



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation des déterminants de la prescription de la corticothérapie
postnatale en Europe chez les prématurés nés avant 30 semaines
d'aménorrhée. Etude de cohorte EPICE**

Présentée et soutenue publiquement le 27 novembre 2015 à 16h
au Pôle Formation
Par Alexandra Nuytten

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Alain Duhamel

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Patrick Truffert

Monsieur le Professeur Stéphane Leteurtre

Monsieur le Docteur Laurent Egreteau

Monsieur le Docteur Ayoub Mitha

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Patrick Truffert

**Travail réalisé au sein du Laboratoire EA 2694 (Santé publique :
épidémiologie et qualité des soins)**

Avertissement

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

Liste des abréviations

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
CA	Canal Artériel
CAN	Corticothérapie Anténatale
CPN	Corticothérapie Post-natale
DBP	Dysplasie bronchopulmonaire
EBI	Evidence Based Intervention
EBM	Evidence Based Medicine
PC	Paralysie cérébrale
RPM	Rupture prématurée des membranes
RCIU	Retard de croissance intra utérin
SA	Semaines d'aménorrhée

TABLE DES MATIERES

Résumé	1
Introduction	3
I. Physiopathologie de la dysplasie bronchopulmonaire.....	3
II. Corticothérapie postnatale et dysplasie bronchopulmonaire	4
III. Recommandations d'usage de la corticothérapie postnatale	5
IV. Définition de l'Evidence Based Medicine	6
V. Le projet EPICE.....	6
VI. Objectifs	6
Matériels et méthodes	7
I. Conception de l'étude EPICE	7
II. Population d'étude	8
III. Définitions	9
A. Caractéristiques néonatales.....	9
B. Critère de jugement principal	9
C. Lien entre enfant et unité : « l'unité des 48 heures »	10
D. Définition des pratiques fondées sur les preuves	10
1. Définition 1 : application des recommandations de D.SWEET de 2010	10
2. Définition 2 : politique de non usage de CPN.....	11
3. Définition 3 : Définition des « unités optimales » pour la réalisation d'interventions « evidence based ».....	11
IV. Stratégie d'analyse.....	12
V. Statistiques.....	13
A. Analyses descriptives et comparatives	13
B. Calcul de la probabilité de CPN	13
C. Analyse de la prescription de CPN en fonction des pratiques.....	14
Résultats	15
I. Analyse descriptive des pratiques de CPN.....	15
II. Analyse des caractéristiques néonatales liées à la CPN.....	20
III. Calcul de la probabilité de recevoir une CPN	23
IV. Prescription de CPN dans le tercile des enfants à haut risque de CPN.....	24
V. lien entre enfants et « l'unité des 48 heures ».....	25
VI. Analyse de la prescription de CPN en fonction des pratiques fondées sur les preuves.....	26
Discussion	28
Conclusion	33
Perspectives	33
Références bibliographiques	34
Annexes	38
Annexe 1 : Article en cours pour soumission	38

RESUME

Introduction: Il est recommandé de limiter l'usage de la corticothérapie postnatale (CPN) chez le prématuré. Son efficacité pour réduire la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) a été démontrée. Cependant l'utilisation de CPN est associée à un risque accru de paralysie cérébrale. Nos objectifs étaient de décrire les pratiques d'utilisation de CPN en Europe, et d'évaluer si une approche Evidence based des soins permettrait d'en réduire l'utilisation.

Matériel et méthodes : Notre population incluait tous les enfants nés entre 24 semaines d'aménorrhées (SA) et 29SA+6 jours dans 19 régions de 11 pays d'Europe en 2011 de la cohorte EPICE (4096 enfants admis dans 266 unités). Nous avons recherché les variables néonatales liées à la prescription de CPN pour traiter la DBP et calculé pour chaque enfant une probabilité de recevoir une CPN afin de sélectionner les enfants les plus à risque de CPN. Cette partie de l'analyse a été faite par régression logistique. Cela nous permettait d'évaluer l'usage de CPN selon les régions, dans toute la population, et chez les enfants les plus à risque de CPN. Enfin, nous avons recherché une association entre trois définitions de pratiques inspirées de l'Evidence Based Medicine, et la prescription de CPN. Cette partie de l'analyse s'est faite par régression logistique multiniveaux.

Résultats : La CPN était prescrite pour 14% des enfants de moins de 30 SA, avec un taux régional variant de 3% à 49%. Chez les enfants les plus à risque de recevoir une CPN les taux de prescription variaient encore entre 5% et 72%. Après ajustement, une politique formalisée de non usage de CPN était significativement associée à une moindre prescription de CPN (OR 0,29 [0,17 ; 0,50]). Il n'y avait pas d'association entre l'adhésion aux recommandations Européennes de prise en charge des pathologies respiratoires du prématuré de Sweet et al., et la prescription de CPN (OR 0,91 [0,40-2,07]), ni entre la définition d' «unité assurant des soins optimaux» et la prescription de CPN (OR 0,96 [0,51-1,80]).

Conclusion : La CPN est utilisée de façon hétérogène en Europe et les recommandations actuelles de limitation d'utilisation sont insuffisamment appliquées. Certaines régions parviennent à un taux d'utilisation très bas, même chez les enfants les plus à risque. Les caractéristiques néonatales sont insuffisantes pour expliquer ces différences. La formalisation d'une politique de limitation d'utilisation de la CPN aboutit à une réduction effective de leur prescription.

INTRODUCTION

I. Physiopathologie de la dysplasie bronchopulmonaire

La dysplasie broncho-pulmonaire est une cause importante de mortalité et de morbidité chez les grands prématurés (1). C'est une maladie respiratoire chronique qui se développe plus souvent chez les enfants de faible âge gestationnel, avec retard de croissance intra utérin (2). Elle était initialement définie par une oxygéno ou une ventilodépendance au delà de 28 jours de vie. Cette définition a été revue, et elle est actuellement plus souvent définie par un besoin persistant en oxygène ou la nécessité d'un support ventilatoire à 36 semaines d'aménorrhée (SA) (3–6). On distingue également les formes sévères qui nécessitent une FiO2 supérieure à 30% à 36 SA (4). Son incidence varie fortement selon les études, la population, et selon la définition utilisée (2,5,7).

Avant l'ère du surfactant, la dysplasie bronchopulmonaire semblait principalement favorisée par l'utilisation de ventilation mécanique, facteur d'agression pour le parenchyme pulmonaire. On observait en histologie une fibroprolifération, rendant les alvéoles pulmonaires plus épaisses, chez des enfants ayant été fortement ventilés dans les premiers jours de vie.

Depuis l'utilisation du surfactant, les techniques de ventilation invasives ont évolué et sont moins agressives que par le passé. Les enfants qui développent aujourd'hui une dysplasie bronchopulmonaire ne présentent pas toujours des facteurs de gravité respiratoire initiale, mais certains se dégradent secondairement.

Cette « nouvelle » dysplasie bronchopulmonaire semble d'avantage due à un trouble de la croissance pulmonaire, sur le plan alvéolaire et vasculaire (8–10).

Dans une forme comme dans l'autre, des phénomènes inflammatoires sont invoqués dans la physiopathologie de la dysplasie bronchopulmonaire (11).

II. Corticothérapie postnatale et dysplasie bronchopulmonaire

La corticothérapie post-natale (CPN) a été utilisée à partir des années 70, notamment pour sevrer les enfants dépendant de ventilation mécanique (12). 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 (13).

De nombreuses études contrôlées randomisées ont été réalisées afin d'évaluer son efficacité pour réduire la dysplasie bronchopulmonaire.

La dexaméthasone était le traitement le plus étudié. Elle facilite l'extubation, et réduit le risque de dysplasie bronchopulmonaire, mais elle ne modifie pas la survie (14,15).

Huit essais contrôlés randomisés ont été réalisés avec de l'hydrocortisone, les résultats ont été combinés dans une méta-analyse (11). Elle n'a pas mis en évidence d'efficacité de l'hydrocortisone pour traiter la dysplasie bronchopulmonaire ni pour réduire la mortalité en cours d'hospitalisation (16).

La prescription de bétaméthasone pour traiter la bronchodysplasie est réalisée dans l'hypothèse d'une moindre toxicité neurologique. Celle-ci a été évaluée par rapport à la corticothérapie anténatale (17). Elle n'a cependant jamais été testée dans l'utilisation postnatale de corticoïdes en vue de traiter la dysplasie bronchopulmonaire.

Des méta analyses de CPN ont également mis en évidence des effets indésirables à court et à long terme, parmi lesquels l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, la perforation digestive, le saignement gastro-intestinal, la cardiomyopathie hypertrophique et, à plus long terme, une augmentation de survenue de paralysie cérébrale (PC) dans le groupe ayant reçu des corticoïdes en postnatal (14,15,18). La physiopathologie de cette altération neurologique pourrait être due à une exacerbation de l'apoptose des cellules nerveuses, induite par la dexaméthasone (19). L'altération neuro-développementale semblerait d'autant plus importante en cas de CPN précoce (dans la première semaine de vie) (14).

III. Recommandations d'usage de la corticothérapie postnatale

Les inquiétudes quant aux effets délétères sur le développement neurocognitif ont conduit à la publication de recommandations d'usage de la CPN pour traiter la dysplasie bronchopulmonaire chez l'enfant prématuré.

En 2002, Le « committee on fetus and Newborn » (Etats Unis et Canada), recommandait de ne pas utiliser en routine la dexaméthasone pour prévenir ou traiter la dysplasie bronchopulmonaire chez les prématurés. Son utilisation devrait être réservée aux essais contrôlés randomisés, destinés notamment à l'évaluation des effets neurologiques à long terme. En dehors de ce contexte, il préconise de restreindre la dexaméthasone à faible dose (<0,2mg/kg/j) aux situations cliniques exceptionnelles, après information des parents (20,21).

En 2010, un nouvel état des lieux est réalisé, et ces recommandations persistent. La CPN par dexaméthasone ou hydrocortisone doit être envisagée au cas par cas chez des enfants dépendant de ventilation mécaniques après 2 semaines de vie, après accord des parents. Ils précisent que les connaissances actuelles sont insuffisantes pour émettre des recommandations d'utilisation en routine (22).

EN 2010, des recommandations françaises condamnent l'utilisation de la dexaméthasone avant 3 semaines de vie et chez l'enfant extubé (23).

En 2013 est publiée une mise à jour des recommandations européennes sur la prise en charge respiratoire des enfants prématurés. Elles recommandent l'utilisation de cure courte, à faible dose, de dexaméthasone chez des enfants dépendant de ventilation mécanique après une à deux semaines de vie, afin de faciliter l'extubation (24).

Les pratiques d'utilisation de la CPN sont variables en France selon les centres (25) et en Europe (26,27), en dépit des données scientifiques actuelles.

IV. Définition de l'Evidence Based Medicine

L'Evidence Based Medicine (EBM), aussi appelée médecine factuelle, est une médecine fondée sur les preuves. C'est un processus de recherche, d'évaluation et d'utilisation des meilleures connaissances actuelles, afin d'en faire la base des décisions cliniques (28). Elle a pour but l'utilisation judicieuse des meilleures données actuelles de la recherche clinique dans la prise en charge personnalisée de chaque patient (29). Ces données proviennent d'études cliniques de haut niveau de preuve : essais contrôlés randomisés, méta analyses, études de cohorte bien menées.

V. Le projet 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.

VI. Objectifs

Notre premier objectif était de décrire l'utilisation de CPN en Europe et d'analyser les facteurs néonataux associés à cette prescription. Dans un second temps, nous avons stratifié notre population en 3 terciles de risque de CPN, afin d'observer les différences de pratiques dans la sous population plus à risque de CPN. Enfin, nous souhaitons analyser le rôle des pratiques des unités de soin dans la prescription de CPN. Nous avons donc recherché une association entre les pratiques fondées sur les preuves et le taux de CPN.

MATERIELS ET METHODES

I. Conception de l'étude EPICE

Le projet EPICE est une cohorte en population qui comprend tous les prématurés nés avant 32SA dans 19 régions d'Europe de 11 pays différents. 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'Île de France en France; Hesse et Saarland en Allemagne; Emilia-Romagna, Lazio et Marche en Italie; La région 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.

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 (30). 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. Seules les unités enregistrant plus de 10 admissions de grands prématurés par an étaient incluses pour répondre au questionnaire unité. Un totale de 135 unités de soins néonataux, sur 266 participant au projet EPICE, étaient incluses pour répondre au questionnaire unité. Le taux de réponse était de 99% (134/135). 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. 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. En effet, les enfants nés à 22 et 23SA représentaient une petite proportion des enfants étudiés, et avaient une mortalité extrêmement élevée (78%, n=119). Les enfants né à 30 et 31 SA étaient plus nombreux mais une faible proportion recevait une corticothérapie en postnatal (1,6%, n=55) et ils représentaient une population moins à risque de séquelles neurologiques, par rapport aux enfants nés plus prématurément (31).

III. Définitions

A. Caractéristiques néonatales

Le questionnaire néonatal comprenait l'âge gestationnel, le poids de naissance, le sexe, le type de grossesse (unique ou multiple), les complications obstétricales telles que la toxémie gravidique ou la rupture prolongée des membranes, le type d'accouchement, le score d'Apgar à 5 minutes de vie, la corticothérapie anténatale (CAN), le traitement par surfactant, par ventilation mécanique, par AINS pour fermer le canal artériel (CA) retentissant. 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 retard de croissance 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 prééclampsie, une éclampsie, ou un HELLP syndrome. On considérait qu'il y avait une corticothérapie anténatale si la mère recevait 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.

B. Critère de jugement principal

Notre critère de jugement principal était la prescription d'une corticothérapie postnatale systémique pour traiter la dysplasie bronchopulmonaire. Les informations concernant la dose initiale, la date de début, le type de corticostéroïde utilisé et la durée de corticothérapie étaient également recueillies.

C. Lien entre enfant et unité : « l'unité des 48 heures »

Il était nécessaire de lier les données néonatales, recueillies par questionnaire néonatal individuel, aux données des unités, recueillies par un questionnaire unité. Il n'était pas rare qu'un enfant naisse dans une unité, 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 regardé si les enfants qui avaient reçu une CPN, l'avaient bien reçu dans l'unité des 48 heures.

Les données néonatales individuelles étaient liées aux données de l'unité des 48 heures, pour chaque enfant.

D. Définition des pratiques fondées sur les preuves

Une définition unique d'une pratique qui serait « evidence based » sans équivoque était difficile à donner. Nous avons donc abordé le fait que les unités aient des pratiques conformes aux données scientifiques disponibles en 2011, par trois approches :

1. Définition 1 : application des recommandations de D.SWEET de 2010

Une première approche correspondait aux recommandations européennes sur la prise en charge respiratoire des enfants prématurés de D.Sweet parues en 2010 (32). 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 + » si les recommandations étaient appliquées ou « sweet - » dans le cas contraire.

Cette définition était réalisée à partir des données déclaratives du questionnaire de l'unité des 48h.

2. Définition 2 : politique de non usage de CPN

Une deuxième approche était basée sur la politique d'usage ou non de CPN dans chaque unité de soin. L'unité avait une politique de « non usage » de CPN quand elle déclarait ne pas y avoir recours, sauf dans des cas exceptionnels, ni pour prévenir ni pour traiter la dysplasie bronchopulmonaire.

Cette deuxième définition était également réalisée à partir des données du questionnaire de l'unité des 48h.

3. Définition 3 : Définition des « unités optimales » pour la réalisation d'interventions « 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 en cours pour EPICE. 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 né avant 28SA, les unités devaient réaliser au moins 30 admissions de grand 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.

IV. Stratégie d'analyse

- Dans un premier temps nous avons décrit les caractéristiques de notre population et les modalités de prescription de CPN
- dans un second temps nous avons analysé les caractéristiques néonatales associées à la prescription de CPN
- nous avons ensuite calculé une probabilité individuelle de recevoir une CPN à partir de ces caractéristiques
- l'étape suivante consistait à déterminer trois terciles de risque de recevoir une CPN
- Enfin nous avons étudié l'association entre les trois définitions de pratiques s'appuyant sur les preuves et la prescription de CPN. Ceci s'est fait au niveau de toute notre cohorte puis dans le tercile à haut risque de recevoir une CPN.

V. Statistiques

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 bivariées. 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 bivariées. 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 (33). 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.

Les analyses étaient faites sur le logiciel STATA 13.0 SE (Stata Corporation, College Station, Texas) et SAS (version 9.3; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

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 un CPN. Cela nous permettait d'isoler une sous population plus à risque de recevoir une CPN.

C. Analyse de la prescription de CPN en fonction des pratiques

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 (pratiques fondées sur les preuves). Le modèle statistique était répété pour chacune des trois définitions, indépendamment l'une de l'autre, en ajustant sur les variables néonatales liées à la CPN (âge gestationnel, sexe, retard de croissance, 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.

RESULTATS

I. Analyse descriptive des pratiques de CPN

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. Parmi ces enfants, 545 enfants avaient reçu une CPN systémique pour traiter la bronchodysplasie (13,9% IC 95% [12,9% - 15,0%]). La donnée concernant la CPN était manquante pour 179 enfants. (Figure 1 : diagramme de flux).

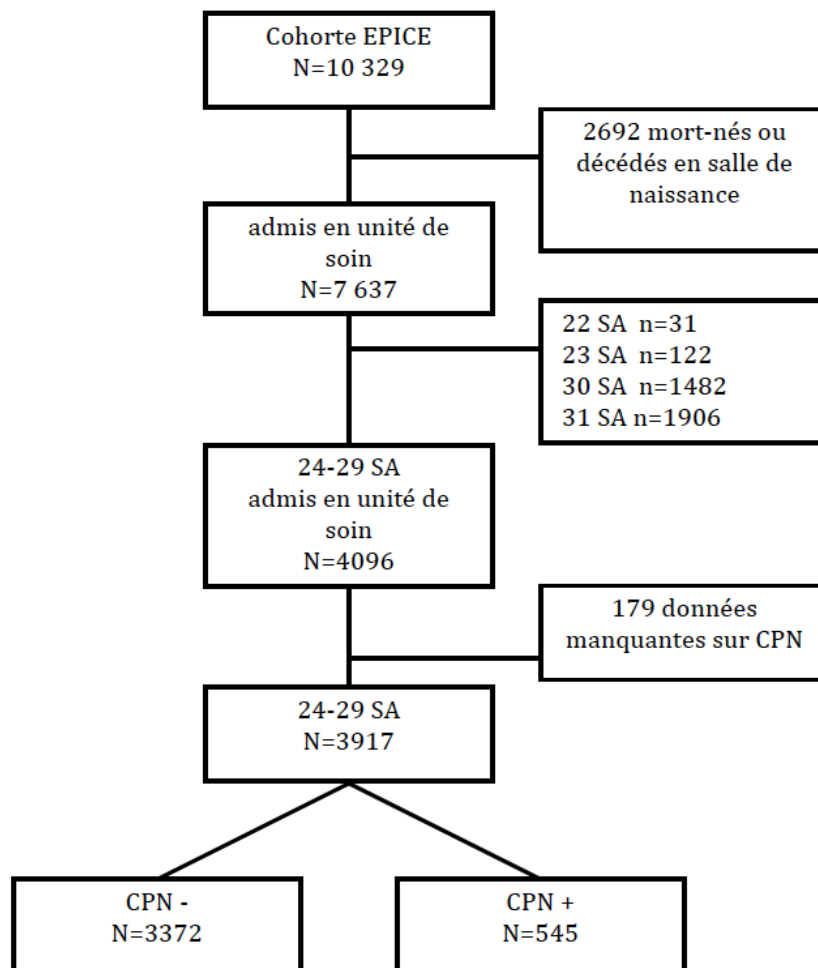


Figure 1. Diagramme de flux

Le tableau 1 reprend les principales caractéristiques de notre population, et les compare à celles des enfants dont la donnée sur la CPN n'était pas disponible.

Tableau 1. Caractéristiques périnatales de la population (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
	n/N	%	n/N	%	
Age gestationnel					
24-25 SA	748/3917	19	52/179	29	0,004
26-27 SA	1276/3917	33	55/179	31	
28-29 SA	1896/3917	48	72/179	40	
Sexe masculin	2139/3917	55	90/179	50	0,25
Grossesse multiple	1173/3917	30	39/179	22	0,02
Retard de croissance					
>25 ^{ème} p	2940/3917	75	121/179	68	<0,0001
10-25 ^{ème} p	614/3917	16	24/179	13	
<10 ^{ème} 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	-		

Les enfants recevant le plus de CPN étaient les plus immatures. Le taux de CPN allait de 37,2% à 24SA, à 3,9% à 29SA. Parmi les enfants nés avant 27SA, 27,4% recevaient une 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 bronchodysplasie. Vingt cinq pour cent des enfants ayant reçu de la dexaméthasone en recevaient 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 (semaines) 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.

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).

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

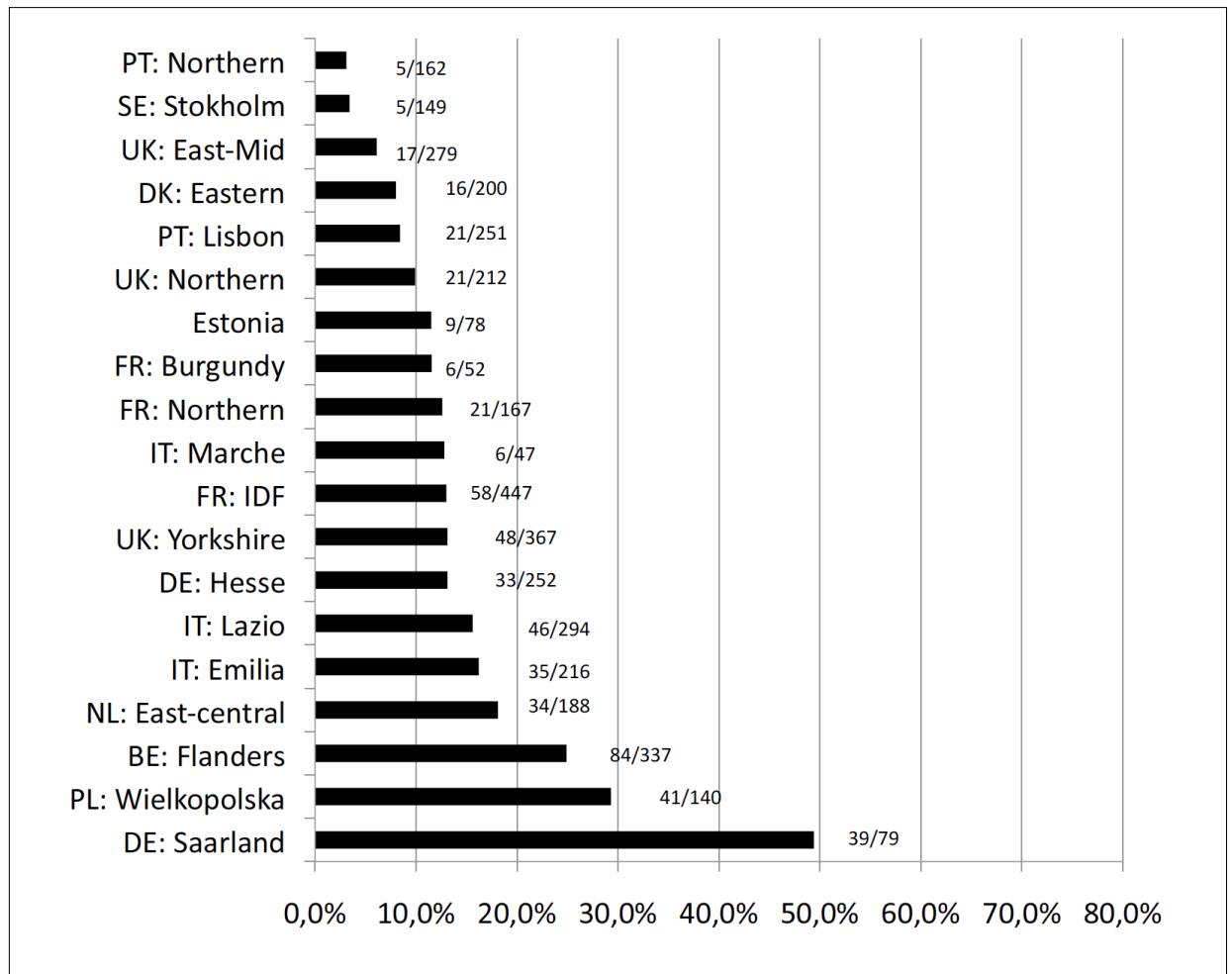


Figure 2. Prescription de CPN par région

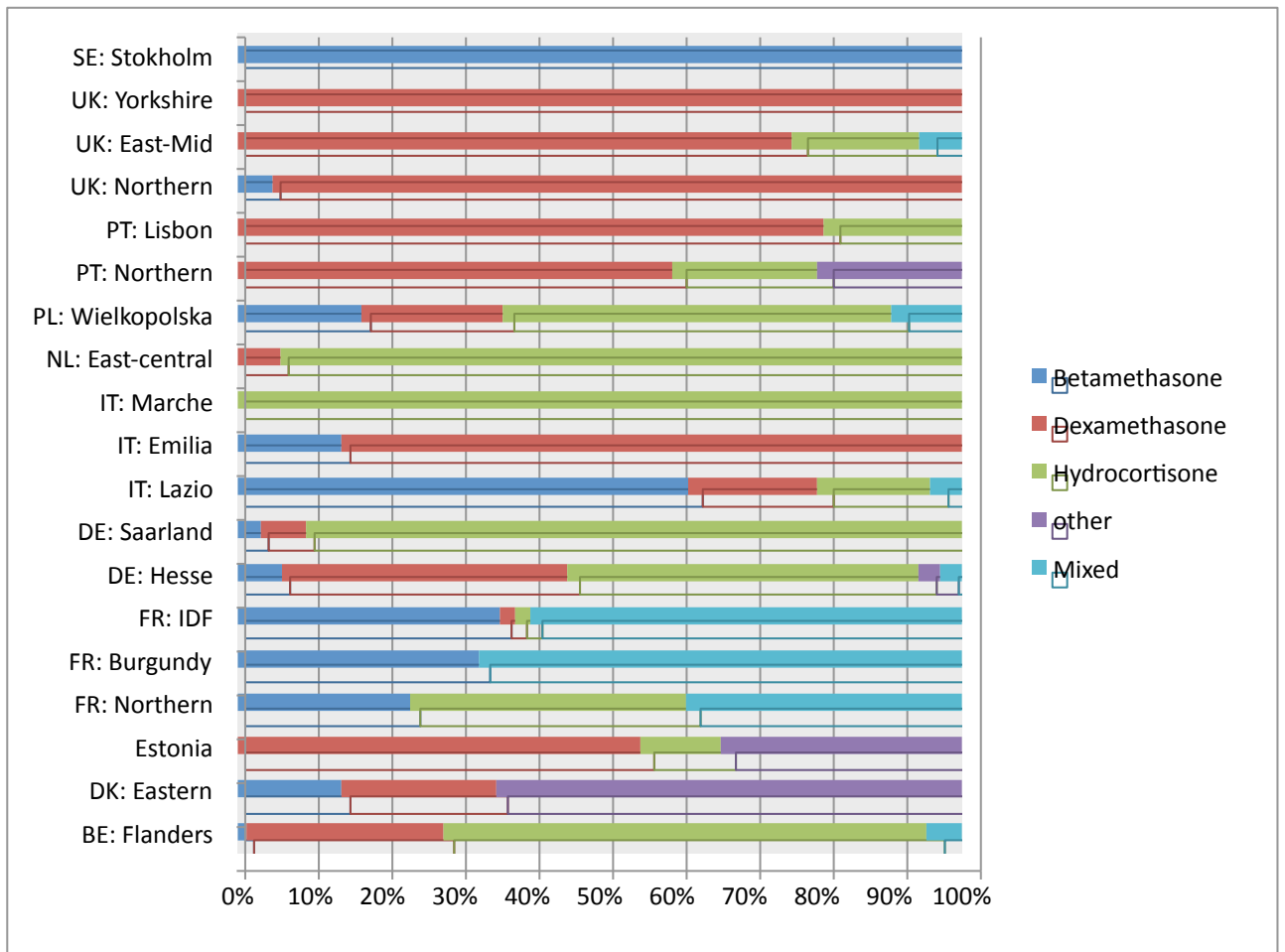


Figure 3. Type de corticoïdes utilisés selon les régions.

Les données concernant l'âge d'administration étaient disponibles pour 517 enfants ayant reçu la CPN. Soixante-sept (13,0%) recevaient des corticoïdes avant 8 jours de vie. Il s'agissait en majorité d'hydrocortisone (n=47, soit 70,2%), puis de la dexaméthasone dans 11,9% des cas (n=8) et de la bétaméthasone dans 4,5% des cas (n=3).

II. Analyse des caractéristiques néonatales liées à la CPN

Les caractéristiques néonatales liées à la CPN étaient d'abord analysées en analyse bivariée. Les résultats sont présentés dans le tableau 3. Les variables associées à la CPN avec un $p < 0,2$ étaient l'âge gestationnel, le retard de croissance, le sexe masculin, la césarienne, le score d'Apgar à 5min, la rupture prématurée des membranes (RPM), la présence d'une toxémie gravidique (prééclampsie, éclampsie, HELLP syndrome), le traitement par AINS pour fermer un canal artériel (CA) persistant, et le recours à la ventilation mécanique. Ces variables étaient utilisées pour l'ajustement de l'analyse multivariée.

Les 5 variables néonatales liées à la CPN après ajustement étaient le petit âge gestationnel, le retard de croissance, 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 4.

Tableau 3 : Analyse univariée de la prescription de CPN en fonction des caractéristiques néonatales.

Caractéristique néonatale	n/N	CPN %	p
Age gestationnel			
24-25 SA	242/748	32,4	<0,0001
26-27 SA	204/1276	16,0	
28-29 SA	99/1893	5,2	
Retard de croissance			
>25 ^{ème} p	356/2940	12,1	<0,0001
10-25 ^{ème} p	110/614	17,9	
<10 ^{ème} 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	

Tableau 4 : Association entre caractéristiques néonatales et CPN, analyse multivariée

	OR simple	IC 95%	OR Ajusté *	IC 95%	p
Age gestationnel					
24-25 SA	8,7	6,7 – 11,2	5,6	4,1 – 7,5	<0,0001
26-27 SA	3,4	2,7 – 4,4	2,5	1,9 – 3,3	<0,0001
28-29 SA	1	-	1	-	
Retard de croissance					
>25 ^{ème} p	1	-	1	-	
10-25 ^{ème} p	1,6	1,3 – 2,0	1,4	1,1 – 1,9	0,006
<10 ^{ème} 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, RCIU, sexe, RPM, toxémie gravidique, césarienne, Apgar, surfactant, ventilation mécanique, traitement du CA par AINS

III. Calcul de la probabilité de recevoir une CPN

Nous avons utilisé les 5 facteurs néonataux significativement liés à la CPN, que sont l'âge gestationnel, le retard de croissance, 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).

IV. Prescription de CPN dans le tercile des enfants à haut risque de CPN

La prescription de CPN était plus hétérogène dans cette sous-population (figure 4).

Certaines régions, et a fortiori des unités, parvenaient à peu prescrire 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).

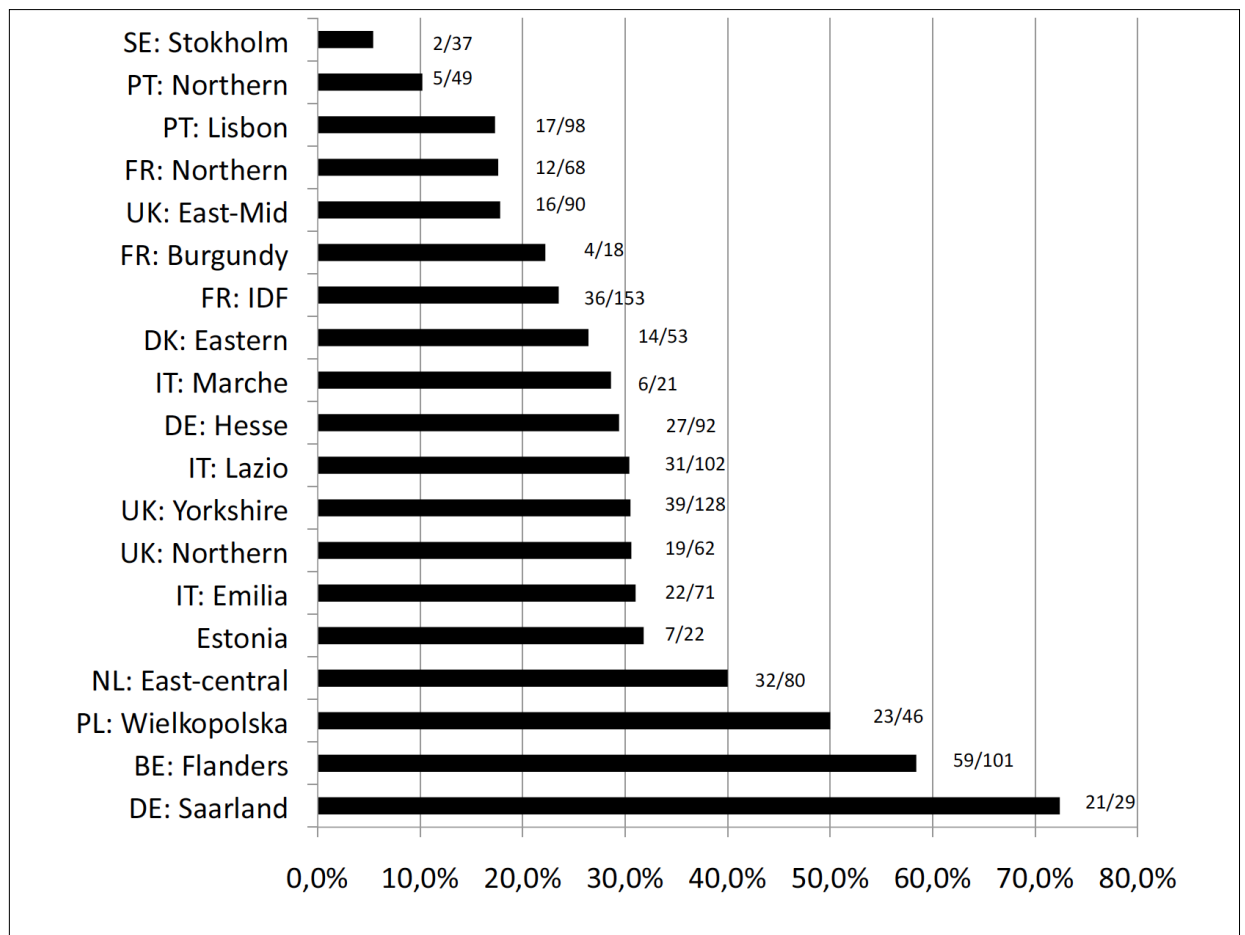


Figure 4: prescription de CPN par région dans le tercile à haut risque de recevoir une CPN.

V. lien entre enfants et « l'unité des 48 heures »

Sur les 545 enfants ayant reçu une CPN, 493 l'avait 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.

Etant 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 de non usage), 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.

VI. Analyse de la prescription de CPN en fonction des pratiques fondées sur les preuves

Le risque de CPN était significativement diminué quand l'enfant était dans une unité avec une politique de non usage de CPN. Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre les unités qui suivent les recommandations de Sweet en 2010 et la prescription de CPN ni entre le fait que l'unité soit classée comme « optimale », et la prescription de CPN. 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 retard de croissance, le sexe, le traitement du canal artériel par AINS, et la ventilation mécanique.

Tableau 5. 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
Recommandations Européennes De D.Sweet	0,91	0,40 – 2,07	0,83	0,82	0,34 – 1,97	0,65

*OR ajusté sur âge gestationnel, retard de croissance, sexe, ventilation mécanique, traitement du CA par AINS.

Tableau 6. 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 de non usage	0,29	0,17 – 0,50	<0,0001	0,29	0,17 – 0,51	<0,0001

*OR ajusté sur âge gestationnel, retard de croissance, sexe, ventilation mécanique, traitement du CA par AINS.

Tableau 7. 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, retard de croissance, sexe, ventilation mécanique, traitement du CA par AINS.

DISCUSSION

Notre étude permet de montrer que la CPN reste utilisée en Europe chez les enfants les plus immatures de la cohorte. Les proportions d'utilisation de CPN variaient selon les régions. Les caractéristiques néonatales liées à l'utilisation de CPN étaient le petit âge gestationnel, le retard de croissance, le sexe masculin, la ventilation mécanique, et le traitement du canal artériel persistant par AINS. Cependant ces variables étaient insuffisantes pour expliquer l'hétérogénéité des pratiques. Une politique de non usage de CPN dans les unités de soins permettait de réduire significativement son utilisation.

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. Les données manquantes pour la CPN étaient peu nombreuses (4%).

Certaines limites de notre étude peuvent être discutées. Les enfants pour lesquels les données étaient manquantes étaient plus immatures, avec un poids de naissance plus faible. Ceci a pu constituer un biais de sélection. Par ailleurs, cela a pu conduire à une sous estimation du taux de CPN, plus souvent prescrit dans cette population.

La dose cumulée de corticoïde reçue n'était pas disponible dans notre étude. Nous aurions aimé savoir quel était le support ventilatoire des enfants recevant une CPN. Cela nous aurait permis d'observer le taux d'enfants sous ventilation non

invasive recevant une CPN, ce qui est contraire aux recommandations. Mais cette information n'était pas recueillie par le questionnaire.

Les deux premières définitions des pratiques fondées sur les preuves reposaient sur les données déclaratives du questionnaire unité. Ceci pouvait ne pas être représentatif des pratiques réelles. Cependant, les déclarations concernant les pratiques de CPN étaient vérifiées par les données individuelles.

La définition des unités « optimales » a ses limites, notamment due aux 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 « évidence 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. Le surfactant ou la CPAP doivent être précoces, et donc réalisés dans l'unité de naissance, qui peut être différente de l'unité dans laquelle l'enfant reçoit sa CPN.

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 (13,34,35). 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). Les études précédentes décrivant la CPN étaient des analyses de bases de données néonatales, ne s'appuyant pas sur une population géographiquement définie (13,34,35). 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 (27). Seule l'étude de Yoder BA et al. précise le type de corticoïde utilisé et l'âge à l'initiation du traitement, sans préciser la dose ni la durée de traitement.

Notre étude est la première étude recherchant les caractéristiques néonatales liées à la prescription de CPN. On constate que les variables liées à la CPN sont très similaires aux facteurs de risque de dysplasie bronchopulmonaire (âge gestationnel, retard de croissance (2), ventilation mécanique, sexe masculin). Le rapport entre le traitement du canal artériel par AINS et la prescription de CPN est moins évident d'un point de vue physiopathologique, en dehors du fait que cela concerne souvent les enfants les plus sévères. Cependant, cette variable était fortement liée à la CPN après ajustement, nous l'avons conservée pour la suite de nos analyses. Ces cinq variables sont liées à la sévérité respiratoire du patient.

Notre démarche de stratification de la population en fonction du risque de recevoir une CPN s'appuie sur le principe du score de propension (36). 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.

Il n'existe pas de définition reconnue de pratiques s'appuyant sur les preuves en néonatalogie. C'est pourquoi nous avons testé trois définitions. Notre première définition s'appuyait sur les recommandations européennes de D.Sweet à propos de l'utilisation du surfactant (32). Elles recommandent l'utilisation du surfactant chez tous les prématurés nés avant 26 SA, et chez tous les enfants ayant besoin d'être intubés pour être stabilisés. En parallèle de ces recommandations, qui reposent 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 bronchodysplasie (37). L'étude de Sandri et al. avait des résultats similaires (38). Suite à ces nouvelles données, les recommandations de Sweet ont été mises à jour en 2013. Elles ne conseillent plus l'administration systématique de surfactant, mais seulement chez les enfants ayant besoin d'être intubés pour être stabilisés, ou développant une maladie des membranes hyalines. Notre première définition

reposait donc sur des recommandations qui existaient au moment de l'étude, mais les connaissances scientifiques étaient en évolution sur le sujet.

Notre deuxième définition, reposait sur la politique d'usage de CPN. 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 conséquences. 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 (39).

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.

Notre troisième définition repose sur des pratiques bien codifiées en néonatalogie et qui devraient être appliquées pour une prise en charge optimale de tout nouveau-né prématuré. Cette définition a été utilisée dans une étude qui évalue l'effet de l'application de la médecine factuelle (Evidence Based Medicine) sur la mortalité et la morbidité au sein de la cohorte EPICE (travail en cours de soumission). Toutes les pratiques sélectionnées pour cette définition ont été démontrées efficaces dans des méta-analyses d'essais randomisés ou d'études observationnelles, et sont recommandées (24). 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 (40).

Le deuxième critère reflète une bonne prévention de l'hypothermie. Elle est facile, peu chère, et démontrée grâce au peau à peau, à des sacs en polyéthylène recouvrant l'enfant à la naissance, ou à des matelas chauffants (41).

Le troisième critère, la corticothérapie anténatale, devrait être réalisé pour toute menace d'accouchement prématuré avant 35SA, afin de réduire le risque de maladie des membranes hyalines, d'hémorragie intraventriculaire, d'entérocolite ulcéro-nécrosante et d'infections dans les 48h suivant la naissance chez le prématuré (42).

Le quatrième critère, CPAP ou surfactant précoce, correspond à une prise en charge optimale sur le plan respiratoire (43,44).

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, nous voulions réussir à isoler des unités qui se distinguaient par l'application des 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.

Le développement de nouvelles connaissances fondées sur les preuves ne suffit pas à les mettre en application. Il existe en effet 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 (45). 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.

CONCLUSION

Par rapport à nos trois objectifs, nos résultats sont les suivants :

- Les pratiques d'utilisation de CPN sont très hétérogènes en Europe
- Les facteurs néonataux liés à la prescription de CPN reflètent en partie la sévérité de l'état respiratoire de l'enfant. Ils ne suffisent pas à expliquer les variations de prescription.
- L'existence d'une politique formalisée de non usage de CPN est liée à une réduction significative de leur utilisation

PERSPECTIVES

Pour la suite de nos analyses des données d'EPICE, nous envisageons les perspectives suivantes :

- Etudier la relation entre une réduction de CPN et le taux de dysplasie bronchopulmonaire
- Evaluer, grâce aux données de suivi à deux ans, la relation entre la prescription de CPN et devenir neurologique. Ces informations seront complémentaires de celles apportées par les essais contrôlés randomisés. Cette analyse s'inscrira dans une démarche d'évaluation pragmatique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*. 2006; 367(9520):1421-31.
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(2):E26.
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(4):527-32.
4. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(7):1723-9.
5. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005; 116(6):1353-60.
6. Bancalari E, Claure N. Definitions and Diagnostic Criteria for Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006; 30(4):164-70.
7. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004; 114(5):1305-11.
8. Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol*. 1998; 29(7):710-7.
9. Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Truog WE. Lung Elastic Tissue Maturation and Perturbations During the Evolution of Chronic Lung Disease. *Pediatrics*. 2000; 106(6):1452-9.
10. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(4):1333-46.
11. Bhandari V. Postnatal inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014; 100(3):189-201.
12. Halliday H. Postnatal steroids: A dilemma for the neonatologist. *Acta Pædiatrica*. 2001; 90(2):116-8.
13. Yoder BA, Harrison M, Clark RH. Time-related changes in steroid use and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatrics*. 2009; 124(2):673-9.

14. 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.
15. 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.
16. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Postnatal hydrocortisone for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology.* 2010; 98(2):111-7.
17. 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(16):1190-6.
18. Shinwell ES, Eventov-Friedman S. Impact of perinatal corticosteroids on neuromotor development and outcome: review of the literature and new meta-analysis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009; 14(3):164-70.
19. Hassan AHS, von Rosenstiel P, Patchev VK, Holsboer F, Almeida OFX. Exacerbation of Apoptosis in the Dentate Gyrus of the Aged Rat by Dexamethasone and the Protective Role of Corticosterone. *Exp Neurol.* 1996; 140(1):43-52.
20. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics.* 2002; 109(2):330-8.
21. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatr Child Health.* 2002; 7(1):20-8.
22. Newborn C on F and. Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics.* 2010; 126(4):800-8.
23. 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):1480-7.
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(4):353-68.
25. Autret-Leca E, Bauer S, Alberti C, Jonville-Béra A-P, Aujard Y, Bensouda-Grimaldi L, et al. [Glucocorticoïde therapy in premature infants: French practices in 2006]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 2009; 16(7):999-1004.
26. Truffert P, Empana JP, Bréart G, Saugstad OD, Goelz R, Halliday HL, et al. Treatment strategies for bronchopulmonary dysplasia with postnatal corticosteroids in Europe: the EURAIL survey. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* 2003; 92(8):948-51.

27. 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.
28. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ*. 1995; 310(6987):1122-6.
29. 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.
30. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE 2 Writing Group. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr*. 2014; 14:97.
31. 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*. 2008; 371(9615):813-20.
32. 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(4):402-17.
33. Sauerbrei W. The Use of Resampling Methods to Simplify Regression Models in Medical Statistics. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat*. 1999; 48(3):313-29.
34. 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(5):e1328-35.
35. 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(1):F30-3.
36. D'Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med*. 1998; 17(19):2265-81.
37. 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(21):1970-9.
38. 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(6):e1402-9.
39. 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):e534-41.

40. Lasswell S, Barfield W, Rochat R, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: A meta-analysis. *JAMA*. 2010; 304(9):992-1000.
41. 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.
42. 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.
43. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11:CD001456.
44. 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*. 2012; 3:CD000510.
45. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *The Lancet*. 2003; 362(9391):1225-30.

ANNEXES

Annexe 1 : Article en cours pour soumission

Introduction

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease frequently associated with very preterm birth (1) It is more likely to develop in lower gestational age (2). It is defined as a need for oxygen at 36 weeks of gestation (3).

Inflammatory mechanisms have been described in BPD (4). Postnatal steroids (PNS) have therefore been used for BPD treatment to wean infants with BPD from ventilators (5). In the 90's, up to 25% of very preterm infants were treated with dexamethasone (6).

Dexamethasone has been proven to be effective for reducing BPD and facilitating extubation. However various adverse effects were also described such as hyperglycemia, hypertension, gastrointestinal bleeding or perforation, and hypertrophic cardiomyopathy. In the long term, PNS are associated with increased risk of cerebral palsy, especially when given in the first week of life (7–9). Trials concerning hydrocortisone have been scarce, with no evidence of BPD reduction (10). Results from an observational study showing a reduction of white matter injury with betamethasone compared to dexamethasone in antenatal care (11) led to a preference for betamethasone in postnatal steroid therapy of BPD although no trial has been published for this indication. Recommendations were made by the American Academy of Pediatrics and Canadian paediatric society in 2002 concerning PNS (12). They recommended avoiding routine use of PNS to prevent or to treat BPD. Due to adverse effects, the use of PNS should be limited to exceptional clinical circumstances after parental information. PNS initiation should be delayed at least after seven days of life. French guidelines recommend limiting PNS use before three weeks of life and favour betamethasone. Use of PNS decreased after those recommendations(6,13). In Israël in 1997, up to 23,5% of very low birthweight infants received PNS, and it decreased to 11% in 2004(14). Yet the MOSAIC study showed that PNS were still use in Europe in 2003 with heterogenous rates from 4% to 35% among regions(15).

EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe) study was a population based cohort registering births occurring in 2011 before 32 weeks of gestation in 19 regions in 11 European countries to assess the use of evidence based medicine (EBM) for the care of very preterm infants.

Our objectives were to describe the rate of PNS use in participating EPICE regions and to identify determinants of their prescription. We explored the influence of case-mix as well as unit care policies.

Patients and methods

Study design

The EPICE cohort is a geographically defined study of all very preterm (VPT) stillbirths and live births from 22 +0 weeks to 31 +6 weeks of gestation in 19 European regions covering 11 countries. Participating regions are Flanders in Belgium; the Eastern Region of Denmark; Estonia (entire country); Burgundy, Ile-de-France and the Northern regions in France, Hesse and Saarland in Germany; Emilia-Romagna, Lazio and Marche regions in Italy; the Central and Eastern regions of the Netherlands, Wielkopolska in Poland; the Lisbon and Northern regions of Portugal; greater Stockholm in Sweden and the East Midlands, Northern and Yorkshire and Humber regions in the United Kingdom. Data collection started between March and July 2011 and the inclusion period lasted 12 months except in France where inclusion lasted 6 months.

A standardised structured questionnaire, which was developed by the EPICE consortium, was used in all regions to collect data from medical records (obstetric and neonatal). In some regions data collection was part of existing data system or studies that were modified to integrate EPICE variables. In France, the EPICE study included 3 regions from the national cohort study EPIPAGE 2 (16).

Data on the characteristics and practices of neonatal units that provided care for the very preterm infants included in the cohort study were collected by a structured postal questionnaire developed by the EPICE consortium. Questionnaires were translated in Italy and France; and administered in English in Belgium, Denmark, Estonia, Germany, the Netherlands, Poland, Portugal, Sweden and the United Kingdom. The questionnaire was pretested with neonatologists outside the study regions in all countries.

Neonatal units with at least 10 very preterm admissions per year and their associated maternity units were included in the unit study. These parameters were fixed before the study's onset based on available data about unit sizes. The inclusion criteria were then reassessed with respect to the EPICE cohort. We retained one Italian unit with 9 inclusions because the unit was closed for renovations for a part of the year. Other units with fewer than 10 inclusions were not retained.

A total of 266 neonatal units were located in study regions in 2011 of which 135 fulfilled inclusion criteria. Of these, 134 provided completed questionnaires and could be included in the study, giving response rates of 99%.

The questionnaire was sent to head of the units by post or e-mail. Several people within the unit could discuss responses and fill in the questionnaire. The questions were formulated in a way so that they could be answered in the same way by different members of staff. Data were collected on the structural characteristics of units (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 health-care quality monitoring systems.

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) and the French National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL).

Study population

All infants who were admitted to a neonatal intensive care unit (NICU) were included. We excluded infants born before 24 weeks of gestational age (GA) because of heterogeneous active care of this subgroup in participating regions. We also excluded infants born after 29+6 weeks GA, because of reduced risk of neurodevelopment impairment (17,18), and BPD (18). A total of 4096 infants were included (Flow chart in appendix).

Definitions

Neonatal Characteristics

Gestational age was based on ultrasound measures, routinely practiced in participating regions, and information on last menstrual period. Small for gestational age (SGA) was categorized as birthweight above 25th percentile, between 10th and 25th percentile, and <10th percentile using references generated from all live births in the EPICE cohort. A newborn was considered as inborn if hospitalised in hospital of birth. Birthweight, sex, type of pregnancy (singleton or multiple), mode of delivery, Apgar score at five minutes of life, surfactant therapy, mechanical ventilation, non steroidal anti inflammatory drug (NSAID) to treat persistent ductus arteriosus (PDA) were recorded. Antenatal steroid was considered when at least one dose was administered. PROM was defined as a premature rupture of membranes lasting longer than 12 hours before onset of labor. Preeclampsia or eclampsia or HELLP syndrome was summarized as one variable

Outcome

The outcome was the use of systemic PNS to treat BPD. We also had information about the type of steroid, the initial dose, the age at initiation, and the length of treatment.

Reported unit policies on use of evidence-based practices.

Using questions from the neonatal unit questionnaire, we generated two variables to reflect each unit's adherence to evidence-based practices.

The first definition is based on the European guidelines for the management of respiratory distress syndrome in very preterm infants of 2010 (19). We classified NICU as having an evidence-based approach if the unit reported that they administered surfactant to all newborns born before 26 weeks of gestational age, and to all newborns requiring intubation in delivery room, as recommended.

The second definition relied on declared policies concerning PNS prescription. We considered NICU as having an evidence-based approach if it reported a "PNS non use policy". The unit was classified as evidence based if it answered "no" to the question: "in the unit, are systemic postnatal corticosteroids given to infants less than 32 weeks GA to prevent or to treat BPD".

We analysed the influence of both approach on PNS use separately.

Statistical analysis

Descriptive analysis of PNS prescription were performed by regions. Quantitative variables are expressed as mean and deviation standard in case of normal distribution and as median and quartiles otherwise. Qualitative variables are expressed as effectives and percentages. We analysed the association between perinatal characteristics and PNS prescription (bivariate analysis) using Student or Mann-Whitney test for a quantitative variables according the distribution and by Chi-square or Fisher exact test for qualitative variables. The variables having a p value less than 0.2 in bivariate analysis were introduced in a stepwise logistic regression with backward sélection. The selected variables were consistant with literature, as being risk factors for BPD (1,2). For each infant we then calculated the estimated probability of receiving PNS using the model identified by the logistic regression. We stratified the population according the tertiles of probability of receiving PNS and we selected the sub-groups of infants corresponding to the higher tertile for analysing the PNS prescriptions. This subgroup included infants that had the most severe respiratory condition.

Finally, we analyzed the association between reported unit policy on use of evidence-based practices Evidence Based practices and PNS prescription with a hierarchical linear mixed model with two level, taking account of the unit as a random level. This last part of our analyses was conducted in our whole population and in the high probability tertile. Results are expressed as crude and adjusted Odd Ratios. All analyses we performed using SAS software (version 9.3; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Use of PNS and variation across regions

Our study sample included 4096 newborns. Among them, 179 had missing data about PNS. Infants with missing data about PNS were more immature and more small for gestational age ($p < 0,05$). Table 1 summarizes our population perinatal characteristics.

Fourteen percent of the infants in the EPICE cohort with GA between 24 and 29 weeks of GA received systemic PNS to treat BPD (N=545). Rates varied significantly between regions from 3,1% (5/162 in Northern Portugal) to 49,4% (39/79 in Saarland, Germany) ($p < 0,001$) (Fig.1a). Dexamethasone hydrocortisone and betamethasone were used in 37%, 35% and 14% of cases, respectively and treatment was mixed for 11% of newborns. Table 2 summarizes the initial dose, the age at initiation and the length of PNS used to treat BPD. A quarter of infants received dexamethasone within the two first weeks of life. Another quarter received dexamethasone for more than 20 days. The type of drug used within regions also varied significantly ($p < 0,001$). Some regions used exclusively dexamethasone (eg: UK, Yorkshire), and others Hydrocortisone (eg: Italie, Lazio), or betamethasone (eg: Sweden, Stokholm) (figure in appendix).

Table 1. Perinatal population characteristics

Indicator	Infants 24-29 weeks' PMA admitted in NICU N= 3917	
	Mean (sd)	
Gestational age (weeks)	27,1 (1,6)	
Birth weight (g)	1105 (278)	
	n/N *	%
Gestational age		
24-25 weeks	748/3917	19
26-27 weeks	1276/3917	33
28-29 weeks	1896/3917	48
Male gender	2139/3917	55
Multiples	1173/3917	30
SGA		
>25 th	2940/3917	75
10-25 th	614/3917	16
<10 th	363/3917	9
Preeclampsia/Eclampsia/ HELLP	558/3871	14
PROM	981/3859	25
Cesarean section	2551/3892	66
Inborn	3456/3911	88
Apgar <7 at 5min	837/3644	23
Antenatal steroids	3465/3884	89
Surfactant	2983/3910	76
Mechanical ventilation	3030/3907	78
NSAID to treat PDA	1110/3899	28
PNS	545 /3917	14

Table 2: Use of postnatal steroids in 24-29 GA infants. EPICE cohort

	Dexamethasone N= 195	Hydrocortisone N=184	Betamethasone N=76
Initial dose (mg/kg/d)	N=134	N=158	N=71
median (Q1-Q3)	0,2 (0,15-0,5)	4,0 (1,7-5)	0,2 (0,1-0,3)
Age of initiation (d)	N=186	N=173	N=74
median (Q1-Q3)	24 (15-37)	12 (6-20)	21 (15-29)
length of treatment (d)	N=143	N=133	N=45
median (Q1-Q3)	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)

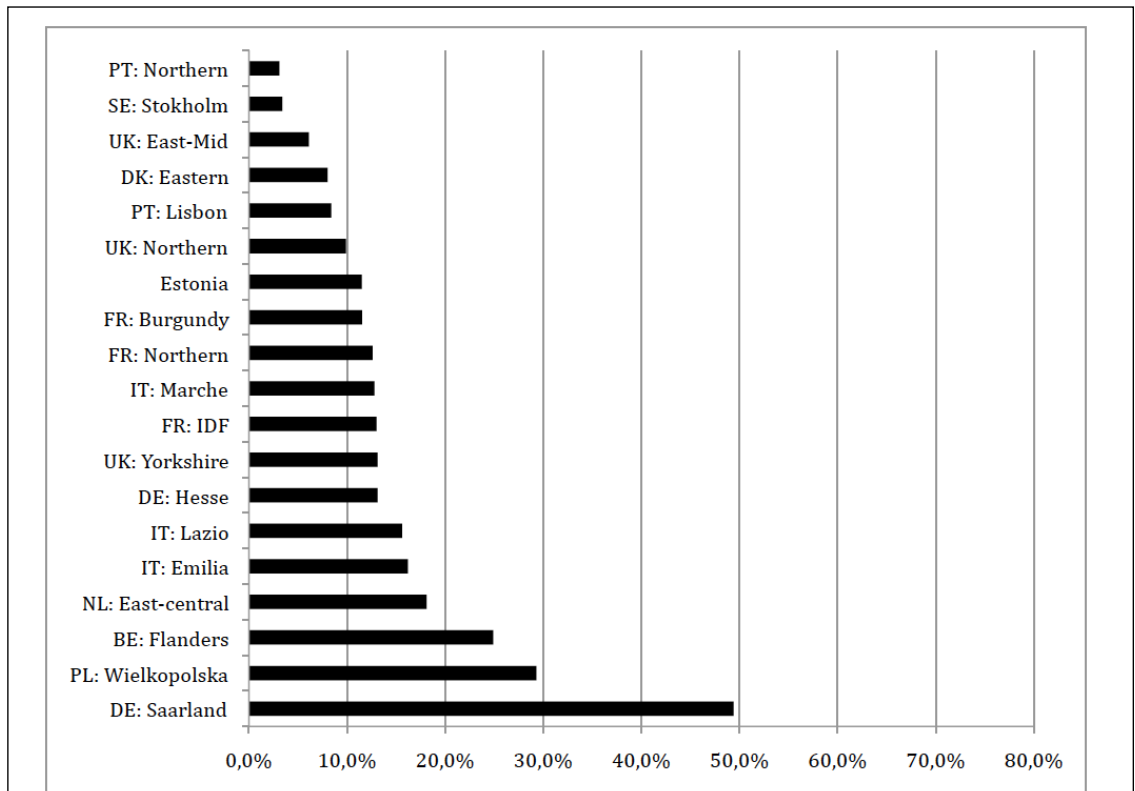


Figure 2a. Rate PNS use by region

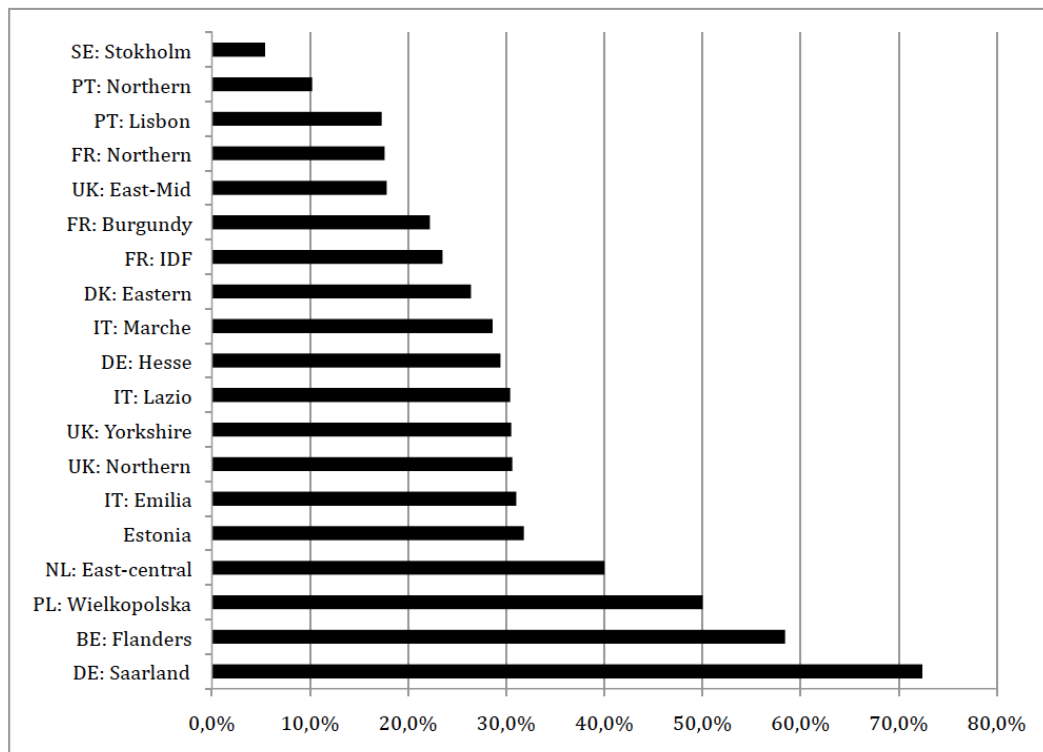


Figure 2b. Rate of PNS use by region, in the high probability tercile

Neonatal determinants of PNS use

Table 3 describes the characteristics of the infants in the sample as well as their association with use of PNS. Lower GA, SGA, male sex, mechanical ventilation and NSAID to treat PDA were significantly associated with PNS use.

Table 3. Use of PNS according to neonatal characteristics

		PNC		p	crude		Adj	
	n/N	%			OR	CI 95%	OR*	CI 95%
Gestational age								
	24-25	242/748	32,4	<0,0001	8,7	6,7 – 11,2	5,6	4,1 – 7,5
	26-27	204/1276	16,0	<0,0001	3,4	2,7 – 4,4	2,5	1,9 – 3,3
	28-29	99/1893	5,2		-	-	-	-
SGA								
	>25th	356/2940	12,1	<0,0001	-	-	-	-
	10-25th	110/614	17,9		1,6	1,3 – 2,0	1,4	1,1 – 1,9
	<10th	79/363	21,8		2,0	1,5 – 2,6	2,1	1,5 – 3,0
Sex								
	Female	210/1778	11,8	0,001	-	-	-	-
	Male	335/2139	15,7		1,4	1,2 – 1,7	1,4	1,1 – 1,8
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
Preeclamp/Eclamp/ 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								
	Yes	476/3456	13,8	0,5	-	-	-	-
	No	68/455	14,9		1,10	0,8 – 1,4	0,7	0,5 – 1,0
Apgar <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	3,8 – 15,8
NSAID to treat PDA								
	No	273/2789	9,8	<0,0001	-	-	-	-
	Yes	271/1110	24,4		3,0	2,5 – 3,6	1,8	1,5 – 2,3

Regional variation after case-mix adjustment

We used the five variables significantly associated to PNS (GA, SGA, sex, MV, NSAI to treat PDA) to calculate for each infant a probability of receiving PNS. This probability couldn't be calculated for 28 infants because of missing data.

The subgroup of more severe infants was selected as the tercile of infants with highest probability of receiving PNS (ranging from 0,17 to 0,66). In this subgroup, 30% of infants received PNS to treat BPD. Figure 4 presents rates of PNS use by region, in the high probability tercile. PNS use varied significantly among regions, from 5,4% (2/37) in Stockholm, Sweden, up to 58,4% (59/101) in Flanders, Belgium, and 72,4% (21/29) in Saarland, Germany ($p < 0,001$).

Reported unit policies on use of evidence-based practices, and PNS use.

There was no association between the units following Sweet's et al recommendations and their PNS prescription.

Units that declared having a stated policy concerning PNS non use significantly prescribed less PNS (table 4).

Table 4. Association between units practices and PNS use.

Practice	24-29 weeks GA			Tercile with high risk of PNS		
	Adj OR*	IC 95%	p	Adj OR*	IC 95%	p
Sweet's recommendations	0,91	0,40 – 2,07	0,83	0,82	0,34 – 1,97	0,65
PNS non use policy	0,29	0,17 – 0,50	<0,0001	0,29	0,17 – 0,51	<0,0001

Discussion

Our study shows that PNS is still used in Europe, with wide variations among regions. The main neonatal characteristics associated with PNS use are a low GA, being small for gestational age, male gender, receiving mechanical ventilation, and being treated with NSAID because of PDA. Variation of PNS prescription between regions persisted in the high probability tercile. Units with stated PNS non use policy had significantly lower PNS prescription.

The strengths of our study include a prospective population based design cohort. There were few missing data. Compared to MOSAIC cohort (Models for Organising Access to Intensive Care For Very Preterm Babies in Europe) (15), countries were represented by more than one region. PNS use was clearly stated to treat BPD. Type of steroids, initiation date and dose and length of treatment were also available.

A quarter of dexamethasone use was initiated during the two first weeks of life and lasted for more than twenty days for another quarter. Relying on meta analysis and latest recommendations this could be considered as inappropriate (20,21).

The following limitations can be discussed. Our definitions of Evidence Based Practices relied on unit questionnaire and not on individual data. However, declared PNS non use policy was associated to a significant reduction of PNS use. Although missing data was low, newborns with

missing data about PNS were more immature with a lower birthweight. This could have induced a selection bias. It could also have underestimated PNS prescription rates. PNS use in very preterm newborns have changed over the last decades (6,13,14). However except for the MOSAIC study (Models of OrganiSing Access to Intensive Care for very preterm births) in 2003 (15), most studies weren't base on geographically defined population.

Our study is the first study analysing neonatal determinant of PNS prescription.

Results in the high probability tercile indicate that even for the most severe infants some regions managed to have very low rate of PNS use. Therefore variability of PNS use cannot be explained solely by neonatal case mix. We then considered practices "Evidence Based practices" as a potential determinant of PNS use.

Evidence based Medecine (EBM) is the judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients (22). Concerning treatment effectiveness best evidences come from randomised controlled trials and meta-analyses.

There is no clear definition of evidence based practices in neonatology. We therefore tested two definitions. The first definition used Sweet's recommendations published in 2010 relying on evidence published until 2009 as EPICE took place in 2011. In 2010 the SUPPORT study showed less intubation and shorter mechanical ventilation for infants who received early CPAP (23). Similar results were found with Sandri et al study (24). Systematic surfactant use was no longer recommended in 2013 Sweet's recommendations (21). Effective respiratory management evidence was changing in 2011, as infants were included in EPICE cohort.

The second definition was a stated policy of no PNS use in the unit questionnaire. We selected this reported policy as a use of evidence based practice because it reflects a will of restricted PNS use, as recommended (12,25,8,9). It was significantly associated with less PNS use. After multiple adjustment on neonatal characteristics associated with PNS use, results remained significant even among the higher probability of receiving PNS subgroup. JW Kaemps study showed that implementing local recommendations of respiratory management practices reduced dexamethasone use to treat BPD (26).

Conclusion

European practices of PNS are heterogeneous. Neonatal factors associated with PNS prescription reflected part of patient severity. They were insufficient to explain PNS use variation. Having a stated policy of "no PNS use" should be recommended. Clearly stated unit policies could reduce individual non evidence based practices. Other potential determinants such as knowledge concerning adverse effects, use of preventive respiratory strategies and saturation targets should be considered.

Bibliography

1. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*. 29 avr 2006;367(9520):1421-31.
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*. août 2001;108(2):E26.
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(4):527-32.
4. Bhandari V. Postnatal inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 1 mars 2014;100(3):189-201.
5. Halliday HL. Postnatal steroids: a dilemma for the neonatologist. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. févr 2001;90(2):116-8.
6. 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.
7. Shinwell ES, Eventov-Friedman S. Impact of perinatal corticosteroids on neuromotor development and outcome: review of the literature and new meta-analysis. *Semin Fetal Neonatal Med*. juin 2009;14(3):164-70.
8. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cité 20 juill 2015]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1002/14651858.CD001146.pub4/abstract>
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. Postnatal hydrocortisone for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology*. 2010;98(2):111-7.
11. 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.
12. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics*. févr 2002;109(2):330-8.
13. 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.
14. 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):F30-3.
15. 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.
16. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE 2 Writing Group. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr*. 2014;14:97.

17. 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.
18. 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>
19. 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.
20. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD001146.
21. 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.
22. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. *Clin Orthop*. févr 2007;455:3–5.
23. 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*. 27 mai 2010;362(21):1970–9.
24. 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):e1402–9.
25. 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):1480–7.
26. 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):e534–41.

AUTEUR : Nom : NUYTTEN

Prénom : ALEXANDRA

Date de Soutenance : 27 novembre 2015

Titre de la Thèse : Evaluation des déterminants de la prescription de la corticothérapie postnatale en Europe chez les prématurés nés avant 30 semaines d'aménorrhée. Etude de cohorte EPICE

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : médecine

DES + spécialité : pédiatrie

Mots-clés : corticothérapie post-natale, prématurité, dysplasie bronchopulmonaire, Evidence Based Medicine, cohorte EPICE

Résumé : Introduction: Il est recommandé de limiter l'usage de la corticothérapie postnatale (CPN) chez le prématuré. Son efficacité pour réduire la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) a été démontrée. Cependant l'utilisation de CPN est associée à un risque accru de paralysie cérébrale. Nos objectifs étaient de décrire les pratiques d'utilisation de CPN en Europe, et d'évaluer si une approche Evidence based des soins permettrait d'en réduire l'utilisation.

Matériel et méthodes : Notre population incluait tous les enfants nés entre 24 semaines d'aménorrhées (SA) et 29SA+6 jours dans 19 régions de 11 pays d'Europe en 2011 de la cohorte EPICE (4096 enfants admis dans 266 unités). Nous avons recherché les variables néonatales liées à la prescription de CPN pour traiter la DBP et calculé pour chaque enfant une probabilité de recevoir une CPN afin de sélectionner les enfants les plus à risque de CPN. Cette partie de l'analyse a été faite par régression logistique. Cela nous permettait d'évaluer l'usage de CPN selon les régions, dans toute la population, et chez les enfants les plus à risque de CPN. Enfin, nous avons recherché une association entre trois définitions de pratiques inspirées de l'Evidence Based Medicine, et la prescription de CPN. Cette partie de l'analyse s'est faite par régression logistique multiniveaux.

Résultats : La CPN était prescrite pour 14% des enfants de moins de 30 SA, avec un taux régional variant de 3% à 49%. Chez les enfants les plus à risque de recevoir une CPN les taux de prescription variaient encore entre 5% et 72%. Après ajustement, une politique formalisée de non usage de CPN était significativement associée à une moindre prescription de CPN (OR 0,29 [0,17 ; 0,50]). Il n'y avait pas d'association entre l'adhésion aux recommandations Européennes de prise en charge des pathologies respiratoires du prématuré de Sweet et al., et la prescription de CPN (OR 0,91 [0,40-2,07]), ni entre la définition d' «unité assurant des soins optimaux» et la prescription de CPN (OR 0,96 [0,51-1,80]).

Conclusion : La CPN est utilisée de façon hétérogène en Europe et les recommandations actuelles de limitation d'utilisation sont insuffisamment appliquées. Certaines régions parviennent à un taux d'utilisation très bas, même chez les enfants les plus à risque. Les caractéristiques néonatales sont insuffisantes pour expliquer ces différences. La formalisation d'une politique de limitation d'utilisation de la CPN aboutit à une réduction effective de leur prescription.

Composition du Jury :

Président : Pr A. Duhamel

Assesseurs : Pr P.Truffert, Pr S.Leteurtre, Dr L.Egreteau, Dr A.Mytha