

DEVENIR NEUROLOGIQUE A 2 ANS D'AGE CORRIGE
DES ENFANTS PREMATURES NES ENTRE 24 ET 34
SEMAINES D'AMENORRHEE
ENTRE 2011-2013
DANS LE RESEAU PERINATAL ALPES ISERE
ET COMPARAISON AVEC L'ETUDE EIPAGE 2011

Objectifs et But de l'étude

- Importance de comparer les résultats de prise en charge
 - Technique de benchmarking permettant de progresser
- Comparaison des résultats grenoblois sur la grande prématurité avec l'étude nationale EPIPAGE 2
- Critères de jugement
 - survie à l'issue de l'hospitalisation
 - survie à 2 ans d'âge corrigé sans séquelle neuro-motrice ou sensorielle
 - paralysie cérébrale (PC) et développement global

Population et méthode

- Etude épidémiologique descriptive
- Pour comparer les deux études, nous avons recueilli les mêmes variables que l'étude EPIPAGE 2 et nous avons regroupé les enfants par groupe d'AG : 24-26, 27-31, 32-34.
- Population:
 - Enfants hospitalisés dans le service de réanimation et de médecine néonatale du CHU de Grenoble Alpes, ainsi que dans les services de néonatalogie de deux autres établissements de niveau 2 du Réseau Périnatal Alpes Isère (RPAI),
 - nés avant 34 SA+6 jours entre le 1 Janvier 2010 et le 31 Décembre 2013,
 - inclus dans le réseau de suivi des prématurés « Naitre et Devenir » (RND).

Données collectées: obstétricales et néonatales

- **Données maternelles et obstétricales** : âge maternel, statut socioéconomique, gémellarité, corticoïdes anténataux, césarienne.
- **Données néonatales**: sexe, RCIU, surfactant, corticoïdes postnataux, morbidité sévère.
- **Définitions**
 - Le statut socio-professionnel était classé selon la classification INSEE
 - Le RCIU était défini par un poids de naissance <10e p pour l'AG (Audipog)
 - La morbidité sévère comprenait
 - DBP sévère (pression positive ou O2 >30% à 36 SA),
 - entérocolite Stade 2-3 selon la classification de Bell,
 - rétinopathie stade>3 ou
 - lésions cérébrales en ETF définies par les HIV 3- 4 selon la classification de Papile et la présence d'une leucomalacie périventriculaire cavitaire.

Données pédiatriques concernant le suivi

- **Infirmité Motrice Cérébrale** (classification SCPE (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe), score GMFCS (Gross Motor Function Classification System)).
- **Cécité** uni ou bilatérale, **surdité** uni ou bilatérale (sévères si bilatérales et modérées si unilatérales). Les données sur le strabisme et le port de lunettes ont également été collectées.
- **Les séquelles neuromotrices ou sensorielles:**
 - sévères: PC avec score de GMFSC de 3 à 5 ou une atteinte sensorielle sévère (cécité ou surdité bilatérale).
 - modérées: PC avec score de GMFSC de 1 à 2 associé ou non à une atteinte sensorielle modérée (cécité ou surdité unilatérale).
 - sans séquelles: Les enfants sans atteinte sévère ou modérée ou ayant des séquelles neuromotrices et sensorielles mineures.
 -
- **Score de développement global**
 - Evalué par le test de Brunet-Lézine revisité (BLR), réalisé en soins courants dans le réseau Grenoblois
 - Critère de jugement: score de développement de BLR égal ou inférieur à 80
 - Pas d'ASQ systématique dans le réseau Grenoblois.
- **Analyse statistique: Epiinfo 7,2,2, BiostatTGV, P=0,05 était considéré comme significatif**

Résultats

Flow shart

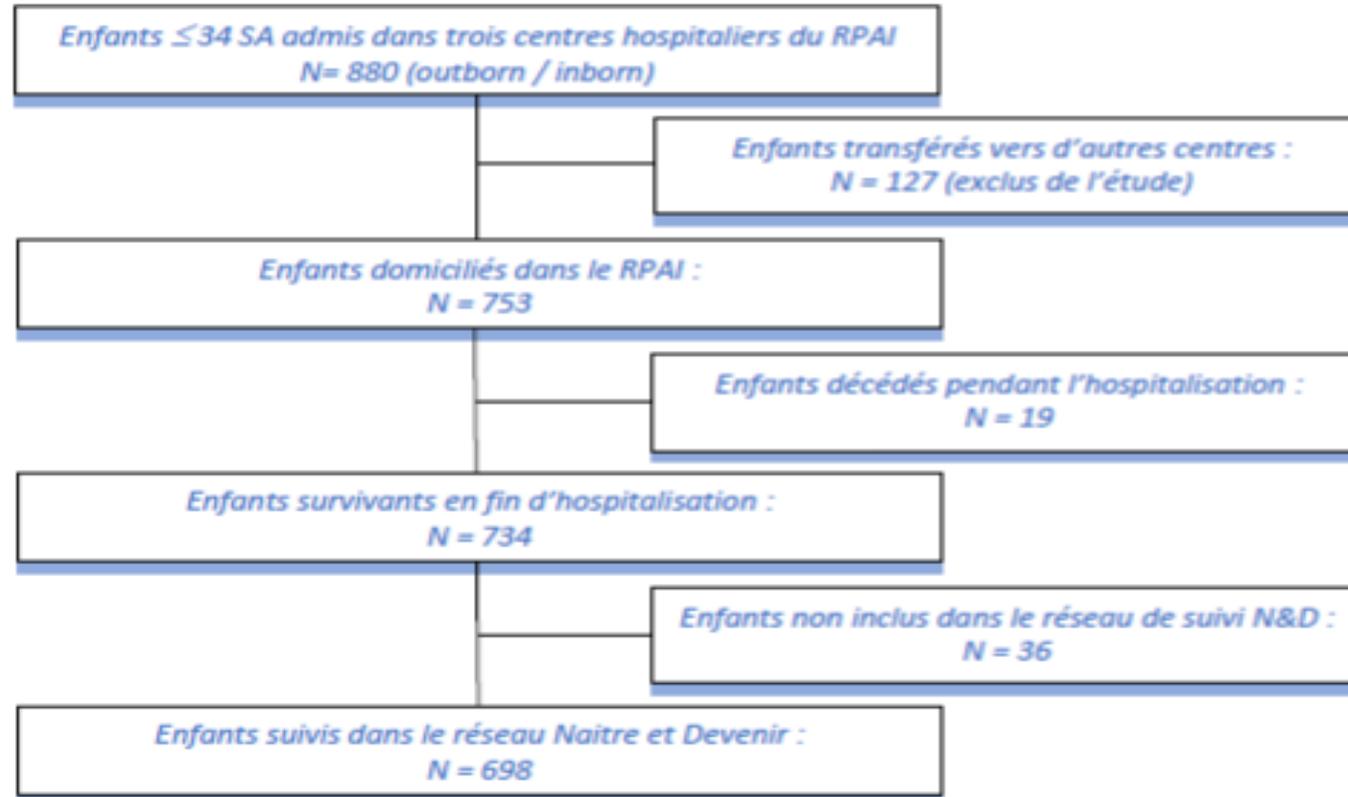


Tableau 1 : Comparaison des données maternelles et néonatales entre la cohorte RPAI et la cohorte EPIPAGE 2011

Variables	2011 (EPIPAGE)		Données RPAI		P value	
	n/N	%	n/N	%		
Données maternelles						
Age maternel (années)						
	<25	456/2416	16,3	79/702	11,3	<0,001
	25-34	1446/2416	61	465/702	66,2	0,002
	>35	514/2416	3,4	158/702	22,5	0,5
Statut socioéconomique parental						
	Cadre/ intermédiaires	968/2269	44,8	364/753	48,3	0,06
	Autre	1222/2269	51,8	278/753	36,9	<0,001
	Non connue	79/2269		111/753	14,7	<0,001
Facteur obstétrical						
Grossesse multiple						
		815/2418	35,7	268/753	35,5	0,35
Corticoïdes en anténatal						
	24	54/95	56,8	6/8	75	0,5
	25-26	276/342	80,7	27/32	84	0,8
	27-31	1128/1324	85,2	176/205	82,4	0,9
	32-34	431/543	79,4	352/501	70	0,001
Césarienne						
	24	12/92	13	0/9	0	0,59
	25-26	138/342	40,4	13/32	34,4	1
	27-31	891/1339	66,5	119/201	59,0	0,04
	32-34	278/555	50,1	271/501	54	0,195

Facteurs néonataux						
Sexe Masculin		1303/2418	53,9	408/753	54	0,9
Retard de croissance intra-utérin (RCIU)		799/2416	36,7	79/728	11	<0,001
Traitement par Surfactant						
	24-26	371/377	98	38/41	91	0,04
	24	52/53	98,1	9/9	100	1
	25-26	319/324	98,5	29/32	90,6	0,02
	27-31	742/1313	56,5	93/203	46	0,005
	32-34	64/536	11,9	38/502	7,5	0,02
Corticoïde en post natal						
	24-26	92/370		7/41		0,33
	24	15/51	29,4	1/9	11	0,42
	25-26	77/319	24,1	6/32	18,8	0,66
	27-31	59/1282	4,6	0/210	0	0,0001
	32-34	1/531	0,2	0/502		1
Morbidité sévère des enfants hospitalisés*						
	24	28/47	59,6	3/9	33	0,27
	25-26	119/293	40,6	18/32	56	0,09
	27-31	156/1260	12,4	20/210	9,5	0,3
	32-34	8/515	1,6	4/502	0,8	0,38

*Morbidité sévère : BDP sévère, ECUN Stade 2-3, ROP stade2-3, HIV3-4

TAUX DE SURVIE A L'ISSUE D'HOSPITALISATION

AG	EPIPAGE 2011			RPAJ			P value
	N hospitalisé	Survivants à la sortie d'hospitalisation (N)	%	N hospitalisé	Survivants à la sortie d'hospitalisation (N)	%	
24-26	791	551	69,5	41	31	75,6	0,48
27-31	2878	2722	94,6	210	204	97,1	0,1
32-34	1202	1193	99,2	502	499	99,4	0,7

Comparaison du taux de PC et de séquelles neurosensorielles à 2 ans d'AC

		EPIPAGE 2011		RPAI		
		n/N	% (95%CI)	n/N	% (95%CI)	P value
24-31						
24-26 SA						
Paralyse Cérébrale		31/450	6,9(4,7-9,6)	3/31	9,68% (2,0-25,75%)	0,47
	GMFCS					
	5	3/450	0,7(0,1-1,9)	1/31	3,23% (0,1-16,7)	0,23
	3 ou 4	5/450	1,1 (0,4-2,6)	0/31	3,23% (0,1-16,7)	1
	2	0%	2,7(1,4-4,6)	1/31	0%	0,58
	1	11/450	2,4(1,2-4,3)	1/31	3,23% (0,116,7)	
Audition						
	Surdité : Bilatérale	6/442	1,4(0,5-2,9)	0/31	0.0 (NA)	1
	Unilatérale	6/442	1,4(0,5-2,9)	1/31	3,23% (0,1-16,7)	0,37
		0/442	0.0 (NA)	0/31	0.0 (NA)	1
Vision						
	Cécité : Bilatérale	3/421	0,7(0,1-2,1)	0/31		1
	Unilatérale	2/421		0/31		
	Strabisme	1/421		0/31		
	Port de lunettes	30/416	7,2(4,9--10,1)	2/31	6,4 % (0,1-16,7)	0,5
		38/418	9,1(6,5-12,3)	4/31	12,9(3,6-29,8)	0,5
Séquelles neurosensorielles						
	Sévères	12/420	2,9(1,5-4,9)	1/31	3,23% (0,1-16,7)	1
	Modérées	13/420	3,1(1,7-5,2)	1/31	3,23% (0,1-16,7)	1
	Sans ou avec séquelles mineures	395/420	94,0(91,3-96,1)	29/31	93,5(78,6-99,2)	0,7

Comparaison du taux de PC et de séquelles neurosensorielles à 2 ans d'AC

27-31 SA						
Paralyse Cérébrale		97/2264	4,3(3,5-5,2)	5/201	2,5 (0,8-5,7)	0,26
	GMFCS					
	5	2/2264	0,2 (0,1-0,5)	0/201	0.0(NA)	1
	3 ou 4	19/2264	0,8(0,5-1,3)	1/201	0,5(0,01-2,7)	1
	2	27/2264	1,2(0,8-1,7)	2/201	1(0,1-3,5)	1
	1	46/2264	2,0(1,5-2,7)	2/201	1(0,1-3,5)	1
Audition						
	Surdité :	13/2209	0,6(0,3-1,0)	0/201	0.0 (NA)	0,6
	Bilatérale	7/2209	0,3(0,1-0,7)	0/201	0.0 (NA)	1
	Unilatérale	6/2209	0,3(0,1-0,6)	0/201	0.0 (NA)	1
Vision						
	Cécité :	7/2132	0,3(0,1-0,7)			1
	Bilatérale	3/2132				1
	Unilatérale	4/2132				1
	Strabisme	122/2117	5,8(4,8-6,8)	6/201	2,9(1,1-6,3)	0,01
	Port de lunettes	142/2109	6,7(5,7-7,9)	10/201	4,99(2-8,4)	0,034
Séquelles neurosensorielles						
	Sévères	33/2104	1,6(1,1-2,2)	1/201	0,5(0,01-2,7)	0,35
	Modérées	35/2104	1,7(1,2-2,3)	2/201	1(0,1-3,5)	0,76
	Sans ou avec séquelles mineures	2036/2104	96,8 (95,9-97,5)	198/201	98,5(95,7-99,6)	0,2

Comparaison du taux de PC et de séquelles neurosensorielles à 2 ans d'AC

32-34 SA						
CP		9/885	1,0(0,5-1,9)	1/466	0,2 (0,01-1,3)	0,1
	GMFCS					
	5	0/885	0.0 (NA)	0/466	0.0 (NA)	1
	3 ou 4	0/885	0.0 (NA)	0/466	0.0 (NA)	1
	2	3/885	0,3(0,1-1,0)	0/466	0.0 (NA)	0,5
	1	6/885	0,7(0,2-1,5)	1/466	0,2 (0,01-1,3)	0,4
Audition						
	Surdité : Bilatérale	4/886	0,5(0,1-1,2)	0/466	0.0 (NA)	0,3
	Unilatérale	4/886	0,5(0,1-1,2)	0/466	0.0 (NA)	0,3
		0/886	0.0 (NA)	0/466	0.0 (NA)	0,3
Vision						
	Cécité : Bilatérale	2/847	0,2 (0,0-0,9)			0,5
		1/847	0,1(0-0,7)			0,5
	Unilatérale	1/847	0,1(0-0,7)			0,5
	Strabisme	30/840	3,6(2,4-5,1)	7/466	1,5(0,4-2,5)	0,03
	Port de lunettes	35/842	4,2(2,9-5,7)	7/466	1,5(0,4-2,5)	0,008
Séquelles neurosensorielles						
	Sévères	5/834	0,6(0,2-1,4)	0/466	0.0 (NA)	0,166
	Modérées	3/834	0,4 (0,1-1,0)	0/466	0.0 (NA)	0,55
	Sans ou avec séquelles mineures	826/834	99,0(98,1-99,6)	459/466	98,5 (95,7-99,6)	0,4

Devenir neurodevelopmental: BLR et ASQ

- BLR: 4 domaines sont évalués : posture, coordination, langage, sociabilité.
- Le résultat est considéré préoccupant si le score de développement est égal ou inférieur à 80 (<2DS).
- « Ages and Stages Questionnaires » (ASQ) validé en France. Cinq domaines de développement sont évalués : communication, motricité globale, motricité fine, résolution de problèmes, socialisation; score T de 0 à 60 par domaine; score global maximum de 300. Le test était considéré comme pathologique si le score total était <2DS au moins dans un domaine.
- ASQ était étudié dans différents pays. Deux études françaises ont comparé la sensibilité et spécificité de test d'ASQ par rapport le BLR. (Flamant et al, 2011; Troude et al.,2011)
- En 2011, Flamant et al ont étudié la fiabilité de l'ASQ : un score < 220 identifiait les enfants à risque d'avoir au test de BLR un QD < 85, avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 72%

Devenir neurodevelopmental

- 532 enfants ont eu un BLR
- Pour 29 enfants, l'information non trouvable
- Pour 28 enfants, BLR non cotable, dont 4 avec PC
- 166 ne sont pas venu au RDV
- Au total 475 BLR+ (68% de la population)

Tableau 4 : Comparaison des enfants de la cohorte RPAI selon l'existence ou non d'un test de Brunet Lezine (BLR)

Variables	BLR+		BLR-		P value
	N=475	%	N=166	%	
Age Gestationnel (médiane, SA)	32		33		
Poids de Naissance (médiane, gr)	1743		1806		
Age maternel (médiane)	31		30		
Statut socio-professionnel					
- Cadre/intermédiaire	244	51,4	72	43,4	0,08
- Ouvrier/employé qualifié	132	27,8	62	37,3	0,02
- Chômage	38	8,0	12	7,2	0,86
- Non connu	61	12,8	20	12,0	0,8
Grossesse multiple	163	34,3	64	38,6	0,34
Corticoïde en anténatal	358	75,4	130	78,3	0,46
Césarienne	236	49,7	96	57,8	0,58
Garçon	259	54,5	86	51,8	0,08
RCIU	40	8,4	7	4,2	0,233
Surfactant	99	20,8	42	25,3	1
Corticoïde en postnatal	5	1,1	2	1,2	0,45
Morbidité sévère	1	0,2	1	0,6	0,07

Tableau 7 : Nombre d'enfants avec quotient de développement <2DS* dans les cohortes RPAI et EPIPAGE 2

	EPIPAGE (ASQ)	% (95%IC)	RPAI (BLR)	% (95%IC)	p value
24-26 SA					
Score Global <2DS	157/313	50,2 (44,5-55,8)	8/22	36% (17-59)	0,27
Communication <2DS	106/313	33,9 (28,6-39,4)	11/22	50% (22-71)	0,16
Motricité globale <2DS	52/313	16,6 (12,7-21,2)	9/22	40% (20-63)	0,008
Motricité fine <2DS	38/313	12,1 (8,7-16,3)	8/22	36% (17-59)	0,0049
Socialisation <2DS	78/313	24,9 (20,2-30,1)	10/22	45% (24-67)	0,046
27-31 SA					
Score Global <2DS	640/1571	40,7(38,3-43,2)	23/121	19% (13-28)	1,02
Communication <2DS	378/1571	24,1 (22,0-26,3)	36/121	29,7% (22-38)	0,18
Motricité globale <2DS	152/1571	9,7 (8,3-11,2)	15/121	12,3 % (7-19)	0,34
Motricité fine <2DS	173/1571	11,0 (9,5-12,7)	28/121	23,1% (16-32)	0,0003
Socialisation <2DS	256/1571	16,3 (14,5-18,2)	16/121	13,2 % (8-20)	0,4
32-34 SA					
Score Global <2DS	225/622	36,2 (32,4-40,1)	17/333	5% (3-8)	2,1
Communication <2DS	111/622	17,8 (14,9-21,1)	59/333	17,7% (14-22)	1
Motricité globale <2DS	32/622	5,1 (3,5-7,2)	15/333	4,5% (3-7)	0,75
Motricité fine <2DS	65/622	10,5 (8,2-13,1)	18/333	5,4% (3-8)	0,007
Socialisation <2DS	83/622	13,3 (10,8-16,3)	30/333	9% (6-13)	0,05

* Evaluation du développement avec l'Age and Stages Questionnaire (ASQ) dans la cohorte EPIPAGE et avec le Brunet Lezine (BLR) dans la cohorte RPAI

SCORES DE TEST DE BRUNET LEZIN REVISE DANS LA POPULATION RPAI

Tableau 5 : Répartition du score global selon l'âge gestationnel

Score global	24-26 SA %	27-31 SA %	32-34 SA %
<70	26	4,9	0,9
70-80	13	14,9	3,6
80-90	34,7	23,1	20,7
90-100	13	37,2	43,8
>100	17,4	17,4	28,5

<70 : très pathologique
 70- 80: limite pathologique
 80-90 : moyen faible
 90-110 : normal

Tableau 6 : Valeurs des scores moyens, global et par domaine, selon l'âge gestationnel

	Global (mean)	Posture (mean)	Coordination (mean)	Langage (mean)	Socialisation (mean)
24-26 SA	81	81	84	76	84
27-31 SA	91	94	92	87	95
32-34 SA	96	97	98	91	98

DISCUSSION (1) Comparaison des populations

- **Corticothérapie anténatale:**

- un peu plus fréquente dans notre cohorte que celle d'EPIPAGE:
- petit réseau avec 10 000 naissances par an, 5 établissements, très peu de prise en charge hors réseau.

- **Taux de césariennes:**

- plus bas chez les grands prématurés dans notre cohorte.
- Il serait nécessaire de connaître les complications obstétricales pour commenter ce résultat

- **Le taux de RCIU est faible** dans notre population par rapport à EPIPAGE.

- Pour analyser ce résultat, il serait nécessaire de connaître les pratiques anténatales et en particulier le taux de morts né avec RCIU au-delà de 22 SA (que ce soit des MFIU ou des IMG).

DISCUSSION (2) Comparaison du devenir

- Pas de différence significative n'a été mise en évidence
 - pour le **taux de survie globale** et
 - de survie avec **morbidité sévère**.
 - Pour le taux de **PC**
 - Pour le taux de **survie sans séquelles**
- Pour les 24 – 26 SA, il y aurait une tendance à un taux plus important de PC,
 - mais les effectifs sont trop faibles pour conclure.

DISCUSSION (3) Comparaison du devenir

- Le nombre d'enfants avec un **Score de Développement Global** <2DS n'est pas statistiquement différent de la population d'EPIPAGE.
- Il y a une différence significative chez les prématurés nés à **24-26 SA** de la cohorte EPIPAGE2 et celle de RPAI
 - **dans le domaine** de la motricité globale/posture (**16.6% / 40%**),
 - de la motricité fine/coordination (**12.1% /36%**) et
 - de la socialisation (**24.9% / 45%**)
- Interprétation
 - différence des méthodes d'évaluation du neuro-développement de l'enfant dans les deux populations
 - Influence des milieux socio économiques ? (donné manquant ++, taux de chômage +ou-?)

DISCUSSION (3) Comparaison du devenir

- En analyse complémentaire, on note que
 - la **moyenne de SG** pour les **24-26SA** est de **81,4** (DS 10,75 ; [54-105]),
 - pour les **27-31SA** de **90,7** (DS 14,85 ; [52- 112]) et
 - pour les **32-34SA** de **95,6** (DS 9,14 ; [47-119]), $p=0,0004$ (ANOVA).
- Le score global est plus bas
 - chez les garçons ($p=0,006$),
 - chez les enfants avec RCIU ($p=0,05$),
 - les enfants ayant reçu des corticoïdes en postnatal ($p=0,02$)
 - et les enfants ayant eu un PN faible
 - chez les enfants dont les parents ont un niveau socio-économique bas.
- Dans l'étude EPIPAGE 2, les facteurs de risque de score bas en ASQ étaient le RCIU et un niveau socioéconomique bas des parents.

LIMITES

- Comparaison rétrospective avec l'étude EPIPAGE
- Effectif restreint, ce qui limite la comparaison.
- Deux sources de biais:
 - le taux de données manquantes sur le statut socio-économique des parents,
 - faible effectif de RCIU, facteurs connus pour influencer le devenir neurologique.
- Nombre de données manquantes concernant le BLR
 - La population des BLR (-) présente des différences quant au milieu socio-économique, ce qui introduit incontestablement un biais dans notre évaluation. Nous avons pu, du fait de données indisponibles, éliminer les enfants qui pouvaient avoir un développement cognitif altéré et réel.
- Deux méthodes d'évaluation différentes pour le développement global
- Une analyse univariée a été pratiquée, ne prenant pas en compte l'existence de facteurs de confusion encore potentiellement présents. Mais notre objectif n'était pas d'analyser les facteurs de risque de mauvais développement.

Et après?

- Protéger le cerveaux en développement:
 - ❖ Intégration plus active de méthode soins de développement (NIDCAP) dans les services
 - ❖ Mise en place des protocoles pour continuer à diminuer les facteurs de mauvaise pronostic de développement, qui sont contrôlables: diminuer le taux d'infection secondaire, KTAO sytematique
- Meilleur suivi (ceux qui sont pas venu au test BLR)
- Sensibiliser, informer et encourager les parents pour que :
 - ❖ l'évaluation du développement de l'enfant soit faite à 23 mois d'âge réel.
 - ❖ les prises en charges (orthophonie, psychomotricité, psychologique, orthoptique, démarches auprès de l'école...) soit mises en place le plus tôt possible.
- S'appuyer sur les partenariats : PMI, Kiné, CAMSP, plateforme PCO, Réseau Anaïs...
- Intervention plus précoce dans les famille avec niveau socio-économique bas: kiné a domicile, inclusion au CAMPS qui permet une prise en charge complexe et plus rapide
- Pour l'étude:

Améliorer le recueil des donnés

Méthode d'évaluation comparable avec les autres etudes (Bayley en cours de traduction française)