

ETUDE EPIDEMOLOGIQUE SUR LES PETITS AGES GESTATIONNELS

1. CONTEXTE

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 Groot 2007). L'étude française EPIPAGE1, 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 (Fonaroff 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'exams standardisés et les calendriers de suivi demeurent variables d'un centre et d'un réseau à l'autre.

L'étude EPIPAGE 2 propose un suivi systématique des enfants aux âges clés du développement (1, 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 résonance 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

■ TYPE D'ETUDE- PARTICIPANTS

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

■ SCHEMA D'ETUDE

L'étude Epage 2 se déroule en plusieurs étapes :

- l'étape initiale de constitution de la cohorte, à la naissance des enfants, associée à une collecte de données périnatales
- une étape de suivi à 1 an d'âge corrigé, calculé à partir du terme théorique, au cours de laquelle des informations ont été recueillies auprès des parents,
- une étape de suivi à 2 ans d'âge corrigé permettant un recueil d'informations auprès des familles et du médecin assurant le suivi de l'enfant,
- une étape de suivi à 5 ans, au cours de laquelle un examen médical spécifique a été organisé et a complété les informations recueillies auprès des familles,

Une enquête auprès des enseignants est envisagée lorsque les enfants seront en CE2. Une étape de suivi à l'âge de 11 ans devrait également être mise en place.

Le suivi devait initialement s'arrêter à l'âge de 11-12 ans. Cependant, si le nombre de familles participantes est suffisant et sous condition de l'obtention d'un financement complémentaire, un dernier recueil de données auprès de ces enfants devenus adolescents serait souhaitable.

■ DUREE DE L'ETUDE

L'étude a débuté 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.

La date de fin de recueil d'informations initialement prévue était décembre 2023.

4. ORGANISATION LOGISTIQUE DE L'ETUDE EPIPAGE 2

La gestion logistique de l'étude EPIPAGE 2 est assurée, depuis le début de l'étude à deux niveaux : régional et national.

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

- 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 ont 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 sont, avec l'aide des responsables scientifiques régionaux, de mettre en place et de gérer le suivi des participants dans les centres de suivi de la région, et de suivre le déroulement de l'étape à 5 ans et demi en lien avec l'équipe responsable du projet à l'échelon national.

L'équipe de coordination nationale est, quant à elle, chargée de gérer la logistique et veiller à la bonne conduite de l'étude à l'échelle nationale (approvisionnement questionnaires et mallettes de passation de tests, mise en place de l'outil de gestion informatique...). Elle s'assure du bon déroulement de l'étude en veillant au rythme de réalisation des visites. Elle assure la saisie des questionnaires et se charge de l'analyse statistique des données.

5. LES ETAPES DE RECUEIL D'INFORMATIONS

5.1. **Constitution de la cohorte et collecte périnatale**

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 en distinguant 3 groupes :

- des enfants très grands prématurés (nés entre 22⁺⁰ et 26⁺⁶ SA),
- des enfants grands prématurés (nés entre 27⁺⁰ et 31⁺⁶ SA)
- des enfants modérément prématurés (nés entre 32⁺⁰ et 34⁺⁶ SA)

Un groupe témoin d'enfants nés à 39-40 SA, sert de référence sur les indicateurs de santé et de développement. Ce groupe témoin est constitué à partir de la cohorte Elfe, cohorte contemporaine d'Epipage 2 mise en place en 2011

■ CRITERES D'INCLUSION

- 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
- Information individuelle et non opposition des deux parents
- Dans le cas de grossesses gémellaires, à naissances différées, il a été 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.

■ CRITERES DE NON INCLUSION

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

■ PERIODE D'INCLUSION

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

- toutes les naissances de 22⁺⁰ à 26⁺⁶ SA survenant entre le 28 Mars et le 27 Novembre 2011
- toutes les naissances de 27⁺⁰ et 31⁺⁶ SA survenant entre le 28 Mars et le 25 septembre 2011

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

- toutes les naissances de 22⁺⁰ à 26⁺⁶ SA survenant entre le 2 Mai et le 31 décembre 2011
- toutes les naissances de 27⁺⁰ et 31⁺⁶ SA survenant entre le 2 Mai et le 30 Octobre 2011

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

Pour certains établissements participant à des études ancillaires, la période d'inclusion s'est étendue au-delà du 31 décembre :

- pour l'étude BIOPAG, la période de recrutement des enfants nés entre 24 et 31⁺⁶ SA s'est étendue du 7 juin au 30 Mai 2012.
- pour l'étude EPIRMEX, le recrutement des enfants nés entre 26 et 31⁺⁶ SA s'est déroulé du 19 juillet au 31 octobre 2012.

■ **MODALITES DE RECUEIL**

Des informations ont été collectées dans la maternité de naissance et dans les centres qui ont pris en charge l'enfant avant sa sortie à domicile à partir des dossiers médicaux (service de néonatalogie, de chirurgie, de cardiologie pédiatrique ...). Ces informations ont été complétées par un entretien avec les mères, réalisé lorsque leur enfant sortait du premier service hospitalier dans lequel il avait été pris en charge. Un auto-questionnaire était également remis à la maman juste avant le retour de l'enfant à la maison.

Un logiciel de collecte a été spécifiquement développé pour l'étude par la société Epiconcept offrant aux personnes participantes de compléter les questionnaires standardisés au format papier uligne.

■ **TYPE DE DONNEES RECUEILLIES**

Données recueillies en maternité

Les données collectées en maternité sont celles recueillies habituellement par les équipes médicales en charge de ces patientes et qui sont renseignées dans leur dossier médical :

- Les facteurs susceptibles d'influencer le risque d'accouchement prématuré. Une attention particulière est 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
- 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.

Données recueillies dans l'établissement de transfert

Le recueil de données porte sur :

- Les principaux indicateurs de santé de la période néonatale :
 - Pathologies respiratoires (en particulier la dysplasie broncho-pulmonaire);
 - Infections materno-fœtales ou acquises;
 - Anomalies cérébrales;
 - Croissance staturo-pondérale;
 - 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.

Données recueillies sur l'organisation des pratiques médicales spécifiques au prématuré

- Recueil, auprès des maternités et des services de néonatalogie, d'informations décrivant les pratiques de prise en charge médicale des mères et des nouveau-nés. Ces données permettront de mieux prendre en compte la spécificité des services et leur fonctionnement dans les résultats observés chez les enfants.
- Recueil d'informations auprès des réseaux de santé en périnatalité de chaque région afin de mieux comprendre les variations interrégionales dans la prise en charge des femmes et des enfants.

■ EFFECTIFS

Le recrutement à la naissance a permis l'enregistrement, entre le 28 Mars 2011 et le 31 mai 2012, de **8 725** naissances prématurées, incluant les enfants vivants (5892), mort-nés (1435) et les interruptions de grossesse (1398). A cette étape, 7% des familles ont refusé d'être incluses dans l'étude, **8 129** ont été incluses dans l'étude (**93%**) : interruptions de grossesse (1328), mort-nés (1306), enfants décédés en salle de naissance (290), enfants décédés dans le service de néonatalogie (414), enfants vivants à la sortie de service de néonatalogie (4791).

5.2. Etape de suivi à 1 an

La première étape de suivi a eu lieu à **1 an d'âge corrigé (calculé à partir du terme théorique)** dans l'ensemble des régions ayant participé à la collecte initiale.

■ CRITERES D'INCLUSION

L'inclusion a été réalisée lors de l'hospitalisation du nouveau-né dans le service de néonatalogie. Quelques jours avant la sortie d'hospitalisation de l'enfant, les modalités de suivi dans l'étude EPIPAGE 2 ont été présentées aux parents par l'intermédiaire d'une note d'information.

Parmi les enfants initialement inclus dans la phase de collecte périnatale, sont éligibles pour cette première étape de suivi les enfants :

- vivants à la sortie d'hospitalisation du service néonatal,
- pour lesquels les parents n'ont pas signifié d'opposition au suivi à 1 an,
- pour lesquels les coordonnées des parents ont été renseignées.

■ CRITERES DE NON INCLUSION

- Refus explicite d'un des parents

■ PERIODE DE SUIVI

Cette première étape de suivi s'est échelonnée entre mai 2012 et octobre 2013.

■ MODALITES DE COLLECTE

Un auto-questionnaire a été adressé aux parents deux semaines avant la date correspondant à **l'âge corrigé de 1 an de l'enfant**, par envoi postal à l'adresse personnelle des parents ou au service hospitalier ou au réseau assurant en routine le suivi de l'enfant. Dans cette deuxième situation, le questionnaire était remis aux parents lors de la consultation de suivi à 1 an, afin qu'ils le remplissent sur place.

En cas de non réponse à l'auto-questionnaire, deux semaines après l'envoi initial, des relances téléphoniques sont effectuées, à 2 semaines d'intervalle auprès des familles et/ou des équipes médicales.

Seules les familles ayant explicitement indiqué leur désir de ne pas poursuivre le suivi dans EPIPAGE 2 ont été exclues de l'étude.

Les familles n'ayant pas renvoyé l'auto-questionnaire deux semaines après la dernière relance, sans expliciter de refus pour le suivi ultérieur, n'ont plus été contactées pour cette étape. Elles restent en revanche éligibles pour les étapes ultérieures de suivi. Dans ce cas, des données minimales sur l'enfant ont été collectées directement auprès des médecins, réseaux ou service hospitalier assurant son suivi.

■ TYPE DE DONNEES RECUEILLIES

Les informations recueillies auprès des parents concernent principalement :

- la santé de l'enfant et le recours aux soins
- la santé et les conditions de vie de la mère

Données recueillies sur la santé de l'enfant depuis sa sortie du service de néonatalogie

Ces données permettent d'évaluer :

- son suivi médical (hospitalisations, consultations)
- sa croissance staturo-pondérale
- sa santé (maladies respiratoires, problèmes de peau, audition, vision, problèmes neurologiques)
- ses traitements et vaccins
- son développement (principales acquisitions)
- son sommeil
- son alimentation
- son mode de garde

Données recueillies sur la santé et les conditions de vie de la mère

Les informations collectées concernent principalement :

- son état physique et émotionnel
- Sa situation familiale et professionnelle.

Données minimales recueillies en cas de non-retour de l'auto-questionnaire

En cas de non réponse et si les parents n'ont pas exprimé de refus à la participation au suivi, les données de croissance (poids, taille), les hospitalisations et l'existence de pathologies sont collectées directement auprès du médecin ou des équipes assurant le suivi de l'enfant.

■ **EFFECTIFS**

Parmi les 4 791 enfants sortis en vie de leur hospitalisation en néonatalogie, 3% des familles ont refusé de participer (156 enfants) et 24 enfants sont décédés avant l'âge de 1 an. Au final, les familles de **4 611** enfants ont été contactés pour l'étape de suivi à 1 an. Au cours de cette étape, des auto-questionnaires ont été adressés aux familles afin de collecter des données sur la santé de l'enfant, son recours aux soins, ses conditions de vie ainsi que sur la santé de la mère. Les questionnaires ont été complétés pour 89,0 % des enfants contactés (4 092 enfants). Les familles de 519 enfants n'ont pas répondu à notre sollicitation.

5.3. Etape de suivi à 2 ans

■ **CRITERES D'INCLUSION**

Etaient éligibles pour cette deuxième étape de suivi les enfants :

- Inclus dans l'étape de collecte initiale Epipage 2
- survivants
- pour lesquels les parents n'ont pas signifié d'opposition au suivi dans Epipage 2 depuis leur inclusion initiale dans l'étude (au cours de la collecte initiale ou au cours de la première étape de suivi à 1an).

■ **CRITERES DE NON INCLUSION**

- Refus explicite d'un des parents

■ **PERIODE DE SUIVI**

La deuxième étape de suivi s'est déroulée à **2 ans d'âge corrigé** entre avril 2013 et octobre 2014.

■ **MODALITES DE COLLECTE**

Deux questionnaires ont été adressés aux parents

- un auto-questionnaire qui leur est destiné,
- un auto-questionnaire remis par les parents au médecin lors d'une consultation.

Le choix était donné aux familles de compléter des questionnaires en ligne (via le logiciel Voozanoo, spécifiquement développé pour l'étude, ou au format papier).

■ TYPE DE DONNEES RECUEILLIES

Le recueil réalisé grâce à l'auto-questionnaire destiné aux parents porte principalement sur deux grands axes :

- la santé de l'enfant
- les conditions de vie de la mère

Données recueillies sur la santé de l'enfant entre les âges de 1 et 2 ans

- son mode de garde
- sa croissance staturo-pondérale
- son suivi médical (hospitalisations, consultations)
- son langage
- son comportement général
- son développement global (principales acquisitions)
- son sommeil
- son alimentation

Données recueillies sur les conditions de vie de la famille

- état de santé global
- situation familiale et professionnelle des parents

Le recueil auprès du médecin porte sur quelques données médicales plus précises concernant :

- son développement psychomoteur
- sa vision
- son audition
- le diagnostic de pathologies respiratoires, cutanées et neurologiques
- les traitements en cours

Données minimales recueillies en cas de non retour de l'auto-questionnaire

En cas de non réponse des parents et si ceux-ci n'ont pas exprimé de refus à la participation au suivi, le médecin assurant le suivi de l'enfant a été contacté, comme prévu dans le protocole et dans la note d'information remise en période néonatale aux parents. Pour les enfants suivis dans un réseau de suivi, le médecin coordinateur du réseau a été sollicité. Le questionnaire « médecin » leur a alors été adressé directement.

■ EFFECTIFS

Les familles des **4492** enfants ont accepté de participer à cette nouvelle étape de suivi. Au total, 87% des parents et 85% des médecins ont effectivement participé à ce recueil.

Entre les étapes de suivi à 1 et 2 ans, 2 enfants sont décédés et les familles de 92 enfants (2%) ont choisi d'interrompre définitivement leur suivi dans l'étude. Les familles de **4 517** enfants étaient éligibles pour cette étape de suivi à 2 ans et ont été contactées. Les familles des **4 088** enfants ont accepté de participer soit **91%** des enfants éligibles et **86%** des enfants survivants. **3 851** questionnaires ont été complétés par le médecin, **3 954** par les familles.

5.4. Etape de suivi à 5 ans et demi

Son objectif principal était d'actualiser les prévalences des anomalies motrices ou neuro-développementales et d'étudier leur évolution au regard des changements de pratiques mis en place au cours des quinze dernières années. Pour répondre à cet objectif, un examen médical et neuropsychologique est organisé spécifiquement pour cette étape de suivi. Ont notamment été étudiées :

- les anomalies motrices, et notamment les paralysies cérébrales et les troubles de la coordination motrice,
- les anomalies sensorielles (visuelles et auditives),

- les anomalies cognitives, avec une évaluation du quotient intellectuel global, du langage, des fonctions exécutives et des troubles du comportement.

L'objectif secondaire de cette étape de suivi était de mettre en place une biobanque d'ADN, issu de prélèvements salivaires réalisés chez les enfants inclus dans cette étape de suivi permettant de rechercher des polymorphismes génétiques impliqués dans la survenue de pathologies associées à la prématurité.

■ **POPULATION D'ETUDE**

Toutes les familles résidant dans des régions ayant accepté de réaliser un suivi complet (toutes les régions sauf la Martinique) étaient éligibles pour cette étape de suivi.

A cette étape, la population d'étude a été enrichie par des enfants nés à terme et inclus dans l'étude EIPPAIN 2 (étude, mise en place en 2011 dans les services de réanimations néonatales d'Ile de France ayant pour objectif de décrire l'incidence des gestes douloureux ou stressants chez le nouveau-né pris en charge dans les unités de réanimation pédiatrique et d'évaluer leur effet sur le développement neurologique ultérieur des enfants).

Enfin, les enfants issus du projet complémentaire EPIRMEX mais inclus hors de la période d'inclusion dans EPIPAGE 2 ont complété la population d'étude.

■ **METHODOLOGIE DE CETTE ETAPE DE SUIVI**

L'étape de suivi à 5 ans et demi a donné lieu à la qualification d'EPIPAGE 2 en une étude interventionnelle, prospective, multicentrique, ouverte, non randomisée et scindée en deux volets alternatifs :

- Le **1^{er} volet** inclut la mise en place d'une consultation médicale spécifique pour l'étude, à laquelle les parents sont convoqués. Ce volet a été conduit au sein de centres de 21 régions de France métropolitaine et 3 régions d'outre-mer (Réunion, Guadeloupe, Guyane).
- Le **2^{ème} volet** inclut uniquement un **suivi postal des familles**. Il est mis en place dans les régions qui ne peuvent pas, pour des raisons organisationnelles, mettre en place une consultation médicale ad-hoc (Martinique). Il concerne également les familles pour lesquelles un déplacement dans les centres de santé ne peut être envisagé. Ce deuxième volet est indispensable pour assurer la représentativité de la cohorte.

■ **MODALITES DE RECRUTEMENT DANS L'ETUDE**

VOLET 1

CRITERES D'INCLUSION

Enfants EPIPAGE 2

- Enfants inclus initialement dans l'étude EPIPAGE 2,
- Consentement libre et éclairé recueilli auprès des deux parents ou titulaires de l'autorité parentale.
- Affiliation à un régime de sécurité sociale.

Enfants Elfe

- Enfants inclus à la naissance dans la cohorte Elfe et résidant dans les régions participant à l'étude EPIPAGE2, hors DOM-TOM. Les jumeaux seront exclus du groupe témoin.
- Consentement libre et éclairé recueilli auprès des deux parents ou titulaires de l'autorité parentale.
- Affiliation à un régime de sécurité sociale.

Enfants EIPPAIN 2

- Enfants initialement inclus dans l'étude EIPPAIN 2 mais non inclus dans l'étude EPIPAGE 2.
- Consentement libre et éclairé recueilli auprès des deux parents ou titulaires de l'autorité parentale.
- Affiliation à un régime de sécurité sociale

Enfants EPIRMEX hors EPIPAGE 2

- Enfants inclus à la naissance dans l'étude EPIRMEX après le 31 mai 2012.
- Consentement libre et éclairé recueilli auprès des deux parents ou titulaires de l'autorité parentale.

- Affiliation à un régime de sécurité sociale.

CRITERES DE NON INCLUSION

- Refus du suivi de la part d'un des deux parents ou titulaires de l'autorité parentale.
- Non affiliation à un régime de sécurité sociale.

VOLET 2

CRITERES D'INCLUSION

Enfants EPIPAGE 2

- Enfants initialement inclus dans l'étude EPIPAGE 2,
- Affiliation à un régime de sécurité sociale.
- Non opposition des deux parents

Enfants Elfe

- Les enfants issus de la cohorte Elfe ne sont pas éligibles pour le volet 2 de l'étude EPIPAGE 2.

Enfants EIPPAIN 2

- Enfants initialement inclus dans l'étude EIPPAIN 2 mais non inclus dans l'étude EPIPAGE 2,
- Affiliation à un régime de sécurité sociale
- Non opposition des deux parents

Enfants EPIRMEX

- Enfants inclus à la naissance dans l'étude EPIRMEX après le 31 mai 2012,
- Affiliation à un régime de sécurité sociale
- Non opposition des deux parents

CRITERES DE NON INCLUSION

- Refus du suivi de la part d'un des deux parents ou titulaires de l'autorité parentale,

■ PERIODE DE SUIVI

L'étape de suivi à 5 ans et demi s'est déroulée entre septembre 2016 et décembre 2017.

■ MODALITES DE COLLECTE

VOLET 1

• Examen médical

Cet examen medical comprenait:

- un entretien avec les parents permettant de collecter des éléments sur la santé de l'enfant (et de la mère).
- un examen clinique incluant des mesures anthropométriques, de pression artérielle, un examen neuro-moteur (test du Movement ABC-2), une évaluation de l'acuité visuelle (échelle de Sander Zanolghi) et un examen buccal.
- pour les familles ayant donné leur accord, un prélèvement salivaire pouvait être réalisé.

• Examen neuropsychologique

Cet examen permettait de réaliser :

- une mesure de Quotient Intellectuel (QI) global à partir du test WPPSI-IV .
- une évaluation neuropsychologique plus spécifique à partir du test NEPSY2.
- un questionnaire destiné aux parents sur l'environnement social et familial de l'enfant (HOME).

• Un auto-questionnaire aux parents

Pour compléter l'examen réalisé par les professionnels, les parents devaient remplir un questionnaire concernant leur enfant et notamment sa scolarisation, sa santé globale et son développement.

VOLET 2

- Un auto-questionnaire aux parents

Cet auto-questionnaire simplifié permettait de recueillir des données de base sur la santé globale de l'enfant.

■ TYPES DE DONNEES RECUEILLIES

Données collectées au cours de l'examen médical

Les données recueillies lors de l'entretien avec le(s) parent(s) portent sur la santé générale de l'enfant depuis l'âge de 2 ans et sur son développement global

Les données recueillies lors de l'examen clinique comprenaient :

- des mesures anthropométriques (poids, taille, PC, tour de taille, tour de cuisse, périmètre brachial),
- une mesure de la pression artérielle,
- une mesure de l'acuité visuelle,
- un examen buccal destiné notamment à détecter un palais ogival ou une occlusion inversée,
- une détection d'éventuel troubles moteur via le test « Movement ABC ».

Données collectées au cours de l'examen neuropsychologique

L'examen neuropsychologique permettait de recueillir des données concernant :

- *Le développement cognitif global de l'enfant par l'échelle WPPSI4*, à partir de 5 indices : compréhension verbale, échelle visuo-spatiale, raisonnement fluide, mémoire de travail, vitesse de traitement. Cette échelle comprend 3 niveaux d'information dont deux seront recueillis dans cette étude. L'Échelle Totale permet de calculer le Quotient Intellectuel Total (QIT) représentant l'aptitude intellectuelle générale. Les indices principaux rendent compte de la façon dont l'enfant développe chacune des grandes fonctions cognitives
- *Les fonctions neuropsychologiques de l'enfant via la batterie NEPSY2* qui évalue cinq domaines : les fonctions exécutives, le langage, la perception sociale et les fonctions sensori-motrices évalués. Un score est calculé pour chaque domaine et ces scores sont combinés pour obtenir un score global.
- *L'environnement dans lequel évolue l'enfant en termes de sécurité émotionnelle et de stimulation cognitive, évalué par le questionnaire HOME.*

Données collectées auprès des parents par auto-questionnaire

Les données recueillies dans l'auto-questionnaire portent sur la scolarisation, la santé générale et le développement neurocognitif de l'enfant, son sommeil, le recours et l'accès aux soins au sein, sa situation familiale et sa qualité de vie.

3 échelles standardisées ont été utilisées dans ce questionnaire :

- *Le questionnaire SDQ* (Strength and difficulties questionnaire) : Il s'agit d'un questionnaire parental validé permettant d'évaluer le comportement de l'enfant.
- *Le questionnaire SCQ* (Social Communication Questionnaire). Le SCQ est un instrument de dépistage des Troubles du Spectre autistique (TSA), chez les enfants à partir de 4 ans et est principalement destiné aux parents.
- *Le PedsQL, un questionnaire de la Qualité de Vie en Pédiatrie.*

Données collectées auprès des parents par auto-questionnaire volet 2

L'auto-questionnaire parental correspond à une version allégée du questionnaire remis aux parents lors de la visite de consultation médicale. Il est destiné à recueillir des informations sur la santé et le développement de l'enfant, son sommeil, son alimentation, son recours et accès aux soins et sa scolarisation.

■ EFFECTIFS

Au total, les familles de **4 228 enfants** étaient éligibles pour l'étape de suivi à 5 ans et demi et ont été contactées. 2 enfants sont décédés entre l'âge de 2 et 5 ans. Les familles de 287 enfants ont arrêté leur participation à la cohorte (6%). Au total, **3 268 enfants** ont un suivi complété (2 864 avec un examen médical réalisé, 2 839 avec une évaluation neuropsychologique, 3 203 avec un auto-questionnaire parental complété) soit **77% de la population éligible pour cette étape.**

Un groupe de **592 enfants nés à terme** (entre 37 et 40 SA), issus de la cohort Elfe, a également été inclus dans le volet 1 afin de servir de référence sur les indicateurs de santé et de développement.

6. ETUDES ANCILLAIRES ASSOCIEES A LA COHORTE EPIPAGE 2

Plusieurs projets complémentaires ont été mis en place sur des sous-groupes d'enfants inclus dans Epipage 2 afin d'étudier, de manière plus approfondie, quelques thématiques spécifiques :

■ PROJETS MIS EN PLACE LORS DE LA PHASE DE CONSTITUTION DE LA COHORTE

CHORHIST : Dépistage des chorioamniotites et lien entre la survenue de cette pathologie et le devenir des enfants

ETHIQUE : Décisions et pratiques autour de l'extrême prématurité

BIOPAG : Identification de biomarqueurs de pathologies liées à la prématurité

EPINUTRI : Liens entre les apports nutritionnels précoces et le devenir neurologique.

EPIFLORE : Analyse du microbiote intestinal – suivi à 3 ans et demi

EPIRMEX : Lien entre la présence d'anomalies cérébrales, détectées par IRM, et la mise en place des fonctions exécutives

OLIMPE : Qualité des interactions précoces mère-enfant et devenir de l'enfant

EPIPPAIN : Epidémiologie et traitements des gestes douloureux en réanimation néonatale

■ PROJETS MIS EN PLACE LORS DE L'ETAPE DE SUIVI A 2 ANS

EPILANG : Essai contrôlé randomisé, niché dans la cohorte, évaluant l'effet sur les performances langagières à 3 ans d'un programme de guidance parentale orthophonique conduit entre 30 et 36 mois d'âge corrigé (AC) pour les grands prématurés ayant un retard de langage à 30 mois AC.

■ PROJETS MIS EN PLACE LORS DE L'ETAPE DE SUIVI A 5 ANS ET DEMI

EPIREMED : Essai contrôlé randomisé, niché dans la cohorte, évaluant les effets à long terme (18 mois) d'un entraînement cognitif sur les performances visuo-spatiales d'enfants très prématurés présentant une altération de la mémoire de travail.

EPIVAREC : lien entre le « statut métabolique » et la trajectoire de croissance au cours des 5 premières années de vie.

7. BIO-COLLECTIONS

Les différents échantillons biologiques recueillis dans la cohorte Epipage 2 sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Type d'échantillon	Age au recueil				
	Naissance	1 an	2 ans	3 ans ^{1/2}	5 ans ^{1/2}
Sang maternel (Projet Biopag)	153 (ARN et ADN extraits)				
Sang de cordon (Projet Biopag)	129 (ARN et ADN extraits)				
Selles des enfants (Projet Epiflore)	659			212	
Salive des enfants					1335
Urine des enfants (Projet Epivarec)					162

8. STOCKAGE ET EXPLOITATION DES DONNEES ISSUES DE LA COHORTE

8.1. Stockage des données issues des questionnaires standardisés

Les données collectées via des questionnaires ou examens standardisés sont hébergées, après apurement sur le plateau informatique du Centre d'Epidémiologie et de Santé Publique, Inserm Unité 1018, situé à Villejuif, 16 avenue Paul Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif. La sécurité des données et la préservation de la confidentialité sont assurées à l'aide du système « PANDORA », identique au système utilisé par l'étude Elfe. Ce système est un système atomique de différentes entités, où il est techniquement et physiquement impossible de constituer ou reconstituer une « méga base unique ».

8.2. Stockage des prélèvements biologiques

Le matériel génétique (ARN et ADN) issu des prélèvements de sang de cordon et de sang maternel sont hébergés au CEPH –Fondation Jean Dausset (Centre d'Etude du Polymorphisme Humain), à -80°C. Il en est de même pour les échantillons de salive recueillis lors de l'étape de suivi à 5 ans et demi.

Les prélèvements de selles sont hébergés à la Faculté de Pharmacie, Université Paris V.

Les prélèvements d'urine effectués dans l'étude Epivarec sont conservés au Centre de Ressource Biologique du CHU de Nantes.

8.3. Modalités d'exploitation des données issues de la cohorte

L'exploitation des données de la cohorte Epipage 2 est régie par une chartes d'accès aux données, soumise et validée par la CNIL. Celle-ci définit notamment les modalités d'obtention de fichiers de données extraits de la base Epipage 2 et définit les règles de publication des résultats.

9. REGLEMENTATION

L'étude Epipage 2 a pour promoteur l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale ([INSERM](#)). La mise en place de cette étude et son traitement informatique ont reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France 3 le 18 mars 2011 et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés ([CNIL](#)) le 24 mars 2011.

Pour les premières étape de suivi (jusqu'à l'âge de 2 ans), l'étude Epipage 2 a été assimilée à une étude en « soins courants » c'est-à-dire qu'il n'est pas nécessaire d'obtenir un consentement écrit signé par les participants pour pouvoir les inclure dans l'étude. Une note d'information est remise aux familles éligibles pour l'étude. Si les familles n'expriment pas de refus explicite, elles sont incluses dans l'étude.

Pour l'étape de suivi à 5 ans, le volet 1 de l'étude a été classée en recherche interventionnelle et la réalisation du bilan a nécessité l'obtention d'un consentement signé par les deux titulaires de l'autorité parentale. Le volet 2 est resté assimilé à une étude en « soins courants ». Cette nouvelle étape de suivi a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France 3 le 15 mars 2016 et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés ([CNIL](#)) le 28 juin 2016.

10. FINANCEMENT

La cohorte Epipage 2 est financée grâce au soutien de l'Institut de Recherche en Santé Publique / Institut Thématique Santé Publique et de ses partenaires financeurs (Ministère de la santé et des sports, Ministère délégué à la recherche, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Institut National du Cancer et Caisse Nationale de solidarité pour l'Autonomie) et du programme EQUIPEX des investissements d'avenir (appel d'offres coordonné par l'Agence Nationale de la Recherche).