



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Neurodéveloppement à 5 ans des prématurés ayant reçu une  
corticothérapie postnatale pour la dysplasie bronchopulmonaire.  
Étude de cohorte EPICE.**

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2023 à 18h00  
au Pôle Formation  
par **Hélène BRUYCHE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Stéphanie LEJEUNE**

**Madame le Docteur Gaëlle MAZEAU**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Alexandra NUYTEN**

---

# **Avertissement**

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



# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>6</b>
-------------------------------	----------

---

<b>RESUME</b>	<b>8</b>
---------------	----------

---

<b>INTRODUCTION</b>	<b>10</b>
---------------------	-----------

---

<b>I. PREMATURE</b>	<b>10</b>
<b>II. DYSPLASIE BRONCHOPULMONAIRE</b>	<b>11</b>
A. DEFINITIONS	11
B. PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE	14
C. PREVENTION	15
<b>III. CORTICOTHERAPIE POSTNATALE</b>	<b>15</b>
A. CORTICOTHERAPIE SYSTEMIQUE	16
B. CORTICOTHERAPIE INHALEE	18
C. CORTICOTHERAPIE INHALEE VS SYSTEMIQUE	19
D. RECOMMANDATIONS ET PRATIQUES ACTUELLES	19
<b>IV. RATIONNEL ET OBJECTIFS DE L'ETUDE</b>	<b>20</b>

<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>21</b>
-----------------------------	-----------

---

<b>I. DESIGN DE L'ETUDE</b>	<b>21</b>
<b>II. POPULATION ETUDIEE</b>	<b>22</b>
<b>III. ÉTHIQUE</b>	<b>22</b>
<b>IV. DEFINITION DES VARIABLES ETUDIEES</b>	<b>22</b>
A. CARACTERISTIQUES NEONATALES	22
B. CORTICOTHERAPIE POSTNATALE	24
C. NEURODEVELOPPEMENT	25
<b>V. ANALYSES STATISTIQUES</b>	<b>27</b>

<b>RESULTATS</b>	<b>32</b>
------------------	-----------

---

<b>I. DESCRIPTION DE LA POPULATION</b>	<b>32</b>
<b>II. DEVELOPPEMENT MOTEUR ET CPN</b>	<b>35</b>
A. PARALYSIE CEREBRALE	35
B. TEST MABC-2	36
<b>III. DEVELOPPEMENT COGNITIF ET CPN</b>	<b>37</b>
A. QUOTIENT INTELLECTUEL	37
B. ASQ	38
<b>IV. ANALYSE DE SENSIBILITE</b>	<b>41</b>
A. PARALYSIE CEREBRALE	41
B. TEST MABC-2	41
C. QUOTIENT INTELLECTUEL	42
D. ASQ	43

<b>V. UTILISATION DE LA CORTICOTHERAPIE INHALEE EN FONCTION DES REGIONS</b>	<b>45</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>46</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>53</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>54</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>61</b>
<b>ANNEXE 1 : LES STADES DE MATURATION PULMONAIRE</b>	<b>61</b>
<b>ANNEXE 2 : CARTE DES REGIONS PARTICIPANT A LA COHORTE EPICE</b>	<b>62</b>
<b>ANNEXE 3 : TEST MABC-2</b>	<b>63</b>
<b>ANNEXE 4 : AGES AND STAGES QUESTIONNAIRE (ASQ) – VERSION MODIFIEE</b>	<b>64</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AINS</b>	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>ASQ</b>	Ages and Stages Questionnaires
<b>CA</b>	Canal artériel
<b>CAN</b>	Corticothérapie anténatale
<b>CPAP</b>	Continuous Positive Airway Pressure
<b>CPN</b>	Corticothérapie postnatale
<b>CTC</b>	Corticothérapie
<b>DBP</b>	Dysplasie bronchopulmonaire
<b>ECUN</b>	Entérocolite ulcéronécrosante
<b>FiO2</b>	Fraction inspirée en oxygène
<b>HELLP</b>	Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets
<b>HFO</b>	High frequency oscillation
<b>HIV</b>	Hémorragie intra-ventriculaire
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>MABC-2</b>	Movement Assessment Battery for Children-2e edition
<b>PAG</b>	Petit pour l'âge gestationnel
<b>QI</b>	Quotient intellectuel
<b>RCEU</b>	Retard de croissance extra-utérin
<b>RCIU</b>	Retard de croissance intra-utérin
<b>ROP</b>	Rétinopathie oblitérante du prématuré
<b>RPM</b>	Rupture prématurée des membranes
<b>RR</b>	Risque relatif

**SA** Semaine(s) d'aménorrhée

**VAC** Ventilation assistée contrôlée

**WPPSI** Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

## RESUME

### **Neurodéveloppement à 5 ans des prématurés ayant reçu une corticothérapie postnatale pour la dysplasie bronchopulmonaire. Étude de cohorte EPICE.**

**Contexte :** De nombreuses études ont démontré l'efficacité de la corticothérapie postnatale pour la prévention et le traitement de la dysplasie bronchopulmonaire mais il a été également retrouvé que les corticoïdes utilisés par voie systémique ont de nombreux effets secondaires à court et à long terme, notamment sur le neurodéveloppement. Les corticoïdes inhalés pourraient avoir un impact sur l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire sans augmenter le risque d'altération du neurodéveloppement. Notre objectif était de rechercher une association entre l'exposition à une corticothérapie postnatale et le neurodéveloppement à 5 ans d'âge corrigé.

**Méthode :** Les enfants de la cohorte européenne EPICE nés entre 24 SA et 27+6 SA et vivants à 5 ans étaient inclus. Le développement moteur était évalué grâce à la présence ou non d'une paralysie cérébrale et par le score MABC-2. Le développement cognitif était évalué par le score ASQ et par le QI. L'exposition à la corticothérapie était définie selon 4 catégories : absence de corticothérapie, corticothérapie systémique, corticothérapie inhalée, ou association de corticothérapie systémique et inhalée.

**Résultats :** 1 621 patients étaient inclus dans notre travail. Concernant le développement cognitif, il était retrouvé une différence statistiquement significative entre les groupes pour l'ASQ en faveur des enfants n'ayant pas reçu de corticothérapie postnatale, après ajustement ( $p = 0.004$ ). Nous ne mettons pas en évidence d'association entre corticothérapie postnatale et QI ( $p$  ajusté = 0.72).

Concernant le développement moteur, il n'y avait pas de différence significative selon les différentes expositions à la corticothérapie postnatale, que ce soit par la présence d'une paralysie cérébrale ( $p$  ajusté = 0.85), ou sur le score MABC-2 ( $p$  ajusté = 0.1).

**Conclusion :** Notre étude a mis en évidence une association entre corticothérapie postnatale, systémique et/ou inhalée, et développement cognitif à 5 ans d'âge corrigé, mesuré par l'ASQ, chez les prématurés de moins de 28 semaines. En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de différence sur le plan du développement moteur.

## INTRODUCTION

### I. Prématurité

La prématurité est définie comme toute naissance survenant avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) avec différents grades selon le terme de naissance : l'extrême prématurité si la naissance a lieu avant 28 SA, la grande prématurité entre 28 et 32 SA et la prématurité modérée entre 32 et 37 SA.

Son incidence dans le monde est estimée à environ 11% des naissances vivantes (1). En France, la cohorte EPIPAGE-2 retrouvait une incidence de 6,6% des naissances vivantes dont 1% d'extrêmes prématurés (2).

Toujours d'après les résultats de la cohorte EPIPAGE-2, plus le terme de naissance était important, meilleure était la survie avec 31% de survie à 24 SA, 59% à 25 SA, 75% à 26 SA, 86% pour les 27-28 SA, 96% pour les 29-31 SA et près de 99% pour les 32-34 SA (2).

La prématurité engendre une immaturité de tous les organes du nouveau-né ce qui prédispose à diverses complications :

- Respiratoires avec la maladie des membranes hyalines (MMH) et l'évolution possible vers la dysplasie bronchopulmonaire (DBP),
- Digestives avec le risque de perforation digestive et d'entérocolite ulcéronécrosante (ECUN),
- Neurologiques avec le risque d'hémorragie intraventriculaire (HIV), de leucomalacie périventriculaire et d'anomalies ultérieures du neurodéveloppement,
- Ophtalmologiques avec le risque de rétinopathie oblitérante du prématuré (ROP).

## II. Dysplasie bronchopulmonaire

### A. Définitions

Le concept de dysplasie bronchopulmonaire a subi des évolutions au cours du temps. Initialement décrite en 1967 par Northway, elle était considérée comme une maladie pulmonaire chronique se développant chez les nouveau-nés prématurés exposés à une ventilation prolongée et agressive ou à une oxygénothérapie importante (3).

En 1978, la dysplasie bronchopulmonaire était définie par une dépendance à l'oxygène ou à la ventilation mécanique à 28 jours de vie, associée à des lésions radiologiques.

Par la suite, en 1988, sa définition a été modifiée pour inclure l'évaluation de l'oxygénorequérance à 36 semaines d'âge corrigé (4).

La définition actuelle de la dysplasie bronchopulmonaire a été établie en 2001 par le NICHD (*National Institute of Child Health and Human Development*) en se basant sur les critères de Jobe et Bancalari (5). Cette définition repose sur une évaluation à 36 semaines d'âge corrigé ou 56 jours de vie, selon l'âge gestationnel à la naissance (figure 1) :

<b>Age gestationnel</b>	< 32 SA	≥ 32 SA
<b>Évaluation</b>	A 36 SA ou au retour au domicile si avant 36 SA	A 56 jours de vie ou au retour au domicile si avant J56
<b>O<sub>2</sub> &gt; 21% pendant au moins 28 jours ET</b>		
<b>DBP légère</b>	Respiration spontanée en air ambiant	
<b>DBP modérée</b>	FiO <sub>2</sub> entre 21 et 30%	
<b>DBP sévère</b>	FiO <sub>2</sub> ≥ 30% et/ou ventilation en pression positive	

Figure 1 : Définition de la DBP selon le NICHD (2001)

En 2004, Walsh *et al.* suggéraient une nouvelle définition de la DBP avec une évaluation à 36 SA (6) :

- Si air ambiant (AA) : pas de DBP,
- Si FiO<sub>2</sub> entre 21 et 30% : réalisation d'un test de sevrage en O<sub>2</sub>. Si SaO<sub>2</sub> > 90% en AA : pas de DBP,
- Si échec du test de sevrage, si FiO<sub>2</sub> ≥ 30% ou si ventilation à pression positive : DBP.

En 2017, Isayama *et al.* proposaient d'évaluer le statut respiratoire (nécessité d'oxygène et/ou support respiratoire) à 40 SA (7).

Une nouvelle définition était apportée en 2019 par Jensen *et al.* et reposait sur l'évaluation à 36 SA, quelle que soit la durée de ventilation antérieure, sans critère d'oxygénothérapie (8) :

- Grade 1 : canules nasales  $\leq$  2L/min,
- Grade 2 : canules nasales  $>$  2L/min ou ventilation non invasive à pression positive,
- Grade 3 : ventilation mécanique.

Au fil du temps, apparaissait le concept de « nouvelle dysplasie bronchopulmonaire » avec une maladie qui ne se développait plus seulement après une ventilation mécanique agressive ou une pathologie respiratoire sévère initiale.

La dysplasie bronchopulmonaire est une des principales causes de morbi-mortalité chez le nouveau-né prématuré, en engendrant notamment un surrisque de mortalité (9), une plus longue durée d'hospitalisation (10), un plus grand risque d'hypertension pulmonaire et de dysfonction cardiaque (11) ainsi que des conséquences neurodéveloppementales et respiratoires à long terme (12–20).

Malgré des progrès récents dans le domaine de la néonatalogie, l'incidence et la sévérité de cette pathologie demeurent stables (21).

La cohorte française EPIPAGE-2 retrouvait une incidence de la DBP sévère plus importante chez les nouveau-nés les plus immatures : avec ainsi une incidence à 25,6% chez les 24-26 SA ; à 4,6% chez les 27-31 SA et quasi nulle chez les 32-34 SA (2).

Dans la cohorte suédoise EXPRESS, 25% des enfants nés avant 27 SA et vivants à 1 an avaient développé une DBP sévère (22).

Enfin, dans la cohorte britannique EPICURE 2, 41% des enfants nés avant 27 SA survivants à la sortie d'hospitalisation avaient une DBP sévère (23).

## B. Physiopathologie et facteurs de risque

Le développement pulmonaire normal s'étend du début de la grossesse jusqu'à l'adolescence.

Durant la vie fœtale, plusieurs stades se succèdent pour permettre le développement pulmonaire : dans l'ordre chronologique, les stades embryonnaire, pseudo-glandulaire, canaliculaire, sacculaire et alvéolaire (annexe 1) (24).

La dysplasie bronchopulmonaire est une pathologie multifactorielle (25).

Tout d'abord, la naissance prématurée interrompt le développement pulmonaire normal avec une naissance qui a lieu précocement lors des stades canaliculaire ou sacculaire du développement. Ceci induit notamment un arrêt de maturation des pneumocytes I en pneumocytes II, responsables de la production de surfactant. Sans cet agent tensio-actif, le poumon est moins compliant : c'est la définition de la maladie des membranes hyalines. Ensuite, l'inflammation va constituer le socle de cette pathologie. En effet, le poumon des prématurés peut subir des agressions répétées qui créent une inflammation pulmonaire chronique. La ventilation mécanique prolongée, les volotraumatismes, l'excès de production de radicaux libres engendré par l'hyperoxie font partie de ces agressions pulmonaires.

De plus, la présence d'une chorioamniotite, d'une infection néonatale bactérienne précoce ou d'une infection secondaire viennent aggraver cette inflammation (26).

La dysplasie bronchopulmonaire est plus fréquente chez les nouveau-nés avec petit poids de naissance et chez les garçons d'origine caucasienne mais également chez les nouveau-nés dont la mère est tabagique, a une prééclampsie ou un bas niveau socio-économique. En outre, cette maladie a une part de susceptibilité génétique (27).

### C. Prévention

La meilleure prévention de la DBP est la prévention de la prématurité.

Les autres facteurs ayant suggéré leur efficacité pour la prévention de la DBP (28,29) sont l'utilisation de caféine (30), l'administration de surfactant (31,32) et si possible de la manière la moins invasive possible, une ventilation la moins invasive possible dès la naissance (33), une adaptation des objectifs de saturation en oxygène afin d'éviter au maximum l'hyperoxie (34), le traitement d'éventuelles infections et notamment l'éradication d'*Ureaplasma* (35,36), une optimisation nutritionnelle avec entre autres le rôle du lait maternel (37,38) et le traitement d'un éventuel canal artériel retentissant (39).

### III. Corticothérapie postnatale

Les corticoïdes, notamment par leur puissant effet anti-inflammatoire, jouent un rôle prépondérant dans la prévention ou le traitement de la DBP mais leur usage est controversé (40,41).

Ils ont été utilisés à partir des années 70 (42), notamment pour faciliter l'extubation, et leurs pratiques d'utilisation sont très hétérogènes à travers le monde, que ce soit en termes de fréquence d'utilisation ou de molécules utilisées (43).

#### A. Corticothérapie systémique

- Utilisation précoce ( $\leq 7$  jours après la naissance) (44)

La cochrane de Doyle, mise à jour en 2017, a particulièrement étudié les effets de la dexaméthasone.

Il était retrouvé une diminution du taux de DBP à 36 SA ainsi qu'une diminution du critère composite mortalité/DBP à 36 SA. Cependant, une augmentation du risque de paralysie cérébrale et d'anomalies du neurodéveloppement était mise en évidence.

Les autres effets bénéfiques d'une utilisation précoce sont : moins d'échecs d'extubation, des taux de persistance du canal artériel et de ROP sévères plus faibles.

Néanmoins, ce traitement comporte d'autres effets indésirables non négligeables tels que : saignement gastro-intestinal, perforation intestinale, hyperglycémie, HTA, cardiomyopathie hypertrophique et retard de croissance.

L'étude PREMILOC de Baud *et al.* a montré que de petites doses d'hydrocortisone pouvaient diminuer le taux de DBP ou mortalité à 36 SA sans différence significative en termes de neurodéveloppement à 2 ans entre le groupe hydrocortisone et le groupe contrôle (45,46). L'hydrocortisone était même associée à de meilleurs résultats neurologiques dans le sous-groupe des 24-25 SA (47).

- Utilisation tardive (> 7 jours après la naissance) (48)

La plupart des essais inclus dans cette méta-analyse, mise à jour par Doyle *et al.* en 2021, ont étudié l'usage de dexaméthasone.

Une réduction du taux de DBP à 36 SA, du taux de mortalité et du critère combiné mortalité/DBP à 36 SA était retrouvée sans augmentation évidente du taux de paralysie cérébrale.

Une utilisation plus tardive des corticoïdes par voie systémique pourrait permettre des taux plus faibles d'échec d'extubation, un moindre recours à une corticothérapie et un plus faible nombre d'enfants sortant au domicile avec une oxygénothérapie.

En revanche, ce traitement engendre plus d'hyperglycémies, d'HTA, de cardiomyopathies hypertrophiques et de ROP sévères.

Une méta-analyse datant de 2014 suggérait que les corticostéroïdes pourraient diminuer le risque de décès/paralysie cérébrale chez les nouveau-nés à haut risque de DBP (49). Cependant cette hypothèse n'a pas été confirmée à partir des données de la cohorte EPICE, dans laquelle les corticoïdes étaient associés à un plus grand nombre d'anomalies motrices, quel que soit le groupe de risque de DBP (50).

La plupart des études ayant étudié la corticothérapie systémique décrivent l'usage de dexaméthasone.

Devant les résultats retrouvés avec notamment des effets secondaires sur le plan neurologique, des chercheurs se sont intéressés à une autre molécule qu'est l'hydrocortisone, qui a une demi-vie plus courte et une action plus spécifique sur les récepteurs cérébraux.

Mais Onland *et al.* ont montré dans leur étude qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne la mortalité ou la DBP à 36 SA entre l'utilisation d'hydrocortisone après 7 jours de vie et le groupe contrôle (51). L'hyperglycémie nécessitant une insulinothérapie était l'effet secondaire le plus retrouvé dans le groupe hydrocortisone.

- Bétaméthasone

Aucun essai randomisé n'a étudié les effets de cette molécule dans le cadre de la prévention ou du traitement de la dysplasie bronchopulmonaire.

## B. Corticothérapie inhalée

La corticothérapie inhalée pourrait permettre un même effet anti-inflammatoire mais avec de moindres effets indésirables en raison d'un moindre passage systémique.

- Utilisation précoce ( $\leq 14$  jours) (52)

L'utilisation précoce des corticoïdes inhalés n'aurait pas d'effet sur la DBP ou sur la mortalité à 28 jours ou à 36 SA mais entraînerait une diminution du taux du critère combiné mortalité/DBP, sans effet secondaire reporté.

L'étude NEUROSIS de Bassler *et al.* (53,54) montrait une diminution du taux de DBP à 36 SA sans différence entre les deux groupes en termes de paralysie cérébrale. Néanmoins, il était observé une augmentation de la mortalité dans le sous-groupe ayant reçu une corticothérapie inhalée. En raison de ces résultats, la corticothérapie inhalée n'est pas recommandée à ce jour.

- Utilisation tardive ( $\geq 7$  jours après la naissance) (55)

Il n'y avait pas de bénéfice retrouvé en termes de mortalité, DBP ou de critère combiné mortalité/DBP.

### C. Corticothérapie inhalée vs systémique

- Pour la prévention de la DBP (56)

Pas de différence significative pour la DBP, la mortalité ou la paralysie cérébrale. La corticothérapie inhalée provoquerait moins d'hyperglycémies mais une plus longue durée de ventilation mécanique et d'oxygénothérapie.

- Pour le traitement de la DBP (57)

Pas de différence significative entre les deux groupes.

### D. Recommandations et pratiques actuelles

Les dernières recommandations françaises, datant de 2010, préconisent l'utilisation d'une corticothérapie postnatale par bétaméthasone pour les enfants dépendants d'une ventilation mécanique, après 3 semaines de vie et plusieurs échecs d'extubation (58).

Les recommandations européennes, mises à jour en 2022, suggèrent, quant à elles, l'utilisation de dexaméthasone en doses faibles, par cures courtes, chez l'enfant intubé après 1 à 2 semaines de vie (59).

Récemment, une étude a recensé le recours aux corticoïdes (inhalés ou systémiques) dans 41 services de néonatalogie français entre 2017 et 2021. Les résultats montrent que l'exposition aux corticoïdes varie de 5 à 56% selon les centres, avec en moyenne un taux

d'exposition de 26,1% (21,8% pour la corticothérapie systémique, 10,1% pour la corticothérapie inhalée). La première exposition aux corticoïdes a souvent lieu durant la première semaine de vie et la molécule la plus prescrite est l'hydrocortisone (60).

#### IV. Rationnel et objectifs de l'étude

Au vu des résultats de la littérature précédemment décrits, il nous semblait intéressant de pouvoir décrire le développement neurologique à 5 ans chez les prématurés ayant reçu une corticothérapie postnatale (systémique et/ou inhalée). En effet, la plupart des études disponibles sur la corticothérapie évaluent le neurodéveloppement jusque 24 mois d'âge corrigé.

L'objectif principal de notre étude est de comparer le développement moteur et cognitif à 5 ans d'âge corrigé des prématurés selon leur exposition à la corticothérapie postnatale (systémique et/ou inhalée) utilisée pour la prévention ou le traitement de la dysplasie bronchopulmonaire au sein de la cohorte EPICE.

Ce travail sera également l'occasion de faire un état des lieux des pratiques d'usage de corticothérapie inhalée selon les régions en Europe.

## MATERIEL ET METHODES

### I. Design de l'étude

La cohorte EPICE (*Effective Perinatal Intensive Care in Europe*) est une cohorte en population qui permet d'évaluer la prise en charge des grands prématurés en Europe (61). Elle inclut toutes les naissances entre 22 SA et 31+6 SA dans 19 régions de 11 pays de l'Union Européenne. Les données ont été recueillies de manière prospective et leur collecte a débuté entre mars et juillet 2011 ; la durée d'inclusion était de 12 mois, sauf pour la France où elle dura 6 mois. Les régions qui ont participé à l'étude sont les suivantes : Flandres (Belgique) ; région Est (Danemark) ; Estonie ; Bourgogne, Nord et Ile-de-France (France) ; Hesse et Saarland (Allemagne) ; Emilia-Romagna, Lazio et Marche (Italie) ; régions Est et Centre (Pays-Bas) ; Wielkopolska (Pologne) ; régions du Nord et de Lisbonne (Portugal), East Midlands, Nord, Yorkshire et Humber (Royaume-Uni) ; et région de Stockholm (Suède) (annexe 2).

Deux questionnaires, développés par le groupe de travail EPICE, étaient utilisés dans chaque région : un premier questionnaire collectait les données individuelles néonatales à partir des dossiers médicaux et obstétricaux. Le second recueillait les caractéristiques et les pratiques de 135 unités de soins parmi les 266 participant au projet EPICE (les unités qui accueillaient moins de 10 naissances de grands prématurés par an n'étaient pas incluses).

## II. Population étudiée

Nous avons choisi d'étudier la population des nouveau-nés vivants à 5 ans, nés entre 24 SA et 27+6 SA étant donné le faible effectif de nouveau-nés nés avant 24 SA ainsi que la mortalité élevée dans cette population ; et un risque plus faible de DBP et de séquelles neurologiques après 27+6 SA (2). C'est également dans la population des enfants nés avant 28 SA qu'une évaluation neurodéveloppementale par le QI et le MABC-2 a été réalisée.

## III. Éthique

Les comités d'éthique de chaque région approuvaient ce projet ainsi que le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

## IV. Définition des variables étudiées

### A. Caractéristiques néonatales

L'âge gestationnel était déterminé par la date des dernières règles maternelles 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>e</sup> percentile sur les courbes de croissance fœtale.

La naissance « inborn » correspondait à une naissance dans l'unité assurant la prise en charge de l'enfant durant les 48 premières heures de vie.

Les variables pré-éclampsie, éclampsie et HELLP syndrome étaient regroupées sous l'entité « eclampsia ».

La rupture prématurée des membranes était définie comme une rupture plus de 12h avant le début du travail.

La corticothérapie anténatale était définie par au moins une injection intramusculaire de bétaméthasone chez la maman.

Un score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie correspondait à une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine.

La ventilation mécanique regroupait tous les types de ventilation invasive (ex : VAC, HFO...).

La nécessité d'un traitement par AINS pour fermeture du canal artériel regroupait les traitements par indométacine et ibuprofène.

La corticothérapie postnatale était définie par l'usage de corticoïdes pour toute raison confondue.

Les variables HIV grade III ou IV et leucomalacie périventriculaire étaient regroupées sous le terme « severebrainlesions ».

La survenue d'une entérocolite ulcéronécrosante correspondait à un épisode digestif aigu s'accompagnant d'un syndrome inflammatoire biologique.

Les infections néonatales précoces étaient définies par l'association de facteurs de risque ante- et périnataux avec une symptomatologie clinique et au moins un prélèvement microbiologique positif dans les 72 premières heures de vie. Les infections néonatales tardives survenaient quant à elles plus de 72h après la naissance.

La dysplasie bronchopulmonaire était appréciée selon le statut respiratoire à 36 SA (support respiratoire et FiO2).

Les variables HIV grade III ou IV, leucomalacie périventriculaire, entérocolite ulcéronécrosante chirurgicale et ROP grade  $\geq 3$  étaient regroupées sous une même variable qui s'appelait « anymorb ».

## B. Corticothérapie postnatale

Il s'agissait de la variable d'exposition.

*Analyse principale :*

L'exposition à la corticothérapie postnatale était définie selon 4 catégories :

- Pas d'exposition à la corticothérapie postnatale (population de référence),
- Enfants ayant reçu une corticothérapie systémique,
- Enfants ayant reçu une corticothérapie inhalée,
- Enfants ayant reçu une corticothérapie systémique et inhalée.

Concernant la corticothérapie par voie systémique, les molécules utilisées étaient la dexaméthasone, la bétaméthasone, l'hydrocortisone, ou un usage mixte.

Pour ce qui est de la corticothérapie inhalée, en revanche, nous avons juste l'information suivante : « utilisation de corticostéroïdes inhalés : oui/non ».

*Analyse de sensibilité :*

Notre analyse de sensibilité s'intéressait aux 4 catégories précédentes avec la particularité pour la corticothérapie systémique de ne prendre en compte que les patients ayant reçu de la bétaméthasone ou de la dexaméthasone, au vu des résultats encourageants de l'hydrocortisone sur le neurodéveloppement.

### C. Neurodéveloppement

Le neurodéveloppement était évalué à cinq ans d'âge corrigé selon deux domaines importants du développement : le développement moteur et le développement cognitif.

Le développement moteur était analysé chez tous les enfants par la présence ou non d'une paralysie cérébrale rapportée par les parents (sauf pour la France où le diagnostic était établi par un médecin), et par le score MABC-2.

Le développement cognitif, quant à lui, était évalué par le score ASQ modifié (pour tous les pays sauf pour la France) ainsi que le QI d'après le test WPPSI.

#### *MABC-2 :*

Cet outil se compose d'un test et d'un questionnaire.

Le test évalue la motricité globale et la motricité fine dans trois domaines : dextérité manuelle (3 épreuves), capacité à viser et attraper (2 épreuves) et équilibre (3 épreuves). Une note pour chacun des trois domaines est fournie ainsi qu'une note totale reflétant la performance motrice globale de l'enfant.

Les normes utilisées pour ce test sont celles du Royaume-Uni étant donné qu'il n'y a pas de normes disponibles dans tous les pays.

Le score était considéré comme normal s'il était supérieur au 16<sup>e</sup> percentile, à risque si compris entre le 6<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> percentile, anormal si inférieur ou égal au 5<sup>e</sup> percentile.

Un exemplaire du test MABC-2 est joint en annexe 3.

### *ASQ :*

Ce questionnaire est composé de 30 items répartis en 5 catégories : la communication, la motricité globale, la motricité fine, la résolution de problèmes et les aptitudes individuelles ou sociales. Chaque réponse obtient un score 10 pour « oui », 5 pour « parfois » et 0 pour « pas encore » en fonction de ce que l'enfant est capable de faire ou non.

Pour notre étude, nous utilisons une version modifiée de l'ASQ en s'intéressant aux deux catégories suivantes : communication et résolution de problèmes, avec 9 questions dans chaque partie, soit un score maximal possible de 180 points.

Nous avons comparé les résultats de l'ASQ de manière quantitative.

Un exemplaire de l'ASQ utilisé est fourni en annexe 4.

### *WPPSI :*

Les normes de QI étant différentes selon les pays, un ajustement sur le pays était nécessaire.

Le développement cognitif était considéré normal si le QI était supérieur à  $-1DS$  soit  $\geq 85$  points ; il y avait une légère altération du développement cognitif si le QI était compris entre  $-1$  et  $-2 DS$  soit entre 70 et 84 points ; altération modérée si le QI était compris entre  $-2$  et  $-3 DS$  soit entre 55 et 69 points et enfin il y avait une altération sévère du développement cognitif si le QI était inférieur à  $-3 DS$  soit  $\leq 54$  points.

Le QI a été comparé entre les patients ayant reçu une corticothérapie systémique vs ceux n'en ayant pas reçu, en raison d'un trop grand nombre de données manquantes concernant la corticothérapie inhalée pour cette variable.

## V. Analyses statistiques

Nous avons utilisé la méthode des graphes acycliques dirigés (DAG) pour établir des liens entre le neurodéveloppement, la corticothérapie postnatale et leurs facteurs de confusion (Figure 2).

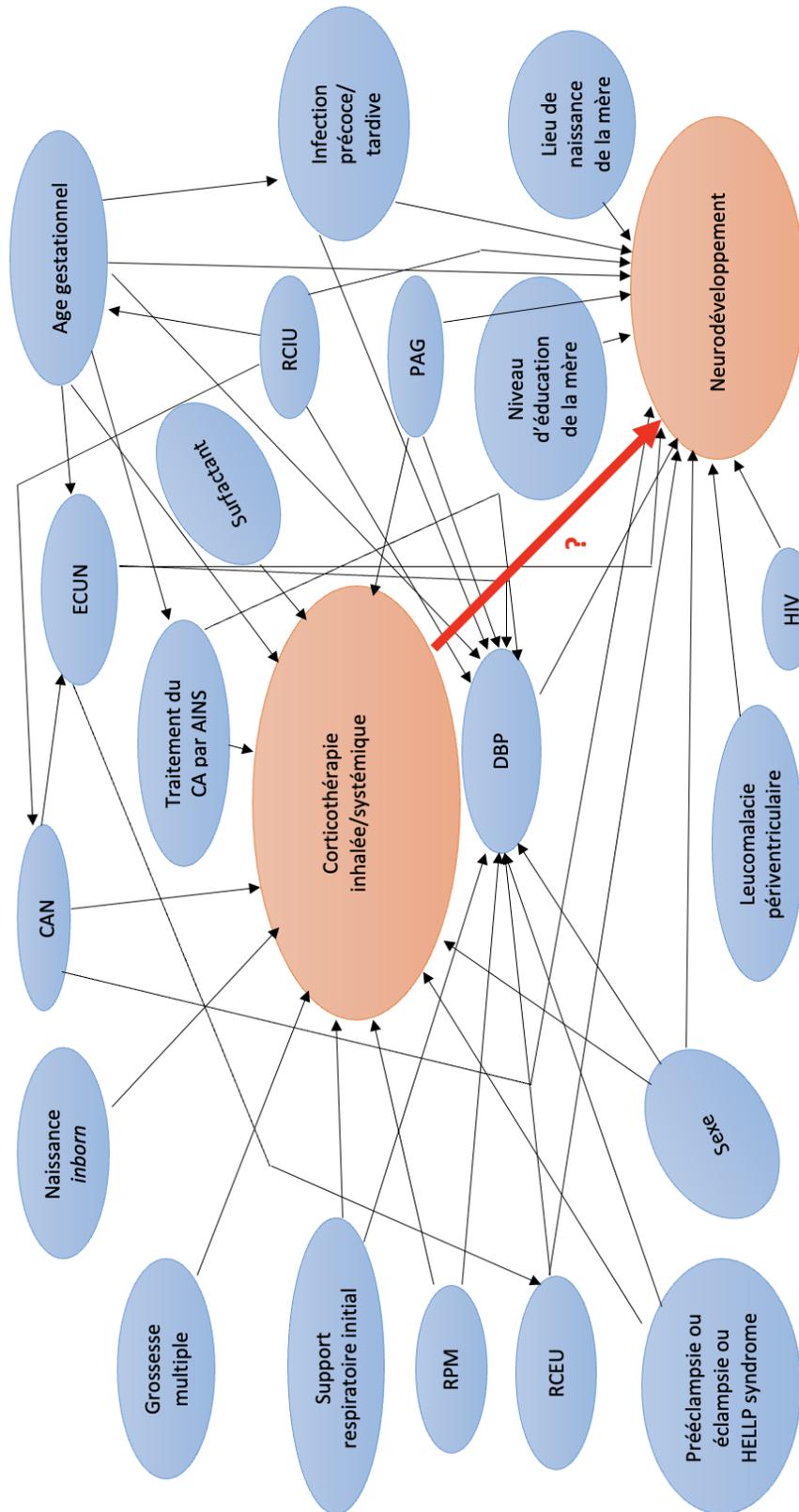


Figure 2 : DAG ayant permis la sélection des facteurs de confusion

Les variables qualitatives (paralysie cérébrale, MABC-2, QI) ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages.

Les variables quantitatives (ASQ) ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non gaussienne.

La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La paralysie cérébrale à 5 ans a été comparée selon l'exposition aux corticoïdes par un modèle linéaire mixte généralisé (distribution binomiale et fonction de lien logit) avec l'unité d'hospitalisation comme effet aléatoire afin de tenir compte de la corrélation entre les enfants d'un même centre.

Les scores au test moteur MABC-2 et au test WPPSI ont été comparés selon l'exposition aux corticoïdes par un modèle linéaire mixte généralisé (distribution multinomiale et fonction de lien logit cumulatif) avec l'unité d'hospitalisation comme effet aléatoire. Le score au test WPPSI a été analysé en regroupant les modalités « modéré » et « sévère » pour cause d'effectifs insuffisants dans la modalité « sévère ». Les risques relatifs avec leurs intervalles de confiance à 95% ont été exprimés comme taille d'effet en comparant chaque groupe de corticothérapie (systémique, inhalée et systémique + inhalée) par rapport au groupe sans corticothérapie postnatale.

Le score ASQ ayant une distribution asymétrique, il a été comparé globalement entre les 4 groupes de corticothérapie par un test de Kruskal-Wallis. En cas de différence significative, des tests post hoc (tests de Mann-Whitney) ont été réalisés entre le groupe sans corticothérapie postnatale et chaque groupe de corticothérapie. Lors de l'ajustement, une ANCOVA non paramétrique a été réalisée ainsi que des contrasts linéaires en cas de test global significatif.

Toutes les analyses ont été ajustées sur les facteurs de confusion du devenir neurosensoriel prédéfinis : l'âge gestationnel, le sexe, la variable petit pour l'âge gestationnel, la corticothérapie anténatale, la ventilation mécanique, la dysplasie bronchopulmonaire et la variable composite HIV III-IV/leucomalacie périventriculaire/ECUN chirurgicale/ROP grade  $\geq 3$ .

Les données manquantes ont été imputées sous l'hypothèse « missing at random » en utilisant la méthode des équations chaînées avec  $m=20$  imputations. Les variables quantitatives ont été imputées par la méthode « predictive mean matching method » et les variables qualitatives par des modèles de régression logistique (binomial, ordinale ou multinomial selon le nombre et ordre des modalités). La procédure d'imputation a été réalisée en utilisant les caractéristiques de baseline. Concernant les outcomes, seule la paralysie cérébrale a été imputée car le taux de données manquantes était inférieur à 30%. Les estimations obtenues dans chaque jeu de données imputé ont été combinées à l'aide des règles de Rubin. Quatre imputations multiples ont été réalisées : une pour la paralysie cérébrale en gardant l'ensemble de la population (outcome imputé), une pour le test moteur MABC-2, une pour le test WPPSI et une pour l'ASQ en gardant, respectivement pour ces 3 outcomes, les patients pour lesquels le test était renseigné (outcome non imputé en raison du nombre important de données manquantes).

Une analyse de sensibilité a été réalisée en excluant les patients ayant reçu une corticothérapie systémique autre que la bétaméthasone et la dexaméthasone, en excluant donc les enfants ayant reçu de l'hydrocortisone. Nous avons choisi de réaliser cette analyse car il n'y a pas d'altération du neurodéveloppement connu avec l'usage

d'hydrocortisone. Les patients dont le traitement par corticothérapie n'était pas renseigné n'ont pas été imputés pour cette analyse.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

## RESULTATS

### I. Description de la population

D'avril 2011 à juin 2012, 10 329 grands prématurés étaient inclus dans la cohorte EPICE. Parmi eux, 2 692 décédaient avant l'admission dans le service de néonatalogie. Chez les survivants, 2 130 enfants étaient nés entre 24 et 27+6 SA et 1 621 étaient vivants à 5 ans. 10 enfants étaient exclus pour données manquantes.

Parmi les 1 611 enfants inclus, 337 enfants avaient reçu une corticothérapie systémique pour la prévention ou le traitement de la DBP (22.4%), 106 avaient reçu une corticothérapie inhalée (7.1%) et 108 avaient bénéficié d'une corticothérapie systémique et inhalée (7.2%).

Parmi les 1 611 patients nés entre 24 et 27+6 SA et vivants à 5 ans, nous disposions d'informations de suivi à 5 ans pour 1 002 d'entre eux (62.2%), avec un total de 802 patients ayant eu un test MABC-2 (49.8%), 827 patients ayant eu un test de QI (51.3%) et 714 enfants ayant eu un test ASQ (44.3%). Concernant la paralysie cérébrale, nous disposions de données pour 1 164 enfants (72.3%) étant donné que si l'information n'était pas disponible à 5 ans, nous prenions en compte le résultat à 2 ans (Figure 3).

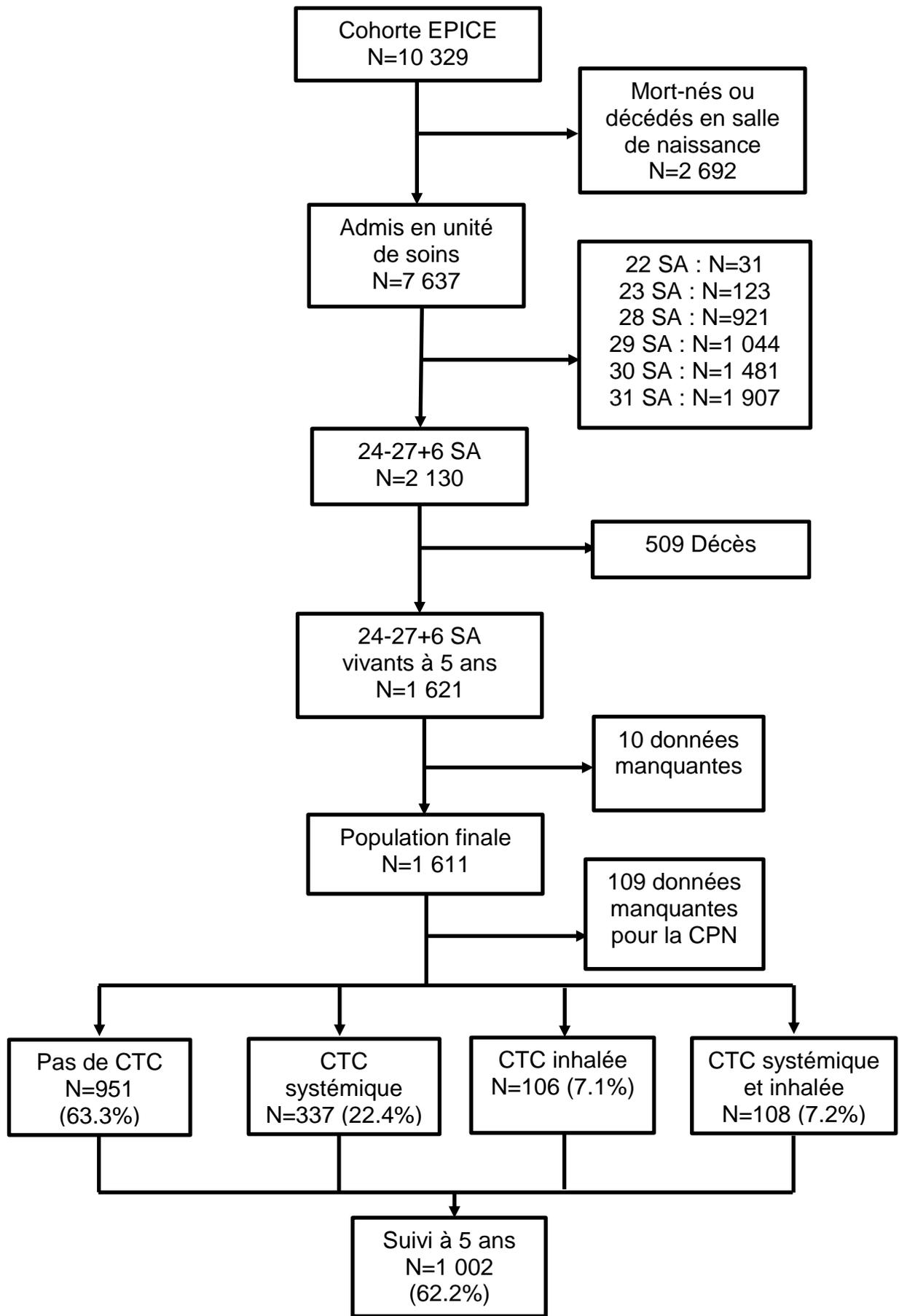


Figure 3 : Diagramme de flux

Le tableau 1 reprend les principales caractéristiques de notre population en fonction de leur exposition ou non à une corticothérapie postnatale. L'âge moyen de notre population d'étude était de 26,4 SA.

Tableau 1 : Description de la population en fonction de son exposition à la corticothérapie postnatale.

	Pas de CTC		CTC systémique		CTC inhalée		CTC systémique et inhalée	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Age gestationnel								
- 24-25 SA	208/951	21.9	158/337	46.9	36/106	34.0	53/108	49.1
- 26-27 SA	743/951	78.1	179/337	53.1	70/106	66.0	55/108	50.9
Sexe masculin	466/951	49.0	205/337	60.8	52/106	49.1	69/108	63.9
PAG	55/951	5.8	37/337	11.0	9/106	8.5	13/108	12.0
Grossesse multiple								
- Pas de décès à 5 ans	224/951	23.6	70/337	20.8	13/106	12.3	14/108	13.0
- Décès à 5 ans	58/951	6.1	31/337	9.2	3/106	2.8	10/108	9.3
Naissance <i>inborn</i>	859/951	90.3	296/337	87.8	94/106	88.7	81/108	75.0
Prééclampsie/éclampsie /HELLP syndrome	76/939	8.1	42/332	12.7	15/106	14.2	16/106	15.1
RPM	268/936	28.6	69/332	20.8	37/104	35.6	29/106	27.4
CAN	830/941	88.2	296/335	88.4	97/106	91.5	84/108	77.8
Apgar < 7 à 5 minutes	204/889	22.9	91/298	30.5	34/98	34.7	44/99	44.4
Ventilation mécanique	785/950	82.6	332/337	98.5	80/106	75.5	107/108	99.1
Persistance du CA nécessitant un traitement par AINS	353/950	37.2	176/335	52.5	47/106	44.3	48/108	44.4
CPN	0/950	0.0	337/337	100.0	0/106	0.0	108/108	100.0
HIV grade III ou IV ou leucomalacie périventriculaire	110/948	11.6	60/337	17.8	12/106	11.3	23/108	21.3
ECUN	33/951	3.5	19/337	5.6	1/106	1.0	10/108	9.3
Infection précoce	83/833	10.0	31/296	10.5	11/106	10.4	14/92	15.2
Infection tardive	473/942	50.2	224/335	66.9	46/106	43.4	73/108	67.6
DBP	248/930	26.7	199/335	59.4	36/106	34.0	67/108	62.0
HIV grade III ou IV/leucomalacie périventriculaire/ ECUN chirurgicale et ROP grade $\geq 3$	186/929	20.0	122/335	36.4	25/106	23.6	51/106	48.1

## II. Développement moteur et CPN

### A. Paralyse cérébrale

Dans notre population, la paralysie cérébrale était diagnostiquée chez 7.1% (51/722) des enfants n'ayant pas reçu de corticothérapie, 12.1% (32/264) des enfants ayant reçu une corticothérapie systémique seule, 8.9% (8/90) des enfants ayant reçu une corticothérapie inhalée seule, et 15.9% (14/88) des enfants ayant reçu des corticoïdes à la fois systémiques et inhalés.

Il y avait plus de 400 données manquantes pour ce critère de jugement.

La survenue d'une paralysie cérébrale n'était pas statistiquement différente entre les groupes après imputation ( $p = 0.08$ ), et après ajustement sur les facteurs de confusion ( $p = 0.85$ ) (Tableau 2).

Tableau 2 : Association entre traitement par CPN et présence d'une paralysie cérébrale à 5 ans d'âge corrigé. Catégorie de référence : enfant n'ayant pas reçu de corticothérapie.

		Paralyse cérébrale	
		RR (95% IC)	<i>p value</i>
<b>Sans ajustement</b>	CTC systémique	1.57 (1.00-2.46)	0.08
	CTC inhalée	1.04 (0.46-2.37)	
	CTC systémique et inhalée	1.93 (0.98-3.80)	
<b>Après ajustement*</b>	CTC systémique	1.18 (0.70-1.98)	0.85
	CTC inhalée	1.08 (0.44-2.61)	
	CTC systémique et inhalée	1.19 (0.54-2.59)	

\* Ajustement sur : âge gestationnel, sexe, petit pour l'âge gestationnel, corticothérapie anténatale, ventilation mécanique, dysplasie bronchopulmonaire et variable composite HIV III-IV/leucomalacie périventriculaire/ECUN chirurgicale/ROP grade  $\geq 3$ .

## B. Test MABC-2

Au sein de notre population, 28.0% (143/510) des enfants n'ayant pas reçu de corticoïdes avaient un test MABC-2 anormal, contre 48.6% (85/175) chez les patients ayant reçu une corticothérapie par voie systémique, 39.7% (25/63) chez les patients ayant reçu une corticothérapie inhalée et 55.6% (30/54) chez ceux ayant reçu une corticothérapie systémique et inhalée.

Il y avait environ 50% de données manquantes pour les résultats du test MABC-2.

Il existait une différence statistiquement significative pour le test MABC-2 après imputation ( $p < 0.0001$ ), avec 2.4 fois plus de risque d'avoir un test MABC-2 anormal chez les enfants ayant reçu une corticothérapie systémique, ou systémique et inhalée versus ceux n'en ayant pas reçu. Cette différence n'était pas confirmée après ajustement sur les facteurs de confusion ( $p = 0.1$ ) (Tableau 3).

**Tableau 3 :** Association entre traitement par CPN et résultats au test MABC-2 à 5 ans d'âge corrigé. Catégorie de référence : enfant n'ayant pas reçu de corticothérapie.

		<b>MABC-2</b>	
		RR (95% IC)	<i>p value</i>
<b>Sans ajustement</b>	CTC systémique	2.42 (1.70-3.44)	<0.0001
	CTC inhalée	1.13 (0.63-2.03)	
	CTC systémique et inhalée	2.35 (1.28-4.33)	
<b>Après ajustement*</b>	CTC systémique	1.57 (1.06-2.32)	0.1
	CTC inhalée	0.92 (0.50-1.68)	
	CTC systémique et inhalée	1.39 (0.73-2.65)	

\* Ajustement sur : âge gestationnel, sexe, petit pour l'âge gestationnel, corticothérapie anténatale, ventilation mécanique, dysplasie bronchopulmonaire et variable composite HIV III-IV/leucomalacie périventriculaire/ECUN chirurgicale/ROP grade  $\geq 3$ .

### III. Développement cognitif et CPN

#### A. Quotient intellectuel

Pour rappel, le QI a été comparé entre les patients ayant reçu une corticothérapie systémique et ceux n'en ayant pas reçu, en raison d'un trop grand nombre de données manquantes concernant la corticothérapie inhalée pour cette variable.

Dans notre population, le QI était normal (c'est-à-dire  $\geq 85$ ) chez 71.2% (423/594) des enfants n'ayant pas reçu de corticothérapie et chez 61.1% (165/270) des enfants ayant reçu une corticothérapie par voie systémique.

Il y avait une altération légère du développement cognitif (avec un QI entre 70 et 84) chez 20.0% (119/594) des enfants n'ayant pas reçu de corticothérapie par voie systémique et chez 20.4% (55/270) de ceux qui en avaient reçu.

Enfin, il existait une altération modérée/sévère du développement (QI  $< 70$ ) chez 8.8% (52/594) des enfants n'ayant pas reçu de corticoïdes par voie systémique contre 18.5% (50/270) chez ceux qui en avaient reçu.

Il y avait environ 50% de données manquantes pour les données concernant le QI.

La corticothérapie systémique était, en analyse univariée, associée à un risque augmenté de QI anormal ( $p = 0.0002$ ), avec 1.8 fois plus de risque d'avoir un QI anormal dans le groupe « corticothérapie systémique ». Cette association n'était pas significative en analyse multivariée ( $p = 0.72$ ) (Tableau 4).

**Tableau 4 :** Association entre traitement par corticothérapie systémique et QI à 5 ans d'âge corrigé. Catégorie de référence : enfant n'ayant pas reçu de corticothérapie.

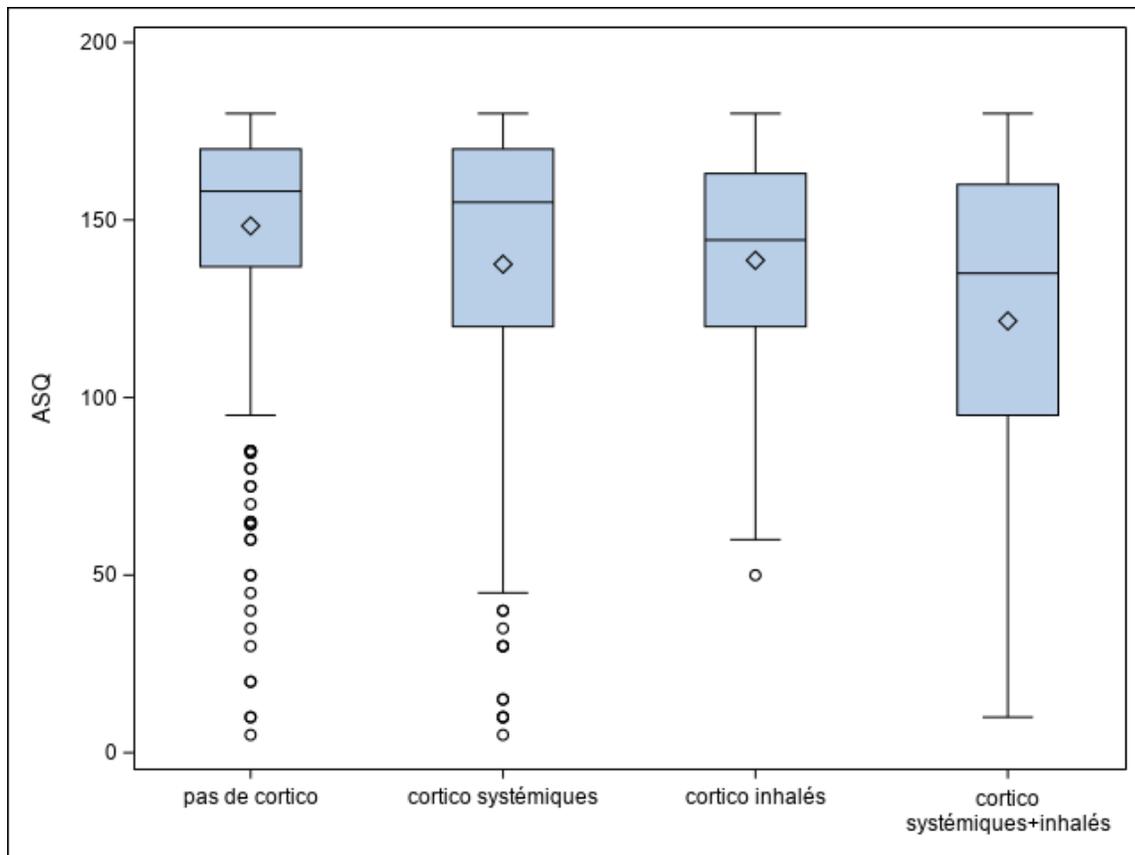
		<b>QI – Test WPPSI</b>	
		RR (95% IC)	<i>p value</i>
<b>Sans ajustement</b>	CTC systémique	1.81 (1.32-2.47)	0.0002
<b>Après ajustement*</b>	CTC systémique	1.07 (0.75-1.51)	0.72

\* Ajustement sur : âge gestationnel, sexe, petit pour l'âge gestationnel, corticothérapie anténatale, ventilation mécanique, dysplasie bronchopulmonaire et variable composite HIV III-IV/leucomalacie périventriculaire/ECUN chirurgicale/ROP grade ≥ 3.

## B. ASQ

**Tableau 5 :** Description de l'ASQ en fonction de l'exposition à la CPN, sans imputation et sans ajustement

	<b>Médiane</b>	<b>Écart interquartile</b>
<b>Pas de CTC</b>	158	(137-170)
<b>CTC systémique</b>	155	(120-170)
<b>CTC inhalée</b>	144	(120-163)
<b>CTC systémique et inhalée</b>	135	(95-160)



**Figure 4 :** Box plot décrivant l'ASQ en fonction de l'exposition à la CPN

Après ajustement et imputation, l'ASQ était statistiquement différent entre les groupes ( $p = 0.004$ ). Les comparaisons 2 à 2 retrouvaient une différence statistiquement significative entre les groupes « pas de corticothérapie » et « corticothérapie inhalée » ( $p = 0.007$ ) (avec en moyenne 71 points de moins à l'ASQ dans le groupe « corticothérapie inhalée ») et entre les groupes « pas de corticothérapie » et « corticothérapie systémique et inhalée » ( $p = 0.006$ ) (85 points de moins en moyenne dans le groupe « corticothérapie systémique et inhalée »).

**Tableau 6 :** Description du neurodéveloppement à 5 ans dans la population et selon l'exposition à la CPN

	<b>Population totale</b>	<b>Pas de CTC</b>	<b>CTC systémique</b>	<b>CTC inhalée</b>	<b>CTC systémique et inhalée</b>	<b><i>p ajusté</i></b>
<b>Paralysie cérébrale</b>	105/1164 (9.0%)	51/722 (7.1%)	32/264 (12.1%)	8/90 (8.9%)	14/88 (15.9%)	0.85
<b>MABC-2 anormal</b>	283/802 (35.3%)	143/510 (28.0%)	85/175 (48.6%)	25/63 (39.7%)	30/54 (55.6%)	0.1
<b>Altération légère du développement cognitif</b>	174/864 (20.1%)	119/594 (20.0%)	55/270 (20.4%)	NA *	NA *	0.72
<b>Altération modérée/sévère du développement cognitif</b>	102/864 (11.8%)	52/594 (8.8%)	50/270 (18.5%)	NA *	NA *	
<b>ASQ médian</b>		158	155	144	135	0.004

\*NA : analyse non réalisable en raison d'un trop grand nombre de données manquantes concernant la corticothérapie inhalée

#### IV. Analyse de sensibilité

Cette analyse a été réalisée en excluant les patients ayant reçu une corticothérapie systémique par hydrocortisone, étant donné qu'il n'y a pas d'altération du neurodéveloppement connu avec l'usage de cette molécule.

##### A. Paralyse cérébrale

Dans notre population, la paralyse cérébrale était diagnostiquée chez 7.1% (51/722) des enfants n'ayant pas reçu de corticothérapie, 10.1% (10/99) des enfants ayant reçu une corticothérapie systémique par bétaméthasone ou dexaméthasone, 8.9% (8/90) des enfants ayant reçu une corticothérapie inhalée seule, et 18.8% (6/32) des enfants ayant reçu des corticoïdes par voie systémique (bétaméthasone ou dexaméthasone) et inhalée. La survenue d'une paralyse cérébrale n'était pas statistiquement différente entre les groupes après imputation, et cela se confirmait après ajustement sur les facteurs de confusion ( $p = 0.93$ ).

##### B. Test MABC-2

28.0% (143/510) des enfants n'ayant pas reçu de corticoïdes avaient un test MABC-2 anormal, contre 62.7% (42/67) chez les patients ayant reçu une corticothérapie par bétaméthasone ou dexaméthasone, 39.7% (25/63) chez les patients ayant reçu une corticothérapie par voie inhalée et 55.0% (11/20) chez ceux ayant reçu une corticothérapie par bétaméthasone ou dexaméthasone et une corticothérapie inhalée.

Il existait une différence statistiquement significative pour le test MABC-2 après imputation et ajustement ( $p = 0.02$ ), avec 2.6 fois plus de risque d'avoir un test MABC-2 anormal chez les enfants ayant reçu une corticothérapie systémique par bétaméthasone ou dexaméthasone versus ceux n'en ayant pas reçu (IC 95% [1.42-4.81]).

### C. Quotient intellectuel

Le QI était normal (c'est-à-dire  $\geq 85$ ) chez 71.3% (418/586) des enfants n'ayant pas reçu de corticothérapie et chez 52.2% (47/90) des enfants ayant reçu une corticothérapie par bétaméthasone ou dexaméthasone par voie systémique.

Il y avait une altération légère du développement cognitif (avec un QI entre 70 et 84) chez 20.0% (117/586) des enfants n'ayant pas reçu de corticothérapie et chez 24.4% (22/90) des enfants qui avaient reçu un traitement par bétaméthasone ou dexaméthasone systémique.

Enfin, il existait une altération modérée/sévère du développement (QI  $< 70$ ) chez 8.7% (51/586) des enfants n'ayant pas reçu de corticoïdes contre 23.3% (21/90) chez ceux qui ont reçu une corticothérapie systémique par bétaméthasone ou dexaméthasone.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant le QI après imputation et ajustement sur les facteurs de confusion ( $p = 0.49$ ).

## D. ASQ

Tableau 7 : Analyse de sensibilité : Description de l'ASQ en fonction de l'exposition à la CPN, sans imputation et sans ajustement

	<b>Médiane</b>	<b>Écart interquartile</b>
<b>Pas de CTC</b>	158	(137-170)
<b>CTC systémique (béta-méthasone ou dexaméthasone)</b>	152	(115-168)
<b>CTC inhalée</b>	144	(120-163)
<b>CTC systémique (béta-méthasone ou dexaméthasone) et inhalée</b>	142	(80-152)

Après imputation et ajustement, l'ASQ était statistiquement différent entre chacun des groupes ( $p = 0.007$ ), avec une différence statistiquement significative entre les groupes « corticothérapie inhalée » et « absence de corticothérapie » ( $p = 0.004$ ) et entre les groupes « corticothérapie systémique et inhalée » et « absence de corticothérapie » ( $p = 0.03$ ).

Cette analyse de sensibilité confirme l'absence d'association dans notre étude entre corticothérapie postnatale et risque de survenue d'une paralysie cérébrale ou anomalies au test du QI.

En revanche, nous avons retrouvé qu'il existait un surrisque d'avoir un test MABC-2 anormal après utilisation d'une corticothérapie systémique par béta-méthasone ou dexaméthasone (RR = 2.6).

Il existait une différence statistiquement significative pour ce qui était des résultats à l'ASQ, en défaveur des groupes « corticothérapie inhalée » et « corticothérapie systémique et inhalée » (Tableau 8).

**Tableau 8 :** Analyse de sensibilité : Description du neurodéveloppement à 5 ans selon l'exposition à la CPN

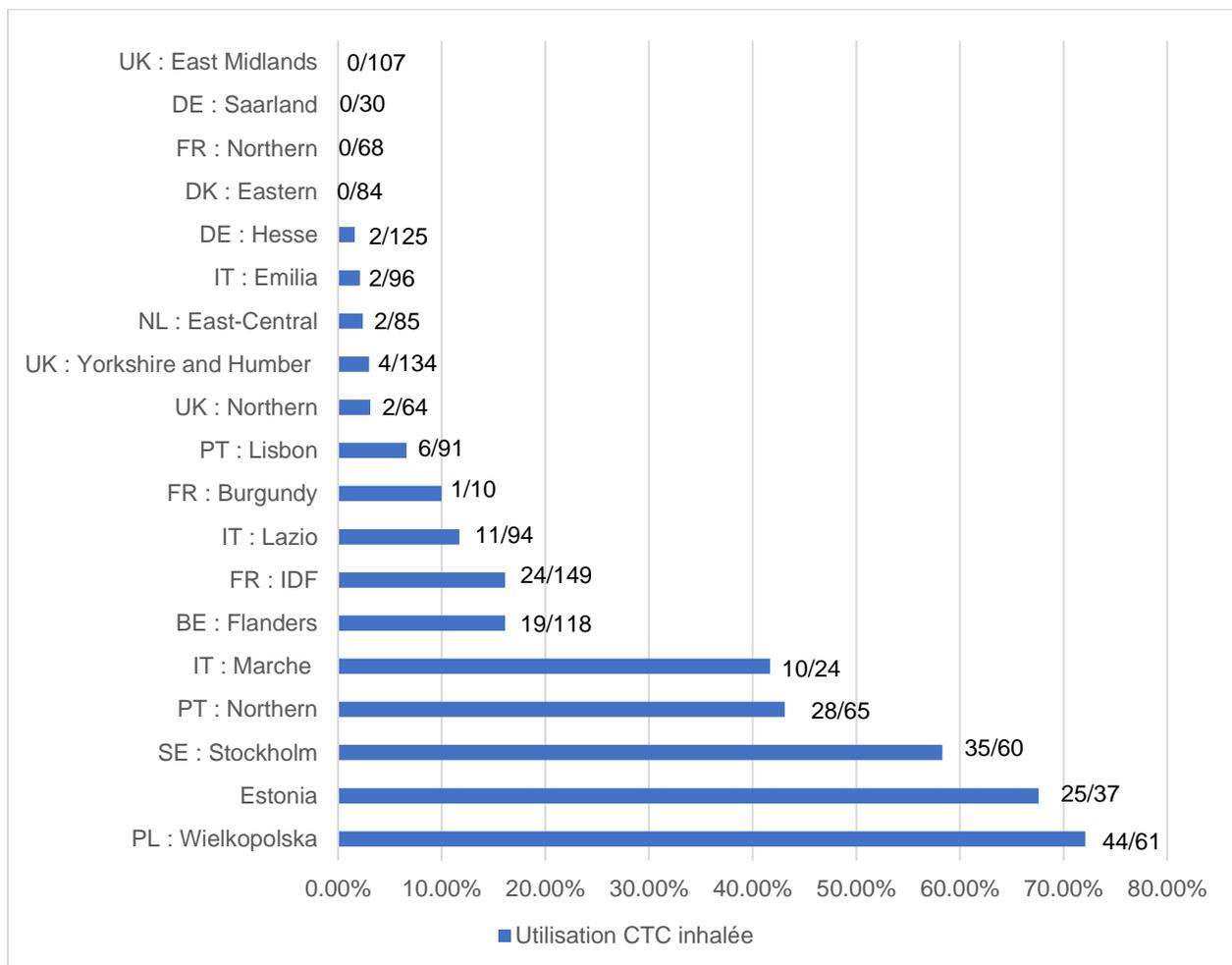
	<b>Population totale</b>	<b>Pas de CTC</b>	<b>CTC systémique</b> (Bétaméthasone ou dexaméthasone)	<b>CTC inhalée</b>	<b>CTC systémique et inhalée</b> (Bétaméthasone ou dexaméthasone)	<b>p ajusté</b>
<b>Paralysie cérébrale</b>	75/943 (8.0%)	51/722 (7.1%)	10/99 (10.1%)	8/90 (8.9%)	6/32 (18.8%)	0.93
<b>MABC-2 anormal</b>	221/660 (33.5%)	143/510 (28.0%)	42/67 (62.7%) RR = 2.6 (1.4-4.8)	25/63 (39.7%) RR = 1.0 (0.5-1.8)	11/20 (55.0%) RR = 1.4 (0.5-3.9)	0.02
<b>Altération légère du développement cognitif</b>	139/676 (20.6%)	117/586 (20.0%)	22/90 (24.4%)	NA *	NA *	0.49
<b>Altération modérée/sévère du développement cognitif</b>	72/676 (10.7%)	51/586 (8.7%)	21/90 (23.3%)	NA *	NA *	
<b>ASQ médian</b>		158	152	144	142	0.007

\*NA : analyse non réalisable en raison d'un trop grand nombre de données manquantes concernant la corticothérapie inhalée

Les résultats de notre analyse de sensibilité étaient donc similaires à ceux de l'analyse principale hormis pour le test MABC-2.

## V. Utilisation de la corticothérapie inhalée en fonction des régions

L'utilisation de la corticothérapie inhalée était très variable en fonction des régions avec certaines régions qui ne l'utilisaient pas du tout (East Midlands au Royaume Uni, Saarland en Allemagne, Nord de France, région Est du Danemark) et d'autres qui l'employaient très régulièrement (région de Stockholm, Estonie et Wielkopolska en Pologne). Il existait des disparités d'utilisation au sein d'un même pays (par exemple, en Italie, avec 41.7% d'utilisation dans la région de Marche contre 2.1% d'utilisation dans la région Emilia ; ou encore au Portugal avec 43.1% d'utilisation dans le Nord contre 6.6% dans la région de Lisbonne) (Figure 5).



**Figure 5 :** Usage des corticoïdes inhalés en fonction des régions

## DISCUSSION

Notre étude nous a permis de comparer le développement moteur et cognitif à 5 ans d'âge corrigé des prématurés nés avant 28 semaines d'aménorrhée selon leur exposition à la corticothérapie postnatale, systémique et/ou inhalée.

Nous avons mis en évidence une association entre corticothérapie postnatale et développement cognitif à 5 ans d'âge corrigé. Il existait notamment une différence pour les résultats à l'ASQ qui était statistiquement significative entre les groupes « pas de corticothérapie » et « corticothérapie inhalée » ainsi qu'entre les groupes « pas de corticothérapie » et « corticothérapie systémique et inhalée ».

En revanche, il n'y avait pas de lien retrouvé entre corticothérapie postnatale et développement moteur après ajustement.

Les résultats de notre analyse de sensibilité étaient semblables avec une différence toutefois pour le test MABC-2. En effet, il existait un surrisque d'avoir un test MABC-2 anormal, c'est-à-dire une atteinte motrice, après utilisation d'une corticothérapie systémique par bétaméthasone ou dexaméthasone.

La dysplasie bronchopulmonaire est elle-même un facteur de risque d'altération du neurodéveloppement, raison pour laquelle nous l'avons pris en compte comme un facteur de confusion dans l'ajustement de nos analyses. Ceci a déjà été démontré dans de nombreuses analyses (14–20) et notamment dans une étude récente de 2023 de Tréluyer *et al.* (62) qui retrouvait que la DBP était associée à des troubles de la coordination, des

difficultés comportementales, un quotient intellectuel plus bas et à la nécessité d'un soutien au développement plus important.

Notre étude présente certaines limites.

Tout d'abord, la cohorte EPICE date des années 2011-2012, les pratiques médicales ont évolué depuis lors, notamment en ce qui concerne l'utilisation des corticoïdes. Par exemple, à cette époque, il y avait peu d'utilisation des corticoïdes inhalés, et la dexaméthasone était le corticoïde systémique le plus couramment utilisé. Les pratiques de ventilation ont également changé, avec une très probable augmentation de l'utilisation de la ventilation non invasive, rendue notamment possible par l'utilisation de la méthode LISA (*Less Invasive Surfactant Administration*), commune en 2023, dont les premières études datent des années 90 (63) mais c'est seulement une vingtaine d'années plus tard que les études sur le sujet étaient plus fréquentes (64–66). La ventilation invasive étant un facteur de risque de dysplasie bronchopulmonaire, l'évolution des pratiques de ventilation est importante à prendre en compte dans la généralisation de résultat d'études sur le devenir respiratoire.

De plus, il y avait un nombre important de données manquantes pour les tests MABC-2 et les mesures du quotient intellectuel. Ces données manquantes ont été imputées mais cela a pu causer un biais de classement. En effet, l'imputation multiple pose l'hypothèse que la population des enfants perdus de vue est comparable à celle des enfants suivis. Or, il est probable que cela ne soit pas le cas, avec le plus souvent le risque que les perdus de vue soient les enfants les plus précaires et les plus à risque.

Un autre facteur crucial lié au développement neurologique des enfants est le niveau socio-culturel de la famille (67). Cependant, dans notre étude, le niveau

d'éducation de la mère, qui est un indicateur important de ce facteur, n'a pas été pris en compte en raison du grand nombre de données manquantes à ce sujet.

Enfin, un autre aspect important qui n'a pas été étudié ici est la date de début et la dose de corticoïdes systémiques administrés. Des méta-analyses antérieures ont montré que ces deux éléments peuvent influencer le développement neurologique, ce qui suggère que l'absence de ces informations dans l'étude actuelle pourrait limiter la portée des conclusions (44,48).

Notre étude présente toutefois de nombreuses forces qui méritent d'être soulignées.

Dans un premier temps, l'effectif important de 1 611 enfants confère à notre étude une robustesse statistique et une puissance accrue pour détecter d'éventuelles associations.

De plus, son caractère multicentrique renforce son caractère généralisable et sa représentativité.

Notre étude s'intéresse au neurodéveloppement à 5 ans d'âge corrigé des prématurés ayant reçu une corticothérapie postnatale. Comparativement à de nombreuses autres études qui se limitent à évaluer le développement neurologique jusqu'à 2 ans d'âge corrigé, notre recherche va plus loin sur les effets à long terme de la corticothérapie.

Par ailleurs, la particularité de notre approche réside dans l'analyse des différents types de corticoïdes, à la fois systémiques et inhalés. Contrairement à une simple comparaison binaire (absence de corticothérapie vs corticothérapie), notre étude compare plusieurs groupes distincts (absence de corticothérapie vs corticothérapie

systemique vs corticothérapie inhalée vs corticothérapie systemique et inhalée). Cette méthodologie permet une exploration approfondie des éventuelles différences d'impact entre ces différentes formes de corticothérapie sur le neurodéveloppement des prématurés.

Quand nous regardons ce que la littérature nous apporte, Esterman *et al.* retrouvaient dans leur étude qu'il existait déjà une altération neurologique précoce (9 à 20 semaines post-terme) chez les enfants recevant une corticothérapie systemique par dexaméthasone (68).

Une première analyse réalisée sur les données de la cohorte EPICE concluait à l'association entre corticothérapie postnatale et anomalies motrices à 2 ans d'âge corrigé, sans incidence retrouvée sur le développement cognitif, quel que soit le groupe de risque de DBP (50). Contrairement à notre étude qui, elle, retrouve plutôt des anomalies au niveau du développement cognitif.

Ces différences de résultats interrogent, d'autant plus qu'ils concernent la même population d'analyse.

Cependant, nous avons utilisé une version modifiée de l'ASQ dans notre étude qui s'intéresse aux 2 catégories suivantes : communication et résolution de problèmes, contrairement à l'ASQ « standard » utilisé dans l'étude de Zayat qui prend en compte toutes les catégories de l'ASQ. Est-ce finalement principalement des anomalies dans ces catégories-là qui sont retrouvées chez les anciens prématurés à 5 ans d'âge corrigé ? De plus, la différence retrouvée pour l'ASQ dans notre étude était en défaveur des groupes « corticothérapie inhalée » et « corticothérapie inhalée et systemique » ; or, la corticothérapie inhalée n'a pas été étudiée dans l'article de 2022.

En outre, nous avons analysé l'ASQ comme une variable continue, et non catégorielle comme Zayat *et al.*, ce qui change la finesse des résultats et qui pose la question de la pertinence clinique de cette différence quantitative à l'ASQ en pratique courante. Malgré tout, nos résultats étaient tout de même concordants puisque notre analyse de sensibilité retrouvait un surrisque d'anomalies motrices après utilisation de bétaméthasone ou dexaméthasone.

Une étude de 2019 qui s'intéressait aux résultats fonctionnels à l'âge scolaire des enfants ayant reçu de petites doses de dexaméthasone pendant l'enfance soulignait qu'il y avait plus d'anomalies motrices, cognitives et comportementales chez ces patients (69).

LeFlore *et al.* en 2011 mettaient en évidence un effet délétère de la corticothérapie postnatale sur le neurodéveloppement entre 18 et 22 mois d'âge corrigé (70).

Enfin, une méta-analyse datant de 2001 retrouvait que l'usage postnatal des corticoïdes était associé à une augmentation des anomalies du neurodéveloppement (71).

Par contre, l'étude de Bassler de 2018 qui s'intéressait à la corticothérapie inhalée montrait que le taux d'anomalies du neurodéveloppement à 2 ans n'était pas différent entre les patients traités par budésonide inhalé et les patients recevant un placebo. Mais la mortalité était augmentée dans le groupe de patients sous corticoïdes inhalés (54).

Concernant l'hydrocortisone, Baud *et al.* (46) avaient montré que de petites doses d'hydrocortisone données précocement n'étaient pas associées à une différence de neurodéveloppement à 2 ans, avec même un meilleur neurodéveloppement retrouvé chez les patients traités nés entre 24 et 25 SA (47).

Une étude récente de 2023 montrait des données rassurantes concernant le développement cognitif à 5 ans après utilisation prophylactique d'hydrocortisone (72).

En 2016, une étude a rapporté que l'usage d'hydrocortisone après 14 jours de vie sur des prématurés sous ventilation mécanique n'avait pas d'effet sur leur neurodéveloppement à 2 ans d'âge corrigé (73).

Ofman *et al* ont conclu à l'absence d'effets neurodéveloppementaux à 22 mois d'âge corrigé chez des enfants ayant reçu un traitement par hydrocortisone à de petites doses et de manière précoce (74).

Rousseau *et al.* ont indiqué dans leur étude de 2021 qu'il n'y avait pas d'impact néfaste de l'hydrocortisone sur la croissance du cerveau mais ils soulignaient la relation entre la gravité de l'évolution néonatale et la croissance cérébrale postnatale des grands prématurés (75).

Notre analyse de sensibilité avait donc du sens devant les résultats encourageants à long terme de l'hydrocortisone : nous nous sommes attachés à analyser les traitements systémiques par bétaméthasone ou dexaméthasone.

Concernant la dexaméthasone, une étude datant de 2014 a montré que, parmi les enfants survivants, la majorité des enfants traités par une faible dose de dexaméthasone présentaient un développement neurologique normal entre 12 et 36 mois (76).

La divergence des éléments retrouvés dans la littérature peut s'expliquer par l'usage de molécules différentes (dans l'étude de Zayat *et al* : pas de prise en compte de la corticothérapie inhalée; hydrocortisone et dexaméthasone dans la méta-analyse de 2001 ; dexaméthasone pour l'étude de LeFlore *et al.* ; budésonide inhalé dans l'étude de Bassler ; hydrocortisone dans l'étude de Baud...) ainsi qu'à des facteurs liés aux

populations étudiées (patients pesant moins de 1000g dans l'étude de LeFlore ; patients nés entre 24 et 29 SA+6 jours dans l'étude de Zayat ; enfants entre 23 et 27 SA+6 jours dans l'étude de Bassler ; nouveau-nés de moins de 28 semaines dans l'étude de Baud...).

Concernant les pratiques d'usage de la corticothérapie inhalée en Europe, celles-ci sont très hétérogènes et il serait intéressant d'en connaître les causes. Un travail avait été réalisé en 2017 concernant la corticothérapie postnatale dans la cohorte EPICE et mettait en évidence que les facteurs néonataux liés à la prescription des corticoïdes n'expliquaient pas à eux seuls les variations de prescription (43). La prescription de corticothérapie inhalée, tout comme la corticothérapie systémique, est hétérogène, et ces variabilités de pratiques ne sont probablement pas expliquées à ce jour uniquement par des caractéristiques individuelles.

## CONCLUSION

Notre étude a mis en évidence une association entre corticothérapie postnatale, systémique et/ou inhalée, utilisée pour la dysplasie bronchopulmonaire et développement cognitif à 5 ans d'âge corrigé, mesuré par l'ASQ, chez les prématurés de moins de 28 semaines.

En revanche, il n'y avait pas de lien retrouvé entre corticothérapie postnatale et développement moteur à 5 ans, quand on ne différenciait pas le type de corticoïde systémique utilisé.

Il y avait une différence de développement moteur en faveur du groupe n'ayant pas reçu de CPN uniquement quand les corticoïdes inclus étaient la dexaméthasone ou la bétaméthasone, excluant l'hydrocortisone seule.

Concernant l'usage de la corticothérapie inhalée en Europe, il existait une hétérogénéité de prescription entre les régions et parfois même au sein d'un même pays.

Il serait intéressant de réaliser de nouvelles études étudiant le neurodéveloppement à 5 ans après utilisation de corticoïdes postnataux mais aussi d'évaluer le neurodéveloppement à plus long terme (jusqu'à l'adolescence par exemple), afin d'envisager de nouvelles recommandations concernant l'usage des corticoïdes en période postnatale.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 1 avr 2016;21(2):74-9.
2. Ancel PY, Goffinet F, and the EPIPAGE-2 Writing Group. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 1 mars 2015;169(3):230-8.
3. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 16 févr 1967;276(7):357-68.
4. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* oct 1988;82(4):527-32.
5. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* juin 2001;163(7):1723-9.
6. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a Physiologic Definition on Bronchopulmonary Dysplasia Rates. *Pediatrics.* 1 nov 2004;114(5):1305-11.
7. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, et al. Revisiting the Definition of Bronchopulmonary Dysplasia: Effect of Changing Panoply of Respiratory Support for Preterm Neonates. *JAMA Pediatr.* 1 mars 2017;171(3):271-9.
8. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2019;200(6):751-9.
9. Dassios T, Williams E, Hickey A, Bhat R, Greenough A. Mortality after 36 weeks postmenstrual age of extremely preterm infants in neonatal care: The impact of growth impairment and bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev.* 1 août 2022;171:105618.
10. Murki S, Vardhelli V, Deshabhotla S, Sharma D, Pawale D, Kulkarni D, et al. Predictors of length of hospital stay among preterm infants admitted to neonatal intensive care unit: Data from a multicentre collaborative network from India (INNC: Indian National Neonatal Collaborative). *J Paediatr Child Health.* 2020;56(10):1584-9.
11. Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, Kourembanas S, Austin ED, Koestenberger M. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* févr 2021;89(3):446-55.
12. Doyle LW, Anderson PJ. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia.

Semin Fetal Neonatal Med. 1 déc 2009;14(6):391-5.

13. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Subjects and Lung Function in Late Adolescence. *Pediatrics*. 1 juill 2006;118(1):108-13.
14. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton SE, Lewis BA, Klein N, et al. Developmental Sequelae in Preterm Infants Having a Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia: Analysis Using a Severity-Based Classification System. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1 nov 2007;161(11):1082-7.
15. Gou X, Yang L, Pan L, Xiao D. Association between bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy in children: a meta-analysis. *BMJ Open*. 1 sept 2018;8(9):e020735.
16. Malavolti AM, Bassler D, Arlettaz-Mieth R, Faldella G, Latal B, Natalucci G. Bronchopulmonary dysplasia—impact of severity and timing of diagnosis on neurodevelopment of preterm infants: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatr Open*. 1 janv 2018;2(1):e000165.
17. Grelli KN, Keller RL, Rogers EE, Partridge JC, Xu D, Barkovich AJ, et al. Bronchopulmonary dysplasia precursors influence risk of white matter injury and adverse neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatr Res*. août 2021;90(2):359-65.
18. Jeng SF, Hsu CH, Tsao PN, Chou HC, Lee WT, Kao HA, et al. Bronchopulmonary dysplasia predicts adverse developmental and clinical outcomes in very-low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol*. janv 2008;50(1):51-7.
19. Gao S, Zhang X, Du W, Zhou X, Xi Y, Ju R. Systematic review and meta-analysis: the effect of bronchopulmonary dysplasia on neurodevelopment in very low birth weight premature infants. *Transl Pediatr*. nov 2021;10(11):3023033-3023033.
20. Tréluyer L, Jarreau PH, Marchand-Martin L, Benhammou V, Nuytten A, Berquin P, et al. Bronchopulmonary Dysplasia and Risk of Developmental Delay: An EPIPAGE-2 Cohort Study. *Neonatology*. 2022;119(1):124-8.
21. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 8 sept 2015;314(10):1039-51.
22. Group TE. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr*. 2010;99(7):978-92.
23. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts

in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 4 déc 2012;345:e7976.

24. Mullassery D, Smith NP. Lung development. *Semin Pediatr Surg*. 1 août 2015;24(4):152-5.
25. Hwang JS, Rehan VK. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung*. 1 avr 2018;196(2):129-38.
26. Eriksson L, Haglund B, Odlind V, Altman M, Ewald U, Kieler H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2015;104(3):259-63.
27. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, et al. Familial and Genetic Susceptibility to Major Neonatal Morbidities in Preterm Twins. *Pediatrics*. 1 juin 2006;117(6):1901-6.
28. Mandell EW, Kratimenos P, Abman SH, Steinhorn RH. Drugs for the Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*. 1 juin 2019;46(2):291-310.
29. Dumpa V, Bhandari V. Surfactant, steroids and non-invasive ventilation in the prevention of BPD. *Semin Perinatol*. 1 nov 2018;42(7):444-52.
30. Taha D, Kirkby S, Nawab U, Dysart KC, Genen L, Greenspan JS, et al. Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 1 nov 2014;27(16):1698-702.
31. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012
32. Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD. Noninvasive Ventilation With vs Without Early Surfactant to Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 1 août 2015;169(8):731-9.
33. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016
34. Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. Oxygen Saturation Target Range for Extremely Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 1 avr 2015;169(4):332-40.
35. Nair V, Loganathan P, Soraisham AS. Azithromycin and Other Macrolides for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 1 oct 2014;106(4):337-47.

36. Lapcharoensap W, Kan P, Powers RJ, Shaw GM, Stevenson DK, Gould JB, et al. The Relationship of Nosocomial Infection Reduction to Changes in Neonatal Intensive Care Unit Rates of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 1 janv 2017;180:105-109.e1.
37. Villamor-Martínez E, Pierro M, Cavallaro G, Mosca F, Kramer BW, Villamor E. Donor Human Milk Protects against Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* févr 2018;10(2):238.
38. Hair AB, Peluso AM, Hawthorne KM, Perez J, Smith DP, Khan JY, et al. Beyond Necrotizing Enterocolitis Prevention: Improving Outcomes with an Exclusive Human Milk–Based Diet. *Breastfeed Med.* mars 2016;11(2):70-4.
39. Clyman RI, Hills NK, Liebowitz M, Johng S. Relationship between Duration of Infant Exposure to a Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus Shunt and the Risk of Developing Bronchopulmonary Dysplasia or Death Before 36 Weeks. *Am J Perinatol.* janv 2020;37(02):216-23.
40. Doyle LW. Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology.* 2021;118(2):244-51.
41. Filippone M, Nardo D, Bonadies L, Salvadori S, Baraldi E. Update on Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol.* juill 2019;36(S 02):S58-62.
42. Baden M, Bauer CR, Colle E, Klein G, Taeusch HW, Stern L. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* oct 1972;50(4):526-34.
43. Nuytten A, Behal H, Duhamel A, Jarreau PH, Mazela J, Milligan D, et al. Evidence-Based Neonatal Unit Practices and Determinants of Postnatal Corticosteroid-Use in Preterm Births below 30 Weeks GA in Europe. A Population-Based Cohort Study. *PLOS ONE.* 23 janv 2017;12(1):e0170234.
44. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 oct 2017;10:CD001146.
45. Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, Moussawi FE, Nicaise C, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *The Lancet.* 30 avr 2016;387(10030):1827-36.
46. Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C, et al. Association Between Early Low-Dose Hydrocortisone Therapy in Extremely Preterm Neonates and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *JAMA.* 4 avr 2017;317(13):1329-37.

47. Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C. 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.* 1 janv 2019;104(1):F30-5.
48. Doyle LW, Cheong JL, Hay S, Manley BJ, Halliday HL. Late ( $\geq 7$  days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 nov 2021;11:CD001145.
49. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An Update on the Impact of Postnatal Systemic Corticosteroids on Mortality and Cerebral Palsy in Preterm Infants: Effect Modification by Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 1 déc 2014;165(6):1258-60.
50. Zayat N, Truffert P, Drumez E, Duhamel A, Labreuche J, Zemlin M, et al. Systemic Steroids in Preventing Bronchopulmonary Dysplasia (BPD): Neurodevelopmental Outcome According to the Risk of BPD in the EPICE Cohort. *Int J Environ Res Public Health.* 5 mai 2022;19(9):5600.
51. Onland W, Cools F, Kroon A, Rademaker K, Merkus MP, Dijk PH, et al. Effect of Hydrocortisone Therapy Initiated 7 to 14 Days After Birth on Mortality or Bronchopulmonary Dysplasia Among Very Preterm Infants Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 29 janv 2019;321(4):354-63.
52. Shah VS, Ohlsson<sup>a</sup> A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2017
53. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med.* 15 oct 2015;373(16):1497-506.
54. Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Plavka R, Carnielli V, et al. Long-Term Effects of Inhaled Budesonide for Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med.* 11 janv 2018;378(2):148-57.
55. Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late ( $\geq 7$  days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 avr 2012;(4):CD002311.
56. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 oct 2017;10:CD002058.
57. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 oct 2017;10:CD002057.

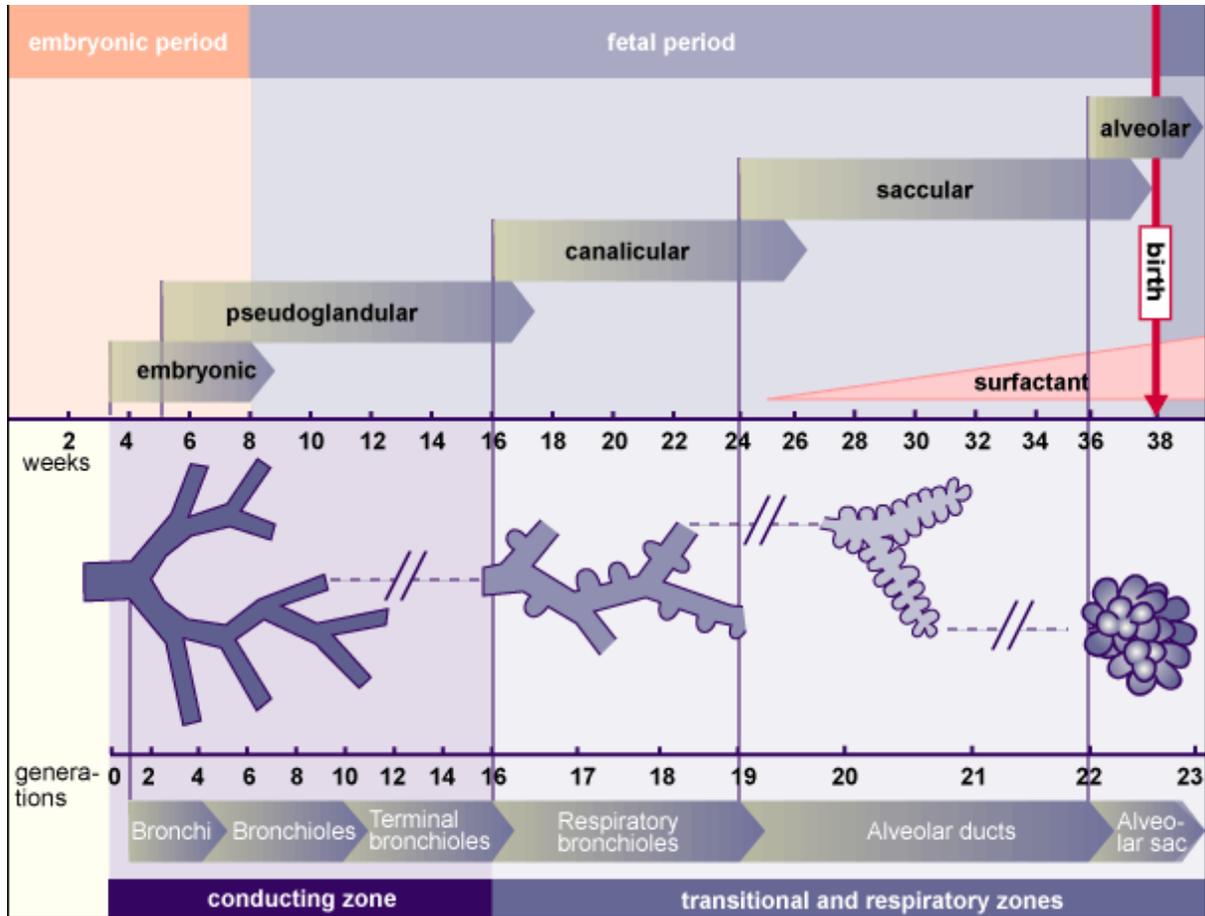
58. Jarreau PH, Fayon M, Baud O, Autret-Leca E, Danan M, de Verdelhan A, et al. Utilisation de la corticothérapie postnatale chez le nouveau-né prématuré dans la prévention et le traitement de la dysplasie bronchopulmonaire : état des lieux et conduite à tenir. *Arch Pédiatrie*. 1 oct 2010;17(10):1480-7.
59. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 7 mars 2023;120(1):3-23.
60. Iacobelli S, Allamèle-Moutama K, Lorrain S, Gouyon B, Gouyon JB, Bonsante F, et al. Postnatal corticosteroid exposure in very preterm infants: A French cohort study. *Front Pharmacol [Internet]*. 2023
61. Zeitlin J, Maier RF, Cuttini M, Aden U, Boerch K, Gadzinowski J, et al. Cohort Profile: Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) very preterm birth cohort. *Int J Epidemiol*. 1 avr 2020;49(2):372-86.
62. Tréluyer L, Nuytten A, Guellec I, Jarreau PH, Benhammou V, Cambonie G, et al. Neurodevelopment and healthcare utilisation at age 5–6 years in bronchopulmonary dysplasia: an EPIPAGE-2 cohort study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed [Internet]*. 22 juin 2023
63. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, et al. [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskr Laeger*. 27 juill 1992;154(31):2136-9.
64. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa AR, Haiden N, et al. Less Invasive Surfactant Administration in Extremely Preterm Infants: Impact on Mortality and Morbidity. *Neonatology*. 22 févr 2013;103(4):252-8.
65. More K, Sakhuja P, Shah PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a meta-narrative review. *JAMA Pediatr*. oct 2014;168(10):901-8.
66. Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, Paoli AGD, Dargaville PA. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2021
67. Fily A, Pierrat V, Delporte V, Breart G, Truffert P, on behalf of the EPIPAGE Nord-Pas-de-Calais Study Group. Factors Associated With Neurodevelopmental Outcome at 2 Years After Very Preterm Birth: The Population-Based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE Cohort. *Pediatrics*. 1 févr 2006;117(2):357-66.
68. Esterman E, Goyen TA, Jani P, Lowe G, Baird J, Maheshwari R, et al. Systemic postnatal corticosteroid use for the prevention of bronchopulmonary dysplasia and its relationship to early neurodevelopment in extremely preterm infants. *World J Pediatr*. 1

juin 2023;19(6):586-94.

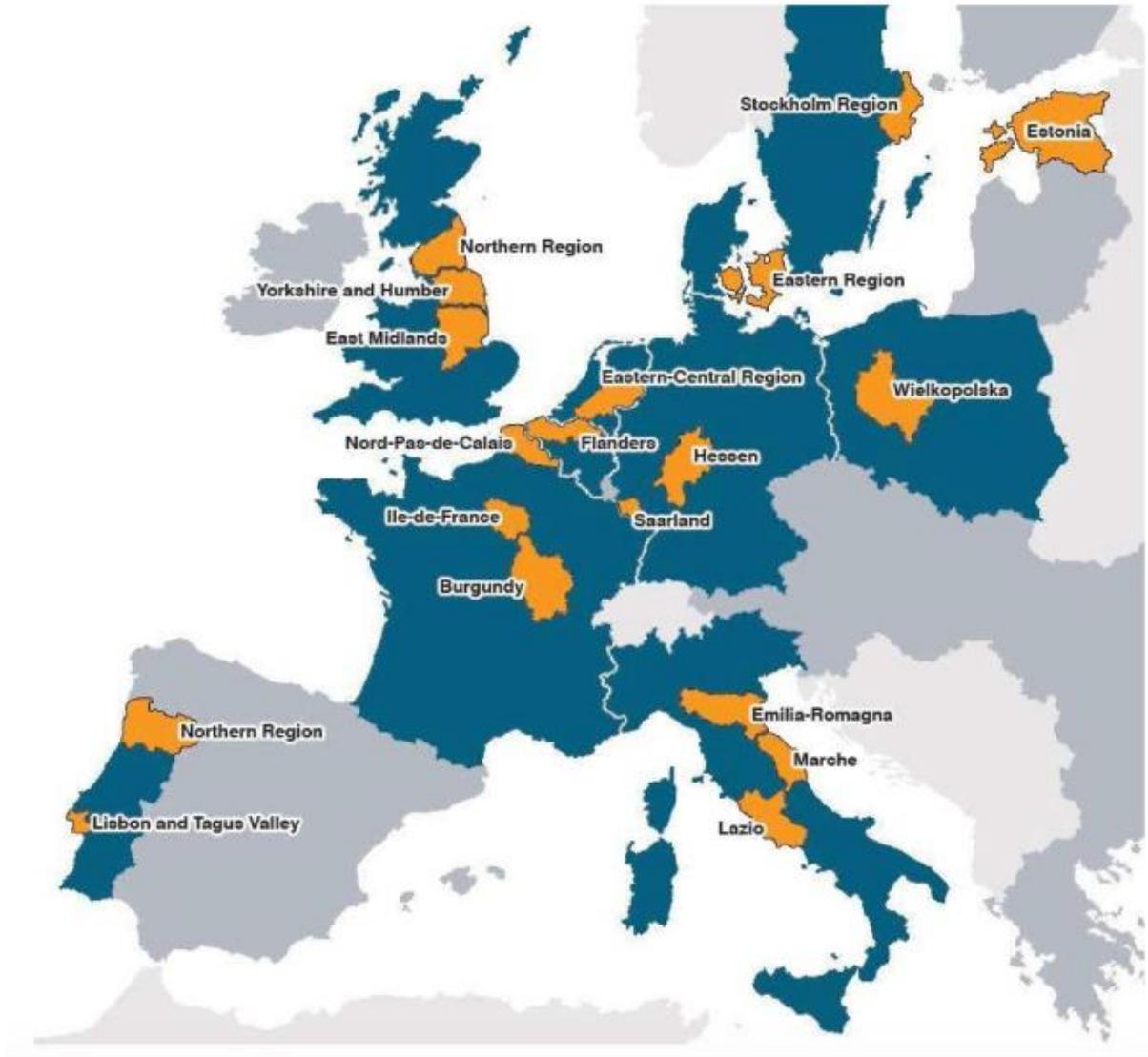
69. Kraft KE, Verhage SE, den Heijer AE, Bos AF. Functional outcome at school age of preterm-born children treated with low-dose dexamethasone in infancy. *Early Hum Dev.* 1 févr 2019;129:16-22.
70. LeFlore JL, Engle WD. Growth and neurodevelopment in extremely low-birth-weight neonates exposed to postnatal steroid therapy. *Am J Perinatol.* sept 2011;28(8):635-42.
71. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr.* 27 févr 2001;1(1):1.
72. Trousson C, Toumazi A, Bourmaud A, Biran V, Baud O. Neurocognitive outcomes at age 5 years after prophylactic hydrocortisone in infants born extremely preterm. *Dev Med Child Neurol.* 2023;65(7):926-32.
73. Renault A, Patkaï J, Dassieu G, El Ayoubi M, Canouï-Poitrine F, Durrmeyer X. Hydrocortisone use in ventilated extremely preterm infants decreased bronchopulmonary dysplasia with no effects on neurodevelopment after two years. *Acta Paediatr.* 2016;105(9):1047-55.
74. Ofman G, Perez M, Farrow KN. Early low-dose hydrocortisone: is the neurodevelopment affected? *J Perinatol.* juin 2018;38(6):636-8.
75. Rousseau C, Guichard M, Saliba E, Morel B, Favrais G. Duration of mechanical ventilation is more critical for brain growth than postnatal hydrocortisone in extremely preterm infants. *Eur J Pediatr.* 1 nov 2021;180(11):3307-15.
76. Hitzert MM, Roescher AM, Bos AF. The Quality of General Movements after Treatment with Low-Dose Dexamethasone in Preterm Infants at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology.* 5 juill 2014;106(3):222-8.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Les stades de maturation pulmonaire



Annexe 2 : Carte des régions participant à la cohorte EPICE  
D'après Zeitlin et al, *International Journal of Epidemiology*, 2020



Annexe 3 : Test MABC-2

 <p><b>DEXTÉRITÉ MANUELLE</b></p>	 <p><b>VISER ET ATTRAPER</b></p>	 <p><b>ÉQUILIBRE STATIQUE ET DYNAMIQUE</b></p>
<p><b>3 À 6 ANS</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Mettre des jetons dans une tirelire</li><li>• Enfiler des cubes</li><li>• Suivre le trajet 1 (forme du trajet modifiée)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Attraper le sac lesté</li><li>• Lancer le sac lesté sur le tapis</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se tenir en équilibre sur une jambe</li><li>• Marcher sur la pointe des pieds</li><li>• Sauter sur les tapis</li></ul>

## Annexe 4 : Ages and Stages Questionnaire (ASQ) – version modifiée

### Your child's communication and problem solving

Please answer the following questions together with your child. Some of the questions involve asking your child to have a go at an activity or task with you. You may wish to come back to this part of the questionnaire later, when it is a good time for you and your child to try the activities.

These questions are about activities children may do. Your child may have already done some of the activities described here, and there may be some your child has not begun doing yet. For each item, please tick the box that indicates whether your child is doing the activity regularly, sometimes, or not yet.

Important Points to Remember:

- Try each activity with your child before marking a response.
- Make completing this questionnaire a game that is fun for you and your child.
- Make sure your child is rested and fed.

#### COMMUNICATION

**3.1 Without your giving help by pointing or repeating directions, does your child follow three directions that are unrelated to one another?**

Yes   Sometimes   Not Yet  
     

Give all three directions before your child starts. For example, you may ask your child to:

"Clap your hands, walk to the door, and sit down."

or

"Give me the pen, open the book, and stand up."

**3.2 Does your child use four- and five-word sentences?**

Yes   Sometimes   Not Yet  
     

For example, does your child say, "I want the car"?

Please write an example: .....

**3.3. When talking about something that already happened, does your child use words that end in "ed," such as "walked", "jumped" or "played"?**

Yes   Sometimes   Not Yet  
     

Ask your child questions, such as:

"How did you get to the store?" ("We walked.")

"What did you do at your friend's house?" ("We played.")

Please write an example: .....

**3.4 Does your child use comparison words, such as heavier, stronger, or shorter?**

Yes  Sometimes  Not Yet

Ask your child questions, such as:

"A car is big, but a bus is \_\_\_\_\_" (bigger);

"A cat is heavy, but a man is \_\_\_\_\_" (heavier);

"A TV is small, but a book is \_\_\_\_\_" (smaller).

Please write an example: .....

**3.5 Does your child answer the following questions:**

Yes  Sometimes  Not Yet

Mark "sometimes" if your child answers only one question

"What do you do when you are hungry?"

Acceptable answers include: "get food", "eat", "ask for something to eat", and "have a snack".

Please write your child's response: .....

"What do you do when you are tired?"

Acceptable answers include: "take a nap", "rest", "go to sleep", "go to bed", "lie down", and "sit down".

Please write your child's response: .....

**3.6 Does your child repeat the sentences shown below back to you, without any mistakes?**

Yes  Sometimes  Not Yet

Read the sentences one at a time. You may repeat each sentence one time.

Mark "yes" if your child repeats both sentences without mistakes or "sometimes" if your child repeats one sentence without mistakes.

"Jane hides her shoes for Maria to find."

"Al read the blue book under his bed."

**3.7 After hearing new words, does your child try to use them in conversation?**

Yes  Sometimes  Not Yet

**3.8 Does your child use at least 5 words to show where things are?**

Yes  Sometimes  Not Yet

For example, does she use words such as "above", "across", "around", "between", "below", "near", "over", and "through"?

3.9 Does your child use words that connect other words such as "and", "but", "because", "if", and "or"?

Yes  Sometimes  Not Yet

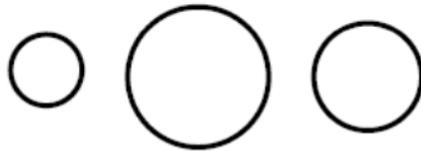
For example, your child says "We could play or take a nap".

### PROBLEM SOLVING

3.10 When asked, "Which circle is the smallest?" does your child point to the smallest circle?

Yes  Sometimes  Not Yet

Ask this question without providing help by pointing, gesturing, or looking at the smallest circle.



3.11 When shown objects and asked, "What color is this?" does your child name five different colors like red, blue, yellow, orange, black, white, or pink?

Yes  Sometimes  Not Yet

Mark "yes" only if your child answers the question correctly using five colors.

3.12 Does your child count up to 15 without making mistakes?

Yes  Sometimes  Not Yet

If so, mark "yes." If your child counts to 12 without making mistakes, mark "sometimes."

3.13 Does your child finish the following sentences using a word that means the opposite of the word that is *italicized*?

Yes  Sometimes  Not Yet

For example: "A rock is *hard*, and a pillow is *soft*."

Please write your child's responses below:

A cow is *big*, and a mouse is \_\_\_\_\_.

Ice is *cold*, and fire is \_\_\_\_\_.

We see stars at *night*, and we see the sun during the \_\_\_\_\_.

When I throw the ball *up*, it comes \_\_\_\_\_.

Mark "yes" if she finishes three of four sentences correctly. Mark "sometimes" if she finishes two of four sentences correctly.

3.14 **Does your child know the names of numbers?**

Yes   Sometimes   Not Yet  
     

Mark "yes" if he identifies the three numbers (3, 1, 2) below.  
Mark "sometimes" if he identifies two numbers.

3   1   2

3.15 **Does your child name at least four letters in her name?**

Yes   Sometimes   Not Yet  
     

Point to the letters and ask, "What letter is this?"  
Point to the letters out of order.

3.16 **Can your child show you her left hand or her left foot?**

Yes   Sometimes   Not Yet  
     

3.17 **Can your child tell you what shape comes next in the pattern?**

Yes   Sometimes   Not Yet  
     

For example you may ask your child, "What comes after car?"



3.18 **Can your child count backwards starting at 10 and ending at 1?**

Yes   Sometimes   Not Yet  
     

Mark "sometimes" if she counts at least 5 numbers backwards in order.

**AUTEUR :**

**Nom : BRUYCHE**

**Prénom : Hélène**

**Date de soutenance :** 13 octobre 2023

**Titre de la thèse : Neurodéveloppement à 5 ans des prématurés ayant reçu une corticothérapie postnatale pour la dysplasie bronchopulmonaire. Étude de cohorte EPICE.**

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement :** Médecine

**DES + FST/option :** Pédiatrie, Néonatalogie

**Mots-clés :** corticothérapie, prématurité, dysplasie bronchopulmonaire, neurodéveloppement, cohorte EPICE

**Contexte :** De nombreuses études ont démontré l'efficacité de la corticothérapie postnatale pour la prévention et le traitement de la dysplasie bronchopulmonaire mais il a été également retrouvé que les corticoïdes utilisés par voie systémique ont de nombreux effets secondaires à court et à long terme, notamment sur le neurodéveloppement. Les corticoïdes inhalés pourraient avoir un impact sur l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire sans augmenter le risque d'altération du neurodéveloppement. Notre objectif était de rechercher une association entre l'exposition à une corticothérapie postnatale et le neurodéveloppement à 5 ans d'âge corrigé.

**Méthode :** Les enfants de la cohorte européenne EPICE nés entre 24 SA et 27+6 SA et vivants à 5 ans étaient inclus. Le développement moteur était évalué grâce à la présence ou non d'une paralysie cérébrale et par le score MABC-2. Le développement cognitif était évalué par le score ASQ et par le QI. L'exposition à la corticothérapie était définie selon 4 catégories : absence de corticothérapie, corticothérapie systémique, corticothérapie inhalée, ou association de corticothérapie systémique et inhalée.

**Résultats :** 1 621 patients étaient inclus dans notre travail. Concernant le développement cognitif, il était retrouvé une différence statistiquement significative entre les groupes pour l'ASQ en faveur des enfants n'ayant pas reçu de corticothérapie postnatale, après ajustement ( $p = 0.004$ ). Nous ne mettions pas en évidence d'association entre corticothérapie postnatale et QI ( $p$  ajusté = 0.72). Concernant le développement moteur, il n'y avait pas de différence significative selon les différentes expositions à la corticothérapie postnatale, que ce soit par la présence d'une paralysie cérébrale ( $p$  ajusté = 0.85), ou sur le score MABC-2 ( $p$  ajusté = 0.1).

**Conclusion :** Notre étude a mis en évidence une association entre corticothérapie postnatale, systémique et/ou inhalée, et développement cognitif à 5 ans d'âge corrigé, mesuré par l'ASQ, chez les prématurés de moins de 28 semaines. En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de différence sur le plan du développement moteur.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT

**Assesseurs :** Madame le Docteur Stéphanie LEJEUNE, Madame le Docteur Gaëlle MAZEAU

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur Alexandra NUYTTEN