel). Comparaison avec les enfants exclus.

Caractéristiques	3126 enfants inclus		378 enfants exclus		p
Age gestationnel (semaines). Moyenne (DS)	27.3 (1.5)		27.5 (1.5)		0.034
Poids de naissance (g). Moyenne (DS)	1025 (269)		1066 (259)		0.005
Âge gestationnel					
	28-29 SA	1624 (52.0)	221 (58.5)		0.048
	26-27 SA	1030 (32.9)	104 (27.5)		
	24-25 SA	472 (15.1)	53 (14.0)		
Garçons		1687 (54.0)	202 (53.4)		0.85
Grossesse multiple		929 (29.7)	105 (27.8)		0.43
Percentile du poids de naissance					
	>25 <sup>th</sup>	2371 (75.8)	309 (81.8)		0.38
	10-25 <sup>th</sup>	487 (15.6)	44 (11.6)		
	<10 <sup>th</sup>	268 (8.6)	25 (6.6)		
Toxémie gravidique		478/3091 (15.5)	34/345 (9.9)		0.006
RPM		794/3080 (25.8)	76/341 (22.3)		0.16
Césarienne		2087/3110 (67.1)	233/365 (63.8)		<0.001
Inborn		2790 (89.3)	311/371 (83.8)		0.002
Score d'Apgar <7 à 5 min		615/2942 (20.9)	64/337 (19.0)		0.41
CAN		2826/3101 (91.1)	303/370 (81.9)		<0.001
Surfactant		2311/3122 (74.0)	243/323 (75.2)		0.64
Ventilation Mécanique		2330/3119 (74.7)	260/357 (72.8)		0.44
AINS pour traiter le CA		909/3118 (29.2)	72/297 (24.2)		0.07
CPN		468 (15.0)	26/269 (9.7)		0.02
DBP		842 (26.9)	59/281 (21.0)		0.03

Les données sont n(%) sauf si indiqué autrement, et pour 3126 enfants et 378 sauf indication.

AG, âge gestationnel ; CPN, corticothérapie postnatale ; PPAG : Petit poids pour l'âge gestationnel ; AINS :  
antis inflammatoires non stéroïdiens. CA : canal artériel ; DBP ; dysplasie bronchopulmonaire ; SA ; Semaines  
d'aménorrhée. RPM : rupture prématurée des membranes

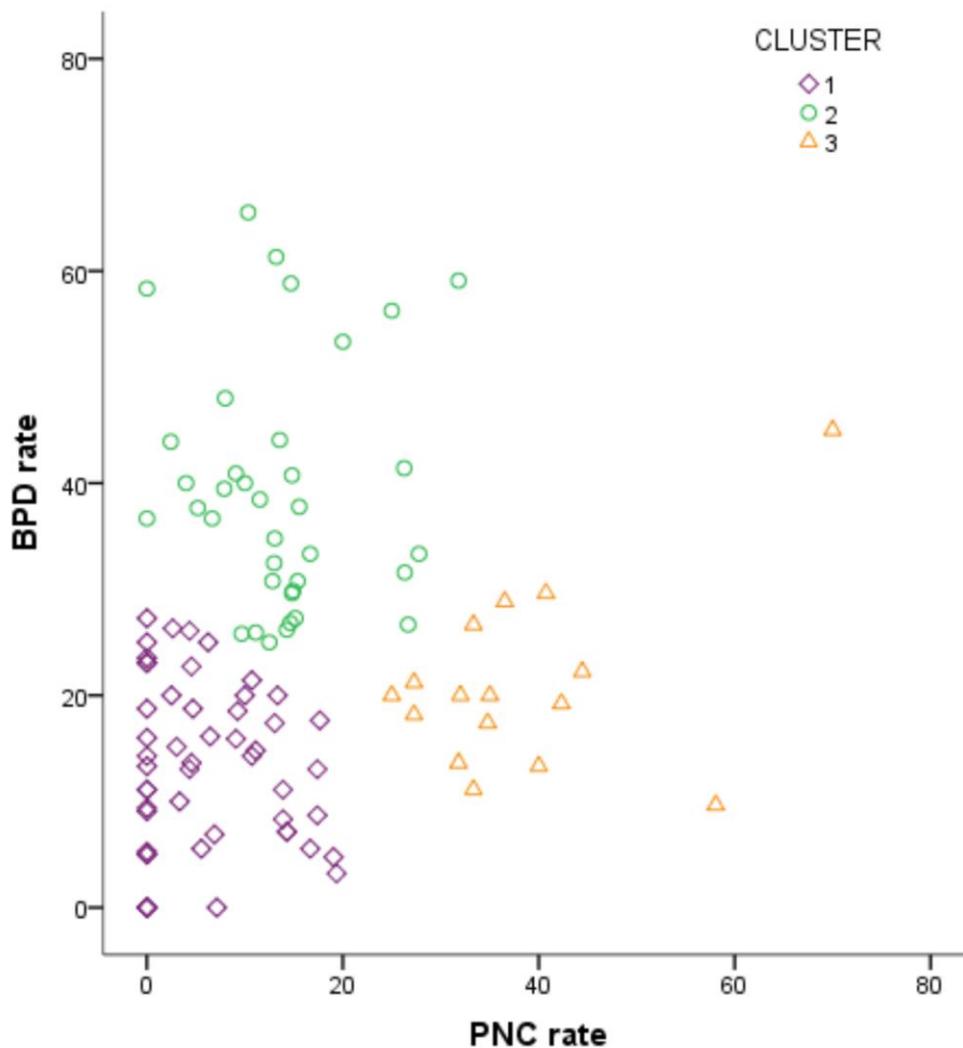
## 2. Classification hiérarchique des unités de soins

La classification hiérarchique était réalisée au niveau unité, afin de distinguer des clusters d'unité en fonction de leur taux d'usage mesuré de CPN, et du taux d'incidence de DBP dans ces unités. Cette classification permettait de distinguer 3 clusters d'unité (figure 6).

Le cluster 1 incluait les unités de soin avec une utilisation faible de CPN (en moyenne 6.4%) et des taux modérés de DBP (en moyenne 13.2%).

Le cluster 2 incluait des unités de soin avec des taux modérés de CPN (en moyenne 13.8%) et des taux importants de DBP (en moyenne 39.2%).

Le cluster 3 incluait des unités de soin avec des taux élevés d'utilisation de CPN (en moyenne 38.2%) et des taux modérés de DBP (en moyenne 14.9%).



**Figure 6.** Classification hiérarchique des unités de soins en fonction de leur taux de prescription de CPN et d'incidence de DBP. Cluster 1 = Faible CPN faible DBP ; Cluster 2 = DBP élevée ; Cluster 3 = CPN élevée.

CPN = corticothérapie postnatale. DBP= dysplasie bronchopulmonaire

### 3. Caractéristiques néonatales dans les 3 clusters

#### *a. Différence de case mix*

Le tableau 10 résume les caractéristiques néonatales dans les 3 clusters. Ce sont des éléments mesurés au niveau individuel, qui ont été agrégés au niveau unité. Le tableau 10 présente donc des moyennes par cluster, calculées elle-même à partir des moyennes des unités.

Concernant les caractéristiques néonatales, il y avait moins d'extrême prématurés dans le cluster 1 ( $p=0.002$ ). La répartition des garçons était également différente entre les 3 clusters ( $p=0.037$ ).

#### *b. Comparaison de la mortalité entre les 3 clusters*

La mortalité était calculée pour tous les enfants nés entre 24+0SA et 29+6SA admis en unité de soins, en prenant en compte toute mortalité intra hospitalière (survenant avant ou après 36SA). La mortalité n'était pas différente dans les 3 clusters d'unités de soins. Ce résultat est ajusté sur l'AG, le sexe et le PPAG.

**Tableau 10.** Mortalité et caractéristiques périnatales dans les clusters d'unités de soins. (Population 3 – données individuelles agrégées au niveau unité).

	Cluster 1 « Faible CPN, Faible DBP »	Cluster 2 « DBP élevée »	Cluster 3 « CPN élevée »	P value
Nombre d'unités	52	37	16	
Nombre d'enfants	1233	1399	494	
	Taux Moyenne (DS)	Taux Moyenne (DS)	Taux Moyenne (DS)	
CPN	6.1 (6.4)	13.8 (7.6)	38.2 (11.6)	<0.001
DBP	13.2 (7.6)	39.2 (11.4)	21.0 (8.6)	<0.001
Mortalité ^	13.5 (9.1)	14.7 (6.8)	14.9 (8.2)	0.88*^
28-29 SA	60.2 (19.2)	51.7 (16.5)	44.9 (13.9)	<0.001
26-27 SA	31.3 (14.1)	32.0 (12.9)	36.2 (13.0)	0.40
24-25 SA	8.5 (7.8)	16.4 (11.8)	18.8 (5.7)	0.002
Garçons	53.2 (12.9)	56.5 (8.3)	47.9 (10.1)	0.037
Poids de naissance				
>25 <sup>ème</sup> p	75.5 (10.2)	75.0 (9.0)	76.1 (9.5)	0.90
10 <sup>ème</sup> -25 <sup>ème</sup> p	17.1 (9.4)	15.4 (7.3)	14.7 (8.2)	0.50
PPAG <10 <sup>ème</sup> p	7.4 (5.9)	9.7 (6.5)	9.2 (5.6)	0.20
Score d'Apgar <7 à 5 min	16.2 (13.9)	20.9 (13.9)	20.8 (14.2)	0.24
Malformations congénitales	2.9 (4.9)	1.4 (2.2)	0.8 (1.8)	0.07
Rupture prématurée des membranes	25.5 (9.7)	26.4 (9.9)	21.8 (12.9)	0.32
Toxémie gravidique	16.5 (8.9)	15.4 (10.2)	17.3 (7.1)	0.76
AINS pour traiter le CA	26.9 (17.1)	32.4 (20.2)	27.2 (15.7)	0.34

Dans ce tableau, les données individuelles sont agrégées par unités de soins. Les valeurs sont exprimées en moyennes (déviations standard). CPN : Corticothérapie postnatale, DBP : Dysplasie bronchopulmonaire, PPAG : petit poids pour l'âge gestationnel ; AINS : anti inflammatoire non stéroïdiens, CA : canal artériel.

\*ajusté sur l'AG, le PPAG, le genre.

^Les taux de mortalité étaient calculés en incluant les morts intra hospitalières chez tous les enfants nés entre 24+0SA et 29+6SA admis en unités de soins (N=4096).

#### 4. Différences de pratiques dans les 3 clusters

##### a. Pratiques de prise en charge respiratoire précoce

Les pratiques de prise en charge respiratoire initiales étaient différentes selon les clusters. Il y avait plus d'usage de CPAP en premier support ventilatoire dans le cluster 1 (en moyenne 45.3%) que dans le cluster 2 (en moyenne 28.2%) et le cluster 3 (en moyenne 34.5%) (global  $p=0.016$ ). Inversement, le recours à une ventilation mécanique d'emblée était moins fréquent dans le cluster 1 (en moyenne 49.7%) que dans les clusters 2 et 3 (en moyenne respectivement 68.2% et 63.7%) (global  $p=0.012$ ). Ces résultats sont ajustés sur l'AG, le sexe, et le PPAG (Tableau 11).

**Tableau 11.** Pratiques de prise en charge respiratoire dans les clusters d'unités de soins. (Population 3 – données individuelles agrégées au niveau unité).

	Cluster 1 « Faible CPN, Faible DBP »	Cluster 2 « DBP élevée »	Cluster 3 « CPN élevée »	P value
Premier support respiratoire : CPAP	45.3 (25.5)	28.2 (23.0)	34.5 (22.8)	0.016*
Premier support respiratoire : ventilation mécanique	49.7 (24.3)	68.2 (22.7)	63.7 (22.4)	0.012*
Administration précoce de surfactant (<2h)	46.2 (24.2)	57.8 (25.9)	52.5 (18.0)	0.22*
Administration tardive de surfactant (>2h)	23.4 (15.7)	21.3 (16.6)	24.6 (12.1)	0.68*

Dans ce tableau, les données individuelles sont agrégées par unités de soins. Les valeurs sont exprimées en moyennes (déviations standard). CPN : Corticothérapie postnatale, DBP : Dysplasie bronchopulmonaire  
\*ajusté sur l'AG, le PPAG, le genre.

### b. Pratiques de soins de développement dans les 3 clusters

Nous ne mettons pas en évidence de différences de pratiques entre les 3 clusters de patients concernant les pratiques de soins de développement. On pouvait observer une tendance non significative à une fréquence plus élevée de protocole de soins de développements dans le premier cluster (Tableau 12).

**Tableau 12** : pratiques de soins de développement dans les 3 clusters (Données au niveau unités)

	Cluster 1 « Faible CPN, Faible DBP »	Cluster 2 « DBP élevée »	Cluster 3 « CPN élevée »	P value
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
Protocole de soins de développement	34/50 (68.0)	19/36 (52.8)	6/13 (46.2)	0.23*
Soins de kangourou	43/50 (86.0)	29/36 (80.6)	11/15 (73.3)	0.51
Score de visite parentale				
≤6	14/51 (27.5)	5/36 (13.9)	5/16 (31.2)	0.70
7-9	17/51 (33.3)	16/36 (44.4)	4/16 (25.0)	
10	20/51 (39.2)	15/36 (41.7)	7/16 (43.8)	

\*Ajustement sur AG, sexe, PPAG

### c. Politique d'usage restreint de CPN dans les 3 clusters

Pour les unités pour lesquelles l'information était disponible, 46% (23/50) des unités du cluster 1 déclarait une politique d'usage restreinte de CPN, comparativement à 24.3% (9/37) des unités du cluster 2 et 14.3 (2/14) des unités du cluster 3 (p=0.03).

#### 5. Politique d'usage restreint de CPN et risque de DBP

Il y avait 886 (29.5%) enfants dans 34 unités de soins ayant une politique d'usage restreint de CPN.

L'incidence de la DBP était de 21.8% chez les enfants dans des unités avec une politique d'usage restreint de CPN. Elle était de 29.2% chez les enfants dans des unités avec une politique d'usage plus libéral, ou dépendant du praticien (p=0.07).

Après ajustement, on observait une tendance à la réduction des taux de DBP dans des unités ayant une politique d'usage restreint de CPN (OR=0.68, IC95% [0.45-1.03], p=0.07).

### III. Discussion

La survenue de DBP en Europe est très variable en fonction des régions.

En réalisant une classification hiérarchique des unités de soins en fonction de leur taux de survenue de DBP, et de leur taux d'utilisation de CPN, nous avons identifié un cluster d'unité qui parvient à un usage relativement faible de CPN, sans pour autant avoir des taux de DBP élevés. Les enfants dans ces unités sont plus matures que dans les unités des 2 autres clusters. Néanmoins, on observe que dans ce cluster, les enfants ont plus souvent reçu une ventilation non invasive à la naissance. Cette différence reste significative après ajustement sur l'âge gestationnel. Ces constatations renforcent l'idée que ces unités ont probablement d'autres stratégies que la CPN pour réduire la DBP.

Il n'y a pas de différence de mortalité entre les 3 clusters, ce qui soutient l'idée que le moindre taux de DBP constaté dans le cluster 1 ne se fait pas au dépend d'un taux plus important de mortalité.

Une politique d'usage restreint de CPN n'est pas associée à une majoration de survenue de DBP.

#### 1. Biais de mesure

##### *a. Difficultés liées à la définition de la DBP*

La variable concernant la DBP est plus sujet aux critiques. Comme nous l'avons décrit en introduction, il existe plusieurs définitions de la DBP. Nous avons choisi d'utiliser comme variable la DBP, définie comme la DBP modérée à sévère par le NICHD, c'est-à-dire pour un enfant né avant 32SA, le besoin d'un support ventilatoire à 36SA, avec une FiO<sub>2</sub> pouvant aller de 21% à 100%. La DBP était considérée comme sévère si la FiO<sub>2</sub> était  $\geq 30\%$  (Jobe et Bancalari 2001).

Nous avons choisi de ne pas prendre en compte la DBP décrite comme peu sévère (O<sub>2</sub> pendant 28 jours, mais air ambiant à 36SA) celle-ci n'étant pas un bon reflet de la morbidité respiratoire à plus long terme (Shennan et al. 1988).

La validité de la variable était renforcée par le fait que nous avons recueilli à 36SA non seulement la variable « DBP » mais également le support ventilatoire et la FiO<sub>2</sub>, ce qui nous a permis de vérifier le statut des enfants et de les classer correctement.

Cependant, les exigences des équipes concernant les cibles de saturation pouvaient différer (Stensvold et Saugstad 2019). Et à cibles de saturations différentes, soutien respiratoire différent. Il se peut qu'un enfant ait été classé comme ayant une DBP car il était pris en charge dans une équipe avec des exigences élevées en termes de cibles de saturation. Ce même enfant pourrait avoir une prise en charge et un support ventilatoire différent dans une unité plus permissive en termes de cibles de saturations. C'est cette part de subjectivité qui a incité les néonatalogues à réaliser un test de sevrage en oxygène, décrit comme le test de Walsh (Walsh et al. 2004), afin d'avoir une définition plus standardisée de la DBP. Hélas, il n'était pas possible à l'échelle du projet EPICE, que soit fait pour chaque enfant un test de sevrage en oxygène. C'est d'ailleurs un constat fait dans les études sur la DBP en général. Hines et al, en 2017, étudient les définitions de la DBP dans les études publiées entre 2010 et 2015. Ils constatent que le test de réduction en oxygène n'est réalisé que dans 5.9% des études. La définition majoritairement retenue (à 45.2%) est celle que nous avons choisi dans nos analyses (Hines et al. 2017).

#### *b. Risque compétitif entre le décès et la DBP*

Une des difficultés rencontrées quand on travaille sur la DBP en tant que critère de jugement principal, est la prise en compte de la mortalité. En effet, la DBP étant définie à 36SA d'âge postnatal, elle ne peut pas être définie chez les enfants décédés avant.

C'est pourquoi nous avons analysé la mortalité entre les 3 cluster, ajusté sur l'âge gestationnel, le PPAG et le sexe, afin de s'assurer que dans le cluster 1, la DBP modérée ne l'était pas en raison d'une mortalité accrue. En effet, si les enfants sont plus souvent décédés dans un groupe cela pouvait sous-estimer le taux de DBP à 36SA parce que ceux qui auraient pu l'être sont décédés avant 36SA.

Nous avons fait ce choix, plutôt que de choisir un critère de jugement composite « DBP ou décès » car d'une part, dans les méta-analyses la CPN a été montrée efficace pour réduire la survenue de DBP, mais pas de la mortalité. De plus, il nous semblait qu'en termes de pertinence clinique, avoir une DBP à 36SA, ou être décédé, ne relevait pas de la même échelle en termes de gravité.

### *c. Définitions des variables approchant les soins de développement*

Nous avons voulu explorer si les pratiques de soins de développement étaient différentes au sein des 3 cluster, afin d'évaluer si ces pratiques pouvaient avoir un rôle à jouer dans le fait de parvenir à une moindre prescription de CPN et un taux modéré de DBP.

#### *i. Difficultés liées aux définitions des soins de développement*

Une première difficulté liée à cette approche était de définir des pratiques approchant les soins de développement. Nous avons utilisé 3 approches.

Une première approche était définie par le fait que l'unité de soins avait un protocole écrit de soins de développement.

Cette définition est une approximation, car elle ne nous permet pas de mesurer si les unités appliquent vraiment des soins de développement.

Une deuxième approche était définie en fonction de la politique quant à la mise en place du peau à peau. Nous avons considéré que les unités avaient une politique favorable aux soins de kangourou si elle autorisait en pratique courante le peau à peau autant que possible aux mères et aux pères. C'est là encore une approximation, car il est possible qu'une unité de soins ait des pratiques très centrées autour des soins de développement, tout en ayant quelques limitations de pratiques du peau à peau. A l'inverse, il se peut que les unités permettent une pratique libérale du peau à peau, mais ne prennent pas en compte d'autres aspects des soins de développement (limitation du bruit, de la lumière, soins en binôme, respect du rythme du bébé...).

Une troisième approche était définie en fonction du score de visite parental, qui était créé en fonction de l'accès aux parents dans le service. Ce score était coté de 1 à 10, mais nous avons choisi de l'utiliser en le classant comme « faible » « moyen » ou « élevé » afin de restreindre notre analyse en 3 catégories.

Ce score avait été construit par l'équipe de Marina Cuttini, membre du groupe EPICE, qui a travaillé sur l'allaitement maternel en fonction des politiques parentales (Cuttini et al. 2019).

#### *ii. Difficultés statistiques liées à ces variables*

Une autre difficulté de cette approche, qui voulait comparer l'application des soins de développement au niveau des clusters, était statistique. En effet, ces 3 variables étaient basées sur les questionnaires unités. L'unité de soins était alors l'unité statistique. Or, dans le cluster 3, il n'y a que 16 unités de soins. Les comparaisons de groupe sur des petits effectifs sont plus

limitées, ainsi que les ajustements possibles. En effet, il est admis qu'il ne faudrait pas ajuster de plus d'une variable pour 10 évènements (Peduzzi et al. 1996). Ceci pouvait nous mettre dans une situation de manque de puissance, et de défaut d'ajustement avec un risque de biais de confusion.

En raison de ces difficultés, nous avons choisi de ne pas présenter ces résultats dans l'article réalisé à l'issue de cette 2<sup>ème</sup> partie du travail.

## 2. Biais de Sélection

Dans la deuxième partie de la problématique, pour laquelle la population d'étude est représentée par les enfants nés entre 24SA et 29+6SA survivants à 36SA, nous avons exclu 378 enfants. Ils étaient exclus car ils ne pouvaient participer à la réalisation de la classification hiérarchique pour une des raisons suivantes : la donnée était manquante pour la DBP et/ou la CPN, ou ils étaient dans des petites unités (incluant moins de 10 enfants). Nous avons exclu les petites unités, la classification hiérarchique étant réalisée à partir de taux de CPN et de DBP, nous craignons des taux non pertinents sur des effectifs trop petits. Nous avons comparé les enfants exclus avec les inclus dans le tableau 6. Les exclus représentent 10.8% de la population d'étude. Ils ont sensiblement le même poids de naissance, il y a plus d'enfants plus mature dans les exclus, avec une moindre proportion de toxémie gravidique, de césarienne, et d'enfants inborn. Les exclus avaient également reçu moins de corticothérapie anténatale. Bien que les enfants inclus et exclus ne soient pas identiques en tout point, les différences observées ne laissent pas présager qu'elles soient à l'origine d'un biais différentiel qui modifierait nos résultats et nos conclusions.

### 3. Biais de confusion

Dans cette deuxième partie de notre travail, nous avons pris en compte comme variables d'ajustement les variables liées à la fois à la DBP et à la CPN. Pour la comparaison des 3 clusters, nous nous plaçons au niveau unité, ce qui limitait nos observations statistiques (16 unités de soins dans le cluster 3). Nous avons réduit nos variables d'ajustement à l'âge gestationnel, le PPAG et le sexe, car c'était les variables les plus liées à la DBP et à la CPN. Pour l'analyse multivariée multiniveaux qui recherchait une association entre politique d'usage restreint et la survenue de DBP, nous avons ajouté la ventilation mécanique comme variable d'ajustement.

### 4. Points forts

Dans cette deuxième partie de notre travail, nous avons une double approche à la fois par la classification hiérarchique au niveau unité, et par le modèle hiérarchique mixte (niveau individuel et unités). Dans ces deux approches, les résultats sont cohérents et renforcent l'idée selon laquelle il serait possible de réduire l'utilisation de CPN, sans augmenter le risque de DBP. Cela est possible en mettant en place d'autres pratiques, notamment des pratiques conservatrices sur le plan respiratoire.

Il s'agit d'une étude originale concernant l'identification d'un cluster à faible utilisation de CPN et à faible taux de DBP. Nous avons pu évaluer le rôle de certaines différences de pratiques après ajustement sur les caractéristiques néonatales dans une étude en population géographiquement définie.

### 5. Validité Externe

Si la CPN est efficace pour diminuer la DBP, elle est également pourvoyeuse d'effets secondaires qui ne permettent pas son usage libéral et systématique. La principale hypothèse de ce travail de thèse était qu'il est possible de restreindre la CPN, même chez les enfants les plus à risque, et sans augmenter la survenue de DBP. Nous pensons que cela est possible en mettant en place des stratégies de prises en charge qui protégeraient de la DBP, et donc diminuerait la nécessité de recourir à la CPN.

Par exemple, en 2003, Kaempfs et al. montraient qu'en mettant en place de meilleures pratiques, c'est-à-dire 1) une ventilation mécanique avec de faibles volumes courant et une hypercapnie permissive, 2) une augmentation du recours à la ventilation non invasive, 3) la diminution du

recours à la dexaméthasone, et 4) l'administration de vitamine A, les unités parvenaient à effectivement réduire leur usage de dexaméthasone chez des enfants avec un poids de naissance inférieur à 1250g. En parallèle, ils ne constataient pas de modification de sévérité de DBP, ni de mortalité (Kaempf et al. 2003).

De la même manière, en 2008, Geary et al étudient la survenue de DBP avant (en 2001-2002) et après (en 2004-2005) des changements de pratiques (réalisés en 2003) chez des enfants de moins de 1000g. Les pratiques antérieures consistaient à 1) intuber systématiquement les enfants en salle de naissance, administrer du surfactant, puis poursuivre la ventilation mécanique synchronisée et à 2) initier la réanimation avec une FiO<sub>2</sub> à 60%, et à 3) débiter une nutrition parentérale avec acide aminés après 2 à 4 jours de vie. Les nouvelles pratiques mises en place en 2003 consistaient en 1) Extuber après administration du surfactant et poursuivre la prise en charge par de la CPAP, 2) débiter la réanimation avec une FiO<sub>2</sub> à 40%, 3) débiter la nutrition parentérale avec acides aminés dès J0. Leur résultats montrent une diminution de l'incidence et de la sévérité de la DBP après la mise en place des nouvelles pratiques (Geary et al. 2008).

A cette époque, le recours préférentiel à la ventilation non invasive n'était pas encore systématique. Il était plus fréquent en 2011, au moment des inclusions dans la cohorte EPICE, et il est probablement encore plus fréquent à ce jour. En effet, une méta-analyse de 2016 a montré que l'usage systématique de CPAP précoce, même chez les enfants très prématurés, permettait de diminuer le recours à une ventilation mécanique, ainsi que l'incidence de la DBP (Subramaniam et al. 2016). Nous avons constaté que dans le cluster 1, où il y avait un faible taux de CPN et de DBP, les enfants bénéficiaient plus souvent d'une ventilation initiale par CPAP que dans les autres clusters. Dès 2013 les recommandations Européennes évoluent et préconisent la CPAP précoce pour tous les enfants (Sweet et al. 2013), et ne recommandent plus l'intubation pour administration systématique de surfactant des enfants nés à 24 et 25SA comme en 2010 (Sweet et al. 2010).

Il est possible que si nous refaisions les analyses à ce jour avec des données de prise en charge de 2020, les résultats soient différents, avec une majoration des stratégies de prise en charge respiratoires conservatrices. En 2019, il est recommandé de privilégier l'usage initial de la CPAP, et de n'utiliser la ventilation mécanique qu'après échec des autres supports ventilatoires, avec une durée de ventilation invasive minimale. S'il y a recours à la ventilation mécanique, des volumes courants cibles doivent être utilisés pour limiter le barotraumatisme et le volotraumatisme. L'hypercapnie permissive est tolérée tant que le pH est supérieur à 7.22 (Sweet et al. 2019).

Toutes ces stratégies « conservatrices » respiratoires font partie des pratiques qui doivent permettre de diminuer le recours à la CPN sans augmenter la survenue de DBP.

Ces données de la littérature sont cohérentes avec notre hypothèse de départ, et nos résultats, qui montrent que certaines unités parviennent à une faible utilisation de CPN et un taux modéré de DBP. Ces unités ont plus souvent recours à une ventilation initiale non invasive.

Notre approche visant à évaluer le lien entre les pratiques « soins de développement » et les clusters d'unité en fonction de leur taux de DBP et de CPN était plus difficile. Tout d'abord, les définitions de « pratiques soins de développement » ne permettaient qu'une appréciation grossière des soins de développement.

Par ailleurs, ces variables étaient au niveau unité, puisque recueillies par le questionnaire dédié aux unités de soins. En raisonnant sur des unités de soins et non des enfants, nous réduisions considérablement nos unités statistiques, ce qui rendait plus complexes les analyses statistiques et impossible l'ajustement dans 3 cas sur 4. Pour ces raisons, nous n'avons pas présenté ces résultats dans notre article.

# Postnatal Corticosteroids Policy for Very Preterm Infants and Bronchopulmonary Dysplasia

Alexandra Nuytten<sup>a, b</sup> Hélène Behal<sup>b</sup> Alain Duhamel<sup>b</sup> Pierre-Henri Jarreau<sup>c, g</sup>  
Helo ise Torchin<sup>c, g</sup> David Milligan<sup>d</sup> Rolf F. Maier<sup>e</sup> Michael Zemlin<sup>f</sup>  
Jennifer Zeitlin<sup>g</sup> Patrick Truffert<sup>a, b</sup> on behalf of the EPICE Research Group

<sup>a</sup>Department of Neonatology, Jeanne de Flandre Hospital, Lille CHRU, Lille, France; <sup>b</sup>Université Lille, CHU Lille, ULR 2694 – METRICS:  valuation des technologies de santé et des pratiques médicales, Lille, France; <sup>c</sup>Université Paris Descartes and Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaires Paris Centre Site Cochin, Service de Médecine et Réanimation néonatales de Port-Royal, Paris, France; <sup>d</sup>Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; <sup>e</sup>Children’s Hospital, University Hospital, Philipps University Marburg, Marburg, Germany; <sup>f</sup>Department for General Pediatrics and Neonatology, Saarland University, Homburg, Germany; <sup>g</sup>Obstetrical, Perinatal, and Pediatric Epidemiology Research Team (Epop e), INSERM UMR 1153, Center for Epidemiology and Biostatistics Sorbonne Paris Cité, Paris Descartes University, Paris, France

## Keywords

Postnatal corticosteroids · Bronchopulmonary dysplasia · Very preterm infants · EPICE cohort

## Abstract

**Introduction:** Postnatal corticosteroids (PNC) are effective for reducing bronchopulmonary dysplasia (BPD) in very preterm neonates but are associated with adverse effects including an increased risk of cerebral palsy. PNC use in Europe is heterogeneous across regions. This study aimed to assess whether European neonatal intensive care units (NICUs) with a low use of PNC or an explicit policy to reduce PNC use had higher risks of mortality or BPD. **Methods:** We included 3,126 infants in 105 NICUs born between 24 + 0 and 29 + 6 weeks’ gestational age in 19 regions in 11 countries in the EPICE cohort. First, we identified clusters of NICUs using hierarchical clustering based on PNC use and BPD prevalence

and compared case mix and mortality between the clusters. Second, a multilevel analysis was performed to evaluate the association between a restrictive PNC policy and BPD occurrence. **Results:** There were 3 clusters of NICUs: 52 with low PNC use and a low BPD rate, 37 with low PNC use and a high BPD rate, and 16 with high PNC use and a medium BPD rate. Neonatal mortality did not differ between clusters ( $p = 0.88$ ). A unit policy of restricted PNC use was not associated with a higher risk of BPD (odds ratio 0.68; 95% confidence interval: 0.45–1.03) after adjustment. **Conclusion:** Up to 49% of NICUs had low PNC use and low BPD rates, without a difference in mortality. Infants hospitalized in NICUs with a stated policy of low PNC use did not have an increased risk of BPD.

  2020 S. Karger AG, Basel

Membership of the EPICE Research Group is provided in the Acknowledgements

## Introduction

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease frequently associated with very preterm (VPT) birth. The NICHD defines the presence of BPD as any need for supplemental oxygen at 28 days postnatal age, the severity of BPD depending on the respiratory status at 36 weeks postmenstrual age (PMA) [1]. Immaturity, male gender, and being small-for-gestational age have been found to be risk factors for BPD [2, 3].

Postnatal corticosteroids (PNC) have been used to help wean infants off ventilation. By extension, they could be used to prevent or treat BPD, but this remains controversial due to side effects. Dexamethasone is effective for facilitating extubation and reducing BPD at 36 weeks PMA. Long-term consequences include a higher risk of cerebral palsy and altered neurodevelopmental outcomes [4, 5]. Dexamethasone is not recommended as routine treatment and should be considered only for infants who are mechanically ventilated after 2 weeks of life [6–8]. Recommendations about PNC may change in the future as prophylactic low-dose hydrocortisone has recently been shown to improve survival without BPD [9] with no statistically significant difference in neurodevelopment at 2 years of age [10, 11].

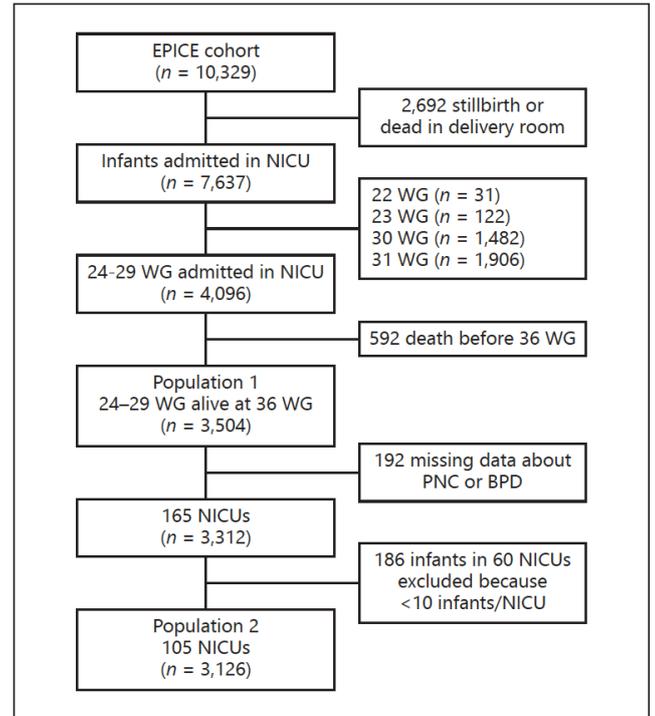
In the EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe) cohort of VPT births, the use of PNC to treat BPD varied widely across regions, i.e., in 3–49% of infants born between 24 + 0 and 29 + 6 weeks' gestational age (GA) [12]. We previously showed that neonatal intensive care units (NICUs) with a stated policy of a reduced use of PNC significantly decreased their PNC use, even in infants at a higher risk of developing BPD [12]. However, it is unknown if a lower use of PNC is associated with a higher rate of mortality or BPD.

In this study, we examined the variability of PNC use in the EPICE cohort to investigate whether lower use of PNC is associated with BPD. Specifically, we aimed to compare NICU case-mix and outcomes based on their PNC use and BPD rates, and whether infants hospitalized in NICUs with a policy of low PNC use have an increased risk of developing BPD.

## Materials and Methods

### Study Design

The EPICE study constituted a prospective, geographically defined cohort of all VPT births from 22 + 0 to 31 + 6 weeks' GA in 19 regions in 11 countries in Europe. Data collection started between March and July 2011 and the inclusion period lasted 12 months, except in France (6 months) [13].



**Fig. 1.** Flow chart of infants included for the study. PNC, postnatal corticosteroids; NICU, neonatal intensive care unit; WG, weeks' gestational age.

### Data Collection

Data on infants were collected using a standardized and pre-tested questionnaire from obstetrical and neonatal medical records. Data on the characteristics and practices of NICUs were collected by means of a structured questionnaire sent to NICU administrative heads [12].

### Study Population

#### Population 1

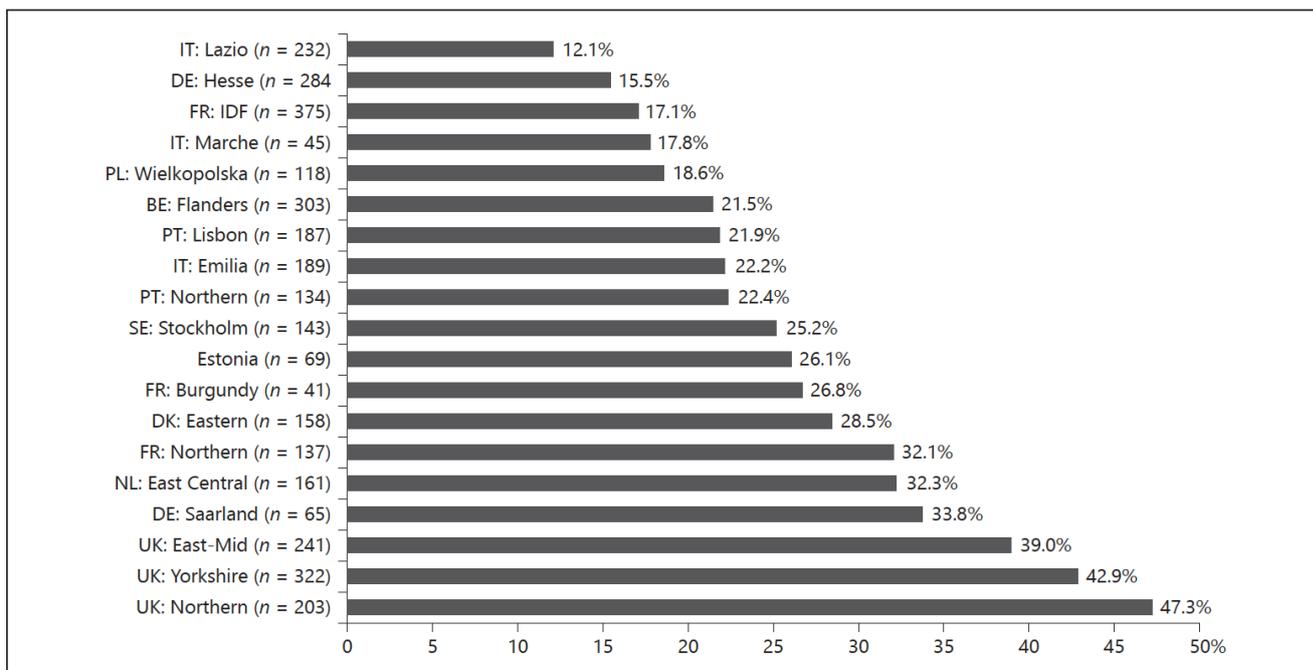
To describe BPD occurrence, all infants born between 24 + 0 and 29 + 6 weeks' GA admitted to the NICU and still alive at 36 weeks PMA were included. We excluded infants born before 24 weeks' GA because of heterogeneous management of this subgroup in the participating regions and infants born after 29 + 6 weeks' GA because of their reduced risk of having BPD [14].

#### Population 2

To identify clusters of NICUs, we excluded infants with missing data on PNC or BPD. We then excluded NICUs with <10 VPT admissions. This was decided before study onset. The flow chart is displayed in Figure 1.

### Study Outcome

The primary outcome of this study was moderate to severe BPD as defined by NICHD [1]: at 36 weeks PMA, moderate BPD is defined as the need for <30% oxygen, and severe BPD is defined as the need for ≥30% oxygen and/or positive pressure.



**Fig. 2.** Bronchopulmonary dysplasia (BPD) rate by region. PT, Portugal; PL, Poland; UK, United Kingdom; SE, Sweden; DK, Denmark; FR, France; IDF, Ile de France; DE, Germany; IT, Italy; NL, The Netherlands; BE, Belgium.

#### Mortality

The mortality rate included in-hospital deaths occurring before 36 weeks PMA. It was calculated for each NICU, including the 4,096 infants born between 24 + 0 and 29 + 6 weeks' GA admitted to a NICU (Fig. 1).

#### Neonatal Characteristics and Management

PNC use was defined as systemic PNC to prevent or treat BPD, whatever the type of steroid used. Details about type, dose, and timing of steroids appear in Appendix 1.

GA was based on ultrasound measures and information on the last menstrual period. Small for GA (SGA) was defined as having a birth weight <10th percentile by using references generated from all live births in the EPICE cohort. We also investigated babies with a birth weight between the 10th and 25th percentile as they have been found to be at a higher risk of mortality and respiratory morbidity [15]. Other variables recorded were gender, the type of pregnancy (singleton or multiple), the mode of delivery, the Apgar score at 5 min of life, surfactant therapy, mechanical ventilation (Yes/No), and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to treat PDA. Antenatal steroids (ANC) were scored as used if at least 1 dose had been given. Premature rupture of membranes (PROM) was defined as a rupture of membranes lasting for >12 h before the onset of labor. Preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome were summarized as 1 variable.

The variable "first respiratory support" was defined as the first respiratory support used for each infant during the first 24 h of life. Surfactant administration was recorded and qualified as early if administered within the first 2 h of life. These variables were considered as individual data.

#### PNC Policy

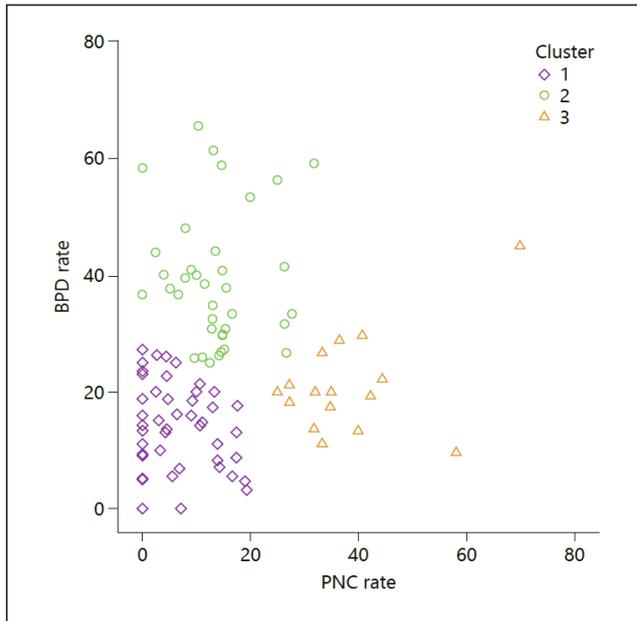
Two questions in the unit questionnaire were used to determine PNC policy: "In your unit, are systemic postnatal corticosteroids given to infants of <32 weeks' GA to (1) prevent BPD or (2) to treat BPD?" The NICU was classified as having a restricted PNC use policy if it answered "No (or under exceptional circumstances)" to both questions [12]. In previous research, we showed that NICUs with a restricted use policy did effectively prescribe less PNC [12]. The comparison group included NICUs with a liberal use of PNC, or the use depending on attending physician.

#### Statistical Analyses

First, we measured BPD rates across study regions in population 1.

#### Hierarchical Clustering

In population 2, a hierarchical clustering procedure was performed (Euclidian metric and Ward's method [16, 17]) to identify NICU clusters with similar BPD rates and PNC rates. PNC rates were based on individual data, calculated for each NICU based on observed individual PNC administration and BPD occurrence. Patient-level data were aggregated per NICU to compare the profile of NICUs between each cluster. Each variable is expressed as the "rate per NICU" and described by its mean and standard deviation (SD). Cluster comparisons of perinatal characteristics were performed using an analysis of variance and for the mortality rate and early respiratory management an analysis of covariance with GA, SGA, and gender as adjustment variables.



**Fig. 3.** Scatter plot of NICUs by PNC and BPD rates. Cluster 1 = low PNC and low BPD, cluster 2 = high BPD, cluster 3 = high PNC. PNC, postnatal corticosteroids; BPD, bronchopulmonary dysplasia.

#### Hierarchical Mixed Model

The association between the occurrence of BPD among patients and the PNC policy status of the NICU was investigated using a hierarchical mixed model (patient and NICU levels), with the NICU as a random effect and adjustment for risk factors for BPD (GA, SGA, gender, and the use of mechanical ventilation). This analysis was performed after excluding 127 infants in 4 NICUs with missing PNC policy data.

All analyses were done with SAS software v9.4 and  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

### BPD Rates in Europe (EPICE)

In the EPICE cohort, 3,504 infants born between 24 + 0 and 29 + 6 weeks' GA were alive at 36 weeks PMA (Population 1; Fig. 1). Data about BPD were missing for 97 infants. The BPD rate was 26.5% (95% CI 25.0–28.0) with wide variation among regions, from 12.1% in the Lazio region of Italy to 47.3% in the northern regions of the UK ( $p < 0.001$ ) (Fig. 2). Of the infants with BPD, 42.6% (384/901) had severe BPD.

### A Description of Population 2

The analysis included 3,126 infants in 105 NICUs. Ninety NICUs were level 3 and 15 were level 2. Mean GA

**Table 1.** Perinatal characteristics of 3,126 infants born between 24 + 0 and 29 + 6 weeks' GA included in hierarchical clustering analysis (Population 2, patient level)

GA, weeks (mean $\pm$ SD)	27.3 $\pm$ 1.5	
Birth weight, g (mean $\pm$ SD)	1,025 $\pm$ 269	
GA 24–25 weeks	472/3,126	(15.1%)
GA 26–27 weeks	1,030/3,126	(32.9%)
GA 28–29 weeks	1,624/3,126	(52.0%)
Male gender	1,687/3,126	(54.0%)
Multiples	929/3,126	(29.7%)
Birth weight percentile		
>25th	2,371/3,126	(75.8%)
10–25th	487/3,126	(15.6%)
<10th (SGA)	268/3,126	(8.6%)
Preeclampsia/eclampsia/HELLP	478/3,091	(15.5%)
PROM	794/3,080	(25.8%)
Cesarean section	2,087/3,110	(67.1%)
Inborn <sup>1</sup>	2,790/3,126	(89.3%)
5-min Apgar score <7	615/2,942	(20.9%)
Antenatal steroids	2,826/3,101	(91.1%)
Surfactant	2,311/3,122	(74.0%)
Mechanical ventilation	2,330/3,119	(74.7%)
NSAIDs to treat PDA	909/3,118	(29.2%)
PNC	468/3,126	(15.0%)
BPD	842/3,126	(26.9%)

Data express  $n$  unless otherwise indicated. GA, gestational age; NICU, neonatal intensive care unit; PNC, postnatal steroids; SGA, small for gestational age; PROM, premature rupture of membranes; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PDA, patent ductus arteriosus; BPD, bronchopulmonary dysplasia.

<sup>1</sup> Infants hospitalized at the hospital in which they were born.

was 27.3 weeks' GA (SD 1.5), mean birth weight was 1,025 g (SD 269 g). The overall rate of BPD was 26.9%, and PNC were used for 15% of infants. Antenatal steroids were given in 91.1% cases, and 74.0% of infants received surfactant. Population characteristics are detailed in Table 1.

### Hierarchical Clustering of NICUs

The hierarchical clustering distinguished 3 clusters of NICUs (Fig. 3). Cluster 1 included NICUs with a low use of PNC and low rates of BPD. Cluster 2 included NICUs with low-to-moderate use of PNC and a high risk of developing BPD. Cluster 3 included NICUs with high PNC use and a moderate rate of BPD.

As shown in Table 2, there were fewer extremely preterm infants (24–25 weeks) in cluster 1 ( $p = 0.002$ ). The inhospital mortality rate, adjusted for GA, gender, and SGA did not differ between clusters ( $p = 0.88$ ).

CPAP use as a first respiratory support was used more in cluster 1 (mean 45.3%) and less in cluster 2 (mean

**Table 2.** Mortality and perinatal characteristics across NICU clusters (Population 2, patient level data aggregated on unit level)

	Cluster 1 “low PNC low BPD”	Cluster 2 “high BPD”	Cluster 3 “high PNC”	<i>p</i> value
Number of NICUs	52	37	16	
Number of infants	1,233	1,399	494	
PNC	6.1 (6.4)	13.8 (7.6)	38.2 (11.6)	<0.001
BPD	13.2 (7.6)	39.2 (11.4)	21.0 (8.6)	<0.001
Mortality <sup>a</sup>	13.5 (9.1)	14.7 (6.8)	14.9 (8.2)	0.88 <sup>a, b</sup>
GA				
24–25 weeks	8.5 (7.8)	16.4 (11.8)	18.8 (5.7)	0.002
26–27 weeks	31.3 (14.1)	32.0 (12.9)	36.2 (13.0)	0.40
28–29 weeks	60.2 (19.2)	51.7 (16.5)	44.9 (13.9)	<0.001
Male gender	53.2 (12.9)	56.5 (8.3)	47.9 (10.1)	0.037
Birth weight percentile				
<10th percentile (SGA)	7.4 (5.9)	9.7 (6.5)	9.2 (5.6)	0.20
10th–25th percentile	17.1 (9.4)	15.4 (7.3)	14.7 (8.2)	0.50
>25th percentile	75.5 (10.2)	75.0 (9.0)	76.1 (9.5)	0.90
5-min Apgar score <7	16.2 (13.9)	20.9 (13.9)	20.8 (14.2)	0.24
Congenital anomalies	2.9 (4.9)	1.4 (2.2)	0.8 (1.8)	0.07
PROM	25.5 (9.7)	26.4 (9.9)	21.8 (12.9)	0.32
Preeclampsia/eclampsia/HELLP	16.5 (8.9)	15.4 (10.2)	17.3 (7.1)	0.76
NSAIDs to treat PDA	26.9 (17.1)	32.4 (20.2)	27.2 (15.7)	0.34
First respiratory support				
CPAP	45.3 (25.5)	28.2 (23.0)	34.5 (22.8)	0.016 <sup>b</sup>
Mechanical ventilation	49.7 (24.3)	68.2 (22.7)	63.7 (22.4)	0.012 <sup>b</sup>
Early surfactant administration (<2 h)	46.2 (24.2)	57.8 (25.9)	52.5 (18.0)	0.22 <sup>b</sup>
Late surfactant administration (>2 h)	23.4 (15.7)	21.3 (16.6)	24.6 (12.1)	0.68 <sup>b</sup>

Values are presented as mean *n* (SD), unless otherwise indicated. Individual data are aggregated by NICU. PNC, postnatal corticosteroids; BPD, bronchopulmonary dysplasia; SGA, small for gestational age; PROM, premature rupture of membranes.

<sup>a</sup> The mortality rate was calculated by including only death prior to 36 weeks' GA and all infants admitted to NICU (*n* = 4,096).

<sup>b</sup> Adjusted for GA, SGA, and gender.

28.2%) and cluster 3 (mean 34.5%) (global *p* = 0.016). Mechanical ventilation was used more often in clusters 2 and 3 (mean 68.2 and 63.7%, respectively) than in cluster 1 (mean 49.7%) (global *p* = 0.012).

For NICUs for which the information was available, 46% (23/50) of the NICUs in cluster 1 declared a policy of low PNC use, compared to 24.3% (9/37) in cluster 2 and 14.3% (2/14) in cluster 3.

#### *PNC Policy and BPD Risk (Hierarchical Mixed Model)*

There were 886 (29.5%) infants from 34 NICUs for whom a policy of restricted PNC use was stated.

BPD occurred in 21.8% of infants in NICUs with a restricted PNC use policy, and in 29.2% of infants in NICUs with liberal PNC use or as decided by the attending physician (*p* = 0.07). After adjustment, the occurrence of BPD

was not increased in infants hospitalized in units with a stated policy of restricted PNC use, with a trend toward a reduction (OR 0.68; 95% CI 0.45–1.03; *p* = 0.07).

## Discussion

Our study updates data about BPD occurrence across European regions in infants of <30 weeks' GA. BPD rates vary from 12.1 to 47.3% in the EPICE regions.

Up to 49.5% of NICUs had low BPD rates and low PNC use (cluster 1). After multiple adjustment, the risk of developing BPD was not higher for infants hospitalized in NICUs with a stated policy of restricted PNC use than for infants in NICUs with liberal PNC use.

We chose to study mortality and BPD rates separately as PNC has been shown to reduce BPD, death, or BPD

and death as a combined outcome. However, the meta-analysis did not show significant reduction in death alone [4, 5]. To assess if there was a selection bias, and if lower BPD rates in NICUs could result from a larger number of deaths before 36 weeks PMA, we compared mortality rates between the clusters, and found no differences when adjusted for GA, SGA, and gender.

Hierarchical clustering identified a cluster with low PNC use and low BPD rates. NICUs in this cluster may have developed strategies to obtain these results. We showed that minimal invasive respiratory strategies were more frequently used in cluster 1 than in clusters 2 and 3. This could partly explain the results, as protective and noninvasive ventilation strategies have been found to reduce mortality and morbidity in very-low-birth-weight infants [18, 19].

Kaempf et al. [20] showed that implementing potentially better practices to improve neonatal outcome successfully reduced postnatal dexamethasone use without increasing mortality or chronic lung disease severity. Similar results were found by Geary et al. [21] showing a reduction in BPD, from 43 to 24%, before and after implementing early management changes. Better practices may be one explanation for our results. However, aiming to reduce PNC use by applying a stated restricted use policy might also lead to better practices as units seek to reduce the risks of BPD without resorting to PNC. This is supported by the finding that NICUs with a restricted PNC use policy managed to lower PNC prescription even for those infants at a high risk of receiving PNC [12].

Both PNC and BPD are associated with neurodevelopmental disabilities [4, 22, 23]. Our results are important because they show the possibility of reducing PNC use with a stated policy, without increasing BPD occurrence. However, further investigation is needed as to whether this holds true for the most severe BPD as it has been shown that the neurodevelopment impairments associated with PNC use could be different depending on the BPD risk, and could thus have a positive trade-off in higher-risk infants [24].

The strengths of our study include its prospective population-based cohort design with few missing data and the inclusion of data about policy and practices from 105 NICUs in Europe. Our main result was confirmed by 2 approaches: first, a cluster analysis which allowed us to combine both PNC and BPD rates to classify participating NICU in 3 clusters, and second, individual-level analyses using a hierarchical mixed model.

Limitations include the characterization of PNC policy based on a questionnaire, although we did show previously that reported policy was related to the observed prescrip-

tion of PNC, even for infants with a greater probability of needing PNC [12]. A second limitation is the definition of BPD that was not based on physiologic evaluation [25]. We applied the NIHCD [1] definition in all NICUs. While this definition is the most commonly used definition in research [26], the need for oxygen or ventilatory support at 36 weeks PMA could be differently appreciated according to the SaO<sub>2</sub> targets [3, 27]. Implementing the Walsh definition would have been difficult in an international population-based cohort. However, the potential measurement bias in our study was unlikely to be differential.

## Conclusion

We identified a cluster of NICUs with both low PNC use and low BPD rates without increased mortality. We did not find an increased risk of developing BPD in infants in NICUs with a policy of restricted use of PNC. Our findings should encourage NICUs to have a stated policy PNC use, restricting such treatment for exceptional circumstances. This would reduce the side effects of PNC without increasing BPD risk.

## Acknowledgment

The EPICE research group consisted of: BELGIUM: Flanders (E Martens, G Martens, P Van Reempts); DENMARK: Eastern Region (K Boerch, A Hasselager, L Huusom, O Pryds, T Weber); ESTONIA (L Toome, H Varendi); FRANCE: Burgundy, Ile-de France and Northern Region (PY Ancel, B Blondel, A Burguet, PH Jarreau, P Truffert); GERMANY: Hesse (RF Maier, B Misselwitz, S Schmidt), Saarland (L Gortner); ITALY: Emilia Romagna (D Baronciani, G Gargano), Lazio (R Agostino, D DiLallo, F Franco), Marche (V Carnielli), M Cuttini; ; NETHERLANDS: Eastern & Central (C Koopman-Esseboom, A van Heijst, J Nijman); POLAND: Wielkopolska (J Gadzinowski, J Mazela); PORTUGAL: Lisbon and Tagus Valley (LM Graça, MC Machado), Northern region (Carina Rodrigues, T Rodrigues), H Barros; SWEDEN: Stockholm (AK Bonamy, M Norman, E Wilson); UK: East Midlands and Yorkshire and Humber (E Boyle, ES Draper, BN Manktelow), Northern Region (AC Fenton, DWA Milligan); INSERM, Paris (J Zeitlin, M Bonet, A Piedvache).

## Statement of Ethics

Ethics approval was obtained in each study region from regional and/or hospital ethics committees, as required by national legislation. The European study was also approved by the French Advisory Committee on Use of Health Data in Medical Research (CCTIRS, No. 13.020 on 24/01/2013) and the French National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL, No. DR-2013-194 on 10/04/2013 for EPICE).

## Disclosure Statement

The authors have no financial relationships or conflicts of interest relevant to this article to disclose.

## Funding Sources

The research leading to these results received funding from the European Union's Seventh Framework Programme ([FP7/2007–2013]) under grant agreement No. 259882.

We acknowledge additional funding from the following regions: France (French Institute of Public Health Research/Institute of Public Health and its partners the French Health Ministry, the National Institute of Health and Medical Research, the National Institute of Cancer, and the National Solidarity Fund for Autonomy; grant ANR-11-EQPX-0038 from the National Research Agency through the French Equipex Program of Investments in the Future; and the PremUp Foundation); Poland (2012–2015 allocation of funds for international projects from the Polish Ministry of Science and Higher Education); Sweden (Stockholm County Council ALF-project and Clinical Research Appointment and the Department of Neonatal Medicine, Karolinska University Hospital); and the UK (the Neonatal Survey from Neonatal Networks for East Midlands and Yorkshire and Humber regions).

## Author Contributions

A.N. conceptualized and carried out the analyses, interpreted the data, drafted the original manuscript, corrected it after revisions, and approved the final version as submitted. H.B. conceptualized and carried out the analyses, reviewed the manuscript, and approved the final manuscript as submitted. A.D. conceptualized and carried out the analyses, reviewed the manuscript, and approved the final manuscript as submitted. P.-H.J. conceptualized the analyses, interpreted the data, critically reviewed the manuscript, and approved the final manuscript as submitted. H.T. conceptualized the analysis, interpreted the data, critically reviewed the manuscript, and approved the final manuscript as submitted. D.M. and R.F.M. conceptualized the analysis, critically reviewed the manuscript, and approved the final manuscript as submitted. M.Z. conceptualized and designed the study, acquired and interpreted the data, critically reviewed the manuscript, and approved the final manuscript as submitted. J.Z. conceptualized and coordinated the EPICE study, coordinated and supervised data collection, critically reviewed the manuscript, and approved the final manuscript as submitted. P.T. conceptualized the analyses, interpreted the data, reviewed the manuscript and approved the final manuscript as submitted. All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

## Appendix 1

*PNC Use for Infants Included in the Hierarchical Clustering (Population 2, n = 453).*

	Dexamethasone (38.6%)	Hydrocortisone (34.0%)	Betamethasone (12.8%)
Initial dose, mg/kg/day	0.2 (0.15–0.5)	4.0 (1.3–5)	0.2 (0.1–0.3)
Age at initiation, days	24 (15–38)	12 (8–20)	21 (17–30)
Treatment duration, days	11 (6–22)	21 (12–33)	6 (3–12)
Mean GA at birth, weeks (SD)	25.6 (1.4)	26.2 (1.6)	26.5 (1.6)

Data are median (Q1–Q3) unless indicated.

## References

- 1 Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun;163(7):1723–9.
- 2 Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, Zeitlin J, Kollée L, Boerch K, et al.; members of the MOSAIC Research Group. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. *Neonatology.* 2011;99(2):112–7.
- 3 Egreteau L, Pauchard JY, Semama DS, Matis J, Liska A, Romeo B, et al. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics.* 2001 Aug;108(2):E26.
- 4 Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early ([{LT}] 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May;5(5):CD001146.
- 5 Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late ([{GT}] 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May; 5(5):CD001145.
- 6 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al.; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2013 update. *Neonatology.* 2013;103(4):353–68.
- 7 Jarreau PH, Fayon M, Baud O, Autret-Leca E, Danan M, de Verdelhan A, et al. The use of postnatal corticosteroid therapy in premature infants to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia: current situation and recommendations. *Arch Pediatr.* 2010 Oct;17(10):1480–7. French.
- 8 Jefferies AL. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatr Child Health.* 2012 Dec;17(10): 573–4.

- 9 Baud O, Maury L, Lebaill F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al.; PREMIOLOC trial study group. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMIOLOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2016 Apr;387(10030):1827–36.
- 10 Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C, et al. Two-year neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants treated with early hydrocortisone: treatment effect according to gestational age at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Jan;104(1):F30–F35.
- 11 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*. 2019 Apr;207:136–142.e5.
- 12 Nuytten A, Behal H, Duhamel A, Jarreau PH, Mazela J, Milligan D, et al.; EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe) Research Group. Evidence-Based Neonatal Unit Practices and Determinants of Postnatal Corticosteroid-Use in Preterm Births below 30 Weeks GA in Europe. A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2017 Jan;12(1):e0170234.
- 13 Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, Cuttini M, Boyle E, van Heijst A, et al.; EPICE Research Group. Use of evidence-based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: results from the EPICE population based cohort. *BMJ*. 2016 Jul;354:i2976.
- 14 Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandez X, et al.; EPIPAGE-2 Writing Group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr*. 2015 Mar;169(3):230–8.
- 15 Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Künzel W, et al.; MOSAIC Research Group. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr*. 2010 Nov;157(5):733–9.e1.
- 16 Harman HH, editor. *Modern Factor Analysis*. Chicago (IL): University of Chicago Press; 1976.
- 17 Anderberg MR. *Cluster Analysis for Applications*. New York: Academic Press; 1973.
- 18 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update. *Neonatology*. 2017;111(2):107–25.
- 19 Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun;(6):CD001243.
- 20 Kaempf JW, Campbell B, Sklar RS, Arduza C, Gallegos R, Zabari M, et al. Implementing potentially better practices to improve neonatal outcomes after reducing postnatal dexamethasone use in infants born between 501 and 1250 grams. *Pediatrics*. 2003;111(Supplement E1):e534–e541.
- 21 Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):89–96.
- 22 Wilson-Costello D, Walsh MC, Langer JC, Guillet R, Lupton AR, Stoll BJ, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Impact of postnatal corticosteroid use on neurodevelopment at 18 to 22 months' adjusted age: effects of dose, timing, and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):e430–7.
- 23 Lodha A, Sauvé R, Bhandari V, Tang S, Christianson H, Bhandari A, et al. Need for supplemental oxygen at discharge in infants with bronchopulmonary dysplasia is not associated with worse neurodevelopmental outcomes at 3 years corrected age. *PLoS One*. 2014 Mar;9(3):e90843.
- 24 Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2014 Dec;165(6):1258–60.
- 25 Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):1305–11.
- 26 Hines D, Modi N, Lee SK, Isayama T, Sjörs G, Gagliardi L, et al. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus. *Acta Paediatr*. 2017 Mar;106(3):366–74.
- 27 Ellsbery DL, Acarregui MJ, McGuinness GA, Klein JM. Variability in the use of supplemental oxygen for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2002 Feb;140(2):247–9.

## Partie V : Synthèse du travail et perspectives de travail

### I. Synthèse des résultats

La prescription de corticothérapie postnatale systémique à visée respiratoire est très hétérogène en Europe dans la cohorte EPICE. Les variations sont importantes entre les différentes régions, autant en termes de fréquence d'utilisation, qu'en terme de modalités de prescription.

La survenue de DBP est également très variable en fonction des régions.

Les principales caractéristiques néonatales associées à une prescription de CPN sont : l'âge gestationnel, le PPAG, le sexe masculin, la ventilation mécanique, et le traitement médicamenteux pour traiter un canal artériel retentissant. Cependant, les caractéristiques néonatales ne sont pas les seules variables qui induisent une prescription de CPN.

Presque la moitié des unités de soins incluses dans notre étude parvenaient à une utilisation restreinte de CPN et un taux modéré de DBP. Nous avons observé que ces unités avaient plus facilement recours à une ventilation initiale non invasive, en comparaison avec les 2 autres clusters d'unités. Ces résultats n'étaient pas observés au dépend de la mortalité, qui n'était pas différente par rapport aux 2 autres clusters d'unités.

Une politique d'usage restreint de CPN permet de réduire significativement le recours à cette thérapeutique controversée, même chez les enfants les plus à risque, sans être associée à une majoration de survenue de DBP.

Ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle des stratégies alternatives, pourraient permettre de diminuer le recours à la CPN sans pour autant majorer le risque de DBP.

## II. Perspectives

Les enfants inclus dans la cohorte EPICE ont bénéficié d'un suivi à 2 ans et d'un suivi à 5 ans, avec un recueil des données concernant le neurodéveloppement. Nous souhaitons poursuivre ce travail pour répondre à l'hypothèse soulevée par Doyle dans une méta-analyse, selon laquelle le risque neurodéveloppemental de la CPN serait contrebalancé par la sévérité de la pathologie respiratoire. Il avance que, chez les enfants les plus à risque de DBP, la CPN pourrait être bénéfique en termes de neurodéveloppement (Doyle et al. 2005, 2014). Nous souhaitons essayer de répondre à cette question à partir des données de la cohorte EPICE.

### a. Impact de la corticothérapie postnatale sur le neurodéveloppement à 2 ans, effet modulé par le risque de Dysplasie Bronchopulmonaire.

Ce travail a été entrepris au cours d'un travail de master 2 par le Dr Noura ZAYAT, co-encadré par le Pr Truffert et moi-même.

Les enfants inclus dans cette étude sont les enfants de la cohorte EPICE nés entre 24SA et 29SA+6 jours admis en unités de soins et vivants à 14 jours de vie. Nous avons élaboré un score de prédiction de survenue de DBP afin d'identifier le tercile d'enfant le plus à risque de développer une DBP. Nous analysons ensuite le devenir neurodéveloppemental, à la fois sur le plan moteur et sur le plan cognitif, en fonction de si l'enfant a reçu ou non une CPN. Cette analyse se fait dans l'ensemble de la population, et selon les terciles de risque de DBP.

Dans ce travail nous montrons qu'il y a un risque accru de paralysie cérébrale à 2 ans chez les enfants ayant reçu une CPN (OR=1.77 IC 95% [1,13 to 2.77]), même chez les enfants les plus à risque de DBP (OR=1.89, IC95% [1.07 -3.33]). En revanche, nous ne montrons pas de différence significative du développement cognitif selon si l'enfant a reçu une CPN ou non.

Ces résultats vont donc à l'encontre de l'hypothèse de Doyle, qui n'a jamais été vérifiée par ailleurs.

Il est écrit sous forme d'article et a été soumis à PEDIATRICS en juin 2020.

Ces résultats ont été présentés aux JFRN en décembre 2019. Le résumé des JFRN, paru dans la revue « perfectionnement en pédiatrie » en mars 2020 (Zayat et al. 2020), est disponible en annexe 4.

b. Impact de la corticothérapie postnatale sur le neurodéveloppement à 5 ans, effet modulé par le risque de Dysplasie Bronchopulmonaire.

Nous aimerions faire les mêmes analyses que celles réalisées à 2 ans, avec les données sur neurodéveloppement à 5 ans, qui font partie du projet SHIPS (Screening for Health In very Preterm infants in Europe), la suite du projet EPICE. La fiche de demande de projet de recherche est disponible en annexe 5.

c. Revue de la littérature sur l'hémisuccinate d'hydrocortisone en prévention précoce de la DBP.

Encadrement d'une thèse de médecine (en 2019- 2020) du Dr Clémence ETIENNE qui a fait une analyse critique des 4 études randomisées sur l'hydrocortisone en prévention précoce de la DBP, et des 4 études de suivi sur le neurodéveloppement, en suivant les recommandations de la Cochrane.

Ce travail a permis l'élaboration d'un protocole de prescription dans notre unité de réanimation néonatale à Lille. Ce protocole est en cours de validation par l'équipe médicale. Vous trouverez en annexe 6 une fiche résumé de la prescription d'hémisuccinate d'hydrocortisone pour prévenir la DBP, comme effectuée dans l'étude PREMILOC (Baud et al. 2016).

d. Utilisation de la corticothérapie postnatale dans un service de niveau 3, avant/ après mise en place d'un protocole d'utilisation de l'hémisuccinate d'hydrocortisone pour prévenir la DBP chez les enfants nés avant 29SA.

Encadrement d'une thèse de médecine en cours, cohorte de tous les enfants nés avant 29SA admis dans le service de réanimation néonatale à Lille, avec recueil du type de corticoïde utilisé, de l'indication, de la dose, de la durée, mais également paramètres ventilatoires et tensionnels en début et fin de traitement. Suivi jusqu'à la sortie d'hospitalisation et recueil des évènements indésirables potentiels. Vous trouverez la fiche de recueil de données en annexe 7.

## Conclusion

Au total par rapport aux objectifs que nous nous étions fixés

- Il y avait 26,5% de DBP dans la cohorte EPICE, avec des taux variables selon les régions, entre 12,1% dans la région de Lazio, Italie, et 47,3% dans le Nord du Royaume Unis.
- La CPN était utilisée chez 13,9% des enfants nés entre 24 et 29SA pour traiter la DBP, avec des taux variant selon les régions, de 3,1% dans le Nord du Portugal à 49,4% en Saarland, Allemagne. Cette hétérogénéité d'utilisation persistait même chez les enfants les plus à risque de recevoir une CPN, avec des taux variant de 5,4% en Suède, à 72,4% en Saarland. L'âge gestationnel, le PPAG, le sexe masculin, le traitement médicamenteux du canal artériel, ainsi que la ventilation mécanique étaient associés à la prescription de CPN. A l'inverse, avoir une politique d'usage restreint de CPN permettait de significativement réduire son recours, même chez les enfants les plus à risque.
- Presque la moitié des unités incluses dans notre étude parviennent à un usage très modéré de CPN avec un taux bas de DBP. Ces unités développent probablement d'autres stratégies pour parvenir à ces résultats. La ventilation non invasive pourrait être une stratégie préventive réduisant à la fois la DBP et le recours à la CPN, même chez les enfants les plus à risque. Une politique d'usage restreint de CPN n'est pas associée à une augmentation du risque de DBP.

## Bibliographie

- Ambalavanan N, Carlo WA, Wraga LA, Das A, Laughon M, Cotten CM, et al. PaCO<sub>2</sub> in Surfactant, Positive Pressure, and Oxygenation Randomised Trial (SUPPORT). *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 3 janv 2015;100(2):F145-9.
- Ancel P, Goffinet F, and the EPIPAGE-2 Writing Group. 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* [Internet]. 26 janv 2015 [cité 30 janv 2015]; Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3351>
- Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE 2 Writing Group. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr.* 2014;14:97.
- Anderberg MR. *Cluster Analysis for Applications: Probability and Mathematical Statistics: A Series of Monographs and Textbooks.* Academic Press; 2014.
- Avery GB, Fletcher AB, Kaplan M, Brudno DS. Controlled trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* janv 1985;75(1):106-11.
- Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD001456.
- Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol SN.* févr 2003;8(1):63-71.
- Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med.* 14 oct 1999;341(16):1190-6.
- Baud O, Maury L, Lebaill 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.
- Bonsante F, Latorre G, Iacobelli S, Forziati V, Laforgia N, Esposito L, et al. Early low-dose hydrocortisone in very preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *Neonatology.* 2007;91(4):217-21.
- Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics.* févr 2002;109(2):330-8.
- Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ.* 4 déc 2012;345:e7976.
- Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol.* juill 1995;173(1):322-35.

- Cuttini M, Croci I, Toome L, Rodrigues C, Wilson E, Bonet M, et al. Breastfeeding outcomes in European NICUs: impact of parental visiting policies. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 1 mars 2019;104(2):F151-8.
- D'Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med.* 15 oct 1998;17(19):2265-81.
- 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 2017a;10:CD001146.
- Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 2017b;10:CD001145.
- Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics.* mars 2005;115(3):655-61.
- Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An Update on the Impact of Postnatal Systemic Corticosteroids on Mortality and Cerebral Palsy in Preterm Infants: Effect Modification by Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* déc 2014;165(6):1258-60.
- Egreteau L, Pauchard JY, Semama DS, Matis J, Liska A, Romeo B, et al. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics.* août 2001;108(2):E26.
- EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. juill 2010;99(7):978-92.
- Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics.* janv 2008;121(1):89-96.
- Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, Zeitlin J, Kollée L, Boerch K, et al. Rates of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Neonates in Europe: Results from the MOSAIC Cohort. *Neonatology.* 2011;99(2):112-7.
- Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *The Lancet.* 11 oct 2003;362(9391):1225-30.
- Harman HH. *Modern Factor Analysis.* University of Chicago Press; 1976.
- Heide-Jalving M van der, Kamphuis P, Laan M van der, Bakker JM, Wiegant VM, Heijnen CJ, et al. Short- and long-term effects of neonatal glucocorticoid therapy: is hydrocortisone an alternative to dexamethasone? *Acta Paediatr.* 2003;92(7):827-35.

- Hines D, Modi N, Lee SK, Isayama T, Sjörs G, Gagliardi L, et al. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. mars 2017;106(3):366-74.
- 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*. 2010;17(10):1480–1487.
- Jefferies AL. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatr Child Health*. déc 2012;17(10):573-4.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. juin 2001;163(7):1723-9.
- Kaempf JW, Campbell B, Sklar RS, Arduza C, Gallegos R, Zabari M, et al. Implementing potentially better practices to improve neonatal outcomes after reducing postnatal dexamethasone use in infants born between 501 and 1250 grams. *Pediatrics*. 2003;111(Supplement E1):e534–e541.
- Karemaker R, Heijnen CJ, Veen S, Baerts W, Samsom J, Visser GHA, et al. Differences in Behavioral Outcome and Motor Development at School Age After Neonatal Treatment for Chronic Lung Disease with Dexamethasone versus Hydrocortisone. *Pediatr Res*. déc 2006;60(6):745-50.
- Larroque B, Ancel P-Y, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 8 mars 2008;371(9615):813-20.
- Lasswell S, Barfield W, Rochat R, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: A meta-analysis. *JAMA*. 1 sept 2010;304(9):992-1000.
- McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD004210.
- 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.
- Newborn C on F and. Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*. 10 janv 2010;126(4):800-8.
- Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *N Engl J Med*. 16 févr 1967;276(7):357-68.
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. déc 1996;49(12):1373-9.

- Peltoniemi OM, Lano A, Puosi R, Yliherva A, Bonsante F, Kari MA, et al. Trial of early neonatal hydrocortisone: two-year follow-up. *Neonatology*. 2009;95(3):240-7.
- Peltoniemi OM, Lano A, Yliherva A, Kari MA, Hallman M, Neonatal Hydrocortisone Working Group. Randomised trial of early neonatal hydrocortisone demonstrates potential undesired effects on neurodevelopment at preschool age. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. févr 2016;105(2):159-64.
- Poindexter BB, Feng R, Schmidt B, Aschner JL, Ballard RA, Hamvas A, et al. Comparisons and Limitations of Current Definitions of Bronchopulmonary Dysplasia for the Prematurity and Respiratory Outcomes Program. *Ann Am Thorac Soc*. déc 2015;12(12):1822-30.
- Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD004454.
- Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 [cité 7 janv 2015];3(3). Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000510.pub2/pdf/standard>
- Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics*. juin 2010;125(6):e1402-1409.
- Sauerbrei W. The Use of Resampling Methods to Simplify Regression Models in Medical Statistics. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat*. 1 janv 1999;48(3):313-29.
- 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.
- Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988;82(4):527-532.
- Shinwell ES, Lerner-Geva L, Lusky A, Reichman B. Less postnatal steroids, more bronchopulmonary dysplasia: a population-based study in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. janv 2007;92(1):F30-33.
- Soll RF, Hoekstra RE, Fangman JJ, Corbet AJ, Adams JM, James LS, et al. Multicenter Trial of Single-Dose Modified Bovine Surfactant Extract (Survanta) for Prevention of Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics*. 1 juin 1990;85(6):1092-102.
- Stensvold HJ, Saugstad OD. The oxygen dilemma: oxygen saturation targets in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2019;108(9):1556-8.
- Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 14 juin 2016;(6):CD001243.

- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology*. juin 2010;97(4):402-17.
- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68.
- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology*. 2017;111(2):107-25.
- 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.
- Truffert P, Goujard J, Dehan M, Vodovar M, Breart G. Outborn status with a medical neonatal transport service and survival without disability at two years. A population-based cohort survey of newborns of less than 33 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. juill 1998;79(1):13-8.
- Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. nov 2004;114(5):1305-11.
- Walsh MC, Yao Q, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Ohlsson A. Changes in the Use of Postnatal Steroids for Bronchopulmonary Dysplasia in 3 Large Neonatal Networks. *PEDIATRICS*. 1 nov 2006;118(5):e1328-35.
- Watterberg KL, Shaffer ML, Mishefske MJ, Leach CL, Mammel MC, Couser RJ, et al. Growth and neurodevelopmental outcomes after early low-dose hydrocortisone treatment in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. juill 2007;120(1):40-8.
- Yoder BA, Harrison M, Clark RH. Time-related changes in steroid use and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatrics*. août 2009;124(2):673-9.
- Zayat N, Drumez E, Duhamel A, Truffert P, Zeitlin J. Balance bénéfique/risque à 2 ans de la corticothérapie postnatale chez les enfants nés entre 24 et 29 semaines d'aménorrhée ayant un risque élevé de dysplasie bronchopulmonaire : cohorte EPICE. *Perfect En Pédiatrie*. 1 mars 2020;3(1):104.
- Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, Cuttini M, Boyle E, van Heijst A, et al. Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: results from the EPICE population based cohort. *BMJ*. 5 juill 2016;354:i2976.
- Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consens Statement. 28 mars 1994;12(2):1-24.

# Annexes

## Annexe 1. Questionnaire de recueil des données néonatales EPICE.

EPICE DATA COLLECTION INSTRUMENT



### Effective Perinatal Intensive Care in Europe: Translating knowledge into evidence-based practice

#### DATA COLLECTION INSTRUMENT

for all livebirths, stillbirths and terminations of pregnancy from 22 to 31 completed weeks of gestation

Please CHECK definitions in codebook with special attention to items marked "(see definition)".

For Date and Time missing values see code book (general rules). For Date/time questions, if hour is available but minutes not available, please write in "30" minutes

#### A BASIC DATA

- |  | delivery hospital   | mother                     | baby   |
|--|---|----------------------------|--|
| A1 Identification number of baby                                   | <input type="text"/>  | <input type="text"/>       | <input type="text"/>                                 |
| A2 Neighbourhood code/postal code of mother                        | <input type="text"/>  | <input type="text"/>       |  |
| A3 Infant's date and time of birth                                 | <input type="text"/> day  | <input type="text"/> month | <input type="text"/> year <input type="text"/> hh:mm |
| A4 Gestational age* ( <i>see definition</i> )                      | <input type="text"/> completed weeks  | <input type="text"/> days  |  |
| A5 Birthweight   | <input type="text"/> grams  |                            |  |
| A6 Type of pregnancy   | <input type="checkbox"/> 1=singleton 2=twin 3=triplet 4.... 9=unknown             |                            |  |
| A7 Birth order if multiple pregnancy                               | <input type="checkbox"/> 1=first, 2=second, 3=third, etc... 0=singleton 9=unknown |                            |  |
| A8 Sex of baby   | <input type="checkbox"/> 1=male 2=female 3=undetermined 9=unknown                 |                            |  |
| A9 Mother's date of birth  | <input type="text"/> day  | <input type="text"/> month | <input type="text"/> year 09/09/09=unknown           |
| A10 Number of previous births (live or stillborn at or over wk 22) | <input type="text"/> 00=nullipara 99=unknown                                      |                            |  |
| A11 Previous caesarean section                                     | <input type="checkbox"/> 1=yes 0=no 9=unknown                                     |                            |  |
| A12 Mother's country of birth* ( <i>see code list</i> )            | <input type="text"/>  |                            |  |

#### B PREGNANCY/ANTENATAL CARE

- B Medical conditions\* of pregnancy (*see definitions*)
- |   |  |
|---|--|
| B1 Antepartum haemorrhage (admission for bleeding) after week 20    | <input type="checkbox"/> 1=yes 0=no 9=unknown  |
| B2 Admission for preterm labour/contractions after week 20          | <input type="checkbox"/> 1=yes 0=no 9=unknown  |
| B3 PROM (before onset of labour)                                    | <input type="checkbox"/> 1=yes 0=no 9=unknown  |
| B4 PROM date and hour   | <input type="text"/> day <input type="text"/> month <input type="text"/> year <input type="text"/> hh:mm<br>09/09/09=unknown 9999=unknown  |
| B5 Congenital malformation, including hydrops                       | <input type="checkbox"/> 1=yes 0=no 9=unknown  |
| B6 Infection, if indication for delivery                            | <input type="checkbox"/> 1=yes 0=no 9=unknown  |
| B7 Diagnosis of IUGR noted in medical records                       | <input type="checkbox"/> 1=yes 0=no 9=unknown  |
| B8 Pregnancy induced hypertension after week 20                     | <input type="checkbox"/> 1=yes 0=no 9=unknown  |
| B9 Preeclampsia   | <input type="checkbox"/> 1=yes 0=no 9=unknown  |
| B10 Eclampsia   | <input type="checkbox"/> 1=yes 0=no 9=unknown  |
| B11 HELLP   | <input type="checkbox"/> 1=yes 0=no 9=unknown  |
| B12 Other   | <input type="checkbox"/> 1=yes 0=no 9=unknown <i>several responses possible</i>  |
| B13 If other, select condition code(s)* from list or specify        | <input type="text"/> if not in list, specify, _____<br>( <i>see code list</i> ) <input type="text"/> if not in list, specify, _____<br><input type="text"/> if not in list, specify, _____ |
| B14 Was mother transferred* for delivery? ( <i>see definition</i> ) | <input type="checkbox"/> 1=yes 0=no 9=unknown ( <i>if no or unknown, go to B16</i> )   |
| B15 If yes, ID number of referring hospital                         | <input type="text"/>   |
| B16 Date at admission to hospital where delivery occurred           | <input type="text"/> day <input type="text"/> month <input type="text"/> year<br>09/09/09=unknown 08/08/08 = out of hospital delivery  |

EPICE DATA COLLECTION INSTRUMENT

Identification number of baby (A1)

delivery hospital	mother	baby
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**B PREGNANCY/ANTENATAL CARE (cont.)**

B17 Did mother receive any steroids\* before delivery?  
\*for fetal maturation

1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to B21)

B18 If yes, date and time of first injection

day  month  year  hh:mm  
09/09/09=unknown 9999=unknown

B19 If yes, date and time of last injection before birth

day  month  year  hh:mm  
09/09/09=unknown 9999=unknown

B20 If yes, total number of injections of steroids

injections 99=unknown

B21 Did mother receive IV magnesium sulfate before delivery?

1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to C)

B22 If yes, date of first dose

day  month  year 09/09/09=unknown

B23 If yes, total dose

grams 99=unknown

**C DELIVERY**

C1 Presentation

1=vertex 2=breech 3=other 9=unknown

if other, specify, \_\_\_\_\_

C2 Mode of onset of labour

1=spontaneous 2=induced 3=caesarean before labour 9=unknown

C3 Mode of delivery

1=vaginal 2=instrumental 3=caesarean 9=unknown

C4 If caesarean, type of incision

1=low vertical 2=low traverse 3=classical fundal 4=other 9=unknown

C5 If caesarean, indication

1=unit policy of caesarean for this GA, presentation or multiple pregnancy  
2=maternal indication 3=foetal indication  
4= both maternal and foetal indications 9=unknown

C6 Apgar at 5 minutes

99=unknown 00=foetal death

C7 Umbilical Cord Blood Gases in delivery room

1=yes, arterial 2=yes, venous 0=no 9=unknown (if no/unknown, go to C10)

C8 If yes, pH (use arterial gases if both available)

.  9.99=unknown

C9 If yes, base excess (use arterial gases if both available)

.  mmol/l 999.9=unknown

C10 Outcome of pregnancy

1=induced abortion 2=foetal death before labour  
3=foetal death during labour 4=foetal death timing unknown  
5= labour ward death after live birth 6= live birth (if 6, go to D)  
9=unknown

C11 If induced abortion, major reason

1=congenital anomaly 2=maternal reason 3=other 9=unknown

C12 If other, select other reason code from list or specify

if not in list, specify, \_\_\_\_\_

C13 If death, cause

1=congenital anomaly 2=other 9=unknown

C14 Did death follow a decision to withhold treatment?

1=yes 0=no 9=unknown

End of questionnaire for terminations of pregnancy, stillbirths & labour ward deaths

For infants hospitalised in a neonatal unit, please fill sections D to F

EPICE DATA COLLECTION INSTRUMENT

Identification number of infant (A1)

delivery hospital	mother	baby
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**D NEONATAL CARE**

for all infants born between 22 and 31 completed weeks of gestation and admitted to a neonatal unit

- D1 Date and time of admission to neonatal unit  day  month  year  hh:mm  
09/09/09=unknown 9999=unknown
- D2 Minimum base excess in first 12 hours (\*see definition)   .  mmol/l 999.9=unknown
- D3 Temperature at admission  .  °C 99.9 = unknown
- D4 Head circumference measured during 1st week  .  cm 99.9 = unknown

**RESPIRATORY SUPPORT**

- D5 Surfactant  1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D8)
- D6 If yes, date and time of first dose  day  month  year  hh:mm  
09/09/09=unknown
- D7 If yes, total number of doses
- D8 INSURE (surfactant treatment followed by immediate (30') extubation)  1=yes 0=no 9=unknown
- D9 Use of any\* CPAP (\*see definition)  1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D13)
- D10 If yes, date and time started  day  month  year  hh:mm  
09/09/09=unknown 9999=unknown
- D11 If yes, last day on CPAP before discharge  day  month  year  
09/09/09=unknown
- D12 If yes, total days in CPAP  999=unknown (part of any day counted as 1 day)
- D13 Use of mechanical ventilation\* (\*see definition)  1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D17)
- D14 If yes, date and time started  day  month  year  hh:mm  
09/09/09=unknown 9999=unknown
- D15 If yes, last day on ventilation before discharge  day  month  year  
09/09/09=unknown
- D16 If yes, total days on ventilator  999=unknown (part of any day counted as 1 day)
- D17 Total days in oxygen\* (alone, MV and CPAP)  999=unknown (part of any day counted as 1 day)  
888=discharge in oxygen
- D18 Did infant receive inhaled nitric oxide?  1=yes 0=no 9=unknown

**BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA**

- D19 Respiratory status at 36 wks GA  0=no oxygen 1=receiving oxygen 9=unknown/death <36 wks
- D20 Respiratory support at 36 weeks GA\*  0=spontaneous breathing 1=nasal cannula 2=CPAP  
\*If discharged before 36 wks GA OFF oxygen, respond 0 to D19/20  
3=ventilator 9=unknown/death <36 wks
- D21 FiO2\* at 36 weeks GA?  % 21%=room air  
\*Use baseline value outside any crisis if several values
- D22 If FiO2 <30%, oxygen reduction test performed?  1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D24)
- D23 If yes, 30 min under room air saturation  1= stays over or equal to 90% 2=under 90%
- D24 Systemic postnatal corticosteroids to treat BPD  1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D28)
- D25 If yes, type  1=betamethasone 2=dexamethasone 3=hydrocortisone 4=other  
5=mixed exposure 9=unknown
- D26 If yes, date of first dose  day  month  year  
09/09/09=unknown
- D27 If yes, starting dose  .  mg/kg/day
- D28 Systemic postnatal corticosteroids for other reasons\*  1=yes 0=no 9=unknown \*exclude BPD treatment
- D29 Total number of days on systemic steroids\*  99=unknown \*include ALL steroids given for ALL reasons
- D30 Inhaled corticosteroids  1=yes 0=no 9=unknown

EPICE DATA COLLECTION INSTRUMENT

Identification number of infant (A1)

delivery hospital	mother	baby
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**D NEONATAL CARE (cont...)**

**BRAIN LESIONS**

- D31 Maximum Papille grade of intraventricular hemorrhage
- D32 Diagnosis of cystic periventricular leukomalacia\*
- D33 If yes, localization of cPVL
- D34 Porencephalic cysts
- D35 Date of last scan before discharge home or death
- D36 Treatment of PHVD (posthaemorrhagic ventricular dilatation)
- D37 If yes, type of treatment  
*(if several types of treatment, note highest number)*

0 = none, 1 through 4 or 9=unknown (\*see definition)

1=yes 0=no 9=unknown (\*see definition)

1=unilateral 2=bilateral

1=yes 0=no 9=unknown (\*see definition)

day  month  year

1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D38)

1=systemic medication 2=lumbar puncture or ventricular taps  
3=subcutaneous reservoir (Rickham or Ommaya)  
4=ventriculoperitoneal drain 5=external ventricular drain  
6=local thrombolysis

**INFECTIONS (\*see definition)**

- D38 Confirmed early infection\* (≤ 72 hours of life)
- D39 If early infection, select code from list or specify
- D40 Confirmed late infection\* (> 72 hours of life)
- D41 If yes, total number of late infections

1=yes 0=no 9=unknown (\*see definition)

if not in list, specify, \_\_\_\_\_

1=yes 0=no 9=unknown (\*see definition)

**RETINOPATHY OF PREMATURITY**

- D42 Was ROP screening performed?
- D43 If yes, date of first ROP screening
- D44 If yes, final ROP screening before discharge
- D45 If yes, most severe stage of ROP found?
- D46 If yes, treatment for ROP before discharge

1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D47)

day  month  year  
*09/09/09=unknown*

day  month  year  
*09/09/09=unknown*

stage 0=no ROP 9=unknown

1=cryocoagulation 2=laser treatment 3=anti-VEGF 0=none 9=unknown

**NECROTIZING ENTEROCOLITIS**

- D47 Diagnosis of necrotizing enterocolitis
- D48 If yes, date of NEC diagnosis
- D49 If yes, Bell stage
- D50 If yes, surgery for NEC
- D51 If yes, peritoneal drainage for NEC

1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D52)

day  month  year  
*09/09/09=unknown*

1=stage II 2=stage III 9=unknown

1=yes 0=no 9=unknown

1=yes 0=no 9=unknown

**PATENT DUCTUS ARTERIOSUS**

- D52 NSAID treatment of patent ductus arteriosus
- D53 If yes, NSAID type
- D54 If yes, start date
- D55 If yes, total number of doses
- D56 Surgery treatment of patent ductus arteriosus
- D57 If yes, date of surgery for patent ductus arteriosus

1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D56)

1=ibuprofen 2=indomethacin 3=both 9=unknown

day  month  year  
*09/09/09=unknown*

1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D58)

day  month  year  
*09/09/09=unknown*

EPICE DATA COLLECTION INSTRUMENT

Identification number of infant (A1)

delivery hospital	mother	baby
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**D NEONATAL CARE (cont...)**

**CONGENITAL ANOMALY**

D58 Does infant have a congenital anomaly? (\*see definition)

1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D61)

D59 If yes, select code from list or specify

if not in list, specify, \_\_\_\_\_

D60 If yes, surgery for congenital anomaly

1=yes 0=no 9=unknown

**OTHER MORBIDITY**

D61 Surgery for other reason(s) than ROP, NEC, PDA, CA, PHVD?

1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D63)

D62 If yes, specify reason(s)

if not in list, specify, \_\_\_\_\_  
 if not in list, specify, \_\_\_\_\_  
 if not in list, specify, \_\_\_\_\_

**NUTRITION**

D63 Date of first enteral feed (include minimal enteral feeds)

day  month  year  
09/09/09=unknown 08/08/08 = never fed

D64 Type of feeding in the first 24 hours after first enteral feed

1=mother's own milk (including colostrum) 2=donor human milk  
3=human milk (not specified) 4=formula 5=mixed (human milk+formula)  
6=other 9=unknown

**E HOSPITALISATIONS (all transfers including for surgery)**

E1 1st hospital to which infant transferred

delivery hospital	id	DoA	day	month	year	DoD	day	month	year
<input type="text"/>									

E2 2nd hospital to which infant transferred

<input type="text"/>									
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

E3 3rd hospital to which infant transferred

<input type="text"/>									
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

E4 4th hospital to which infant transferred

<input type="text"/>									
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

E5 Total number of other hospital in which hospitalized

0= none other

E6 Participation of mother or infant in randomised trial(s)

1=yes 0=no

E7 If yes, number of trials:

E8 Please note, trial(s) and hospital(s) where conducted

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**F FINAL DISCHARGE/DEATH**

F1 Did infant die ?

1=yes 0=no (if no, go to F6)

F2 If yes, date at death

day  month  year  
09/09/09=unknown

F3 If yes, major underlying cause of death\*, select code from list or specify (\*see definitions)

(\*see code list)  
if not in list, specify, \_\_\_\_\_

F4 If yes, was an autopsy done?

1= yes 0=no 9=unknown

F5 If yes, did death follow a decision to withhold or withdraw treatment?

1= yes 0=no 9=unknown

F6 Date of final discharge home (or into long term care)

day  month  year  
09/09/09=unknown

F7 Location of final discharge

1=home 2=domiciliary care 3=other  
if other, specify, \_\_\_\_\_

F8 Weight at discharge

grams

F9 Head circumference at discharge

.  cm 99.9 = unknown

F10 Was infant receiving human milk at discharge ?

1=yes 0=no 9=unknown

F11 If yes, was the infant feeding directly from the breast?

1=yes 0=no 9=unknown

F12 Was infant receiving formula at discharge ?

1=yes 0=no 9=unknown

EPICE DATA COLLECTION INSTRUMENT

	delivery hospital	mother	baby
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Identification number of infant (A1)</b>			
<b>G</b>	<b>DECISION PROCESS (for teams participating in ethics study; to be completed for all cases where F5=1)</b>		
G1	Did a discussion on withholding or withdrawing treatment take place?	<input type="checkbox"/>	1= yes 0=no 9=unknown
G2	Decision because :	<input type="checkbox"/>	1=inevitable death 2=poor prognosis in case of survival 9=unknown
G3	Which treatment was withheld or withdrawn?	<input type="checkbox"/>	1 = resuscitation in case of emergency 2 = mechanical ventilation 3 = other, specify: _____ 9 = unknown
G4	Was the decision discussed with the parents?	<input type="checkbox"/>	1= yes, explicitly 2= no, but parents views were indirectly sounded out 3 = no 9= unknown
G5	If yes, parent's opinion	<input type="checkbox"/>	1=continue curative treatments 2=withhold or withdraw treatment 3=other, specify: _____ 9=unknown
G6	Were parents in agreement with the medical opinion?	<input type="checkbox"/>	1= yes 0=no 9=unknown
G7	Was withholding or withdrawing of treatment followed by administration of palliative drugs?	<input type="checkbox"/>	0 = no 1= yes (please specify name of drug) : _____ 9= unknown

## Annexe 2. Questionnaire de recueil des données relatives aux unités de soin EPICE

EPICE project

EPICE hospital ID (to be completed by EPICE regional coordinator)

### A. ADMISSIONS AND ACTIVITY

Please answer following questions using data for **2011**. The questions relate to the activity of the whole neonatal unit, regardless of level of care.

A1	<b>Total number of admissions of babies*</b> in 2011 from maternity units and other neonatal units ( <i>Definition of baby is &lt;28 days postnatal age</i> )	<input type="text"/>
A2	<b>Are older babies (&gt;28 days postnatal age) or children also admitted from home to this unit ?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	A2.1 <b>If yes, what percentage*</b> of admissions are older babies or children? ( <i>please give estimate if exact percentage unknown</i> )	<input type="text"/>
A3	<b>Total number of babies* receiving mechanical ventilation** in 2011, irrespective of duration of ventilation or gestational age of patient</b>	<input type="text"/>
	* if two admissions of same patient with ventilation, count as 2 **exclude all nasal ventilatory support (e.g. CPAP, nasal IMV)	9999=unknown

### B. SERVICES AND EQUIPMENT

If a baby needs any of the following procedures, would you normally need to transfer the baby to **another hospital**? (*please tick response for each procedure*)

\*do not include transfers to another unit in the same hospital

	Transfer	Perform on site
B1 Non invasive blood pressure monitoring	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B2 Nasal ventilatory support (e.g. CPAP, nasal for more more than 24 hrs)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B3 Mechanical ventilation for more than 24 hrs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B4 Parenteral nutrition through central venous catheter (including umbilical vein)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B5 Inhaled nitric oxide therapy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B6 High frequency ventilation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B7 Renal dialysis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B8 Patent ductus arteriosus surgery	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B9 ROP screening	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B10 ROP treatment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B11 Neonatal echocardiography	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B12 Imaging (CT, MRI)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B13 Neonatal surgery	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B14 Neonatal cardiac surgery	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B15 Neurosurgery	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B16 Ophthalmology	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B17 **Official number of intensive care cots\***

\*for units that admit older babies, please specify whether this total covers these patients as well:

### C. STAFFING

C1 **Who is the most senior staff member on duty in the unit at the following times?**

- 1= qualified neonatologist
- 2= qualified paediatrician in training to be a neonatologist
- 3=qualified paediatrician
- 4=paediatrician in training
- 5= other

*If not the same category for all shifts (i.e. sometimes 1 and sometimes 2), please indicate 5 (other) and specify.*

C1.1 On week days\*:  If other, specify:

*\* if several day shifts, refer to shift including office hours*

C1.2 On weekday nights:  If other, specify:

C1.3 On weekend days:  If other, specify:

C1.4 On weekend nights:  If other, specify:

C2 **Is someone officially on-call and available to come to the unit if needed at the following times (use list above\*)?**

1. On week nights:  Yes  No  
If yes who\*:  If other, specify:

2. On weekday nights:  Yes  No  
If yes who\*:  If other, specify:

3. On weekend days:  Yes  No  
If yes who\*:  If other, specify:

## D. PROTOCOLS AND GUIDELINES

**Do you have written protocols for the following procedures/ interventions**

*If yes, please attach a copy of the 3 protocols in bold face\**

	Yes, unit protocols	Yes, regional or network protocols**	No
D1 <b>Surfactant use</b> ( <i>provide protocol</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D2 Use of mechanical ventilation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D3 Use of CPAP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D4 Oxygen saturation targets	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D5 Hypothermia prevention <u>in the delivery room</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D6 Use of caffeine <u>to prevent bronchopulmonary dysplasia (BPD)</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D7 Use of vitamine A <u>to prevent BPD</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D8 <b>Use of postnatal corticosteroids</b> ( <i>provide protocol</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D9 Retinopathy of prematurity (ROP) screening	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D10 Retinopathy of prematurity (ROP) treatment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D11 Patent ductus arteriosus (PDA) prophylaxis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D12 Patent ductus arteriosus (PDA) treatment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D13 Use of erythropoietin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D14 <b>Withdrawal or withholding of treatment for extremely preterm babies</b> ( <i>provide protocol</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D15 Brain US screening schedule protocol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D16 Breastfeeding and human milk use	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D17 Nutrition other than breastfeeding (parenteral nutrition, micronutrients)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D18 Use of probiotics	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D19 Developmental care	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D20 Follow-up of very preterm infants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*\* Protocols developed in collaboration with a formal network of other units (including regional or national networks)

\*Please provide written protocols in electronic form (e-mail to EPICE contact, web link, USB key provided with this survey) or in paper form. If you require assistance copying electronic or paper files, please tick below and a member of the survey team will contact you.

I would like help from the survey team for compiling documents about the protocol

### E. STRATEGIES FOR HYPOTHERMIA PREVENTION IN THE DELIVERY ROOM FOR VERY PRETERM BABIES (< 32 weeks of gestational age (GA))

NOTE: throughout this questionnaire gestational age is calculated in completed weeks, eg 31 = 31 weeks + 0 to 6 days

#### E1 In your hospital, are any of the following strategies used for preventing hypothermia for infants less than 32 weeks GA in the delivery room?

	Whenever possible	Sometimes	Never
E1.1 Polyethylene/polyurethane plastic wraps or bags	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E1.2 Other plastic wraps or bags	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E1.3 Plastic caps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E1.4 Exothermic/ transwarmer mattresses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

If sometimes, please describe situation (s):

### F. RESPIRATORY SUPPORT FOR VERY PRETERM INFANTS (< 32 weeks GA)

#### F1 In your unit , is surfactant given to ALL infants at specific gestational ages?

- No, surfactant is not given based only on gestational age  
 Yes, please tick all gestational ages

22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
<input type="checkbox"/>									

#### F2 Is INSURE (surfactant treatment followed by immediate/rapid extubation) used for infants less than 32 weeks GA?

- No  
 Yes, in which situations:

#### F3 Is surfactant systematically given to ALL infants less than 32 weeks GA who require intubation in the delivery room?

- No  
 Yes, to ALL intubated infants less than 32 weeks  
 Yes, to ALL intubated infants less than  weeks

F4 **Is surfactant given systematically to ALL infants (intubated or not) less than 32 weeks GA with established RDS?**

- Yes, to ALL infants less than 32 weeks
- Yes, to ALL infants less than  weeks
- No

F5 **In your unit, what oxygen saturation targets are used for infants less than 32 weeks GA:**

F5.1 In the first week of life?  % to  %

F5.2 At 36 weeks postmenstrual age?  % to  %

*Mark 00 (zero) if unknown*

F6 **In your unit, at what values are oxygen alarms set for infants less than 32 weeks GA:**

F6.1 In the first week of life?  % to  %

F6.2 At 36 weeks postmenstrual age?  % to  %

*Mark 00 (zero) if unknown*

F7 **Are inhaled corticosteroids used in your unit?**

- Yes
- No (or only in exceptional circumstances)
- No policy, decision made by attending physician

F8 **Are systemic postnatal corticosteroids given to infants less than 32 week GA for:** (*tick all that apply*)

	Yes	No (or only in exceptional circumstances)	No policy (decision made by attending physician)
1. Treatment of arterial hypotension?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Prevention of BPD ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Treatment of BPD?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

F9	<b>What is the first-line postnatal steroid treatment for <u>BPD</u> used in your unit?</b>	<input type="text"/>
----	---	----------------------

1. Betamethasone
2. Dexamethasone
3. Hydrocortisone
- 4: Other, specify:

5. No policy (decision made by attending physician)
6. Unit does not use postnatal steroids for treatment of BPD

F10 **Are intramuscular vitamin A supplements administered to infants less than 32 weeks GA?**

- Yes  
 No (or only in exceptional circumstances)  
 No policy, decision made by attending physician

F11 **Is caffeine administered to infants less than 32 weeks GA to prevent apnea of prematurity?**

- Yes  
 No (or only in exceptional circumstances)  
 No policy, decision made by attending physician

F12 **Is caffeine administered to infants less than 32 weeks GA for other indications\* ? (tick all that apply)**

	Yes	No (or only in exceptional circumstances)	No policy (decision made by attending physician)
1. Prevent BPD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Improve neurodevelopment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### G. RETINOPATHY OF PREMATURE

*NOTE: throughout this questionnaire gestational age is calculated in completed weeks, eg 31 = 31 weeks + 0 to 6 days*

G1 **Does your unit have a policy of screening ALL very preterm babies for retinopathy of prematurity (ROP) at specific gestational ages?**

Yes, please tick all gestational ages

22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
<input type="checkbox"/>									

No

G2 **How many weeks after birth is the first ROP screening performed on average in your unit?** (if no policy, please write "99")

G2.1 For babies born at 24<sup>+0</sup> to 24<sup>+6</sup> weeks?  weeks after birth

G2.2 For babies born at 27<sup>+0</sup> to 27<sup>+6</sup> weeks?  weeks after birth

G2.3 For babies born at 30<sup>+0</sup> to 30<sup>+6</sup> weeks?  weeks after birth

G3 **According to the unit policy, where the first ROP screening is performed?** (tick all that apply)

- Neonatal unit  
 Ophthalmology department  
 Operating theatres  
 Other

If other specify:

G4 **What is the first line treatment for ROP in your hospital?**

- 1: Cryocoagulation
- 2: Laser treatment
- 3: Anti-VEGF
- 4: No policy
- 5: Not done in hospital

**H. FEEDING FOR VERY PRETERM INFANTS (< 32 weeks GA)**

H1 **Do you use human bank milk/donor's milk to feed very preterm infants whose mothers do not express their milk?**

Yes, for all infants less than 32 weeks GA

Yes, for some infants, specify:

No

H2 **Infants whose mothers express breast milk:**

H2.1 **Receive fresh milk** (including refrigerated milk)

Yes, with no restrictions

Yes, but with restrictions\*, specify:

No, all milk is frozen or pasteurized

*\*such as minimum gestational age, minimum birth weight, risk of CMV transmission, etc.*

H2.2 **Receive frozen-thawed milk**

Yes, with no restrictions

Yes, but with restrictions\*, specify:

No

*\*such as minimum gestational age, minimum birth weight, risk of CMV transmission, etc.*

H2.3 **Receive own mother's pasteurized milk** (tick all that apply)

Yes, all babies less than 32 weeks GA

Yes, only some babies less than 32 weeks GA

Specify when mother's own pasteurized milk is used\*:

No, own mother's milk is not pasteurized

*\*such as minimum gestational age, minimum birth weight, risk of CMV transmission, fresh or frozen milk mother's milk not available, etc.*

H3 **Do you perform systematic bacteriological analysis of the mother's fresh or frozen-thawed milk?**

- Yes, for the first milk feeding
- Yes, every week
- Another frequency. Specify and give indications
- No

H4 **Do you require HCMV-serology (Human cytomegalovirus) on all mothers (or CMV PCR of the milk) of very preterm infants, if they express their milk?**

- Yes, up to :  weeks GA  
 grams
- Other criteria, specify:
- No

H4.1 **If yes, what type of milk is given to very preterm infants born to HCMV-seropositive mothers if they express their milk?** *(tick all that apply)*

- Human bank/donor's pasteurized milk
- Own mother's pasteurized milk
- Frozen-thawed breast milk
- Untreated fresh breast milk
- Formula

H5 **Is there a designated staff member or members in your unit whose role is to support mothers who are expressing or breastfeeding?**

- Yes
- No

H5.1 **If yes, tick all that apply**

- Lactation consultant\* /feeding coordinator\* in your unit
- Other person(s) in your unit
- Other person(s). Please, specify:

If other person(s), specify:

*\*a health care professional with certified training in breastfeeding/lactation, who is exclusively assigned to supporting mothers expressing or breastfeeding*

H6 **Do you systematically use probiotics for infants less than 32 weeks GA?**

- Yes, with no restrictions
- Yes, but with restrictions\*, specify:

- No

*\*such as minimum gestational age, minimum birth weight, etc*

## I. PARENTAL INVOLVEMENT AND DEVELOPMENTAL CARE

The following questions concern parental visiting of very preterm infants in intensive care

- 11 **Specify the total length of time (in number of hours) when mother or both parents have access to the baby's room/cot in the intensive care area:**

11.1 During day-time (h. 08:00-20:00):  hours when parents can visit\*

11.2 During night-time (h. 20:00-08:00):  hours when parents can visit\*

\*(12 hrs if no limit)

- 12 **When mother or both parents visit, how long can they stay with the baby?**

As much as they want

Up to  hour(s) per visit

Another frequency. Specify:

- 13 **Can the mother or the parents stay with her baby during the doctors' ward rounds?**

Yes, always

Yes, in special circumstances only, specify:

No

- 14 **Are mothers or parents allowed to spend the night in the intensive care unit? (whether in special parents' bedrooms, or simply near the baby's cot)**

Yes, always

Yes, in special circumstances only, specify:

No

- 14.1 **If yes, how many mothers (or fathers) can spend the night in the intensive care unit at the same time:**

- 15 **Can the mother be hospitalised with her baby in the same room in the intensive care unit?**

Yes

No

- 15.1 **If yes, how many mothers can be hospitalised on-site at the same time:**

16 Which facilities for parents are available in the intensive care unit area:

	Yes	No
16.1 Beds in other unit/maternity ward for parents staying overnight	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.2 A room for parents to relax and talk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.3 A room specifically for breast milk expression and/or breastfeeding	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.4 A bathroom with shower for parents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.5 Facilities for parents to heat food and/or make drinks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.6 Other, if yes specify:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

17 If baby's clinical conditions permit, are parents in the intensive care area offered the opportunity to hold their baby close to their chest, skin-to-skin?

	Yes, routinely	Yes, sometimes	Only on request	Generally no
1. Mothers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Fathers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18 According to your unit policy, can babies with the following conditions receive skin-to-skin care in the intensive care area?

18.1 Baby is on CPAP through nasal prongs or cannula	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
18.2 Baby is intubated	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
18.3 Very low birthweight or gestational age	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
1. Lowest gestational age for receiving skin-to-skin	<input type="text"/>	weeks
2. Lowest birth weight for receiving skin-to-skin	<input type="text"/>	grams

19 For how long can the parents hold the baby close to their chest skin-to-skin ?

- As much as they want
- Up to  hour(s) per visit
- At least  hour(s) per visit
- Another frequency. Specify:

110 Do you use a formal method of neonatal assessment in the unit?

- Yes, Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP)
- Yes, other method(s)\*, specify: \*Dubowitz neurological scale, Brazelton's Neonatal Behavioural Assessment Scale (NBAS), Als's Assessment of Preterm Infant Behaviour (APIB), Amiel-Tison's Neurobehavioral Assessment for the Preterm Infant (NAPI)

No

## J. DISCHARGE AND FOLLOW-UP

*These questions refers to standard follow-up for all very preterm infants during the first two years of life*

**J1 Is follow-up during the first two years of life organised for very preterm babies hospitalised in your unit?**

- Yes, routinely for all babies born before 32 weeks GA
- Yes, routinely for all babies born below  hour(s) per visit
- Yes, other criteria:  
*(clinical criteria or other situation-- ie depends on region of residence or special care unit before discharge home)*

No

**J1.1 If yes, follow-up is organised:** *(tick all that apply)*

- In your neonatal unit
- In another unit in your hospital
- By neonatal unit who provide secondary care
- By a regional system or network
- In a Community Centre
- At home
- Other, specify:

**J2 Do members of your unit participate in follow-up?**

- Yes  No

**J3 When are the follow-up visits\* scheduled during the first two years of life?**

*\*refer only to standard assessment points for all infants*

### During the first year of life

Age of child in months	1=chronological age 2=corrected age	Proportion of the target population followed*
<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>

*\*please provide estimate, if exact proportion unknown.*

**During the second year of life**

Age of child in months	1=chronological age 2=corrected age	Proportion of the target population followed*
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

\*please provide estimate, if exact proportion unknown.

J4 **Who routinely carries out standard follow-up?** (tick all that apply)

- Paediatrician/neonatologist from the intensive care unit
- Other paediatrician/neonatologist
- Clinical/Developmental Psychologist
- General practitioner/other doctor
- Health Visitor / Nurse / Midwife
- By parental questionnaire
- Other, specify:

J5 **Which assessments are included in your standard follow-up closest to 2 years?** ? (tick all that apply)

Clinical exam

Development Assessment using  Griffiths  
 Bayley II  
 Bayley III  
 Denver  
 Other (Brunet-Lézine,etc), specify:

Parental questionnaire  PARCA  
 PARCA-R  
 CDI  
 ASQ  
 Other, specify:

## K. ETHICS

K1 In your unit, are decisions ever taken to:

K1.1 withhold or withdraw mechanical ventilation because a baby has no chance of survival?

Yes

No

K1.2 withhold or withdraw other vital support treatments\* because a baby has no chance of survival?

Yes

No

*\*nutrition, life-saving drugs, surgical procedures, resuscitation in case of emergencies, etc.*

K2 In your unit, are decisions ever taken to:

K2.1 withhold or withdraw mechanical ventilation because of poor prognosis in case of survival?

Yes

No

K2.1 withhold or withdraw other vital support treatments\* because of poor prognosis in case of survival?

Yes

No

*\*nutrition, life-saving drugs, surgical procedures, resuscitation in case of emergencies, etc.*

K3 If yes to K1 and/or K2, what is the usual unit policy about involvement of parents in such decisions?

Parents are informed about decisions

Parents are involved in the decision making process

Parents are allowed to make the decision

K4 Is an Ethics Committee available in the hospital?

Yes

No

K4.1 If yes, is this Committee involved in the process of making ethical decisions in your unit?

As a routine

In selected cases

Never

## L. PROTOCOL DEVELOPMENT

Please respond to these statements for your unit:		Yes	No
L1	<b>Medical staff have access to relevant scientific publications</b> <i>(full text)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L2	<b>Nurses have access to relevant scientific publications</b> <i>(full text)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L3	<b>There are meetings to discuss the results of scientific publications</b> <i>(journal clubs, staff meetings dedicated to the discussion of an article(s))</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	L3.1 <b>If yes, how often?</b> <i>(give number of annual meetings)</i>		
L4	<b>Do you have regular mortality and morbidity review meetings*</b> <i>(*routine, structured meetings to review cases which have led to the illness or death of a patient)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L5	<b>There are regular meetings between doctors to discuss unit statistics</b> <i>s(rates of mortality, C-section and antenatal steroid use, etc)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L6	<b>There are regular meetings between doctors and nurses to discuss unit statistics</b> <i>(rates of mortality, C-sections and antenatal steroid use, etc)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L7	<b>Records on the publications of the members of unit staff are kept</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	L7.1 <b>If yes, number of 2011 Pubmed publications</b> <i>(irrespective of order of authors)</i>		
L8	<b>Unit participates in clinical trials in 2011</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	L8.1 <b>If yes how many?</b>		
L9	<b>Unit is part of a network of neonatal units</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	L9.1 <b>If yes, name of network (s):</b>		
L10	<b>Unit protocols are easily available to all doctors on intranet/internet</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L11	<b>Formal audits are undertaken to verify adherence to protocols</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L12	<b>Data are routinely collected:</b>		
	1. For a perinatal network or registry	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. On compliance to clinical guidelines/protocols	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. On Parental satisfaction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L13	<b>Data are collected on the following indicators:</b>		
	1. Percent of very preterm infants receiving human milk at discharge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Rate of central-line related infections	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L14	<b>Systematic (i.e.annual) written reports are produced on the mortality and/or morbidity of patients in your unit:</b>		
	1. Through a perinatal network data systems	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Through hospital systems	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Unit-based system	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**L15 If your unit develops its own specific protocols, please tick appropriate response in a Likert scale from 1 to 8:**

**L15.1 Unit protocols are based on:**

Evidence-based literature

Clinicians experience in your unit

1	2	3	4	5	6	7	8
<input type="checkbox"/>							

**L15.2 Unit protocols are based on national/regional guidelines, when these exist**

Not at all

Exclusively

1	2	3	4	5	6	7	8
<input type="checkbox"/>							

**L15.3 Unit protocols are based on recommendations from scientific/professional societies, when these exist**

Not at all

Exclusively

1	2	3	4	5	6	7	8
<input type="checkbox"/>							

**L15.4 Unit protocols are developed in common with networks of units**

Not at all

Exclusively

1	2	3	4	5	6	7	8
<input type="checkbox"/>							

.16 **If you participated in clinical trials in 2011 which included very preterm infants, please specify name and acronym**

[Redacted]

**Comments box. If you have any additional comments, please use the box below**

[Redacted]

### Annexe 3. Construction du score de visite parentale par M. Cuttini et al.

The Parental Presence Score (PPS) was computed using the following five variables included in the Unit data collection form:

<b>Original questions:</b>	<b>Scoring for computing the Parental Presence Score:</b>	
<b>Total length of time when mother or both parents have access to the baby's room/cot in the intensive care area (please write n. of hours):</b>		
<b>1) During day-time (h. 08:00 – 20:00):</b> ____ ____	12h:	score 2
	6 – 11h:	score 1
	< 6h:	score 0
<b>2) During night-time (h. 20:00 – 8:00):</b> ____ ____	12h:	score 2
	6 – 11h:	score 1
	< 6h:	score 0
<b>3) When mother or both parents visit, how long can they stay with the baby?</b>		
1. As much as they want		score 2
2. Up to a given time		score 1
3. Other ( <i>specify</i> : _____)		score 0
<b>4) Can the mother or the parents stay with the baby during the doctors' ward rounds?</b>		
1. Yes, always		score 2
2. Yes, in special circumstances only		score 1
3. No		score 0
<b>5) Are mothers or parents allowed to spend the night in the intensive care area?</b>		
1. Yes, always		score 2
2. Yes, in special circumstances only		score 1
3. No		score 0

Three of the original questions (Q.3, 4 and 5) had three possible responses to which we assigned score 2, 1 and 0 as shown in Table. The answers to the questions on visiting time, originally measured on a quantitative scale (from 0 to 12 hours), were recoded to the same scale as the other variables by dividing each value by 6, followed by truncation of decimals.

We carried out exploratory factor analysis taking into account the ordinal scale of the attributed variable scores.<sup>1</sup> We found that all the 5 variables loaded on one single factor, with high and similar factor loadings (range 0.68 to 0.89). We used a polychoric correlation matrix input to compute an ordinal reliability Cronbach's alpha, whose high value (0.94) confirmed the internal consistency of the scale.<sup>1</sup> The PPS was computed by adding the unweighted scores of the 5 items for each unit. Eight units (1 in Belgium, 2 in Germany, 5 in France),

caring for 380 infants, had missing answers for one of the variables. In this case, the missing value was replaced by the mean of the values of the other variables in the same unit.

As shown below, the PPS ranged from 1 to 10 (mean 8, standard deviation 2.6), with higher values indicating more liberal visiting policies.

PPS	n. units.	%
1	5	3.7
2	3	2.3
3	5	3.7
4	3	2.3
5	7	5.2
6	6	4.5
7	11	8.3
8	15	11.3
9	21	15.8
10	57	42.9

For the purpose of computing adjusted risk ratios in multivariable analyses, the PPS was categorized on the basis of the distribution of infants as follows: low (score 1-6, <25<sup>th</sup> centile of the infant population), intermediate (score 7-9, 25<sup>th</sup> to < 60<sup>th</sup> centiles), and high (score 10, ≥60<sup>th</sup> centile).

## Reference

1. Gadermann AM, Guhn M, Zumbo BD. Estimating ordinal reliability for Likert-type and ordinal item response data: a conceptual, empirical and practical guide. *Practical Assessment Research & Evaluation* 2012;17(3):1 -13. (ISSN 1531-7714)

## Compte-rendu de congrès

P. Tourneux

$\geq 7$  mmol/l on umbilical arterial blood and to compare their neurodevelopmental outcome with control group.

**Methods** During the 29 months of the study, we retrospectively included all children who had a pH  $\leq 7$  and/or lactates  $\geq 7$  mmol/l on umbilical artery (UA) cord with good clinical adaptation. We also included a control group of term newborns with "normal" gases at birth. Age and stage questionnaires were sent to parents at 24 months of age.

**Results** Among the 9016 births during the study, 7.1 % babies had an UA pH  $\leq 7$  and/or lactates  $\geq 7$  mmol/l. We have received 264 questionnaires in the acidosis group and 234 in the control group. The ASQ was considered as non-optimal for 32.2 % and 36.3 % of respondent respectively in the acidosis and control group without any significant difference ( $p = 0.382$ ). After matching on gestational age and sex there was also no significant difference in the rate of non-optimal ASQ. The percentage of abnormal communication was significantly higher in the control group (19.7 % versus 11.4%,  $p = 0.015$ ).

**Conclusion** Isolated umbilical cord abnormalities in term or near-term newborns with good adaptation do not appear to have a long-term impact on development. These results are rather reassuring and the absence of specific follow-up for these children seems reasonable.

**Ethique** Accord de la CNIL et consentement éclairé

**Déclaration de liens d'intérêts** Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

<https://doi.org/10.1016/j.perped.2020.01.011>

### Abstract 8

#### **Balance bénéfique/risque à 2 ans de la corticothérapie postnatale chez les enfants nés entre 24 et 29 semaines d'aménorrhée ayant un risque élevé de dysplasie bronchopulmonaire : cohorte EPICE**

Noura Zayat<sup>1,2</sup>, Elodie Drumez<sup>2</sup>, Alain Duhamel<sup>2</sup>, Patrick Truffert<sup>1</sup>, Jenifer Zeitlin<sup>3</sup>, Epice Research Group<sup>3</sup>

<sup>1</sup>CHU de Lille, France

<sup>2</sup>EA 2694 - Santé Publique - CHU de Lille

<sup>3</sup>Inserm U11 53

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [noura@zayat.eu](mailto:noura@zayat.eu) (N. Zayat)

**Contexte** La corticothérapie postnatale (CPN) est utilisée chez le grand prématuré pour réduire l'évolution vers la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) malgré les effets secondaires auxquels ce traitement expose, notamment neurologiques. Certains auteurs ont suggéré que la balance bénéfique/risque de la CPN pourrait être favorable chez les enfants ayant un risque initial élevé de développer une DBP. Notre objectif était de comparer le développement neurologique à deux ans d'âge corrigé des patients traités par CPN avec les patients non traités selon leur risque initial de DBP.

**Matériel et méthode** Les patients inclus faisaient partie de la cohorte européenne EPICE et étaient nés entre 24 et 29 semaines d'aménorrhée (SA). Nous avons élaboré un modèle de prédiction du risque de DBP qui était appliqué à 14 jours de vie. Nous avons ensuite évalué la capacité discriminante et la bonne calibration de ce modèle. Trois groupes de risque de DBP ont ainsi pu être définis. Nous avons comparé le développement neurologique moteur et cognitif à deux ans d'âge corrigé des patients traités par CPN par rapport à celui des patients non traités dans la population globale puis en les distinguant selon leur groupe de risque de DBP. Les facteurs de confusion liés à la gravité respiratoire et neurologique des patients étaient pris en compte dans un score de propension.

**Résultats** Un total de 3662 patients nés entre 24 + 0 et 29 + 6SA et vivants à 14 jours de vie étaient inclus dans notre travail. Parmi eux, 25% ont développé une DBP. Huit variables étaient retenues dans notre score de prédiction de la DBP. L'AUC de notre modèle de prédiction était de 0.82 avec une bonne calibration. Dans la population globale, à deux ans d'âge corrigé, les patients traités par CPN présentaient plus d'anomalies de la motricité globale après pondération inverse sur le score de propension (OR = 1.77, IC95% [1.13;2.77],  $p = 0.013$ ). Cette différence était significative, même dans le groupe à haut risque de DBP (OR = 1.89, IC95% [1.07;3.33],  $p = 0.028$ ). Nous n'avons pas observé de différence de développement cognitif chez les patients traités par CPN par rapport aux non traités.

**Conclusion** Nos résultats vont à l'encontre de l'hypothèse d'une balance bénéfique/risque positive de la CPN dans le groupe à risque plus élevé de DBP.

**Éthique** Approbation par le comité d'éthique de chaque centre participant à la cohorte EPICE, avis favorable du CCTIRS et autorisation de la CNIL en France.

<https://doi.org/10.1016/j.perped.2020.01.012>

## Annexe 5. Fiche de projet de recherche pour l'analyse du devenir neurodéveloppement à 5 ans des enfants de la cohort EPICE, dans le cadre du projet SHIPS.

Objet de l'analyse : Corticothérapie postnatale systémique et devenir neurologique à 5 ans, étude de cohorte SHIPS

### **Contexte :**

La corticothérapie postnatale (CPN) systémique est utilisée pour faciliter l'extubation et diminuer la survenue de dysplasie bronchopulmonaire (DBP) chez les enfants nés prématurément. Néanmoins, ce traitement ne devrait être utilisé que pour des indications restreintes, afin de faciliter l'extubation chez des enfants âgés d'au moins 15 jours de vie, à faible dose et en cure courte, en raison du risque accru de paralysie cérébrale chez les enfants ayant reçu ce traitement.

Grace aux données de la cohorte EPICE, nous avons montré que :

- L'utilisation de CPN à visée respiratoire en Europe est très hétérogène, avec un taux d'utilisation variant de 3% à 49% selon les régions.
- Les unités ayant une politique d'usage restreint de CPN parviennent à une moindre prescription de CPN, même chez les enfants les plus à risque

(Résultats décrit dans l'article : Nuytten A, Behal H, Duhamel A, et al. Evidence-Based Neonatal Unit Practices and Determinants of Postnatal Corticosteroid-Use in Preterm Births below 30 Weeks GA in Europe. A Population-Based Cohort Study. PLoS One. 2017;12(1):e0170234.)

Après ces premiers résultats, nous avons analysé le lien entre les pratiques, la CPN, et la survenue de DBP. Nous avons montré que :

- Presque la moitié des unités de soins parviennent à une faible utilisation de CPN et à un taux modéré de DBP. Ces unités n'ont pas un taux plus important de mortalité que les autres unités.
- Ces unités de soins ont une prise en charge respiratoire initiale moins invasive
- Avoir une politique d'usage restreint de CPN n'est pas lié à un risque accru de survenue de DBP

(Résultats décrits dans l'article : Nuytten A, Behal H, Duhamel A, et al. Postnatal Corticosteroids Policy for Very Preterm Infants and Bronchopulmonary Dysplasia [published online ahead of print, 2020 May 26]. Neonatology. 2020;1-8. doi:10.1159/000507195)

Nous nous étions également penchés sur la question du risque d'altération du neurodéveloppement lié à la CPN, qui selon LW Doyle pourrait être modulé par le risque de DBP. L'hypothèse de Doyle est que les enfants les plus à risque de DBP, seraient moins touchés par le risque neurologique, voire protégés par une CPN sur le plan neurodéveloppemental. En effet, la DBP est un facteur de risque connu et décrit d'altération du neurodéveloppement. L'idée développée par Doyle est qu'en réduisant ce facteur de risque par une CPN chez les enfants les plus à risque de développer une DBP, on améliorerait finalement leur neurodéveloppement.

Pour étudier cette hypothèse avec les données du suivi à 2 ans de la cohorte EPICE, nous avons réalisé un score de risque de DBP afin d'identifier les enfants les plus à risque de DBP. Nos analyses ont montré que :

- Le groupe d'enfant ayant reçu une CPN présentait significativement plus d'anomalies motrices que le groupe non traité (OR 1.77 IC95% [1.13 – 2.77])
- Cette différence persistait chez les enfants les plus à risque de DBP (OR=1.89 IC95% [1.07 – 3.33])
- Ces résultats étaient pondérés sur un propensity score.

Nos résultats vont à l'encontre de l'hypothèse de Doyle, qui n'avait jamais été vérifiée par ailleurs.

Dans ce travail à 2 ans, le développement neurologique anormal était défini de la manière suivante :

- Anomalie motrice globale = score GMFCS  $\geq$  2
- Développement cognitif anormal = Parca R non verbal  $< 22$  / Vocabulaire  $< 10$  mots
- En France : ASQ global  $< 185$ .

(Résultats présentés dans un article en cours de soumission à Pediatrics, « Do Postnatal Steroids Improve Neurodevelopment if the Risk of Chronic Lung Disease is High ? » N Zayat et al, juin 2020)

## **Objectif des analyses prévues :**

Pour aller au bout du travail, nous aimerions reproduire ces dernières analyses, avec les données à 5 ans recueillies dans le cadre du suivi de la cohorte EPICE : projet SHIPS.

### **Notre question est la suivante :**

Est-ce que les enfants qui ont reçu une CPN ont une altération neurodéveloppementale à 5 ans ?

Nous aimerions étudier séparément et ensemble le développement moteur et le développement cognitif.

Ce travail serait mené par le Dr Alexandra Nuytten, supervisé par Pr Patrick Truffert, dans l'équipe d'accueil ULR2694 (METRICS : Évaluation des technologies de santé et des pratiques médicales). Avec la statisticienne Hélène Béhal, qui a fait les analyses des premiers travaux, sous la supervision du directeur de laboratoire le Pr Alain Duhamel.

Annexe 6 : Fiche résumé pour le service de l'utilisation précoce d'hémisuccinate d'hydrocortisone pour prévenir la DBP, selon l'étude PREMILOC.

### Hémisuccinate d'hydrocortisone et dysplasie bronchopulmonaire

#### Données de la littérature :

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

#### Indication :

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

#### Critères d'exclusion :

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

#### Modalités de prescription :

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

**Pas de surveillance clinique ou biologique particulière pendant ou après traitement**

#### Contre-indication :

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

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

Baud O, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. The Lancet, 2016.

Annexe 7. Fiche de recueil de données pour l'étude en cours dans le service sur l'utilisation de l'hémisuccinate d'hydrocortisone en réanimation néonatale au CHU de Lille.

FICHE DE RECUEIL

Étude de l'utilisation des Corticoïdes en Réanimation NEOnatale

Patient n° \_\_\_\_\_

Date de naissance :

AG : \_\_\_ + \_\_\_\_\_

Poids de naissance (g) :

Percentile poids de naissance :

<3<sup>ème</sup>

3<sup>ème</sup> – 10<sup>ème</sup> p

>10<sup>ème</sup> p

Sexe :  Féminin

Masculin

Grossesse  unique

multiple

CAN :  Non

1 dose

complète

Eclampsie ou prééclampsie :  Non

Oui

Chorioamniotite (ie : fièvre maternelle + CRP maternelle élevée) :  Non

Oui

INBP (ie : CR>20mg/l dans les 48 premières heures):  Non

Oui

Rupture prématurée des membranes  Non

Oui

⇒ si oui : Terme de la rupture : \_\_\_\_\_

⇒ si oui : oligoamnios  anamnios  Non précisé

Oligoamnios pour une autre raison ?  Non

Oui : \_\_\_\_\_

Surfactant

non

oui

1 dose

2 doses

>2 doses

=> Méthode d'instillation du surfactant :

LISA

Intubation puis ventilation

Premier support ventilatoire :

aucun

Optiflow

CPAP

VM

Ventilation mécanique:

1<sup>ère</sup> intubation : Date : \_\_\_\_\_

Age(j) : \_\_\_\_\_

1<sup>ère</sup> extubation : Date : \_\_\_\_\_

Age(j) : \_\_\_\_\_

durée 1<sup>ère</sup> période de VM (j):

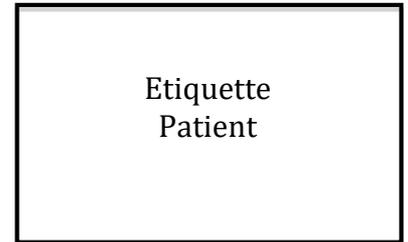
2<sup>ème</sup> intubation : Date : \_\_\_\_\_

Age(j) : \_\_\_\_\_

2<sup>ème</sup> extubation : Date : \_\_\_\_\_

Age(j) : \_\_\_\_\_

durée 2<sup>ème</sup> période de VM (j) : \_\_\_\_\_



3<sup>ème</sup> intubation : Date : \_\_\_\_\_ Age(j) : \_\_\_\_\_

3<sup>ème</sup> extubation : Date : \_\_\_\_\_ Age(j) : \_\_\_\_\_

durée 3<sup>ème</sup> période de VM (j) : \_\_\_\_\_

Durée totale de VM en jours : \_\_\_\_\_

Canal artériel ayant nécessité un traitement médicamenteux

Non  Oui

Traitement utilisé :  Ibuprofène : timing (en jour de vie): \_\_\_\_\_

Paracétamol : timing (en jour de vie): \_\_\_\_\_

Canal artériel ayant nécessité un traitement chirurgical :

Non  Oui

Date : \_\_\_\_\_ Age en jours : \_\_\_\_\_ Age en terme : \_\_\_\_\_

Perforation digestive

Non  Oui

⇒ Age en jours : \_\_\_\_\_ Age en terme :

ECUN

Non  Oui

⇒ Age en jours : \_\_\_\_\_ Age en terme :

⇒ Traitement médical  Traitement chirurgical

ROP

Non  Oui : Age en jours : \_\_\_\_\_ Age en terme : \_\_\_\_\_

⇒ Grade maximum : \_\_\_\_\_

⇒ Injection d'avastin :  Non  Oui : âge en jours : \_\_\_\_\_

⇒ Laser :  Non  Oui : Age en jour : \_\_\_\_\_

HIV

Non  Oui Age en jours : \_\_\_\_\_ Age en terme : \_\_\_\_\_

⇒ grade le plus sévère : \_\_\_\_\_

⇒ localisation :  Unilatérale  Bilatérale

Leucomalacie périventriculaire

Non  Oui : Age en jours : \_\_\_\_\_ Age en terme : \_\_\_\_\_

Cardiomyopathie hypertrophique

Non  Oui  Non recherchée

⇒ Age au diagnostic (jours) : \_\_\_\_\_ Terme : \_\_\_\_\_

Support ventilatoire à 36SA

AA  Lunettes  Optiflow (débit : \_\_\_\_\_)  Cpap  VM

FiO2 à 36SA

contrôlée : \_\_\_\_\_  O2 pur (débit : \_\_\_\_\_)

Suivi du patient :

Transfert vers SINN : date : \_\_\_\_\_ Terme : \_\_\_\_\_ âge (jours) : \_\_\_\_\_

Transfert vers AEC : date : \_\_\_\_\_ Terme : \_\_\_\_\_ âge (jours) : \_\_\_\_\_

Transfert vers hôpital périphérique : date : \_\_\_\_\_ Terme : \_\_\_\_\_ âge (jours) : \_\_\_\_\_

Décès : date : \_\_\_\_\_ Terme : \_\_\_\_\_ âge (jours) : \_\_\_\_\_

Cause du décès : \_\_\_\_\_

Remarques autres :

## FICHE DE SUIVI pour enfant traité par HSHC :

Cure n° : \_\_\_\_\_

Indication :

- Prévention de la DBP
- Hémodynamique
- Substitutive

Etiquette  
Patient

Age à l'introduction

En jour \_\_\_\_\_

en AG \_\_\_\_\_

L'enfant a-t-il déjà reçu un traitement par HSHC avant ?

- non
- oui

Quelle en était l'indication ? \_\_\_\_\_

L'enfant a-t-il déjà reçu un traitement par Bethaméthasone avant ?

- non
- oui

Quelle en était l'indication ? \_\_\_\_\_

### Avant introduction

Ventilation

- AA
- OF (débit en l/min = \_\_\_\_\_)
- CPAP (peep en cmH20=\_\_\_\_\_)
- VM : VAC  ou HFO

En moyenne sur les 12 dernières heures

- FIO2 =
- PAm =
- Natrémie =
- Kaliémie =
- diurèse moyenne (ml/kg/h) =
  - si non quantifiée ou non quantifiable :

Traitement par amine vasopressive avant mise en route de l'HSHC

- non
- oui

➤ si oui : molécule : \_\_\_\_\_

➤ dose de l'amine à l'introduction de l'HSHC (mcg/kg/min) : \_\_\_\_\_

## SUIVI DU TRAITEMENT PAR HSHC

Jour	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Dose (mg.kg.j)							
Nombre de prise/24h							

Jour	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14
Dose (mg.kg.j)							
Nombre de prise/24h							

Fin du traitement : dernière dose d'HSHC

Age en jour : \_\_\_\_\_ et en âge gestationnel : \_\_\_\_\_

Ventilation

- AA
- OF (débit en l/min = \_\_\_\_\_)
- CPAP (peep en cmH2O=\_\_\_\_\_)
- VM : VAC  ou HFO

En moyenne sur les 12 dernières heures

- FIO2 =
- PAm =

Remarques particulières :

## FICHE DE SUIVI pour enfant traité par Bétaméthasone

Cure n° : \_\_\_\_\_

Indication (ne cocher qu'une seule case):

- Faciliter extubation
- Eviter réintubation
- autre : \_\_\_\_\_

Etiquette  
Patient

Date début :

Age à l'introduction

En jour \_\_\_\_\_

en AG \_\_\_\_\_

L'enfant a-t-il déjà reçu un traitement par HSHC avant ?

- non
- oui

Quelle en était l'indication ? \_\_\_\_\_

L'enfant a-t-il déjà reçu un traitement par Bétaméthasone avant ?

- non
- oui

Quelle en était l'indication ? \_\_\_\_\_

### Avant introduction

Ventilation

- AA
- OF (débit en l/min = \_\_\_\_\_)
- CPAP (peep en cmH2O=\_\_\_\_\_)
- VM : VAC  ou HFO

En moyenne sur les 12 dernières heures

- FIO2 =
- PAm =

## SUIVI DU TRAITEMENT PAR Bétaméthasone

Jour	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Dose (mg.kg.j)							
Nombre de prise/24h							

Fin du traitement : dernière dose de bétaméthasone

Age en jour : \_\_\_\_\_ et en âge gestationnel : \_\_\_\_\_

Ventilation

- AA
- OF (débit en l/min = \_\_\_\_\_)
- CPAP (peep en cmH20=\_\_\_\_\_)
- VM : VAC  ou HFO

En moyenne sur les 12 dernières heures

- FIO2 =
- PAm =

Remarques particulières :

