

PROTOCOLE DE RECHERCHE

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE SUR LES PETITS AGES GESTATIONNELS

EPIPAGE 2

N° Inserm	N° ID RCB ¹	N° CPP
C11-02	2011-A00159-32	S.C. 2873

VERSION N° 1.3 DU 09-12-2011

CONFIDENTIEL

Responsable :

Inserm – Institut thématique de Santé Publique - Pôle Recherche Clinique (PRC)
101, rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13

Contact :

Béatrice BARRAUD, Chef de projet Inserm
beatrice.barraud@inserm.fr
Tél: 01 44 23 67 29
Fax: 01 44 23 67 10

Investigateur coordonnateur :
Dr Pierre-Yves ANCEL

Fonction : MCU - PH

Adresse : INSERM U953 – Hôpital Tenon – Bâtiment recherche – 4, rue de la Chine – 75970
Paris Cedex 20

Tel : 01 56 01 83 63

Fax : 01 56 01 71 88

Email : pierre-yves.ancel@inserm.fr

Essai monocentrique Essai multicentrique

¹ En dehors de l'enregistrement auprès de l'E.M.A. cette étude peut également être enregistrée sur d'autres registres internationaux : ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) de l'O.M.S.

PERSONNES CONTACTS

<p align="center">Promoteur</p> <p>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale 101 rue de Tolbiac 75013 Paris Tel : Fax :</p>	<p align="center">Equipe de coordination nationale</p> <p>INSERM U953 Hôpital Tenon, Bâtiment Recherche 4, rue de la chine – 75970 Paris cedex 20 Fax : 01 56 01 71 88</p> <p>Cécile LEBEAUX Tél : 01 56 01 83 64 Courriel : cecile.lebeaux@inserm.fr</p>
<p align="center">Investigateur coordonnateur</p> <p>Dr. Pierre-Yves ANCEL INSERM U953 – Hôpital Tenon, Bâtiment Recherche 4, rue de la chine – 75970 Paris cedex 20 Tél : 01 56 01 83 63 Fax : 01 56 01 71 88 Courriel : pierre-yves.ancel@inserm.fr</p>	<p>Mélanie DUROX Tél : 01 56 01 83 64 Courriel : melanie.durox@inserm.fr</p> <p>Valérie BENHAMMOU Tél : 01 56 01 72 49 Courriel : valerie.benhammou@inserm.fr</p> <p>Secrétariat : Khalida KEMACHE Tél : 01 56 01 75 80 Courriel : khalida.kemache@inserm.fr</p> <p>Assistance informatique : Diep TRAN Tél : 01 56 01 72 49 Courriel : diep.tran@inserm.fr</p>
Coordination régionale	
<p>Alsace Responsables scientifiques :</p> <p>Dominique ASTRUC Pierre KHUN Bruno LANGER Jacqueline MATIS</p> <p>Coordinateur :</p> <p>Mme Carole RAMOUSSET</p>	<p>Aquitaine Responsable scientifique :</p> <p>Pierre CHABANIER Laurence JOLY-PEDESPAN Xavier HERNANDORENA</p> <p>Coordinateur :</p> <p>Mme Annick LEGUEN Courriel : a.leguen@sfr.fr</p>
<p>Auvergne Responsable scientifique :</p> <p>Marie ACCOCEBERRY Bénédicte LECOMTE Didier LEMERY Françoise VENDITELLI</p> <p>Coordinateur :</p>	<p>Basse Normandie Responsable scientifique :</p> <p>Gaël BEUCHER Michel DREYFUS Bernard GUILLOIS</p> <p>Coordinateur :</p>

<p>Bénédicte LECOMTE Courriel : blecomte@chu-clermontferrand.fr</p>	
<p>Bourgogne <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Antoine BURGUET Stéphanie COUVREUR Jean-Bernard GOUYON Paul SAGOT</p> <p><i>Coordinateur :</i></p> <p>Mme Ombeline DESPLANCHES</p>	<p>Bretagne <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Alain BEUSCHEE Rénée-Pierre DUPUY Florence ROUGET Jacques SIZUN Dominique SOUPRE</p> <p><i>Coordinateur :</i></p> <p>Mme Frédérique CHARLOT Courriel : fredycharlot@wanadoo.fr</p>
<p>Centre <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Amélie FAVREAU Elie SALIBA</p> <p><i>Coordinateur :</i></p> <p>Mme V. CHARRON Courriel : v.charron@chu-tours.fr</p>	<p>Champagne-Ardenne <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Patrice MORVILLE</p> <p><i>Coordinateur :</i></p> <p>Mme Maryse PALOT Courriel : coord.rpca@orange.fr</p>
<p>Franche-Comté <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Gérard THIRIEZ</p> <p><i>Coordinateur :</i></p> <p>Dr C. BALAMOU</p>	<p>Haute-Normandie <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Stéphane MARRET Loïc MARPEAU</p> <p><i>Coordinateur :</i></p> <p>Mme Claire INGHEL</p>
<p>Ile de France <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Pascal BOILEAU Bruno CARBONNE Xavier DURRMEYER Michèle GRANIER Pierre-Henri JARREAU Delphine MITANCHEZ Gilles KAYEM</p> <p><i>Coordinateur :</i></p> <p>Mme Mélanie DUROX Courriel : melanie.durox@inserm.fr</p>	<p>Languedoc-Roussillon <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Pierre BOULOT Gilles CAMBONIE Odile PLAN Gisèle CRIBALLET Marjorie BIENFAIT Hubert DAUDE</p> <p><i>Coordinateur :</i></p> <p>Gilles CAMBONIE Courriel : g-cambonie@chu-montpellier.fr</p>

<p>Mme Elsa LORTHE Courriel : elsa.lorthe@gmail.com</p>	
<p>Limousin <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Antoine BEDU Sophie KETTERER Fabienne MONS</p> <p><i>Coordinateur :</i></p> <p>Mme Claire BAHANS Courriel : claire.bahans@chu-limoges.fr</p>	<p>Lorraine <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Jeanne FRESSON JM. HASCOUET Philippe JUDIN Olivier THIEBAUGEORGES Rachel VIEUX Marie-Hélène BINET Alain MITON</p> <p><i>Coordinateur :</i></p>
<p>Midi-Pyrénées <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Catherine ARNAUD Christophe VAYSSIÈRE Corinne ALBERGE</p> <p><i>Coordinateur :</i></p> <p>Mme Mireille BARON Courriel : baron.m@chu-toulouse.fr</p>	<p>Nord- pas de calais <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Véronique PIERRAT Damien SUBTIL Patrick TRUFFERT</p> <p><i>Coordinateur :</i></p> <p>Mme Christine DELAETER Courriel : christine.delaeter@chu-lille.fr</p>
<p>Paca - Corse <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Claude D'ERCOLE Catherine GIRE Umberto SIMEONI André BONGAIN</p> <p><i>Coordinateur :</i></p> <p>Mr Zo RAKOTONIAINA Courriel : zo.rakotoniaina@laposte.net</p>	<p>Pays de Loire <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Bernard BRANGER S. NGUYEN L.SENTILHES Jean-Christophe ROZE Norbert WINER</p> <p><i>Coordinateur :</i></p> <p>Mme Valérie ROUGET Courriel :</p>
<p>Picardie <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Jean GONDRY Gérard KRIM</p> <p><i>Coordinateur :</i></p>	

<p>Mme Béatrice BABY Courriel : b.baby@ch-beauvais.fr</p>	
<p>Rhône-Alpes <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Olivier CLARIS Christine CANS Thierry DEBILLON Michel DEIBER Anne EGO Hughes PATURAL Jean-Charles PICAUD</p> <p><i>Coordinateur :</i></p>	<p>Martinique <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Serge CHALONS</p> <p><i>Coordinateur :</i></p> <p>Mme Marie-Claude DOMI Courriel : mamandeisma@yahoo.fr</p>
<p>La Réunion <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Sylvain SAMPERIZ Pierre-Yves ROBILLARD</p> <p><i>Coordinateur :</i></p> <p>Duksha RAMFUL Courriel: duksha.ramful@chr-reunion.fr</p>	<p>La Guyane <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Anne FAVRE</p> <p><i>Coordinateur :</i></p> <p>Mme Géraldine BEBA Courriel : mamandeisma@yahoo.fr perinatslm@gmail.com</p>
<p>La Guadeloupe <i>Responsable scientifique :</i></p> <p>Anne POULICHET</p> <p><i>Coordinateur :</i> Anne POULICHET Courriel : a.poulichet@gmail.com</p>	

HISTORIQUE DES VERSIONS DU PROTOCOLE

Partie réservée au promoteur

Version N°1 du 10/01/2011

Numéro de Version	Date de version	Historique
1.0	10/01/2011	Soumission au CPP
1.1	28/02/2011	Soumission au CPP
1.2	28/08/2011	Amendement N°1
1.3	09/12/2011	Amendement N°2

LISTE DES ABREVIATIONS

- AMP** : Aide Médico-Psychologique
IMG : Interruption Médicale de Grossesse
MFIU : Mort Foétale In Utero
SA : Semaines d'aménorrhées

SOMMAIRE

1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE - HYPOTHESES DE TRAVAIL	10
2. OBJECTIFS	11
3. METHODOLOGIE.....	12
3.1. Type d'étude	12
3.2. Durée de l'étude.....	12
3.3. Période d'inclusion.....	12
3.4. Calendrier de l'étude (Annexe 16.2).....	13
4. SELECTION DES PERSONNES.....	14
4.1. Populations étudiées.....	14
4.2. Recrutement	14
4.2.1. Critères d'inclusion	14
4.2.2. Critères de non-inclusion	15
4.2.3. Description du mode de recrutement.....	15
4.3. Sortie des personnes participant à l'étude.....	16
5. REALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE	16
5.1. Eligibilité	16
Dans chaque centre participant à l'étude, l'investigateur référent est responsable du recensement de toutes les issues de grossesses correspondant aux critères d'inclusion.	16
5.2. Inclusion – séjour en maternité	16
La participation à l'étude sera proposée à toutes les femmes répondant aux critères d'inclusion. La note d'information « initiale » sera remise aux deux parents séparément. La non opposition ou le refus de chaque parent devra être notée dans le dossier médical de l'enfant.	16
A cette occasion l'investigateur devra remplir le questionnaire « maternité ».....	16
5.3. Séjour de l'enfant en néonatalogie	16
Au cours du séjour de l'enfant dans le centre de transfert, l'investigateur devra :.....	16
- compléter le questionnaire « néonatalogie » ;.....	16
5.4. Suivi de l'enfant à long terme	17
5.4.1. Suivi à 1 an et 2 ans	17
Auto-questionnaires adressés par voie postale aux parents et aux médecins traitant	17
5.4.2. Suivi à 3, 6 et 9 ans	17
Lettre d'information adressée aux familles	17
5.4.3. Suivi à 5 ans	17
Un bilan de l'état de santé et du développement des enfants sera mené dans des centres créés pour les besoins de l'étude par un médecin et une psychologue et comprendra :	17
5.4.4. Suivi à 8 et 11 ans	17
A chaque échéance, un bilan de l'état de santé et du développement des enfants sera mené par un médecin et une psychologue et comprendra :.....	17
6. DESCRIPTION DE L'ORGANISATION LOGISTIQUE DE L'ETUDE	18
7. VIGILANCE DE L'ETUDE	18
8. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES	19
8.1. Description des données recueillies	19
8.1.1. Données collectées à la naissance.....	19
8.1.2. Données collectées au cours du suivi des enfants	20
8.2. Définition des données sources.....	20
8.3. Circuit des données avant saisie informatique	21
8.4. Saisie informatique des données.....	21
8.5. Description des modalités de traitement, de vérification, de validation des données (data – management).....	22
8.5.1. Consignes et questionnaires	23
8.5.2. Contrôle de qualité sur les données de l'étude	23
8.6. Gestion et conditions d'archivage des documents de l'étude.....	23
9. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	24

9.1. Analyse des données périnatales	24
9.2. Analyse des données de suivi	24
9.3. Nombre d'enfants à inclure (Annexe 16.10)	25
10. COMMUNICATION	25
10.1. Modalités relatives à la publication des résultats	25
10.2. Modalités d'information des personnes ayant participé à l'étude sur les résultats globaux de la recherche	25
10.3. Modalités relatives à la communication presse	26
11. CONFIDENTIALITE	26
11.1. Modalités de respect de la confidentialité vis à vis des personnes	26
12. PROTECTION DES PERSONNES	26
12.1. Justification éthique du protocole	26
12.2. Dispositions éthiques et réglementaires	27
12.3. Comité de Protection des Personnes (CPP)	27
12.4. Assurance et financement	27
13. ASSURANCE QUALITE	28
13.1. Comité de pilotage	28
13.2. Conseil Scientifique	28
13.3. Description du système assurance qualité mis en place	29
14. MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES DU PROTOCOLE	29
15. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	30
16. ANNEXES	32
16.1. Synopsis du protocole.....	32
16.2. Calendrier de la recherche.....	34
16.3. Formulaire d'information	35
16.4. Copie de l'avis favorable du CPP	46
16.5. Copie de l'attestation d'assurance.....	47
16.6. Charte de Participation (Document présenté aux investigateurs pour solliciter leur accord de participation à l'étude).....	50
16.7. Liste des responsables scientifiques régionaux	63
16.8. Principes concernant l'estimation du nombre d'enfants prématurés à inclure	65
16.9. Etude Elfe (Etude Longitudinale depuis l'Enfance)	67

1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE - HYPOTHESES DE TRAVAIL

Près de 12-13% des naissances aux Etats-Unis et 5-7% dans les pays européens surviennent avant le terme normal de la grossesse (Ananth 2005, Blondel 2006). En France, elles sont chaque année environ 50 000, dont 10 000 (1,2%) avant 33 semaines d'aménorrhée (SA) (Blondel 2006). Les progrès réalisés dans les années 80 et au début des années 90 ont permis d'améliorer la survie d'enfants de plus en plus immatures. Ainsi, 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 SA (Zeitlin 2009).

Les études menées sur des enfants nés dans les années 1990 et suivis au-delà de 2 ans ont montré que le risque de déficiences motrices, sensorielles et surtout cognitives était élevé chez les grands et les extrêmes prématurés (Marlow 2005, De Groote 2007). L'étude française EPIPAGE, qui portait sur des naissances de moins de 33 SA de 1997, a montré qu'en dépit des progrès accomplis, la mortalité et la morbidité néonatales restaient élevées et les handicaps fréquents (Larroque 2004, Larroque 2008).

Des changements dans la prise en charge néonatale et le suivi des enfants ont eu lieu depuis la fin des années 1990. Ainsi, le Plan Périnatalité 2005-2007 (www.santor.net/pdf/sfmp/planperinat.pdf) 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. Cependant, à ce jour, peu de données sont disponibles pour évaluer l'efficacité des pratiques mises en œuvre.

Les changements ont également concerné la prise en charge néonatale avec un recours à de nouveaux traitements et protocoles, nutritionnels notamment. Là encore, Il est nécessaire d'évaluer les effets de ces nouvelles modalités de prise en charge sur le développement ultérieur de l'enfant (Fanaroff 2007).

Enfin, la question de la prise en charge des enfants à l'issue de l'hospitalisation se pose puisqu'ils nécessitent une attention particulière face à différents aspects de leur santé : croissance, métabolisme, problèmes respiratoires, développement psychomoteur, développement affectif, Un suivi particulier de ces enfants est donc indispensable pour repérer ces difficultés et les prendre en charge. Des réseaux de suivi ont été mis en place dans cet objectif mais à ce jour, il n'existe pas d'examen standardisés et les calendriers de suivi demeurent variables d'un centre et d'un réseau à l'autre.

Nous proposons donc de mettre en place une nouvelle étude de cohorte sur la grande prématurité, 14 ans après la première étude EPIPAGE, en associant des équipes cliniques et de recherche. Ce projet s'inscrit dans un contexte où les études de cohorte d'enfants

actuelles ne pourront répondre aux questions que l'on se pose sur la grande prématurité. Au Royaume-Uni, une nouvelle étude sur la prématurité extrême a débuté, 12 ans après la première étude EPICure. Compte tenu de la diversité des pratiques médicales aux limites de la viabilité, cette extrême prématurité doit aussi être étudiée en France.

L'étude EPIPAGE 2 proposera un suivi systématique des enfants aux âges clés du développement (2, 5, 8 et 11 ans) au cours duquel un examen clinique et des tests psychologiques seront réalisés conformément aux pratiques en vigueur. Le caractère systématique et standardisé doit permettre une évaluation fine du pronostic en lien avec les données de la période périnatale et pourrait aboutir à de nouvelles propositions sur le calendrier de suivi.

2. OBJECTIFS

La cohorte EPIPAGE 2 est mise en place afin de répondre aux objectifs suivants :

1. Mieux connaître le devenir des enfants grands prématurés et de ceux nés aux limites de la grande prématurité ;
2. Mesurer, et prévoir, les besoins de prise en charge médicale et éducative ;
3. Etudier les effets de l'organisation des soins et des pratiques médicales sur la santé et le développement des enfants ;
4. Mieux connaître les parcours des familles et les processus de décision au moment de la naissance et au cours de l'hospitalisation en période néonatale ;
5. Améliorer les connaissances sur les causes et les conséquences de la prématurité par le biais d'études ancillaires :
 - En recherchant des marqueurs biologiques des complications de l'enfant en relation avec la prématurité;
 - En identifiant le contexte infectieux de la grossesse et ses liens avec le devenir de l'enfant;
 - En étudiant la valeur pronostique des lésions cérébrales sur le développement des enfants à partir de l'échographie transfontanellaire et des nouvelles techniques d'imagerie par résonnance magnétique;
 - En recherchant les facteurs nutritionnels précoces en lien avec le développement de l'enfant;
 - En déterminant le lien existant entre la qualité des interactions précoces mère-enfant et le devenir neuro-développemental de l'enfant.

3. METHODOLOGIE

3.1. Type d'étude

Etude de cohorte sur des enfants grands prématurés (22+0 - 32+6 semaines d'aménorrhées) et prématurés modérés (33+0 - 34+6 SA), mise en place dans les 21 régions de France métropolitaine et 4 régions d'outre-mer (Martinique, Réunion, Guadeloupe, Guyane).

3.2. Durée de l'étude

Les enfants seront inclus à la naissance et suivis jusqu'à l'âge de 11-12 ans.

L'étude débutera le **28 mars 2011** dans 7 régions (Alsace, Bourgogne, Languedoc-Roussillon, Limousin, Midi-Pyrénées, Rhône-Alpes, Guyane) et le **2 Mai** dans les 18 autres régions.

3.3. Période d'inclusion

Pour les régions débutant le 28 Mars 2011, seront inclus dans l'étude :

- tous les grands prématurés de 22 à 26 +6 SA nés entre le 28 Mars et le 27 Novembre 2011
- tous les grands prématurés de 27 à 31 +6 SA nés entre le 28 Mars et le 25 Septembre 2011

Pour les régions débutant le 2 Mai 2011, seront inclus dans l'étude :

- tous les grands prématurés de 22 à 26 +6 SA nés entre le 2 Mai et le 31 décembre 2011
- tous les grands prématurés de 27 à 31 +6 SA nés entre le 2 Mai et le 30 Octobre 2011

Dans toutes les régions, le recrutement des 32 - 34+6 SA aura lieu pendant 5 semaines du **2 Mai au 5 Juin 2011**.

Pour les établissements participant aux projets complémentaires EPIRMEX et BIOPAG, la période de recrutement des enfants prématurés s'étendra jusqu'au 30 Mai 2012.

Elle concernera les enfants :

- nés entre 26 et 32 +⁶ SA, pour l'étude EPIRMEX
- nés entre 24 et 31 +⁶ SA pour l'étude BIOPAG

Les modalités de collecte des données seront inchangées.

3.4. Calendrier de l'étude (Annexe 16.2)

Le recrutement s'effectuera à la naissance en maternité sur une base populationnelle afin de constituer des échantillons représentatifs d'enfants nés grands prématurés et prématurés modérés.

A la naissance, des informations sur la grossesse, l'accouchement et la prise en charge immédiate de l'enfant seront collectées en maternité à partir du dossier médical.

A l'issue de l'hospitalisation de l'enfant dans le service de néonatalogie, un bilan complet de la prise en charge et des complications présentées dans ce service sera dressé à partir du dossier médical. C'est également dans ce service que des informations seront recueillies auprès des familles (entretien maternel) et complété par un auto-questionnaire remis à la mère.

Le suivi ultérieur des enfants sera réalisé à l'aide :

- d'un auto-questionnaire adressé au médecin traitant, via les parents et après leur accord. Il permettra de collecter les données médicales concernant l'enfant aux âges de 1 et 2 ans.
- de lettres adressées aux familles dans le but de les informer du déroulement de l'étude (résultats des premières analyses effectuées, déroulement des étapes ultérieures de suivi) et de favoriser leur adhésion au suivi.
- de bilans médicaux complets organisés dans les centres régionaux aux âges de 5, 8 et 11 ans. Ces bilans comprendront un examen médical complet et des tests psychologiques.

Des projets complémentaires venant se greffer sur EPIPAGE 2 concerneront des sous-groupes d'enfants dans certaines régions et/ou certains centres et feront l'objet de demandes séparées conformément à la réglementation en vigueur.

4. SELECTION DES PERSONNES

4.1. Populations étudiées

Il s'agit d'un recrutement sur base populationnelle. La population concernée par l'étude est celle des naissances (enfants vivants ou mort-nés) et des IMG survenues entre 22+0 et 34+6 SA.

L'étude prévoit d'inclure plus de 6000 enfants prématurés :

- 5000 enfants grands prématurés (< 33 SA)
- 1200 enfants prématurés modérés (33 + 0 -34+6).

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. Ce groupe témoin sera constitué à partir de la cohorte Elfe (Annexe 16.11, site internet www.Elfe.ined.fr).

4.2. Recrutement

4.2.1. Critères d'inclusion

- Population éligible à la naissance :
 - Toutes les naissances (enfants vivants ou mort-nés) et les interruptions médicales de grossesse survenues entre 22+0 et 32+6 semaines d'aménorrhées dans les régions participant à l'étude (que la femme réside ou non dans la région) seront incluses.
 - Toutes les naissances (enfants vivants ou mort-nés) et les interruptions médicales de grossesse survenues entre 32+6 et 34+6 semaines d'aménorrhées et ayant lieu au en Juin, dans les régions participant à l'étude
- Non opposition des deux parents

- Population éligible pour le suivi :

Enfants vivants à la sortie du centre de transfert néonatal, de l'unité de néonatalogie ou de la maternité.
- Non opposition des deux parents

Dans le cas de grossesses gémellaires, à naissances différées, il sera proposé aux familles d'inclure dans l'étude les deux enfants, même si l'un d'eux est né hors période d'inclusion ou si son âge gestationnel est hors des limites définies.

4.2.2. Critères de non-inclusion

- Refus d'un des parents, accouchement sous X, résidence hors des régions participant à l'étude

4.2.3. Description du mode de recrutement

Le recrutement aura lieu à la naissance dans toutes les maternités participant à la cohorte. Durant le séjour de la femme en maternité, le médecin investigateur du centre proposera l'étude aux deux parents. Deux types de note d'information sont prévus (Annexe 16.3) :

- Une note d'information « initiale » concernant la prise en charge initiale d'enfants qui pourront être concernés par un suivi en néonatalogie, et informant les parents de la conduite de l'étude dans les services de maternité et de néonatalogie. Les deux parents devront être informés de l'étude. Des notes d'information spécifiques à chacun d'eux devront leur être présentées.
- Une note d'information en cas d'IMG ou mort-nés. Elle présentera aux parents les modalités de recueil des données à la maternité.

Une non opposition des deux parents à l'étude permettra l'inclusion de l'enfant et devra être recueillie dans le dossier médical de l'enfant.

Dans le cas où le père ne peut être contacté par l'équipe médicale (déménagement à l'étranger, plus de contact avec la mère ...), la raison de non information du père devra être clairement notée dans le dossier médical de l'enfant.

Dans le cas de femmes mineures, les parents de ces femmes seront sollicités (après accord de ces dernières) pour que le recueil des données obstétricales soit réalisé. Les données néonatales seront recueillies si les deux parents de l'enfant ne s'y opposent pas.

Dans le cas d'un accouchement sous X, aucune donnée obstétricale ne sera recueillie sur ces mères, et elles ne seront pas vues en entretien.

En cas de refus exprimé par les familles en maternité, les données du certificat de santé du 8ème jour seront recueillies de manière anonyme dans le but de décrire cette population et de la comparer à l'ensemble de la cohorte incluse.

Une deuxième note d'information (Annexe 16.3) sera remise aux deux parents des enfants prématurés, vivants à la sortie du centre de transfert néonatal. Cette note leur expliquera les modalités de suivi ultérieur de leur enfant. Si aucun des parents n'exprime un refus, les

enfants pourront être inclus dans le suivi à long terme. Cette non opposition sera documentée dans le dossier médical de l'enfant.

Dans le cas où le père ne peut être contacté par l'équipe médicale (déménagement à l'étranger, plus de contact avec la mère ...), la raison de non information du père devra être clairement notée dans le dossier médical de l'enfant.

A l'âge de 5 ans, l'enfant lui-même sera informé de l'étude par une note d'information qui lui sera spécifiquement destinée. Cette note est en cours d'élaboration et son utilisation fera l'objet d'une demande d'amendement au protocole.

4.3. Sortie des personnes participant à l'étude

On considère qu'un patient abandonne l'étude, comme il est en droit de le faire à tout moment, s'il refuse le suivi prévu dans le cadre de cette étude. Les abandons seront notifiés à la coordination régionale.

5. REALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE

5.1. Eligibilité

Dans chaque centre participant à l'étude, l'investigateur référent est responsable du recensement de toutes les issues de grossesses correspondant aux critères d'inclusion.

5.2. Inclusion – séjour en maternité

La participation à l'étude sera proposée à toutes les femmes répondant aux critères d'inclusion. La note d'information « initiale » sera remise aux deux parents séparément. La non opposition ou le refus de chaque parent devra être notée dans le dossier médical de l'enfant.

A cette occasion l'investigateur devra remplir le questionnaire « maternité ».

5.3. Séjour de l'enfant en néonatalogie

Au cours du séjour de l'enfant dans le centre de transfert, l'investigateur devra :

- compléter le questionnaire « néonatalogie » ;
- organiser un entretien avec la mère et compléter le questionnaire « entretien maternel » ;
- remettre à la mère l'auto-questionnaire maternel ;

- remettre aux deux parents séparément la note d'information « suivi à long terme » leur précisant le rythme de suivi imposé par le protocole ;
- La non opposition ou le refus de chaque parent au suivi à long terme devra être notée dans le dossier médical de l'enfant. En cas de non opposition au suivi, recueillir les informations nécessaires à son organisation.

5.4. Suivi de l'enfant à long terme

Le suivi de l'enfant sera organisé de manière à pouvoir recueillir à l'aide de formulaires standardisés des items, collectés en routine dans le cadre de la prise en charge habituelle des grands prématurés. Seul le rythme, le caractère systématique et les outils du recueil seront imposés par cette étude. Les outils de recueil sont actuellement en cours d'élaboration. Leur mise en place fera l'objet d'une demande d'avis au CPP.

5.4.1. Suivi à 1 an et 2 ans

Auto-questionnaires adressés par voie postale aux parents et aux médecins traitant

5.4.2. Suivi à 3, 6 et 9 ans

Lettre d'information adressée aux familles

5.4.3. Suivi à 5 ans

Un bilan de l'état de santé et du développement des enfants sera mené dans des centres créés pour les besoins de l'étude par un médecin et une psychologue et comprendra :

- un examen médical
- des tests psychomoteurs

Un auto-questionnaire portant sur la santé, la scolarité et l'environnement de l'enfant sera remis aux parents.

Une note d'information spécifiquement destinée à l'enfant lui sera remise.

5.4.4. Suivi à 8 et 11 ans

A chaque échéance, un bilan de l'état de santé et du développement des enfants sera mené par un médecin et une psychologue et comprendra :

- un examen médical
- des tests psychomoteurs

Un auto-questionnaire portant sur la santé, la scolarité et l'environnement de l'enfant sera remis aux parents.

Après information de l'enfant sur l'étude et en cas de non opposition, un auto-questionnaire visant à évaluer sa qualité de vie lui sera remis.

6. DESCRIPTION DE L'ORGANISATION LOGISTIQUE DE L'ETUDE

Dans chaque région, une équipe de coordination sera chargée du bon déroulement de l'étude. Cette équipe comprendra :

- un ou des responsable(s) scientifique(s) : obstétriciens, pédiatres, épidémiologistes et/ou coordinateurs des Réseaux de Périnatalité, porteurs du projet à l'échelle de la région. Ils auront pour missions de participer à la réflexion scientifique et d'organiser et suivre le bon déroulement de l'étude.
- un ou des coordinateur(s) régional (ux) recruté(s) pour les besoins du projet dans chaque région. Ses (leurs) missions seront, avec l'aide des responsables scientifiques régionaux, de mettre en place le projet dans les maternités et services de néonatalogie de la région, et de suivre son déroulement en lien avec l'équipe responsable du projet à l'échelon national.
- un référent dans chaque maternité et service de néonatalogie. Il s'agit des personnes responsables du projet dans chaque établissement. Elles seront chargées du recrutement des mères et de leur (s) enfant (s), et participeront à la collecte de certaines données qui requiert une expertise médicale fine.
- des enquêteurs qui assureront le recueil des données dans chaque maternité et service de néonatalogie. En fonction des ressources locales, ces enquêteurs seront des professionnels médicaux ou paramédicaux (médecins, sages-femmes, infirmières) ou des professionnels de la recherche clinique (techniciens de recherche clinique). Ils recevront une formation sur les objectifs et l'organisation de l'enquête, et seront chargés du relevé du dossier médical maternel et néonatal. Une synthèse de la prise en charge sera effectuée par l'un des membres de l'équipe médicale pour les informations non disponibles dans le dossier (référent).

7. VIGILANCE DE L'ETUDE

Aucun geste à caractère invasif n'est sous-tendu par ce protocole de recherche. Cette étude n'implique pas de risque physique dans la mesure où elle ne s'accompagne pas d'examen ou d'intervention complémentaire ni de traitement possiblement douloureux ou physiquement contraignant. Les contraintes impliquées pour les patients sont représentées par des consultations et déplacements pour les familles. Cependant, ces consultations font aujourd'hui partie intégrante du suivi habituel après une naissance prématurée. De ce fait, peu d'événements indésirables sont attendus au cours de cette recherche.

8. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES

8.1. Description des données recueillies

8.1.1. Données collectées à la naissance

Pour les besoins de l'étude, des informations seront collectées dans la maternité de naissance et dans les centres qui auront pris en charge l'enfant avant sa sortie à domicile (service de néonatalogie, de chirurgie, de cardiologie pédiatrique ...). Le recueil des informations ne sera réalisé que si les familles, informées des objectifs de l'étude, ne s'y sont pas opposées.

8.1.1.1. Maternité

Les données collectées en maternité seront celles recueillies habituellement par les équipes médicales en charge de ces patientes et qui doivent être renseignées dans le dossier médical des patientes:

- Les facteurs susceptibles d'influencer le risque d'accouchement prématuré. Une attention particulière sera apportée aux facteurs sociaux (milieu social, environnement de vie des femmes) ; aux antécédents médicaux maternels (pathologies vasculaires et métaboliques) et familiaux ; aux antécédents d'issues défavorables de la grossesse ; aux pathologies en cause dans la survenue de l'accouchement et au recours à l'AMP.
- Les données concernant la nationalité de la mère et son pays de naissance seront recueillies car les études ont montré un risque augmenté d'accouchement prématuré pour certains groupes de femmes étrangères en lien avec leur situation de précarité sociale, d'isolement familial et de surveillance prénatale plus tardive (Urquia 2010). Parmi les femmes qui accouchent chaque année en France, environ 12% ont une nationalité étrangère (Blondel 2006).
- Les indicateurs permettant d'évaluer la régionalisation ;
- Les principaux traitements délivrés et leurs indications ;
- Les décisions prises en période anténatale et en salle de naissance ;
- Les modalités d'accouchement ;
- L'état de l'enfant à la naissance.

8.1.1.2. Centre de transfert

Le recueil de données portera sur :

- Les principaux indicateurs de santé de la période néonatale :
 - o Pathologies respiratoires (en particulier la dysplasie broncho-pulmonaire) ;

- o Infections materno-fœtales ou acquises ;
 - o Anomalies cérébrales ;
 - o Croissance staturo-pondérale ;
 - o Décès.
- Les pratiques médicales, en particulier la prise en charge respiratoire (ventilatoire et médicamenteuse), nutritionnelle, les soins de développement, le recours à l'imagerie cérébrale ;
 - Les décisions prises concernant la réanimation, et les limitations et arrêts de soins.

L'ensemble de ces informations sont recueillies habituellement par les équipes médicales en charge de ces enfants et sont renseignées dans leurs dossiers médicaux.

8.1.2. Données collectées au cours du suivi des enfants

Les données collectées au cours du suivi sont basées sur les informations recueillies lors de la prise en charge médicale courante des enfants prématurés. Elles ne seront recueillies que pour les enfants dont les parents ne se sont pas opposés au suivi à long terme. La collecte sera réalisée par des outils standardisés mis en place par ce protocole. Le rythme de recueil de ces données sera également imposé par cette étude.

Les étapes envisagées pour le 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 au collège.

Le recueil portera principalement sur :

- des troubles neuro-développementaux à type de déficiences motrice, cognitive et/ou sensorielle et leurs conséquences en termes de limitations d'activités, restriction de participation et qualité de vie;
- des troubles visuo-moteurs, des apprentissages et de l'attention ;
- des troubles psychiatriques (anxio-dépressifs et dysharmoniques) ;
- de la croissance staturo-pondérale et de ses conséquences métaboliques et vasculaires.

8.2. Définition des données sources

Deux types de sources seront utilisés pour le recueil des données nominatives à l'inclusion : d'une part les dossiers médicaux, et d'autre part les réponses de la mère lors de l'entretien. Ces informations ne seront recueillies que si la mère de l'enfant inclus dans l'étude ne s'y est pas opposée. Les nom et prénom des femmes et des nouveau-nés seront collectés pour les besoins du suivi, ainsi que l'adresse de résidence, uniquement si les parents ne s'y sont pas opposés.

Les dates de naissance complètes des femmes et des enfants seront collectées et serviront au contrôle du bon appariement des dossiers et des données entre le service d'obstétrique, le service de néonatalogie et ultérieurement aux étapes du suivi.

L'adresse de résidence de la mère et l'adresse des établissements de santé serviront au géocodage des informations, nécessaires pour étudier les parcours de soins des mères et des enfants.

Les informations nominatives nécessaires au géocodage et au suivi ne figureront pas dans les fichiers d'analyse des données de santé.

8.3. Circuit des données avant saisie informatique

Une saisie en ligne, dans chacun des centres, a été choisie pour les questionnaires « Maternel », « Néonatalogie » et « Suivi pédiatrique ». Cependant des questionnaires « papier » seront présents dans les différents centres et pourront être remplis en cas de défaillance du système informatique.

Le questionnaire « Entretien maternel » est un questionnaire « papier ». Il sera rempli par l'enquêteur et sera ensuite adressé au coordinateur régional pour validation et saisie.

Les auto-questionnaires papiers (maternel, adressés aux parents et aux médecins au cours du suivi, auto-questionnaires qualité de vie destiné à l'enfant en fin de suivi) seront adressés par courrier sous enveloppe T à la coordination régionale ou remis, sous enveloppe, au médecin chargé du suivi de l'enfant dans le cadre de cette étude qui en assurera la saisie.

8.4. Saisie informatique des données

Les différents questionnaires et dossiers à compléter en maternité, dans les services de néonatalogie et de pédiatrie seront saisis par les enquêteurs par informatique. Ce recueil pourra se faire sur un ordinateur fixe ou sur un ordinateur portable ultraléger (type notebook) qui aura été préparé spécifiquement et exclusivement pour l'enquête par la société EpiConcept. Ce mode de recueil informatique permet des éléments de contrôle de la saisie qui limitent les risques de données erronées.

La sécurité des données sera assurée par un accès authentifié à l'ordinateur (par identifiant et mot de passe) et un cryptage systématique des données enregistrées. Ces données seront télétransmises de façon sécurisée à un centre national qui constituera un fichier de données collecte néonatale et pédiatrique.

Des questionnaires papier de secours seront placés dans chaque maternité à utiliser en cas de défaillance du système informatique.

Le système d'information de gestion des données a été conçu par l'équipe d'informaticiens du projet Elfe (annexe 16.11, site internet www.Elfe.ined.fr) en relation avec des sociétés sous-traitantes. Ce système sera un système atomique de différentes entités, où il sera techniquement et physiquement impossible de constituer ou reconstituer une « méga base unique ». Les données recueillies à la naissance puis lors des phases de suivi seront totalement anonymisées. Le seul fichier nominatif sera celui comportant les adresses des familles et tous les éléments permettant d'assurer la continuité de l'observation. Ce fichier fera l'objet d'une entité spécifique. Les données au sein de ce fichier seront atomisées c'est-à-dire que chaque donnée du fichier disposera d'un identifiant spécifique et que le fichier ne comportera aucune liaison entre les identifiants et donc entre les données nominatives d'un même individu/famille (ainsi, dans ce fichier, le nom d'une famille ne peut y être associé avec son adresse). Les données feront l'objet d'un chiffrement et les échanges avec cette entité seront fortement contractualisés et contrôlés. Le système d'information sera hébergé par l'Inserm.

Les précautions nécessaires de sauvegarde des fichiers seront prises pour assurer la survie des données en cas de problème technique. Toutes ces procédures feront l'objet d'une expertise indépendante par des spécialistes de la sécurité informatique et d'audits réguliers dans le cadre de la certification du système de management de la sécurité de l'information ISO 27001.

L'accès aux informations collectées à des fins d'analyse se fera au moyen d'extractions spécifiques et anonymes des bases de données du projet via des demandes formulées à un comité d'accès aux données.

La sécurité des données et la préservation de la confidentialité seront assurées à l'aide du système « PANDORA » :

Gestionnaire des identifiants : il stocke les identifiants des individus et les identifiants des données qui sont associées à ces individus.

Gestionnaires des données : il stocke toutes les données collectées (non nominatives). Chaque donnée a un numéro identifiant et est « éparpillée » : on ne peut pas savoir à quel individu appartient la donnée sans passer par le gestionnaire des identifiants qui donne la correspondance identifiant individu/identifiant de la donnée.

Gestionnaire des identités : il stocke les données nominatives

Opérateur de jointure : il assure la jointure entre les identifiants et les données. Il ne stocke pas les données qu'il fusionne.

8.5. Description des modalités de traitement, de vérification, de validation des données (data – management)

8.5.1. Consignes et questionnaires

Un ensemble de consignes sera rédigé par l'équipe de coordination nationale et communiqué aux cliniciens référents régionaux, aux coordinateurs régionaux et aux enquêteurs afin d'assurer un remplissage standardisé des données.

Un questionnaire sera attribué à chaque patient pour chaque échéance du protocole et sera identifié par un numéro unique (aucune donnée nominative ne figurera sur le questionnaire). Tous les questionnaires (saisis en ligne ou version papier) devront être validés par le référent clinicien de chaque site qui contrôlera l'exactitude des données reportées par rapport aux informations contenues dans le dossier médical.

Les questionnaires saisis en ligne bénéficieront d'un système de vérification automatique à la saisie. Les données seront transmises au coordinateur régional automatiquement après validation de la saisie par l'enquêteur.

8.5.2. Contrôle de qualité sur les données de l'étude

Les données transmises seront relues par le coordinateur régional afin d'identifier les données manquantes et incohérentes. Toute donnée manquante ou incohérente sera signalée à l'enquêteur qui sera chargé de contrôler le dossier en confrontant les données transmises aux documents sources.

Au niveau national, des contrôles de cohérences seront réalisés sur la base des données collectées. Des demandes de correction ou de validation pourront être émises par la coordination nationale à destination des enquêteurs par le biais des coordinateurs régionaux.

8.6. Gestion et conditions d'archivage des documents de l'étude

Les documents relatifs à cette étude sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

Par les référents obstétriciens et pédiatres :

- 1) pour une durée de 15 ans suivant la fin de l'étude
 - Le protocole et les amendements éventuels au protocole
 - Les dossiers source des participants ayant participé à l'étude

Par les coordinateurs régionaux :

- 1) pour une durée de 15 ans suivant la fin de l'étude
 - Le protocole et les amendements éventuels au protocole
 - Tous les autres documents et courriers relatifs à l'étude

Par l'unité U953 (pour le compte de l'Inserm) :

1) pour une durée de 15 ans suivant la fin de l'étude

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole
- Les auto-questionnaires et questionnaires papier
- Tous les autres documents et courriers relatifs à l'étude

2) pour une durée de 30 ans suivant la fin de l'étude

- La base des données collectées dans l'étude

9. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES

9.1. Analyse des données périnatales

Les premières étapes de l'analyse consistent à :

- décrire le pronostic immédiat des enfants grands prématurés et prématurés modérés, en particulier la survie à l'issue de l'hospitalisation et les principales complications de la période néonatale (pathologies respiratoires, troubles de la croissance, lésions cérébrales)
- décrire les pratiques médicales autour de la grande prématurité, en particulier la prise en charge nutritionnelle, les soins de développement et les décisions (réanimation et limitation des soins) autour de l'extrême prématurité.
- Etudier les facteurs de risque des principales pathologies néonatales, notamment le rôle du contexte de naissance (mode d'accouchement, pathologies de la grossesse) sur les lésions cérébrales.

9.2. Analyse des données de suivi

Dans un deuxième temps seront exploitées les informations collectées dans le cadre du suivi. Les analyses viseront à :

- décrire avec précision le devenir des enfants grands prématurés à court (1, 2 ans), moyen (5 ans) et long terme (8, 11 ans), en particulier le devenir neuro-développemental (moteur, sensoriel, cognitif), comportemental, la croissance et le devenir métabolique et respiratoire, la scolarisation et la qualité de vie.
- rechercher les facteurs de risque d'un développement anormal. Pour cela, un groupe témoin d'enfants nés à terme sera utilisé et comparé aux enfants prématurés.
- étudier le rôle des pratiques médicales et de l'organisation des soins sur la santé et le développement des enfants. Cette évaluation repose sur l'exploitation des données

d'une enquête d'observation (hors essai randomisé) ; il nous faudra tenir compte des biais inhérents à ce type d'étude (biais d'indication). Pour cela, des informations précises sont recueillies sur les indications de traitements et les techniques d'analyses spécifiques (modèles multivariés, score de propension ...) seront utilisées.

9.3. Nombre d'enfants à inclure (Annexe 16.10)

Le nombre de sujets à inclure a été calculé afin de disposer d'un nombre suffisant d'enfants par âge gestationnel pour évaluer avec précision le devenir, permettre les comparaisons à une population d'enfants à terme, ainsi que mettre en place des projets spécifiques sur des sous-populations. Ces estimations ont été faites par classe d'âge gestationnel et s'appuient sur la fréquence des principaux problèmes de santé identifiés dans chacune des populations. La constitution des trois échantillons d'enfants grands prématurés, prématurés modérés et à terme garantira une puissance suffisante pour mettre en évidence des différences de pronostic entre les enfants prématurés et les enfants nés à terme, mais aussi entre enfants prématurés d'âge gestationnel différent (voir annexe). Le nombre d'enfants grands prématurés nécessaire sera atteint (5 000 enfants) avec un recrutement sur 7 mois dans les 26 régions d'étude. Pour constituer un échantillon de 1 200 enfants nés vivants à 33-34 SA, une naissance sur cinq à ce terme sera incluse dans l'étude sur la période des 7 mois. Les 1 000 enfants nés à terme seront issus de la cohorte Elfe (Annexe 16.11).

10. COMMUNICATION

10.1. Modalités relatives à la publication des résultats

L'analyse des données sera réalisée par les méthodologistes de l'unité U953. Toutefois, d'autres équipes de recherche, impliquées dans l'étude Epipage 2 pourront avoir accès aux données de la cohorte sous réserve d'une demande ayant fait l'objet d'une autorisation préalable auprès du Comité d'Accès aux données (CAD) dont la composition est en cours de constitution.

Les règles de publication seront discutées avant analyse des données.

Les résultats de cette étude ne pourront faire l'objet de publication ou de communication qu'après accord du Comité de Pilotage et avis du Conseil Scientifique de l'étude.

10.2. Modalités d'information des personnes ayant participé à l'étude sur les résultats globaux de la recherche

Des lettres d'information, présentant les résultats globaux de l'étude, seront adressées aux familles participantes lorsque les enfants atteindront l'âge de 3, 6 et 9 ans. Les familles pourront également se tenir informées de l'état d'avancement de l'étude grâce à un site internet, mis en place spécifiquement pour l'étude Epipage 2.

10.3. Modalités relatives à la communication presse

Toute communication écrite ou orale relative aux données de l'étude devra recevoir l'accord préalable du Conseil Scientifique de l'étude. Le directeur de l'INSERM sera destinataire pour avis et information.

11. CONFIDENTIALITE

11.1. Modalités de respect de la confidentialité vis à vis des personnes

Toutes les informations recueillies sur les enfants et leurs familles, dans le cadre de l'étude, resteront strictement confidentielles et anonymes. Seules les personnes mandatées par l'Inserm et impliquées dans le déroulement de l'étude ainsi qu'un représentant des Autorités de Santé pourront, après accord du référent clinicien du service, consulter le dossier médical du patient et ce dans le seul but de vérifier l'exactitude des données collectées. Ces personnes sont elles-mêmes tenues au secret professionnel.

Les données enregistrées à l'occasion de cette étude feront l'objet d'un traitement informatisé dans le respect de la loi « Informatique et Libertés » du 6 Janvier 1978 modifiée. Ayant reçu un avis favorable de la CNIL le 24 Mars 2011.

Afin de respecter l'anonymat des patients, chaque enfant se verra attribuer un code anonyme. Seul ce code anonyme apparaîtra sur les questionnaires papier ou informatisés permettant le recueil des données de l'étude.

La correspondance entre l'identité du patient et le code identifiant sera conservée au niveau de chaque centre, sous la responsabilité de l'investigateur coordinateur.

12. PROTECTION DES PERSONNES

12.1. Justification éthique du protocole

L'étude EPIPAGE 2 est une étude non interventionnelle, collectant des données existantes ou devant exister dans le dossier médical des mères et des enfants grands-prématurés. Elle

n'occasionne aucune investigation particulière et est menée dans le but d'améliorer la prise en charge médicale des enfants prématurés dès l'accouchement.

12.2. Dispositions éthiques et réglementaires

La recherche sera menée dans le respect de la réglementation française en vigueur, notamment des dispositions relatives à la recherche biomédicale du Code de la Santé Publique, de la loi Informatique et Libertés et du présent protocole.

L'investigateur s'engage à mener la recherche conformément à ces dispositions éthiques et réglementaires. Il est conscient que tous les documents ainsi que toutes les données relatives à la recherche pourront faire l'objet d'audits et d'inspections réalisées dans le respect du secret professionnel et sans que puisse être opposé le secret médical. L'investigateur reconnaît que les résultats de la recherche sont la propriété de l'Inserm.

12.3. Comité de Protection des Personnes (CPP)

Avant la mise en œuvre de la recherche, l'Inserm soumettra le projet à l'avis du CPP de lieu et lui fournira pour cela tous les renseignements nécessaires (protocole de recherche, support de recueil des données, formulaire d'information, tout autre document pertinent devant être présenté au Comité).

Cette étude a obtenu l'avis favorable du CPP Ile de France III le 28 Mars 2011.

L'amendement N°1 destiné à modifier la durée de la période de recrutement a reçu un avis favorable le 11 octobre 2011

L'amendement N°2 destiné à prolonger la période de recrutement dans les centres participant au projet complémentaire EPIRMEX a reçu un avis favorable le 10 janvier 2012.

12.4. Assurance et financement

Le financement de la recherche est assuré par le programme « Très Grandes Infrastructures de Recherche » coordonné par l'IresP.

13. ASSURANCE QUALITE

A l'échelle nationale, un comité de pilotage réunissant épidémiologistes, pédiatres, obstétriciens et d'autres spécialités selon les besoins de l'étude, a la responsabilité scientifique et organisationnelle de l'étude.

Membres du comité de pilotage EPIPAGE 2 à ce jour :

Obstétriciens : M Collet, C D'Ercole, M Dreyfus, B Langer, D Lemery, L Marpeau, F Pierre, N Winer ;

Pédiatres : A Bédu, A Burguet (U953), G Cambonie, O Claris, T Debillon, PH Jarreau, JB Gouyon, X Hernandorena, S Marret, P Morville, JC Rozé, E Saliba, U Siméoni, G Thiriez, P Truffert (U953) ;

Fédération des Réseaux : B Branger ;

Epidémiologistes : PY Ancel (U953), C Arnaud, M Durox (U953), A Ego (U953), L Foix-L'Hélias (U953), J Fresson, F Goffinet (U953), M Kaminski (U953), G Kayem (U953), B Khoshnood (U953), C Lebeaux (U953), F Rouget ; V Benhammou (U953), A Brinis (U953).

Radiologue : C Adamsbaum.

La composition du Conseil Scientifique est en cours d'élaboration.

Le conseil scientifique de l'étude se réunira tous les 6 mois environ. Il s'assurera de la bonne marche de l'étude et du respect du protocole ainsi que du respect des règles d'éthique en cours d'étude.

Il s'informerera auprès de la coordination nationale de l'état d'avancement de l'étude, des problèmes rencontrés et des résultats obtenus. Il donnera son avis sur toute modification pertinente du protocole nécessaire à la poursuite de l'étude. En présence d'un rythme d'inclusion trop lent, d'un trop grand nombre de perdus de vue ou pour des raisons médicales et/ou administratives, le Conseil scientifique prendra la décision d'interrompre ou de poursuivre l'étude.

Le Conseil Scientifique veillera à l'application des règles de publication des résultats.

13.3. Description du système assurance qualité mis en place

La coordination nationale de l'étude est basée au sein de l'unité 953 de l'Inserm et regroupe des membres de l'unité U953, de l'unité U1027 et du DIM du CHU de Nancy. Elle rédige l'ensemble des documents nécessaires à la mise en place de l'étude (questionnaires, procédures, outils informatiques nécessaires à la gestion des données) et coordonne le fonctionnement des coordinateurs régionaux, en veillant notamment à la qualité des données recueillies. Elle prépare les résumés présentant l'état d'avancement de l'étude et informe le conseil scientifique du déroulement de l'étude.

14. MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES DU PROTOCOLE

Toute modification substantielle c'est-à-dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit, soumis au conseil scientifique de l'étude, à l'Inserm puis au CPP.

Procédure de l'Inserm relative aux modifications substantielles

Toute demande de modification substantielle de la recherche par rapport au projet de recherche initialement autorisé doit être soumise, par le coordinateur, pour avis, à la Cellule de Présélection (CPS) de l'Inserm.

Les modalités de soumission sont disponibles sur le site Inserm.fr

Après avis favorable de la CPS, l'Inserm mettra en œuvre les procédures administratives réglementaires nécessaires à l'obtention de l'autorisation de ces modifications substantielles auprès du CPP.

15. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Ananth CV, Liu S, Kinzler WL, Kramer MS. Stillbirths in the United States, 1981–2000: An Age, Period, and Cohort Analysis. *Am J Public Health* 2005; 95: 2213–2217.

Blondel B, Supernant K, C du Mazaubrun, G Bréart pour la coordination nationale des Enquêtes Nationales Périnatales. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2003. Résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006 ; 35 : 373-387.

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.

Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Feb;196(2):147.e1-8.

Goodman, R., Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2001. **40**(11): p. 1337-45.

Hagberg B., Hagberg G., Beckung E., and Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr*, 90: 271-277, 2001.

Kaufman, A., Kaufmann assessment battery for children 1983, Circle Pines, Minnesota. Landgraf JM, The CHQ : A User's Manual Boston, MA: HealthAct., 1999.

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.

Larroque B, Ancel P-Y, Marret S et al. Neurodevelopmental disabilities and use of special care needs of 5-yearold children born before 33 weeks' gestation: the EPIPAGE study. *Lancet* 2008; 371: 813-20.

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.

Palisano, R., et al., Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 1997. 39 (4): p. 214-23.

Ravens-Sieberer U., Gosch A., Rajmil L. et al. KIDSCREEN-52 quality-of-life measure for children and adolescents. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 2005. **5**(3): p. 353-64.

Saigal S, Tyson J. Measurement of quality of life of survivors of neonatal intensive care: critique and implications. *Semin Perinatol*. 2008; 32 : 59-66.

Touwen, Examination of the child with minor neurological dysfunction. 1979.

Urquia ML, Glazier RH, Blondel B, Zeitlin J, Gissler M, Macfarlane A, Ng E, Heaman M, Stray-Pedersen B, Gagnon AJ, for the ROAM collaboration*. International migration and adverse birth outcomes: role of ethnicity, region of origin and destination. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:243e251

Wechsler D. *Wechsler Intelligence Scale for Children – Fourth Edition*. Minneapolis, MN : Pearson, Inc. ; 2003.

Wechsler D, *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised*. 1989, New York, NY: The Psychological Corporation.

Zeitlin J, Ancel PY, Delmas D, Bréart G, Papiernik E, and the EPIPAGE and the MOSAIC Ile-de-France groups. Changes in care and outcome of very preterm babies in the Parisian region between 1998 and 2003. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2010; 95 :F188-93.

16. ANNEXES

16.1. Synopsis du protocole

Chaque année en France, plus de 10 000 enfants naissent grands prématurés, 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. Comme d'autres cohortes européennes, l'étude EPIPAGE 1, menée en 1997 sur l'ensemble des enfants nés grands prématurés dans 9 régions de France, a fourni des résultats importants sur la prise en charge et le devenir des enfants grands prématurés. Cependant, ces études remontent à 10 ans et des questions restent posées du fait de l'évolution des pratiques médicales et de l'organisation des soins rendant nécessaire l'actualisation des données et la mesure de leurs effets sur le développement ultérieur de l'enfant.

Le plan de périnatalité 2005-2007 a permis d'organiser la prise en charge des femmes à haut risque de prématurité, via les Réseaux de Périnatalité, et des enfants, via la mise en place progressive des réseaux de suivi. Cependant, à ce jour, il n'existe pas d'examens standardisés et les calendriers de suivi demeurent variables d'un centre et d'un réseau à l'autre.

L'étude Epipage 2 propose donc de mettre en place un suivi systématique des enfants à des âges clés du développement dans le but de :

- mieux connaître le devenir des enfants grands prématurés et évaluer les effets de l'organisation des soins et des pratiques médicales sur leur santé et leur développement
- évaluer, et prévoir, les besoins de prise en charge médicale et éducative ;

Elle permettra également :

- d'améliorer les connaissances sur les causes et les conséquences de la grande prématurité
- de mieux connaître les parcours des familles et les processus de décision au moment de la naissance et en soins intensifs.

Cette étude sera mise en place en 2011 sur l'ensemble du territoire Français et recrutera tous les enfants grands prématurés (< 33 SA) et prématurés modérés (33-34 SA). Tous les enfants vivants à la sortie du service de néonatalogie seront inclus dans le suivi. Cette étude permettra de suivre plus de **6 000 enfants prématurés** jusqu'à l'âge de 11 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. Ce groupe témoin sera constitué à partir de la cohorte Elfe.

16.2. Calendrier de la recherche

	Hospitalisation maternité J0-J3	Hospitalisation Néonatalogie			1 an	2 ans	3 ans	5 ans	6 ans	8 ans	9 ans	11-12 ans
		J3-J7	J28	Terme								
Information – Non opposition de la mère pour la collecte de données périnatales	X											
Information – Non opposition de la mère pour le suivi à long terme de l'enfant				X								
Type de visite*	H	H	H	H				C		C		C
Questionnaire Maternité	X											
Questionnaire Néonatalogie		X	X	X								
Entretien maternel				X								
Auto-questionnaire maternel				X								
Auto-questionnaire postal parents					X	X		X		X		X
Auto-questionnaire postal médecins					X	X						
Lettre d'information aux familles							X		X		X	
Questionnaire suivi pédiatrique (examen médical, tests psychomoteurs)								X		X		X
Questionnaire enfant (Qualité de vie)										X		X

H = hospitalisation ; C= Consultation organisée pour l'étude

16.3. Formulaire d'information

Note d'information initiale pour les familles dont l'enfant est concerné par le suivi. Note d'information destinée à la Mère
V1.1 du 28/02/2011

<p>ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE SUR LES PETITS AGES GESTATIONNELS : COHORTE EPIPAGE2</p> <p>NOTE D'INFORMATION INITIALE DESTINEE A LA MERE</p> <p>Version 1.1 du 10 Janvier 2011 ayant reçu l'accord du CPP IdF III le 28 Mars 2011</p>

Coordonnateur de l'étude : Dr Pierre-Yves ANCEL

Responsable de l'étude : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), 101, rue de Tolbiac, Paris 75013

Madame,

Dans toutes les régions françaises se déroule actuellement une grande étude scientifique sur la prématurité dont l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) est le promoteur. Votre médecin vous propose d'y participer.

Avant de vous décider, il est important que vous lisiez attentivement ces pages. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude, sans que cela ne modifie la qualité des soins qui seront dispensés à votre (vos) enfant (s) ni vos relations avec l'équipe médicale.

PRESENTATION D'EPIPAGE 2

But de l'étude :

L'objectif de cette étude est d'améliorer les connaissances sur les causes de la prématurité et de mieux en connaître les conséquences en étudiant notamment le devenir des enfants grands prématurés.

Nous évaluerons également les effets de l'organisation des soins et des pratiques médicales sur la santé et le développement des enfants et nous étudierons le parcours des familles. Ces données permettront d'améliorer la prise en charge médicale de ces enfants, dès l'accouchement et au cours des semaines qui suivent, ainsi que les soins éducatifs et de rééducation exigés par certains enfants nés prématurés.

Organisation de l'étude :

Cette étude implique toutes les maternités de France (métropolitaine et d'outre-mer). Elle vise à constituer un groupe d'enfants, qui seront suivis depuis leur naissance et jusqu'à l'âge de 11 ans : environ 6000 enfants qui sont nés prématurés, comme votre enfant, participeront à cette recherche.

PARTICIPATION A EPIPAGE 2

Comment va se dérouler cette étude pour vous ?

Les données que nous recueillons portent sur le déroulement médical et les traitements qui vous ont été prescrits au cours de votre grossesse ainsi que sur les conditions de l'accouchement. Elles seront collectées auprès de votre médecin et à partir de votre dossier médical et **ne nécessiteront aucun examen médical supplémentaire pour vous.**

Au cours du séjour de votre (vos) enfant (s) dans le service de néonatalogie, un entretien avec vous nous permettra de recueillir des données sur vos conditions de vie et votre environnement pendant la grossesse. Nous évaluerons également vos impressions concernant votre prise en charge par l'équipe médicale au cours de votre séjour en maternité. Enfin, à la fin du séjour de votre (vos) enfant (s), un questionnaire que vous remplirez vous-même vous sera remis. Il permettra de recueillir vos impressions concernant la prise en charge de votre (vos) enfant (s) dans le service de néonatalogie et d'évaluer votre santé à la sortie de votre (vos) enfant (s).

Comment va se dérouler cette étude pour votre (vos) enfant (s) ?

L'hospitalisation en néonatalogie

Des relevés dans le dossier médical de votre (vos) enfant(s) et des informations collectées auprès du médecin suivant votre enfant permettront de recueillir des données sur son (leur) état de santé dès la salle de naissance, son (leur) évolution dans les premières heures et journées, puis dans le service de néonatalogie où il(s) est (sont) soigné(s).

Son (leur) suivi (s) à long terme

Quelques jours avant le retour de votre (vos) enfant(s) à la maison, nous vous présenterons les modalités de son (leur) suivi à long terme dans le cadre de l'étude EPIPAGE 2 que vous serez libre d'accepter ou de refuser.

QUELS SONT LES RISQUES ET LES BENEFICES DE L'ETUDE ?

Cette étude ne présente **aucun risque, ni pour vous, ni pour votre (vos) enfant(s)**. En revanche, les données recueillies permettront **d'améliorer la prise en charge médicale des enfants prématurés** dès l'accouchement et au cours des semaines qui suivent.

QUELLES SONT LES CONTRAINTES DE L'ETUDE ?

Votre participation à l'étude ne change rien à votre prise en charge médicale ou à celle de votre enfant, puisque nous collectons uniquement des données issues de vos dossiers médicaux. **Elle n'entraîne aucun frais supplémentaire pour vous. Les examens qui seront pratiqués sur (vos) enfant (s) le seront dans le cadre de la pratique médicale courante liée à la prise en charge des enfants prématurés.**

Dans certains centres, des projets complémentaires pourront vous être proposés. Vous serez à chaque fois informée de façon spécifique et vous pourrez accepter ou refuser de participer à ces projets.

COMMENT LES RESULTATS DE LA RECHERCHE VOUS SERONT-ILS COMMUNIQUEES ?

La « lettre d'information aux familles » qui vous sera régulièrement adressée au cours du suivi vous tiendra informée des résultats globaux au fur et à mesure de l'étude. Les équipes médicales sont à votre disposition pour vous communiquer les informations concernant la prise en charge de (vos) enfant (s).

QUELS SONT VOS DROITS ?

Votre participation à cette étude et celle de votre (vos) enfant(s) reposent sur le volontariat. Elle est très importante pour nous permettre de mieux connaître les causes de la grande prématurité et le devenir de ces enfants.

Si vous ne souhaitez pas participer à cette étude ou ne souhaitez pas que votre enfant y participe, vous pouvez manifester votre opposition auprès du médecin du service ou auprès du médecin coordonnateur régional dont les coordonnées figurent en signature de cette lettre.

Vous pourrez décider d'interrompre votre participation ou celle de votre enfant, à tout moment, en informant le médecin coordonnateur régional de l'enquête.

Les données recueillies au cours de l'étude EPIPAGE 2 sont strictement confidentielles. Seules des personnes habilitées à travailler pour cette étude, spécialisées sur la question de la prématurité et soumises au secret professionnel, auront accès aux données vous concernant ainsi qu'aux données de (vos) enfant (s). Certaines données pourront, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises, par le centre de recherche de l'hôpital Tenon (INSERM U953) à d'autres structures de recherche, dans le cadre de collaborations européennes. **Ces données seront identifiées par un numéro. En aucun cas, votre nom ou celui de (vos) enfant (s) ne sera mentionné.**

Conformément à l'article 40 de la loi relative à l'informatique et aux libertés, vous disposez d'un **droit d'accès** et de **rectification** des données informatisées vous concernant. Vous pouvez également vous opposer à la transmission de ces données.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous a pris en charge ou auprès du médecin coordonnateur régional de l'étude EPIPAGE 2.

La participation à l'étude EPIPAGE 2 n'empêche pas la participation à des études de recherche clinique pour lesquelles vous ou votre enfant pourriez être sollicités par ailleurs.

Aucune indemnité n'est prévue pour la participation à cette recherche.

ORGANISMES IMPLIQUES

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France III le xxxx.
Le traitement des données recueillies dans cette étude a fait l'objet d'une demande d'autorisation à la Commission Nationale d'Informatique et des Libertés (CNIL) et a obtenu une autorisation de mise en œuvre du traitement informatisé des données.

Votre participation et celle de votre enfant sont nécessaires à la réalisation et à la bonne qualité de cette recherche sur la prématurité et le devenir des enfants nés prématurés.

Vous avez la possibilité à tout moment de l'étude de contacter le médecin qui vous l'a proposée ou le coordinateur régional pour une demande d'information complémentaire.

Nous espérons vivement que vous accepterez de participer à EPIPAGE 2 et nous vous remercions pour votre coopération.

**Responsable Epipage2
de.....**

Dr Pierre-Yves Ancel
Unité Inserm U953

Coordination régionale EPIPAGE 2

Dr.....
Tél/e-mail

M/Mme
Tél/e-mail

Note d'information initiale pour les familles dont l'enfant est concerné par le suivi. Note d'information destinée au père
V1.1 du 28/02/2011

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE SUR LES PETITS AGES GESTATIONNELS : COHORTE EPIPAGE2

NOTE D'INFORMATION INITIALE DESTINEE AU PERE

Version 1.1 du 10 Janvier 2011 ayant reçu l'accord du CPP IdF III le 28 Mars 2011

Coordonnateur de l'étude : Dr Pierre-Yves ANCEL

Responsable de l'étude : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), 101, rue de Tolbiac, Paris 75013

Monsieur,

Dans toutes les régions françaises se déroule actuellement une grande étude scientifique sur la prématurité dont l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) est le promoteur. Votre médecin vous propose d'y faire participer votre (vos) enfant(s).

Avant de vous décider, il est important que vous lisiez attentivement ces pages. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude, sans que cela ne modifie la qualité des soins qui seront dispensés à votre (vos) enfant (s) ni vos relations avec l'équipe médicale.

PRESENTATION D'EPIPAGE 2

But de l'étude :

L'objectif de cette étude est d'améliorer les connaissances sur les causes de la prématurité et de mieux en connaître les conséquences en étudiant notamment le devenir des enfants grands prématurés.

Nous évaluerons également les effets de l'organisation des soins et des pratiques médicales sur la santé et le développement des enfants et nous étudierons le parcours des familles. Ces données permettront d'améliorer la prise en charge médicale de ces enfants, dès l'accouchement et au cours des semaines qui suivent, ainsi que les soins éducatifs et de rééducation exigés par certains enfants nés prématurés.

Organisation de l'étude :

Cette étude implique toutes les maternités de France (métropolitaine et d'outre-mer). Elle vise à constituer un groupe d'enfants, qui seront suivis depuis leur naissance et jusqu'à l'âge de 11 ans : environ 6000 enfants qui sont nés prématurés, comme votre enfant, participeront à cette recherche.

PARTICIPATION A EPIPAGE 2

Comment va se dérouler cette étude pour votre (vos) enfant (s) ?

L'hospitalisation en néonatalogie

Des relevés dans le dossier médical de votre (vos) enfant(s) et des informations collectées auprès du médecin suivant votre enfant permettront de recueillir des données sur son (leur) état de santé dès la salle de naissance, son (leur) évolution dans les premières heures et journées, puis dans le service de néonatalogie où le nouveau-né est soigné.

Son (leur) suivi (s) à long terme

Quelques jours avant le retour de votre (vos) enfant(s) à la maison, nous vous présenterons les modalités de son (leur) suivi à long terme dans le cadre de l'étude EPIPAGE 2 que vous serez libre d'accepter ou de refuser.

QUELS SONT LES RISQUES ET LES BENEFICES DE L'ETUDE ?

Cette étude ne présente **aucun risque pour votre enfant**. En revanche, les données recueillies permettront **d'améliorer la prise en charge médicale des enfants prématurés** dès l'accouchement et au cours des semaines qui suivent.

QUELLES SONT LES CONTRAINTES DE L'ETUDE ?

La participation de votre (vos) enfant(s) à l'étude ne change rien à sa prise en charge médicale, puisque nous collectons uniquement des données issues de son (leurs) dossiers médical(aux). Elle n'entraîne aucun frais supplémentaire pour vous. Les examens qui seront pratiqués sur (vos) enfant (s) le seront dans le cadre de la pratique médicale courante liée à la prise en charge des enfants prématurés.

Dans certains centres, des projets complémentaires pourront vous être proposés. Vous serez à chaque fois informé de façon spécifique et vous pourrez accepter ou refuser de participer à ces projets.

COMMENT LES RESULTATS DE LA RECHERCHE VOUS SERONT-ILS COMMUNIQUEES ?

La « lettre d'information aux familles » qui vous sera régulièrement adressée au cours du suivi vous tiendra informé des résultats globaux au fur et à mesure de l'étude. Les équipes médicales sont à votre disposition pour vous communiquer les informations concernant la prise en charge de (vos) enfant (s).

QUELS SONT VOS DROITS ?

La participation de votre enfant à cette étude est volontaire. Elle est très importante pour nous permettre de mieux connaître les causes de la grande prématurité et le devenir de ces enfants.

Si vous ne souhaitez pas que votre enfant participe à cette étude, vous pouvez manifester votre opposition auprès du médecin du service ou auprès du médecin coordonnateur régional dont les coordonnées figurent en signature de cette lettre.

Vous pourrez décider d'interrompre la participation de votre enfant, à tout moment, en informant le médecin coordonnateur régional de l'enquête.

Les données recueillies au cours de l'étude EPIPAGE 2 sont strictement confidentielles. Seules des personnes habilitées à travailler pour cette étude, spécialisées sur la question de la prématurité et soumises au secret professionnel, auront accès aux données vous concernant ainsi qu'aux données de (vos) enfant (s). Certaines données pourront, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises, par le centre de recherche de l'hôpital Tenon (INSERM U953) à d'autres structures de recherche, dans le cadre de collaborations européennes. **Ces données seront identifiées par un numéro. En aucun cas, votre nom ou celui de (vos) enfant (s) ne sera mentionné.**

Conformément à l'article 40 de la loi relative à l'informatique et aux libertés, vous disposez d'un **droit d'accès** et de **rectification** des données informatisées vous concernant. Vous pouvez également vous opposer à la transmission de ces données.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui suit votre enfant ou auprès du médecin coordonnateur régional de l'étude EPIPAGE 2.

La participation à l'étude EPIPAGE 2 n'empêche pas la participation à des études de recherche clinique pour lesquelles vous ou votre (vos) enfant(s) pourriez être sollicités par ailleurs.

Aucune indemnité n'est prévue pour la participation à cette recherche.

ORGANISMES IMPLIQUES

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France III le xxxx.

Le traitement des données recueillies dans cette étude a fait l'objet d'une demande d'autorisation à la Commission Nationale d'Informatique et des Libertés (CNIL) et a obtenu une autorisation de mise en œuvre du traitement informatisé des données.

La participation de votre enfant est nécessaire à la réalisation et à la bonne qualité de cette recherche sur la prématurité et le devenir des enfants nés prématurés.

Vous avez la possibilité à tout moment de l'étude de contacter le médecin qui vous l'a proposée ou le coordinateur régional pour une demande d'information complémentaire.

Nous espérons vivement que vous accepterez de participer à EPIPAGE 2 et nous vous remercions pour votre coopération.

Responsable Epipage2

de.....
Dr Pierre-Yves Ancel
Unité Inserm U953

Coordination régionale EPIPAGE 2

Dr..... M/Mme
Tél/e-mail Tél/e-mail

Note d'information « Suivi à long terme » pour les familles dont l'enfant est concerné par le suivi
Version 1.1 du 28/02/2011

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE SUR LES PETITS AGES GESTATIONNELS : COHORTE EPIPAGE2
NOTE D'INFORMATION SUR LE SUIVI A LONG TERME DE L'ENFANT
Version 1.1 du 10 Janvier 2011 ayant reçu l'accord du CPP IdF III le 28 Mars 2011

Coordonnateur de l'étude : Dr Pierre-Yves ANCEL

Responsable de l'étude : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), 101 rue de Tolbiac, Paris 75013

Madame, Monsieur,

Peu de temps après la naissance de votre (vos) enfant(s), vous avez accepté de participer à l'étude EPIPAGE 2 sur la prématurité.

Votre participation nous a permis de recueillir des données importantes concernant le déroulement de votre grossesse et la prise en charge de votre (vos) enfant(s) dans le service de néonatalogie. Des informations sur l'état de santé de la maman et de votre (vos) enfant(s) ont également été collectées, de manière anonyme, à partir de leurs dossiers médicaux. Ces données seront très utiles pour améliorer la prise en charge médicale des enfants prématurés, dès l'accouchement et au cours des semaines qui le suivent.

Comme vous l'a expliqué le médecin suivant votre (vos) enfant(s), il est nécessaire de poursuivre son (leur) suivi après le retour à la maison. **L'étude EPIPAGE 2 vous propose d'organiser le suivi de votre (vos) enfant(s) jusqu'à l'âge de 11 ans.** Vous êtes libres de l'accepter ou de le refuser sans que cela ne modifie la qualité des soins qui seront dispensés à (vos) enfant(s).

COMMENT VA SE DEROULER LE SUIVI DE VOTRE ENFANT DANS LE CADRE DE L'ETUDE EPIPAGE 2 ?

Les examens qui seront pratiqués sur votre (vos) enfant (s) le seront dans le cadre de la pratique médicale courante liée à la prise en charge des enfants prématurés. Seul le rythme de recueil de données sera déterminé par l'étude.

La participation de votre enfant nous permettra de recueillir de ses nouvelles aux âges de **1 an, 2 ans, 3 ans, 5 ans, 6 ans, 8 ans, 9 ans et 11 ans.** Les modalités de recueil changeront en fonction de son âge:

- **Aux âges de 1, 2, 5, 8 et 11 ans,** nous vous adresserons par courrier un petit questionnaire portant sur l'état de santé de votre enfant et sur son environnement familial et social. Nous vous demanderons de le compléter et de nous le retourner grâce à une enveloppe prépayée.

Dans les deux premières années de vie de votre enfant, nous compléterons ces informations médicales en contactant par courrier votre médecin traitant.

- **A 5, 8 et 11 ans,** nous organiserons, dans un **centre d'examen proche de chez vous** (que vous pourrez choisir) une consultation médicale permettant de faire un bilan complet sur l'état de santé de votre (vos) enfant(s). **Aucun examen spécifique ne sera réalisé pour cette étude. Nous recueillerons uniquement des informations collectées de manière habituelle par les pédiatres, dans le cadre du suivi d'enfants prématurés. Ces bilans n'entraîneront aucun frais supplémentaire pour vous.**
- **A 8 et 11 ans,** après que votre enfant ait donné son accord, nous lui demanderons de remplir un petit questionnaire lui permettant d'évaluer sa qualité de vie.

Afin de pouvoir vous contacter après la sortie d'hospitalisation de votre (vos) enfant(s) **le médecin suivant votre (vos) enfants (s), recueillera vos coordonnées (adresse, numéro de téléphone). Ces données seront conservées de manière strictement confidentielle par les professionnels impliqués dans l'étude EPIPAGE 2 ; elles ne seront pas transmises à des personnes ou organismes extérieurs et ne seront conservées que le temps du suivi de votre enfant.**

Vos coordonnées nous permettront également de vous adresser régulièrement « la lettre d'information des familles » qui vous tiendra informés du déroulement de l'étude et de ses résultats.

QUELS SONT LES RISQUES ET LES BENEFICES DU SUIVI A LONG TERME DANS L'ETUDE EPIPAGE 2 ?

Cette étude ne présente **aucun risque** pour (vos) enfant(s). En revanche, les données recueillies permettront **de mieux connaître le devenir des enfants prématurés et grands-prématurés.**

QUELLES SONT LES CONTRAINTES DE L'ETUDE ?

La participation à l'étude de votre (vos) enfant (s) ne change rien à sa prise en charge médicale puisque nous collectons uniquement des données issues de son (leur) dossier médical. **Elle n'entraîne aucun frais supplémentaire pour vous.**

COMMENT LES RESULTATS DE LA RECHERCHE VOUS SERONT-ILS COMMUNIQUEES ?

La « lettre d'information aux familles » qui vous sera régulièrement adressée au cours du suivi vous tiendra informés des résultats globaux au fur et à mesure de l'étude. Les équipes médicales sont à votre disposition pour vous communiquer les informations concernant la prise en charge de (vos) enfant(s).

QUELS SONT VOS DROITS ?

La participation de (vos) enfant(s) au suivi dans l'étude EPIPAGE 2 est volontaire. Elle est très importante pour nous permettre de mieux connaître les conséquences à long terme de la prématurité et pouvoir améliorer la prise en charge médicale et éducative des enfants prématurés.

Si vous ne souhaitez pas que votre (vos) enfant(s) participent au suivi dans cette étude, vous pouvez manifester votre opposition auprès du médecin du service ou auprès du médecin coordonnateur régional dont les coordonnées figurent en signature de cette lettre.

Vous pourrez décider d'interrompre la participation de votre (vos) enfant (s), à tout moment, en informant le médecin coordonnateur régional de l'enquête.

Les données recueillies au cours du suivi dans l'étude EPIPAGE 2 sont strictement confidentielles. Seules des personnes habilitées à travailler pour cette étude, spécialisées sur la question de la prématurité et soumises au secret professionnel, auront accès aux données de votre (vos) enfant(s). Certaines données pourront, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises, par le centre de recherche de l'hôpital Tenon (INSERM U953) à d'autres structures de recherche, dans le cadre de collaborations européennes. **Ces données seront identifiées par un numéro. En aucun cas, le nom de (vos) enfant(s) ne sera mentionné.**

Conformément à l'article 40 de la loi relative à l'informatique et aux libertés, vous disposez d'un **droit d'accès** et de **rectification** des données informatisées vous concernant. Vous pouvez également vous opposer à la transmission de ces données.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui a pris en charge votre (vos) enfant(s) ou auprès du médecin coordonnateur régional de l'étude EPIPAGE 2.

La participation à l'étude EPIPAGE 2 n'empêche pas la participation à des études de recherche clinique pour lesquelles vous ou votre enfant pourriez être sollicités par ailleurs.

Aucune indemnité n'est prévue pour la participation à cette recherche.

ORGANISMES IMPLIQUES

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France III le xxxx

Le traitement des données recueillies dans cette étude a fait l'objet d'une demande d'autorisation à la Commission Nationale d'Informatique et des Libertés (CNIL) et a obtenu une autorisation de mise en œuvre du traitement informatisé des données.

Votre participation est nécessaire à la réalisation et à la bonne qualité de cette recherche sur la prématurité et le devenir des enfants nés prématurés.

Vous avez la possibilité à tout moment de l'étude de contacter le médecin qui vous l'a proposée ou le coordinateur régional pour une demande d'information complémentaire.

Nous espérons vivement que vous accepterez de participer à EPIPAGE 2 et nous vous remercions pour votre coopération.

Responsable Epipage2

de.....
Dr Pierre-Yves Ancel
Unité Inserm U953

Coordination régionale EPIPAGE 2

Dr..... M/Mme
Tél/e-mail Tél/e-mail

Note d'information aux familles non concernées par le suivi
Version 1.0 du 20/02/2011

**ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE SUR LES PETITS AGES GESTATIONNELS : COHORTE
EPIPAGE2**

NOTE D'INFORMATION

Version 1.1 du 10 Janvier 2011 ayant reçu l'accord du CPP IdF III le 28 Mars 2011

Coordonnateur de l'étude : Dr Pierre-Yves ANCEL

Responsable de l'étude : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), 101 rue de Tolbiac, Paris 75013

Madame, Monsieur,

Dans toutes les régions françaises se déroule actuellement une grande étude scientifique sur la prématurité dont l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) est responsable. Votre médecin vous propose d'y participer.

Avant de vous décider, il est important que vous lisiez attentivement ces pages. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin. Vous êtes libres d'accepter ou de refuser de participer à cette étude, sans que cela ne modifie vos relations avec l'équipe médicale.

PRESENTATION D'EPIPAGE 2

But de l'étude :

L'objectif de cette étude est d'améliorer les connaissances sur les causes de la prématurité modérée et extrême.

Organisation de l'étude :

Cette étude implique toutes les maternités de France (métropolitaine et d'outre-mer) et toutes les issues de grossesses ayant lieu avant 33 semaines d'aménorrhée, soit environ 6000 naissances.

PARTICIPATION A EPIPAGE 2

Les données que nous recueillons portent sur le déroulement médical et les médicaments qui vous ont été prescrits au cours de votre grossesse ainsi que sur les modalités de l'accouchement. Nous recueillerons également des informations sur vos conditions de vie et votre environnement pendant la grossesse. Ces données seront collectées à partir de votre dossier médical et auprès du médecin vous ayant suivi.

Votre participation à EPIPAGE 2 n'entraîne aucun examen médical supplémentaire pour vous.

QUELS SONT LES RISQUES ET LES BENEFICES DE L'ETUDE ?

Cette étude ne présente pour vous **aucun risque**. En revanche, les données recueillies permettront **de mieux connaître les causes de la prématurité**.

QUELLES SONT LES CONTRAINTES DE L'ETUDE ?

Votre participation à l'étude ne change rien à votre prise en charge médicale, puisque nous collectons uniquement des données issues de votre dossier médical. **Elle n'entraîne aucun frais supplémentaire pour vous.**

COMMENT LES RESULTATS VOUS SERONT-ILS COMMUNIQUEES ?

Les résultats de l'étude vous seront communiqués par l'intermédiaire de votre médecin si vous le souhaitez.

QUELS SONT VOS DROITS ?

Votre participation à cette étude est volontaire.

Si vous ne souhaitez pas participer à cette étude, vous pouvez manifester votre opposition auprès du médecin du service ou auprès du médecin coordonateur régional dont les coordonnées figurent en signature de cette lettre.

Les données recueillies au cours de l'étude EPIPAGE 2 sont strictement confidentielles. Seules des personnes habilitées à travailler pour cette étude, spécialisées sur la question de la prématurité et soumises au secret professionnel, auront accès aux données vous concernant. Certaines données pourront, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises, par le centre de recherche de l'hôpital Tenon (INSERM U953) à d'autres structures de recherche, dans le cadre de collaborations européennes. **Ces données seront identifiées par un numéro. En aucun cas, votre nom ne sera mentionné.**

Conformément à l'article 40 de la loi relative à l'informatique et aux libertés, vous disposez d'un **droit d'accès** et de **rectification** des données informatisées vous concernant. Vous pouvez également vous opposer à la transmission de ces données.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous a pris en charge ou auprès du médecin coordonateur régional de l'étude EPIPAGE 2.

La participation à l'étude EPIPAGE 2 n'empêche pas la participation à des études de recherche clinique pour lesquelles vous pourriez être sollicités par ailleurs.

Aucune indemnité n'est prévue pour la participation à cette recherche.

ORGANISMES IMPLIQUES

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France III le xxxx.

Le traitement des données recueillies dans cette étude a fait l'objet d'une demande d'autorisation à la Commission Nationale d'Informatique et des Libertés (CNIL) et une autorisation de mise en œuvre du traitement des données.

Votre participation est nécessaire à la réalisation et à la bonne qualité de cette recherche permettant de mieux connaître les causes de la prématurité modérée et extrême.

Nous espérons vivement que vous accepterez de participer à EPIPAGE 2 et nous vous remercions pour votre coopération.

Responsable Epipage2

Dr Pierre-Yves Ancel
Unité Inserm U953

Coordination régionale EPIPAGE 2 de.....

Dr..... M/Mme
Tél/e-mail Tél/e-mail

16.4. Copie de l'avis favorable du CPP

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES CPP ILE DE FRANCE III

Hôpital Tarnier-Cochin, 89 rue d'Assas 75006 Paris-Tél. : 01.46.33.68.67-Fax. : 01.46.33.70.46-
E-mail : cpp.iledelfrance3@orange.fr

Composition du Bureau : Président : Pr. Boyan CHRISTOFOROV, Vice-Président : Françoise KLELTZ-DRAPEAU, Secrétaire : Olivier SIGMAN, Secrétaire Adjoint : Denis BERNARD, Trésorier : Catherine BOLZMANN, Trésorier Adjoint : Faulette MORIN.

A Paris, le 18 mars 2011

BCLAGPCC 2011-102

REF : A rappeler dans toute correspondance :

Dossier n°: 2011-A00153-32
Réf. CPP : S.C. 2873

Le Comité a été saisi le 04 février 2011

par le Promoteur : **INSERM**

d'une demande d'avis pour le projet de recherche :

N°: C-11-02 : « **Etude épidémiologique sur les petits âges gestationnels - EPIPAGE 2** ».

Dont l'investigateur coordonnateur est le Dr. Pierre-Yves ANCEL.

Le Comité a examiné le protocole version 1.0 du 10/10/2011, la note d'information et de consentement du patient - version 1.0 du 20/12/2010 - et tous les autres documents constituant le dossier.

Lors de sa séance du **22 FEVRIER 2011**

Conformément aux dispositions de l'article R 1123-11 du Code de la Santé Publique, ont participé à la délibération :

Collège n°1: Personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale :

Dr. Bernard ASSELAÏN titulaire (compétent en matière biostatistiques) - Dr Alice BEREZNE suppléant - Dr. Boris TURAK titulaire

Pr. Michel DETILLEUX suppléant - Pr. Boyan CHRISTOFOROV titulaire -

Médecin généraliste : Dr. Philippe REINERT (pédiatre) suppléant

Pharmacien hospitalier : Dr. Marie-Lucie BRUNET suppléant

Infirmier : Bernadette SMUTEK titulaire.

Collège n°2: Personnes qualifiées sur les questions éthiques : Françoise KLELTZ-DRAPEAU titulaire, Marie BONNET suppléant

Psychologue : Catherine HOLZMANN titulaire.

Représentant des travailleurs sociaux : Huguette ALASSIMONE titulaire, Marie Claude FONTAIN suppléant

Personnes compétentes en matière juridique : Olivier SIGMAN titulaire, David SIMHON suppléant

Représentant des associations agréées de maladies et d'usagers du système de santé :

Colette CLEMENT titulaire - Paulette MORIN titulaire

Le Comité rend un **AVIS FAVORABLE** à la mise en œuvre de la recherche biomédicale aux motifs suivants : conditions satisfaisantes de validité / pertinence scientifique / intérêt de la recherche / conclusions de l'évaluation de la balance risque/bénéfice / intelligibilité de la note d'information et la conformité des modalités de recueil du consentement.

Commentaire : la réponse à la demande du comité, datée du 18/03/2011, incluant le protocole modifié -version n°1.1 du 28/02/2011- et les notes d'information et de consentement du patient modifiées (mère et père) - version 1.1 du 28/02/2011-, a été prise en compte pour cet avis favorable.

Signé : Le Président

Boyan CHRISTOFOROV

16.5. Copie de l'avis favorable du CPP- Amendement N°1

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES ILE DE FRANCE III

Hôpital Tarnier-Cochin, 89 rue d'Assas 75006 Paris - Tel : 01.46.33.68.67 - Fax : 01.46.33.70.46
Email : cpp.iledefrance3@orange.fr

Composition du bureau : Président : Pr. Boyan CHRISTOFOROV, Vice-Président : Françoise KLELTZ-DRAPEAU, Secrétaire : Olivier SIGMAN, Secrétaire Adjoint : Denis BERNARD, Trésorier : Catherine HOLZMANN, Trésorier Adjoint : Paulette MORIN.

A Paris, le 12/10/2011

REF : <i>A rappeler dans toute correspondance</i> : N° EUDRACT : 2011-A00159-32 Réf. CPP Dossier N° : Am5188/1/ S.C. 2873

Le comité a été saisi le 03/10/2011

par le promoteur : **Inserm**

d'une demande d'avis pour le projet de recherche :

N°: C11-02 : « Etude épidémiologique sur les petits âges gestationnels - épipage 2 ».

dont l'investigateur coordonateur est le *Pierre-Yves ANCEL*

Le Comité a examiné la demande de modification substantielle n° 1 du 23/09/2011 au protocole -V1.2 du 28/08/2011 - (n° promoteur)- l'amendement n°1 (n° CPP)- daté du 28/08/2011.

Lors de sa séance du **11 OCTOBRE 2011**

Conformément aux dispositions de l'article R1123-11 du Code de la Santé Publique, ont participé à la délibération :

Collège n°1 : Personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale : Dr. Baris TURAK titulaire - Pr. Michel DETILLEUX suppléant - Dr. Denis BERNARD titulaire Dr. Thierry BIGOT (psychiatre) (compétent en matière biostatistiques), suppléant Pharmacien hospitalier : Dr. Laurence ESCALUP titulaire (compétent en matière biostatistiques), Dr. Marie-Lucie BRUNET suppléant
Collège n°2 : Personnes qualifiées sur les questions éthiques : Françoise KLELTZ-DRAPEAU titulaire, Psychologue : Catherine HOLZMANN titulaire, Représentant des travailleurs sociaux : Huguette ALASSIMONE titulaire, Personnes compétentes en matière juridique : Olivier SIGMAN titulaire, David SIMHON titulaire – Représentant des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé : Paulette MORIN titulaire -

Le Comité rend un **AVIS FAVORABLE**

Commentaire : **néant.**

Nature des modifications : modifications des critères d'exclusion ; modification de la durée de l'étude ; mise à jour de la liste des régions participant à l'étude ; prolongation de la période d'inclusion de 2 mois.

Signé : Le Président

Boyan CHRISTOFOROV



16.6. Copie de l'avis favorable du CPP-Amendement 2

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES ILE DE FRANCE III

Hôpital Tarnier-Cochin, 89 rue d'Assas 75006 Paris - Tel : 01.46.33.68.67 - Fax : 01.46.33.70.46
Email : cpp.iledefrance3@orange.fr

Composition du bureau : Président : Pr. Boyan CHRISTOFOROV, Vice-Président : Françoise KLELTZ-DRAPEAU, Secrétaire : Olivier SIGMAN, Secrétaire Adjoint : Denis BERNARD, Trésorier : Catherine HOLZMANN, Trésorier Adjoint : Paulette MORIN.

A Paris, le 11/01/2012

REF : <i>A rappeler dans toute correspondance</i> : N° EUDRACT : 2011-A00159-32 Ref CPP Dossier N° : Am5276-2-S.C.2873
--

Le comité a été saisi le 21/12/2011

par le promoteur : INSERM

d'une demande d'avis pour le projet de recherche :

N°: C 11-02 : « EPIPAGE 2 : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE SUR LES PETITS AGES GESTATIONNELS » -

« EPIPAGE 2: Epidemiological study on pre-term births »

dont l'investigateur coordonateur est le *Dr Pierre-Yves ANCEL*

Le Comité a examiné la demande de modification substantielle n° 2 du 09/12/2011 (n° promoteur) - l'amendement n° 2 (n° CPP) - daté du 09/12/2011.

Lors de sa séance du **10 JANVIER 2012**

Conformément aux dispositions de l'article R1123-11 du Code de la Santé Publique, ont participé à la délibération :

Personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale : Dr. Dr. Baris TURAK titulaire -Pr. Michel DETILLEUX suppléant - Pr. Boyan CHRISTOFOROV titulaire - Dr. Denis BERNARD titulaire - Dr. Thierry BIGOT (psychiatre) (compétent en matière biostatistiques), suppléant Pharmacien hospitalier : Dr. Laurence ESCALUP titulaire (compétent en matière biostatistiques), Dr. Marie-Lucie BRUNET suppléant
Infirmier : Bernadette SMUTEK titulaire,
Personnes qualifiées sur les questions éthiques : Françoise KLELTZ-DRAPEAU titulaire,
Psychologue : Catherine HOLZMANN titulaire, Nadine LABBE suppléant
Représentant des travailleurs sociaux : Huguette ALASSIMONE titulaire, Marie Claude FONTAN suppléant
Personnes compétentes en matière juridique : Olivier SIGMAN titulaire, David SIMHON titulaire – Michelle GANCEL suppléant
Représentant des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé : Colette CLEMENT titulaire - Paulette MORIN titulaire –

Le Comité rend un **AVIS FAVORABLE**

Commentaire : néant.

Nature des modifications : prolongation de la période de recrutement jusqu'au 31 Mai 2012.

Signé : Le Président

Boyan CHRISTOFOROV



16.7. Copie de l'enregistrement à l'Afssaps



BORDEREAU D'ENREGISTREMENT RECHERCHES ET COLLECTIONS BIOLOGIQUES (RCB)

Date : 03/02/2011

1. INFORMATIONS SUR LE DEMANDEUR

Raison sociale : Insem (ou nom s'il ne s'agit pas d'une personne morale)	Catégorie : Institutionnel
Adresse : 101, rue de Tolbiac	
Ville : Paris Cedex 13	Code postal : 75654
Pays : France	Siret : 180036048
Nom du contact : Mademoiselle Béatrice Barraud	Mail : rqrc.siege@insem.fr
Téléphone : 01 44 23 67 29	Fax : 01 44 23 67 10

2. INFORMATIONS SUR LE DOSSIER

Titre complet de la recherche

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE SUR LES PETITS AGES GESTATIONNELS - EPIPAGE 2

Numéro ID RCB : 2011-A00159-32

Type RCB : Recherches visant à l'évaluation des soins courants

Type de dossier : Dossier initial

Référence interne du demandeur : C11-02 Pierre-Yves ANCEL

16.9. Charte de Participation (Document présenté aux investigateurs pour solliciter leur accord de participation à l'étude)

EIPAGE 2 : UNE ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE
NATIONALE POUR MIEUX CONNAÎTRE LE DEVENIR DES
ENFANTS GRANDS PRÉMATURÉS



DESCRIPTION DE L'ÉTUDE EIPAGE 2
ET CHARTE DE PARTICIPATION

REGLES DE FONCTIONNEMENT DES REGIONS PARTICIPANT A L'ÉTUDE EIPAGE 2

I. 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 cependant 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 France 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.

II. Objectifs de l'étude EPIPAGE 2

1. Mieux connaître le **devenir des enfants grands prématurés** ;
2. Evaluer, et prévoir, les besoins de **prise en charge médicale et éducative** ;
3. Evaluer les effets de l'**organisation des soins** et des **pratiques médicales** sur la santé et le développement des enfants prématurés ;
4. Améliorer les connaissances sur les causes et les conséquences de la prématurité :
 - En recherchant des **marqueurs biologiques** des complications en relation avec la prématurité
 - En étudiant la valeur pronostique des **lésions cérébrales** sur le développement à partir de l'échographie transfontanellaire, de l'imagerie par résonance magnétique et de ses nouvelles techniques ;
5. Mettre en place des enquêtes qualitatives (entretien et observations) pour mieux connaître les parcours des **familles** et les processus de **décision** au moment de la naissance et en soins intensifs.

III. Méthodologie

1. Type d'étude

EPIPAGE 2 est une étude de cohorte en population, portant sur des enfants grands prématurés, prématurés modérés et un groupe d'enfants à terme.

2. Durée de l'étude

Les enfants seront inclus à la naissance et suivis jusqu'à l'âge de 11-12 ans.
L'étude débutera le **lundi 28 mars 2011** dans toutes les régions.

3. Période d'inclusion

La période d'inclusion est 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.

4. Régions d'étude

Les 22 régions de France Métropolitaine ont donné leur accord de principe pour participer à l'étude, ainsi que la Martinique, la Réunion, la Guadeloupe et la Guyane.

5. Population d'étude

Il s'agit d'un recrutement sur **base populationnelle. Toutes les naissances d'enfants vivants ou mort-nés, et les interruptions médicales de grossesse, survenues entre 22+0 et 32+6 semaines d'aménorrhée dans une maternité de la région d'étude seront incluses**, que la femme réside ou non dans la région.

Un groupe d'enfants prématurés modérés nés entre 33+0 et 34+6 SA Sera inclus pendant 3 semaines en Juin et 3 semaines en Septembre.

Les enfants des familles ayant exprimé un refus ne seront pas inclus. Dans ce cas, les informations issues du certificat de santé du 8^{ème} jour pourront être utilisées afin de caractériser la population concernée.

6. Collecte des données

✓ A la naissance

A la naissance, des informations sur la grossesse, l'accouchement et la prise en charge immédiate de l'enfant seront collectées *en maternité*.

A l'issue de l'hospitalisation de l'enfant, un bilan complet de la prise en charge et des complications présentées *en service de néonatalogie* (hospitalisation initiale et le cas échéant, centre de transfert) sera dressé. C'est également en néonatalogie que des informations seront recueillies auprès des familles et complétées par un auto-questionnaire. Le recueil des informations ne sera réalisé qu'une fois que les familles, informées de l'objectif de l'étude lors de l'inclusion des femmes à la maternité, auront donné leur consentement. Pour les prélèvements biologiques une procédure particulière sera adoptée.

✓ Suivi des enfants

Les étapes envisagées pour le 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. Elles seront rediscutées au sein du groupe EPIPAGE 2, ainsi qu'avec l'équipe responsable de la cohorte Elfe en vue d'une harmonisation du calendrier et des outils d'investigation.

IV. Organisation

1. Comité de pilotage

A l'échelle nationale, un comité de pilotage réunissant épidémiologistes, pédiatres, obstétriciens et d'autres spécialités selon les besoins de l'étude, a la responsabilité scientifique et organisationnelle de l'étude.

Membres du comité de pilotage EPIPAGE 2 à ce jour :

Obstétriciens : M Collet, C D'Ercole, M Dreyfus, B Langer, D Lemery, L Marpeau, F Pierre, N Winer ;

Pédiatres : A Bédu, A Burguet (U953), G Cambonie, O Claris, T Debillon, PH Jarreau, JB Gouyon, X Hernandorena, S Marret, P Morville, JC Rozé, E Saliba, U Siméoni, G Thiriez, P Truffert (U953) ;

Fédération des Réseaux : B Branger ;

Epidémiologistes : PY Ancel (U953), C Arnaud, M Durox (U953), A Ego (U953), L Foix-L'Hélias (U953), J Fresson, F Goffinet (U953), M Kaminski (U953), G Kayem (U953), B Khoshnood (U953), C Lebeaux (U953), F Rouget ;

Radiologue : C Adamsbaum.

Il y aura bientôt un représentant de la région Picardie.

2. Equipe de coordination régionale

Dans chaque région, **une équipe de coordination** sera chargée du bon déroulement de l'étude. Cette équipe comprendra :

- ✓ Des responsables scientifiques, les obstétriciens, pédiatres, épidémiologistes ou coordinateurs des Réseaux porteurs du projet à l'échelle de la région.

Ils auront pour missions de :

- Participer à la réflexion scientifique ;
- Assurer l'animation régionale de l'étude en fédérant tous les centres via les Réseaux de Périnatalité ;
- Organiser et suivre le bon déroulement de l'étude en lien avec le coordinateur régional (voir ci-dessous).

- ✓ Le coordinateur régional EPIPAGE 2, à recruter pour l'étude, qui aura pour missions de :

- Mettre en place l'étude au niveau régional ;
- Assurer l'inclusion de tous les cas et en contrôler l'exhaustivité ;
- Superviser la collecte et en contrôler la qualité ;
- Permettre le bon déroulement de l'étude au cours du suivi.

Il est important de rappeler que le travail du coordinateur régional ne pourra se faire sans un suivi et une implication des responsables scientifiques locaux.

(fiche de poste en annexe)

3. Acteurs de la collecte des données

Dans chaque centre, les acteurs de la collecte des données EPIPAGE 2 seront :

- ✓ Les enquêteurs Epipage 2. Ils auront pour mission de collecter les données dans les maternités et les services de néonatalogie (fiche de poste en annexe).
- ✓ Un référent obstétrical (obstétricien ou sage-femme) et un référent pédiatre dans chaque centre. Ils seront identifiés dans chaque service et auront pour missions de :
 - Identifier les cas à inclure dans l'étude ;
 - Contribuer à la collecte de données médicales spécifiques.

V. Equipes de recherche et partenaires

Ce projet sera mené par l'unité Inserm 953 (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 :

- ▶ 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 : C. Puech.
- ▶ Société Francophone d'Imagerie Pédiatrique et Périnatale (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.

VI. 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 venditelli (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 (Réseau), 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), G Kayem (CHI Créteil), 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 : A Ego, V Pierrat, D Subtil, P Truffert (CHU Lille) ; PACA et Corse : C Gire, U Simeoni (CHU Marseille), A Bongain (CHU Nice) ; Pays de la Loire : B Branger (Réseau), S Nguyen, L Sentilhes (Angers), J-C Rozé, N Winer (CHU Nantes) ; Picardie : B Baby, M Bissuel, F Cambier, J Gondry, G Krim, Réseau, MC Tavernier (CHU Amiens) ; Poitou-Charentes : K Husseini, F Pierre (CHU Poitiers), MF Bouthet (Réseau) ; Rhône-Alpes : O Claris, JC Picaud (CHU Lyon), C Cans, T Debillon (CHU Grenoble), H Patural (CHU St Etienne), M Deiber (CH Chambéry) ; Martinique : S Châlons (Réseau Périnatal, Fort-de-France) ; La Réunion : PY Robillard (CHR Saint-Pierre), S Samperiz (CHU Saint-Denis).

Région qui pourrait rejoindre le projet : Guadeloupe.

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

Unité 953 : PY Ancel, V Benhammou, B Blondel, M Durox, L Foix-L'Hélias, F Goffinet, M Kaminski, G Kayem, B Khoshnood, C Lebeaux, L Marchand-Martin, MJ Saurel-Cubizolles.

VII. Projets associés à EPIPAGE 2

- ▶ L'étude ELFE (Etude Longitudinale depuis l'Enfance)
ELFE est la première grande cohorte d'enfants française en population générale. Elle vise à suivre 20 000 enfants de la naissance à l'âge adulte en abordant les multiples aspects de la vie de l'enfant sous l'angle de la santé, du développement, de la nutrition, de l'environnement et des sciences sociales. Le recrutement des enfants sera contemporain de celui d'EPIPAGE 2 et sera effectué sur quatre périodes de 8 jours : du 28 mars au 4 avril, du 27 juin au 4 juillet, du 27 septembre au 4 octobre et du 13 au 20 décembre. Pour faciliter la mise en œuvre des deux projets (ELFE et EPIPAGE2), ELFE n'inclura pas les grands prématurés et nous envisagerons de constituer le groupe témoin à partir d'ELFE. Les deux études seront coordonnées afin d'adapter au mieux l'organisation du travail au fonctionnement des services.
- ▶ Projet européen EPICE (Effective Perinatal Intensive Care In Europe)
Il s'agit d'un projet portant sur des enfants nés grands prématurés et réalisé dans 17 régions européennes, dont trois régions françaises (Bourgogne, Ile de France, Nord Pas de Calais). Il a pour objectifs de mieux comprendre comment certains traitements ou interventions, dont l'efficacité a été prouvée, diffusent ou non dans la pratique médicale quotidienne et quels sont les obstacles à cette diffusion. Le projet EPICE étant contemporain d'EPIPAGE 2, les données recueillies dans EPIPAGE devront permettre de répondre aux objectifs du projet européen.

VIII. Retombées attendues

Les travaux menés chez ces enfants grands prématurés 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.

IX. Estimation du nombre d'inclusions et du nombre de dossiers

Cette partie est consacrée à l'estimation du nombre d'enfants inclus et de dossiers à remplir globalement et par région. Ces estimations sont fondées sur les données disponibles dans la littérature.

Elles doivent être interprétées avec prudence compte tenu des limites de ces données et de la non prise en compte des spécificités régionales.

1. Nombre de naissances par région

Le Tableau 1 donne une estimation du nombre de naissances annuelles par région (*Insee 2008*) et du nombre de naissances sur la période de recrutement EPIPAGE 2.

Tableau 1 – Estimation du nombre de naissances annuelles

et sur la période d'inclusion de 7 mois (4 mois IDF) par région.

Région	Naissances annuelles	Naissances sur 7 mois (4 mois IDF)
Alsace	21 300	12 400
Aquitaine	34 800	20 300
Auvergne	14 000	8 200
Basse-Norm	18 000	10 500
Bourgogne	18 300	10 700
Bretagne	38 100	22 200
Centre	29 600	17 300
Champagne-Ard	16 400	9 600
Franche-Comté	14 800	8 600
Haute-Norm	23 000	13 400
Ile-de-France	180 000	60 000
Languedoc-Rous	30 000	17 500
Limousin	8 000	4 700
Lorraine	27 300	15 900
Midi-Pyrénées	32 000	18 700
NPdC	57 900	33 800
PACA + Corse	61 900	36 100
Pays-de-Loire	45 000	26 300
Picardie	23 400	13 700
Poitou-Charentes	19 000	11 100
Rhône-Alpes	82 000	47 800
Guadeloupe	7 500	4 400
Martinique	5 000	2 900
Réunion	14 000	8 200
Total	821 300	434 300

2. Nombre d'enfants attendus

Le tableau 2 donne une estimation du nombre attendu à la naissance. Elle est basée sur la fréquence estimée des naissances totales par classe d'âge gestationnel par rapport à une base de naissances de 7 mois (période d'inclusion) :

- IMG : 0.25 %
- Mort-nés : 0.2 %

Naissances vivantes :

- 22-26 SA : 0.15-0.20 %
- 27-28 SA : 0.20 %
- 29-30 SA : 0.25-0.30 %
- 31-32 SA : 0.40-0.45 %

Les naissances vivantes d'enfants grands prématurés (entre 22+0 et 32+6 SA) représentent ainsi environ 1.1% des naissances vivantes totales SAUF pour les Départements d'outre-mer :

- Réunion : 2 % des naissances
- Guadeloupe / Martinique : 3.5 % des naissances
- 33-34 SA : 1.3 % des naissances, soit, pour en réunir 1 200, un recrutement pendant un mois et demi
- 39-40 SA : 52 % des naissances, soit, pour en réunir 1 000, l'équivalent d'un jour de naissances France entière (les modalités seront définies plus tard)

Tableau 2 – Estimation des nombres attendus d'inclusions à la naissance et d'enfants sortis vivants.

		Nombre attendu	
		inclusions à la naissance	enfants sortis vivants
IMG	22-32 SA	1 100	
Mort-nés	22-32 SA	900	
Grands prématurés nés vivants	22-26 SA	800	400
	27-28 SA	900	800
	29-30 SA	1 300	1200
	31-32 SA	2 000	1900
<i>sous-total des inclusions</i>	22-32 SA	5 000	4000
Prématurés modérés	33-34 SA	1 200	1180
Enfants nés à terme	39-40 SA	1 000	1000
	Total	9 200	6230

3. Nombre d'enfants attendus par région

Le tableau 3 présente une estimation par région du nombre moyen d'inclusions attendues par classe d'âge gestationnel sur une période d'inclusion de 7 mois (sauf 4 mois en Ile de France), et du nombre total de dossiers attendus à l'inclusion. Celui-ci est estimé de la manière suivante :

- 1 dossier à remplir en maternité pour tous les enfants ;
- 1 dossier à remplir en néonatalogie pour les enfants de 22-32 SA et de 33-34 SA.

Le « dossier Maternité » regroupe toutes les données médicales à recueillir en maternité.

Le « dossier Néonatal » regroupe toutes les données médicales sur la grossesse, l'accouchement et les décisions de prise en charge à recueillir en service de néonatalogie ainsi qu'un entretien avec les familles, complété d'un auto-questionnaire sur la santé mentale des mères.

Tableau 3 – Estimation du nombre moyen d'inclusions attendues et du nombre total de dossiers attendus par classe d'âge gestationnel et par région.

Région	IMG	Mort-nés	Grands prématurés 22-32 SA	Prématurés modérés 33-34 SA	Nés à terme 39-40 SA	Nombre attendu d'inclusions	Nombre attendu de dossiers « maternité » et « néonatal »
Alsace	30	25	135	35	30	260	425
Aquitaine	50	45	220	55	45	420	690
Auvergne	20	15	90	25	20	170	285
Basse-Norm.	25	20	115	30	25	215	360
Bourgogne	30	20	115	30	25	225	365
Bretagne	55	45	245	60	50	455	760
Centre	45	35	190	50	40	360	600
Champagne-Ard.	25	20	105	25	20	195	325
Franche-Comté	25	20	90	25	20	185	295
Haute-Normand.	35	30	145	35	30	280	455
Ile-de-France	150	120	660	165	140	1 235	2 060
Languedoc-Rouss.	45	35	190	50	40	365	600
Limousin	15	10	50	15	10	100	165
Lorraine	40	35	175	45	35	330	550
Midi-Pyrénées	50	40	205	50	45	390	645
Nord-PdC	85	70	370	95	80	705	1 165
PACA + Corse	90	75	395	100	85	750	1 240
Pays-de-Loire	65	55	290	70	60	540	900
Picardie	35	30	150	40	30	285	475
Poitou-Charentes	30	25	120	30	25	235	380
Rhône-Alpes	120	100	525	130	110	985	1 640
Guadeloupe	10	10	155	10	10	195	360
Martinique	5	5	105	5	5	125	235
Réunion	20	15	160	25	20	245	425
Total	1 100	900	5 000	1 200	1 000	9 200	15 400

4. Nombre de naissances par région et type de maternité

Le tableau 4 donne la répartition des naissances par type de maternité. Cette répartition a été appliquée à chaque région pour estimer le nombre moyen de dossiers attendus par maternité selon le type de maternité (tableau 5). Cela donne une idée de la charge de travail par type d'établissement.

Tableau 4 – Estimation de la répartition des naissances par type de maternité.

	IMG	Mort-nés	Grands prématurés (22-32 SA)	Prématurés modérés (33-34 SA)	Enfants à terme (39-40 SA)
Type 1	20 %	20 %	5 %	20 %	32 %
Type 2	45 %	45 %	15 %	45 %	46 %
Type 3	35 %	35 %	80 %	35 %	22 %

Tableau 5 – Estimation du nombre moyen de dossiers « maternité » et « néonatal » attendus par maternité et par type de maternité.

Région	Type I			Type II			Type III		
	Nb de maternités	Nb dossiers pour 1 maternité	Nb de dossiers total	Nb de maternités	Nb dossiers pour 1 maternité	Nb de dossiers total	Nb de maternités	Nb dossiers pour 1 maternité	Nb de dossiers total
Alsace	8	4	32	5	19	95	2	148	296
Aquitaine	19	3	57	6	25	150	3	161	483
Auvergne	3	8	24	6	11	66	1	195	195
Basse-Norm.	7	4	28	6	14	84	2	125	250
Bourgogne	9	3	27	6	14	84	1	255	255
Bretagne	10	6	60	10	17	170	4	132	528
Centre	12	4	48	8	17	136	2	206	412
Champ-Ard.	9	3	27	4	18	72	2	113	226
Franche-Comté	2	12	24	7	9	63	1	206	206
Haute-Norm.	7	5	35	5	20	100	2	160	320
Ile-de-France	45	4	180	41	11	451	15	95	1 425
Languedoc-R.	13	4	52	6	22	132	3	139	417
Limousin	4	3	12	3	12	36	1	111	111
Lorraine	12	4	48	8	15	120	1	379	379
Midi-Pyrén.	16	3	48	10	15	150	1	445	445
Nord -PdC	20	5	100	11	24	264	5	160	800
PACA +	25	3	75	15	17	255	3	289	867
Corse	2	2	4	2	17	34	0	-	-
Pays-de-Loire	12	6	72	9	23	207	3	208	624
Picardie	10	4	40	8	13	104	2	163	326
Poitou-Char.	7	4	28	7	12	84	1	264	264
Rhône-Alpes	31	4	124	22	17	374	5	228	1 140
Guadeloupe	3	6	18	1	50	50	2	147	294
Martinique	2	5	10	2	16	32	1	195	195
Réunion	3	9	27	4	18	72	2	163	326
Total	291		1 200	212		3 385	65		10 793

Par exemple, on compte en Alsace 8 maternités de type 1 ; chaque maternité de type 1 aura en moyenne 4 dossiers à remplir soit au total environ 32 dossiers à remplir pour l'ensemble des maternités de type 1.

X. Financement : Estimation des besoins et ressources

L'étude EPIPAGE 2 est financée dans le cadre du programme « Très Grandes Infrastructures de Recherche » de l'IRESP (Institut de Recherche en Santé Publique) à hauteur de 2,4 millions d'euros. Le financement couvre la préparation de l'enquête (2010), l'année d'inclusion (2011) et l'année de post inclusion (2012). Elle a également bénéficié d'un soutien financier de la Fondation PremUp.

1. Besoins à l'échelle de la région pour l'année 2011

Les besoins en personnel et fonctionnement sont présentés dans le tableau 6. Ils ont été calculés sur la base des informations suivantes :

Coordinateur(s) régional(aux)

- Rémunération : salaire mensuel de 1700 € nets (soit 3400 € TCC (toutes charges comprises, correspondant au coût complet pour l'employeur)) sur une base temps plein.
- Durée d'embauche pour l'année 2011 : 11 mois (du 1^{er} février au 31 décembre) incluant une période de formation de 2 mois et une période post-inclusion de 2 mois.
- Renouvelable pour les années de suivi.
- Recrutement sur la base d'un équivalent temps plein pour une région ayant une base de 40 000 naissances sur la période d'inclusion, c'est-à-dire 7 mois.

Enquêteur(s)

- En fonction du schéma d'organisation retenu par la région, l'enquêteur pourra avoir deux profils différents :
 - Technicien d'études cliniques ;
 - Professionnel de santé de la région.
- Rémunération :
 - Rémunération sur la base de 15 € nets par dossier « Maternité » et de 15 € nets par dossier « Néonatal » (soit un coût de 30 € TCC par dossier) ;
 - Cumul d'activités possible pour un professionnel de santé local, dans le cadre de la législation actuelle (voir texte cumul d'activités de professionnels hospitaliers⁹, professionnel de santé retraité de moins de 65 ans pendant la période d'embauche...) ;
 - Temps moyen de remplissage d'un dossier estimé entre 30 min et 1h30.
- Durée d'embauche : 7 mois (phase d'inclusion des cas) précédés d'une période de formation.

Fonctionnement

- Un montant forfaitaire a été calculé sur la base des déplacements dans les centres régionaux.

2. Bilan des besoins et ressources pour l'année 2011

Les ressources en personnel et en fonctionnement ont été réparties entre les régions en fonction de leur nombre attendu de dossiers d'inclusion, et sont présentées dans le tableau 6. EPIPAGE 2 dispose d'un financement de 1 080 000 € pour l'année d'inclusion (2011).

Tableau 6 – Estimation financière des besoins et ressources à l'échelle régionale pour l'année 2011*.

Région	Besoins					Ressources			
	Personnel				Fonctionnement (€)	Total (€)	Personnel (€)	Fonctionnement (€)	Total (€)
	ETP Coord. Régional	Coordinateur régional (€)	Enquêteur (€)	Sous Total (€)					
Alsace	0.30	11 250	14 200	25 650	4 150	29 800	25 650	4 150	29 800
Aquitaine	0.50	18 700	23 050	41 650	6 700	48 350	41 650	6 700	48 350
Auvergne	0.20	7 500	9 500	17 200	2 800	20 000	17 200	2 800	20 000
Basse-Norm	0.30	11 250	12 050	21 750	3 500	25 250	21 750	3 500	25 250
Bourgogne	0.30	11 250	12 200	22 050	3 550	25 600	22 050	3 550	25 600
Bretagne	0.55	20 600	25 400	45 900	7 400	53 300	45 900	7 400	53 300
Centre	0.45	16 850	20 050	36 250	5 850	42 100	36 250	5 850	42 100
Champ-Ard	0.25	9 350	10 850	19 600	3 150	22 750	19 600	3 150	22 750
Franche-C	0.25	9 350	9 850	17 800	2 850	20 650	17 800	2 850	20 650
Haute-Norm	0.35	13 100	15 200	27 500	4 450	31 950	27 500	4 450	31 950
Ile-de-France	1.50	56 100	68 800	124 400	20 050	144 450	124 400	20 050	144 450
Languedoc-R	0.45	16 850	20 050	36 250	5 850	42 100	36 250	5 850	42 100
Limousin	0.15	5 650	5 500	9 950	1 600	11 550	9 950	1 600	11 550
Lorraine	0.40	15 000	18 350	33 200	5 350	38 550	33 200	5 350	38 550
Midi-Pyrén	0.50	18 700	21 550	38 950	6 300	45 250	38 950	6 300	45 250
NPdC	0.85	31 800	38 900	70 350	11 350	81 700	70 350	11 350	81 700
PACA + Corse	0.90	33 700	41 400	74 900	12 100	87 000	74 900	12 100	87 000
Pays-de-Loire	0.65	24 350	30 050	54 350	8 750	63 100	54 350	8 750	63 100
Picardie	0.35	13 100	15 850	28 700	4 600	33 300	28 700	4 600	33 300
Poitou-Char	0.30	11 250	12 700	22 950	3 700	26 650	22 950	3 700	26 650
Rhône-Alpes	1.20	44 900	54 800	99 050	16 000	115 050	99 050	16 000	115 050
Guadeloupe	0.10	3 750	12 050	21 750	3 500	25 250	21 750	3 500	25 250
Martinique	0.10	3 750	7 850	14 200	2 300	16 500	14 200	2 300	16 500
Réunion	0.20	7 500	14 200	25 650	4 150	29 800	25 650	4 150	29 800
Total	11.1	415 600	514 400	930 000	150 000	1 080 000	930 000	150 000	1 080 000

*Les ressources pourront être ajustées à l'élaboration de la convention.

Par exemple, pour la région Alsace :

- 21 300 naissances/an → 12 400 naissances sur 7 mois → besoins en Coordinateur = 30 % ETP → coût Coordinateur = 11 250 €
- Nombre attendu d'inclusions = 260 → nombre attendu de dossier = 425 → 425 x 30 € bruts + coût formation → coût Enquêteur = 14 200 €

3. Gestion du budget epipage 2 alloué à chaque région

Concernant la gestion du budget alloué à chaque région, différents schémas sont envisageables.

1/ Gestion de l'intégralité du financement par la région

L'intégralité des ressources allouées à la région est reversée à celle-ci. La région a donc à sa charge :

- La rémunération du coordinateur régional
- La rémunération des enquêteurs
- Les frais de fonctionnement

2/ Gestion de l'intégralité du financement par l'Inserm Paris

Les ressources allouées à la région sont conservées par l'Inserm Paris, qui a à sa charge :

- La rémunération du coordinateur régional
- La rémunération des enquêteurs
- Les frais de fonctionnement

dans les limites fixées par le budget alloué à la région.

3/ Gestion mixte du financement : Région et Inserm Paris

Une partie des ressources allouées à la région est reversée à celle-ci. La région a alors à sa charge :

- La rémunération du coordinateur régional
- Les frais de fonctionnement

L'autre partie des ressources allouées à la région est conservée par l'Inserm Paris qui a à sa charge :

- La rémunération des enquêteurs

Il convient de noter qu'une gestion centralisée a l'avantage de diminuer la charge de travail liée aux formalités d'embauche et au versement des salaires aux personnels. En revanche, elle limitera l'autonomie de la région dans la gestion de son personnel et contraindra au respect des règles de l'Inserm pour les embauches.

XI. Thématiques abordées dans les questionnaires d'inclusion

Les grandes thématiques abordées dans l'étude EPIPAGE 2 seront :

1. Pratiques, traitements, décisions d'extraction et complications de la grossesse.
2. Décisions et pratiques autour de l'extrême prématurité, fin de vie et soins palliatifs.
3. Prise en charge thérapeutique, médicamenteuse et non médicamenteuse, en néonatalogie. Accueil du prématuré et de sa famille, soins de développement.
4. Anomalies cérébrales et développement de l'enfant.
5. Développement pulmonaire et complications respiratoires.
6. Nutrition, croissance et programmation.
7. Accueil du prématuré et de sa famille. Conséquences pour les familles d'une naissance prématurée.
8. Organisation des soins.

Les modalités de collecte des données sont :

Enquête en Maternité :

- Antécédents médicaux et obstétricaux maternels
- Grossesse actuelle
 - Détermination de l'âge gestationnel/traitements de l'infertilité/diagnostic prénatal
 - Grossesse multiple
- Pathologies, hospitalisations, traitements au cours de la grossesse actuelle
 - Pathologies au cours de la grossesse actuelle en dehors de l'hospitalisation pour l'accouchement
 - Hospitalisation que se termine par l'accouchement
 - Traitements (au cours de la dernière hospitalisation)
- Derniers examens avant l'accouchement
- Accouchement
- Prise en charge du nouveau-né en salle de naissance

- Séjour en maternité

Pour les IMG et les mort-nés, un recueil très court d'informations de nature sociale est envisagé.

Enquête en Néonatalogie :

Volet médical :

- Prise en charge de l'enfant en salle de naissance du nouveau-né vivant
- Parcours des enfants (transferts)
- Développement pulmonaire et complications respiratoires
- Evaluation neurologique du nouveau-né
 - Résultats des échographies transfontanellaires
 - EEG et IRM
- Infections associées aux soins
- Traitements et soins au nouveau-né :
 - Antalgie, sédation
 - Traitements des apnées et bradycardies
 - Prise en charge hémodynamique
- Soins de développement
- Prise en charge nutritionnelle
- Décision autour de l'extrême prématurité et de fin de vie

Volet « Entretien avec la mère » :

- Caractéristiques générales :
 - Caractéristiques socio-économiques
 - Biométrie des parents
- Organisation des soins
- Soins de développement, liens parents-enfants, soutien à l'allaitement
- Evaluation de la santé mentale de la mère par 3 auto-questionnaires

Références

1. Blondel B, Supernant 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 Groot 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, Kaarendsen 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.
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.
9. Circulaire n°2157 du 11 mars 2008 relative au cumul d'activités et portant application de la loi n° 83-634 du 13 juillet 1983 portant droits et obligations des fonctionnaires modifiée, notamment son article 25, et du décret n°2007-658 du 2 mai 2007 relatif au cumul d'activités des fonctionnaires, des agents non titulaires de droit public et des ouvriers des établissements industriels de l'Etat

16.10. Liste des responsables scientifiques régionaux

Région	Hôpital	Ville	Service	Responsable scientifique
ALSACE	Hôpital de Hautepierre	Strasbourg	Gynécologie-Obstétrique	Pr Bruno LANGER
AQUITAINE	Centre Hospitalier de la côte basque	Bayonne	Pédiatrie	Pr Xavier HERNANDORENA
AUVERGNE	Hôpital Estaing	Clermont-Ferrand	Gynécologie-Obstétrique Gynécologie-Obstétrique	Dr Françoise VENDITELLI Pr Didier LEMERY
BASSE NORMANDIE	CHU de Caen	Caen	Gynécologie-Obstétrique	Pr Michel DREYFUS
BOURGOGNE	CHU de Dijon	Dijon	Pédiatrie Pédiatrie	Dr Antoine BURGUET Pr Jean Bernard GOUYON
BRETAGNE	Réseau de Santé en Périnatalité CHRU de Brest	Rennes Brest	Pédiatrie Gynécologie-Obstétrique	Dr Florence ROUGET Pr Michel COLLET
CENTRE	CHU de Tours	Tours	Pédiatrie	Pr Elie SALIBA
CHAMPAGNE – ARDENNES	American Memorial Hospital	Reims	Pédiatrie	Pr Patrice MORVILLE
FRANCHE-COMTE	CHU de Besançon	Besançon	Pédiatrie	Pr Gérard THIRIEZ
GUADELOUPE	CHU de Pointe à Pitre	Pointe à Pitre	Pédiatrie	Dr Anne POULICHET
GUYANE	CH André Rosemon	Cayenne	Pédiatrie	Dr Anne FAVRE
HAUTE NORMANDIE	CHU de Rouen	Rouen	Pédiatrie	Pr Stéphane MARRET
ILE DE FRANCE	Hôpital Antoine Béclère	Clamart	Pédiatrie	Dr Laurence FOIX-L'HELIAS
	Hôpital Cochin-Port Royal	Paris	Gynécologie-Obstétrique Gynécologie-Obstétrique	Pr François GOFFINET Pr Pierre-Henri JARREAU
	Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil	Créteil	Gynécologie-Obstétrique	Dr Gilles KAYEM

Région	Hôpital	Ville	Service	Responsable scientifique
LANGUEDOC-ROUSSILLON	Hôpital Arnaud de Villeneuve	Montpellier	Pédiatrie	Pr Gilles CAMBONIE
LIMOUSIN	Hôpital Mère-Enfant	Limoges	Pédiatrie	Dr Antoine BEDU
LORRAINE	Maternité régionale et universitaire	Nancy	Maternité	Dr Jeanne FRESSON
MARTINIQUE	CH de Fort de France	Fort de France	Pédiatrie / Santé Publique	Dr Serge CHALONS
MIDI-PYRENEES	CHU de Toulouse	Toulouse	Pédiatrie / Santé Publique	Dr Catherine ARNAUD
NORD PAS DE CALAIS	CHU de Lille	Lille	Pédiatrie	Pr Patrick TRUFFERT
PACA et CORSE	Hôpital de la Conception	Marseille	Pédiatrie	Pr Umberto SIMEONI
PAYS DE LOIRE	Réseau Sécurité Naissance	Nantes	Pédiatrie / Santé Publique	Dr Bernard BRANGER
	CHRU de Nantes		Gynécologie-Obstétrique Pédiatrie	Dr Norbert WINER Pr Jean-Christophe ROZE
PICARDIE	CHU d'Amiens	Amiens	Gynécologie-Obstétrique	Pr Jean GONDRY
LA REUNION	CH Félix Guyon	Saint-Denis	Pédiatrie Pédiatrie	Pr Sylvain SAMPERIZ Dr Duksha RAMFUL
RHONE-ALPES	CHU de Grenoble	Grenoble	Pédiatrie Pédiatrie / Santé Publique	Pr Thierry DEBILLON Dr Anne EGO

16.11. Principes concernant l'estimation du nombre d'enfants prématurés à inclure

Les estimations ont été faites par classe d'âge gestationnel (22-26, 27-28, 29-32, 33-34 SA) et s'appuient sur la fréquence des principaux problèmes de santé identifiés dans chacune des populations. Ci-dessous figurent les modalités de calcul du nombre d'enfants à inclure en fonction de l'âge gestationnel.

- Prématurité extrême (23-26 SA)** : pour une fréquence attendue de 20% de déficiences sévères chez les 23-26 SA, il est nécessaire d'inclure 380 enfants ayant survécu pour disposer d'une précision suffisante ($\pm 4\%$). En faisant l'hypothèse d'un taux de survie de 50%, on peut estimer qu'il faudra inclure au moins 750 naissances vivantes.
- Très grande prématurité (27-28 SA)** : dans cette population, la mortalité (20%) et le risque de séquelles neuro-développementales sont élevés ($>15\%$). L'inclusion d'un échantillon de 750 survivants assurera une précision de l'ordre de $\pm 2\%$ pour une prévalence attendue de 15%.
- Grande prématurité (29-32 SA)** : pour les enfants de 29-30 SA et 31-32 SA, la survie s'accroît sensiblement et les déficiences sévères (5% et 3% respectivement) et modérées (10% et 7%) sont moins fréquentes (2). Pour une fréquence attendue de l'ordre de 5%, des échantillons de 800 enfants survivants à 29-30 SA et 1 000 à 31-32 SA assureraient une précision minimale de $\pm 1,5\%$.
- Prématurité modérée (33-34 SA)** : Dans l'enquête nationale périnatale de 2003, les naissances entre 33SA et 34 SA+6 jours représentent 1,5 à 2% des naissances (1). Pour 2% d'événements défavorables, 1 000 enfants survivants assureraient une précision de $\pm 1\%$.

Le tableau 1 ci-dessus donne une estimation du nombre d'enfants à inclure à la naissance (naissances vivantes uniquement) et dans le suivi pour garantir une précision suffisante autour des fréquences estimées pour chaque groupe d'âge gestationnel (voir détails ci-dessus).

Tableau 1. Estimation du nombre des inclusions à la naissance et dans le suivi.

Age gestationnel (semaines)	% des naissances (1)	Survivants % (2)	Nombre d'enfants à inclure à la naissance	Nombre d'enfants à inclure dans le suivi
22-26	0,15-0,20	50	900	450
27-28	0,20	80-85%	900	750
29-30	0,25-0,30	90-95	1 000	900
31-32	0,40-0,45	95-98	1 200	1 100
Total			4 000	3 200
33	0,5	98	600	600
34	0,8	99	600	600
Total			1 200	1 200
39-40	52	100	800	800
Total			6 000	5 200

(1)prévalence estimée des naissances par classe d'âge gestationnel

(2)taux de survie estimé à l'issue de l'hospitalisation par classe d'âge gestationnel

Il paraît également utile de vérifier que les effectifs d'enfants inclus permettront d'avoir une puissance suffisante dans les comparaisons au groupe des enfants nés à terme. Le Tableau 2 donne la puissance des analyses pour mettre en évidence des différences de pronostic entre les enfants prématurés et les enfants nés à terme. Par exemple :

- Pour un nombre fixe de témoins ($N_1=600$), sous l'hypothèse d'une différence attendue de 3% (6%-3%) dans la fréquence des déficiences intellectuelles entre le groupe témoin et les enfants nés à 33-34 SA, la puissance attendue sera de 90%, 65% et 51% pour respectivement $N_2=1200$, $N_2=600$ et $N_2=300$ enfants prématurés.

2. Pour un nombre fixe de témoins ($N_1=600$), sous l'hypothèse d'une différence attendue de 7% (10%-3%) dans la fréquence des déficiences intellectuelles entre le groupe témoin et les enfants nés à 29-32 SA, la puissance attendue sera de 99%, 99% et 97% pour respectivement $N_2=2000$, $N_2=600$ et $N_2=300$ enfants prématurés.

Ces calculs montrent qu'il sera possible d'envisager des comparaisons avec les enfants nés à terme par semaine d'âge gestationnel et pas uniquement par classe d'âge gestationnel (33-34 SA, 29-32 SA, 24-28 SA).

Tableau 2. Estimation de la puissance dans la comparaison des témoins aux enfants prématurés

	Témoin $N_1=600$	33-34 SA N_2	29-32 SA N_2	24-28 SA N_2
Retard intellectuel (%)	3%	6%	10%	20%
Puissance 1		83% ($N_2=1200$)	> 99% ($N_2=2000$)	> 99% ($N_2=1200$)
Puissance 2		65% ($N_2=600$)	> 99% ($N_2=600$)	> 99% ($N_2=600$)
Puissance 3		51% ($N_2=300$)	98% ($N_2=300$)	> 99% ($N_2=300$)
QI (moyenne (SD))	105 (15)	100	95	90
Puissance 1		> 99% ($N_2=1200$)	> 99% ($N_2=2000$)	> 99% ($N_2=1200$)
Puissance 2		> 99% ($N_2=600$)	> 99% ($N_2=600$)	> 99% ($N_2=600$)
Puissance 3		99% ($N_2=300$)	> 99% ($N_2=300$)	> 99% ($N_2=300$)
Redoublement (%)	5%	8%	15%	25%
Puissance 1		70% ($N_2=1200$)	> 99% ($N_2=2000$)	> 99% ($N_2=1200$)
Puissance 2		51% ($N_2=600$)	> 99% ($N_2=600$)	> 99% ($N_2=600$)
Puissance 3		40% ($N_2=300$)	> 99% ($N_2=300$)	> 99% ($N_2=300$)

- Retard intellectuel : défini par un quotient intellectuel < 70.
- QI : quotient intellectuel.
- Redoublement : enfant ayant redoublé une classe avant l'âge de 8 ans.

16.12. Etude Elfe (Etude Longitudinale depuis l'Enfance)

Elfe est la première grande cohorte d'enfants française en population générale. Elle vise à suivre 20 000 enfants de la naissance à l'âge adulte.

Elle a pour objectif d'analyser l'impact des différents facteurs familiaux, sociaux, scolaires, comportementaux, environnementaux, sanitaires ou nutritionnels sur le développement physique, psychologique et social.

Le recrutement des enfants sera contemporain de celui d'EPIPAGE 2 et sera effectué sur quatre périodes de 8 jours : du 28 mars au 4 avril, du 27 juin au 4 juillet, du 27 septembre au 4 octobre et du 13 au 20 décembre.

Pour faciliter la mise en œuvre des deux projets (Elfe et EPIPAGE2), Elfe n'inclura pas les grands prématurés et nous envisagerons de constituer le groupe témoin à partir d'Elfe. Les deux études seront coordonnées afin d'adapter au mieux l'organisation du travail au fonctionnement des services.