

Epipage 2 : une étude épidémiologique nationale pour mieux connaître le devenir des enfants grands prématurés

Epipage 2
Étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels

Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Dr Pierre-Yves Ancel¹, Pr. François Goffinet¹, Dr Laurence Foix-L'Hélias¹, Dr Cécile Lebeaux¹, Mélanie Durox¹, pour le Groupe EPIPAGE 2².

¹ Inserm Unité 953 : Unité de Recherche Epidémiologique en Santé Périnatale et Santé des Femmes et des Enfants.

² Groupe EPIPAGE 2 : Équipes cliniques et de recherche des régions françaises participantes.

CONTEXTE

Chaque année en France, plus de 10 000 enfants naissent grands prématurés¹, c'est-à-dire entre 22 et 32 semaines d'aménorrhée (SA). Les progrès réalisés en 20 ans ont permis d'améliorer la survie d'enfants de plus en plus immatures. Ces enfants sont désormais plus nombreux à la naissance et plus nombreux à survivre, ce qui rend indispensable le recueil d'informations les concernant au delà des premières semaines de vie. Evaluer le devenir de ces enfants n'est pas simple et requiert la mise en place d'enquêtes de grande taille avec un suivi à long terme. En Europe, les principales études ont été menées au Royaume-Uni (EPICure)², en France (EPIPAGE 1)³, en Belgique (EPIBEL)⁴ et en Norvège⁵. Elles portent sur des populations d'enfants grands ou extrêmement prématurés nés entre 1995 et 2000.

L'étude EPIPAGE 1, menée en 1997 sur l'ensemble des enfants nés grands prématurés dans 9 régions de France, a montré qu'en dépit des progrès accomplis, la mortalité et la morbidité néonatales restaient élevées et les handicaps fréquents³. Près de 40% des grands prématurés présentaient un trouble moteur ou sensoriel ou un retard intellectuel à 5 ans, soit 4 fois plus que les enfants nés à terme³. EPIPAGE 1 a aussi contribué à la production de nouvelles connaissances sur l'étiologie de la grande prématurité et de, ses conséquences et le bénéfice de certaines pratiques médicales.

Depuis la fin des années 1990, des changements ont été observés. En France, les données les plus récentes montrent que les grands prématurés sont plus nombreux qu'en 1997 (+12%) et plus nombreux à survivre (+20%), en particulier pour les enfants nés avant 29 SA⁶. Le regard sur la grande prématurité a aussi changé, les interrogations portant maintenant essentiellement sur le devenir cognitif des enfants⁷. Concernant l'organisation des soins, le plan périnatalité 2005-2007 s'est concrétisé par la mise en place des Réseaux de Périnatalité qui ont pour mission d'organiser la prise en charge des femmes à haut risque de prématurité, mais on dispose à ce jour de peu de données permettant d'évaluer ces réseaux. Les changements ont également concerné la prise en charge néonatale avec un recours à de nouveaux traitements et protocoles, nutritionnels notamment, rendant nécessaire l'actualisation des données et la mesure de leurs effets sur le développement ultérieur de l'enfant⁸. La question de la prise en charge des enfants à l'issue de l'hospitalisation se pose également, car il s'agit d'un domaine où le niveau de preuve sur l'efficacité des interventions est faible. Enfin, plusieurs domaines touchant aux causes et aux conséquences de la grande prématurité restent encore peu connus.

C'est dans ce contexte qu'une nouvelle étude nationale, l'étude **EPIPAGE 2** (étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels), doit débuter en 2011 en France.

OBJECTIFS DE L'ETUDE EPIPAGE 2

- ▶ Mieux connaître le devenir des enfants grands prématurés ;
- ▶ Evaluer, et prévoir, les besoins de prise en charge médicale et éducative ;
- ▶ Evaluer les effets de l'organisation des soins et des pratiques médicales sur la santé et le développement des enfants prématurés ;
- ▶ Améliorer les connaissances sur les causes et les conséquences de la prématurité :
 - Biologie : rechercher des biomarqueurs de pathologies de l'enfant
 - Imagerie : étudier les anomalies de la maturation et du développement cérébral à partir de l'IRM
 - Chorio-amnionite : mieux identifier le contexte infectieux de la grossesse et étudier les liens avec le devenir
 - Nutrition : rechercher des facteurs nutritionnels précoces en lien avec le développement de l'enfant
 - Psychologie : étudier les interactions parent-enfant
- ▶ Mettre en place des enquêtes qualitatives (entretien et observation) pour mieux connaître les parcours des familles et les processus de décision au moment de la naissance et en soins intensifs.

METHODOLOGIE

Pour atteindre ces objectifs, une étude de cohorte sur des enfants grands prématurés (< 33 SA) et prématurés modérés (33-34 SA) sera mise en place en 2011 dans les 22 régions de France métropolitaine ainsi qu'à la Martinique et à la Réunion. La Guadeloupe et la Guyane pourraient prochainement rejoindre le projet.

L'étude permettra de suivre plus de **6 000 enfants prématurés** jusqu'à l'âge de 11-12 ans. Pour les besoins de l'étude, un groupe témoin de 1 000 enfants nés à 39-40 SA servira de référence sur les indicateurs de santé et de développement.

A la naissance, des informations sur la grossesse, l'accouchement et la prise en charge immédiate de l'enfant seront collectées en maternité, et des prélèvements biologiques seront pratiqués. A l'issue de l'hospitalisation, un bilan complet de la prise en charge et des complications présentées en service de néonatalogie sera dressé. C'est également en néonatalogie que des informations seront recueillies auprès des familles et complétées par un auto-questionnaire.

Tous les enfants vivants à la sortie du service de néonatalogie seront inclus dans le suivi. Les étapes de suivi se situent aux âges de 1, 2, 5 et 8 ans, comme lors de la première étude EPIPAGE, puis à 11-12 ans, une fois les enfants entrés au collège.

CALENDRIER

L'étude débutera le **lundi 28 mars 2011** dans toutes les régions. La période d'inclusion sera de 7 mois dans toutes les régions françaises participantes, à l'exception de l'Île-de-France où l'inclusion se fera sur 4 mois.

ORGANISATION

A l'échelle nationale, un comité de pilotage **EPIPAGE 2** a la responsabilité scientifique et organisationnelle de l'étude. Une équipe de coordination (pédiatres, obstétriciens, sages-femmes, épidémiologistes, ...) s'est également constituée dans chaque région.

FINANCEMENT

L'étude **EPIPAGE 2** est financée dans le cadre du programme « Très Grandes Infrastructures de Recherche » de l'IRES (Institut de Recherche en Santé Publique) à hauteur de 2,4 millions d'euros. Elle a également bénéficié d'un soutien financier de la Fondation PremUp.

RETOMBÉES ATTENDUES

Les travaux menés chez ces enfants apporteront des informations originales sur leur devenir à long terme, au regard des progrès accomplis ces dernières années. Ils constitueront une aide précieuse aux équipes dans la prise en charge et le suivi des enfants et des familles. Ils participeront également à l'amélioration des connaissances sur les facteurs influençant la santé, la croissance et le développement d'enfants à risque, et pourraient déboucher sur de nouvelles pistes de prévention.

COMITE DE PILOTAGE

Obstétriciens : M Collet (CHU Brest), C D'Ercole (CHU Marseille), M Dreyfus (CHU Caen), J Gondry (CHU Amiens), B Langer (CHU Strasbourg), D Lemery (CHU Clermont Ferrand), L Marpeau (CHU Rouen), F Pierre (CHU Poitiers), N Winer (CHU Nantes) ;

Pédiatres : A Bédu (CHU Limoges), A Burguet (CHU Dijon, U953), G Cambonie (CHU Montpellier), O Claris (CHU Lyon), T Debillon (CHU Grenoble), PH Jarreau (CHU Cochin), JB Gouyon (CHU Dijon), X Hernandorena (CH Côte Basque), S Marret (CHU Rouen), P Morville (CHU Reims), JC Rozé (CHU Nantes), E Saliba (CHU Tours), U Siméoni (CHU Marseille), G Thiriez (CHU Besançon), P Truffert (CHU Lille, U953) ;

Fédération des Réseaux : B Branger ;

Epidémiologistes : PY Ancel (U953), C Arnaud (U558), M Durox (U953), A Ego (CHU Grenoble, U953), L Foix-L'Hélias (CHU Clamart, U953), J Fresson (CHU Nancy), F Goffinet (CHU Cochin, U953), M Kaminski (U953), G Kayem (CHI Créteil, U953), B Khoshnood (U953), C Lebeaux (U953), F Rouget (CHU Rennes, U625) ;

Radiologue : C Adamsbaum (CHU Cochin).

GROUPE EPIPAGE 2

Alsace : D Astruc, P Kuhn, B Langer, J Matis (CHU, Strasbourg) ; **Aquitaine** : P Chabanier, L Joly-Pedespan (CHU Bordeaux), X Hernandorena (CHU Bayonne) ; **Auvergne** : M Accoceberry, B Lecomte, D Lemery, F Vendittelli (CHU Clermont-Ferrand) ; **Basse Normandie** : F Audic-Gérard, G Beucher, M Dreyfus, B Guillois (CHU Caen) ; **Bourgogne** : A Burguet, S Couvreur, JB Gouyon, P Sagot (CHU Dijon) ; **Bretagne** : A Beuchée (CHU Rennes), RP Dupuy (St-Brieuc), F Rouget (CHU Rennes, Réseau), M Collet, J Sizun (CHU Brest), D Soupre (CH Bretagne Atlantique) ; **Centre** : A Favreau, E Saliba (CHU Tours) ; **Champagne-Ardenne** : P Morville (CHU Reims) ; **Franche-Comté** : G Thiriez (CHU Besançon) ; **Haute-Normandie** : S Marret, L Marpeau (CHU Rouen) ; **Ile-de-France** : P Boileau (CHU Clamart), B Carbonne (CHU Saint-Antoine), X Durrmeyer (CHI Créteil), M Granier (CH Evry), PH Jarreau (CHU Cochin), D Mitanchez (CHU Trousseau) ; **Languedoc-Roussillon** : P Boulot, G Cambonie, O Plan (CHU Montpellier), G Criballet (Réseau), M Bienfait, H Daudé (CAMSP) ; **Limousin** : A Bédu, S Ketterer, F Mons (CHU Limoges) ; **Lorraine** : J Fresson, JM Hascoët, P Judlin, O Thiebaugeorges, R Vieux (CHU Nancy), MH Binet, A Miton (Réseau) ; **Midi-Pyrénées** : C Arnaud (INSERM U558, Toulouse), C Alberge, C Vayssière (CHU Toulouse) ; **Nord-Pas-de-Calais** : V Pierrat, D Subtil, P Truffert (CHU Lille) ; **PACA et Corse** : C D'Ercole, C Gire, U Simeoni (CHU Marseille), A Bongain (CHU Nice) ; **Pays de la Loire** : B Branger (Réseau), S Nguyen, L Sentilhes (Angers), JC Rozé, N Winer (CHU Nantes) ; **Picardie** : B Baby, M Bissuel, F Cambier, J Gondry, G Krim, MC Tavernier (CHU Amiens) ; **Poitou-Charentes** : K Hussein, F Pierre (CHU Poitiers), MF Bouthet (Réseau) ; **Rhône-Alpes** : O Claris, JC Picaud (CHU Lyon), C Cans, A Ego, T Debillon (CHU Grenoble), H Patural (CHU St Etienne), M Deiber (CH Chambéry) ; **La Martinique** : S Châlons (Réseau Périnatal, Fort-de-France) ; **La Réunion** : PY Robillard (CHR Saint-Pierre), S Samperiz (CHU Saint-Denis).

Régions qui pourraient rejoindre le projet : La **Guadeloupe** et la **Guyane**.

Radiologues : C Adamsbaum (Paris), JF Chateil (Bordeaux), K Chaumoître (Marseille), C Sembely Taveau (Tours), C Tréguier (Rennes), N Méjean (Dijon), M Brasseur-Daudruy (Rouen), E Schmitt (Nancy), B Richter (Caen).

Unité INSERM U953 : PY Ancel, Blondel, M Durox, L Foix-L'Hélias, F Goffinet, M Kaminski, G Kayem, B Khoshnood, C Lebeaux, L Marchand-Martin, MJ Saurel-Cubizolles, J Zeitlin.

EQUIPES DE RECHERCHE ET PARTENAIRES

Ce projet sera mené par l'unité Inserm U953 (Recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes et des enfants) en collaboration avec l'unité Inserm 558 (Epidémiologie et Analyse en Santé Publique : risques, maladies chroniques et handicaps) et les équipes cliniques et de recherche des régions participantes.

EPIPAGE 2 bénéficie du soutien des partenaires suivants :

- ▶ Sociétés savantes
- Société Française de Néonatalogie (SFN) - Président P-H. Jarreau.
- Société Française de Médecine Périnatale (SFMP) - Président M. Collet.
- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) - Président : F. Puech.
- Société Francophone d'Imagerie Pédiatrique et Prénatale (SFIPP) - Présidente C. Adamsbaum.
- Groupe d'Etude en Néonatalogie d'Ile-de-France (GEN-IF) - Présidente : M. Granier.
- Fédération Française des Réseaux de Santé en Périnatalité (FFRSP) - Président : D. Lemery ; Secrétaire : B. Branger.
- ▶ Fondation PremUp - Président : Lionel Bordarier ; Directrice : D Evain-Brion.

REFERENCES

1. Blondel B, Supniant K, Du Mazaubrun C, Breart G. [Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2006;35:373-87.
2. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. N Engl J Med 2005, 352:3264-72.
3. Larroque B, Bréart G, Kaminski M, et al. Survival of very preterm infants: EpiPAGE, a population based cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004, 89: F139-F144.
4. De Groote I, Vanhaesebrouck P, Bruneel E et al. Outcome at 3 years of age in a population-based cohort of extremely preterm infants. Obstet Gynecol 2007; 110: 855-64.
5. Markestad T, Kaarensen PI, Ronnestad A et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. Pediatrics 2005; 115: 1289-98.
6. Zeitlin J, Ancel PY, Delmas D, Breart G, Papiernik E. Changes in care and outcome of very preterm babies in the Parisian region between 1998 and 2003. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009; 95(3): F188-193.
7. Saigal, S. and L.W. Doyle, An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Lancet, 2008. 371(9608): p. 261-9.
8. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 147.