



Grande prématurité

Evolutions en France et en région à partir des données EPIPAGE

G Cambonie, L Petit-Jean, C Combes
P Boulot, PY Ancel

Pôle Femme Mère Enfant CHU de Montpellier
INSERM UMR 1153 Paris

Devenir du prématuré

Etude EPIPAGE (1997)



- Origine: peu de recherches en France sur le devenir des prématurés: aucune étude au delà de 2 ans
- Objectif principal: apprécier le devenir des enfants grands prématurés
- Méthode: étude de cohorte
 - personnes qui entre sous observation au même moment pour la même période
 - permet d'analyser les relations entre certains facteurs et les maladies de façon précise

Devenir du prématuré

Etude EPIPAGE 1997



- **Inclusions:**
 - naissances survenues entre 22 et 32 SA ou PN < 1 500 g dans 9 régions de France en 1997
- **Suivi:**
 - 2573 < 33SA
 - 347 33-34 SA
 - 558 à terme
- **Calendrier:**
 - 2 mois après la sortie de l'hôpital, à 9 mois, 1 an, 2, 3 et 4 ans.
 - A 5 ans, examen médical et psychologique

Cohorte prospective nationale EPIPAGE 2

Ance PY Goffinet F JAMA Pediatrics 2014

Population

- 2 205 NN vivants/ mort-nés/ IMG 22–26 SA
- 3 257 NN vivants/ mort-nés/ IMG 27–31 SA
- 1 234 NN vivants/ mort-nés/ IMG 32–34 SA

Où et Quand

Toutes les maternités de 25 régions en France (98% des naissances)
Du 28 mars au 31 décembre 2011

Suivi

Données d'hospitalisation

Questionnaires parentaux (1 an et 2 ans)

5 ans: examen médical, tests psychométriques et questionnaires parentaux (2016)



Données d'hospitalisation

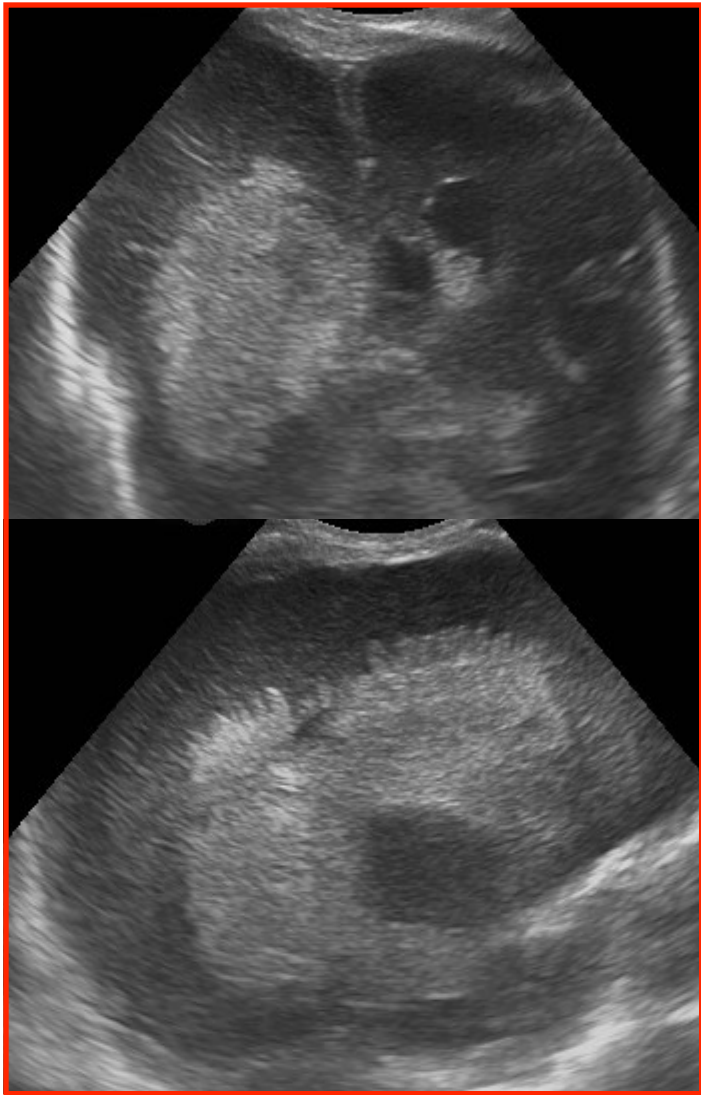
Comparaisons 1997-2011

- Comparaison de la survie et de la survie sans morbidité sévère entre 1997 et 2011
 - enfants nés vivants entre 22 SA et 34 SA
 - dans les 9 réunions ayant participé à EPIPAGE 1997 et EPIPAGE 2
 - Alsace, Franche-Comté
 - Haute-Normandie, Languedoc-Roussillon
 - Lorraine, Midi-Pyrénées
 - Nord-Pas-de-Calais, Pays-de-Loire
 - Paris-Petite-Couronne

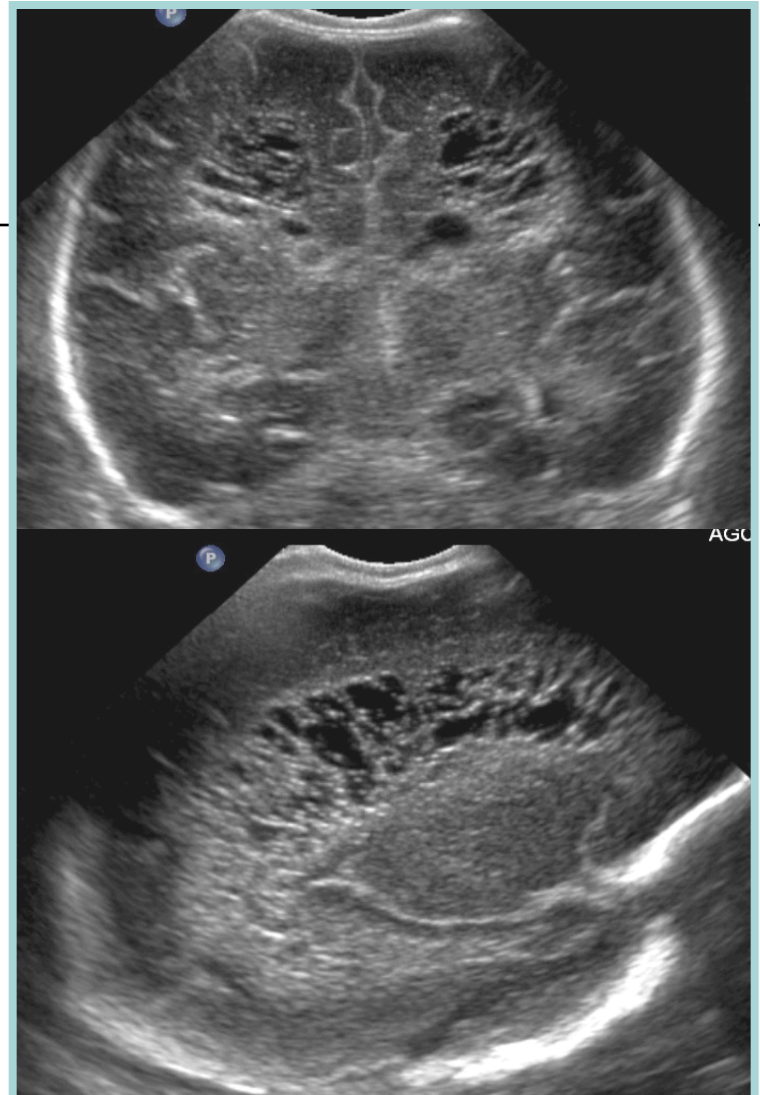


Morbidités sévères

- Respiratoire: dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) sévère: $\text{FiO}_2 > 30\%$ ou VM ou PPC à 36 SAC
- Neurosensorielle: HIV 3-4, LPV 3-4, ROP 3-5
- Digestive: ECUN stade 2-3



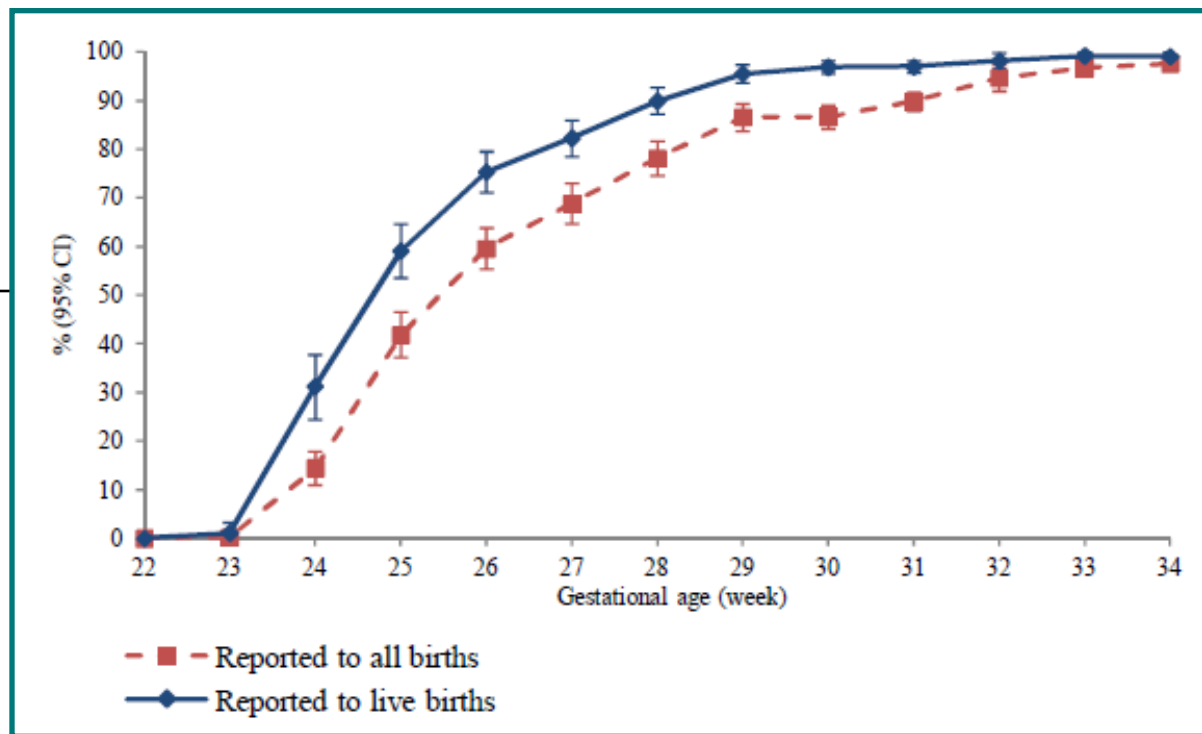
Hémorragie intraventriculaire
grade 4



Leucomalacie périventriculaire
kystique

Survies

EPIPAGE 2



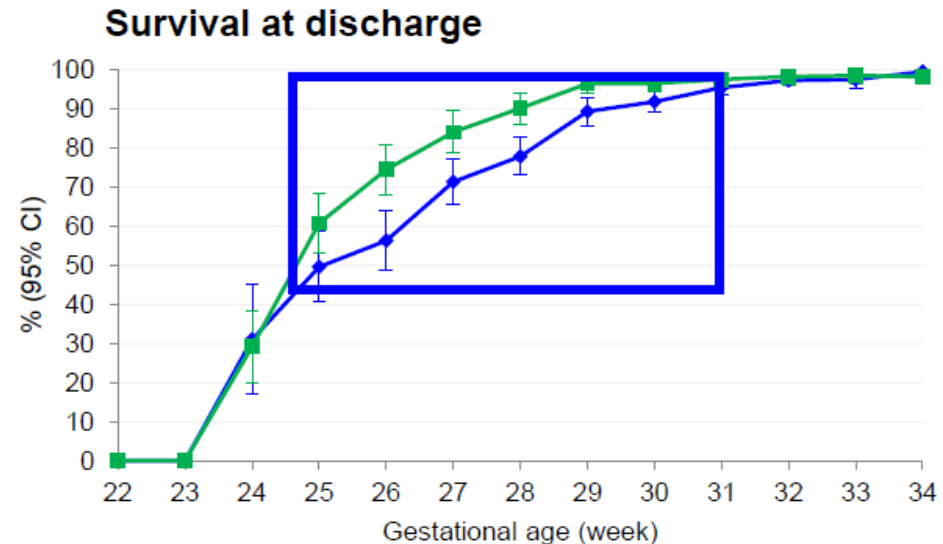
* %
naissances
vivantes

	DC In utero	DC SDN*	DC RNN*	Survie*
22-26 SA (n= 2205)	52.2%	24.1%	23.5%	52.4%
27-31 SA (n= 3257)	10.7%	1.1%	5.4%	93.6%
32-34 SA (n= 1234)	2.3%	0.3%	0.7%	98.9%

Comparaisons 1997-2011

Survie à la sortie de l'hôpital

- Pas de survie à 22-23 SA
- Pas d'amélioration à 24 SA
- Augmentation significative à 25-30 SA
 - 11.2% (-0.5-22.9) à 25 SA
 - **18.1%** (8.2-28.1) à 26 SA
 - **12.8%** (4.8-20.8) à 27 SA
 - **12.3%** (6.1-18.6) à 28 SA
 - 7.1% (2.7-11.5) à 29 SA
 - 4.7% (1.4-8) à 30 SA

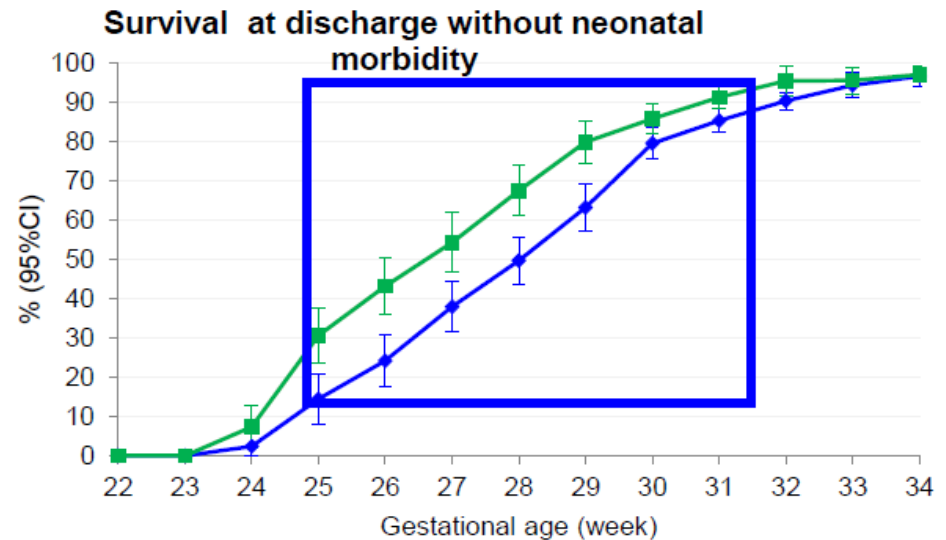


Ancel PY. 2014

Comparaisons 1997-2011

Survie de l'hôpital sans morbidité sévère

- Pas d'amélioration à 24 SA
- Amélioration significative à 25-30 SA
 - 14.1% entre 25 et 29 SA



→ tous les 7 enfants, 1 survit sans morbidité sévère par rapport à 1997

Morbidités chez les survivants

EPIPAGE 2 (2011)

	HIV 1997 2011	LPV 1997 2011	DBP 1997 2011	ROP 1997 2011	ECUN 1997 2011
22-26 SA	12.4% 14.4% p= 0.56	6.8% 3% p= 0.06	47.8% 33.5% p= 0.004	10.8% 6.4% p= 0.11	10.7% 3.8% p= 0.005
27-31 SA	3.3% 4.9% p= 0.03	4.5% 1.6% P< 0.0001	12.4% 8% p= 0.0002	0.4% 0.3% p= 0.72	3.8% 3% p= 0.29
32-34 SA	0.6% 0.2% p= 0.29	1.7% 0.4% p= 0.03	1.2% 0.6% p= 0.23	0% 0% p= 1.00	0.4% 0.8% p= 0.21

Données à 2 ans d'AC

Ancel PY et al. ESPR 2015

- Survivants à 2 ans: **4443**
 - 22-26 SA= 545
 - 27-31 SA= 2709
 - 21-34 SA= 1189

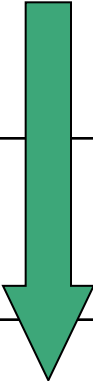
- Participation
 - refus de suivi= 244
 - non réponses= 599
 - questionnaires remplis= **3600 (81%)**
 - médical et parental

IMC

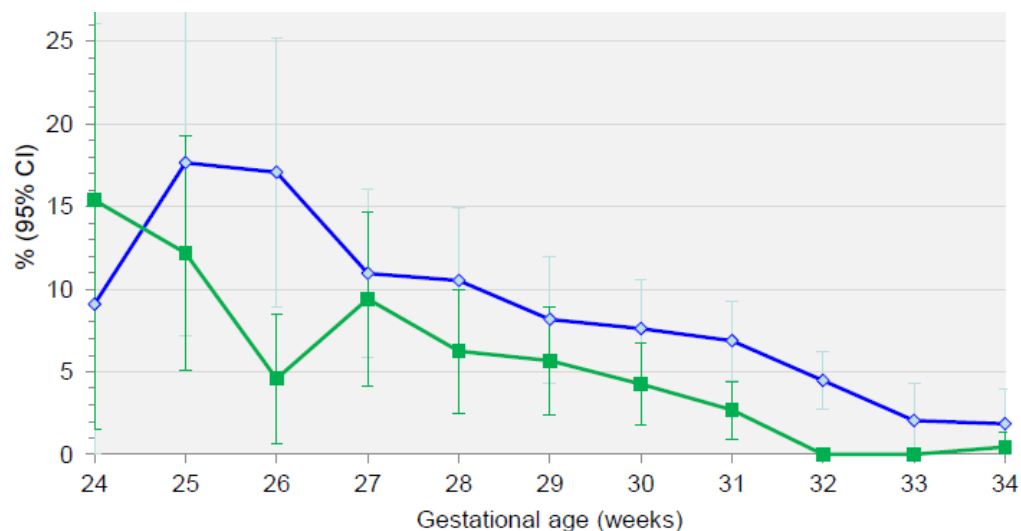
○ Définitions (European cerebral palsy network)

- marche indépendante
- pas de marche indépendante, station assise indépendante
- pas de station assise indépendante

	IMC (%)	Si IMC marche	Si IMC assis	Si IMC ni l'un ni l'autre
23-26 SA	6.9 % (4.3-9.8)	48%	26%	26%
27-31 SA	4.3% (2.4 -7.9)	52%	21%	27%
32-34 SA	1% (0.4-2)	78%	22%	0%



IMC 2 ans 1997-2011



	IMC 1997 (%)	IMC 2011 (%)	p	Survie sans IMC 1997	Survie sans IMC 2011	Diff
23-24 SA	9	15	0.6			
25-26 SA	17	8	0.01	44%	64%	+20%
27-31 SA	8	4	0.001	81%	90%	+9%
32-34 SA	2.5	1	0.004	96.5%	98%	+1.5%

Déficits sensoriels à 2 ans

EPIPAGE 2 (2011)

	Déficit auditif (%)	Surdité Bilatérale (%)	Déficit visuel (%)	Cécité Bilatérale (%)
23-26 SA	1.8 %	1.1%	4%	0.5%
27-31 SA	1.2%	0.3%	2%	0.1%
32-34 SA	1%	0.2%	1.8%	0.1%

Données à 2 ans d'AC

Questionnaires parentaux

- Evaluation du développement psycho-moteur
 - Age and Stages Questionnaire (ASQ)
 - 30 questions/ 5 domaines: motricité globale, motricité fine, communication, résolution pbl, interactions sociales
 - Chaque question 10 pts max/ domaine 60 pts max/ questionnaire 300 pts max
 - ASQ à 2 ans: bien corrélé au QD (test de Brunet-Lézine)
 - ASQ < 220 → prédictif QD ≤ 85 (Se 85%, Sp 72%)
 - ASQ < 185 (- 2DS) → très prédictif QD ≤ 85 (Sp 90%, RV+8)
- Evaluation langage
 - Adaptation française répertoire de MacArthur-Bates
 - Anormal si < 30 mots et absence de combinaison de mots

Flamant C. 2011

Développement global/ Langage

2 ans EPIPAGE 2 (2011)

	ASQ total (score)	ASQ < 220	ASQ < 185 (N= 2.5%)	Retard Langage (N= 10%)
23-26 SA	223 (185-250)	49%	28% X 12	37% X 3.5
27-31 SA	230 (200-255)	39%	18% X 8	22% X 2
32-34 SA	235 (205-260)	36%	12% X 4	16% X 1.5

risques estimés

**Facteurs
associés**

	IMC		ASQ < 185	
	%	p	%	p
Genre		0.52		
filles	4.3		0.002	
garçons	4.9		15.6	
RCIU		0.27	20.2	
non	5.1			< 0.001
oui	3.6		16.5	
			21.2	
HIV		< 0.01		0.003
non	3.9		15.7	
2	4.4		24.6	
4	29.8		27.9	
LPV		< 0.01		0.015
non	4.2		17.7	
oui	34.6		35.1	
DBP		0.03		< 0.001
non	4.1		16.6	
Oui	9.6		21.1	
Statut socio-économique		0.12		< 0.001
I	4.4		15.6	
III	4.2		20.6	
V	9.7		26.5	

Conclusions

Survie plus faible des prématurés extrêmes en France par rapport aux autres registres internationaux

	France 2011 N= 5169	EPIcure 2006 N= 1115	Australie 2005 N= 157	USA 2003-07 N= 4160	Express 2004-07 N= 707	Japon 2005 N= 1303
22 SA	0%	3%	5%	6%	10%	34%
23 SA	1%	19%	22%	26%	52%	54%
24 SA	31%	40%	51%	55%	67%	77%
25 SA	59%	66%	67%	72%	81%	85%
26 SA	75%	77%	82%	84%	85%	90%

Survie et prise en charge anténatale

	22 SA	23 SA	24 SA	25 SA	26 SA
CAN					
EPIPAGE	2%	12%	57%	76%	81%
EPIPURE	42%	65%	86%	88%	86%
USA	13%	53%	85%	86%	86%
EXPRESS	40%	85%	95%	89%	93%
CESARIENNE					
EPIPAGE	9%	5%	14%	34%	60%
EPIPURE	5%	6%	14%	31%	44%
USA	7%	24%	60%	65%	65%
EXPRESS	6%	16%	46%	62%	68%

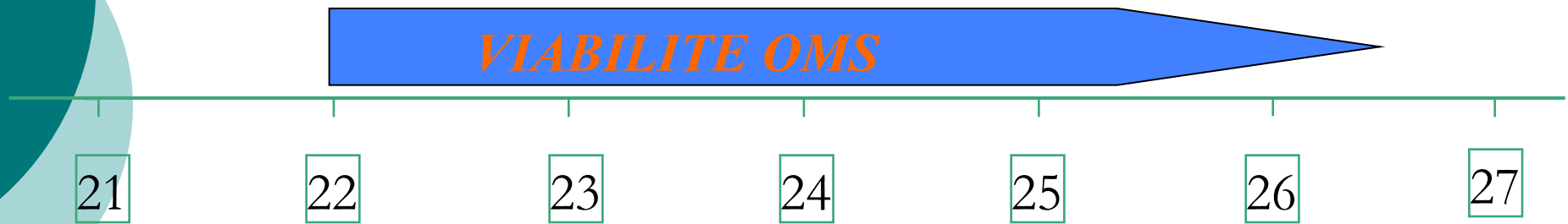
Prise en charge anténatale

Les interrogations persistent

	Express 2004-07 Naissances < 27SA		France 2011 Naissances < 27SA
CAN	87%	Plus d'interventions	65%
Césarienne	50%		37%
Survie	70%	Plus de survie	52%
IMC	7%	Pas plus de séquelles	7%
Déficiences modérée à sévère	27%		NA

Survie et repères éthiques périnataux

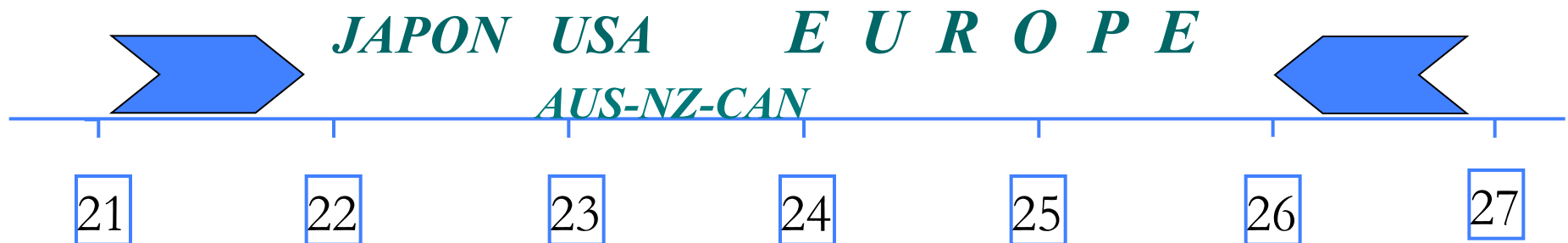
Juridique



Recommandations: application principes éthiques



Zone d'incertitude: influences sociétales et culturelles



France

- Groupe de réflexion sur les aspects éthiques en périnatalogie
- Influences
 - EPIPAGE 1 / EPICure 1
 - Lois 04/03/2002 et 22/04/2005
- Zone incertitude entre 24 SA et 25 SA
 - Conduites systématiques
 - soins de confort ou soins curatifs
 - Conduites individualisées
 - cas par cas

Moriette G 2010



Conclusions

Des progrès

- 25-31 SA
 - 7 500 naissances vivantes /an France
 - 250 enfants/ an en ex-LR
 - Améliorations
 - survie et survie sans morbidité sévère
 - IMC
- 32-34 SA
 - > 15 000 naissances vivantes /an France
 - > 500 enfants/ an en ex-LR
 - Réduction risque IMC

Conclusions

Des inquiétudes

- Devenir développemental
 - performances motrices, sensorielles, cognitives, fonctions exécutives
 - IMC ou déficit sensoriel ou ASQ < 185
 - 23-26 SA: 1 enfant/ 3
 - 27-31 SA: 1 enfant/ 5
 - 32-34 SA: 1 enfant/ 10



Conclusions

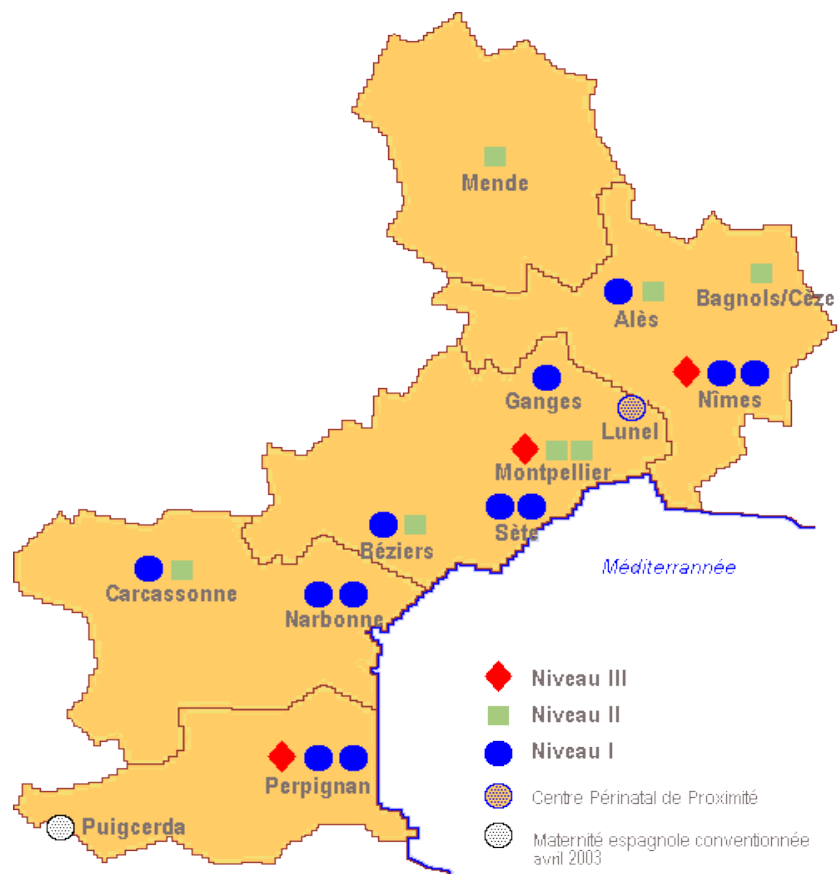
La prochaine étape EIPAGE 2

- Bilan à 5 ans et demi
 - Septembre 2016
 - Examen médical
 - Tests psychométriques
 - Comparaisons
 - Groupe contrôle de NN à terme
 - EIPAGE 1997



Comparaisons 1997-2011

En (ex) région LR



EPIPAGE 1

EPIPAGE 2

**FOËTUS
100%**

379 enfants inclus :

- 22-26 SA : 112
- 27-31 SA : 175
- 32-34 SA : 92

322 enfants inclus :

- 22-26 SA : 119
- 27-31 SA : 153
- 32-34 SA : 50

70 IMG :

- 22-26 SA : 55
- 27-31 SA : 14
- 32-34 SA : 1

61 IMG :

- 22-26 SA : 42
- 27-31 SA : 19
- 32-34 SA : 0

57 morts nés :

- 22-26 SA : 30
- 27-31 SA : 22
- 32-34 SA : 5

43 morts nés :

- 22-26 SA : 34
- 27-31 SA : 9
- 32-34 SA : 0

252 nés vivants :

- 22-26 SA : 27
- 27-31 SA : 139
- 32-34 SA : 86

218 nés vivants :

- 22-26 SA : 43
- 27-31 SA : 125
- 32-34 SA : 50

**VIVANTS
66% 68%**

11 décès en salle de naissance :

- 22-26 SA : 10
- 27-31 SA : 1
- 32-34 SA : 0

11 décès en salle de naissance :

- 22-26 SA : 9
- 27-31 SA : 1
- 32-34 SA : 1

35 décès en néonatalogie :

- 22-26 SA : 6
- 27-31 SA : 26
- 32-34 SA : 3

21 décès en néonatalogie :

- 22-26 SA : 15
- 27-31 SA : 5
- 32-34 SA : 1

206 sortis vivants de néonatalogie :

- 22-26 SA : 11
- 27-31 SA : 112
- 32-34 SA : 83

186 sortis vivants de néonatalogie :

- 22-26 SA : 19
- 27-31 SA : 119
- 32-34 SA : 48

**SUIVIS
54% 58%**

Comparaisons 1997-2011

En (ex) région LR: pratiques médicales anténatales

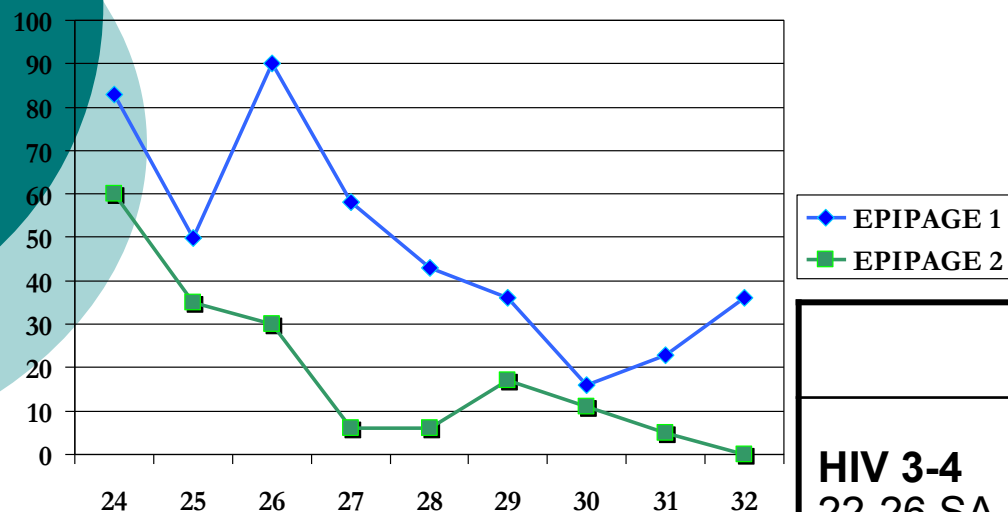
AG de naissance	22 - 26 SA			27 - 31 SA			32 - 34 SA		
	E1%	E2%	p	E1%	E2%	p	E1%	E2%	p
Total									
CORTICOTHERAPIE	7,4	33,3	<0,01	3	71,8	0,1	50,6	67,5	0,08
CORTICOTHERAPIE < 7 jours		18,8			12,1			15,0	
Type d'établissement			20,5	10,4	0,01				
Type 1 ou 2	33,2	22,6					1	18,4	0,64
Type 3	66,7	75,5	77,0	89,6	0,01		9	81,6	0,64
Hors mater		1,9		2,5	0,0			0,0	
Transfert in utero	15,4	29,0	27,9	44,8	<0,01		5	33,3	0,64
Prématurité Induite	18,5	31,0	25,4	53,7	0,01		0	35,0	0,19
Césarienne					64,0	42,9	0,06		
Surfactant	70,6	100,0	39,7	85,0	<0,01		5	15,4	0,6

Salle de naissance

	EIPAGE 1	EIPAGE 2	p
RCIU < 10 percentile			
22-26 SA	3.7%	3.6%	DNS
27-31 SA	9.4%	19%	DNS
32-34 SA	30%	7.5%	<0.01
Apgar < 4 (1 min)			
22-26 SA	77.8%	38.2%	<0.01
27-31 SA	29.4%	14.4%	<0.01
32-34 SA	11.8%	12.2%	DNS
Réanimation			
22-26 SA	63.2%	86.8%	<0.01
27-31 SA	83.3%	90.4%	DNS
32-34 SA	71.2%	58.5%	DNS
Surfactant			
22-26 SA	70.6%	100%	<0.01
27-31 SA	51.1%	59%	DNS
32-34 SA	10.6%	15.0%	DNS
Décès			
22-26 SA	37%	20.9%	<0.01
27-31 SA	0.7%	0.8%	DNS
32-34 SA	0%	2.0%	DNS

HIV3-4 ou LMPV3-4

(NN admis en néonatalogie)



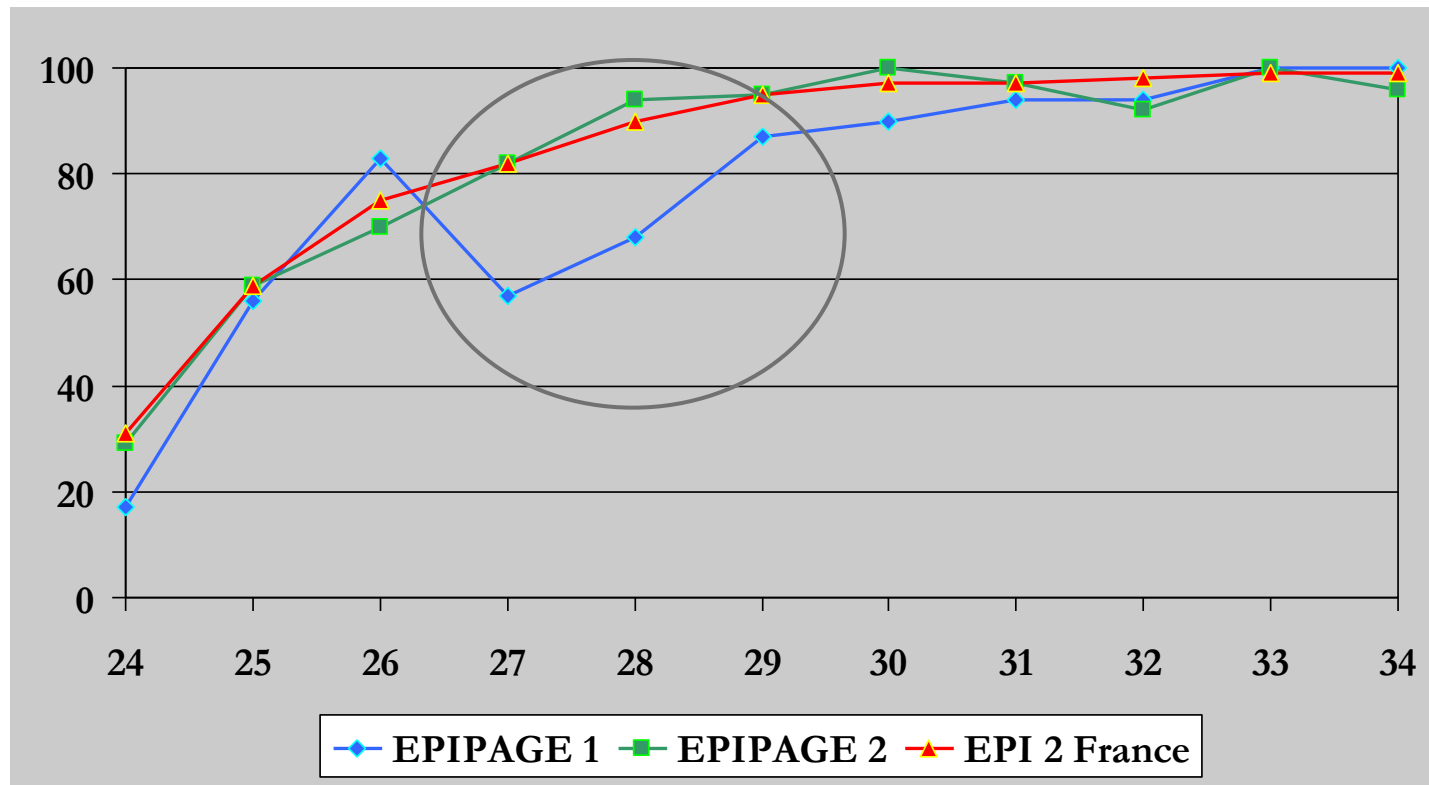
	EPI 1997	EPI 2011	p
HIV 3-4			
22-26 SA	50%	29.4%	0.04
27-31 SA	26.7%	4%	<0.01
32-34 SA	33.3%	0.0%	<0.01
LPV 3-4			
22-26 SA	27%	5%	DNS
27-31 SA	5.8%	4.9%	DNS
32-34 SA	2.8%	0.0%	DNS

Morbidité postnatale

(NN admis en néonatalogie)

	EPIPAGE 1	EPIPAGE 2	p
Infections MF			
22-26 SA	23.5%	14.7%	0.02
27-31 SA	5.8%	10.5%	DNS
32-34 SA	8.1%	6.1%	DNS
PCA			
22-26 SA	35.3%	53.6%	DNS
27-31 SA	15.2%	19%	DNS
32-34 SA	3.5%	2.6%	DNS
DBP sévère			
22-26 SA			
27-31 SA	5.9%	12.5%	DNS
32-34 SA	7.3%	9.7%	DNS
	5%	2.4%	DNS
ECUN \geq 2			
22-26 SA	5.9%	2.9%	DNS
27-31 SA	5.2%	5.6%	DNS
32-34 SA	1.2%	0.0%	DNS

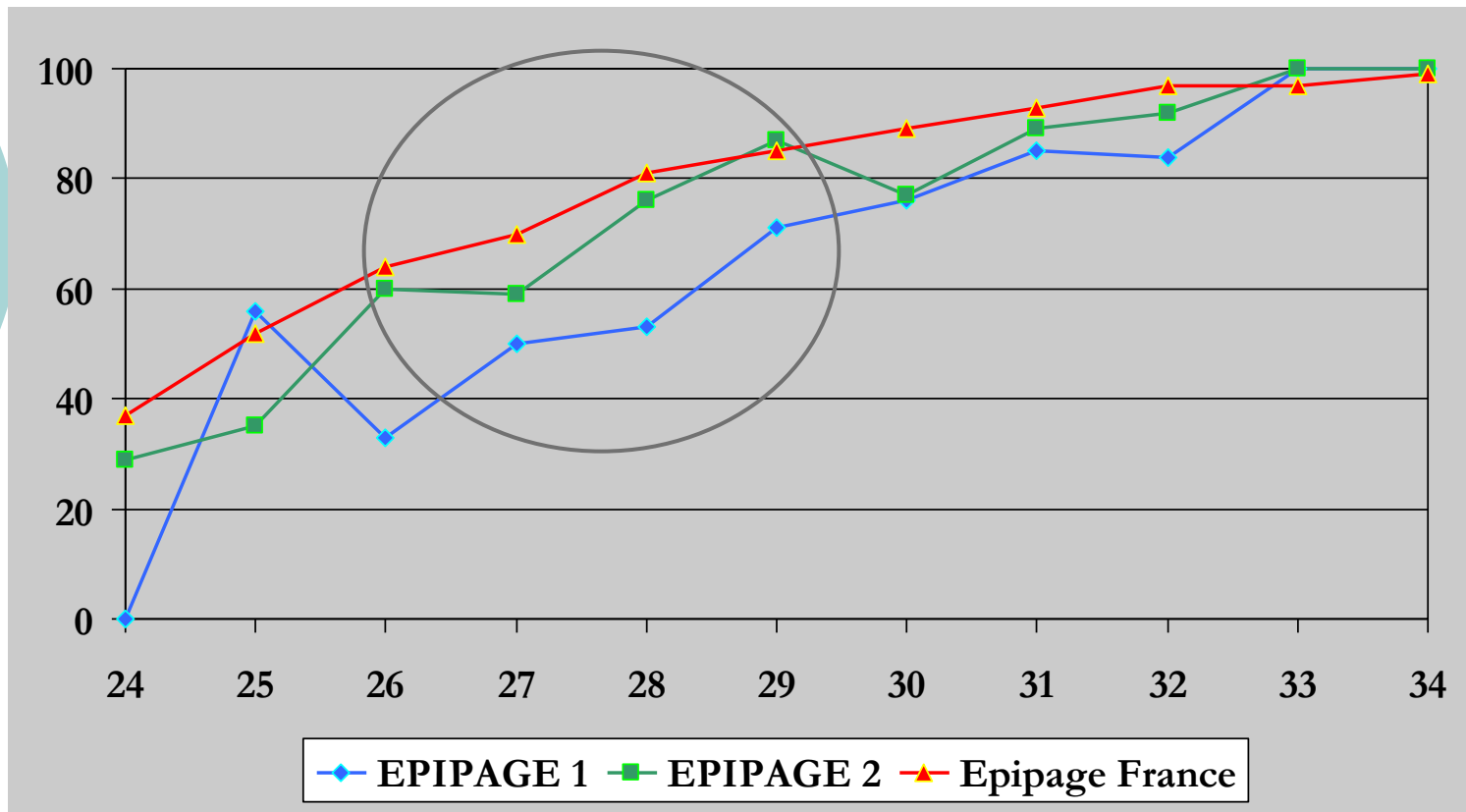
Survie



	EPIPAGE 1	EPIPAGE 2	p
Décès en néonatalogie			
22-26 SA	35.3%	44.1%	DNS
27-31 SA	18.8%	4%	<0.01
32-34 SA	3.5%	2%	DNS

Survie sans morbidité sévère

HIV 3-4 ± LMPV 3-4 ± DBPs ± ECUN ≥ 2 ± ROP 3-5



	EPIPAGE 1	EPIPAGE 2	p
22-26 SA	26%	41%	DNS
27-31 SA	72%	80%	DNS
32-34 SA	90%	98%	DNS

Anténatal

	EPIPAGE 1	EPIPAGE 2	p
Absence SS			
22-26 SA	3.3%	11%	DNS
27-31 SA	1.7%	18%	<0.01
32-34 SA	1.2%	22.2%	<0.01
IMC 18 – 24.9			
22-26 SA	80.8%	61.1%	0.05
27-31 SA	78.0%	65.8%	DNS
32-34 SA	70.0%	79.0%	DNS
Tabac			
22-26 SA	24%	16%	DNS
27-31 SA	27%	22%	DNS
32-34 SA	31%	18%	DNS
Alcool			
22-26 SA	5.6%	0%	DNS
27-31 SA	9.4%	0.9%	<0.01
32-34 SA	18%	0%	0.01
Autres addictions			
22-26 SA	2%	1.6%	DNS
27-31 SA	0%	4.1%	0.01
32-34 SA	0%	0%	DNS

Anténatal

	EPIPAGE 1	EPIPAGE 2	p
Primipares			
22-26 SA	37%	38%	DNS
27-31 SA	47%	35%	<0.01
32-34 SA	56%	35%	0.03
PMA			
22-26 SA	12.3%	21.1%	DNS
27-31 SA	22.9%	8.7%	<0.01
32-34 SA	14.4%	9.5%	DNS
HTA			
22-26 SA	21.1%	5.2%	<0.01
27-31 SA	15.5%	33.6%	<0.01
32-34 SA	24.2%	20.9%	DNS
RCIU			
22-26 SA	8.9%	6.9%	DNS
27-31 SA	11%	20%	0.04
32-34 SA	28.6%	7.3%	<0.01
RPM			
22-26 SA	46.4%	38.4%	DNS
27-31 SA	37.7%	30.4%	DNS
32-34 SA	34.4%	50%	0.04

	Cerebral palsy	Visual deficiency*	Hearing deficiency†
Completed weeks' gestation			
24-25§	11/60 (18%)	5/54 (9%)	1/58 (2%)
26	13/72 (18%)	6/60 (10%)	1/71 (1%)
27	16/136 (12%)	6/128 (5%)	0/132
28	24/178 (13%)	4/165 (2%)	2/174 (1%)
29	23/189 (12%)	6/178 (3%)	1/185 (1%)
30	18/288 (6%)	2/280 (1%)	1/285 (<1%)
31	33/379 (9%)	8/348 (2%)	1/376 (<1%)
32	21/510 (4%)	9/484 (2%)	1/503 (<1%)
39-40	0/395	1/389 (<1%)	0/388
Sex¶			
Male	97/935 (10%)	27/868 (3%)	1/915 (<1%)
Female	62/877 (7%)	19/829 (2%)	7/869 (1%)
p value	0.01	0.51	0.03

Handicap inversement proportionnel à AG
 IMC : 18% 24-25 SA → 4% 32 SA
 Déficit visuel: 9% 24-25 SA → 2% 32 SA
 Déficit auditif: 2% 24-25 SA → <1% 32 SA

	MPC	MPC <85‡	MPC <70
24-25§	88.1 (15.8)	21/48 (44%)	6/48 (13%)
26	89.0 (19.6)	21/57 (37%)	12/57 (21%)
27	91.3 (19.4)	44/118(37%)	22/118 (19%)
28	90.1 (20.8)	55/150(37%)	31/150 (21%)
29	93.9 (18.2)	57/167(34%)	17/167 (10%)
30	93.9 (19.2)	89/252(35%)	25/252 (10%)
31	93.0 (18.4)	106/319(33%)	34/319 (11%)
32	96.8 (19.6)	110/423(26%)	35/423 (8%)
39-40	106.4 (17.8)	37/320 (12%)	11/320 (3%)
Sex¶			
Male	93.3 (19.4)	260/786(33%)	102/786 (13%)
Female	94.3 (19.1)	243/748(32%)	80/748 (10%)
p value	0.31	0.67	0.14

Retentissement cognitif inversement proportionnel à AG

QI moyen: 88 à 24-25 SA → 97 à 32 SA

QI < 85 : 44% à 24-25 SA → 26% à 32 SA (12% à terme)

QI < 70 : 13% à 24-25 SA → 8% à 32 SA (3% à terme)