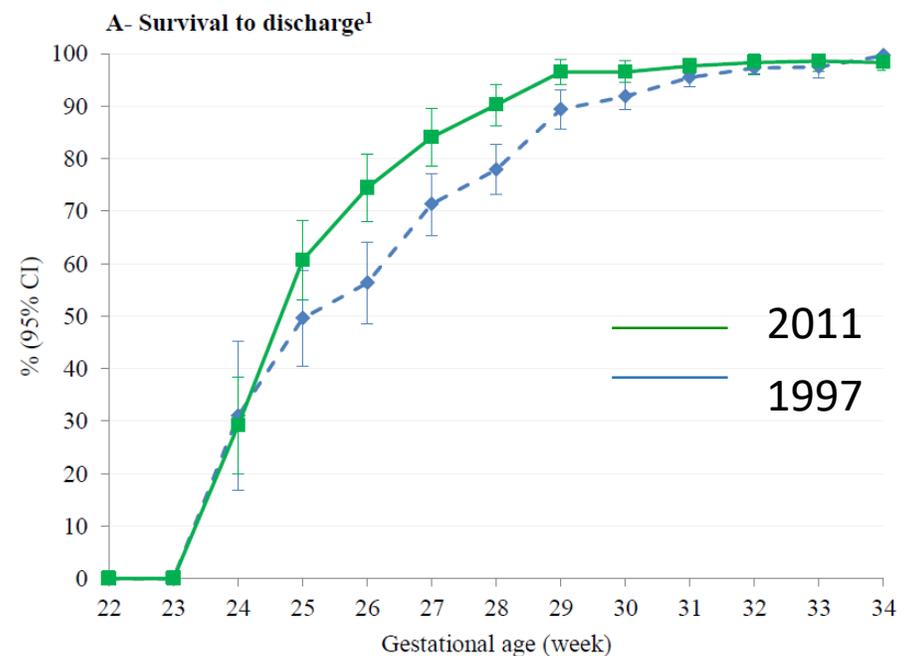


Présentation de l'étude PREMEX

Journée de Formation
Réseau Naitre et Devenir
29/11/2022

Survie en fin d'hospitalisation

AG	Effectif	IMG	Mort Nés	Vivants
22- 23	844	96	601	147
24	404	43	178	186
25	435	40	99	308
26	522	28	85	413
27	478	24	67	400
28	526	11	63	457
29	561	6	48	509
30	761	4	75	681
31	931	5	69	862
32	281	0	10	271
TOTAL	5743	257 (4.4%)	1295 (22.5%)	4234 (73.1%)



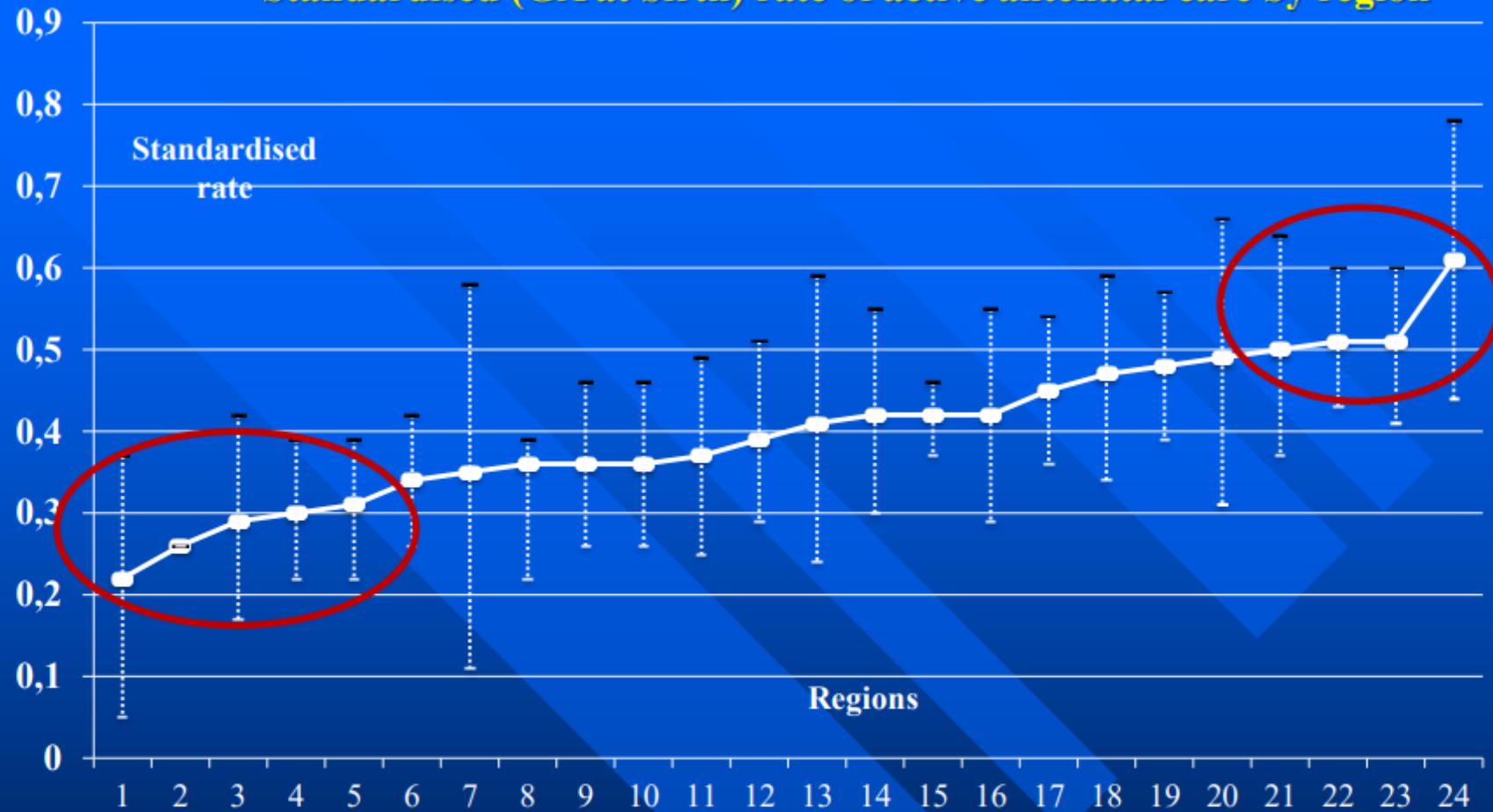
SURVIE EN CAS DE PRÉMATURITÉ EXTRÊME

	22 weeks	23 weeks	24 weeks	25 weeks	26 weeks
France (2011) EPIPAGE 2	0%	1%	31%	59%	75%
England (2006) EPICure					
Australia (2005)					
USA – 2003-2007					
Sweden (2004-07) EXPRESS					
Japan (2005)					

1. **FRANCE 2011** (EPIPAGE 2)
2. **ENGLAND 2006** (EPICure, Costeloe et al 2012)
3. **AUSTRALIA 2005** (Doyle et al, 2009)
4. **USA – 2003-2007** (Stoll et al, 2010)
5. **SWEDEN 2004-07** (EXPRESS study group, 2009)
6. **JAPAN 2005** (Itabashi et al, 2009)

Chez les < 27 SA
Prise en charge active:
- Corticoïdes
- Magnésium
- Césarienne pour ano RCF
Taux global de 42%
Analyse par région

Standardised (GA at birth) rate of active antenatal care by region



- 1. % de prise en charge active variait de 22% et 61% entre les régions (ajusté sur AG)**
- 2. Différences entre centres non expliquées par les crq de l'enfant**
- 3. Grande variabilité selon les centres dans une région donnée**

Mortality and significant neurosensory impairment in preterm infants: an international comparison

Marie Chevallier ^{1,2}, Thierry Debillon ^{1,2}, Brian A Darlow,³ Anne R Synnes ⁴,
Véronique Pierrat,^{5,6} Elizabeth Hurrion,⁷ Junmin Yang,⁸ Anne Ego,^{2,9,10}
Pierre Yves Ancel,^{5,11} Kei Lui,¹² Prakeshkumar S Shah,^{8,13} Thuy Mai Luu ¹⁴
Australian and New Zealand Neonatal Network (ANZNN), Canadian Neonatal
Network (CNN), Canadian Neonatal Follow-Up Network (CNFUN), Etude
Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels (EPIPAGE-2) Investigators

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2022; 107: F317-23

- Etude sur cohortes de prématurés < 28 SA
- 3 cohortes canadienne, australienne et française
- Objectif : comparer les taux de survie mais aussi le taux de survie à 2 ans avec anomalies du neurodéveloppement
 - Paralysie cérébrale avec sévérité GMFCS > 2
 - Surdité necessitant appareillage
 - C c t  bilatérale
- Voir si l'effet « pays » influençait ces taux

Comparaison de 3 cohortes

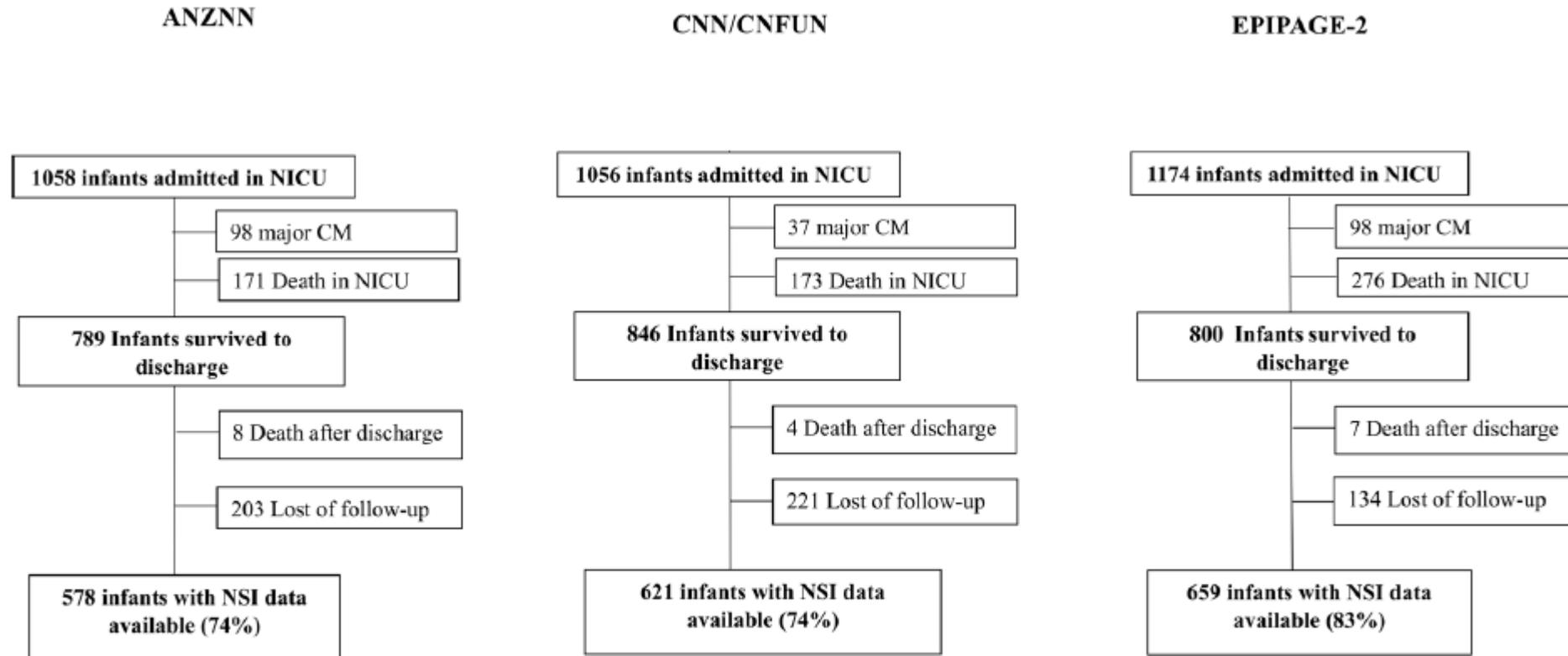


Figure 1 Flow chart of the study, created and approved by the authors. ANZNN, Australia New Zealand Neonatal Network; CNN/CNFUN, Canadian Neonatal Network and Canadian Neonatal Follow Up; EPIPAGE-2, Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels 2; CM, congenital malformation; NICU, neonatal intensive care unit; NSI, neurosensory impairment.

Résultat (1)

Table 3 Comparison of mortality and neurosensory outcomes

Outcomes	ANZNN, n/N (%)	CNN/CNFUN, n/N (%)	EIPAGE-2, n/N (%)	P value
Mortality or sNSI	204/960 (21.3)	210/1019 (20.6)	305/1076 (28.4)	<0.01
Mortality	179/960 (18.7)	177/1019 (17.4)	283/1076 (26.3)	<0.01
Any sNSI among survivors	25/578 (4.3)	33/621 (5.3)	22/659 (3.3)	0.22

P value by χ^2 (categorical variables).

ANZNN, Australian and New Zealand Neonatal Network; CNFUN, Canadian Neonatal Follow-Up Network; CNN, Canadian Neonatal Network; EIPAGE-2, Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels 2; GMFCS, Gross Motor Function Classification System; sNSI, significant neurosensory impairment.

Résultats (2)

Table 4 Comparison of mortality and neurosensory outcomes: adjusted ORs

Outcomes		Model 1	Model 2	Model 3
		OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Mortality or sNSI	CNN/CNFUN versus ANZNN	1.00 (0.80 to 1.25)	0.93 (0.73 to 1.17)	0.91 (0.69 to 1.19)
	EPIPAGE-2 versus ANZNN	1.71 (1.38 to 2.13)	1.74 (1.40 to 2.17)	1.49 (1.15 to 1.94)
	EPIPAGE-2 versus CNN/CNFUN	1.72 (1.39 to 2.12)	1.88 (1.50 to 2.36)	1.65 (1.27 to 2.14)
Mortality	CNN/CNFUN versus ANZNN	0.95 (0.75 to 1.21)	0.87 (0.67 to 1.11)	0.84 (0.63 to 1.14)
	EPIPAGE-2 versus ANZNN	1.83 (1.47 to 2.29)	1.88 (1.49 to 2.37)	1.63 (1.24 to 2.15)
	EPIPAGE-2 versus CNN/CNFUN	1.93 (1.55 to 2.41)	2.17 (1.71 to 2.76)	1.93 (1.46 to 2.55)
Any sNSI among survivors	CNN/CNFUN versus ANZNN	1.29 (0.76 to 2.20)	1.34 (0.77 to 2.34)	1.19 (0.67 to 2.12)
	EPIPAGE-2 versus ANZNN	0.88 (0.49 to 1.59)	0.86 (0.47 to 1.57)	0.82 (0.44 to 1.54)
	EPIPAGE-2 versus CNN/CNFUN	0.68 (0.39 to 1.19)	0.64 (0.36 to 1.15)	0.69 (0.37 to 1.26)

Model 1 adjusted for gestational age and multiple births.

Model 2 adjusted for gestational age, multiple births, antenatal steroids, outborn status and Apgar score at 5 min.

Model 3 adjusted for all in model 2 and necrotising enterocolitis, grades 3 and 4 intraventricular haemorrhage or cystic periventricular leukomalacia and retinopathy of prematurity.

OR (95% CI) values shown in bold font indicate significant differences.

ANZNN, Australian and New Zealand Neonatal Network; CNFUN, Canadian Neonatal Follow-Up Network; CNN, Canadian Neonatal Network; EPIPAGE-2, Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels 2; sNSI, significant neurosensory impairment.

Impact sur le devenir des enfants

$$\text{PEC Active} = \frac{\text{enfants admis en réanimation néonatale}}{\text{foetus vivants à l'admission de la patiente}}$$

Déficiences sensori-motrices en fonction du type de prise en charge périnatale

	Perinatal intensity level					
	Low		Medium		High	
	n	%	n	%	n	%
Alive at 2 years	126	35	140	37	207	55
Sensorimotor deficiency	108	6.5	115	7.0	171	5.8

EXPRESS

Prise en charge active : naissance en type 3, cure complète de corticoïdes, césarienne, tocolyse + surfactant dans les 2h, néonatalogiste sur place à la naissance, intubation immédiate, admission en USI

22-24 weeks	High Activity Group	Low activity Group	Adjusted OR
Survival / live births	64%	42%	2.5 (1.5 - 4)
Disability / survivors	38%	48%	0.7 (0.3 – 1.25)
Survival wo disability / live births	38%	21%	2.3 (1.4 - 4)

SYNTHÈSE: Constats sur la prise en charge des extrêmes prématuré

- En France:
 - Des progrès pour les 25-26SA entre 1997 (EPIPAGE 1) et 2011 (EPIPAGE2)
 - Variabilité entres centres +++
 - Des résultats < à d'autres pays

- Littérature suggérant qu'une prise en charge « différente » pourrait être associée à de meilleurs résultats
 - Augmentation de la survie
 - Sans augmentation du handicap chez les survivants



Prise en charge des prématurés aux limites de la viabilité

Essai en grappe avec permutation séquentielle

Investigateur principal: François GOFFINET

PUPH- Maternité Port-Royal- Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Responsables scientifiques: Pierre-Henri JARREAU et Pierre-Yves ANCEL

PUPH- Service de Médecine et Réanimation néonatales - Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

PUPH- CIC- Inserm équipe EPOPé

Promoteur: Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

Suivi de la recherche : Unité de recherche clinique (URC) Paris Descartes Necker / Cochin

Sage-femme coordinatrice: Marion MOTTIER

ARC: Nirmalan YOCHARAJAH

Cheffe de projet URC: Laurence LECOMTE

Cheffe de Projet DRCl : Shohreh AZIMI

Comment adapter notre organisation pour proposer plus souvent une prise en charge aux prématurés ayant un pronostic « raisonnable » ?

- Utiliser les éléments anténataux qui conditionnent le pronostic néonatal (pas seulement l'AG)
 - Évaluation de ce pronostic de façon collégiale
 - en dehors de l'urgence
 - avant de voir les parents
- Définir une « politique » de prise en charge multidisciplinaire et commune au sein de la maternité mais aussi du réseau périnatal

Méthodologie

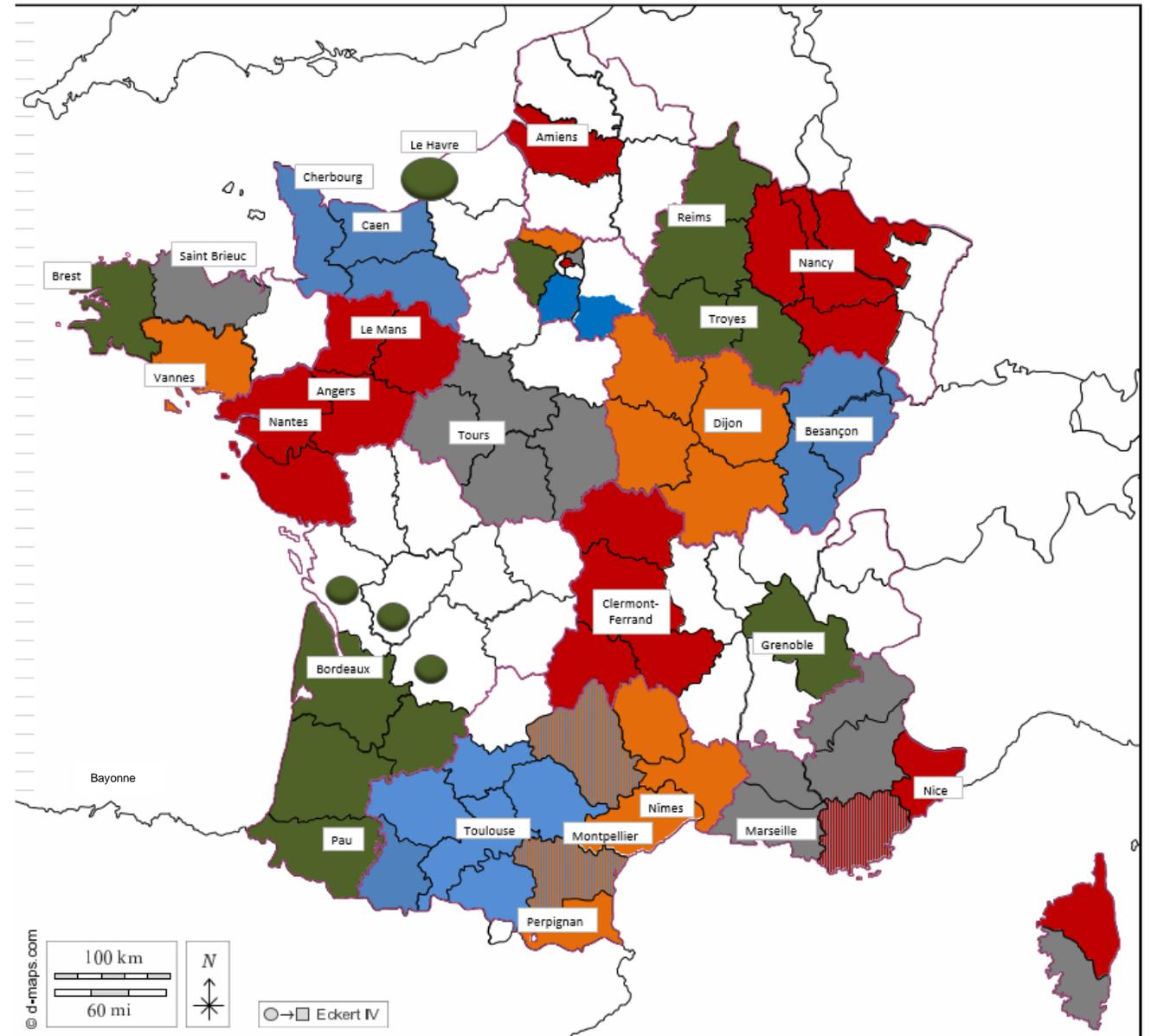
- Recherche Interventionnelle à Risques et Contraintes Minimales (RIRCM)
- Etude multicentrique :
 - 34 type 3 et 280 maternités (type 1, 2 et 3)
 - 34 centre regroupés en grappes (= réseau périnatal fonctionnel)
- Nombre de sujets attendus:
 - 2377 enfants entre 22 et 26+6 (dont 968 admis en service de réanimation)
- Intervention testée: protocole EXPRESS, pour « EXtrem PRematurity Innovative Management » visant à proposer une organisation des soins « différente »
- Non opposition: à l'inclusion et au suivi à 2 ans

Intervention testée: EXPRIM

1. Corticothérapie indépendamment de la décision de prise en charge
2. Evaluation pronostique collégiale, obstétrico-pédiatrique, en dehors de l'urgence, ne reposant plus seulement sur l'âge gestationnel
3. Une décision sur la prise en charge obstétricale et néonatale proposée, au terme de cette évaluation
4. Un consensus sur l'information à délivrer aux parents avant d'aller les informer et recueillir leur avis.

Centres participants

- Grappe = réseau périnatal fonctionnel
- Un/des centre(s) périnatal(aux) de type 3 et les centres périnataux de types 1 et 2 qui travaillent en lien

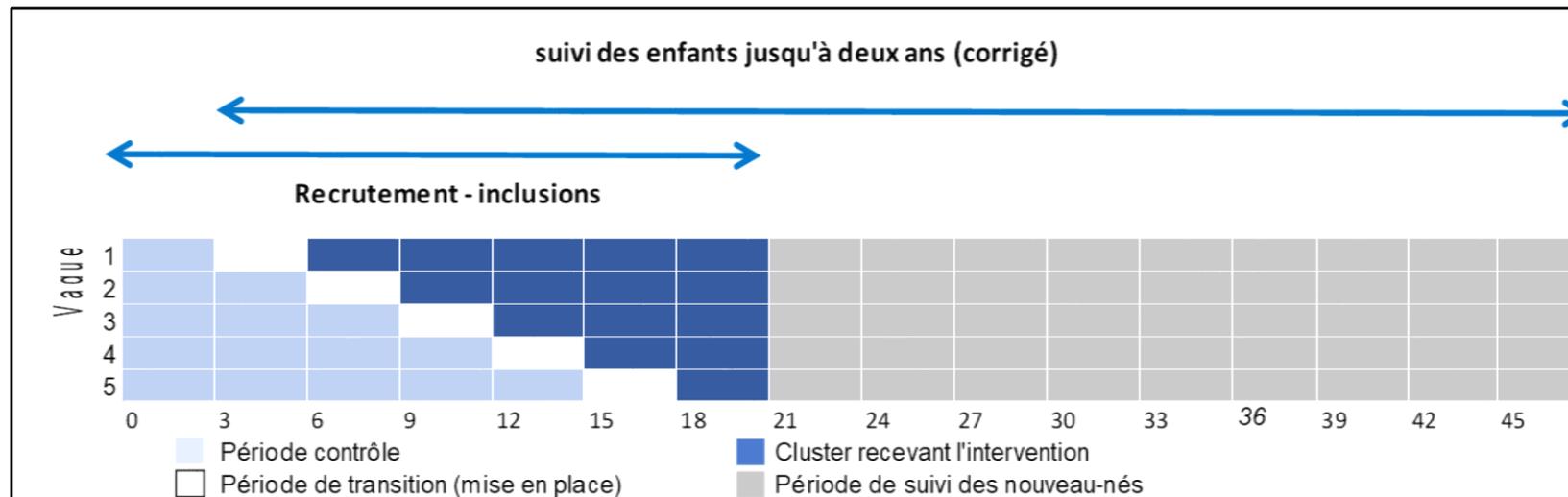


Essai en grappe avec permutation séquentielle

- Au départ aucun centre ne pratique l'intervention = Période contrôle
- Tirage au sort de 5 centres tous les 3 mois qui vont pratiquer l'intervention
 - Formation des équipes au protocole EXPRIM = Période de transition
 - Mise en application du protocole EXPRIM = Période d'intervention

→ Evaluation avant-après des pratiques et des résultats de morbi-mortalité

→ Toutes les femmes/nouveau-nés qui répondent aux critères d'admissibilité subiront l'intervention



Critères d'Inclusion :

1	Femme hospitalisée avec un risque d'accouchement prématuré et accouchée entre 22 et 26 SA (naissances vivantes et mort-nés)
2	Compréhension de la langue française par la patiente ou dans l'entourage immédiat en charge de l'enfant

Mère:

Critères de non inclusion :

1	Femme s'opposant à l'utilisation de ses données périnatales de routine
2	Femme sous protection juridique (sujet protégé par la loi tutelle ou curatelle)

Enfant:

Critères de non inclusion :

1	Tout fœtus ou enfant présentant une anomalie congénitale grave (de la liste PREMEX)
---	---

Objectif Principal

Evaluer l'impact d'une intervention concernant une nouvelle organisation des soins, impliquant l'ensemble des soignants, dans la prise en charge des extrêmes prématurés

- Critère de jugement principal:
 - Survie de l'enfant sans morbidité sévère à la sortie de l'hôpital
 - Morbidité sévère: dysplasie severe, EUN, leucomalacie, Hemorragie intra ventriculaire III ou IV, Retinopathie severe

Objectifs Secondaires

1. **Analyse médico-économique**: étude d'impact budgétaire sur l'hypothèse d'une extension progressive des bonnes pratiques à l'ensemble des maternités de France
2. **Vécu des parents**
 - Questionnaire « vécu des parents J0/J4 » à la mère et au co-parent avant la sortie de maternité, pour toutes les naissances (vivants et mort-nés, en type 1, 2 et 3)
 - Questionnaire « soins de développement » à la mère et au co-parent durant l'hospitalisation en néonatalogie (J28) (enfants vivants à J28, en type 3 uniquement)
3. **Pratiques médicales**
4. **Etat neuro-développemental à 2 ans** : évaluation centralisée par l'équipe promoteur

Calendrier Prévisionnel

