



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Balance bénéfique/risque à 2 ans de la corticothérapie post natale  
chez les enfants nés entre 24 et 29 semaines d'aménorrhée ayant  
un risque élevé de dysplasie broncho-pulmonaire : cohorte EPICE.**

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2019 à 16h  
au Pôle Formation  
**Par Noura Zayat**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE**

**Monsieur le Professeur Alain DUHAMEL**

**Madame le Docteur Alexandra NUYTEN ROSE**

**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 :

ASQ : Ages and Stages Questionnaires

CAN : Corticothérapie Anténatale

CPN : Corticothérapie Postnatale

DBP : Dysplasie Broncho Pulmonaire

EONI : *Early Onset Neonatal Infection* – Infection néonatale Précoce

ECUN : Entérocologie Ulcéro Nécrosante

HIV : Hémorragie Intra Ventriculaire

HSHC : Hémisuccinate d'hydrocortisone

IQR : *Inter Quartile Range* – Intervalle Inter Quartile

LEONI : *Late Onset Neonatal Infection* – Infection Néonatale Tardive

LPV : Leucomalacie Peri-ventriculaire – *Periventricular Leucomalacia* (PVL)

PAG : Petit Poids pour l'âge Gestationnel

PARCA-R : *Parent Report of Children's abilities- Revised*

PC : Paralysie cérébrale

ROC : Receiver Operating Curve

SA : Semaine(s) d'aménorrhée

SpO<sub>2</sub> : Saturation en Oxygène mesurée à l'oxymètre de pouls

VIF : Variance Inflation Factor – recherche de multi colinéarité

# Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS :</b> .....	
<b>RESUMÉ</b> .....	<b>1</b>
<b>CONTEXTE</b> .....	<b>3</b>
<b>MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>5</b>
<b>POPULATION DE L'ETUDE :</b> .....	<b>5</b>
<i>COHORTE EPICE</i> .....	5
<i>CRITERES D'INCLUSION DANS L'ETUDE :</i> .....	7
<b>CLASSIFICATION EN RISQUE DE DYSPLASIE BRONCHO PULMONAIRE :</b> .....	<b>7</b>
<i>DEFINITION ET SELECTION DES VARIABLES :</i> .....	8
<i>GESTION DES DONNEES MANQUANTES</i> .....	10
<i>MODELISATION :</i> .....	11
<i>VALIDATION DU SCORE DE DYSPLASIE DANS LA COHORTE EPICE :</i> .....	12
<b>DEVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE A 2 ANS ET CPN :</b> .....	<b>13</b>
<i>DEFINITION DU DEVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE ANORMAL</i> .....	13
<i>ANALYSE DU LIEN ENTRE LA CPN ET LE DEVENIR NEUROLOGIQUE SELON LE RISQUE DE DBP :</i> ...	16
<b>RÉSULTATS :</b> .....	<b>19</b>
<b>SCORE DE RISQUE DE DYSPLASIE</b> .....	<b>21</b>
<b>CARACTERISTIQUES A DEUX ANS DES PATIENTS SELON LEUR GROUPE DE RISQUE DE DBP :</b> .....	<b>23</b>
<b>COMPARAISON DU DEVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE SELON LE GROUPE DE RISQUE :</b> .....	<b>25</b>
<i>DEVELOPPEMENT MOTEUR ET CPN :</i> .....	26
<i>DEVELOPPEMENT COGNITIF ET CPN :</i> .....	27
<b>DISCUSSION :</b> .....	<b>28</b>
<b>CONCLUSION :</b> .....	<b>33</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE :</b> .....	<b>34</b>
<b>ANNEXE</b> .....	<b>41</b>
<b>ANNEXE 1 : TAUX DE DECES OU DBP EN FONCTION DU TAUX DE DBP DANS LE GROUPE CONTROLE (DOYLE ET AL, JOURNAL OF PAEDIATRICS 2014)</b> .....	<b>41</b>
<b>ANNEXE 2 : VARIABLES CONTENUES DANS LA COHORTE EPICE ET LEUR SIGNIFICATION</b> .....	<b>42</b>
<b>ANNEXE 3 : ÉCHELLES DE DEVELOPPEMENT COGNITIF DU PARCA-R DANS EPICE</b> .....	<b>43</b>
<b>ANNEXE 4 : AGES AND STAGES QUESTIONNAIRE (ASQ)</b> .....	<b>48</b>
<b>ABSTRACT:</b> .....	<b>55</b>

## RESUMÉ

**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 bénéfice/risque de la CPN pourrait être favorable chez les enfants avec un risque élevé de DBP. Notre objectif était de comparer le développement neurologique moteur et cognitif à deux ans d'âge corrigé des patients traités par CPN avec les patients non traités selon leur risque de DBP, en particulier chez les patients à haut risque.

**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 outil de classification selon le risque de DBP à 14 jours de vie à l'aide d'un modèle de régression logistique avec effet aléatoire correspondant à l'effet centre. Nous avons évalué la capacité discriminante et la bonne calibration de notre modèle. Son utilisation était limitée à la population de notre cohorte et nous avons choisi de ne pas effectuer de validation externe. Les patients étaient ensuite classés en terciles de risque de DBP. Nous avons comparé le développement neurologique moteur et cognitif à deux ans d'âge corrigé des patients traités par CPN ou non au sein des trois terciles de risque après pondération sur un score de propension. Le développement cognitif était évalué grâce à des auto questionnaires renseignés par les parents à 24 mois d'âge corrigé : le PARCA non verbal et l'ASQ pour les régions françaises.

**Résultats :** Un total de 3662 patients nés entre 24+0 et 29+6SA et vivants à 14 jours de vie, date d'évaluation du risque de DBP, étaient inclus dans notre travail. Parmi eux, 25% développaient une DBP. Notre modèle présentait une bonne capacité

discriminante avec une AUC= 0.82 et une bonne calibration pour l'évolution vers la DBP. Après pondération inverse sur le score de propension, les patients traités par CPN présentaient plus d'anomalies de la motricité globale à deux ans d'âge corrigé (OR=1.77, IC<sub>95%</sub> [1.13 ; 2.77], p= 0.013). Cette différence était significative dans le groupe à haut risque de DBP (OR=1.89, IC<sub>95%</sub> [1.07 ;3.33], p= 0.028). Nous n'observons pas 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. Cela suggère une toxicité neurologique augmentée de la CPN chez ces patients par un effet cumulatif de la toxicité du médicament avec des épisodes répétés d'hypoxie.

## CONTEXTE

La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est une complication redoutée de la prématurité. Elle est définie comme modérée à sévère par le NIH (National Institutes of Health, 2000) si l'enfant nécessite de l'oxygène ou un support ventilatoire à 36 semaines d'aménorrhée (SA) (1). Malgré l'introduction de nouvelles thérapies pour prévenir l'évolution vers la maladie pulmonaire chronique comme la corticothérapie anténatale ou la ventilation non invasive précoce, son incidence ces dernières années n'a pas diminué (2,3,4). La DBP a également un impact sur la mortalité et la durée d'hospitalisation des anciens grands prématurés (5) mais aussi sur leur développement neurologique ultérieur (6).

La corticothérapie postnatale (CPN) est un des traitements permettant de réduire l'évolution vers la dysplasie bronchopulmonaire. Depuis les années 80, la dexaméthasone a été utilisée pour faciliter l'extubation des enfants sous ventilation mécanique dans l'objectif de freiner leur évolution vers la DBP sans cependant que cela ne modifie leur chance de survie (8, 9). Au cours des années 90, des équipes commencèrent à se préoccuper des effets indésirables associés à ce traitement : hyperglycémie, perforation digestive, cardiomyopathie hypertrophique et à plus long terme, ralentissement de la croissance du périmètre crânien, paralysie cérébrale et retard neuro-développemental (10,11). Mais près d'un quart des prescriptions de CPN en France ne respectaient pas les recommandations proposées par l'Afssaps en 2010 pour limiter l'exposition aux corticoïdes (12,13). Au niveau européen, elles sont aussi suivies de manière très hétérogène (14,15).



En 2005 dans une analyse regroupant les données d'essais randomisés contrôlés évaluant la corticothérapie postnatale à visée respiratoire, Doyle et al confirmaient que le taux de paralysie cérébrale (PC) était significativement plus élevé dans les groupes traités. Cependant, et de façon surprenante, cet effet était modifié par le taux de dysplasie bronchopulmonaire dans le groupe contrôle (16 ,17). Ce taux était considéré comme le reflet du risque initial de DBP. Pour un risque de DBP élevé, les patients traités évoluaient moins vers la PC ou le décès. Nous savons que les anciens prématurés atteints de DBP sont plus à risque de paralysie cérébrale. Or, la CPN peut réduire l'évolution vers la DBP et ainsi présenter un bénéfice neurologique indirect chez les patients les plus graves en limitant l'atteinte cérébrale liée à une hypoxémie et une acidose respiratoire chronique. Dans certains cas, ce bénéfice pourrait dépasser la toxicité neurologique des glucocorticoïdes. Pour un risque faible de DBP à l'inverse, la CPN entraînait plus de paralysie cérébrale ou de décès. Ces résultats sont illustrés en Annexe 1. Cette hypothèse si elle était confirmée permettrait de cibler une population à haut risque de dysplasie bronchopulmonaire qui bénéficierait de ce traitement. Cependant, aucune étude n'a tenté de valider les résultats observés indirectement par Doyle et al en conditions réelles de pratique. Les grandes cohortes de prématurés se prêtent à l'enjeu.

L'objectif principal de notre travail était de comparer le développement neurologique moteur et cognitif des patients inclus dans la cohorte européenne EPICE et traités par CPN avec celui des patients non traités, selon leur risque de DBP. Nous souhaitions tester l'hypothèse selon laquelle ce traitement diminuerait le risque d'anomalie du développement neurologique dans le groupe des patients à haut risque de DBP.

## MATERIEL ET METHODE

### **Population de l'étude :**

#### *Cohorte EPICE*

EPICE (*Effective Perinatal Intensive Care in Europe*) est une cohorte en population construite pour évaluer l'intégration des pratiques médicales fondées sur les preuves (*evidence based*) dans la prise en charge des grands prématurés. La cohorte incluait toutes les naissances de 22+0 à 31+6 semaines d'aménorrhée dans 19 régions de 11 pays d'Europe sur une période s'étendant d'Avril 2011 à Juin 2012, à l'exception de la France où le recueil durait 6 mois. Au total, 10 329 enfants étaient inclus dans les pays (et régions) suivant(e)s : Belgique (Flandres), Danemark (Est), Estonie, France (Bourgogne, Ile de France et Hauts de France), Allemagne (Hesse et Saarland), Italie (Emilia-Romagna, Lazio et Marche), Hollande (Centre et Est), Pologne (Wielkopolska), Portugal (Lisbonne et Nord du pays), Suède (région de Stockholm) et au Royaume-Uni (East Midland, Nord, Yorkshire et Humber). Les régions étaient choisies pour leur répartition géographique, leurs diversités de pratiques, leur capacité à suivre le protocole d'étude et la taille de l'échantillon représenté.

Les données étaient extraites des dossiers médicaux de chaque unité de soin en obstétrique et néonatalogie à l'aide de questionnaires structurés et standardisés écrits par le groupe de travail EPICE. Un premier questionnaire s'intéressait aux données néonatales individuelles et le deuxième recueillait les caractéristiques et les pratiques de 135 unités de soins parmi les 266 participant au projet EPICE (unités

comptabilisant au moins dix admissions de nouveau-nés prématurés par an en y associant le service de maternité correspondant). Les deux questionnaires étaient testés au préalable par des équipes de néonatalogie ne faisant pas partie des régions participantes.

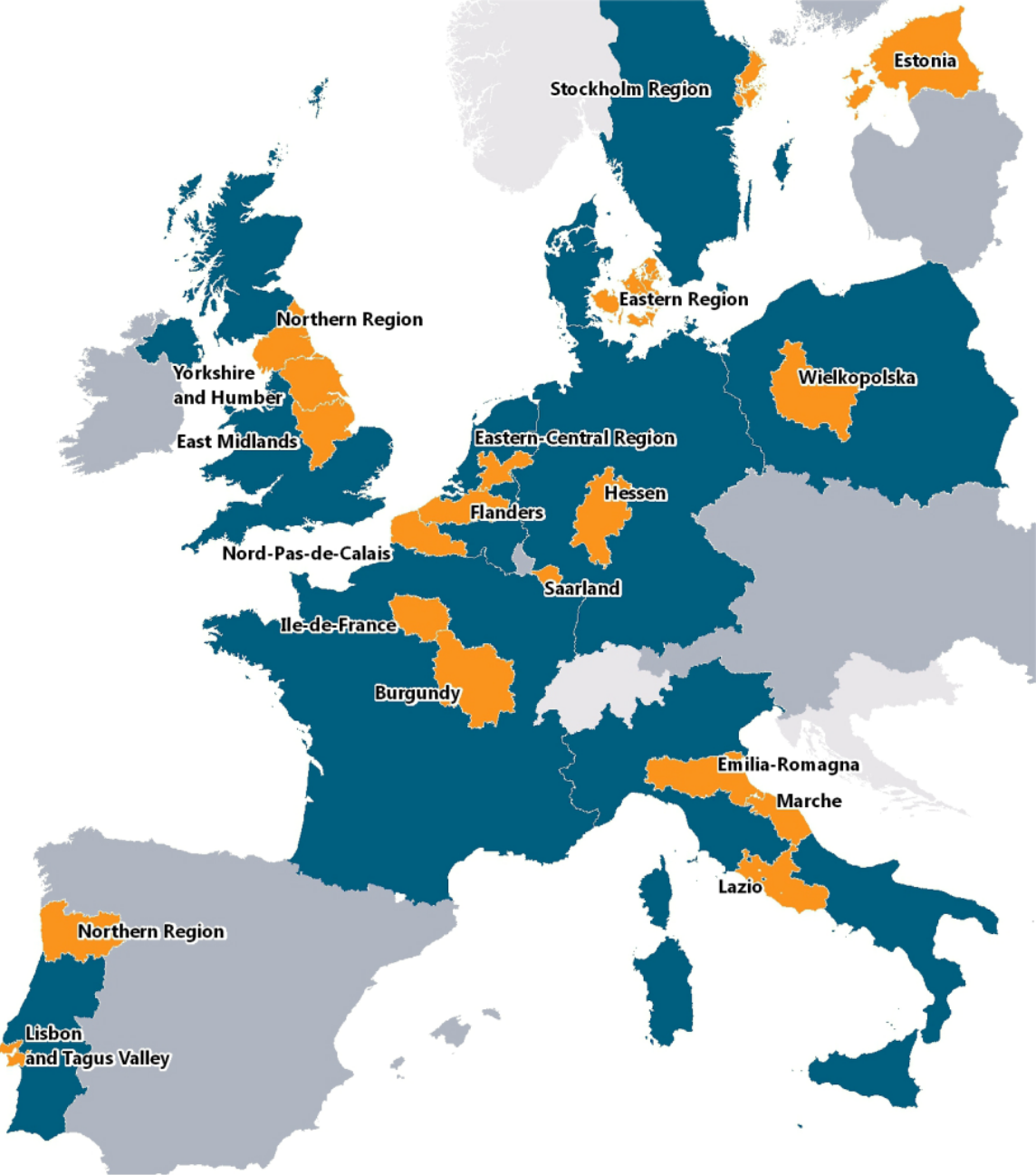


Figure 1: Carte des régions participant à la cohorte EPICE

Le suivi néonatal s'étendait de la naissance jusqu'à la sortie d'hospitalisation ou jusqu'au décès de l'enfant. Puis, à 24 mois d'âge corrigé, un nouveau questionnaire était soumis au médecin référent qui recueillait les informations relatives au développement de l'enfant. Y était joint un auto questionnaire destiné aux parents, le PARCA (Parent Report of Children's Abilities) à l'exception de la France où l'ASQ (Ages and Stages Questionnaires) était utilisé.

Le consentement parental et la protection des données étaient approuvés par le comité d'éthique de chaque région selon la législation en vigueur.

#### *Critères d'inclusion dans l'étude :*

Les patients inclus dans notre étude étaient nés entre 24 et 29 semaines d'aménorrhée et admis en unité de soin néonatal. Nous avons restreint notre analyse à ce sous-groupe de grands prématurés du fait du faible risque de DBP et de prescription de CPN au-delà de 29 semaines (14). Nous avons évalué le risque de DBP à 14 jours de vie. Cet âge correspondait à l'âge auquel la prescription de CPN pouvait être envisagée selon les recommandations européennes de 2019 (18). Les patients décédés avant 14 jours de vie étaient donc exclus de l'analyse.

#### **Classification en risque de dysplasie broncho pulmonaire :**

Le premier temps de notre travail consistait à déterminer pour chaque patient son risque à priori de développer une DBP. Nous choisissons d'élaborer un outil de classification en utilisant la même méthodologie que celle d'un score de risque : création d'un modèle statistique et évaluation de sa valeur discriminante et calibration.

Grâce à cet outil, nous pouvions ensuite classer les enfants en trois terciles de risque de DBP pour répondre à notre question : le neuro-développement est-il meilleur chez les enfants traités par CPN dans le groupe à haut risque de DBP ?

### *Définition et sélection des variables :*

#### Définition des variables

La création du score reposait sur le choix de variables pertinentes, ante et périnatales ou survenant dans les 14 premiers jours de vie. Elles devaient être rapportées de manière objective en suivant des définitions claires et communes.

La variable DBP était définie par une oxygène-dépendance à 36SA ou le besoin d'un support ventilatoire allant de lunettes haut débit à une ventilation mécanique. Les seuils de désaturation, recueillis pour chaque unité incluse dans la cohorte, étaient compris entre 80 à 95% de saturation en oxygène (SpO<sub>2</sub>).

L'âge gestationnel était déterminé par la date des dernières règles ou par une échographie de datation précoce. Le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) était défini par un poids de naissance inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile sur les courbes de croissance fœtale. Un score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie correspondait à une mauvaise adaptation à la vie extra utérine. La naissance « inborn » se rapportait à une naissance dans l'unité assurant la prise en charge de l'enfant dans les 48 premières heures de vie.

Parmi les caractéristiques maternelles, la rupture prolongée des membranes était définie par une rupture plus de 12h avant le début du travail. Les variables pré éclampsie, éclampsie et HELLP syndrome étaient regroupées sous l'entité « *eclampsia* ». On considérait que la mère recevait une cure de corticothérapie

anténatale (CAN) à visée de maturation fœtale après au moins une injection intramusculaire de betaméthasone.

Les infections néonatales précoces (*EONI*) étaient définies par l'association de facteurs de risque ante et périnataux avec une symptomatologie clinique évocatrice et au moins un prélèvement bactériologique, mycologique ou virologique positif.

La survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) correspondait à un épisode digestif aigu s'accompagnant d'un syndrome inflammatoire biologique. Ces épisodes regroupaient les sepsis à point de départ digestif et les perforations digestives, plus fréquentes que les véritables entérocolites dans les 14 premiers jours de vie.

Le support respiratoire initial était une variable binaire. Un support important était défini comme une ventilation mécanique maintenue pendant plus de 24h ou bien une intubation dans les 48h suivant une période initiale sous CPAP.

Un lexique des variables de la cohorte EPICE est disponible en Annexe 2.

#### Sélection des variables :

Les variables incluses dans notre score étaient sélectionnées pour leur pertinence clinique et leur association connue avec les maladies respiratoires du prématuré selon les données de la littérature. Afin d'obtenir un modèle parcimonieux, nous recherchions une multi colinéarité à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman et du coefficient VIF (Variance Inflation Factor). Si des variables étaient colinéaires, c'est à dire liées entre elles selon une loi linéaire avec un coefficient VIF  $\geq 4$  (19) et un coefficient de corrélation de Spearman  $>0.8$ , seule la plus pertinente était conservée. Pour la modélisation des variables continues, l'hypothèse de log linéarité était vérifiée à l'aide d'une fonction *spline* cubique restreinte (20).

Au terme de cette étape, nous retenons les 15 variables présentées dans le Tableau 1. Les variables étaient toutes qualitatives binaires à l'exception de la variable âge gestationnel, quantitative discrète en semaines.

*Tableau 1: variables initialement retenues pour l'élaboration du score de DBP*

<b>Nom de la Variable</b>	<b>Description</b>
<b>Caractéristiques néonatales</b>	
ag	Age Gestationnel (SA)
sex	Sexe
sga	Petit Poids pour l'AG 3-10ème <3ème p
multiple	Grossesse multiple
Inborn	Inborn
<b>Caractéristiques maternelles</b>	
eclampsia	Prééclampsie/Eclampsie/HELLP
prom	Rupture prolongée des membranes
CAN	Corticothérapie anténatale
<b>Prise en charge néonatale</b>	
level	Naissance dans un niveau 3
Apgar7	Apgar < 7 à 5min
surf	Surfactant
Respsupport	Support ventilatoire des premières 72h
NSAID14	CA traité par AINS
eoni	Infection néonatale précoce
NEC14	Enterocolite ulcéro nécrosante

### *Gestion des données manquantes*

Il y avait 3.7% de données manquantes dans notre base de données ce qui correspondait à 1 745 sujets (47.6%) qui auraient été éliminés pour des analyses multi variées sans imputation. La gestion des données manquantes était faite selon une procédure d'imputation multiple par équation chaînées (Figure 2). Cette procédure était réalisée selon l'hypothèse *missing at random*. Les estimations obtenues dans les dix bases imputées étaient combinées selon la règle de Rubin (21). Le diagnostic de

DBP était imputé pour les enfants décédés entre 14j et 36SA (158 patients soit 4% de l'effectif total). Une analyse de sensibilité excluant ces patients était prévue à priori.

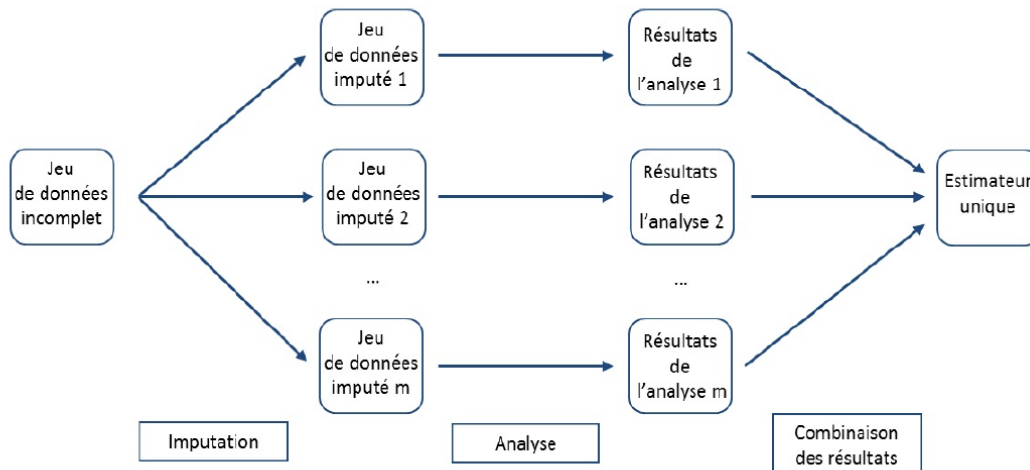


Figure2 : Processus d'imputation multiple

### Modélisation :

Notre modèle suivait une régression logistique multivariée avec effet aléatoire correspondant à la région de prise en charge. La région servait ici de marqueur de substitution pour l'effet centre. Les variables associées à la DBP au seuil de significativité de 0.05 étaient retenues à l'aide d'une sélection pas à pas descendante (20). Chaque coefficient indiquait la contribution relative de son prédicteur au risque de DBP après ajustement sur les autres variables du modèle. L'exponentielle des coefficients pouvait être interprétée comme un Odds Ratio.



## *Validation du score de dysplasie dans la cohorte EPICE :*

Elle se décomposait en deux étapes :

- la discrimination, ou la capacité du score à distinguer les sujets qui vont évoluer vers la DBP des sujets qui en seront indemnes
- la calibration du test, c'est à dire l'adéquation entre le taux prédit et le taux observé de dysplasie dans notre population.

La validation de notre score se faisait sur les 10 tables imputées de notre cohorte en utilisant les probabilités marginales extraites de notre modèle.

### Discrimination :

La capacité discriminante était schématisée par la courbe ROC (*Receiver Operating Curve*) qui représentait la relation entre la sensibilité et le complément de la spécificité (1-spécificité) du modèle. Son expression statistique était l'aire sous la courbe (AUC pour *area under the curve*) avec ses valeurs minimales et maximales dans l'ensemble des tables imputées.

### Calibration :

La calibration était bonne si les valeurs observées et prédites ne différaient pas significativement, au test de *goodness of fit* de Hosmer et Lemeshow ( $p > 0.2$ ) (22).

Nous choisissons de ne pas effectuer de validation externe de notre score de DBP. En effet, il s'agissait d'un outil de classification appliqué uniquement à notre population d'étude qui devait permettre d'attribuer à chaque enfant un risque de DBP.

Ainsi, le *shrinkage factor* n'était pas calculé et nos résultats n'étaient pas corrigés du biais d'optimisme. Pour ces mêmes raisons, nous choisissons de ne pas valider les performances de notre modèle sur un autre échantillon.

## **Développement neurologique à 2 ans et CPN :**

### *Définition du développement neurologique anormal*

La deuxième partie de notre travail s'intéressait aux modifications du neuro-développement selon le risque de DBP chez les patients traités par CPN par rapport aux patients non traités. Les acquisitions neuro-développementales étaient évaluées à 2 ans d'âge corrigé grâce à un questionnaire adressé à la famille. Le diagnostic de paralysie cérébrale, les acquisitions motrices majeures, l'existence d'une anomalie sensorielle à type de déficit visuel ou auditif faisaient l'objet de questions à part entières.

L'existence d'un retard de développement cognitif était dépistée à l'aide d'un auto-questionnaire distribué aux parents et rempli à 24 mois d'âge corrigé. Ces formulaires présentaient l'avantage d'être complétés directement par les parents de l'enfant, premiers témoins des acquisitions de leur bébé et pouvant en rendre compte sur une durée d'observation bien plus importante que celle d'une consultation. Le questionnaire utilisé était le PARCA-R (*Parent Report of Children's Abilities- Revised*) pour l'ensemble des pays participants, à l'exception de la France qui utilisait l'ASQ (*Ages and Stages Questionnaire*).

### PARCA-R :

Le PARCA-R a été validé pour évaluer le développement cognitif des nouveau-nés prématurés à deux ans d'âge corrigé (23) mais aussi en cas de moyenne prématurité et chez les nouveau-nés à terme (24). Il montrait une bonne performance pour dépister un retard de développement comparativement à l'Index de Développement Mental (MDI – *Mental Development Index*) de l'échelle de Développement de Bayley II et III (25). Il a aussi été proposé comme moyen d'évaluation pour la recherche dans le cadre d'études épidémiologiques ou d'essais randomisés. Le PARCA-R s'organisait en trois sous-groupes de questions : l'échelle de compétences non verbales (cotée de 0 à 34) et les échelles de langage divisées en échelle de vocabulaire et échelle d'élaboration de phrases complexes cotées respectivement de 0 à 100 et de 0 à 24. La somme de ces 3 tests déterminait un score global (PRC pour *Parent Report Composite*). Si une information n'était pas rapportée par les parents, la donnée manquante n'était pas remplacée. En plus de ces trois échelles d'évaluation, des informations concernant la situation socio démographique et économique de la famille dans laquelle évoluait l'enfant étaient recueillies. Un exemplaire de ce questionnaire tel qu'il a été présenté aux familles de la cohorte EPICE est proposé en Annexe 3. Chaque famille recevait une version du questionnaire traduit dans la langue parlée par les parents. Les traductions néerlandaises et italiennes du questionnaire PARCA-R étaient validées dans la littérature (26,27).

### ASQ :

Pour les trois régions françaises incluses dans EPICE, le développement cognitif était évalué grâce à l'*Ages and Stages Questionnaire* (ASQ) (28).

Le questionnaire comprenait 30 items couvrant 5 champs du développement : la communication, la motricité globale, la motricité fine, la résolution de problèmes et les aptitudes individuelles ou sociales. Il existait 3 propositions par item selon que l'enfant effectuait les tâches (10 points), les effectuait parfois (5 points) ou ne les effectuait pas encore (0 points). Le score par domaine allait de 0 à 60 avec un score global maximal de 300 points. Un exemplaire de l'ASQ est joint en annexe 4.

#### Critère de Jugement Principal :

Le développement neurologique moteur et le développement cognitif étaient évalués de façon séparée. Une motricité globale anormale était définie selon le Système De Classification De La Fonction Motrice Globale (GMFCS) qui prend en compte :

- l'impossibilité de marcher seul sans aide,
- l'impossibilité de s'asseoir sans support,
- l'impossibilité de tenir sa tête sans support.

Une anomalie de la motricité globale correspondait à un GMFCS de niveau deux ou plus. Un développement cognitif anormal était défini quant à lui par un score PARCA-R non verbal <22 et par un vocabulaire de moins de 10 mots. En France, une anomalie du développement cognitif correspondait à un score ASQ global <185.

## *Analyse du lien entre la CPN et le devenir neurologique selon*

### *le risque de DBP :*

La modification par le risque de DBP de l'effet de la corticothérapie postnatale sur le devenir neurologique était évaluée par un modèle de régression logistique pondéré sur un score de propension. Nous incluons dans ce modèle un facteur d'interaction entre risque de DBP et CPN. Une analyse sur la population globale et une analyse en sous-groupe était prévue à priori.

### *Score de propension :*

Afin de comparer l'effet du traitement par CPN sur le développement neurologique en s'affranchissant le plus possible de potentiels facteurs de confusion, nous utilisons un score de propension (Propensity Score, *PS*). Ce score correspondait à la probabilité d'être traité conditionnellement à ces facteurs de confusion prédéfinis (29). Ils étaient liés à l'administration de CPN, au devenir neurologique anormal ou aux deux (31,32). Le score de propension était estimé par un modèle de régression logistique écrit :

$$\text{logit}(P(\text{Tr}|X_1..X_n)) = \beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i X_i$$

avec  $X_i$  l'ensemble des facteurs de confusion et  $\text{Tr}$  l'administration du traitement. Il s'agissait d'une probabilité conditionnelle comprise entre 0 et 1 qui représentait à elle seule tous les  $X_i$ . Ainsi, en contrôlant la répartition des scores de propension entre le groupe traité et non traité, on contrôlait la répartition des  $X_i$ .

Afin de nous aider dans la sélection de ces variables nous avons utilisé la méthode des Graphes Orientés Acycliques (Figure 2) (34, 35). Ces graphes nous aidaient à définir avec précision la relation causale entre chaque variable présélectionnée et le devenir neurologique.

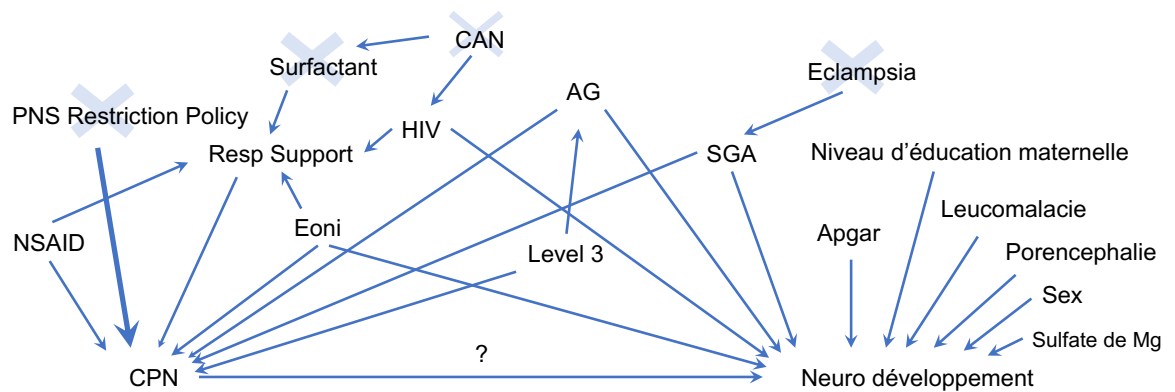


Figure 2: DAG ayant aidé à la sélection des variables du score de propension

Les variables associées uniquement à l'exposition étaient éliminées. Les variables retenues ne devaient pas être affectées par le traitement. Nous supprimions aussi celles qui n'étaient associées au traitement par CPN ou au devenir que par le biais de variables intermédiaires.

La méthode d'ajustement choisie était la probabilité inverse du traitement pondéré (PITP) sur le score de propension. Cette méthode présentait l'avantage de contrôler le risque de biais en n'excluant aucun patient de l'analyse à la différence de l'appariement (30). Les propriétés équilibrantes du PS après ajustement par pondération étaient évaluées en comparant les différences standardisées des moyennes et schématisées par un *love plot* qui comparait la distribution des variables entre groupes traité et non traité avant et après pondération.

Une analyse de sensibilité était prévue avec une régression logistique multivariée ajustée sur les variables : âge gestationnel, sexe masculin, poids de naissance inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile, Apgar<7 à 5minutes, HIV, leucomalacie péri ventriculaire, porencéphalie et niveau d'éducation maternelle).

Les données manquantes étaient imputées par la méthode d'imputation multiple décrite ci-dessus.

Les variables quantitatives étaient exprimées en termes de moyenne et déviation standard ou médiane et intervalle inter quartile (IQR) si la distribution normale n'était pas vérifiée par le test de Shapiro Wilk ( $p < 0.001$ ).

Les analyses statistiques étaient réalisées avec le logiciel R Studio Version 1.1.456.

# RÉSULTATS :

D'avril 2011 à Juin 2012, 10 329 grands prématurés étaient inclus dans la cohorte EPICE. Parmi eux, 2 692 décédaient avant l'admission en unité de néonatalogie, in utéro ou en salle de naissance. Chez les survivants, 4 096 étaient nés entre 24+0 et 29+6 SA et 434 (10.6%) décédaient entre l'admission et 14 jours de vie.

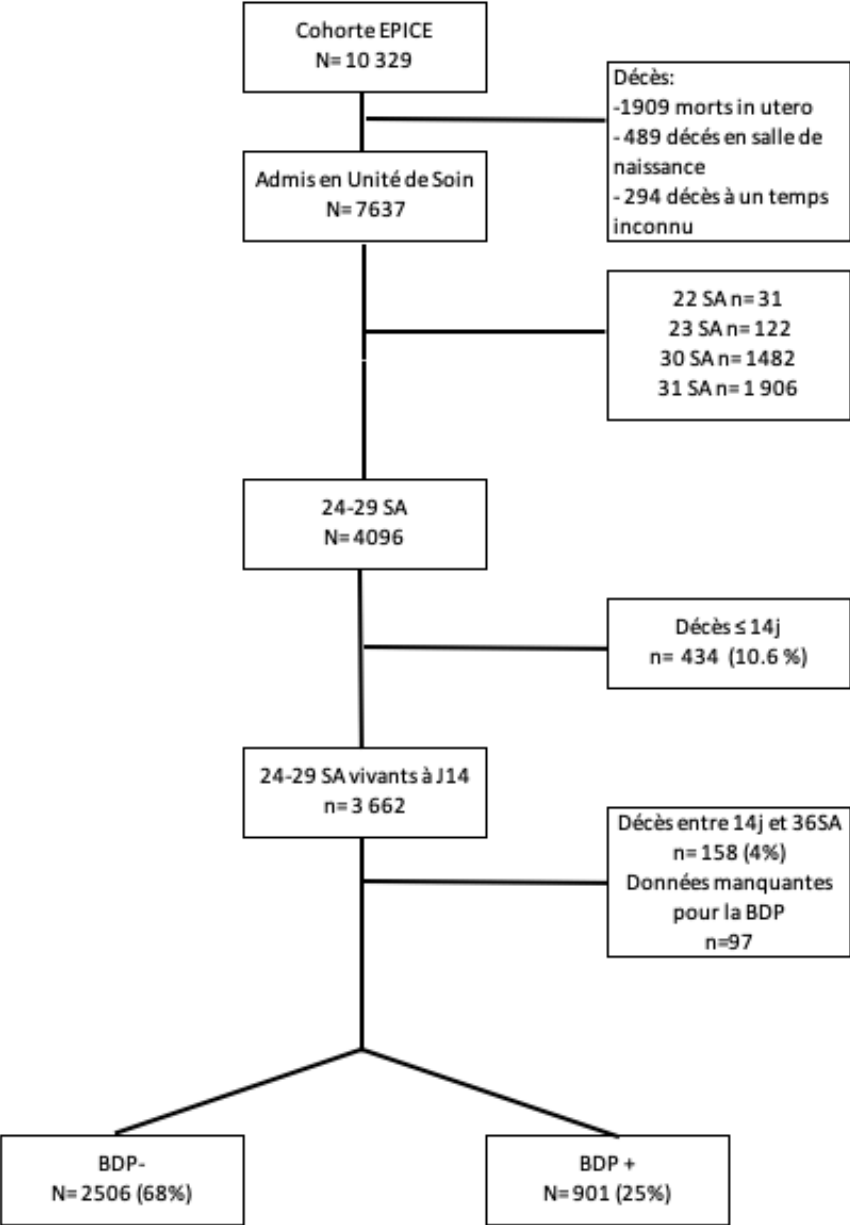


Figure 3 Diagramme de Flux



Le statut DBP n'était pas renseigné pour 97 patients. Finalement, 3 662 nouveau-nés étaient inclus dans notre étude dont 901 (25%, IC<sub>95%</sub> [23% ; 26%]) développaient une dysplasie bronchopulmonaire. Le diagnostic de DBP ne pouvait pas être porté pour 158 nouveau-nés (4%) qui décédaient avant l'âge de 36SA (Figure 2).

*Tableau 2: Description du groupe d'enfants vivants à l'application du score de risque de DBP et du groupe d'enfants décédés avant J 14.*

Variables		Patients vivants à 14j n=3662		Patients décédés avant 14j n= 434		
		Médiane (IQR)		Médiane (IQR)		
<b>Caractéristiques néonatales</b>						
Age Gestationnel (semaines)		28 (26 à 29)		26 (24 à 27)		
Poids de naissance (g)		1000 (810 à 1 200)		777 (640 à 990)		
		n	%	n	%	
<b>Caractéristiques à la naissance</b>						
Sexe	fem	1680/3662	46	187/434	43	
Grossesse multiple		1075/3662	29	137/434	32	
Petit poids pour l'Age Gesta.		<3ème p	395/3662	11	37/434	9
Inborn		3240/3655	89	373/433	86	
Apgar < 7 à 5min		1233/3414	36	233/380	61	
Prééclampsie/Eclampsie/		oui	530/3592	15	52/424	12
RPM		915/3579	26	106/424	25	
<b>Prise en charge néonatale</b>						
Corticothérapie anténatale		3269/3629	90	343/427	80	
Naissance dans un niveau 3		3025/3647	83	354/430	82	
Surfactant		2685/3595	75	383/417	92	
Prise en charge Ventilatoire		MV>24h	1749/3585	49	316/426	74
		MV(≤24h)	396	11	7	1.5
		CPAP+				
		insure	194	5	2	0.5
		CPAP-				
		>MV	475	13	41	10
		CPAP	628	17	3	1
		none	143	5	57	13
CA traité par AINS		1046/3439	29	77/400	19	
HIV (Grade III ou IV)		273/3598	8	139/389	36	
Infection néonatale précoce		279/3166	9	51/360	14	
Infection néonatale tardive		1523/3584	42	59/397	15	
Enterocolite Ulcero nécrosante		244/3067	8	1/346	0.3	
Corticothérapie post natale (indication respiratoire)		54/3662	1.5	1/434	0.6	

Les caractéristiques périnatales de la population étaient décrites dans le Tableau 2 et étaient comparées à celles des nouveau-nés exclus car décédés entre la naissance et la date de l'évaluation du risque de dysplasie (J 14).

L'âge gestationnel médian dans les groupes inclus et décédés avant 14 jours de vie était de 28SA et 26SA respectivement avec un poids médian de 1000g versus 777g. De façon attendue, l'adaptation à la vie extra utérine était moins bonne chez les patients décédés entre l'admission et j14, avec un Apgar < 7 à 5min dans 61% des cas contre 36% chez les patients vivants. Leur support ventilatoire était plus lourd avec nécessité de ventilation mécanique prolongée (74% contre 49% dans le groupe vivant à 14 jours) liée en partie à des atteintes neurologiques sévères retardant l'extubation (HIV de haut grade dans 36% des cas vs 8%). L'incidence des infections néonatales bactériennes précoces (eoni) était plus faible dans le groupe étudié : 9% contre 14%.

### **Score de risque de Dysplasie**

Après sélection pas à pas descendante nous retenons 8 prédicteurs de DBP dans notre modèle : l'âge gestationnel, le poids de naissance <3<sup>ème</sup> percentile, le sexe masculin, une rupture prolongée des membranes, l'instillation de surfactant, un support respiratoire initial important, un canal artériel nécessitant un traitement et la survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante. L'ensemble de ces variables et les Odds Ratio correspondants sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3: Variables retenues dans le modèle final de DBP et leurs Odds Ratio

	OR (CI 95%)	p value
<b>Caractéristiques néonatales</b>		
Âge gestationnel	0.63 (0.59-0.67)	<0.01
PAG < 3ème percentile	3.83 (2.88-4.53)	<0.01
Sexe masculin	1.56 (1.31-1.85)	<0.01
<b>Caractéristiques maternelles</b>		
Rupture prolongée des membranes	1.20 (1.01-1.53)	0.03
<b>Prise en charge néonatale</b>		
Surfactant	1.44 (1.02-1.75)	0.04
Support Respiratoire initial	2.83 (2.35-3.73)	<0.01
Canal artériel traité	1.67 (1.42-2.11)	<0.01
ECUN	1.64 (1.52-3.16)	0.02

Chaque semaine d'aménorrhée supplémentaire avant la naissance entraînait une diminution de 37% du risque de dysplasie. Le petit poids pour l'âge gestationnel était également associé à la DBP avec un OR de 3.83 (IC<sub>95%</sub> [2.88 ; 4.53]) ainsi que le support respiratoire initial important : OR=2.83 (IC<sub>95%</sub> [2.35 ; 3.73]).

La valeur discriminante du score de risque était donnée par la courbe ROC présentée dans la Figure 5 avec une aire sous la courbe (AUC) médiane de 0.82 (min= 0.819, max=0.823).

Le test de Hosmer et Lemeshow ne montrait pas de différence significative entre les probabilités de DBP prédites par le modèle et les probabilités observées (Chi<sup>2</sup> min = 2817 ; max= 3882, p=1.00).

Nous obtenions des résultats similaires lors de l'analyse de sensibilité excluant les sujets décédés entre 14j et 36SA (AUC = 0.82, test de Hosmer et Lemeshow non significatif avec p=1.00).

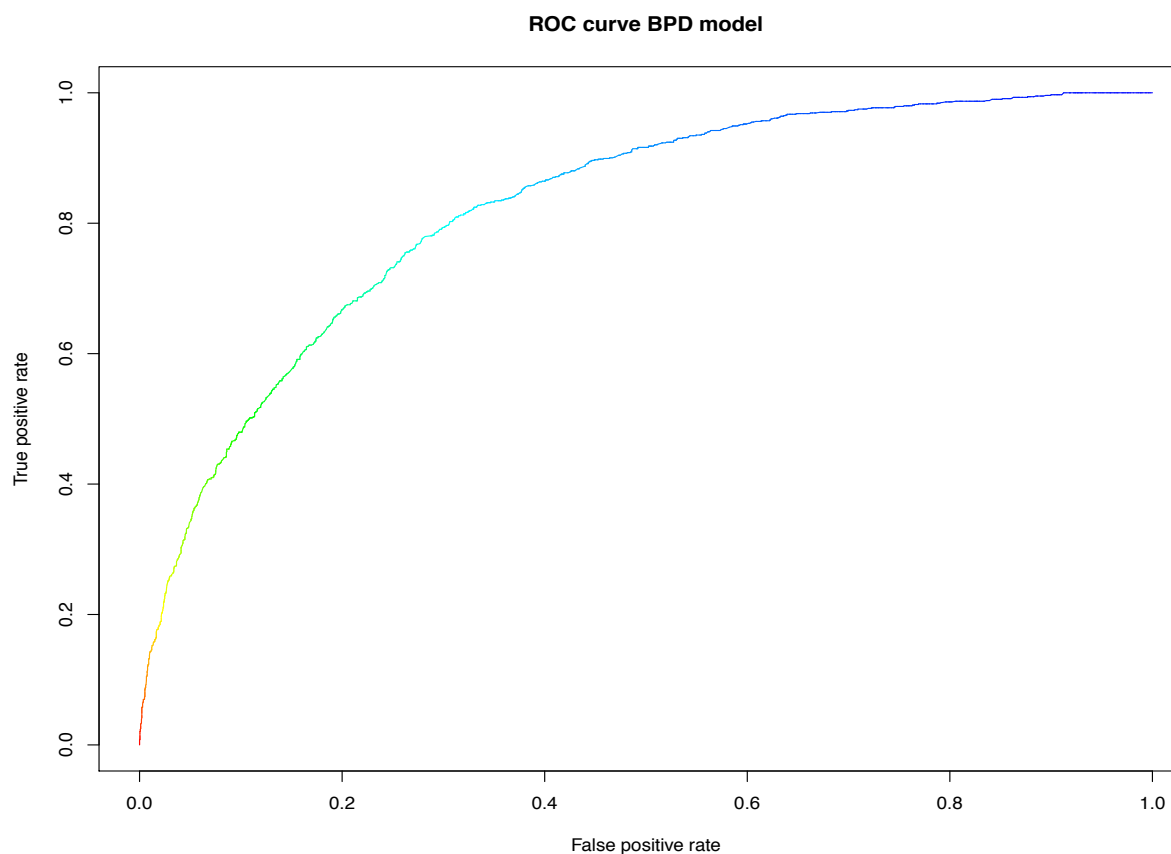


Figure 4: Courbe ROC pour le modèle de classification en risque de DBP dans EPICE

### **Caractéristiques à deux ans des patients selon leur groupe de risque de DBP :**

Nous détaillons dans le Tableau 4 les caractéristiques à deux ans des patients suivis selon leur groupe de risque de dysplasie bronchopulmonaire défini par les terciles. L'âge médian à l'évaluation était de 26 mois d'âge corrigé dans le groupe à bas risque et 27 mois d'âge corrigé dans les autres groupes. Le poids, la taille et le périmètre crânien étaient plus bas dans le groupe à haut risque de DBP.

Les taux de DBP étaient de 5.6%, 21.1% et 48.1% dans les groupes à bas, moyen et haut risque avec un taux de CPN de 3.8%, 12.8% et 28.4% respectivement. Le taux de patients traités pour un asthme du nourrisson et recevant une oxygénothérapie au domicile différait entre les groupes de même que le taux de paralysie cérébrale et les atteintes visuelles et auditives.

*Tableau 4: Caractéristiques à deux ans selon le groupe de risque de DBP*

	<b>Bas risque n = 1 223</b>	<b>Risque Modéré n = 1 228</b>	<b>Haut risque n = 1 211</b>
<b>Caractéristiques anthropométriques</b>			
Age corrigé à l'évaluation , mediane (IQR)	26 (26 à 28)	27 (26 à 28)	27 (26 à 28)
Poids, moyenne (DS)	11.8 (1.8)	11.3 ( 1.8)	11.1 (1.8)
Taille, moyenne (DS)	85.4 (5.0)	84.5 (5.1)	84.0 (5.3)
Périmètre crânien, moyenne (DS)	48.4 ( 2.5)	47.9 (2.5)	47.2(2.9)
<b>Pathologies Respiratoires</b>			
DBP	69 (5.6)	259 (21.1)	582 (48.1)
Corticothérapie post natale	47 (3.8)	157 (12.8)	344 (28.4)
Traitement de l'asthme du nourrisson	109 (8.9)	159 (12.9)	179 (14.8)
Traitement par O2 au domicile	3 (0.2)	8 (0.7)	15 (1.3)
Paralysie cérébrale	20 (1.7)	29 (2.4)	60 (5)
Score PARCA non verbal /34, mediane (IQR)	26 (22 à 29)	25 (22 à 28)	25 (21 à 28)
Score ASQ global/300, mediane (IQR)	225 (193 à 250)	225 (190 à 250)	225 (190 à 250)
Troubles auditifs	6 (0.5)	5 (0.4)	26 (2.1)
Anomalie de la vision	3 (0.2)	4 (0.3)	11 (0.9)

*Les valeurs sont présentées en médiane et intervalle inter quartile (IQR) ou moyenne et déviation standard (DS) pour les variables numériques et en effectif et pourcentage (%) pour les variables qualitatives.*

## Comparaison du développement neurologique selon le groupe de risque :

Il était possible d'attribuer un score de propension à tous les patients de notre population. Ses valeurs étaient comprises entre 0.006 à 0.54. La relation entre les variables incluses dans le score de propension et un traitement par CPN est représentée dans la Figure 5.

Les propriétés équilibrantes après ajustement par pondération étaient satisfaisantes. (Figure 6).

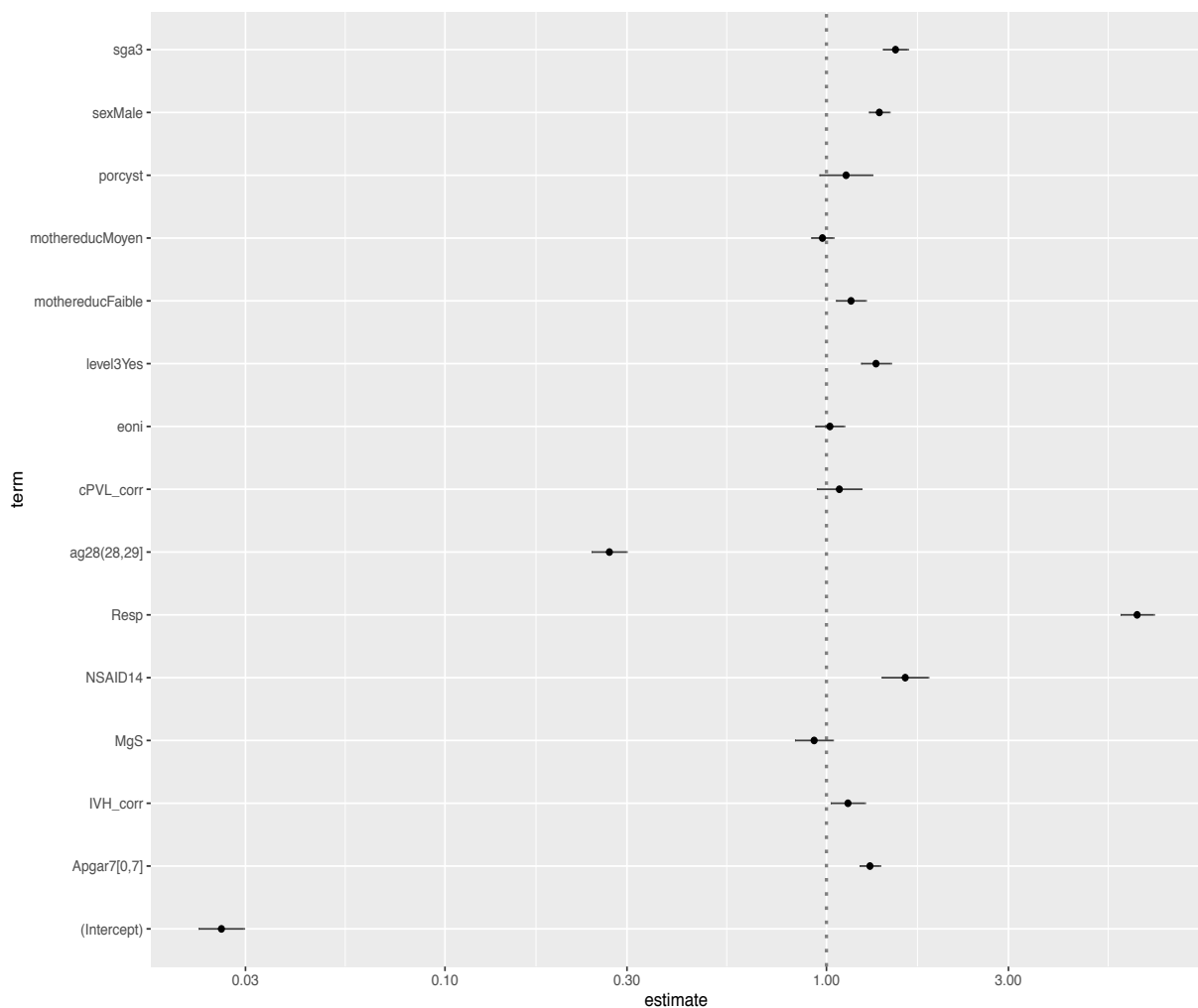


Figure 5: Variables du Score de Propension et attribution d'une CPN

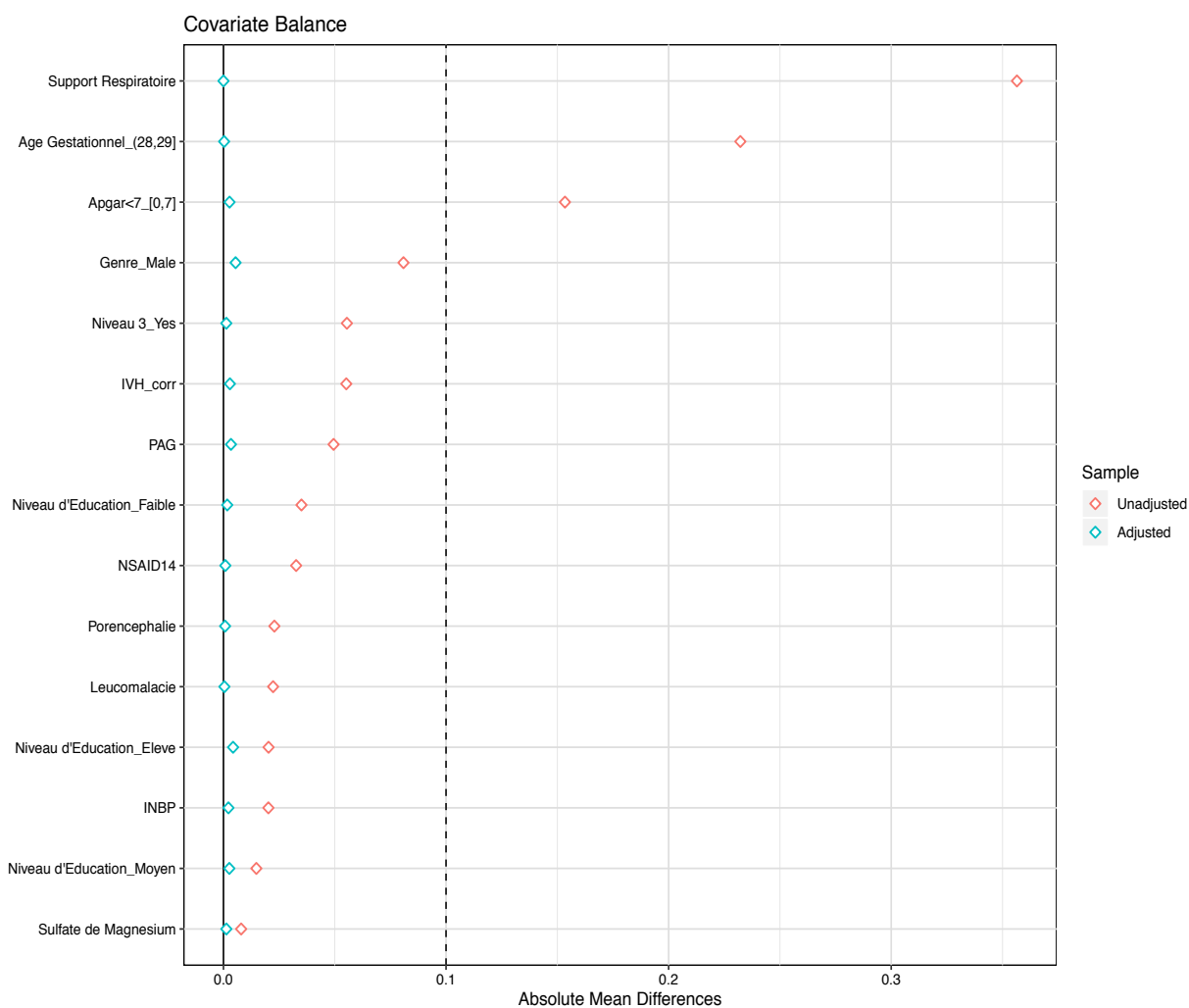


Figure 6: Love Plots synthétisant les propriétés équilibrantes de la pondération par le score de propension

### Développement moteur et CPN :

Après pondération sur le score de propension, le groupe d'enfants traités par CPN présentait significativement plus d'anomalies motrices que le groupe non traité (OR=1.77, IC<sub>95%</sub> [1.13 ; 2.77], p= 0.013) et cette différence était retrouvée dans le sous-groupe « haut risque de dysplasie » avec un OR=1.89 (IC<sub>95%</sub> [1.07 ; 3.33], p= 0.028).

**Tableau 5 : association entre un traitement par CPN et développement moteur anormal à deux ans**

	Anomalie de la motricité globale	
	OR (95% CI)	p value
Sans ajustement	<b>2.18 (1.37 à 3.46)</b>	<b>0.001</b>
Ajusté sur AG, PAG, sex, apgar, HIV, LPV, porencephalie, niveau d'éducation maternelle	<b>2.26 (1.37 à 3.73)</b>	<b>0.002</b>
Pondéré sur le score de propension	<b>1.77 (1.13 à 2.77)</b>	<b>0.013</b>
<b>Risque</b>		
Élevé	1.89 (1.07 à 3.33)	0.028
Modéré	1.18 (0.49 à 2.83)	0.70
Bas	1.74 (0.57 à 5.38)	0.33

*Les résultats par groupe de risque sont pondérés sur le PS*

### **Développement Cognitif et CPN :**

Parmi les 548 enfants traités par CPN à visée respiratoire, 217 (39.6%) présentaient des anomalies du développement cognitif à deux ans, contre 999 enfants parmi les 3114 (32.1%) non traités ( $p < 0.001$ ). Après pondération sur le propensity score, le devenir cognitif était comparable dans les deux groupes avec un Odds Ratio de 1.21 (IC95% [0.91 ; 1.61],  $p = 0.19$ ) et ce quel que soit le groupe de risque de dysplasie bronchopulmonaire (Tableau 5).

**Tableau 6 : association entre un traitement par CPN et un développement cognitif anormal à 2 ans**

	PARCA nv + mots < 10 (n= 3 058)		ASQ (France) (n= 604)	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Sans ajustement	1.26 (0.92 à 1.72)	0.15	0.93 (0.08 à 1.27)	0.82
Ajusté sur AG, PAG, sex, apgar, HIV, LPV, porencephalie, niveau	1.16 (0.83 à 1.61)	0.38	0.93 (0.48 à 1.80)	0.83
Pondéré sur le score de propension	1.21 (0.91 à 1.61)	0.19	0.99 (0.57 à 1.75)	0.99
<b>Risque</b>				
Élevé	1.12 (0.76 à 1.62)	0.57	0.95 (0.50 à 1.82)	0.88
Modéré	1.51 (0.6 à 3.65)	0.36	1.30 (0.46 à 3.71)	0.61
Bas	1.35 (0.48 à 3.77)	0.56	1.45 (0.54 à 3.89)	0.10

*Les résultats par groupe de risque sont pondérés sur le PS*



## DISCUSSION :

Notre travail nous a permis d'élaborer un score de risque de DBP performant pour notre population d'enfants nés entre 24 et 29 semaines d'aménorrhée. Après classement des enfants en terciles de risque de DBP, nous avons pu identifier un groupe à haut risque. Nous avons montré que les nouveau-nés à haut risque de DBP traités par CPN présentaient plus d'anomalies du développement moteur global que les patients non traités. Ce travail mené en conditions de pratique réelles vient infirmer l'hypothèse selon laquelle la corticothérapie contrebalancerait l'impact neuro-développemental de la DBP chez les enfants les plus graves sur le plan respiratoire. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le développement cognitif. Cette observation reste robuste avec l'utilisation de deux méthodes d'ajustement.

La prescription de corticothérapie postnatale est très hétérogène et il était jusqu'à présent admis que le choix d'une molécule différente, d'un délai d'initiation précoce ou tardif ou d'une exposition courte ou prolongée pouvait influencer le devenir neurologique des patients (8, 9, 37). Il était donc licite de penser qu'il serait également influencé par la probabilité à J 14 de développer une DBP. La dysplasie broncho-pulmonaire est elle-même fortement associée à des anomalies du neuro-développement : les nouveau-nés atteints sont sujets à des épisodes répétés d'hypoxémie, d'hypercapnie et d'acidose respiratoire. Les lésions cérébrales hypoxiques induites par ces épisodes expliqueraient l'augmentation du taux de paralysie cérébrale, de retard cognitif et d'anomalies sensorielles chez les enfants atteints (38). Nous avons voulu tester l'hypothèse selon laquelle la CPN aurait un effet bénéfique indirect pour les nouveau-nés les plus à risque de DBP en réduisant l'hypoxie cérébrale via une amélioration et une stabilisation de leur ventilation.

Dans ce travail, nous montrons que chez les patients les plus à risque de dysplasie bronchopulmonaire, les effets délétères de la DBP sur le cerveau en développement n'étaient non seulement pas contrebalancés par le traitement par CPN mais que ce dernier était associé à une augmentation des troubles de la motricité globale (OR = 1.89, IC<sub>95%</sub> [1.07 ; 3.33]). Dans les groupes à risque modéré ou faible, nous n'avons pas observé de différence. Cela pourrait être lié au faible nombre de patients traités et donc une perte de puissance (47/1 223 patients traités dans le groupe à bas risque).

La dexaméthasone, corticoïde principalement utilisé dans cette indication dans la cohorte EPICE est associée à une diminution du nombre de neurones et de synapses au sein du cortex frontal (39). L'utilisation de dexaméthasone est associée à une augmentation de la différenciation neuronale en cellules GABAergiques inhibitrices, qui s'accompagne d'une augmentation de l'apoptose des cellules excitatrices glutamatergiques (40). Son utilisation a été associée à une augmentation des anomalies motrices mais aussi à des troubles du développement cognitif et du comportement. Nos résultats suggèrent que la toxicité des glucocorticoïdes serait augmentée sur des cellules neuronales déjà soumises à un stress hypoxique.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence de développement cognitif entre les patients traités et non traités quel que soit leur niveau de risque de DBP. Nos résultats étaient concordants avec ceux de l'étude menée par Crotty en 2012 (41) qui ne montrait pas de différence de performance aux tests cognitifs, neurophysiologiques et comportementaux entre les groupes traités par dexaméthasone ou non. Cependant, il faut souligner que les questionnaires PARCA et ASQ sont des outils

validés dans le dépistage de telles anomalies et non leur diagnostic ce qui doit rendre prudente l'interprétation de nos résultats (24).

Pour nous placer dans les conditions les plus proches possibles de celles de la pratique réelle, nous avons déterminé le risque de DBP de chaque nourrisson à priori, à l'âge de 14 jours, auquel le praticien peut être amené à décider d'un traitement par CPN. Cette démarche tient compte de la chronologie de la prise de décision et de la difficulté liée à l'incertitude quant à l'évolution respiratoire de l'enfant. Dans la méta-analyse publiée en 2005 Doyle et al définissaient le risque de DBP à partir des taux de dysplasie dans le groupe contrôle. Ce choix peut être discuté car il attribue le même risque à des patients très hétérogènes du fait de la grande variabilité de recrutement et de pratiques entre les centres et ne tient pas compte des transferts éventuels de nouveaux nés. De plus, elle est éloignée de la réalité clinique qui se heurte à la difficulté d'attribuer à chaque nouveau-né un risque de dysplasie bronchopulmonaire (42). Nous avons voulu définir précisément le risque individuel de DBP pour classer notre population. L'utilisation de scores de risque de DBP semble prometteuse (43) mais leur applicabilité à chaque centre quel que soit le pays concerné reste à évaluer. L'objectif de notre outil de classification n'était pas de se substituer aux scores existants mais de présenter les meilleures performances prédictives pour notre population afin de définir un groupe à haut risque de DBP. Parmi les huit prédicteurs retenus après sélection pas à pas descendante, l'âge gestationnel, le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) et le support ventilatoire initial important sont celles qui amélioraient le plus les capacités prédictives de notre modèle. Ces données étaient concordantes avec l'étude menée par Laughon et al en 2009 dans laquelle les mêmes variables étaient associées à une dégradation respiratoire dans les deux premières

semaines de vie ainsi qu'à une maladie respiratoire chronique (44). Nous avons tenu compte de l'effet centre afin de considérer autant que possible les différences de pratique entre les services de la cohorte EPICE (45).

La capacité discriminante de notre modèle, déterminée grâce à la courbe ROC et à l'aire sous la courbe, était de 0.82 (min=0.819, max=0.823) sans correction du biais d'optimisme. La calibration était bonne selon le test de Hosmer et Lemeshow. Dans une revue de la littérature comparant les scores de risque de DBP, le score présentant la meilleure discrimination après imputation multiple était celui développé par Laughon et al en 2011 avec une AUC de 0.71 (IC<sub>95%</sub> [0.69 ; 0.73]) et seuls trois scores sur les 26 analysés avaient une AUC de 0.70 ou plus (46). La calibration était bonne pour deux scores dont celui de Laughon et al. Notre modèle permettait donc de classer de façon satisfaisante les nouveau-nés évoluant effectivement vers une DBP. Il y avait également plus d'enfants nécessitant un traitement par oxygène au domicile ou hospitalisés pour des épisodes de dyspnée sifflante dans le groupe à haut risque. Les taux de DBP observés dans la cohorte EPICE correspondaient à ceux décrits dans la littérature (47).

L'évaluation du devenir neurologique dans l'étude de Doyle et al mettait en jeu des groupes « traité » et « contrôle » obtenu par randomisation. Dans notre cas, de nombreux facteurs pouvaient biaiser l'évaluation de l'effet traitement sur le neuro-développement. Pour nous affranchir autant que possible des biais de confusion induits par l'absence de randomisation, nous avons utilisé un score de propension incluant à la fois les facteurs déterminant l'administration ou non du traitement mais aussi ceux liés à un développement neurologique anormal. Gordon Qin en 2017 (48)

dans son essai sur le développement respiratoire et neurologique après traitement par dexaméthasone utilisait dans son score de propension des variables similaires aux nôtres.

Une autre limite de notre étude était qu'elle impliquait des pratiques datant de 2011 et 2012, date à laquelle la dexaméthasone était le corticoïde le plus utilisé dans la prévention de la DBP et la corticothérapie inhalée restait très peu utilisée dans cette indication. En 2016, l'essai PREMILOC mené par Baud et al montrait que l'administration précoce d'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC) à faible dose était associée à une diminution significative des taux de BDP sans différence de développement neurologique à deux ans entre les groupes « traité » et « contrôle » (49). Baud et al exploraient aussi la notion de groupe à risque en montrant que les enfants nés à 24 et 25 SA traités par HSHC avaient significativement moins d'anomalies neuro-développementales modérées à sévères que le groupe placebo (50). La balance bénéfice/risque de l'hémisuccinate d'hydrocortisone en prévention de la DBP reste à déterminer en tenant compte de certains effets indésirables tels que la survenue d'une cardiomyopathie hypertrophique qui n'était pas évaluée dans l'essai PREMILOC.

## CONCLUSION :

Notre étude infirme l'hypothèse selon laquelle le traitement par CPN serait bénéfique sur le plan respiratoire et neuro-développemental chez les patients les plus à risque de DBP. Au contraire, la CPN reste associée à un moins bon développement moteur chez ces patients à haut risque de DBP rendant plus que jamais nécessaire d'envisager avec prudence sa prescription. La prochaine étape de ce travail serait de déterminer l'effet de ce traitement sur le développement cognitif à 5 ans dans la cohorte EPICE. D'autres stratégies préventives, comme l'HSHC précoce ou la corticothérapie inhalée dans le groupe à haut risque de DBP, restent à évaluer en termes de balance bénéfice/risque.

## BIBLIOGRAPHIE :

1. John P Kinsella et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006 ; 367 : 1421-31
2. Cristina M. Alvira, MD1 and Rory E. Morty, Can We Understand the Pathobiology of Bronchopulmonary Dysplasia? *The Journal of Pediatrics* ; 2017.08.041
3. Stoll BJ and al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126 :443–456.
4. Jobe Alan H. The New Bronchopulmonary Dysplasia. *Curr Opin Pediatr.* 2011 April; 23(2) : 167–172.
5. Bhandari A, McGrath-Morrow S, Long-term pulmonary outcomes of patients with bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2013 ; 37:132–137
6. E.J.Short, H.Lester Kirchner, G.R. Asaad and al, Developmental Sequelae in Preterm Infants Having a Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Arch pediatr adolesc med.* Nov 2007/vol 161 (no. 11).
7. Smith VC, Zupancic JAF, McCormick MC, et al., Trends in severe BPD rates between 1994 and 2002. *J Pediatr* 2005; 146: 469–73.
8. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL, Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD001145.
9. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL, Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants.

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.CD001146.

10. Barrington KJ et al. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatrics*. 2001 Feb 27; 1:1
11. Malaeb SN, Stonestreet BS et al. Steroids and injury to the developing brain: net harm of net benefit. *Clin Perinatol*. 2014 March; 41(1):191-208.
12. Howard E. Reductions in size and total DNA of cerebrum and cerebellum in adult mice after corticosterone treatment in infancy. *Exp Neurol*. 1968; 22:191–208
13. Utilisation de la corticothérapie post-natale chez le nouveau-né prématuré dans la prévention et le traitement de la dysplasie broncho-pulmonaire : état des lieux et conduite à tenir. Mise au point d'octobre 2010, Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé.
14. Le Pourhennec A et al. Prescription de la corticothérapie postnatale dans la dysplasie broncho-pulmonaire chez les grands prématurés en France en 2011. Thèse d'exercice de docteur en médecine. 2014.
15. A Nuytten, H Behal, A Duhamel, PH Jarreau, J Mazela, D Milligan, L Gortner, A Piedvache, J Zeitlin, P Truffert. Evidence based neonatal unit practices and determinants for postnatal corticosteroids use in preterm births below 30 weeks GA in Europe. A population-based cohort study. *PLoS One*. 2017 Feb 13;12(2): e0172408. doi: 10.1371/journal.pone.0172408. eCollection 2017.
16. Onland W, De Jaegere APMC, Offringa M, Van Kaam A. Systemic corticosteroid regimen for prevention of bronchopulmonary dysplasia in



- preterm infants (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017 Jan 31; 1:CD010941.
17. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA et al. Impact of Postnatal systemic Corticosteroids on Mortality and Cerebral Palsy in Preterm infants: effect modification by risk of chronic lung disease. *Pediatrics* Vol. 115 No. 3 March 2005
  18. Doyle LW et al. 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; 165:1258-60
  19. G.Sweet D, Carnielli V et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology* 2019; 115:432-450.
  20. Vatcheva KP, Lee M et al. Multicollinearity in Regression Analyses Conducted in Epidemiologic Studies. *Epidemiology (Sunnyvale)*. 2016 Apr;6(2). pii: 227. Epub 2016 Mar 7.
  21. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996; 15:361–387.
  22. Stef Van Burren, Karin Groothuis-Oudshoorn. Mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software* 2011; 45(3).
  23. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. Second Edition. New York: Wiley, 2000.

24. Jonhson S, Marlow N et al. Validation of a parent report measure of cognitive development in very preterm infants. *Developmental Medicine & Child Neurology*; 2004, 46:389-397
25. Blaggan S, Guy A, M.Boyle E et al. A Parent Questionnaire for Developmental Screening in Infants Born Late and Moderately Preterm. *Pediatrics* 2014; 134(1).
26. Martin AJ, Darlow BA, Salt A et al. Performance of the Parent Report of Children's Abilities-Revised (PARCA-R) versus the Bayley Scales of Infant Development III. *Arch Dis Child* 2013; 98: 955-958.
27. Vanhaesebrouck S, Theyskens C et al. Cognitive assessment of very low birth weight infants using the Dutch version of the PARCA-R parent questionnaire. *Early Human Development*. 2014; 90: 897-900.
28. Cuttini M, Ferrante P et al. Cognitive assessment of very preterm infants at 2 years corrected age: performance of the Italian version of the PARCA-R parent questionnaire. *Early Human Dev*. 2012; 88(3):159-63.
29. Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, de la Rochebrochard E, Savagner C, Berlie I, et al: Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PLoS One* 2011; 6: e20004.
30. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46:399-424.
31. Saswata Deb, Austin PC et al. A Review of Propensity-Score Methods and Their Use in Cardiovascular Research. *Canadian Journal of Cardiology* 2016; 32:259-265.

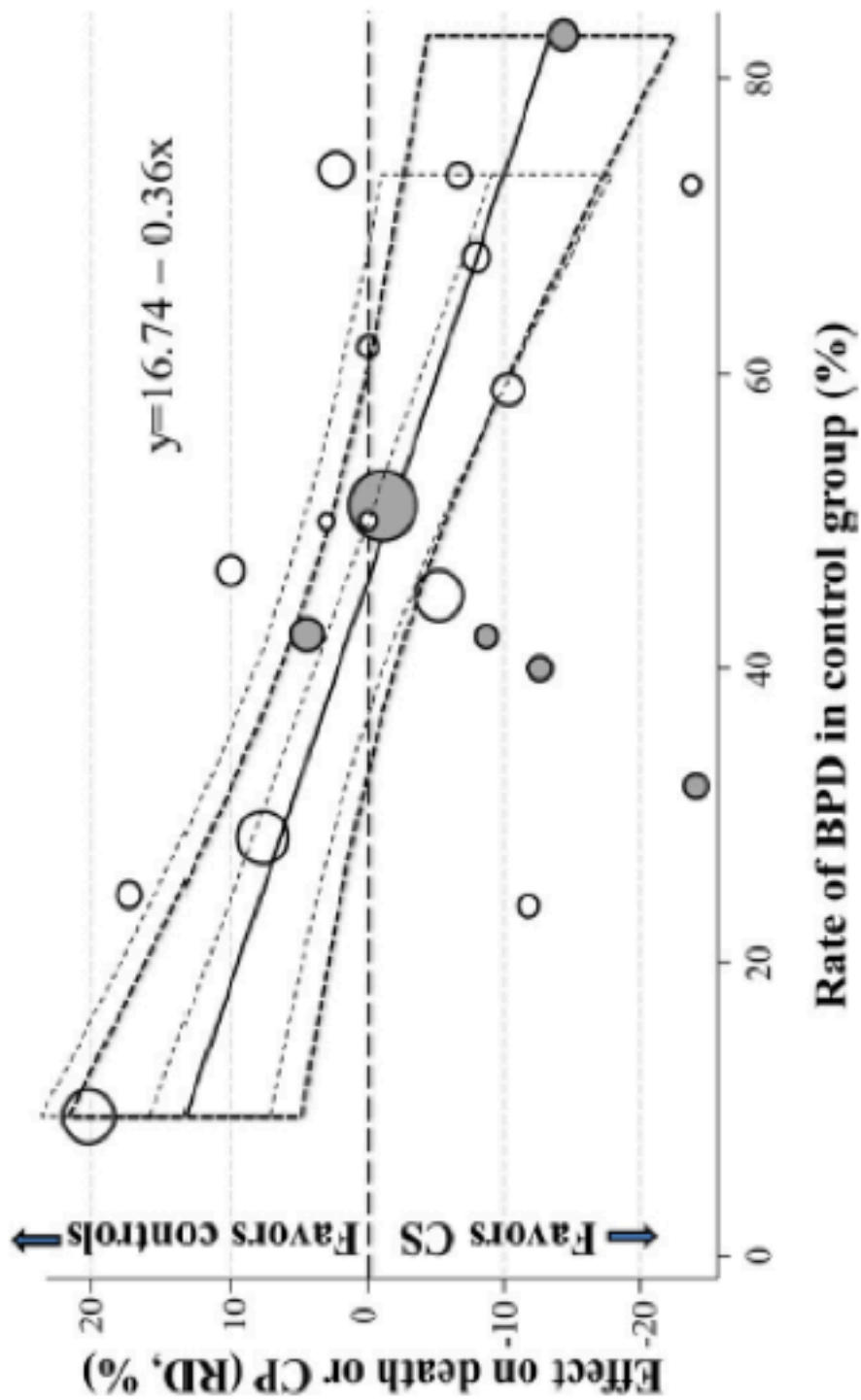
32. Austin PC et al. A tutorial and case study in propensity score analysis: an application to estimating the effect of in-hospital smoking cessation counseling on mortality. *Multivariate Behav Res* 2011; 46:119-51.
33. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, et al. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol* 2006; 163:1149-56.
34. Cham, H., & West, S. G. Propensity score analysis with missing data. *Psychological Methods* 2016; 21(3), 427-445.
35. Pearl J et al. Causal diagrams for empirical research. *Biometrika*. 1995; 82:669–88.
36. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology*. 1999; 10:37–48.
37. Onland W et al. Systemic corticosteroids regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue A. Art.No:CD010941.
38. Cheong et al. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Perinatology* 2018, 42; 478-484.
39. Kreider M L et al. Lasting effects of developmental dexamethasone treatment on neural cell number and size, synaptic activity and cell signaling: critical periods of vulnerability, dose-effect relationships, regional targets and sex selectivity. *Neuropsychopharmacology* 2006, 31; 12-35.
40. Baud 0 et al. Injectable Dexamethasone Administration Enhances Cortical GABAergic Neuronal Differentiation in a Novel Model of Postnatal Steroid Therapy in Mice. *Pediatric Research* 2005 Jan;57(1):149-56

41. Crotty KC and al. Neuropsychological and behavioral effects of postnatal dexamethasone in extremely low birth weight preterm children at early school age. *Journal of Perinatology* 2012; 32, 139–146.
42. Doyle Lex W, Cheong J. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia – Who might benefit? *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 22 (2017) 290-295.
43. Cuna A, Liu C, Govindarajan S. Usefulness of an online risk estimator for bronchopulmonary dysplasia in predicting corticosteroid treatment in infants born preterm. *The Journal of Pediatrics*. 2018 June; 197.
44. Laughon M N, Allred E et al. Patterns of respiratory Disease during the first postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics* 2009 Sep; 123.
45. Edstedt Bonamy AK, Zeitlin J, Piedvache A et al. Wide variation in severe neonatal morbidity among very preterm infants in European regions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; O: F1-F10.
46. Onland et al. Clinical prediction models for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and external validation study. *BMC Pediatrics* 2013, 13:207.
47. Hines D, Modi N, Lee SK, et al. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus. *Acta Paediatr* 2017; 106:366-74.
48. Qin G, W.Lo J et al. Postnatal dexamethasone, respiratory and neurodevelopmental outcomes at two years in babies born extremely preterm. *PLoS One* 2017; 12(7)

49. Baud O et al. Association Between Early Low-Dose Hydrocortisone Therapy in Extremely Preterm Neonates and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *JAMA* 2017; 317(13): 1329-1337.
50. Baud O 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 ;104: F30–F35.

# ANNEXE

Annexe 1 : Taux de décès ou DBP en fonction du taux de DBP dans le groupe contrôle (Doyle et al, Journal of Paediatrics 2014)



## Annexe 2 : Variables contenues dans la cohorte EPICE et leur signification

### Description des Variables EPICE:

<b>level</b>	niveau de l'unité dans laquelle le bébé est né
<b>inborn</b>	nouveau né hospitalisé 48h dans l'unité dans laquelle il est né
<b>ag</b>	age gestationnel
<b>bw</b>	poids de naissance
<b>sga_iu</b>	petit poids pour l'age gestationnel
<b>sex</b>	genre
<b>multiple</b>	grossesse multiple: jumeaux, triplés et +
<b>prom</b>	rupture prématurée des membranes
<b>chorio</b>	chorioamniotite
<b>eclampsia</b>	Prééclampsie/éclampsie/HELLP
<b>CAN</b>	corticothérapie anténatale
<b>MgS</b>	Sulfate de Magnésium
<b>apgar7</b>	apgar <7 à 5min
<b>surf</b>	Surfactant
<b>CPN</b>	Corticothérapie post natale à visée respiratoire
<b>cPVL_corr</b>	Leucomalacie periventriculaire
<b>IVH_corr</b>	Hémorragie Peri ventriculaire de haut grade ( III ou IV)
<b>porcyst</b>	porocéphalie
<b>eoni</b>	infection néonatale bactérienne précoce
<b>loni</b>	infection néonatale tardive
<b>NEC14</b>	entérocolite ulcéro nécrosante avant 14 jours de vie
<b>timeNEC</b>	âge de survenue de l'entérocolite
<b>NSAID</b>	canal artériel traité médicalement
<b>timePDA</b>	âge au traitement d'un canal artériel persistant
<b>Resp Support</b>	Support respiratoire dans le 72 premières heures de vie
<b>bpd</b>	Dysplasie Broncho pulmonaire
<b>mothereduc</b>	Niveau d'éducation maternelle

## Annexe 3 : Échelles de développement cognitif du PARCA-R dans EPICE

### Your child's play

**As a parent, you will have a good idea of what your child can and can't do. Listed below are a number of activities. Please indicate whether or not your child can do the activity. That is, if you have seen your child do the activity (or something similar) then tick the box under "YES". If you know that your child would not be able to do it, then tick the box under "NO". If you are not sure whether or not your child can do it, then tick the box under "DON'T KNOW". Please answer every question.**

Please keep in mind that these questions are for children ranging from 18 months to 4 years. Some activities may be easy for your child, others may be difficult. Most children of your child's age will not be able to do some of the activities.

		YES	NO	DON'T KNOW
1	Does your child copy things you do such as cuddling a teddy? (Try it out if not sure by cuddling a teddy and then giving it to your child. Say: Now you cuddle teddy)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	When you hide a toy in full view of your child, will s/he look for it and find it? (Try this out by covering a small toy with a cloth or a cup and seeing if s/he uncovers the toy)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Can your child put a simple piece, such as a square or an animal, into the correct place in a puzzle board?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Some toys have several holes or openings with different shapes, such as a circle, triangle, and star. Could your child put the shapes into the right openings?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Can your child stack two small blocks or toys on top of each other?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Can your child put together, by him/herself, a puzzle or something similar where the pieces fit together?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	If so, can your child do this for a puzzle with ten or more pieces?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Can your child mark on a piece of paper using the tip of a crayon, pencil, or chalk?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



		YES	NO	DON'T KNOW
9	Can your child draw a more or less straight line on paper?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Does your child turn, or try to turn, pages of a book one at a time?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Does your child ever pretend that one object, such as a block, is another object, such as a car or a telephone?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Can your child stack three small blocks or toys on top of each other by him/herself?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Does your child ever pretend to do things? For example, riding a horse or making a cup of tea?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Can your child push a car along the floor with the wheels on the floor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Does your child look with interest at pictures in a book?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Does your child point to pictures in a book?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Does your child try to copy things you do, such as stirring with a spoon in a cup?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Can your child stack seven small blocks or toys on top of each other by him/herself?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Does your child point or show where people or objects are when you ask: "Where is the light?" "Where is Daddy?" or "Where is Teddy?"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Does your child ever pretend that two dolls are playing together, or are talking to each other, or one is feeding the other?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Does your child ever play pretend games with another child, pretending to be someone else, such as a mummy, daddy, policeman, or nurse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Does your child ever play any game with another child that involves taking turns?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		<b>YES</b>	<b>NO</b>	<b>DON'T KNOW</b>
23	Does your child ever copy some action shortly (within a few minutes) after s/he has seen it?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Can your child fetch something, such as a toy, from another room by him/herself when you ask?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Does your child know where some things belong, such as, that his/her toys belong in a box?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Does your child ever save or put to one side a biscuit (or snack) for later, on his/her own?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Have you ever seen your child get together three or more toys before beginning to play with them?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	Have you ever seen your child sort things (blocks, other toys) into groups or piles that go together on his/her own?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	If your child wants something out of reach, does s/he go and find a chair or box to stand on?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	When your child uses or plays with a telephone, does s/he speak into the mouthpiece not the earpiece?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31	When your child drinks from a cup, is s/he careful about putting it down, trying not to spill it?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32	Does your child try to turn doorknobs, twist tops, or screw lids on or off jars?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33	Does your child recognise him/herself when looking in the mirror?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34	Does your child ever use his/her index (first) finger to point to show an interest in something?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## What your child can say

**1. Please tick all the words you have heard your child say. If your child uses a different pronunciation of a word – e.g., “tend” for pretend, or “duce” for juice – tick it anyway.** Please keep in mind that this is only a sample of words; your child may know many other words not on this list.

- |  |  |                                      |                                     |                                  |
|--|--|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Baa baa       | <input type="checkbox"/> Cream cracker | <input type="checkbox"/> Bed         | <input type="checkbox"/> Carry      | <input type="checkbox"/> Last    |
| <input type="checkbox"/> Meow          | <input type="checkbox"/> Juice         | <input type="checkbox"/> Bedroom     | <input type="checkbox"/> Chase      | <input type="checkbox"/> Tiny    |
| <input type="checkbox"/> Ouch/ow       | <input type="checkbox"/> Meat          | <input type="checkbox"/> Settee/sofa | <input type="checkbox"/> Pour       | <input type="checkbox"/> Wet     |
| <input type="checkbox"/> Uh-oh/oh dear | <input type="checkbox"/> Milk          | <input type="checkbox"/> Oven/cooker | <input type="checkbox"/> Finish     | <input type="checkbox"/> After   |
| <input type="checkbox"/> Woof woof     | <input type="checkbox"/> Peas          | <input type="checkbox"/> Stairs      | <input type="checkbox"/> Fit        | <input type="checkbox"/> Day     |
| <input type="checkbox"/> Bear          | <input type="checkbox"/> Hat           | <input type="checkbox"/> Flag        | <input type="checkbox"/> Hug/cuddle | <input type="checkbox"/> Tonight |
| <input type="checkbox"/> Bird          | <input type="checkbox"/> Necklace      | <input type="checkbox"/> Rain        | <input type="checkbox"/> Listen     | <input type="checkbox"/> Our     |
| <input type="checkbox"/> Cat           | <input type="checkbox"/> Shoe          | <input type="checkbox"/> Star        | <input type="checkbox"/> Like       | <input type="checkbox"/> Them    |
| <input type="checkbox"/> Dog           | <input type="checkbox"/> Sock          | <input type="checkbox"/> Swing       | <input type="checkbox"/> Pretend    | <input type="checkbox"/> This    |
| <input type="checkbox"/> Duck          | <input type="checkbox"/> Chin          | <input type="checkbox"/> School      | <input type="checkbox"/> Rip/tear   | <input type="checkbox"/> Us      |
| <input type="checkbox"/> Horse         | <input type="checkbox"/> Ear           | <input type="checkbox"/> Sky         | <input type="checkbox"/> Shake      | <input type="checkbox"/> Where   |
| <input type="checkbox"/> Aeroplane     | <input type="checkbox"/> Hand          | <input type="checkbox"/> Zoo         | <input type="checkbox"/> Taste      | <input type="checkbox"/> Beside  |
| <input type="checkbox"/> Boat          | <input type="checkbox"/> Leg           | <input type="checkbox"/> Friend      | <input type="checkbox"/> Gentle     | <input type="checkbox"/> Down    |
| <input type="checkbox"/> Car           | <input type="checkbox"/> Pillow        | <input type="checkbox"/> Mummy/mum   | <input type="checkbox"/> Think      | <input type="checkbox"/> Under   |
| <input type="checkbox"/> Ball          | <input type="checkbox"/> Comb          | <input type="checkbox"/> Person      | <input type="checkbox"/> Wish       | <input type="checkbox"/> All     |
| <input type="checkbox"/> Book          | <input type="checkbox"/> Lamp/torch    | <input type="checkbox"/> Bye/byebye  | <input type="checkbox"/> All gone   | <input type="checkbox"/> Much    |
| <input type="checkbox"/> Game          | <input type="checkbox"/> Plate         | <input type="checkbox"/> Hi/hello    | <input type="checkbox"/> Cold       | <input type="checkbox"/> Could   |
| <input type="checkbox"/> Sandwich      | <input type="checkbox"/> Rubbish       | <input type="checkbox"/> No          | <input type="checkbox"/> Fast       | <input type="checkbox"/> Need to |
| <input type="checkbox"/> Fish          | <input type="checkbox"/> Tray          | <input type="checkbox"/> Shopping    | <input type="checkbox"/> Happy      | <input type="checkbox"/> Would   |
| <input type="checkbox"/> Sauce         | <input type="checkbox"/> Towel         | <input type="checkbox"/> Thank you   | <input type="checkbox"/> Hot        | <input type="checkbox"/> If      |

**2. We would like to know how your child uses the words s/he can say. Please tick one box for each question below to tell us whether your child uses words like this often, sometimes, or not yet.** Please keep in mind that these questions are for children up to 4 years of age. Many children of your child's age will not be able say some of the words or sentences below.

		OFTEN	SOMETIMES	NOT YET
<b>A1</b>	Does your child ever talk about past events or people who are not present? For example, a child who saw a carnival last week might later say 'carnival', 'clown', or 'band'.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>A2</b>	Does your child ever talk about something that is going to happen in the future? E.g. saying 'choo-choo' or 'bus' before you leave the house on a trip, or saying 'swing' when you are going to the park?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>A3</b>	Does your child ever talk about objects that are not present? For example, asking about a missing toy not in the room, or asking about someone not present?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>A4</b>	Does your child understand if you ask for something that is not in the room? For example, would s/he go to the bedroom to get a teddy bear when you say 'Where's the bear?'	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>A5</b>	Does your child know who things belong to? For example, a child might point to mummy's shoe and say 'Mummy'.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>A6</b>	Has your child started to put together words yet, such as 'Daddy gone' or 'Doggie bite'?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**If you answered "Sometimes" or "Often" to Question A6, please answer the following question 3.**

**3. For EACH PAIR of sentences below – A and B – please tick the one that sounds MOST like the way your child talks at the moment, even if s/he would not say that EXACT sentence. If your child is saying sentences even more complicated than the two examples provided, tick B.**

Talking about something happening right now		Talking about something that already happened			
<b>A7</b>	A <input type="checkbox"/> I make tower B <input type="checkbox"/> I making tower	<b>A8</b>	A <input type="checkbox"/> Daddy pick me up B <input type="checkbox"/> Daddy picked me up	<b>A9</b>	A <input type="checkbox"/> That my truck B <input type="checkbox"/> That's my truck
<b>A10</b>	A <input type="checkbox"/> Baby crying B <input type="checkbox"/> Baby is crying	<b>A11</b>	A <input type="checkbox"/> There a doggie B <input type="checkbox"/> There's a doggie	<b>A12</b>	A <input type="checkbox"/> Coffee hot B <input type="checkbox"/> That coffee hot
<b>A13</b>	A <input type="checkbox"/> I no do it B <input type="checkbox"/> I can't do it	<b>A14</b>	A <input type="checkbox"/> I like read stories B <input type="checkbox"/> I like to read stories	<b>A15</b>	A <input type="checkbox"/> Biscuit Mummy B <input type="checkbox"/> Biscuit for Mummy
<b>A16</b>	A <input type="checkbox"/> Don't read book B <input type="checkbox"/> Don't want you read that book	<b>A17</b>	A <input type="checkbox"/> Baby want eat B <input type="checkbox"/> Baby want to eat	<b>A18</b>	A <input type="checkbox"/> Look at me B <input type="checkbox"/> Look at me dancing

		Yes	No
<b>A19</b>	Does your child say as many as 10 words?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>A20</b>	Does your child say as many as 50 words?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>A21</b>	Has your child started to combine words into short sentences yet? (eg. Mummy up, Daddy gone, I do it)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Annexe 4 : Ages and Stages Questionnaire (ASQ)

### LE LANGAGE DE VOTRE ENFANT

Vous trouverez ci-dessous des questions portant sur le langage des enfants en général. Votre enfant est capable de dire certains mots ; par contre, il y en a d'autres qu'il/elle ne dit pas encore.

#### 11. Quelle(s) langue(s) parle-t-on habituellement à votre domicile ?

- français seulement       autre(s) langue(s) seulement       français ET autre langue

Si autre(s) langue(s), la ou lesquelles? .....

**Si on ne parle pas habituellement le français chez vous, passez directement à la question 15**

#### 12. Cochez la case en face des mots que votre enfant dit actuellement de manière spontanée (hors imitation).

Si sa prononciation est différente de celle des adultes, cochez tout de même le mot.

- |  |                                       |  |  |  |
|--|---------------------------------------|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> aïe               | <input type="checkbox"/> allô         | <input type="checkbox"/> assiette            | <input type="checkbox"/> attention         | <input type="checkbox"/> au revoir         |
| <input type="checkbox"/> a peur/avoir peur | <input type="checkbox"/> ballon       | <input type="checkbox"/> bateau              | <input type="checkbox"/> beau/belle        | <input type="checkbox"/> bébé              |
| <input type="checkbox"/> bête bête         | <input type="checkbox"/> biberon/bibi | <input type="checkbox"/> bois/boire          | <input type="checkbox"/> bon/bonne         | <input type="checkbox"/> bonbons           |
| <input type="checkbox"/> bonjour           | <input type="checkbox"/> bottes       | <input type="checkbox"/> bouche              | <input type="checkbox"/> bras              | <input type="checkbox"/> ça                |
| <input type="checkbox"/> cache/cacher      | <input type="checkbox"/> cadeau       | <input type="checkbox"/> caillou             | <input type="checkbox"/> canard            | <input type="checkbox"/> casse/casser      |
| <input type="checkbox"/> chaise            | <input type="checkbox"/> chat         | <input type="checkbox"/> chaud/chaude        | <input type="checkbox"/> chaussure/soulier | <input type="checkbox"/> cheval            |
| <input type="checkbox"/> cheveux           | <input type="checkbox"/> chien/toutou | <input type="checkbox"/> chocolat            | <input type="checkbox"/> chut              | <input type="checkbox"/> cochon            |
| <input type="checkbox"/> coin-coin         | <input type="checkbox"/> compote      | <input type="checkbox"/> couche/linge        | <input type="checkbox"/> coucou            | <input type="checkbox"/> cuillère          |
| <input type="checkbox"/> dame              | <input type="checkbox"/> dehors       | <input type="checkbox"/> eau                 | <input type="checkbox"/> école/crèche      | <input type="checkbox"/> écris/écrire      |
| <input type="checkbox"/> éléphant          | <input type="checkbox"/> encore       | <input type="checkbox"/> fais/faire un bisou | <input type="checkbox"/> ferme/fermer      | <input type="checkbox"/> fleur             |
| <input type="checkbox"/> froid/e           | <input type="checkbox"/> fromage      | <input type="checkbox"/> ici                 | <input type="checkbox"/> là                | <input type="checkbox"/> lait              |
| <input type="checkbox"/> lapin             | <input type="checkbox"/> lit          | <input type="checkbox"/> livre               | <input type="checkbox"/> lumière           | <input type="checkbox"/> lune              |
| <input type="checkbox"/> main              | <input type="checkbox"/> maison       | <input type="checkbox"/> maman               | <input type="checkbox"/> mange/manger      | <input type="checkbox"/> merci             |
| <input type="checkbox"/> meuh              | <input type="checkbox"/> miaou        | <input type="checkbox"/> moi                 | <input type="checkbox"/> monsieur          | <input type="checkbox"/> moto              |
| <input type="checkbox"/> musique           | <input type="checkbox"/> nez          | <input type="checkbox"/> son prénom          | <input type="checkbox"/> oreille           | <input type="checkbox"/> où                |
| <input type="checkbox"/> ouaf-ouaf         | <input type="checkbox"/> pain         | <input type="checkbox"/> pantalon            | <input type="checkbox"/> papa              | <input type="checkbox"/> pars/partir/parti |
| <input type="checkbox"/> pas               | <input type="checkbox"/> pâtes        | <input type="checkbox"/> pleure/pleurer      | <input type="checkbox"/> pluie             | <input type="checkbox"/> poisson           |
| <input type="checkbox"/> pomme             | <input type="checkbox"/> porte        | <input type="checkbox"/> pot                 | <input type="checkbox"/> poubelle          | <input type="checkbox"/> pyjama            |
| <input type="checkbox"/> quoi              | <input type="checkbox"/> sale         | <input type="checkbox"/> s'il te plaît       | <input type="checkbox"/> télé              | <input type="checkbox"/> tombe/tomber      |
| <input type="checkbox"/> verre             | <input type="checkbox"/> voiture/auto | <input type="checkbox"/> vroum               | <input type="checkbox"/> yaourt/yogourt    | <input type="checkbox"/> yeux              |

#### 13. Votre enfant a-t-il/elle déjà commencé à combiner des mots (par exemple « gâteau encore ») ?

- Souvent       Quelquefois       Pas encore

#### 14. Indiquez les trois phrases les plus longues que votre enfant dit de manière spontanée actuellement :

- 1.....  
2.....  
3.....

## LE COMPORTEMENT DE VOTRE ENFANT

15. Votre enfant aime-t-il être balancé sur vos genoux ? .....  Non  Oui
16. Votre enfant s'intéresse-t-il aux autres enfants ? .....  Non  Oui
17. Votre enfant aime-t-il monter sur des meubles ou des escaliers ? .....  Non  Oui
18. Votre enfant aime-t-il jouer aux jeux de cache-cache ou à « coucou, me voilà » ? .....  Non  Oui
19. Votre enfant joue-t-il à des jeux de « faire semblant », par exemple fait-il semblant de parler au téléphone ou joue-t-il avec des peluches ou des poupées ? .....  Non  Oui
20. Votre enfant utilise-t-il son index pour pointer en demandant quelque chose ? .....  Non  Oui
21. Votre enfant utilise-t-il son index pour vous montrer des choses qui l'intéressent ? .....  Non  Oui
22. Votre enfant joue-t-il correctement avec des petits jouets sans les porter à la bouche, les tripoter ou les faire tomber ? .....  Non  Oui
23. Votre enfant amène-t-il des objets pour vous les montrer ? .....  Non  Oui
24. Votre enfant regarde-t-il dans vos yeux plus d'une seconde ou deux ? .....  Non  Oui
25. Arrive-t-il que votre enfant semble excessivement sensible à des bruits (jusqu'à se boucher les oreilles) ? .....  Non  Oui
26. Arrive-t-il que votre enfant vous sourit en réponse à votre sourire ? .....  Non  Oui
27. Votre enfant vous imite-t-il ? (*par exemple quand vous faites une grimace*) .....  Non  Oui
28. Votre enfant répond-il à son nom quand vous l'appellez ? .....  Non  Oui
29. Si vous lui montrez un objet à l'autre bout de la pièce, votre enfant regarde-t-il dans cette direction ? .....  Non  Oui
30. Votre enfant marche-t-il sans aide ? .....  Non  Oui
31. Votre enfant regarde-t-il des objets que vous regardez ? .....  Non  Oui
32. Votre enfant fait-il des gestes inhabituels avec ses mains près du visage ? .....  Non  Oui
33. Votre enfant essaie-t-il d'attirer votre attention vers son activité ? .....  Non  Oui
34. Vous êtes-vous demandé si votre enfant était sourd ? .....  Non  Oui
35. Votre enfant comprend-il ce que les gens lui disent ? .....  Non  Oui
36. Arrive-t-il que votre enfant regarde dans le vide ou qu'il se promène sans but ? .....  Non  Oui
37. Votre enfant regarde-t-il votre visage pour vérifier votre réaction quand il est face à une situation inhabituelle ? .....  Non  Oui
38. Votre enfant peut-il jouer seul ?
- Jamais                       Parfois                       Souvent                       Toujours

39. Votre enfant a-t-il des difficultés à se séparer de sa maman ?

- Jamais                       Parfois                       Souvent                       Toujours

40. Votre enfant fait-il des colères ?

- Jamais                       Parfois                       Souvent                       Toujours

## LE DEVELOPPEMENT GLOBAL DE VOTRE ENFANT

*Vous trouverez dans les pages suivantes des questions portant sur les activités des enfants en général. Votre enfant est capable d'en exécuter un certain nombre ; par contre, il y en a d'autres qu'il/elle n'a pas encore réalisées. A chaque question, veuillez cocher la case qui correspond à la réponse appropriée, selon que votre enfant fait l'activité souvent, parfois ou pas encore.*

*Assurez-vous d'essayer chaque activité avec votre enfant. Les enfants de 2 ans ne se montrent pas toujours coopératifs quand on leur demande de faire quelque chose. Il est possible que vous deviez vous y reprendre à plusieurs fois pour savoir si votre enfant est capable ou non de réaliser les activités suivantes. S'il est capable de faire une activité mais qu'il s'y refuse, répondez « oui » à la question.*

41. Sans que vous lui montriez, votre enfant indique-t-il la bonne image quand vous lui dites « Montre-moi le petit chat ! » ou « Où est le chien ? » (il suffit qu'une seule image soit correctement identifiée)

- Oui                       Parfois                       Pas encore

42. Votre enfant imite-t-il une phrase de deux mots ? Par exemple, si vous dites, « Maman mange », « Papa joue » ou « Chat parti ! » votre enfant répète-t-il après vous ces deux mêmes mots ? (cochez « oui » même si le langage de votre enfant est difficile à comprendre)

- Oui                       Parfois                       Pas encore

43. Sans que vous lui donniez la solution en montrant du doigt ou en faisant des gestes, votre enfant suit-il au moins trois de ces directives :

- |                                   |                                |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| a. « Mets le jouet sur la table » | d. « Va chercher ton manteau » |
| b. « Ferme la porte »             | e. « Prends ma main »          |
| c. « Apporte-moi une serviette »  | f. « Prends ton livre »        |

- Oui                       Parfois                       Pas encore

44. Si vous montrez du doigt une image représentant un ballon (ou un chat, une tasse, un chapeau, etc.) et demandez à votre enfant « Qu'est-ce que c'est ? », nomme-t-il correctement au moins l'une des images ?

- Oui                       Parfois                       Pas encore

45. Votre enfant dit-il à la suite deux ou trois mots qui représentent différentes idées qui sont liées les unes aux autres comme, par exemple : « Regarde chien ! » « Maman maison » ou « Chat parti ! ». (Ne comptez pas les combinaisons de mots qui expriment une seule idée comme, par exemple : « bye-bye ! », « Plus là ! », « Très bien ! » et « Qu'est-ce que c'est ? »).

- Oui                       Parfois                       Pas encore

**Veuillez donner un exemple des combinaisons de mots que fait votre enfant :**

.....

46. Votre enfant utilise-t-il correctement au moins deux mots parmi les suivants : « moi », « je », « le mien », « toi » ?

Oui  Parfois  Pas encore

47. Votre enfant descend-il les escaliers si vous le tenez par une main ? (Vous pouvez essayer cette activité dans un magasin, au terrain de jeu, ou à la maison)

Oui  Parfois  Pas encore

48. Si vous lui montrez comment donner un coup de pied dans un gros ballon, votre enfant essaie-t-il d'en faire autant en lançant la jambe en avant en frappant le ballon tout en marchant ? (Si votre enfant donne déjà un coup de pied dans un ballon, cochez « oui »)

Oui  Parfois  Pas encore

49. Votre enfant monte-t-il ou descend-il au moins deux marches par lui-même ? Vous pouvez essayer cette activité dans un magasin, au terrain de jeu, ou à la maison. (Cochez « oui » même s'il se tient au mur ou à la rampe)

Oui  Parfois  Pas encore

50. Votre enfant court-il assez bien, s'arrêtant tout seul sans se cogner contre des objets ni tomber ?

Oui  Parfois  Pas encore

51. Votre enfant saute-t-il à pieds joints (en levant les deux pieds en même temps) ?

Oui  Parfois  Pas encore

52. Sans recourir à aucun soutien, votre enfant donne-t-il un coup de pied dans un ballon en lançant la jambe vers l'avant ?

Oui  Parfois  Pas encore

53. Votre enfant porte-t-il une cuillère à la bouche, du bon côté et, généralement, sans renverser de nourriture ?

Oui  Parfois  Pas encore

54. Votre enfant tourne-t-il les pages d'un livre par lui-même ? (il est possible qu'il tourne plus d'une page à la fois)

Oui  Parfois  Pas encore

55. Votre enfant fait-il un mouvement de rotation de la main quand il essaie de tourner des poignées de porte, de remonter le mécanisme des jouets ou de visser et de dévisser des couvercles sur des pots ?

Oui  Parfois  Pas encore

56. Votre enfant allume-t-il et éteint-il la lumière ?

Oui  Parfois  Pas encore

57. Votre enfant empile-t-il tout seul sept petits cubes ou petits jouets ? (vous pouvez utiliser des bobines de fil, des petites boîtes ou des jouets mesurant environ 2,5 cm)

Oui  Parfois  Pas encore

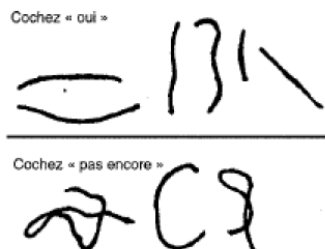
58. Votre enfant enfle-t-il une perle ou passe-t-il un lacet dans l'œillet d'une chaussure ?



Oui  Parfois  Pas encore



59. Une fois que vous avez tracé devant lui une ligne de haut en bas sur une feuille de papier avec un crayon, votre enfant vous imite-t-il en traçant à son tour une ligne sur la feuille (peu importe la direction de cette ligne) ? Le fait de gribouiller dans tous les sens ne compte pas pour un « oui ».



Oui  Parfois  Pas encore

60. Sans que vous lui montriez comment faire, votre enfant renverse-t-il intentionnellement une petite bouteille transparente pour en faire tomber un petit morceau de biscuit? (Vous pouvez utiliser une bouteille en plastique ou un biberon)

Oui  Parfois  Pas encore

61. Votre enfant joue-t-il à prendre certains objets pour d'autres ? Par exemple, place-t-il une tasse près de son oreille en disant qu'il s'agit d'un téléphone ? Se met-il une boîte sur la tête affirmant qu'il s'agit d'un chapeau ? Utilise-t-il un petit cube ou un petit jouet pour mélanger la nourriture ?

Oui  Parfois  Pas encore

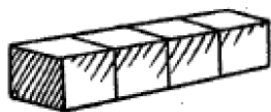
62. Votre enfant sait-il où vont les choses ? Par exemple, sait-il que ses jouets vont sur l'étagère à jouets, que sa couverture va sur son lit et que les assiettes vont dans la cuisine ?

Oui  Parfois  Pas encore

63. Si votre enfant veut quelque chose qu'il ne peut pas atteindre, va-t-il chercher une chaise ou une boîte et monte-t-il dessus pour attraper ce qu'il désire ?

Oui  Parfois  Pas encore

64. Sous les yeux de votre enfant, alignez et mettez côte à côte quatre objets (comme de cubes ou des petites voitures). Votre enfant vous imite-t-il et fait-il la même chose avec au moins quatre objets identiques ? (Vous pouvez utiliser aussi des bobines de fil, des petites boîtes ou d'autres jouets)



Oui  Parfois  Pas encore

65. Votre enfant boit-il à l'aide d'une tasse ou d'un verre et le pose-t-il sans presque rien renverser ?

Oui  Parfois  Pas encore

66. Votre enfant vous imite-t-il en train, par exemple, d'essuyer un liquide renversé, de balayer ou fait-il semblant de se raser ou de se peigner ?

Oui  Parfois  Pas encore

67. Votre enfant mange-t-il avec une fourchette ?

Oui  Parfois  Pas encore

68. Quand votre enfant joue avec une poupée ou un animal en peluche, fait-il semblant de le bercer, de le nourrir, de lui changer sa couche, de le mettre au lit et ainsi de suite ?

- Oui  Parfois  Pas encore

69. Votre enfant pousse-t-il un caddy, une poussette ou une voiturette, contourne-t-il les obstacles rencontrés et recule-t-il avec le chariot s'il ne peut pas tourner dans un coin ?

- Oui  Parfois  Pas encore

70. Votre enfant se désigne-t-il lui-même à l'aide des mots « je » ou « moi » plutôt qu'en utilisant son prénom ? Par exemple, dit-il « Je fais telle chose » plutôt que « Pierre fait telle chose ».

- Oui  Parfois  Pas encore

## LE SOMMEIL DE VOTRE ENFANT

71. Au cours du dernier mois, quand vous mettez votre enfant au lit, a-t-il des difficultés pour s'endormir (appelle ou pleure longuement) ?

- Souvent  Parfois  Jamais

72. En moyenne, ce dernier mois, combien de fois par nuit votre enfant s'est-il réveillé ?

- Il ne se réveille jamais  
 Moins d'1 fois par nuit  
 1 ou 2 fois par nuit  
 3 ou 4 fois par nuit  
 5 fois par nuit ou plus

73. Le soir, au moment du coucher, votre enfant a-t-il/elle l'habitude qu'on lui chante une berceuse, une comptine, ou qu'on lui raconte une histoire ?

- Non  Oui

si oui, quelle est la personne qui lui chante une berceuse / raconte une histoire ?

- sa maman le plus souvent  son papa le plus souvent  l'un ou l'autre des 2 parents  autre

74. Votre enfant suce-t-il son pouce ?

- Jamais  Parfois  Souvent  Tout le temps ou presque

75. Votre enfant suce-t-il ses doigts ou son poing ?

- Jamais  Parfois  Souvent  Tout le temps ou presque

76. Votre enfant suce-t-il une tétine (sucette) ?

- Jamais  Parfois  Souvent  Tout le temps ou presque

77. Votre enfant suce-t-il autre chose comme un doudou, un tissu... ?

- Jamais  Pour s'endormir ou s'il est fatigué  Tout le temps ou presque

## LES REPAS DE VOTRE ENFANT

78. Actuellement, comment **votre enfant participe-t-il/elle à son repas** ?
- il/elle mange seul(e) avec une ou deux mains
  - il/elle mange avec difficulté à l'aide d'une ou des deux mains
  - il/elle n'est pas capable de manger seul(e)
79. Au cours du dernier mois, **donner un repas à votre enfant était-il** :
- facile
  - moyennement facile
  - difficile
  - très difficile
80. Avez-vous **consulté un médecin ou un autre professionnel de santé (puéricultrice, infirmière, ....) pour des problèmes d'alimentation de votre enfant** ?
- Non
  - Oui
81. Votre enfant est-il **content à l'idée de passer à table** ?
- Très vrai
  - Vrai
  - Moyennement
  - Faux
  - Très faux
82. Votre enfant **aime-t-il beaucoup certains aliments et en rejette-t-il d'autres très fortement** ?
- Très vrai
  - Vrai
  - Moyennement
  - Faux
  - Très faux
83. Votre enfant est-il **intéressé par la nourriture** ?
- Très vrai
  - Vrai
  - Moyennement
  - Faux
  - Très faux
84. Votre enfant **mange-t-il en petites quantités (même s'il aime ce qu'il mange)** ?
- Très vrai
  - Vrai
  - Moyennement
  - Faux
  - Très faux
85. Votre enfant **accepte-t-il spontanément de goûter les aliments qu'il ne connaît pas** ?
- Très vrai
  - Vrai
  - Moyennement
  - Faux
  - Très faux
86. Votre enfant **mange-t-il seulement une petite variété d'aliments** ?
- Très vrai
  - Vrai
  - Moyennement
  - Faux
  - Très faux
87. Votre enfant est-il **un petit mangeur (quel que soit ce qui est servi, bon ou mauvais)** ?
- Très vrai
  - Vrai
  - Moyennement
  - Faux
  - Très faux
88. Votre enfant **fait-il la grimace quand on lui présente de nouveaux aliments** ?
- Très vrai
  - Vrai
  - Moyennement
  - Faux
  - Très faux
89. Votre enfant **a-t-il bon appétit** ?
- Très vrai
  - Vrai
  - Moyennement
  - Faux
  - Très faux
90. Votre enfant **accepte-t-il une grande variété de légumes** ?
- Très vrai
  - Vrai
  - Moyennement
  - Faux
  - Très faux
91. Votre enfant **rejette-t-il les aliments nouveaux, rien qu'en les voyant** ?
- Très vrai
  - Vrai
  - Moyennement
  - Faux
  - Très faux
92. Votre enfant **a-t-il du plaisir à manger** ?
- Très vrai
  - Vrai
  - Moyennement
  - Faux
  - Très faux

## ABSTRACT:

**Summary:** Post-natal steroids have been used widely to prevent bronchopulmonary dysplasia (BPD) on preterm infants despite its potential adverse effects on neuro development. We aimed to determine whether motor and cognitive development at two years corrected age were impacted by steroid treatment according to the risk of BPD.

**Methods:** Patients born between 24 and 29+6 weeks of gestation in the EPICE cohort were classified at 14 days of life according to their risk for BPD. We elaborated a model using a logistic regression with a random center effect that was tested for discrimination and calibration. Neurological outcome at two years corrected age was compared between patients who had received postnatal steroid treatment and those who didn't using a propensity score. Both motor and cognitive development were analyzed, cognitive delay being defined by an abnormal Parent Report of Children's Abilities- Revised (PARCA-R) or Ages & Stages Questionnaire (ASQ) score.

**Results:** Of 3 662 neonates born between 24+0 and 29+6 weeks of gestation and alive at 14 days, 901 (25%, CI<sub>95%</sub> 0.23-0.26) were diagnosed with BPD. Our prediction model for BPD showed good performance for discrimination with an area under the curve (AUC) of 0.82 (0.819-0.823) and for calibration. Using inverse probability weighting on propensity score, patients treated with post-natal steroids were at higher risk for gross motor impairment at 2 years corrected age (OR=1.77, IC<sub>95%</sub> 1.13-2.77, p= 0.013). This observation remained true in the group at high risk for BPD (OR=1.89, IC<sub>95%</sub> 1.07-3.33). No differences were observed on cognitive development on global population or in subgroups analysis.

**Conclusion:** Post-natal steroids remain associated with gross motor impairment regardless of the risk for BP

**AUTEUR : Nom : Zayat**

**Prénom : Noura**

**Date de Soutenance : 20/09/2019**

**Titre de la Thèse : Balance bénéfique/risque à 2 ans de la corticothérapie post natale chez les enfants nés entre 24 et 29 semaines d'aménorrhée ayant un risque élevé de dysplasie broncho-pulmonaire : cohorte EPICE.**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : Médecine,**

**DES + spécialité : Pédiatrie, Néonatalogie**

**Mots-clés : corticothérapie post-natale, neuro-développement, prématurité, dysplasie bronchopulmonaire, cohorte EPICE**

### **Résumé :**

**Contexte :** Certains auteurs ont suggéré que la balance bénéfique/risque de la corticothérapie post natale (CPN) pourrait être favorable chez les enfants avec un risque élevé de dysplasie bronchopulmonaire (DBP). Notre objectif était de comparer le développement neurologique moteur et cognitif à deux ans d'âge corrigé des patients traités par CPN avec les patients non traités, en particulier chez les patients à haut risque.

**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 outil de classification selon le risque de DBP à 14 jours de vie à l'aide d'un modèle de régression logistique avec effet aléatoire correspondant à l'effet centre. La capacité discriminante et la bonne calibration de notre modèle étaient évaluées. Nous avons comparé le développement neurologique moteur et cognitif à deux ans d'âge corrigé des patients traités par CPN ou non au sein des trois terciles de risque après pondération sur un score de propension. Le développement cognitif était évalué grâce à des auto questionnaires renseignés par les parents à 24 mois d'âge corrigé : le PARCA non verbal et l'ASQ pour les régions françaises.

**Résultats :** Un total de 3662 patients nés entre 24+0 et 29+6SA et vivants à 14 jours de vie, date d'évaluation du risque de DBP, étaient inclus dans notre travail. Parmi eux, 25% développaient une DBP. Notre modèle présentait une bonne capacité discriminante avec une AUC= 0.82 et une bonne calibration pour l'évolution vers la DBP. Après pondération inverse sur le score de propension, les patients traités par CPN présentaient plus d'anomalies de la motricité globale à deux ans d'âge corrigé (OR=1.77, IC<sub>95%</sub> [1.13 ; 2.77], p= 0.013). Cette différence était significative dans le groupe à haut risque de DBP (OR=1.89, IC<sub>95%</sub> [1.07 ;3.33], p= 0.028). Nous n'observons pas 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.

### **Composition du Jury :**

**Président : Professeur Patrick TRUFFERT**

**Asseseurs : Professeur Stéphane LETEURTRE  
Professeur Alain DUHAMEL  
Docteur Alexandra NUYTEN ROSE**