

Devenir neurologique et développement à 2 ans des enfants de la cohorte EPIPAGE-2 nés en France, en 2011 entre 22 et 34 semaines

Véronique Pierrat, Laetitia Marchand-Martin, Catherine Arnaud, Monique Kaminski, Matthieu Resche-Rigon, Cécile Lebeaux, Florence Bodeau-Livinec, Andrei S. Morgan, François Goffinet, Stéphane Marret, Pierre-Yves Ancel and the EPIPAGE-2 writing group.

Equipe EPOPé INSERM UMR 1153

Contexte

- La survie des enfants nés prématurément a augmenté partout dans le monde. Elle s'accompagne d'une diminution de la morbidité néonatale sévère (Costeloe, 2012, Express group, 2009, Ancel, 2014, Stoll, 2015).
- Les études récentes sur le devenir neuro-motor et le développement des enfants nés dans les années 2000 ont porté surtout sur ceux nés extrêmement prématurés (Doyle, 2010, Moore, 2012, Serenius, 2013, Younge, 2017). Le devenir de ceux nés très ou modérément prématurés a été moins souvent rapporté (Quigley, 2012, Johnson, 2015) .
- Aux âges gestationnels extrêmes, le devenir a été surtout décrit dans des pays ayant une prise en charge périnatale active (Doyle, 2010, Moore, 2012, Serenius, 2013, Younge, 2017).

Contexte

- La reconnaissance précoce des trajectoires de développement atypiques est essentielle pour augmenter l'accès à l'évaluation et à l'intervention (Briggs-Gowan, 2008)
- Le repérage précoce des enfants à risque de retard de développement est difficile; les questionnaires parentaux pourraient aider à identifier les enfants qui ont besoin d'une évaluation plus précise de leur développement (Janson, 2004, Flament, 2011, Blaggan, 2014)
- Les évaluations psychométriques standardisées ont un coût, sont consommatrices de temps, et nécessitent un personnel entraîné
- Les questionnaires parentaux (Velikonja, 2017)
 - Faciles à administrer et à interpréter
 - Remplis rapidement
 - Facilitent l'implication des parents
 - Permettent aux cliniciens de se concentrer sur les enfants qui ont réellement besoin d'une évaluation complète
 - Permettent de réduire les coûts

Buts de l'étude

- Analyser le devenir neuro-moteur, sensoriel et le développement psychomoteur à 2 ans d'âge corrigé (AC) des enfants nés vivants entre 22 et 34 semaines d'AG et inclus dans la cohorte EPIPAGE-2
- Comparer ce devenir – taux de survie, survie sans déficience neuro-motrice ou sensorielle et taux de paralysie cérébrale (PC)- avec celui des enfants nés vivants en 1997

Méthodes

Protocole d'étude

- Etude de cohorte nationale, prospective, en population
- Enfants nés entre 22 et 34 semaines d'AG dans toutes les maternités de 25 régions françaises
- Recrutement: 8 mois (22-26 semaines) - 6 mois (27 - 31 semaines) - 5 semaines (32-34 semaines)
- Tous les survivants ont été inclus dans un suivi longitudinal et dans l'étude à 2 ans après accord parental

Protocole d'étude

EPIPAGE

- Enfants 22-34 AG
- 9 régions françaises
- **1997**

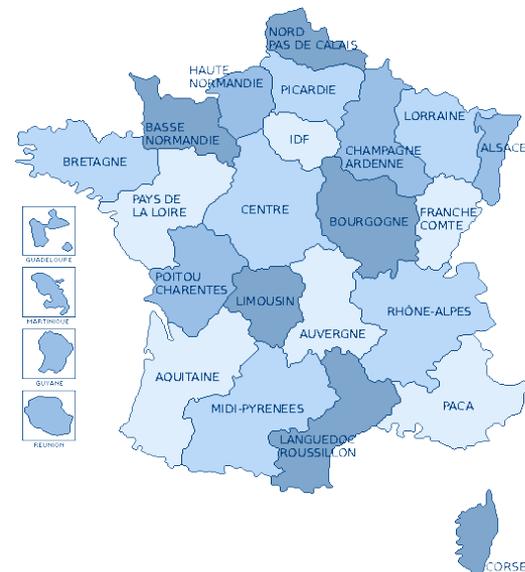
→ 8 ans



EPIPAGE- 2

- Enfants 22-34 AG
- 25 régions françaises
- **2011**

→ 12 ans



Recueil des données

Questionnaire médecin:

- Paralysie cérébrale: « Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) network » / sévérité atteinte motrice « Gross Motor Function Classification System (GMFCS) » en 5 niveaux
- Déficience visuelle
 - Cécité sévère (bilatérale) ou modérée (unilatérale)
 - Strabisme, port de lunettes
- Déficience auditive
 - Surdité sévère (bilatérale) ou modérée (unilatérale)

Recueil des données

- Déficience neuro-motrice ou sensorielle sévère: PC de niveau GMFCS 3- 5 ou déficience visuelle ou auditive sévère
- Déficience modérée: PC de niveau GMFCS 2 ou déficience visuelle ou auditive modérée
- Absence de déficience ou déficience mineure: enfant sans déficience neuro-motrice modérée ou sévère

Recueil des données

Questionnaire parental:

« Ages and Stages Questionnaire -III(ASQ) » (Squire, 2009)

- 30 items (5 domaines de développement)/échelle en 3 points
 - Communication
 - Motricité globale
 - Motricité fine
 - Résolution de problèmes
 - Socialisation
- Score de 0 à 60 par domaine; score global maximum de 300
- Analyses basées sur scores/domaines, et seuils définis en population générale
- Score ASQ < seuil = score < 2 DS dans au moins un domaine
- N et nature des domaines < seuils

Implication des patients

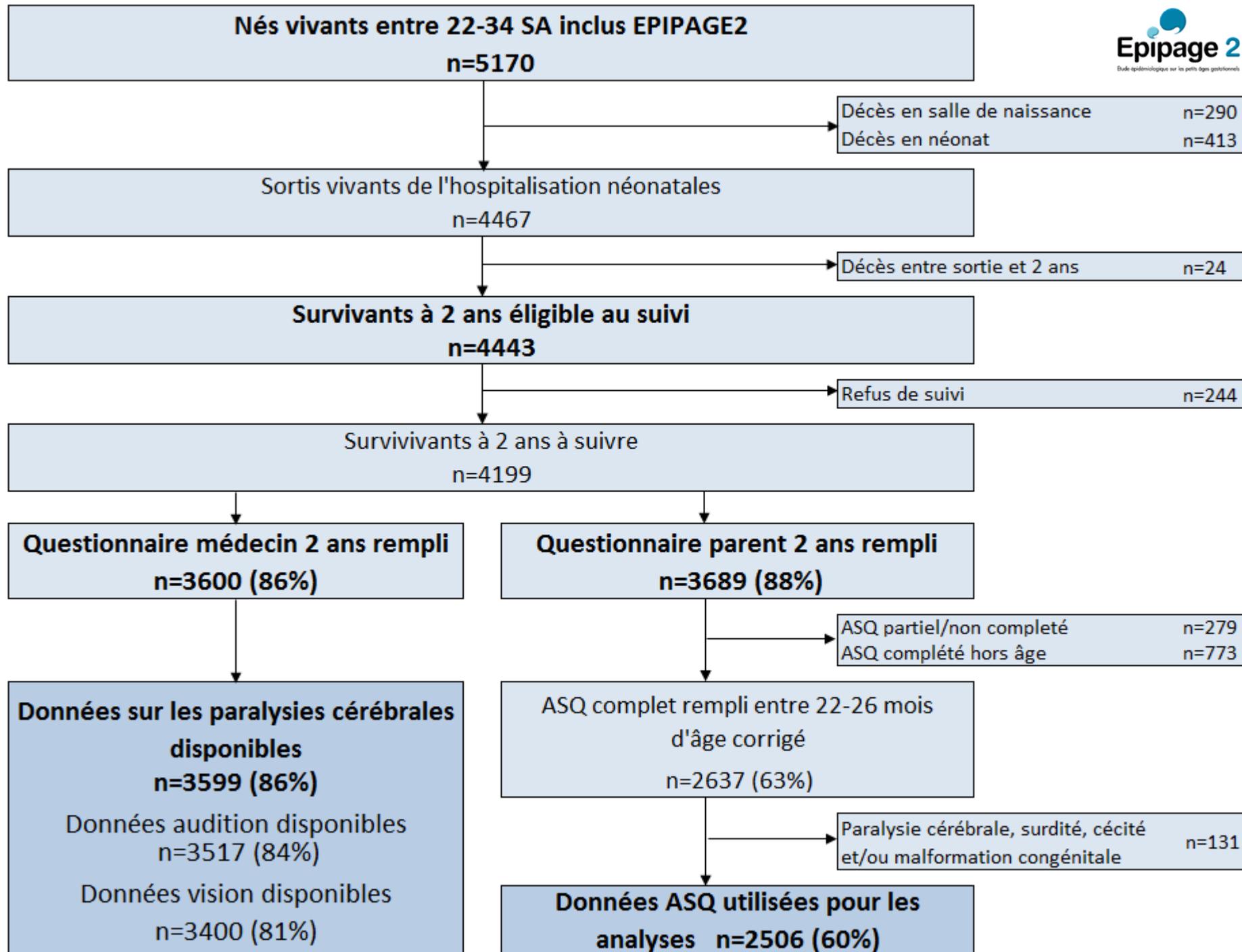
- Les patients non pas été impliqués dans la formalisation des questions de recherche, ni dans la définition des critères de jugement, ni dans la mise en place du protocole d'étude
- Les associations de parents ont apporté leur soutien à la mise en place de l'étude à 2 ans
- Les parents ont manifesté leur soutien à l'étude à travers des taux de suivi élevé et en apportant des témoignages
- EPIPAGE-2 maintient le contact avec les parents de la cohorte à travers des newsletters et un site internet
- Les associations de parents participent à la diffusion des résultats

Analyses

1. Proportions de PC, déficits visuels et auditifs, et d'ASQ < seuils chez les enfants vus à 2 ans AC
2. Taux de survie et survie sans déficience neuro-motrice ou sensorielle modérée ou sévère; taux de PC chez les survivants
3. Comparaison 1997- 2011:
 - Chez les enfants nés vivants: taux de survie, survie sans déficience neuro-motrice ou sensorielle modérée ou sévère
 - chez les survivants à 2 ans: taux de PC (différence de risque ajustée sur l'AG, le sexe et la grossesse multiple)

RÉSULTATS – 1

POPULATION



Les enfants inclus dans l'étude...

- AG plus faible ($p < 0.001$)
- Mères avec niveau d'études plus élevé ($p < 0.001$), nées en France ($p < 0.001$)
- Plus de CTC antenat ($p < 0.001$)
- Plus souvent nés de grossesse multiple ($p < 0.001$)
- Caractéristiques néonatales* ($p < 0.05$ for CP; ns for ASQ)

*RCIU, CTC postnataux, morbidité néonatale sévère

RÉSULTATS – 2

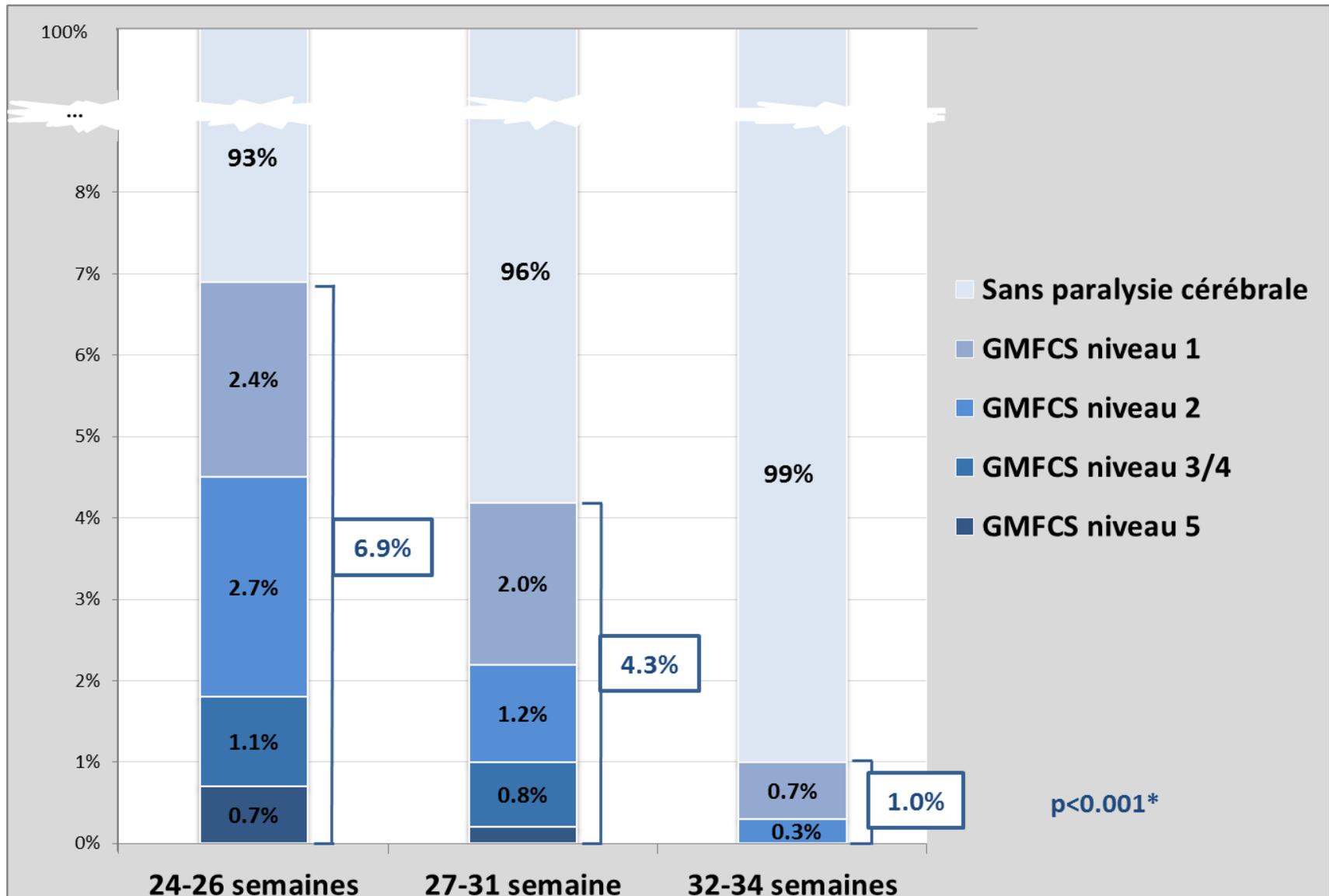
PARALYSIE CÉRÉBRALE ET

DÉFICIENCES SENSORIELLES

Paralysie cérébrale à 2 ans AC

- Evaluation médicale: médiane 24.2 mois AC (IQR 23.1 - 25.7)
- Pédiatre: 88.0%, 80.2% and 59.8% (24-26 sem, 27-31 sem, 32-34 sem)
- 137 enfants avec PC
 - spastique bilatérale (82.3%)
 - spastique unilatérale (16.5%)
 - Dyskinétique or inclassable (1.2%)

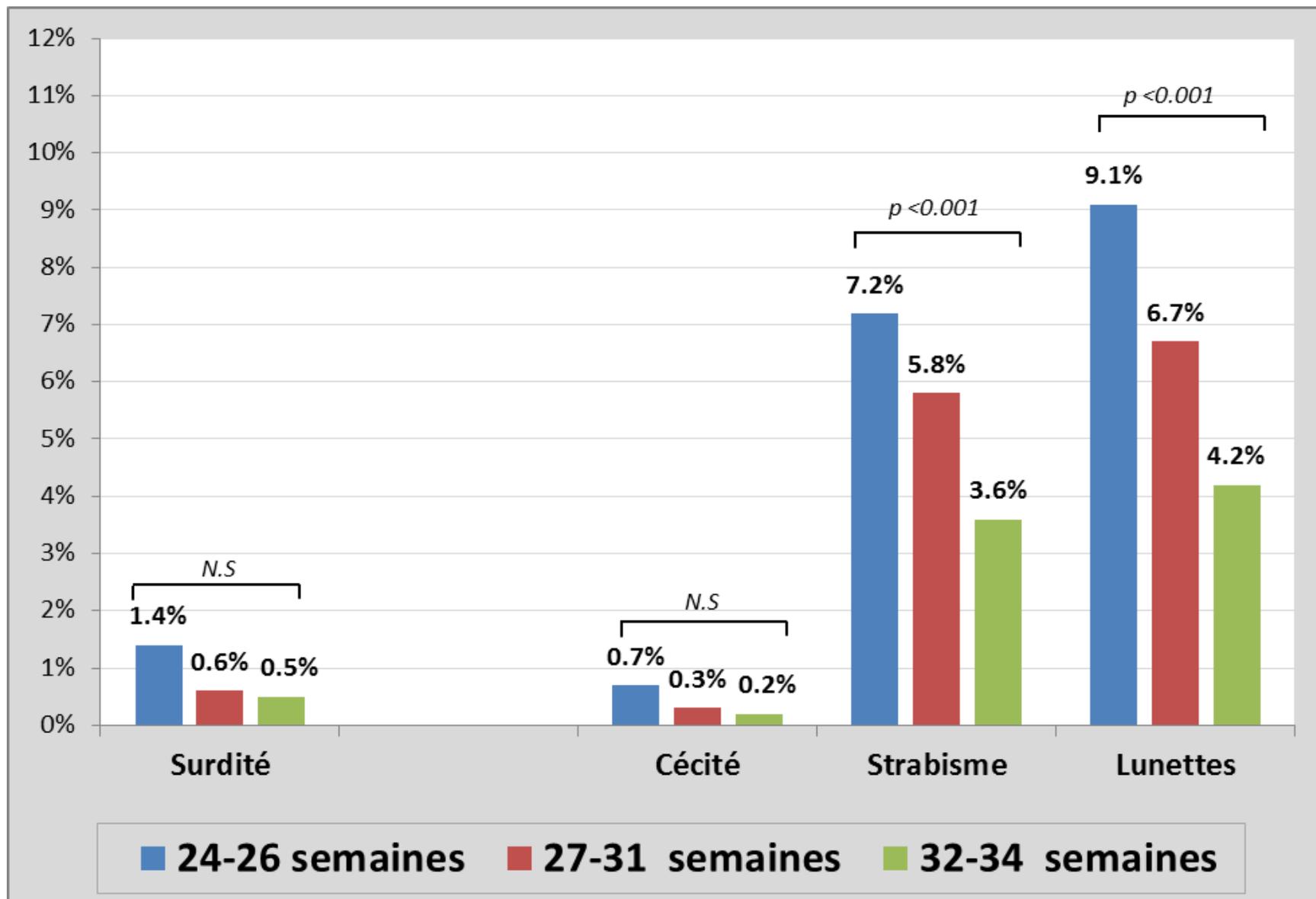
Paralysie cérébrale à 2 ans par groupes d'AG



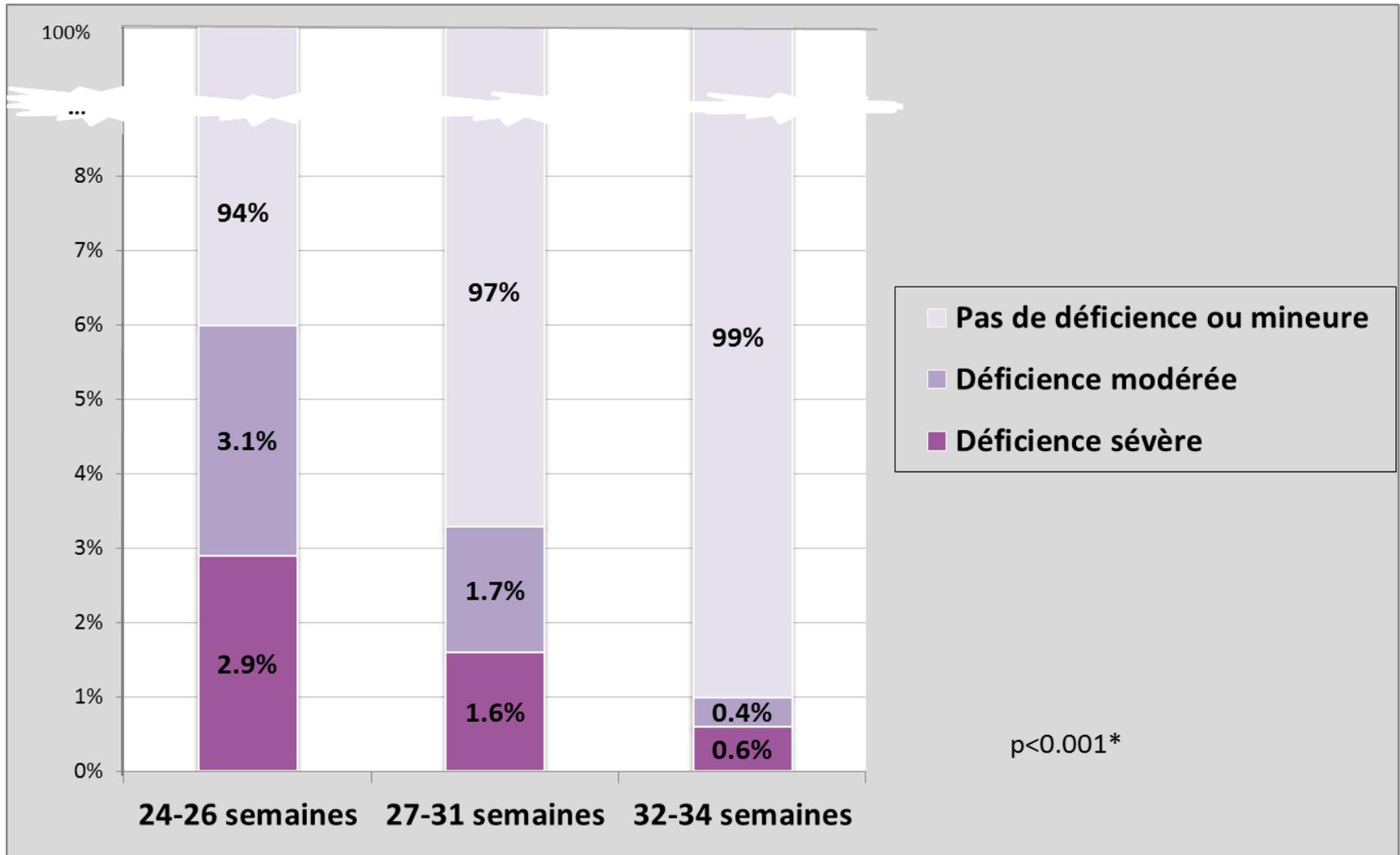
GMFCS : « Gross Motor Function Classification System » : plus le niveau est élevé, plus l'atteinte est sévère.

* Comparaison entre les groupes d'AG 24-26 semaines / 27-31 semaines / 32-34 semaines

Déficiences auditives et visuelles à 2 ans AC par groupe d'AG



Déficiences neuro-motrices ou sensorielles à 2 ans AC par groupe d'AG

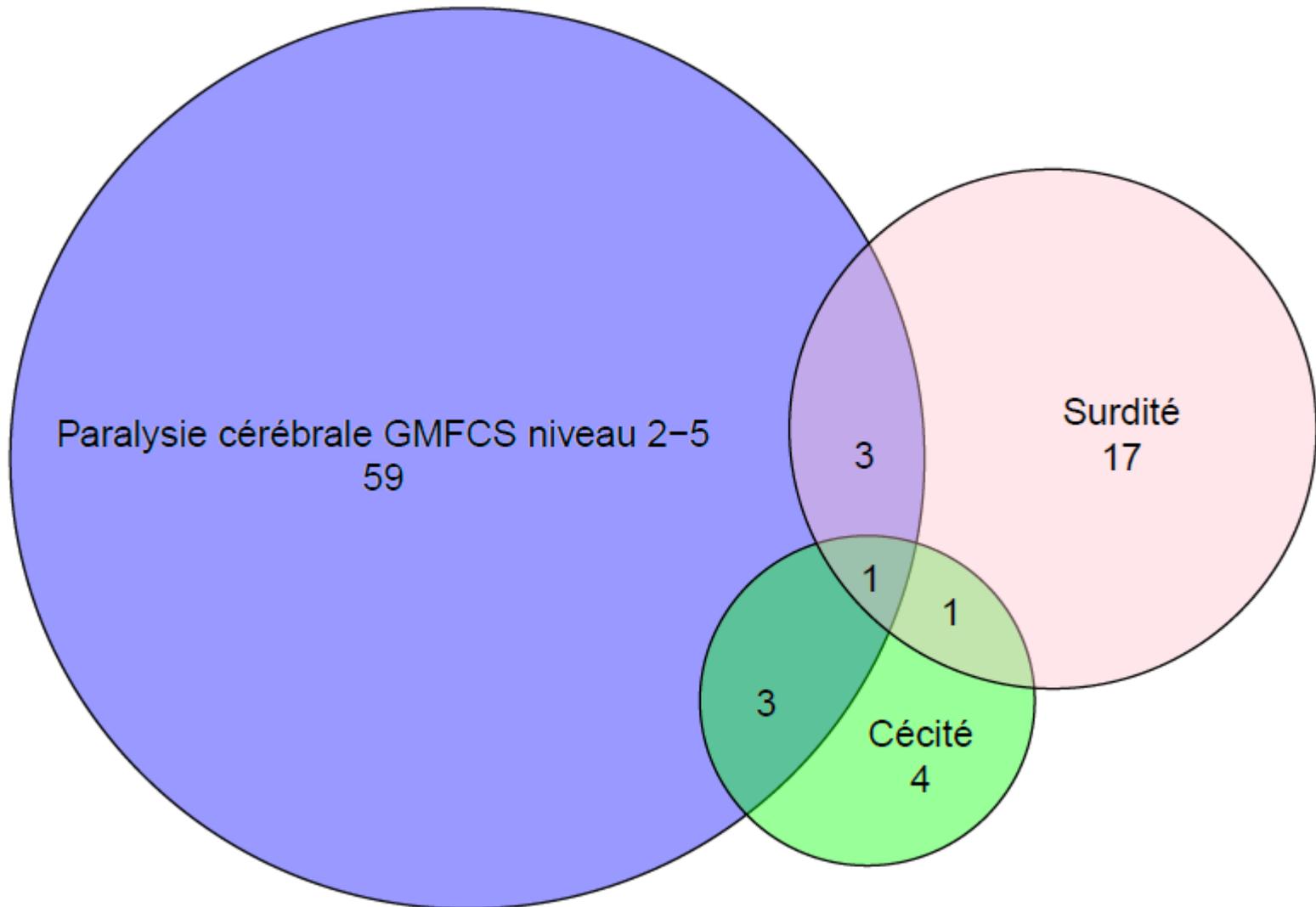


* Comparaison entre les groupes d'AG 24-26 semaines / 27-31 semaines / 32-34 semaines

Sévère= Paralysie cérébrale GMFCS niveau 3-5 ou surdité bilatérale ou cécité bilatérale.

Modérée= Paralysie cérébrale GMFCS niveau 2 ou surdité unilatérale ou cécité unilatérale.

Associations de déficiences neuro-motrices ou sensorielles à 2 ans AC



RÉSULTATS – 3

DÉVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR

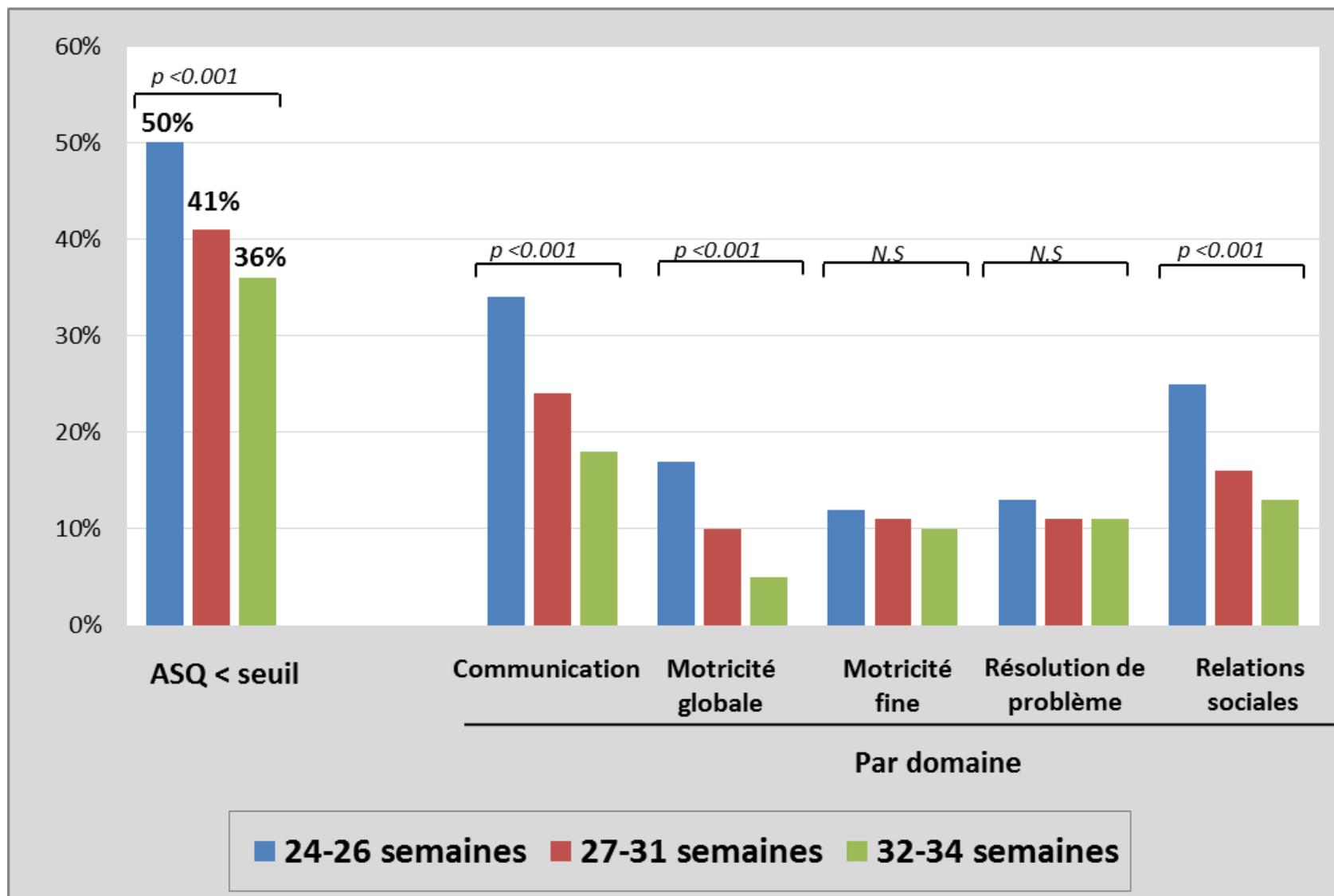
Ages and Stages Questionnaire (ASQ) à 2 ans AC par groupes d'AG

	Total 24-31 semaines (n = 1884)	24-26 (n = 313)	27-31 (n = 1571)	Total 32-34 semaines (n = 235)	p- value*
Score ASQ (médiane [IQR])	229 [199 - 255]	223 [185 - 250]	230 [200 - 255]	235 [205 - 260]	<0.001

* Comparaison entre les groupes d'AG 24-26 semaines / 27-31 semaines / 32-34 semaines

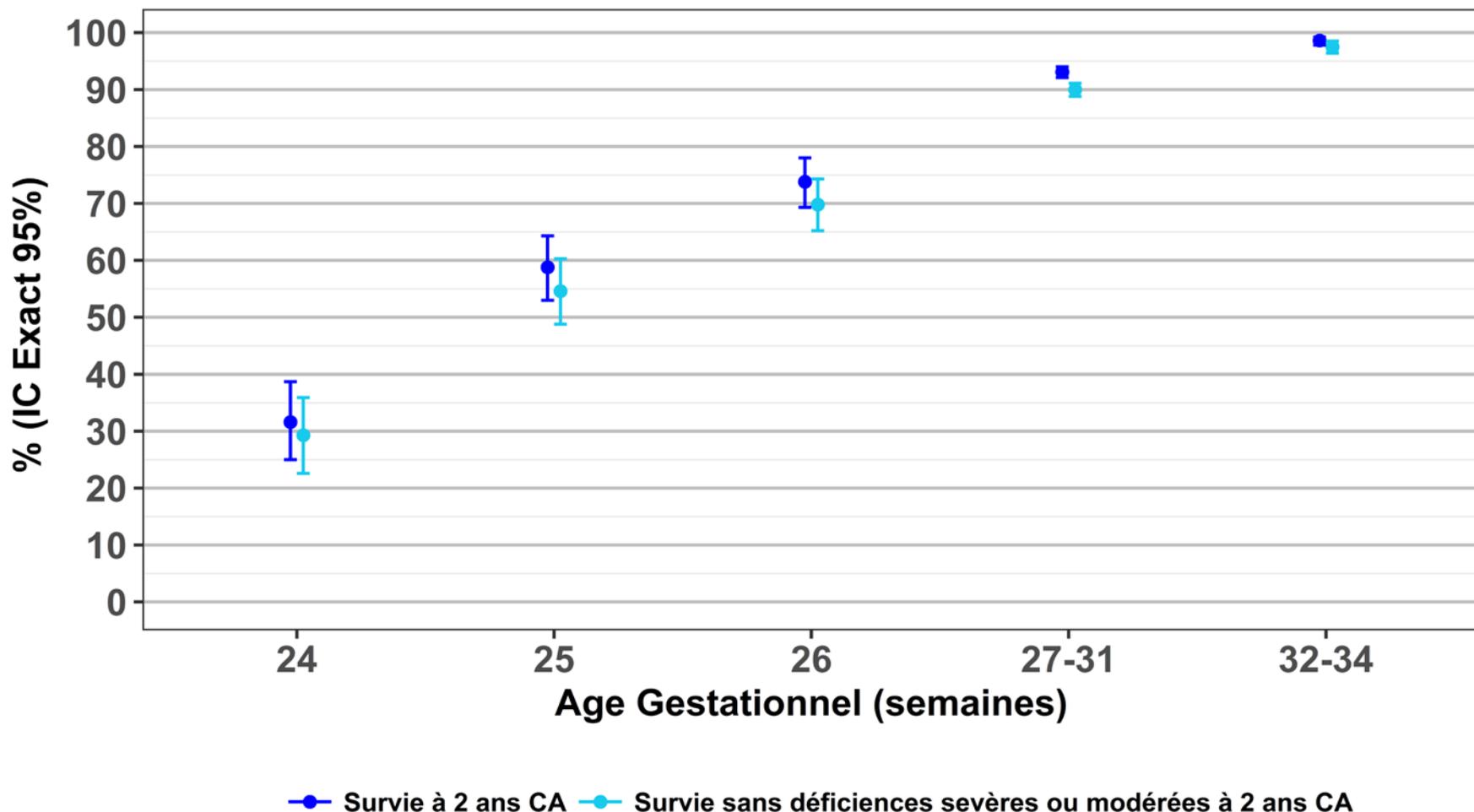
Un seuil de 220 identifie les enfants à risque d' avoir un QD \leq 85 avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 72% (Flamant, 2011)

Agès and Stages Questionnaire (ASQ) à 2 ans AC par groupes d'AG



Résultats établis à partir des normes internationales (Squire, 2009). Exclusion des enfants avec paralysie cérébrale, surdité, cécité ou anomalies congénitales sévères .

Survie à 2 ans AC chez les enfants nés vivants



Pas de survivants à 22 semaines et 1 survivant à 2 ans né à 23 semaines + 6 jours.

Déficiences neuro-motrices ou sensorielles sévères ou modérées= PC niveau GMFCS 2-5 ou surdités ou cécités

Survie, taux de paralysie cérébrale et ASQ < seuils à 2 ans AC par groupes d'AG

Prise en compte des données manquantes

	Analyse	22-26 semaines % (95% CI)	27-31 semaines % (95% CI)	32-34 semaines % (95% CI)
<i>Naissances vivantes</i>				
Survie à 2 ans AC	CC	51.7 (48.6- 54.7)	93.1 (92.1-94.0)	98.6 (97.8-99.2)
Survie sans déficiences neuromotrices ou sensorielles	MI	48.5 (45.4-51.6)	90.0 (88.8 -91.1)	97.5 (96.4 -98.5)
<i>Survivants à 2 ans AC</i>				
Paralysie cérébrale	CC	6.9 (4.7 -9.6)	4.3 (3.5-5.2)	1.0 (0.5- 1.9)
	MI	7.2 (4.9 -9.6)	4.4 (3.6 -5.3)	1.1 (0.4 -1.7)
Score ASQ < seuil	CC	50.2 (44.5-55.8)	40.7 (38.3 -43.2)	36.2 (32.4-40.1)
	MI	55.8 (50.8-60.9)	46.7 (44.2 -49.2)	42.7 (38.7-46.7)

CC = cas complets; MI = imputation multiple

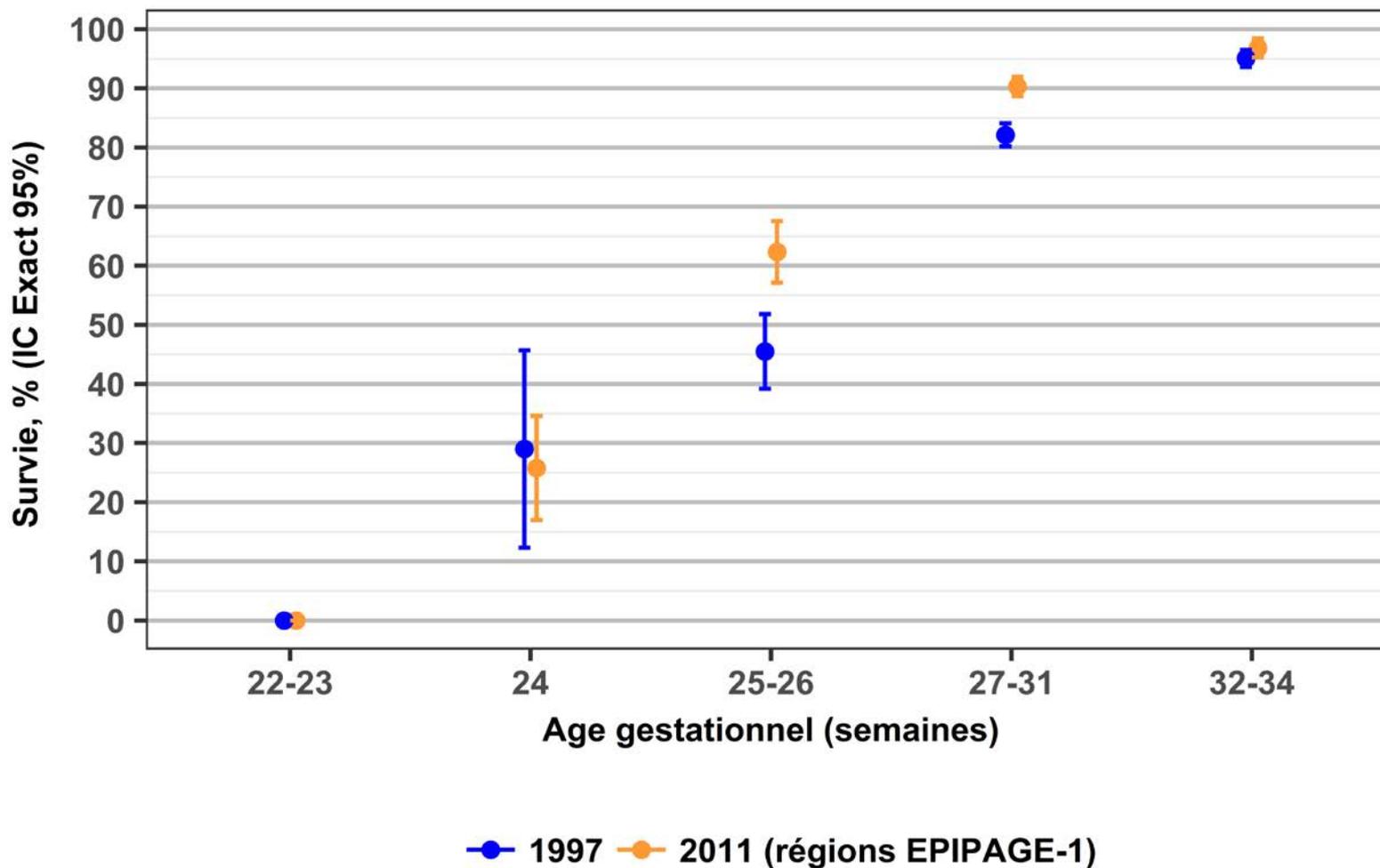
RÉSULTATS – 4

COMPARAISON DES COHORTES

EPIPAGE 1997 ET 2011 (9 REGIONS)

Comparaison 1997 (EIPAGE-1) - 2011 (EIPAGE-2)

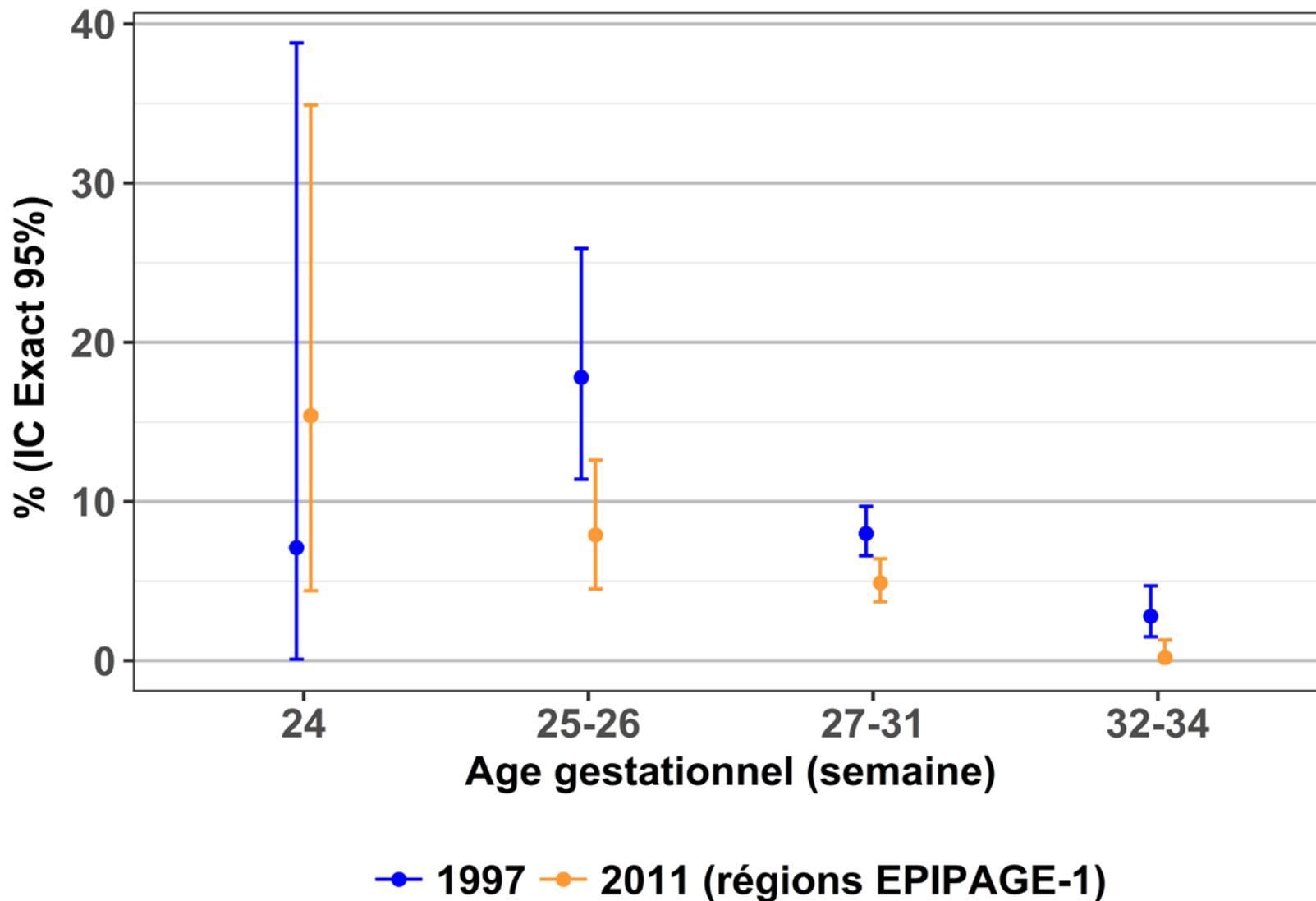
Survie sans déficience neuro-motrice ou sensorielle à 2 ans d'AC parmi les enfants nés vivants



Aucun survivant à 22-23 semaines dans les 9 régions qui ont participé aux 2 études.

Comparaison 1997 (EIPAGE-1) - 2011 (EIPAGE-2)

Paralysie cérébrale à 2 ans d'AC parmi les survivants à 2 ans



DISCUSSION

Forces de l'étude

- Cohorte en population
- Nationale
- Inclusion d'enfants nés extrêmement prématuré mais aussi « grands prématurés » et « prématurés modérés »
- Définitions standardisées des critères de jugement (Risavy, 2016)
- Diagnostic de PC fait en consultation
- Evaluation globale du développement avec ASQ pour mieux comprendre les profils de développement par groupe d'AG

Limites

- Nombre d'enfants perdus de vue
- Nombre de praticiens impliqués dans l'étude
- Absence d'évaluation cognitive par des psychologues

Limites (ASQ)

- Sensibilité (87%) - spécificité (77%) pour identifier les enfants à risque d'avoir QD < 85

Mais ...

- Plus élevée chez les enfants nés avant terme (Schonhaut, 2013)
- Augmente avec l'augmentation de l'âge à l'évaluation (Flamant, 2011; Steenis, 2015)
- Les enfants nés prématurément avec des scores ASQ à 2 ans < seuils, mais sans retard de développement, ont des scores de Bayley significativement plus bas que ceux retrouvés chez les enfants avec ASQ > seuils (Kerstjens, 2015)
- Valeur prédictive de ASQ à 3 ans pour QI à 5-6 ans: Sensibilité (77%)-spécificité (68%) (Charkaluk, 2017)

Ce que ces résultats apportent

- En France, entre 1997 et 2011, la morbidité néonatale sévère a diminuée chez les enfants nés prématurément et s'accompagne d'une augmentation significative de la survie et de la survie sans déficience modérée ou sévère à 2 ans
- En dépit de ces améliorations, le risque de retard de développement reste élevé chez les enfants nés prématurément
- La moitié à un tiers des enfants nés prématurément, selon l'AG, auront besoin d'une évaluation standardisée de leur développement si les questionnaires parentaux sont utilisés comme première étape du dépistage

Pour en savoir plus



OPEN ACCESS

Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study

Véronique Pierrat,^{1,2} Laetitia Marchand-Martin,¹ Catherine Arnaud,³ Monique Kaminski,¹ Matthieu Resche-Rigon,⁴ Cécile Lebeaux,¹ Florence Bodeau-Livinec,^{1,5} Andrei S Morgan,¹ François Goffinet,^{1,6} Stéphane Marret,^{7,8} Pierre-Yves Ancel,^{1,9} and the EPIPAGE-2 writing group

BMJ 2017;358:j3448

Remerciements

A tous les membres du groupe d'étude d'EPIPAGE-2 pour leur contribution à la conception de cette étude et au recueil des données

- **Alsace:** D Astruc, P Kuhn, B Langer, J Matis (Strasbourg), C Ramousset; **Aquitaine:** X Hernandorena (Bayonne), P Chabanier, L Joly-Pedespan (Bordeaux), MJ Costedoat, A Leguen; **Auvergne:** B Lecomte, D Lemery, F Vendittelli (Clermont-Ferrand); **Basse-Normandie:** G Beucher, M Dreyfus, B Guillois (Caen), Y Toure; **Bourgogne:** A Burguet, S Couvreur, JB Gouyon, P Sagot (Dijon), N Colas; **Bretagne:** J Sizun (Brest), A Beuchée, P Pladys, F Rouget (Rennes), RP Dupuy (St-Brieuc), D Soupre (Vannes), F Charlot, S Roudaut; **Centre:** A Favreau, E Saliba (Tours), L Reboul; **Champagne-Ardenne:** N Bednarek, P Morville (Reims), V Verrière; **Franche-Comté:** G Thiriez (Besançon), C Balamou; **Haute-Normandie:** L Marpeau, S Marret (Rouen), C Barbier; **Ile-de-France:** G Kayem (Colombes), X Durrmeyer (Créteil), M Granier (Evry), M Ayoubi, A Baud, B Carbonne, L Foix L'Hélias, F Goffinet, PH Jarreau, D Mitanchez (Paris), P Boileau (Poissy), L Cornu, R Moras; **Languedoc-Roussillon:** P Boulot, G Cambonie, H Daudé (Montpellier), A Badessi, N Tsaoussis; **Limousin:** A Bédu, F Mons (Limoges), C Bahans; **Lorraine:** MH Binet, J Fresson, JM Hascoët, A Milton, O Morel, R Vieux (Nancy), L Hilpert; **Midi-Pyrénées:** C Alberge, C Arnaud, C Vayssière (Toulouse), M Baron; **Nord-Pas-de-Calais:** ML Charkaluk, V Pierrat, D Subtil, P Truffert (Lille), S Akowanou, D Roche; **PACA et Corse:** C D'Ercole, C Gire, U Simeoni (Marseille), A Bongain (Nice), M Deschamps; **Pays de Loire:** B Branger (FFRSP), JC Rozé, N Winer (Nantes), V Rouger, C Dupont; **Picardie:** J Gondry, G Krim (Amiens), B Baby; **Rhône-Alpes:** M Debeir (Chambéry), O Claris, JC Picaud, S Rubio-Gurung (Lyon), C Cans, A Ego, T Debillon (Grenoble), H Patural (Saint-Etienne), A Rannaud; **Guadeloupe:** E Janky, A Poulichet, JM Rosenthal (Point à Pitre), E Coliné; **Guyane:** A Favre (Cayenne), N Joly; **Martinique:** S Châlons (Fort de France), V Lochelongue; **La Réunion :** PY Robillard (Saint-Pierre), S Samperiz, D Ramful (Saint-Denis).
- **Inserm UMR 1153:** PY Ancel, V Benhammou, B Blondel, M Bonet, A Brinis, ML Charkaluk, A Coquelin, M Durox, L Foix-L'Hélias, F Goffinet, M Kaminski, G Kayem, B Khoshnood, C Lebeaux, L Marchand-Martin, V Pierrat, J Rousseau, MJ Saurel-Cubizolles, D Sylla, D Tran, L Vasante-Annamale, J Zeitlin.

Remerciements

A tous les parents pour leur participation à l'étude et à l'acquisition des données

Aux associations de parents pour leur aide à la diffusion des résultats



Financements

Institut de Recherche en Santé Publique et ses partenaires financiers
Programme d'investissement d'avenir EQUIPEX coordonné par l'agence nationale de la recherche (ANR-11-EQX-0038)

La Fondation PREMup

La Fondation de France (N° 00050329)

La Fondation pour la Recherche Médicale (N°SPF20160936356)



Projet
soutenu par

**Fondation
de
France**

