




# **DEVENIR A LONG TERME DU GRAND PRÉMATURÉ**

**Epidémiologie et facteurs de risque**

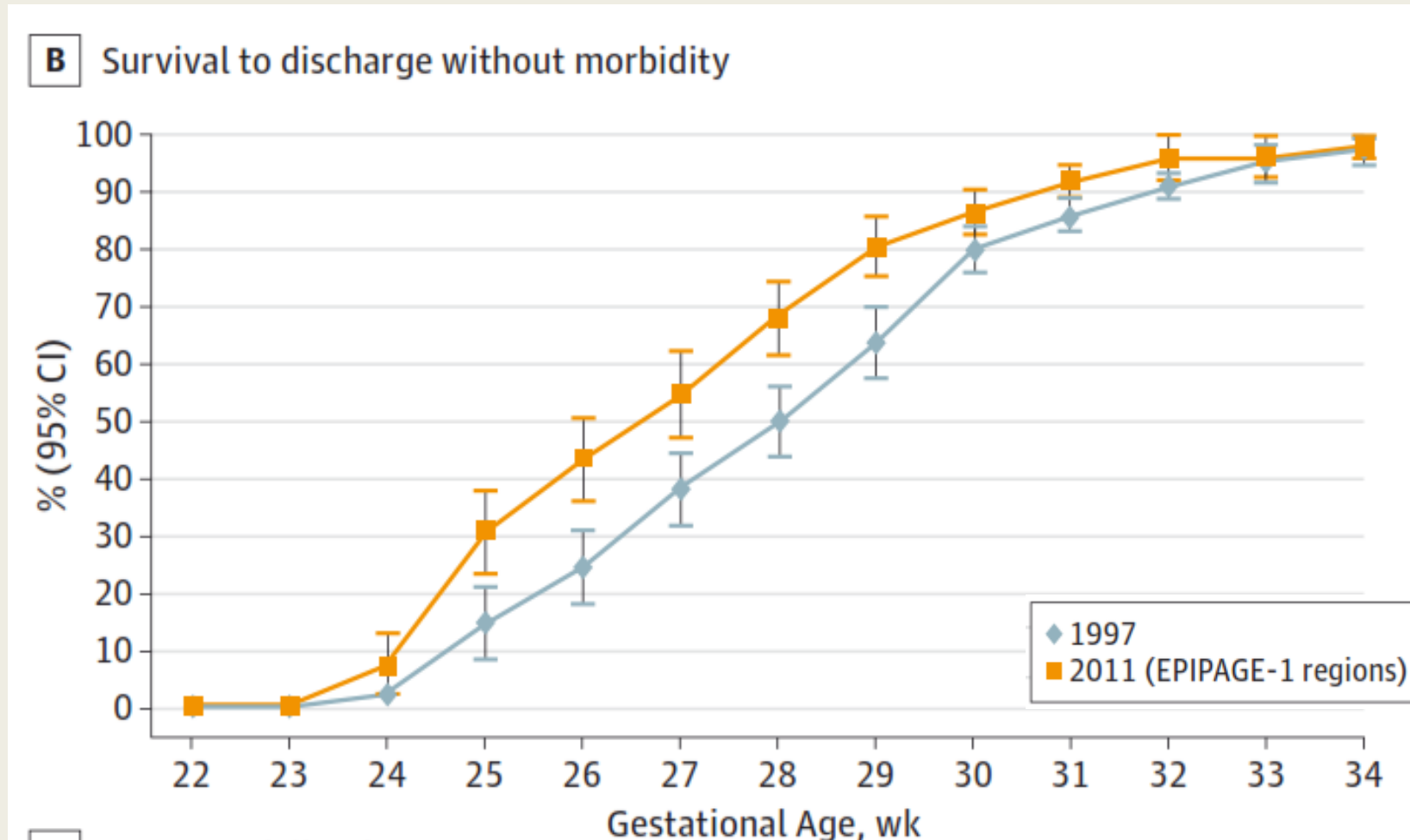
Dr Duksha RAMFUL  
PH CHU Félix Guyon  
Saint-Denis de La Réunion  
JOROP 6 – 12 Avril 2018



# INTRODUCTION

- Prématuré = < 37 SA = prototype du nouveau-né à risque
- Aux USA : 1/3 de la mortalité infantile, 45% des PC, 25% de retard cognitif
- Contexte de prise en charge d'enfants de plus en plus immatures et d'amélioration de soins périnataux = stabilisation voire augmentation de la morbidité chez les survivants

# Evolution de la morbi-morbidité : exemple de EPIPAGE 2 vs EPIPAGE 1



Survie sans morbidité  
sévère à la sortie :  
augmentation de 14,1%  
entre 25-29 SA

Ancel et EPIPAGE writing group :  
JAMA Pediatr. 2015;169(3):230-  
238

■ Morbidité = HIV Grade III/IV, LPV, ECUN, ROP sévère, DBP sévère

# Evolution de la morbi-morbidité : exemple de EPIPAGE 2 vs EPIPAGE 1

Table 3 | Outcomes for children included in the nine regions participating in EPIPAGE (1997) and EPIPAGE-2 (2011) studies by weeks' gestational age (GA)

Outcomes	1997		2011 (EPIPAGE-1 regions)		% difference 2011 v 1997* (95% CI)	P value	% adjusted difference 2011 v 1997*,† (95% CI)	P value
	No of events/ No in group	% (95% CI)	No of events/ No in group	% (95% CI)				
Survival without neuromotor or sensory disabilities at 2 years corrected age (weeks' GA)§:								
22-31		74.5 (72.5 to 76.5)		80.5 (78.7 to 82.3)	6.1 (3.7 to 8.5)	<0.001	7.2 (4.7 to 9.8)	<0.001
22-23		0.0 (NA)		0.0 (NA)	0.0	-	0.0	-
24		29.0 (12.3 to 45.7)		25.8 (16.9 to 34.6)	-3.2 (-20.3 to 13.8)	0.71	-1.9 (-18.9 to 15.2)	0.83
25-26		45.5 (39.2 to 51.8)		62.3 (57.1 to 67.5)	16.8 (3.8 to 9.4)	<0.001	17.6 (10.2 to 24.9)	<0.001
27-31		82.1 (80.2 to 84.1)		90.3 (88.7 to 92.0)	8.2 (6.0 to 10.4)	<0.001	6.4 (1.1 to 4.4)	<0.001
32-34		95.7 (94.1 to 97.4)		96.8 (95.2 to 98.4)	1.1 (-0.3 to 2.2)	0.095	0.4 (-1.2 to 2.1)	0.61

- Augmentation significative de la survie sans morbidité neurosensorielle modérée à sévère pour la tranche 25-31 SA
- Mais résultats discordants au niveau international ...

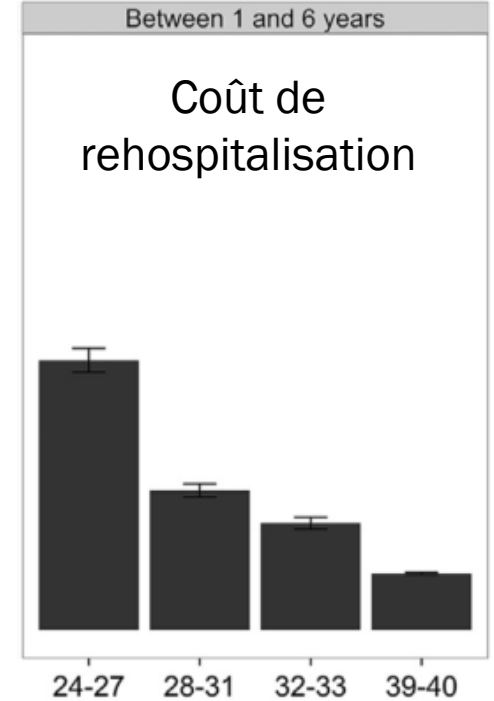
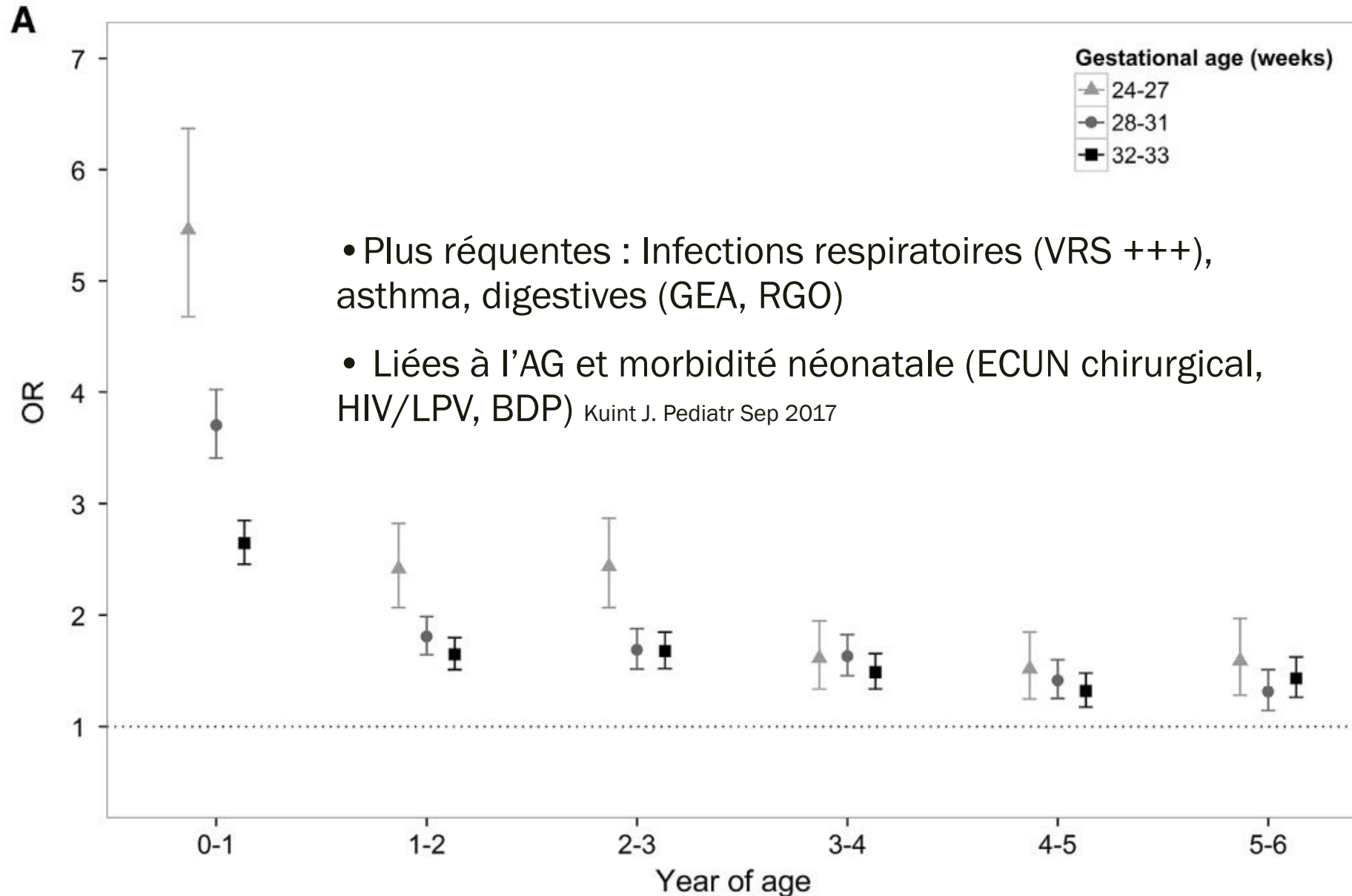
Pierrat et EPIPAGE 2 writing group : BMJ 2017;358:j3448

§Severe or moderate neuromotor or sensory disability: severe=cerebral palsy GMFCS levels 3-5 and/or bilateral deafness and/or bilateral blindness; moderate=cerebral palsy GMFCS level-2 and/or unilateral deafness and/or unilateral blindness.

# Difficultés d'interprétation de la littérature

- Différences de pratiques : ex extrême prématurité, inter-centres
- Design des études : population (NSE++), âge gestationnel/PN, qualité des études, méthodes d'évaluation, PEC post-hospitalisation, définitions des « outcomes », PDV
- Changements de pratiques dans le temps
- Définition du long terme ...

# REHOSPITALISATIONS



# NEURODEVELOPPEMENT

Paralysie cérébrale

Retard cognitif

TSA

THADA

Troubles fonctions exécutives

Troubles émotionnels et de conduites

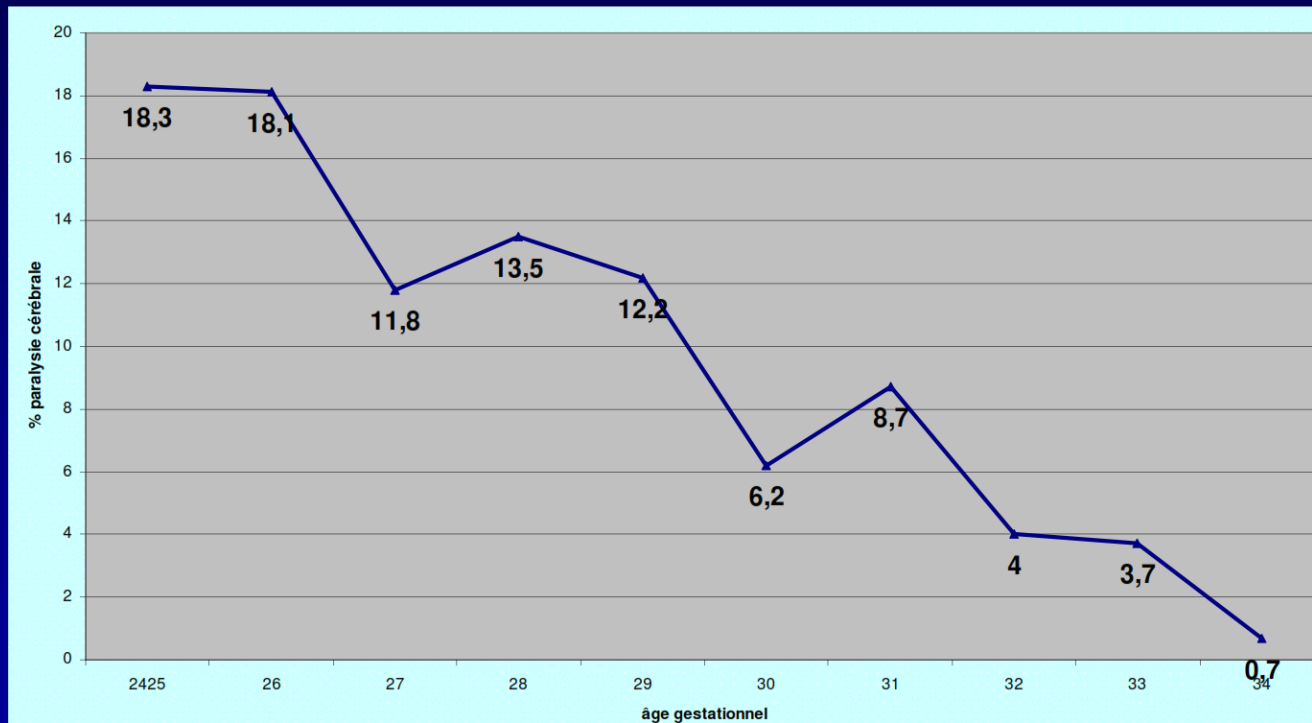
Troubles interactions

Troubles psychiatriques

Retard de langage et problèmes d'articulation

# NEURODEVELOPPEMENT : PC

## Prévalence des paralysies cérébrales en fonction de l'âge gestationnel



Lancet 2008; 371: 813-20

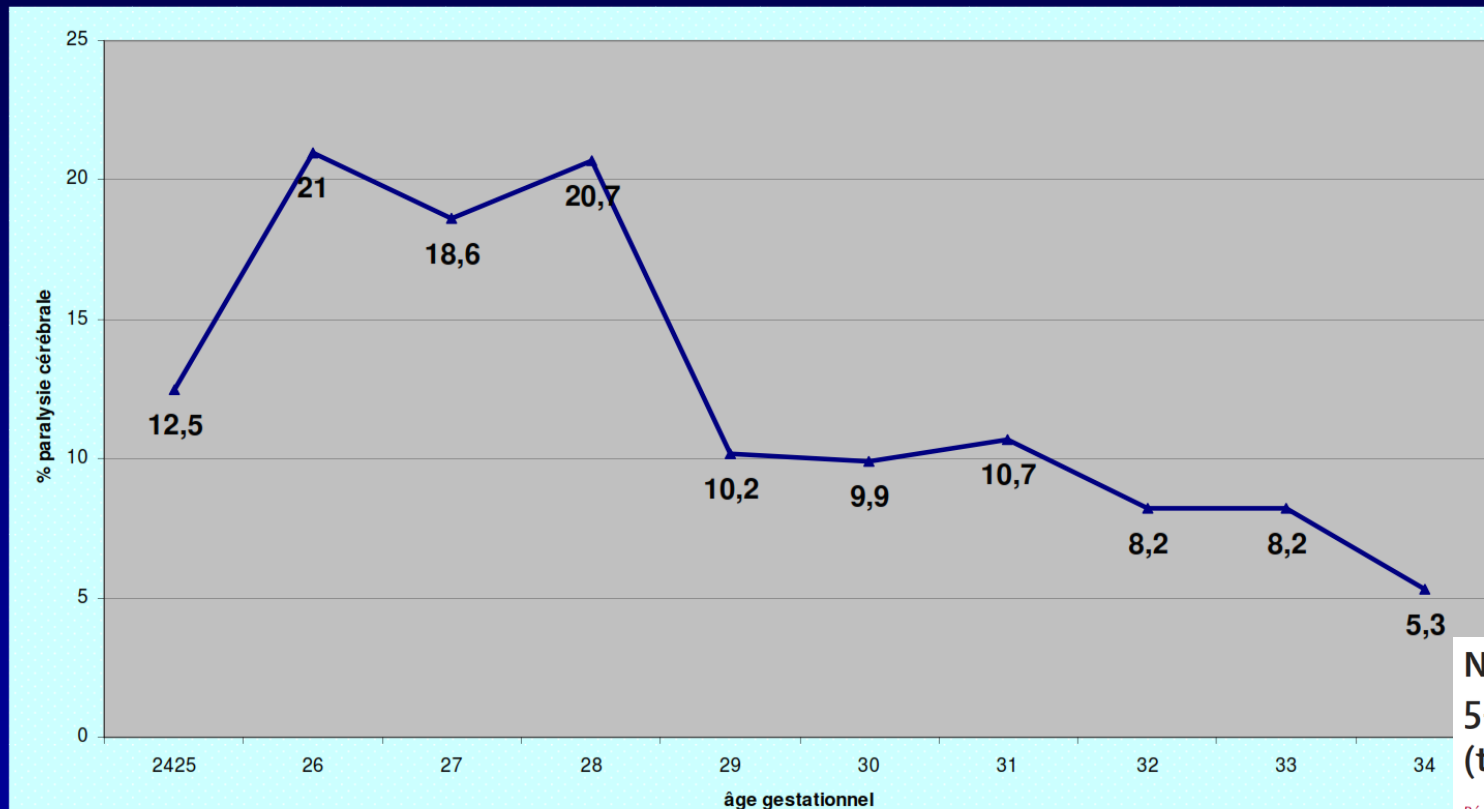
Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study

Béatrice Larroque, Pierre-Yves Ancel, Stéphane Marret, Laetitia Marchand, Monique André, Catherine Arnaud, Véronique Pierrat, Jean-Christophe Rozé, Jean Messer, Gérard Thiriez, Antoine Burguet, Jean-Charles Picaud, Gérard Bréart, Monique Kaminski, for the EPIPAGE Study group\*



# NEURODEVELOPPEMENT : Retard cognitif

## % d'enfants avec un score PMC < 70 en fonction de l'âge gestationnel



Evaluation K-ABC

PMC < 70 = 3%

Risque X 2-7

*Lancet* 2008; 371: 813-20

Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study

Béatrice Larroque, Pierre-Yves Ancel, Stéphane Marret, Laetitia Marchand, Monique André, Catherine Arnaud, Véronique Pierrat, Jean-Christophe Rozé, Jean Messer, Gérard Thiriez, Antoine Burguet, Jean-Charles Picaud, Gérard Bréart, Monique Kaminski, for the EPIPAGE Study group\*

# NEURODEVELOPPEMENT : AUTRES TROUBLES

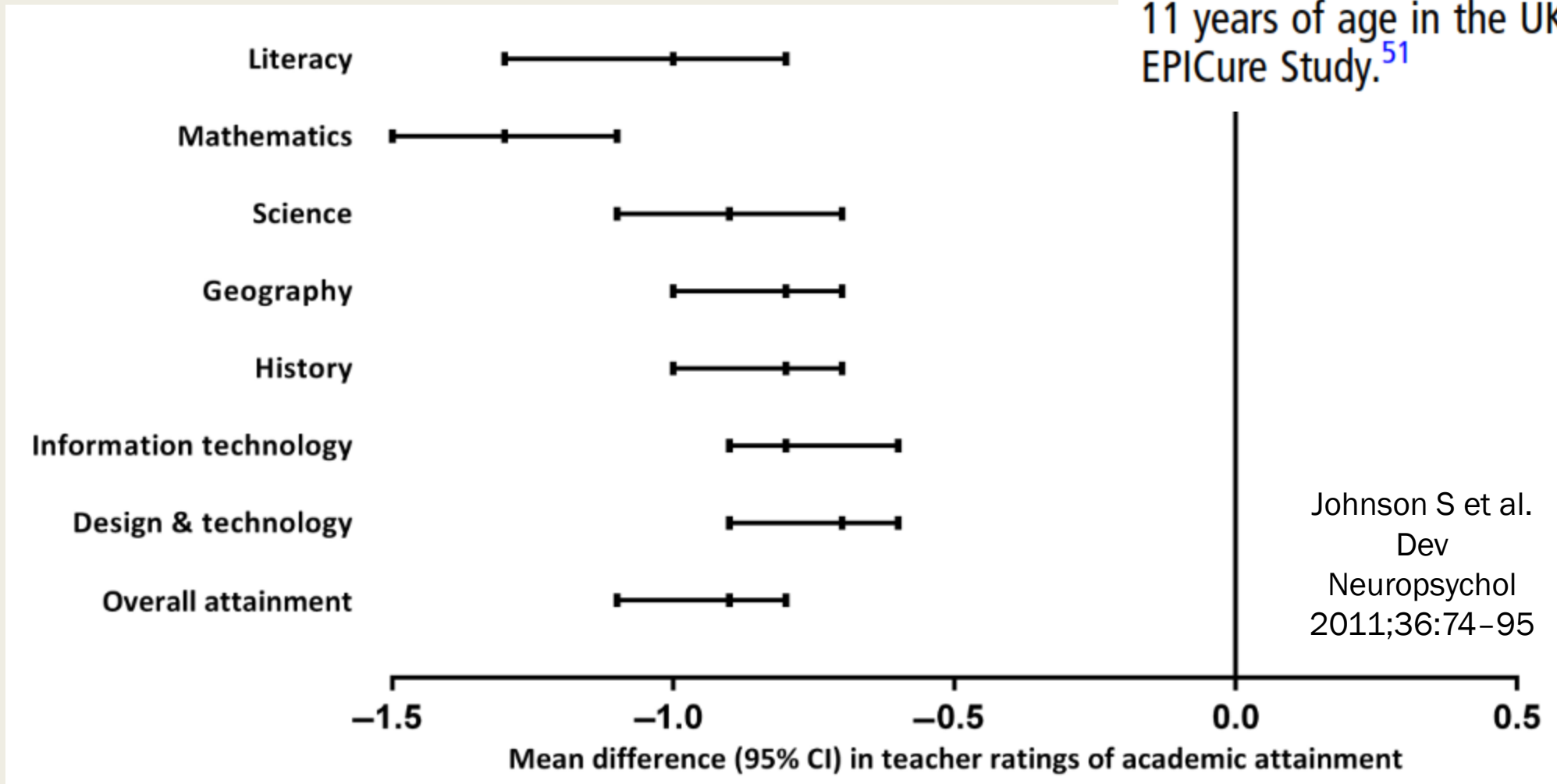
Tableau 1.

Capacités cognitives, troubles du comportement et scolarisation des enfants grands prématurés et témoins de la cohorte Epipage.

	Enfants grands prématurés Âge gestationnel 24-32		Enfants nés à terme Âge gestationnel 39-40		p	p <sup>1</sup>
	n	%	n	%		
Bilan à 5 ans	1817		396			
PMC (m + et)	1535	(93,7+19,3)	321	(106,5 ±17,8)	< 0,001	< 0,001
PMC < 70		12		3	< 0,001	< 0,001
<b>Comportement <sup>2</sup></b>						
Trouble global	1507	20	368	10	< 0,001	< 0,001
Hyperactivité	1510	17	369	10	0,001	0,006
Troubles des conduites	1513	10	370	10	0,89	0,78
Troubles émotionnels	1510	20	369	9	< 0,001	< 0,001
Relation avec les pairs	1511	18	369	12	0,005	0,08
Comportement social	1510	16	369	10	0,009	0,04

# NEURODEVELOPPEMENT

**Figure 2** Mean difference (95% CI) in teacher ratings of academic attainment for 145 extremely preterm children (<26 weeks gestation) and 171 term-born controls assessed at 11 years of age in the UK & Ireland EPICure Study.<sup>51</sup>



# NEUROSENSORIEL

- Cécité ou atteinte visuelle sévère :

- 4-8% chez < 26 SA et 1-2% à 26-27 SA

- Verres correcteurs :

- A 6 ans : 24% < 26 SA vs 4% pour NNAT Marlow N et al. *N Engl J Med.* 2005;352:9-19

- A 11 ans < 1000 g : 36 % vs 10% PNN Saigal S et al. *Pediatrics.* 2001;108: 407-415

- 5% < 1000g appareillage auditif à 14 ans Doyle LW *Arch Dis Child.* 2001;85:F159-F164

# NEURODEVELOPPEMENT : PEC

Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study

Béatrice Larroque, Pierre-Yves Ancel, Stéphane Marret, Laetitia Marchand, Monique André, Catherine Arnaud, Véronique Pierrat, Jean-Christophe Rozé, Jean Messer, Gérard Thiriez, Antoine Burguet, Jean-Charles Picaud, Gérard Bréart, Monique Kaminski, for the EPIPAGE Study group\*

	24-28 weeks	29-30 weeks	31-32 weeks	24-32 weeks	39-40 weeks	OR (95% CI)*
Overall disabilities						
Severe disabilities†	32/402 (8%)	14/431 (3%)	37/767 (5%)	83/1600 (5%)	1/320 (<1%)	23.4 (3.2-169.0)
Moderate disabilities‡	58/402 (14%)	42/431(10%)	55/767 (7%)	155/1600 (9%)	11/320 (3%)	4.1 (2.2-7.6)
Minor disabilities§	105/402 (26%)	122/431(28%)	171/767 (22%)	398/1600 (25%)	26/320 (8%)	4.4 (2.9-6.7)
No disability	207/402 (52%)	253/431(59%)	504/767 (66%)	964/1600 (61%)	282/320 (88%)	1
Care in a specialised centre¶						
Since birth	130/443 (29%)	81/477 (17%)	117/887 (12%)	328/1807 (18%)	10/393 (3%)	8.2 (4.3-15.5)
At present	76/442(17%)	51/477 (11%)	76/887 (8%)	203/1806 (11%)	6/393 (2%)	7.9 (3.5-18.0)
Special care at present	182/445 (41%)	152/477 (32%)	258/888 (29%)	592/1810 (32%)	63/396 (16%)	2.6 (1.9-3.4)
Physiotherapist at present	53/432 (12%)	33/467 (7%)	45/870 (5%)	131/1769 (7%)	0/389	..
Speech therapist at present	69/429 (16%)	55/459 (12%)	90/868 (10%)	214/1756 (12%)	29/387 (7%)	1.7 (1.1-2.5)
Occupational therapist at present	54/432 (13%)	35/467 (7%)	38/866 (4%)	127/1765 (7%)	5/391 (1%)	5.8( 2.4-14.0)
Psychologist or psychiatrist in the past 12 months	109/397 (27%)	95/445 (22%)	161/820 (20%)	365/1662 (22%)	38/387 (10%)	2.6 (1.8-3.7)
Present care in a specialised centre¶ or special care	188/446 (42%)	157/477 (33%)	267/891 (30%)	612/1814 (33%)	63/396 (16%)	2.7 (2.0-3.6)

# NEURODEVELOPPEMENT : CONDITIONS ASSOCIEES EN HOSPITALISATION

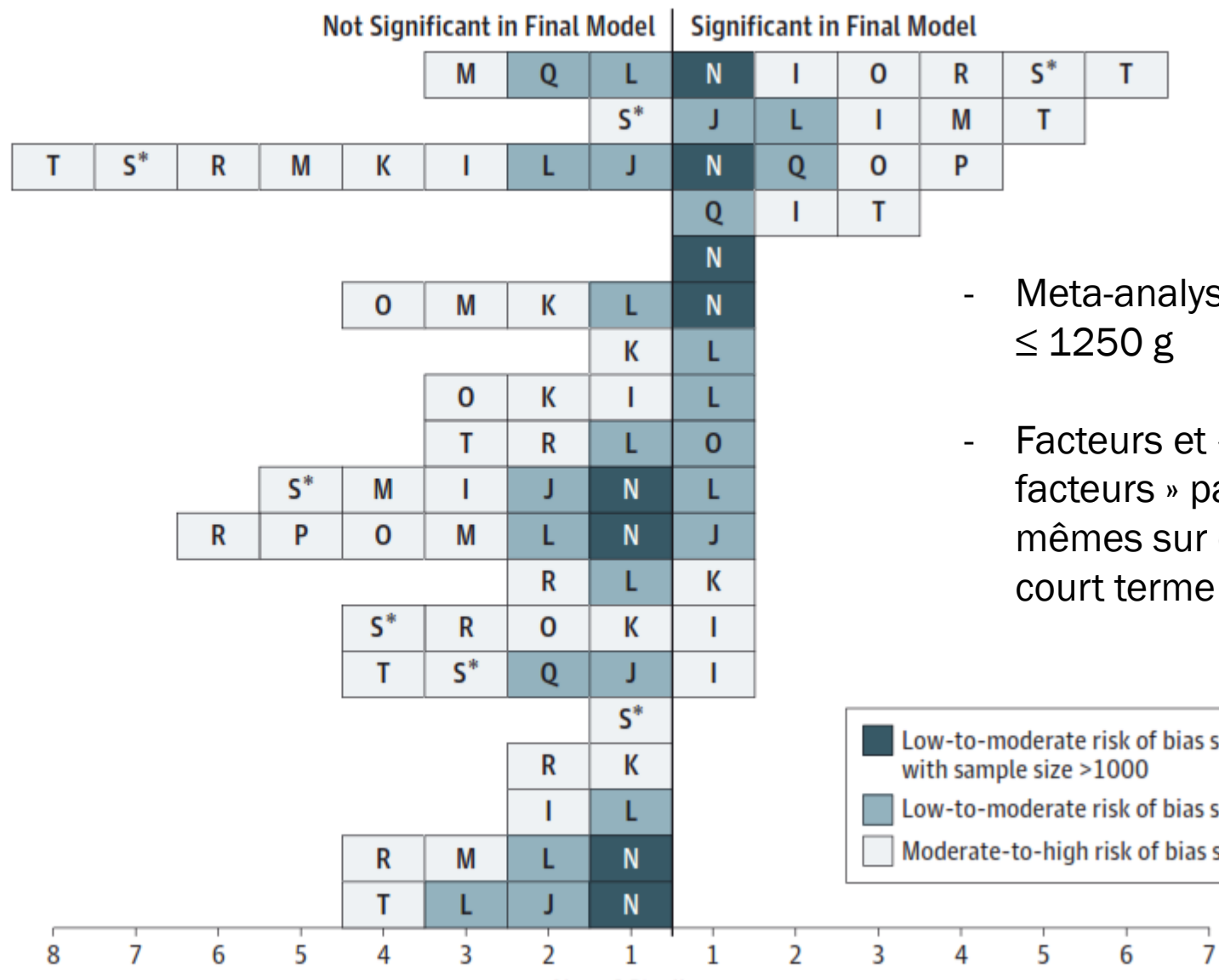
- Retard de croissance : RCIU/RCEU
- HIV Haut grade/LPV
- Sexe masculin, grossesse gemellaire < 1000 g
- DBP
- Inflammation périnatale : Sepsis, ECUN, Méningite
- ROP
- Malformations

# NEURODEVELOPPEMENT : META-ANALYSE

## B Age at assessment ≥5 y (12 studies)

### Prognostic Factor

- Brain abnormality or injury<sup>b</sup>
- Lower level of parental education
- Lower gestational age
- Smaller head circumference<sup>h</sup>
- Lower parental SES
- Small for gestational age
- Preeclampsia
- Retinopathy of prematurity<sup>g</sup>
- Patent ductus arteriosus
- Male sex
- Bronchopulmonary dysplasia<sup>e</sup>
- No antenatal corticosteroid use
- Lower birth weight
- Ventilation<sup>c</sup>
- Lower maternal age
- Outborn
- Multiple pregnancy
- Postnatal corticosteroid use
- Necrotizing enterocolitis<sup>d</sup>

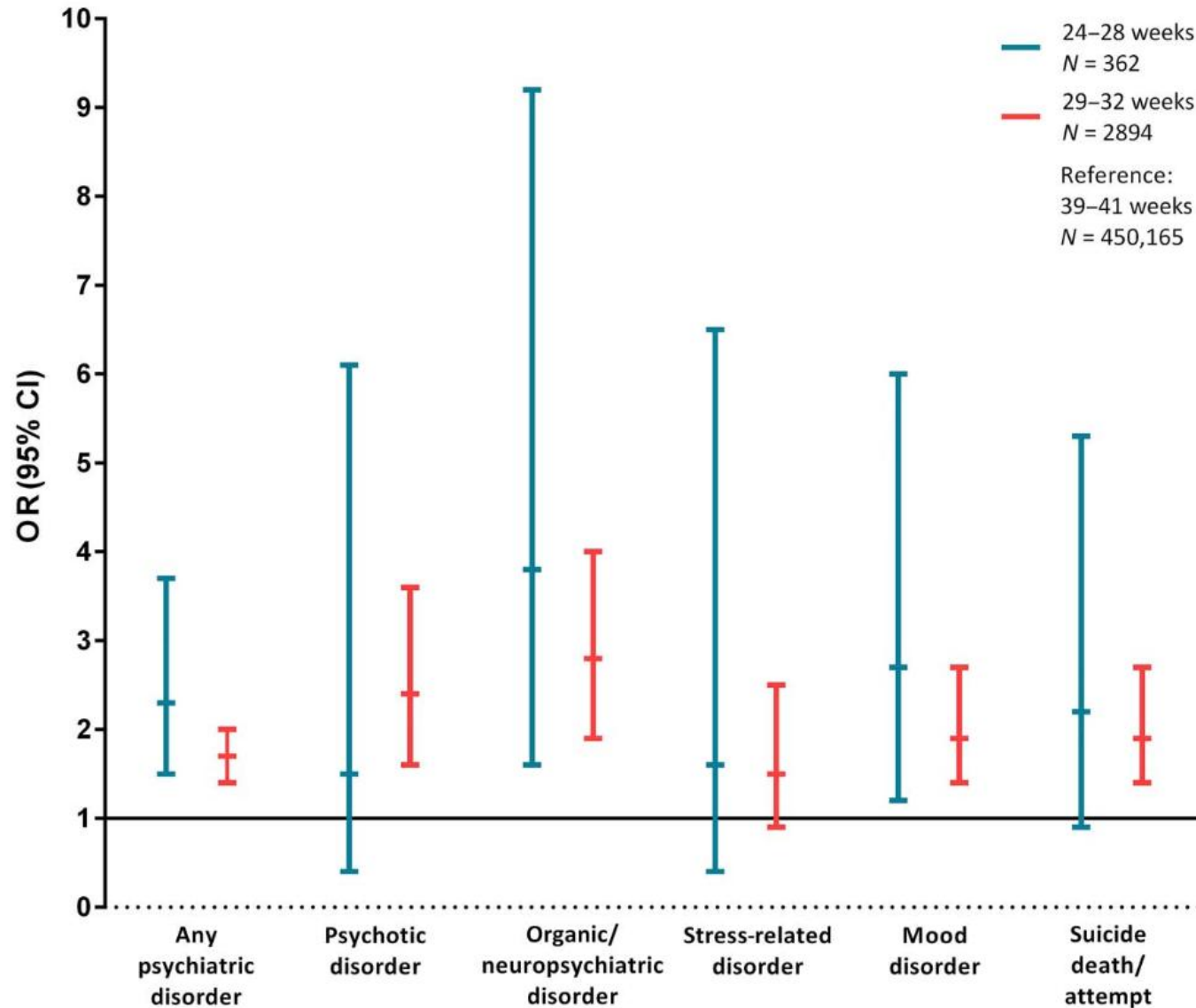


- Meta-analyse chez  $\leq 32$  SA ou  $\leq 1250$  g
- Facteurs et « poids des facteurs » pas forcément les mêmes sur devenir à plus court terme

Low-to-moderate risk of bias study with sample size >1000  
 Low-to-moderate risk of bias study  
 Moderate-to-high risk of bias study



# PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES



**Figure 3** Psychiatric morbidity in adolescents and young adults born very preterm (figure created using data from Lindstrom *et al*<sup>64</sup>).

Lindström K et al. Pediatrics  
2009;123:e47-53

Johnson S, et al. Arch Dis  
Child 2017;102:97-102.



# RETARD DE CROISSANCE

- A risque de croissance stature-pondérale et PC altérée à long terme
- Ex de l'étude EPICURE (< 26 SA, n=241) à 6 ans. Bracewell et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008; 93:F108
- Correlation avec devenir neurologique

**Table 1** Standard deviation scores for growth parameters for EPICure children and for comparison children at 6-year assessment

Growth parameters	n	Extremely preterm Mean (SD)	Comparison Mean (SD)	Difference in means (CI)
OFC SDS	239/160	-1.63 (1.29)	-0.33 (1.02)	-1.3 (-1.5 to 1.1)
Weight SDS	241/159	-1.18 (1.34)	0.07 (1.18)	-1.2 (-1.5 to 1.0)
Height SDS	237/159	-0.95 (1.12)	-0.00 (1.08)	-0.95 (-1.2 to 0.7)
BMI SDS	237/158	-0.87 (1.30)	0.11 (1.14)	-0.98 (-1.2 to 0.7)

BMI, body mass index; OFC, occipito-frontal head circumference; SDS, standard deviation score.

# ALLAITEMENT : BREASTFEEDING PARADOX

- AM à la sortie influe-t-il le neurodéveloppement au long cours ?
- « Le paradoxe de l'allaitement maternel » =
  - Croissance « sous-optimale » en hospitalisation néonatale (aOR 1.55-2.51 perte de 1 Z-score en poids)
  - Meilleur développement (cohorte LIFT à 2 ans) soutenu dans le temps (cohorte EPIPAGE 1 à 5 ans) dans la cohorte allaitement exclusif à la sortie (aOR 0.63-0.65 pour développement sous-optimal)
- Aussi meilleure croissance poids, taille et PC à partir de 2 ans d'AC

- Effet sur TA au long cours ?

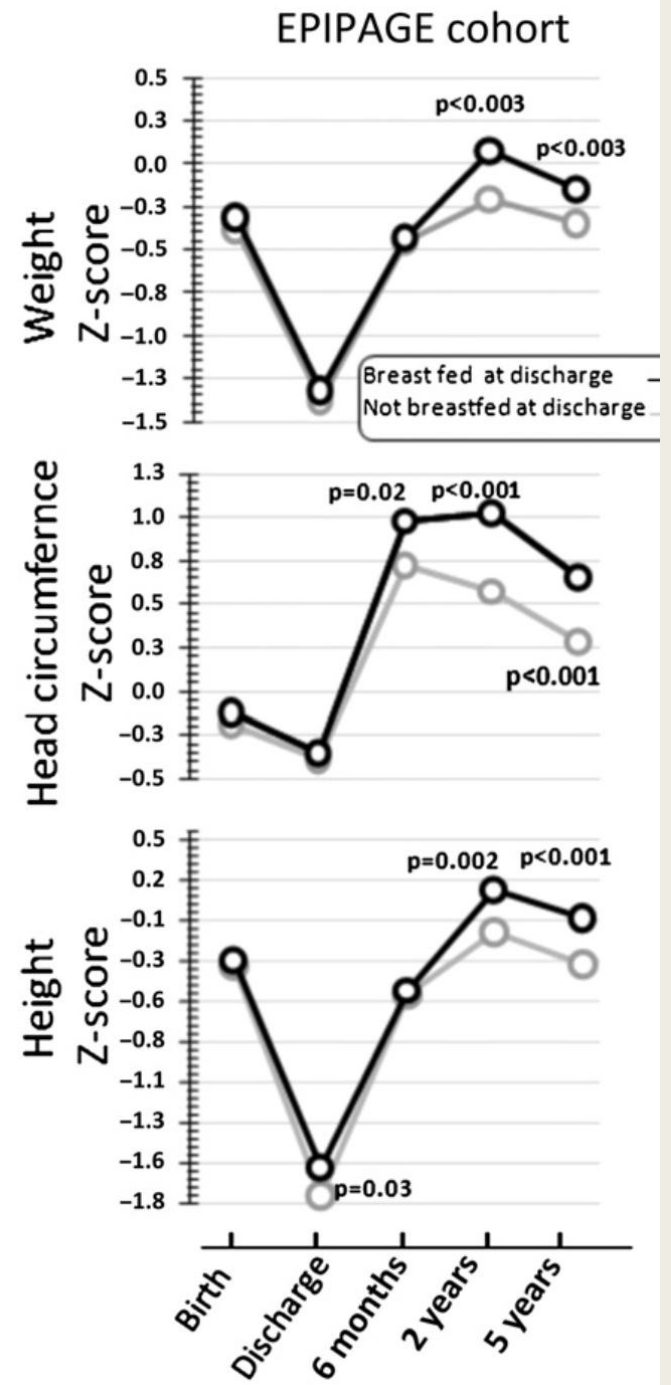
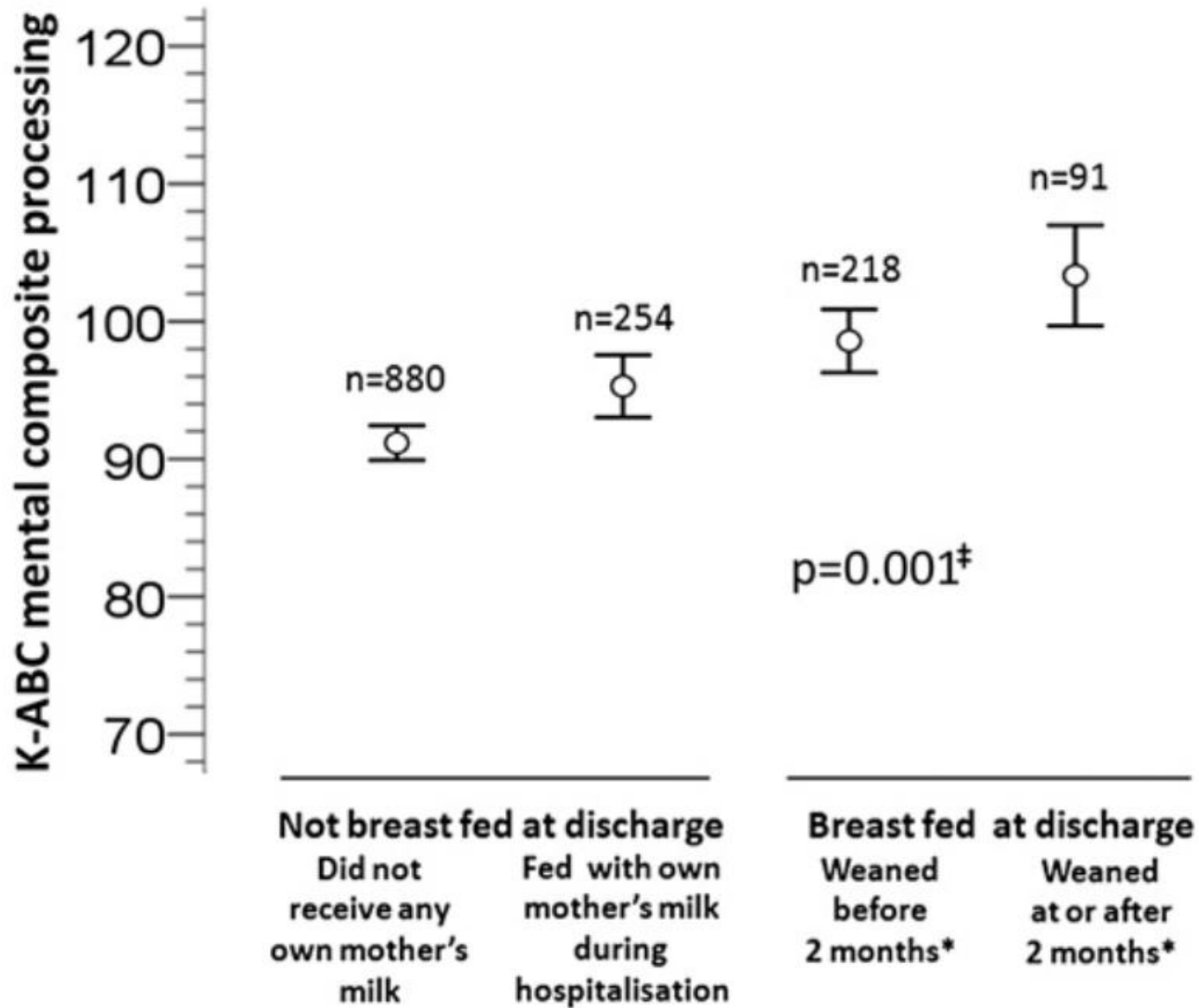
Singhal, Lancet 2001;357:413-19



The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT

Roze et al. BMJ Open 2012

# BREASTFEEDING PARADOX



# FONCTION RESPIRATOIRE

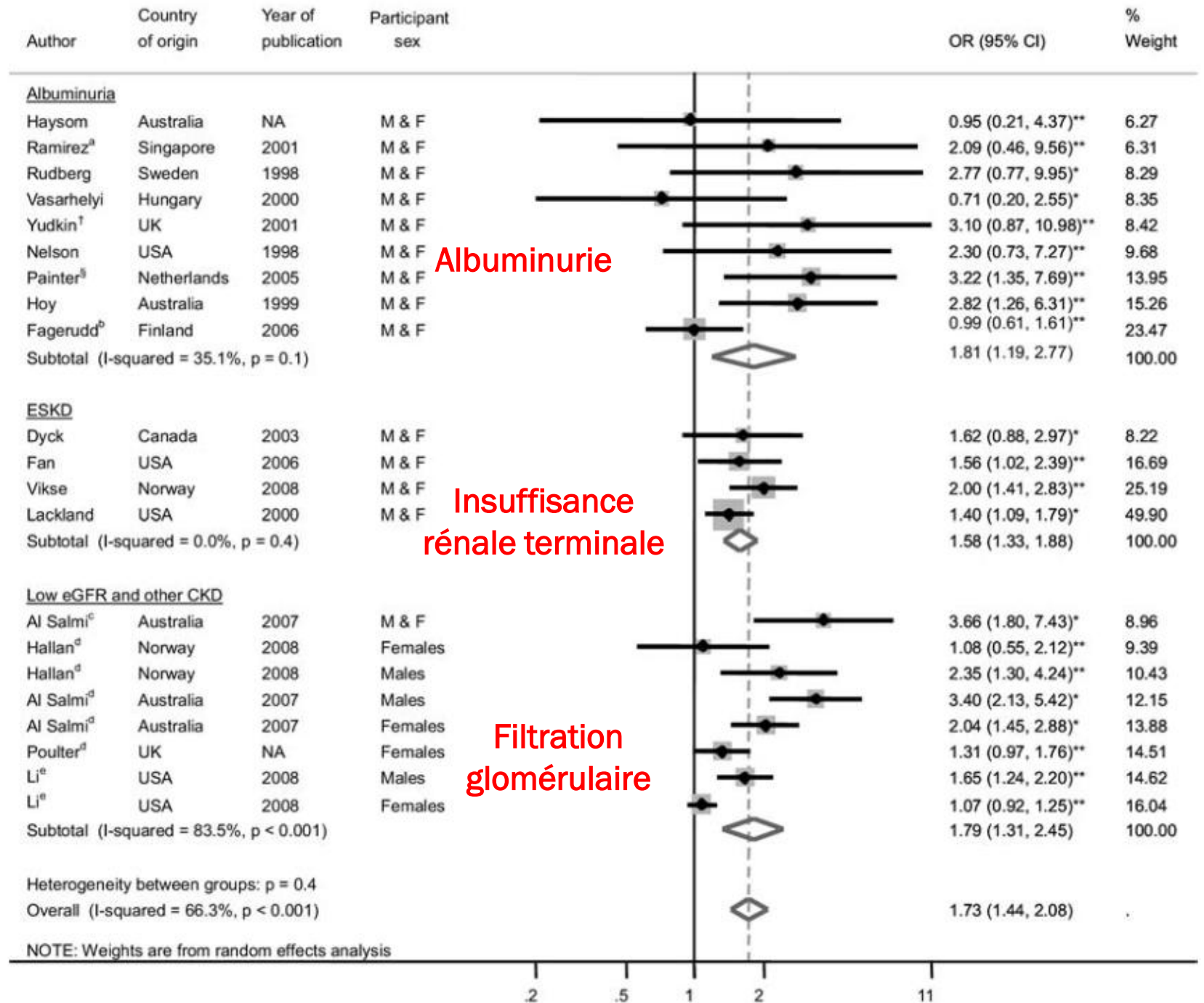
- Morbidité respiratoire plus élevée/NNAT, cause de rehospitalisation ++
- Cohorte EPIPAGE 1 évaluée à 15 ans
  - Asthme à l'âge scolaire et à l'adolescence : 23 et 20%, respectivement
  - asthme préscolaire ↑ et fonction respiratoire ↓ (VEMS, CVF)/NNAT
  - Facteur aggravant = DBP chez le prema

**Table 1** Lung function measurements according to gestational age and the occurrence of BPD

	Preterm children (24–32 wPMA)		Term children (39–40 wPMA)		P values	Preterm children with BPD		Preterm children without BPD		P values
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	
Pre-BD spirometry										
Z-score FEV <sub>1</sub>	274	-0.6 (1.3)	44	-0.1 (1.0)	0.03	49	-1.4 (1.2)	225	-0.4 (1.2)	<0.001
Z-score FEF <sub>25–75</sub>	274	-0.6 (1.2)	44	0.0 (1.2)	0.003	49	-1.4 (1.2)	225	-0.4 (1.2)	<0.001
Z-score FVC	273	-0.3 (1.2)	44	-0.2 (0.8)	0.41	49	-1.1 (1.4)	224	-0.2 (1.1)	<0.001
Z-score FEV <sub>1</sub> /FVC	273	-0.3 (1.3)	44	0.2 (1.2)	0.05	49	-0.6 (1.4)	224	-0.2 (1.3)	0.05

# REIN

- Metanalyse White et al. Am J Kidney Dis 2009: 54:248-261
- < 2500 g
- 8 ans à > 60 ans
- 70% plus de risque de développer maladie rénale
- Relation continue avec PN



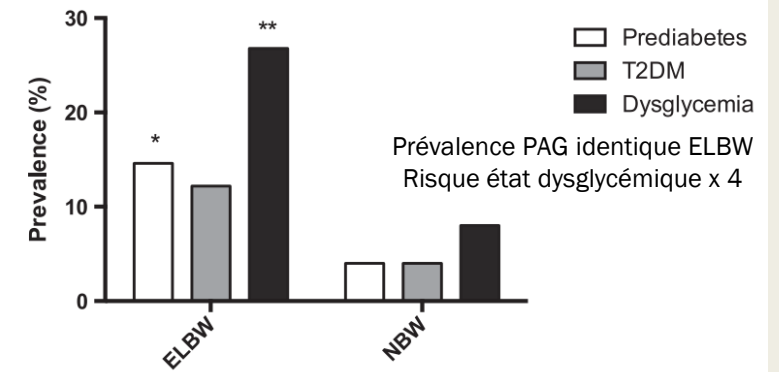
# Prématurité et DOHAD

- Concept « petit poids » initialement
- Prématurité = FDR indépendant de la programmation des maladies chroniques de l'adulte
  - HTA
  - morbidité neurodéveloppementale et psychiatrique
  - Troubles du métabolisme glycémique
- RCIU = facteur aggravant (syndrome métabolique)



# Prématurité et DOHAD

■ Etude Morrisson et al. 2016;138;Pediatrics



**TABLE 1** Characteristics and Cardiometabolic Health Indicators (at Current Visit) of ELBW and NBW Participants

Characteristic	Valid <i>n</i>	ELBW ( <i>n</i> = 100)	Valid <i>n</i>	NBW ( <i>n</i> = 89)	<i>P</i>
Male	100	40 (40)	89	37 (42)	.83
Age, y	100	31.63 ± 1.66	89	31.96 ± 1.42	.15
Birth weight, g	100	829.00 ± 130.38	89	3391.30 ± 442.28	<.001*
Gestational age, wk	100	27.10 ± 2.45	—	—	—
Height, m	95	1.64 ± 0.10	88	1.71 ± 0.11	<.001*
Weight, kg	95	71.90 ± 16.54	88	77.50 ± 18.28	.03*
BMI	95	26.91 ± 6.41	88	26.49 ± 5.08	.63
Systolic BP, mm Hg	94	113.77 ± 11.93	88	108.86 ± 10.59	.004*
Diastolic BP, mm Hg	94	73.74 ± 10.00	88	70.55 ± 8.27	.02*
Total cholesterol, mmol/L	89	4.77 ± 0.96	80	4.67 ± 0.87	.47
Triglycerides, mmol/L	89	1.38 ± 0.73	80	1.22 ± 1.01	.22
HDL cholesterol, mmol/L	89	1.50 ± 0.46	80	1.50 ± 0.40	.98
LDL cholesterol, mmol/L	89	2.69 ± 0.86	80	2.65 ± 0.76	.76
Total cholesterol/HDL cholesterol	89	3.47 ± 1.26	80	3.31 ± 1.07	.38
Fasting plasma glucose, mmol/L	81	5.17 ± 0.68	73	4.89 ± 0.59	.007*
2-h plasma glucose, mmol/L	78	6.49 ± 2.50	72	5.40 ± 1.77	.003*
Fasting insulin, pmol/L	75	94.79 ± 66.85	72	71.07 ± 64.36	.03*
HOMA-IR	75	1.76 ± 1.22	72	1.30 ± 1.14	.02*

# Reproduction

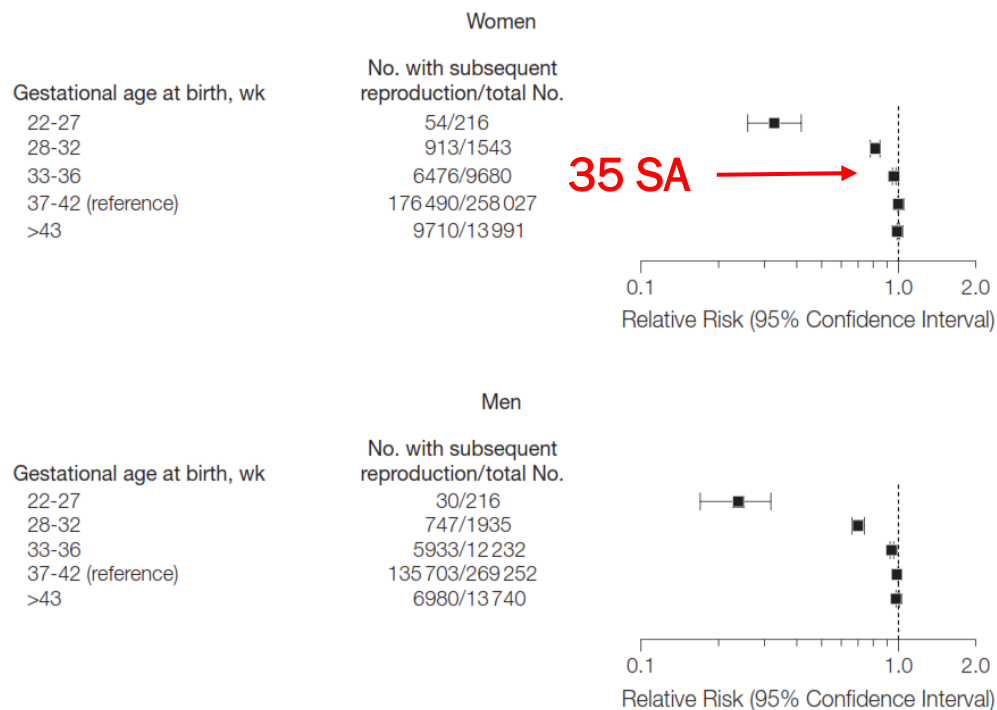
- Diminution du taux de reproduction chez prématuré (homme et femme) et en fonction AG

- Plus de risque chez mères prématurés uniquement d'avoir un enfant prématuré

Population Norvégienne née en 1967-1976 suivi jusqu'en 2004 évaluée à 26 ± 6 ans

Swamy et al. JAMA. 2008;299(12):1429-1436

**Figure 2.** Reproduction by Gestational Age at Birth for Women and Men Born in 1967-1976



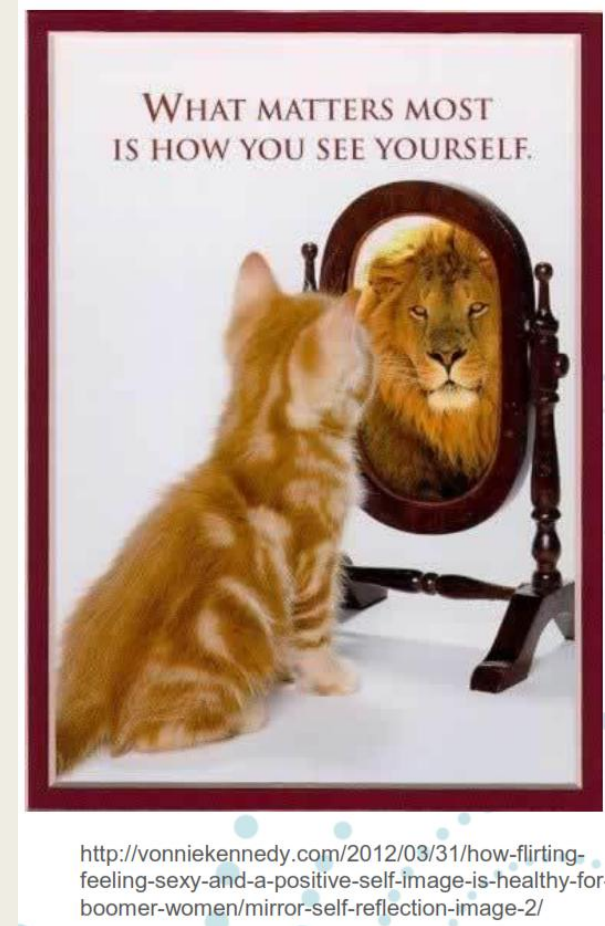
Terme de naissance	Taux Reproduction Femmes	Taux reproduction Hommes
22- 27 SA aRR	25% 0.33 (0.26-0.42)	13.9% 0.24 (0.17-0.32)
28-32 SA aRR	58.2 % 0.81 (0.78-0.85)	38.6% 0.70 (0.66-0.74)
33-36 SA aRR	66.9% 0.97 (0.95-0.98)	48.5% 0.95 (0.93-0.96)
Terme (37-42 SA) aRR	68% reference	50.4% reference



# ADULTE

## ■ En plus ...

- Niveau d'éducation, de vie indépendante, de ressources financières et d'emploi permanent moins élevés
- Qualité de vie moindre
- Impact positif du NSE par rapport à l'AG
- Mais meilleure perception de la qualité de vie par les patients que par les professionnels de santé



. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008; 359:262.

. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, et al. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 346:149.

. Cooke RW. Health, lifestyle, and quality of life for young adults born very preterm. *Arch Dis Child* 2004; 89:201.

. Ericson A, Källén B. Very low birthweight boys at the age of 19. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78:F171.

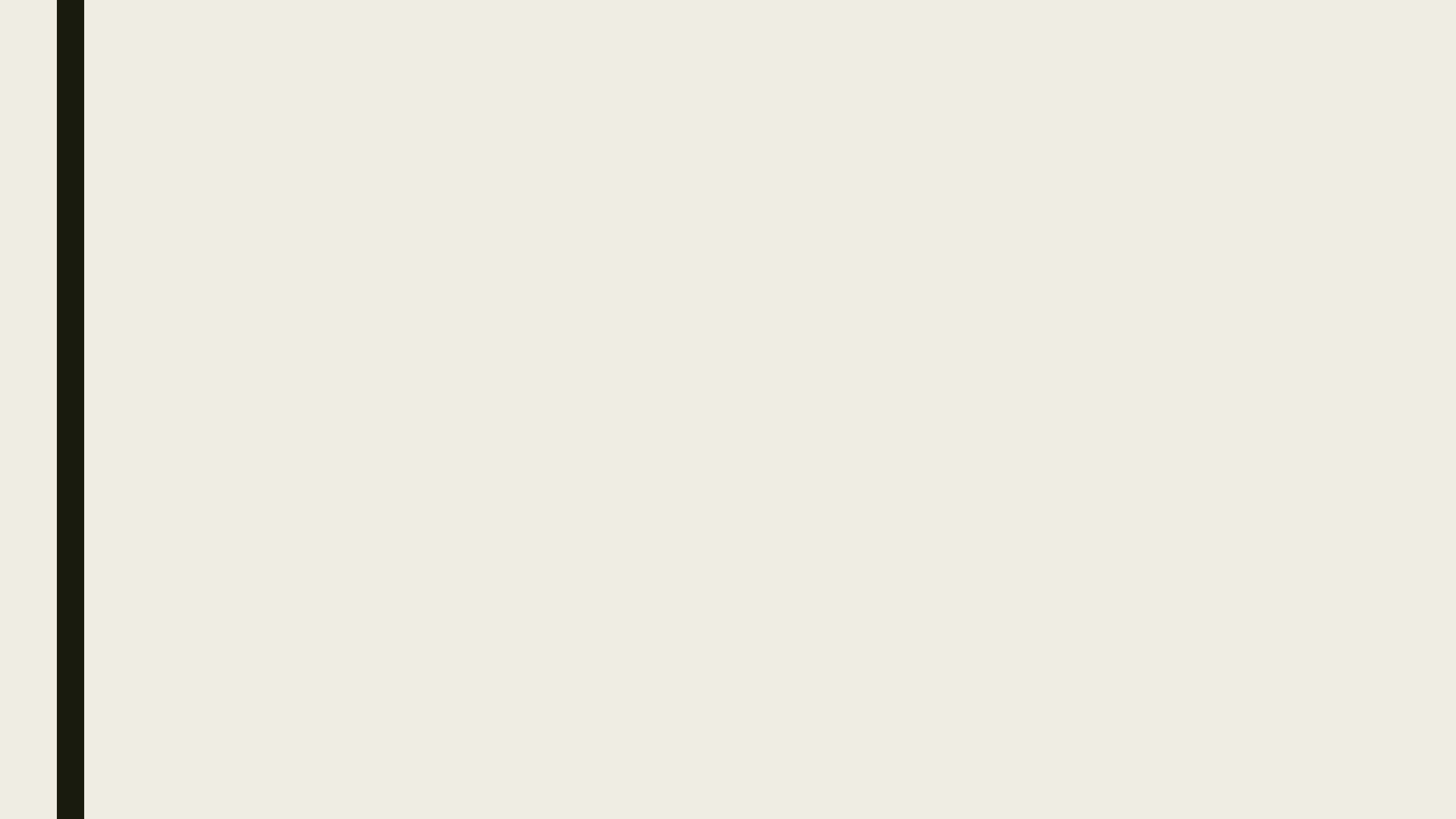
. Swamy GK, Ostbye T, Skjaerven R. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *JAMA* 2008; 299:1429.

. Mathiasen R, Hansen BM, Nybo Anderson AM, Greisen G. Socio-economic achievements of individuals born very preterm at the age of 27 to 29 years: a nationwide cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51:901.

. Ekeus C, Lindström K, Lindblad F, et al. Preterm birth, social disadvantage, and cognitive competence in Swedish 18- to 19-year-old men. *Pediatrics* 2010; 125:e67.

# CONCLUSION

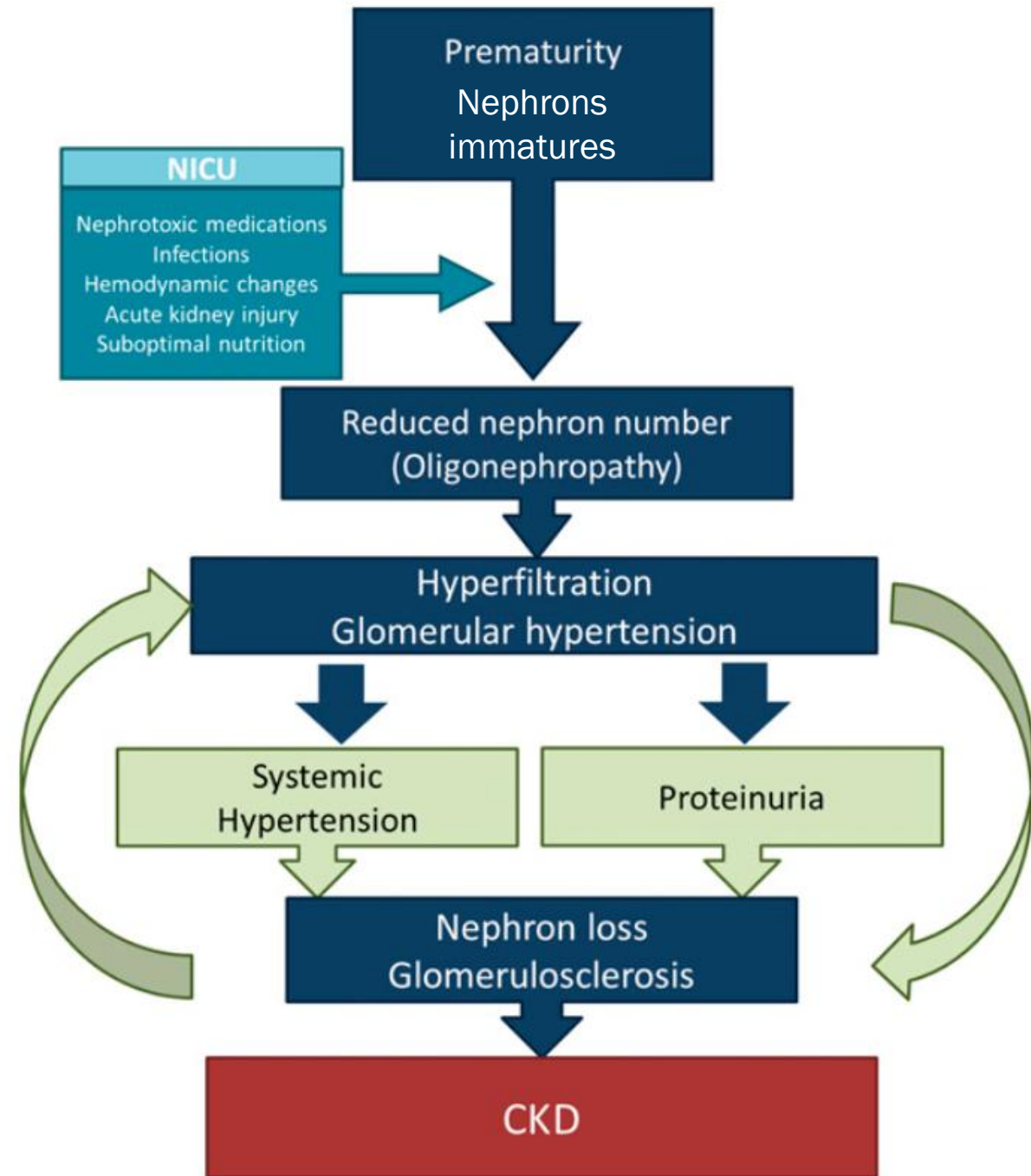
- Prématuré = adulte en devenir à haut risque
- Suivi et PEC multidisciplinaire à long terme nécessaire
- Facteurs de risque innés + acquis
- Amélioration soins périnataux et facteurs socio-économiques
- Coût
- Interprétation de la littérature
- Conseil prénatal



# REIN

- Hypothèse de Brenner

Carmody et al. Pediatrics 2013;131:1168-1179



# NEURODEVELOPPEMENT : CONTEXTE LOCAL (OGP)

Fiches de suivi disponibles chez les enfants  $\geq 4$  ans  
(n=162, 36%)

- Cohorte Nord (n=136/269 éligibles [51%])
- Cohorte Sud (n=26/184 éligibles [14%])

35% de la cohorte  
réunionnaise ont  
bénéficié de soins  
spécifiques

- Vs 32 % EPIPAGE 1
- Vs 15% NNAT

**Tableau XIX: Développement neuromoteur des 162 enfants grands prématurés accueillis dans les services de néonatalogie de niveau III de l'île de la Réunion en 2008-2009 revus en consultation de suivi à l'âge de 5 ans**

<b>Marche indépendante à 5 ans (n, %)</b>	
Avant 2 ans	152 (93,8)
Entre 2-5 ans	6 (3,7)
Non acquise à 5 ans	3 (1,9)
Information manquante	1 (0,6)
<b>Prise en charge CAMSP (n, %)</b>	35 (21,6)
Information manquante (n, %)	1 (0,6)
<b>Retard de langage à 5 ans (n, %)</b>	
Non	105 (64,8)
Suspecté	31 (19,1)
Confirmé	26 (16,1)
Information manquante	0 (0)
<b>Rééducation orthophonique mise en place (n, %)</b>	39 (24,1)
Information manquante	1 (0,6)
<b>Scolarité (n, %)</b>	
Oui	151 (93,2) *
Difficulté signalée (soutien scolaire)	30 (18,5)
Information manquante	5 (6,4)
	*(8 non renseignées)