



LE PROJET **EPI****C****E**

(**E**ffective **P**erinatal **I**ntensive **C**are in **E**urope)

Des soins intensifs périnataux efficaces en Europe

CONTEXTE

Les bébés nés grands prématurés (avant 32 semaines d'aménorrhée) représentent seulement 1 à 2% des naissances, mais ces enfants vulnérables comptent pour la moitié des décès survenant pendant la première année de vie. ^{1,2} Comparés aux bébés nés à terme, ils sont aussi à plus haut risque de problèmes de santé et de retard de développement dans l'enfance. ²⁻⁴ En Europe, il existe des différences entre pays concernant la mortalité et les complications néonatales sévères chez les enfants nés grands prématurés. ⁵ Les causes de ces différences peuvent être liées à des caractéristiques individuelles (degré de prématurité ou présence d'autres problèmes tels que des malformations congénitales ou retard de croissance intra-utérin) mais aussi aux soins administrés à ces enfants, incluant l'organisation des services de santé ⁶ et l'utilisation des pratiques fondées sur les preuves dans les maternités et les services de néonatalogie.

STRUCTURE DU PROJET

Dans le projet EPICE (**E**ffective **P**erinatal **I**ntensive **C**are in **E**urope, des soins intensifs périnataux efficaces en Europe), un groupe de recherche (consortium) a étudié l'utilisation des interventions **fondées sur les preuves** ^{*01} dans la prise en charge des enfants grands prématurés dans 19 régions de 11 Etats membres de l'Union Européenne (Figure 1). Les données ont été collectées pendant une période de 12 mois dans chaque région (sauf la France où elles ont été collectées pendant 6 mois) entre avril 2011 et septembre 2012. Au total, 10 329 naissances de 22 à 31 semaines d'aménorrhée (naissances vivantes, mort-nés) et 335 maternités ainsi que 242 services de néonatalogie ont été inclus dans les analyses. L'approche multidisciplinaire permet d'associer des expertises en obstétrique, pédiatrie, épidémiologie, biostatistiques et de recherche en services de santé.



Figure 1 :
Les 19 régions EPICE (jaune) représentent 11 Etats membres de l'Union Européenne (bleu): Belgique, Danemark, Estonie, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Suède, Royaume-Uni



Fondé sur les preuves fait référence aux pratiques de soins qui sont basées sur les résultats de recherches systématiques plutôt que seulement sur des opinions d'experts ou sur la pratique habituelle.

01 Fondé sur des preuves

PRINCIPALES QUESTIONS DE RECHERCHE

Les principales questions de recherche (QR) ont été traitées dans le projet EPICE en conduisant 4 études différentes :

QR 1 :

Est-ce que tous les enfants nés
grands prématurés en Europe
reçoivent des soins fondés sur les
preuves?

QR 2 :

Est-ce que les soins fondés sur les preuves contribuent aux différences de mortalité et de morbidité?

QR 3 :

METHODES POUR LA COLLECTE DES DONNEES

Le projet EPICE a inclus 4 études différentes. Dans chaque étude, un large éventail d'outils a été utilisé pour collecter des données de nature **quantitative et qualitative** *02 après recueil du consentement des parents. Cette approche aide à fournir des éléments de façon plus approfondie sur l'utilisation des soins fondés sur les preuves au niveau du patient, de l'unité de soins ou au niveau régional.



La recherche quantitative a pour but de quantifier le problème en générant des données numériques ou des données qui peuvent être transformées en statistiques utilisables pour généraliser des résultats portant le plus souvent sur un grand nombre de personnes. **La recherche qualitative** est utilisée pour avoir une meilleure compréhension des raisons, opinions, sentiments, et motivations sous-jacentes et est conduite à partir d'interviews de personnes individuelles, de « focus groupes » (groupes de discussion) ou encore des observations directes.

02 Quantitative et qualitative

ETUDE 01



Une enquête **de cohorte prospective** *03 en population de toutes les naissances mort-nées et vivantes de 22+0 semaines à 31+6 semaines d'amé-norrhée pour collecter des informations sur les pratiques médicales, les caractéristiques cliniques, et les issues de santé jusqu'à l'âge de 2 ans

- Des dossiers médicaux pour collecter des données sur les pratiques médicales, les caractéristiques cliniques, et les issues de santé
- Des questionnaires parentaux



Une enquête qualitative dans des services sélectionnés sur les facteurs favorisant et les freins à l'adoption d'innovations fondées sur les preuves en néonatalogie

- Des interviews semi-structurées et des « focus groups » avec des médecins néonatalogistes et des infirmières

ETUDE 03



Un type d'étude où les participants sont inclus avant de développer une certaine issue de santé (ici: les conséquences de la prématurité) et sont suivis au cours du temps.

03 Enquête de cohorte prospective

ETUDE 02

Une enquête auprès des maternités et des services de néonatalogie sur les caractéristiques de la structure, les politiques, les protocoles et les pratiques

- Des questionnaires dans les maternités
- Des questionnaires dans les services de néonatalogie



Des études de cas sur la gouvernance des structures au niveau régional, national, européen et international

- Analyse de documents

ETUDE 04

PRATIQUES BASEES SUR LES PREUVES ANALYSEES

Pour avoir une compréhension plus large de l'utilisation des pratiques fondées sur les preuves pour les soins des enfants nés grands prématurés, le consortium EPICE a choisi 17 pratiques liées à la fois aux soins obstétricaux et néonataux afin d'être inclus dans le projet. Ces interventions (voir les encadrés) ont été sélectionnées sur les critères suivants :



Leur importance clinique :

L'intervention a un impact significatif sur la santé et/ou est utilisée de façon habituelle



La qualité de la preuve :

Il y a un haut niveau de preuve pour l'utilisation ou la non-utilisation de l'intervention



Des indicateurs comparables :

L'intervention peut être mesurée de la même façon dans toutes les unités qui participent



Une variabilité dans l'utilisation des interventions :

Il existe une variabilité inter-régionale et inter-unités, ce qui suggère que des facteurs qui n'ont pas de lien avec la clinique comme l'organisation des soins ou les caractéristiques des soignants ont un impact

Avant la naissance (ante natal)



- Administration d'antibiotiques (pour réduire le travail prématuré)
- Administration d'une tocolyse (pour arrêter le travail prématuré)
- Administration de corticoïdes avant la naissance (pour améliorer la maturation des poumons du bébé) **
- Administration de sulfate de magnésium pour la neuro protection (pour réduire le risque de paralysie cérébrale/lésion du cerveau chez le bébé)

Autour de la naissance (périnatal)



- Naissance dans une maternité avec des soins intensifs néonataux appropriés sur le même site **
- Mode d'accouchement optimal pour les bébés nés très prématurés
- Moment de clampage du cordon (le clampage tardif augmente le volume de sang du bébé et réduit le risque d'hémorragie cérébrale) **
- Prévention de la survenue d'une température corporelle basse (hypothermie) **
- Administration de **Surfactant** *04 (pour prévenir la détresse respiratoire) **

Après la naissance (postnatal)



- Prise en charge du canal artériel (le petit vaisseau qui relie l'artère pulmonaire et l'aorte chez le fœtus et qui peut ne pas se fermer spontanément après une naissance prématurée)
- Non-utilisation de corticoïdes après la naissance (ils étaient largement utilisés pour traiter et prévenir la dysplasie broncho pulmonaire chez les enfants nés prématurément jusqu'à ce que des études montrent que leur utilisation était associée à une augmentation du risque de paralysie cérébrale et de troubles du neuro développement) **
- Stratégies pour prévenir la dysplasie broncho pulmonaire (DBP)
- Dépistage et traitement de la rétinopathie du prématuré (ROP) (un excès d'oxygène peut entraîner la croissance anormale de vaisseaux sanguins au sein de la rétine, pouvant conduire à la cécité) **
- Administration de **probiotiques** *05 (pour réduire le risque d'entérococolite ulcéro nécrosante (ECUN) ; l'ECUN est une pathologie digestive rare mais sévère avec un taux de mortalité élevé.
- Allaitement et utilisation de lait de mère **
- Soins peau à peau (contact peau à peau direct entre la mère et le bébé, qui peuvent inclure le père et d'autres membres de la famille)

** fondé sur un niveau de preuve élevé



Une substance produite naturellement qui est importante pour la fonction respiratoire. Les fœtus synthétisent du surfactant à partir de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée, mais la synthèse complète n'est atteinte qu'à partir de la 37^{ème} semaine d'aménorrhée.

04 Surfactant



Bactéries vivantes et levures qui sont bonnes pour le tube digestif et donc aussi pour le système immunitaire.

05 Probiotiques



Pression positive continue au niveau des voies aériennes : une méthode de soutien respiratoire qui délivre un flux d'air constant dans les poumons du bébé pour conserver les alvéoles (petits « sacs d'air » ouverts sur l'arbre respiratoire) ouvertes après chaque respiration.

06 CPAP



Un score qui permet d'apprécier rapidement la santé du bébé en l'évaluant juste après la naissance sur 5 critères simples : couleur, fréquence cardiaque, tonus, activité, fréquence respiratoire.

07 Score d'Apgar

RÉSULTATS

QR 1 : Est-ce que tous les enfants nés très prématurément reçoivent des soins fondés sur des preuves optimaux ?

- L'étude a d'abord identifié 4 pratiques fondées sur des preuves, largement acceptées et augmentant la survie des enfants nés très prématurément : naissance dans une maternité spécialisée avec des soins intensifs néonataux sur site, administration anténatale de corticoïdes pour favoriser la maturation pulmonaire fœtale, prévention de l'hypothermie après la naissance et prise en charge respiratoire optimale (utilisation de surfactant ou **CPAP précoce** *⁰⁶ après la naissance).
- Parmi les régions de l'étude, seuls 53.8% des nouveau-nés susceptibles de recevoir l'ensemble de ces pratiques fondées sur des preuves les ont effectivement reçues.
- Les bébés avec les âges gestationnels les plus bas, un retard de croissance, un **score d'APGAR** *⁰⁷ bas sont ceux qui ont reçu le moins souvent ces soins fondés sur des preuves.

Autres exemples

Le projet s'est aussi intéressé à d'autres pratiques fondées sur des preuves et a trouvé que l'utilisation sub-optimale de ces pratiques était largement répandue :



Utilisation de corticoïdes en postnatal chez les bébés nés prématurément

L'utilisation de corticoïdes en post natal augmente le risque de paralysie cérébrale et de troubles du neuro développement chez les enfants nés très prématurément ; c'est pourquoi les recommandations de bonnes pratiques plaident pour un usage restreint de ce traitement. Le projet EPICE a montré qu'en Europe, les corticoïdes étaient encore largement utilisés en post natal, mais avec une grande variabilité régionale non expliquée par les caractéristiques des nouveau-nés. Le fait d'avoir une politique d'unité restrictive vis-à-vis de l'administration de corticoïdes contribuait à une utilisation moindre. Ce résultat souligne l'importance des recommandations de bonnes pratiques pour promouvoir l'utilisation de pratiques fondées sur des preuves.



Alimentation avec du lait de mère

L'alimentation avec du lait de mère est associée à moins de pathologie néonatale chez les bébés nés très prématurément, et est bénéfique pour la santé de la mère. Le groupe EPICE a analysé l'association entre les facteurs cliniques maternels, obstétricaux, et de l'enfant (ex : type de naissance), l'éducation de la mère, les politiques d'unité pour les soins maternels et néonataux et l'alimentation avec du lait de mère à la sortie des unités de néonatalogie. Globalement, 58% des nouveau-nés recevaient du lait de mère à la sortie, mais il y avait des variations importantes entre les régions (de 36% à 80%). Les unités labélisées « Hôpital amis des bébés » et celles ayant des protocoles pour l'utilisation du lait de la mère ou de donneuses avaient des taux d'allaitement maternel exclusif à la sortie plus élevés. Une association positive entre l'éducation de la mère et la probabilité de recevoir du lait de sa propre mère à la sortie était également retrouvée. A la lumière des bénéfices prouvés du lait maternel, les stratégies pour soutenir l'allaitement doivent aussi être ciblées envers les mères qui ont un niveau d'éducation moindre.



Administration de sulfate de magnésium

Le sulfate de magnésium a longtemps été utilisé en obstétrique pour la prévention de l'éclampsie, mais aussi comme médicament neuro protecteur pour le bébé. Les recommandations de bonne pratique récentes sont en faveur de l'utilisation de sulfate de magnésium comme neuro protecteur lorsque la naissance très prématurée peut être anticipée. Le consortium EPICE a exploré les politiques d'unité vis-à-vis de l'utilisation de sulfate de magnésium et sa diffusion dans les unités européennes d'obstétrique. Cette étude a montré que l'utilisation de sulfate de magnésium comme neuro protecteur était encore rare en Europe. Une des raisons pourrait être que les obstétriciens européens ne sont pas convaincus par les preuves disponibles sur l'effet neuro protecteur du sulfate de magnésium. C'est pourquoi, il est nécessaire d'avoir plus de données issues de la recherche pour alimenter les recommandations nationales sur l'utilisation du sulfate de magnésium.

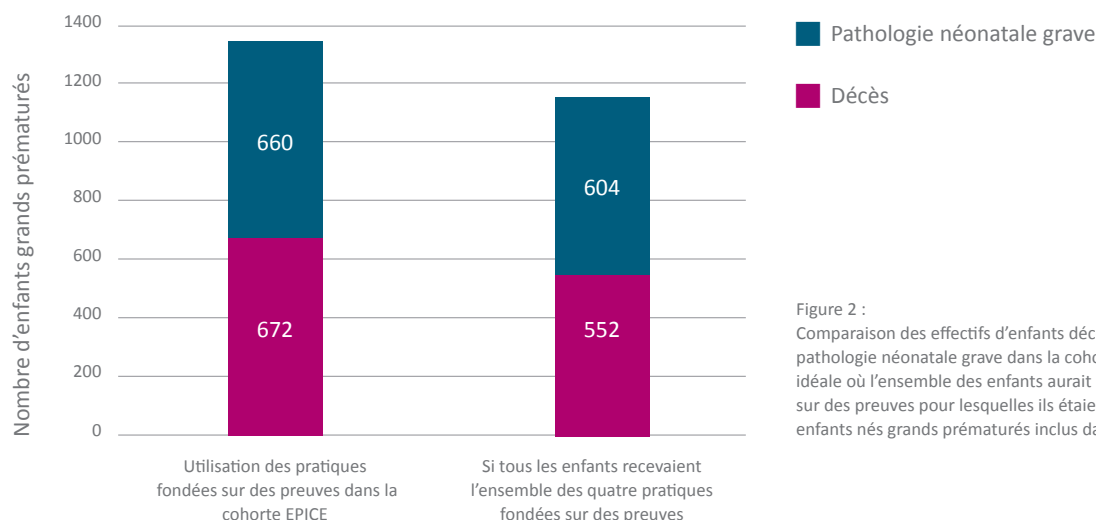
QR 2 :

Est-ce-que l'utilisation de soins fondés sur des preuves contribue aux différences observées en terme de mortalité et de morbidité ?

Les données issues du projet EPICE montrent des disparités larges entre les régions de l'étude en terme de taux de naissance prématurée, taux de mortalité (ex : taux de mort-nés, survie à la sortie), morbidité à court-terme (fréquence des pathologies ou des complications) et développement à long terme des enfants nés très prématurément. Cependant, ces disparités ne sont que peu expliquées par les caractéristiques de la grossesse, de la mère ou de l'enfant.

Les enfants ayant reçu l'ensemble des quatre pratiques médicales fondées sur les preuves avaient un risque de décès inférieur de 28 %.

Si chaque enfant avait reçu l'ensemble des quatre pratiques recommandées, 11,3 % des décès et/ou des pathologies graves auraient pu être évités.



Cela signifie que même si les caractéristiques des patients comme l'âge maternel, l'âge gestationnel, la survenue de grossesses multiples, ou la prévalence de la pré-éclampsie (également connue sous le nom de « toxémie de la grossesse ») varient selon les régions, cela n'explique pas complètement les différences en termes de mortalité et de pathologie observées entre les régions.

- Ces résultats montrent une inégalité dans la qualité des soins et des traitements dispensés aux enfants nés grands prématurés en Europe.
- Les résultats ont mis en évidence que la fréquence de la mortalité et des pathologies était plus faible parmi les enfants qui avaient reçus les pratiques fondées sur des preuves. Des différences dans le recours à ces pratiques ont été retrouvées entre les régions comme pour la prévention de l'hypothermie ou pour le non-recours à l'administration de corticoïdes après la naissance.
- Ces résultats montrent qu'il y a de la place pour des améliorations, et plaident pour la mise en place de changements en termes d'organisation et de qualité des soins.

QR 3 :

Quels sont les freins et les facteurs facilitants l'adoption d'interventions fondées sur les preuves?

Lorsque 44 médecins et infirmières ont été interrogés dans 6 régions du projet EPICE, à propos du dernier changement de politique ou de pratique introduit dans leurs unités, ils ont rapporté les freins et les facteurs facilitant suivants :

Freins et difficultés



- Recherche d'un accord au sein de l'équipe
- Temps, ressources financières et charge de travail
- Difficultés de communication et de diffusion au sein de l'équipe
- Attitudes et résistance des professionnels aux changements
- Qualité des preuves ou des recommandations faible

Facteurs facilitants



- Qualité des recommandations
- Bénéfices perçus pour les patients
- Bénéfices perçus au niveau travail des professionnels
- Décision « venue d'en haut » pour inciter au changement
- Présence d'une personne « clé » au sein de l'équipe qui promeut et/ou facilite le processus

QUE SIGNIFIENT LES RÉSULTATS ?



Le projet EPICE a montré que les pratiques fondées sur les preuves n'étaient pas toujours appliquées pour les soins des enfants nés grands prématurés en Europe. L'étude EPICE a mis en évidence que les pratiques identifiées comme efficaces dans les études de recherche scientifiques l'étaient réellement « dans la vraie vie » ; les fréquences de mortalité ou de morbidités étaient plus faibles chez les enfants ayant reçu les soins fondés sur des preuves.

Cette étude rapporte également une grande variabilité dans l'utilisation de certaines interventions entre les unités d'obstétriques et néonatales, ce qui met en évidence l'absence de consensus sur les meilleures pratiques. Ces résultats soulignent le besoin d'améliorer les recommandations pour les cliniciens, ce qui en retour nécessite de meilleures preuves pour les interventions nécessaires pour prendre en charge les enfants nés très prématurément. La relation trouvée dans cette étude entre la présence de protocoles au sein des unités et le pourcentage d'enfants recevant ces interventions confirme l'utilité de telles recommandations. Il semble donc essentiel de traduire les résultats de la recherche en recommandations cliniques qui ne présentent pas d'ambiguïté, rédigées de façon claire et faciles à interpréter. Celles-ci doivent afficher les bénéfices pour les patients et les professionnels de santé.

Les essais cliniques randomisés sont nécessaires quand il existe des incertitudes sur la valeur réelle et les bénéfices des interventions.

Le message principal de l'étude EPICE est qu'une meilleure utilisation des soins fondés sur les preuves peut entraîner des gains significatifs en terme de santé des enfants nés grands prématurés.

PROCHAINES ETAPES

Le projet EPICE a exploré comment les prises en charge fondées sur les preuves avaient des conséquences sur les enfants nés très prématurés que ce soit à la naissance ou durant l'hospitalisation en néonatalogie. Comment ces pratiques influencent la santé et le développement à long terme des enfants nés grands prématurés est actuellement étudié dans le cadre des projets SHIPS et RECAP.

PERSPECTIVE

La « European Foundation for the Care of Newborn Infants » (EFCNI) (Fondation européenne pour les soins aux nouveau-nés) en collaboration avec de nombreux experts et représentants de parents, élabore des standards de soins pour la santé du nouveau-né à l'échelle européenne sur des thèmes clés afin d'établir un cadre de référence pour l'élaboration d'orientations au niveau des pays, des régions et des unités.

Le projet européen sur les standards de soins pour la santé du nouveau-né couvre les différents aspects liés à la prématurité et à la pathologie néonatale.

Le projet multidisciplinaire rassemble près de 220 professionnels de santé de différents horizons, des représentants des parents ainsi que des industriels, de plus de 35 pays. Les représentants des organisations nationales de parents jouent un rôle important dans toutes les phases du projet, du développement à la mise en œuvre des standards.

Toutes les personnes d'influence peuvent aider à la promotion ce cadre de référence dans leur pays. Pour plus d'informations sur le projet : <https://newborn-health-standards.org/> ou <http://www.efcni.org/>.





MERCI !

Nous remercions particulièrement les Dr Jennifer Zeitlin (INSERM), Dr Marina Cuttini (Bambino Gesù Children's Hospital, Rome) et le Pr Rolf F Maier (Université de Marburg) pour leur soutien et leurs conseils, ainsi que le Dr Florence Bodeau-Livinec, Camille Bonnet, épidémiologiste, et le Dr Véronique Pierrat, pour la traduction de ce document de l'anglais au français.

VEUILLEZ NOTER LES INFORMATIONS SUIVANTES :

- Des analyses des données EPICE sont toujours en cours et davantage de résultats sont attendus.
- Pour en savoir plus sur les projets EPICE et SHIPS : <http://www.epiceproject.eu/en/>
- Pour en savoir plus sur le projet RECAP : <https://recap-preterm.eu/>



Ce projet a été financé par le 7^{ème} programme-cadre de l'Union européenne dans le cadre de la convention de subvention N°259882.

PUBLICATIONS ISSUES DU PROJET EPICE

Publications principales

Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, Cuttini M, Boyle E, van Heijst A, Gadzinowski J, Van Reempts P, Huusom L, Weber T, Schmidt S, Barros H, Dillalo D, Toome L, Norman M, Blondel B, Bonet M, Draper ES, Maier RF; EPICE Research Group. Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: results from the EPICE population based cohort. *BMJ*. 2016;354:i2976.

Draper ES, Manktelow BN, Cuttini M, Maier RF, Fenton AC, Van Reempts P, Bonamy AK, Mazela J, Børch K, Koopman-Esseboom C, Varendi H, Barros H, Zeitlin JJ; EPICE Cohort. Variability in Very Preterm Stillbirth and In-Hospital Mortality Across Europe. *Pediatrics*. 2017 Apr;139(4).

Edstedt Bonamy AK, Zeitlin J, Piedvache A, Maier RF, van Heijst A, Varendi H, Manktelow BN, Fenton A, Mazela J, Cuttini M, Norman M, Petrou S, Reempts PV, Barros H, Draper ES; Epice Research Group. Wide variation in severe neonatal morbidity among very preterm infants in European regions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018. [Epub ahead of print]

Autres articles

Rodrigues C, Teixeira R, Fonseca MJ, Zeitlin J, Barros H; Portuguese EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe) Network. Prevalence and duration of breast milk feeding in very preterm infants: A 3-year follow-up study and a systematic literature review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018. [Epub ahead of print]

Wilson E, Zeitlin J, Piedvache A, Misselwitz B, Christensson K, Maier RF, Norman M, Edstedt Bonamy AK; EPICE Research Group. Cohort study from 11 European countries highlighted differences in the use and efficacy of hypothermia prevention strategies after very preterm birth. *Acta Paediatr*. 2018. [Epub ahead of print]

Rodrigues C, Severo M, Zeitlin J, Barros H. The Type of Feeding at Discharge of Very Preterm Infants: Neonatal Intensive Care Units Policies and Practices Make a Difference. *Breastfeed Med*. 2017. [Epub ahead of print]

Wilson E, Edstedt Bonamy AK, Bonet M, Toome L, Rodrigues C, Howell EA, Cuttini M, Zeitlin J; EPICE Research Group. Room for improvement in breast milk feeding after very preterm birth in Europe: Results from the EPICE cohort. *Matern Child Nutr*. 2018;14(1).

Norman M, Piedvache A, Børch K, Huusom LD, Bonamy AE, Howell EA, Jarreau PH, Maier RF, Pryds O, Toome L, Varendi H, Weber T, Wilson E, Van Heijst A, Cuttini M, Mazela J, Barros H, Van Reempts P, Draper ES, Zeitlin J; Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Research Group. Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants: Results From the EPICE Cohort. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):678-686.

Zeitlin J, Bonamy AE, Piedvache A, Cuttini M, Barros H, Van Reempts P, Mazela J, Jarreau PH, Gortner L, Draper ES, Maier RF; EPICE Research Group. Variation in term birthweight across European countries affects the prevalence of small for gestational age among very preterm infants. *Acta Paediatr.* 2017;106(9):1447-1455.

Bonet M, Cuttini M, Piedvache A, Boyle EM, Jarreau PH, Kollée L, Maier RF, Milligan D, Van Reempts P, Weber T, Barros H, Gadzinowki J, Draper ES, Zeitlin J; MOSAIC and EPICE research groups. Changes in management policies for extremely preterm births and neonatal outcomes from 2003 to 2012: two population-based studies in ten European regions. *BJOG.* 2017 Sep;124(10):1595-1604.

Smith LK, Blondel B, Van Reempts P, Draper ES, Manktelow BN, Barros H, Cuttini M, Zeitlin J; EPICE Research Group. Variability in the management and outcomes of extremely preterm births across five European countries: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Sep;102(5):F400-F408.

Wolf HT, Huusom L, Weber T, Piedvache A, Schmidt S, Norman M, Zeitlin J; EPICE Research Group. Use of magnesium sulfate before 32 weeks of gestation: a European population-based cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(1):e013952.

Edstedt Bonamy AK, Gudmundsdottir A, Maier RF, Toome L, Zeitlin J, Bonet M, Fenton A, Hasselager AB, van Heijst A, Gortner L, Milligan D, Van Reempts P, Boyle EM, Norman M; and collaborators from the EPICE Research Group. Patent Ductus Arteriosus Treatment in Very Preterm Infants: A European Population-Based Cohort Study (EPICE) on Variation and Outcomes. *Neonatology.* 2017;111(4):367-375.

Nuytten A, Behal H, Duhamel A, Jarreau PH, Mazela J, Milligan D, Gortner L, Piedvache A, Zeitlin J, Truffert P; EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe) Research Group. Evidence-Based Neonatal Unit Practices and Determinants of Postnatal Corticosteroid-Use in Preterm Births below 30 Weeks GA in Europe. A Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170234.

Herich LC, Cuttini M, Croci I, Franco F, Di Lallo D, Baronciani D, Fares K, Gargano G, Raponi M, Zeitlin J; Italian Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Network. Maternal Education Is Associated with Disparities in Breastfeeding at Time of Discharge but Not at Initiation of Enteral Feeding in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr.* 2017;182:59-65.e7.

Wilson E, Maier RF, Norman M, Misselwitz B, Howell EA, Zeitlin J, Bonamy AK; Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Research Group. Admission Hypothermia in Very Preterm Infants and Neonatal Mortality and Morbidity. *J Pediatr.* 2016;175:61-67.e4.

REFERENCES

1. WHO | Preterm birth. WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>. Accessed January 31, 2018.
2. Althabe F, Howson CP, Kinney M, Lawn J, World Health Organization. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth.; 2012. <http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204%5Fborntoosoon-report.pdf>. Accessed January 31, 2018.
3. MacDorman MF, Matthews TJ, Mohangoo AD, Zeitlin J. International comparisons of infant mortality and related factors: United States and Europe, 2010. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst.* 2014;63(5):1-6.
4. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet Lond Engl.* 2008;371(9608):261-269. doi:10.1016/S0140-6736(08)60136-1
5. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet.* 2012;379(9832):2162-2172.
6. Papanicolas I, European Observatory on Health Systems and Policies, eds. Health System Performance Comparison: An Agenda for Policy, Information and Research. Maidenhead, Berkshire, England: Open University Press; 2013.