



**Université de Montréal**

# **Prématurité et futur risque de fracture orthopédique**

par Jonathan Michaud

Département de médecine sociale et préventive

École de santé publique

Mémoire présenté

en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès science (M.Sc.)

en Épidémiologie

Août, 2019

© Jonathan Michaud, 2019

**Université de Montréal**

Département de médecine sociale et préventive

École de santé publique

Ce mémoire intitulé

**Prématurité et futur risque de fracture orthopédique**

Présenté par

Jonathan Michaud

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

**Jennifer O’Loughlin**

Présidente-rapporteur

**Nathalie Auger**

Directrice de recherche

**Tracie Barnett**

Membre du jury

## Résumé

**Objectif:** La prématurité a lieu pendant une période critique de la minéralisation osseuse. Nous avons évalué si la naissance prématurée se traduit par un risque plus élevé de fracture orthopédique chez les enfants.

**Méthodes:** Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective sur 788 903 enfants nés entre 2006 et 2016 au Québec, Canada, avec 5 436 400 personnes-années de suivi. Nous avons distingué les enfants nés prématurés (<37 semaines) et nés à terme ( $\geq 37$  semaines). Nous avons identifié les hospitalisations futures pour fractures osseuses nécessitant un traitement chirurgical avant 2018. Nous avons calculé les taux d'incidence et les *hazard ratios* estimés (HR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95% pour mesurer l'association entre la prématurité et les fractures à l'aide de modèles de régression de Cox ajustés pour les caractéristiques de l'enfant et maternelles. Nous avons déterminé si le risque de fracture variait en fonction de l'âge de l'enfant.

**Résultats:** Il y avait 51 212 nouveau-nés prématurés dans cette étude (6,5%). L'incidence de fracture était de 17,9 par 10 000 personnes-années chez les enfants prématurés et de 15,3 par 10 000 personnes-années pour les enfants nés à terme. Comparativement aux enfants nés à terme, les enfants prématurés présentaient un risque de fracture 1,08 fois plus élevé lors du suivi (IC 95% 0,99-1,18). Les associations étaient plus fortes pour le fémur (HR 1,27, IC 95% 1,01-1,60) et les fractures liées à une agression (HR 2,27, IC 95% 1,37-3,76). Les associations variaient également avec l'âge, les enfants prématurés ayant deux fois le risque de fracture du fémur entre 6 et 17 mois (HR 2,20, IC 95% 1,45-3,35), mais aucune association par la suite.

**Conclusion:** La prématurité est associée à un risque accru de certaines fractures osseuses et de fractures liées à des agressions avant l'âge de 18 mois. Les familles d'enfants prématurés pourraient bénéficier de conseils et de soutien pour la prévention des fractures au cours de la petite enfance.

**Mots-clés :** Orthopédie; Fractures osseuses; Âge gestationnel; Hospitalisation; Naissance prématurée

# Abstract

**Objective:** Preterm birth occurs during a critical period of bone mineralization. We assessed whether preterm birth translates into a higher risk of orthopedic fracture in childhood.

**Methods:** We conducted a retrospective cohort study of 788,903 infants born between 2006 and 2016 in Quebec, Canada, including 5,436,400 person-years of follow-up. We distinguished preterm (<37 weeks) and term ( $\geq$ 37 weeks) infants and identified future hospitalizations for bone fractures that required operative treatment before 2018. We calculated incidence rates and estimated hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) for the association of prematurity with fractures using Cox regression models adjusted for maternal and infant characteristics. We determined if the risk of fracture varied by the child's age.

**Results:** There were 51,212 preterm infants in this study (6.5%). The incidence of fracture was 17.9 per 10,000 person-years in preterm children and 15.3 per 10,000 person-years in term children. Compared with term, preterm children had 1.08 times the risk of fracture during follow-up (95% CI 0.99-1.18). Associations were stronger for femur (HR 1.27, 95% CI 1.01-1.60) and assault-related fractures (HR 2.27, 95% CI 1.37-3.76). Associations also varied with age, with preterm children having 2 times the risk of femur fracture between 6 and 17 months of age (HR 2.20, 95% CI 1.45-3.35), but no association thereafter.

**Conclusion:** Preterm birth is associated with an increased risk of certain bone fractures and assault-related fractures before 18 months of age. Families of preterm children may benefit from counselling and support for fracture prevention during early childhood.

**Keywords :** Orthopedics; Fractures, Bone; Gestational age; Hospitalization; Premature birth

# Table des matières

Résumé.....	ii
Abstract.....	iii
Table des matières.....	iv
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des acronymes, abréviations et sigles.....	viii
Remerciements.....	ix
INTRODUCTION.....	10
ÉTAT DES CONNAISSANCES.....	13
Prématurité.....	13
Définition.....	13
Comorbidités.....	14
Fracture osseuse orthopédique.....	15
Définition.....	15
Symptômes et diagnostic.....	16
Traitement.....	17
Guérison.....	17
Complications éventuelles.....	19
Prématurité et fracture.....	19
Facteurs de risque communs.....	20
Densité et composition minérale osseuses.....	22
Maladie métabolique osseuse.....	24
Maltraitance infantile.....	24
Études antérieures.....	26
Synthèse critique.....	27
Cadre conceptuel.....	28
OBJECTIF DE L'ÉTUDE.....	30

MÉTHODES.....	31
Devis d'étude et population .....	31
Exposition .....	32
Issue d'intérêt.....	33
Variables de contrôle .....	34
Analyses statistiques .....	35
Considération éthique .....	36
RÉSULTATS.....	37
Article scientifique.....	37
DISCUSSION GÉNÉRALE.....	64
Résultats saillants et signification.....	64
Forces, limites et sources de biais.....	66
Biais de sélection et perte de suivi.....	67
Biais d'information .....	67
Biais de confusion.....	68
Implications en santé publique.....	68
CONCLUSION.....	70
BIBLIOGRAPHIE .....	i

## Liste des tableaux

Tableau I.	Définition des termes de grossesse selon l'âge gestationnel .....	13
Tableau II.	Types de fracture osseuse .....	16
Tableau III.	Validité de l'âge gestationnel d'Alexander et al. ....	32
Tableau IV.	Classification des fractures et des os fracturés impliqués.....	34
Tableau V.	Catégorisation des variables de contrôle.....	35



## Liste des figures

Figure 1. Cadre conceptuel de la relation entre la prématurité et le risque de fracture osseuse orthopédique durant l'enfance .....	29
---	----

## Liste des acronymes, abréviations et sigles

CAT-scan : Computerized axial tomography scan

CI : Confidence intervals

CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal

CIM : Classification internationale des maladies

CT-scan : Computerized tomography scan

DXA : Dual-energy X-ray absorptiometry

Et al. : Et alia (et autres)

Etc. : Et cætera

Ext. : Externe

FRCPC : Fellow of the Royal College of Physicians of Canada

HR : Hazard ratio

IC : Intervalles de confiance

INSPQ : Institut national de santé publique du Québec

IRM : Imagerie par résonance magnétique

M.D. : Medical degree

M.P.H. : Master of public health

M.Sc. : Maîtrise ès sciences

OMS : Organisation mondiale de la Santé

TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité

## Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes sans qui la réalisation de mon projet de maîtrise n'aurait pu être possible. Tout d'abord je souhaite remercier ma directrice de recherche, Nathalie Auger, de m'avoir permis de réaliser mon projet de maîtrise au sein de son équipe. Merci pour votre soutien, vos enseignements et pour les opportunités offertes qui ont rendu mon expérience stimulante et enrichissante.

Merci à Aimina Ayoub et Jessica Healy-Profitós pour l'aide précieuse, les conseils et les opportunités d'apprentissage qui ont rendu possible la réalisation de mon projet de maîtrise. Je remercie également l'équipe de l'Analyse de la santé et de ses inégalités sociales et territoriales de l'Institut national de santé publique du Québec pour leur aide et qui m'a permis de m'intégrer aisément dans leur équipe. J'aimerais également remercier Jennifer O'Loughlin et Tracie Barnett d'avoir évalué mon mémoire. Les critiques ont été très constructives.

Je souhaite également remercier mes ami(e)s qui ont toujours été à l'écoute et qui m'ont permis de garder une vie équilibrée pendant ces nombreuses années d'étude. Enfin, merci à ma famille pour leur soutien inconditionnel, qui m'encourage à persévérer depuis le début de mes études.

## INTRODUCTION

La prématurité constitue un enjeu de santé publique important. Les naissances prématurées représentent 7,8% des naissances en 2017 au Canada.<sup>1</sup> La prématurité est une cause courante de morbidité infantile, incluant des maladies ou des troubles des systèmes respiratoire, gastro-intestinal, tégumentaire, immunitaire, cardiovasculaire, lymphatique, auditif, ophtalmologique et nerveux.<sup>2</sup> Les complications reliées avec la prématurité engendrent des coûts importants pour l'État. Une étude estimant les coûts en lien avec la prématurité au Canada a révélé des sommes faramineuses auquel le système de santé devait déboursier.<sup>3</sup> Pour les 10 premières années de l'enfance, le coût estimé à l'échelle populationnelle était de 587,1 millions de dollars.<sup>3</sup> De plus, les familles ont également des sommes d'argent à déboursier, considérées comme des frais supplémentaires.<sup>4</sup> Les coûts liés à la prématurité sont élevés, par contre le fardeau complet des séquelles chez les enfants prématurés est fort probablement sous-estimé. En effet, nous connaissons très peu du lien entre la prématurité et le système squelettique, en particulier les troubles musculosquelettiques.

Les systèmes du corps humain chez les prématurés sont immatures et sous-développés, expliquant une haute incidence de morbidité dans cette population.<sup>2</sup> Il en est de même pour le système squelettique. C'est durant le troisième trimestre de grossesse que 80% de la minéralisation osseuse se fait chez le fœtus.<sup>5</sup> Les prématurés sont donc partiellement ou totalement privés de cette période importante du développement des os. De ce fait, les enfants nés prématurément ont une densité et une composition minérale osseuses significativement plus faibles que chez les enfants nés à terme.<sup>6,7</sup> Cette plus grande fragilité des os les rend plus susceptibles de développer une fracture osseuse.<sup>8</sup> L'environnement psychosocial peut également jouer un rôle dans le risque de fracture chez l'enfant né prématurément. Le stress psychosocial chez la mère durant la grossesse est un facteur de risque de naissance prématuré,<sup>9</sup> mais également de maltraitance envers l'enfant.<sup>10,11</sup> La maltraitance infantile contribue au risque de fracture, où les prématurés en sont davantage affectés.<sup>12</sup> Les enfants prématurés présentent

donc des facteurs de risque qui permettent de croire qu'ils sont plus vulnérables aux fractures osseuses.

Les fractures sont un problème important durant l'enfance, représentant une proportion significative de visites à l'urgence pédiatrique.<sup>13</sup> Les fractures dans l'enfance engendrent des coûts importants pour le Québec. Une étude portant sur les coûts économiques de blessures accidentelles chez les jeunes a démontré que les fractures sont les plus dispendieuses en soins de santé.<sup>14</sup> Les fractures représentaient 27% des coûts totaux des blessures accidentelles. De plus, les fractures représentaient la catégorie où le nombre de jours d'activités restreintes était le plus élevé. Ceci peut affecter l'enfant au niveau de son autonomie à exercer des tâches routinières et également au niveau de l'apprentissage, défini par le nombre manqué de jours d'école.<sup>15</sup> D'ailleurs, la fracturation d'un os est un événement douloureux chez la plupart des enfants. La douleur aiguë d'une fracture osseuse se situe entre son apparition et son immobilisation.<sup>16</sup> Il y a un important délai avant l'arrivée à l'urgence et beaucoup de manipulations sont faites avant l'immobilisation, prolongeant et augmentant ainsi la douleur chez l'enfant. La gestion de la douleur à l'urgence est souvent sous-traitée ou sous-optimal chez les enfants.<sup>17</sup> Une étude a démontré que seulement 34% des enfants se présentant à l'urgence pour une blessure musculosquelettique reçoivent une analgésie.<sup>18</sup> La douleur prolongée peut engendrer des conséquences chez l'enfant au niveau physiologique et comportemental.<sup>19</sup>

Les études antérieures mettant en relation la prématurité et le risque de fracture chez l'enfant sont limitées. La plupart se sont concentrées sur les prématurés extrêmes et la maladie métabolique des os.<sup>6,7,20-22</sup> Les études portant sur les prématurés extrêmes ayant un faible poids à la naissance suggèrent que ces enfants ont un plus haut risque de fracture dû à une faible densité osseuse durant l'enfance.<sup>6,7</sup> Les études sur la maladie métabolique osseuse indiquent que les prématurés ont un plus grand risque d'en être affecté comparativement aux enfants nés à terme.<sup>20-22</sup> De plus, les enfants touchés par cette affection ont un haut risque de fracture spontanée, mais ce risque disparaît après les six premiers mois de vie.<sup>21,22</sup>

La prématurité pourrait potentiellement être un facteur de risque pour les fractures, puisque les enfants prématurés ont une composition minérale et une densité osseuses plus faibles que chez les enfants nés à terme,<sup>6,7</sup> un risque élevé d'être affecté par la maladie métabolique des os,<sup>5,20-22</sup> ainsi que pour des raisons psychosociales.<sup>9-12</sup> Cependant, la majorité des études traitant sur la prématurité et les fractures orthopédiques sont limitées et peu d'études récentes ont mesurés leur association. Le but de cette étude était de déterminer la relation entre la prématurité et les fractures orthopédiques durant l'enfance en utilisant une vaste cohorte d'enfants.

# ÉTAT DES CONNAISSANCES

## Prématurité

### Définition

Selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la prématurité est définie par la naissance vivante qui a lieu avant que la 37<sup>e</sup> semaine de gestation durant la grossesse soit complète.<sup>23</sup> La prématurité peut être subdivisée selon l'âge gestationnel qui détermine sa sévérité selon la définition des termes de grossesse (Tableau 1).<sup>24</sup> Au Québec, l'âge gestationnel est mesuré à l'aide de l'échographie entre la 18<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse.<sup>25</sup> La prématurité peut également être séparée en deux catégories : les prématurés spontanés et les prématurés provoqués,<sup>26</sup> où environ 80% des naissances prématurées sont spontanées. Plusieurs causes et facteurs de risque sont en cause : facteurs comportementaux et psychosociaux chez la mère, portrait socioéconomique du quartier, expositions environnementales, problèmes médicaux durant la grossesse, traitements de l'infertilité, génétique et facteurs biologiques.<sup>2</sup> En ce qui a trait aux naissances provoquées, représentant 20% des naissances prématurées, elles ont lieu lorsque la mère est gravement malade, mettant sa vie et/ou celle du fœtus en danger, ou bien lorsque le fœtus montre des signes de détériorations augmentant le risque de mort fœtale.<sup>26</sup>

Tableau I. Définition des termes de grossesse selon l'âge gestationnel

Âge gestationnel	Définition
Grossesse prématurée	
32-36 semaines	Prématurité modérée
28-31 semaines	Très prématurée
<28 semaines	Prématurité extrême
Grossesse à terme	
37-38 semaines	À terme tôt
39-40 semaines	Complètement à terme
41 semaines	À terme tardive
42 semaines	Après terme

## Comorbidités

Les avancées technologiques et médicales dans les soins intensifs néonataux ont permis d'augmenter le taux de survie chez les enfants prématurés, particulièrement chez les prématurés extrêmes.<sup>26</sup> Cependant, cette diminution de mortalité est associée à une augmentation de complications à la naissance et durant l'enfance. La prématurité est associée avec un grand nombre de maladies et de conditions.<sup>2</sup> Les plus courantes affectent le système respiratoire, tégumentaire, immunitaire et nerveux.<sup>27,28</sup>

Au niveau du système respiratoire, des complications telles que la dysplasie bronchopulmonaire et l'asthme sont très communes chez les enfants prématurés, particulièrement chez les prématurés extrêmes.<sup>28</sup> Des complications au niveau de la peau sont également possibles. Les prématurés ont un plus grand risque d'être affecté de jaunisse que les enfants nés à terme.<sup>27</sup> Environ 80% des enfants prématurés en ont été affectés au cours de leur vie.<sup>29</sup> La jaunisse est une condition qui rend la peau et la teinte des yeux jaunâtre en raison d'une trop grande production de bilirubine ou d'une incapacité du foie à l'évacuer rapidement par les selles et l'urine. Les prématurés sont également davantage touchés par les infections, principalement causé par l'immaturité du système immunitaire.<sup>30</sup> La capacité du système immunitaire à réagir adéquatement à un agent infectieux est réduite en raison de carences en cellules immunitaires et de protéines et peptides solubles.<sup>30</sup> De plus, la mémoire immunitaire est également moins efficace chez les prématurés, étant donné que la maturation de l'immunité adaptative a lieu après la naissance à terme.<sup>30</sup> L'immunité adaptative est responsable, en outre, de la reconnaissance d'un pathogène et de l'activation adéquate et spécifique du système immunitaire en réponse à ce pathogène. Pour ce qui est du système nerveux, les prématurés sont davantage affectés par des complications comparativement aux enfants nés à terme, possiblement causé par une plus grande vulnérabilité de blessure au cerveau.<sup>28</sup> Les fonctions principalement affectées au niveau du système nerveux sont neurosensoriel, psychomotrice, cognitive et adaptative.<sup>27,28,31-33</sup> En effet, les prématurés ont un plus grand risque de souffrir de perte d'audition et de plusieurs déficits de la vision, tels que le strabisme, l'erreur de réfraction de l'œil, la perte fonctionnelle de la vision, etc.<sup>31,32</sup> Au niveau psychomoteur, les enfants prématurés sont plus à risque de



paralysie cérébrale, un trouble affectant les mouvements et la coordination.<sup>28</sup> De plus, une étude a démontré que 27% des nourrissons très prématurés nécessitaient une administration de fluide intraveineux due à une incapacité à se nourrir, comparativement à 5% chez les nourrissons nés à terme.<sup>27</sup> La difficulté à prendre le sein et une mauvaise coordination de succion et déglutition étaient des causes courantes de l'incapacité à se nourrir. Au niveau cognitif, les prématurés ont davantage de trouble émotionnel et d'apprentissage.<sup>27,28,33</sup> Effectivement, les enfants prématurés durant l'âge préscolaire et scolaire ont davantage de troubles émotionnels reliés à l'agressivité et de la difficulté à l'école causé par un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).<sup>33</sup> En ce qui concerne la fonction adaptative du système nerveux, c'est au niveau de la régulation de la température que les prématurés en sont affectés.<sup>27</sup> Des études ont démontré que les enfants prématurés sont plus susceptibles au froid et qu'ils ont besoin davantage de soins pour gérer l'hypothermie comparativement aux enfants nés à terme.<sup>27</sup> La prématurité est donc responsable de plusieurs complications à la naissance et durant l'enfance. Par ailleurs, les études continuent de démontrer de plus en plus d'associations avec d'autres maladies et troubles.

## **Fracture osseuse orthopédique**

### **Définition**

Une fracture osseuse est un bris dans l'os touché.<sup>34</sup> Elle survient lorsque la force appliquée sur l'os est plus grande que ce que l'os lui-même peut absorber.<sup>34-36</sup> Chez les enfants, les fractures représentent 58% des blessures traumatiques aux États-Unis.<sup>37</sup> Il s'agit de la blessure la plus courante dans cette population. Il existe plusieurs types de fracture (Tableau 2).<sup>35,36,38</sup> La majorité des fractures pédiatriques sont fermées et incomplètes.<sup>39-43</sup> Avant l'ossification, les os des enfants sont majoritairement constitués de cartilage calcifié.<sup>44</sup> Il s'agit d'une matière beaucoup moins fragile et plus souple que les os ossifiés chez l'adulte, rendant les enfants beaucoup moins vulnérables aux fractures ouvertes et complètes.<sup>44</sup> Le terme orthopédique réfère aux fractures qui nécessitent des soins de santé pour corriger ou prévenir des affections au système squelettique.

Tableau II. Types de fracture osseuse

Type de fracture	Description
Ouverte	L'os est visible, donc l'os perfore la peau ou une blessure profonde permet de voir celui-ci.
Fermée	La peau est intacte, on ne peut pas voir l'os à l'œil nu.
Incomplète ou « greenstick »	Une partie de l'os craque ou plie, mais ne se brise pas.
Comminutive	La fracture est plurifragmentaire, donc l'os est brisé en trois fragments ou plus.
Segmentaire	Le même os est fracturé à 2 endroits différents.
Direction de la force	Les fractures peuvent être classées selon la direction du bris : transversal, spiral, oblique, etc.
Type de force	Les fractures peuvent être classées selon le type de force appliqué sur l'os : compression, tension, torsion, etc.

### Symptômes et diagnostic

Les symptômes d'une fracture chez l'enfant peuvent varier selon sa gravité et sa location. Généralement, les symptômes se manifestent par de la douleur localisée, de l'œdème, de la déformité, de la difficulté à utiliser ou bouger de façon normal la partie du corps touchée, de la chaleur, des rougeurs ou des ecchymoses à l'endroit de la blessure.<sup>38,45</sup> Cependant, certains enfants peuvent démontrer des symptômes plus subtils. Une étude chez les enfants de moins de 6 ans a démontré que 15% des enfants ayant une fracture ne présentaient pas de signe physique.<sup>46</sup> De plus, 9% des enfants n'ont pas pleuré suite à la blessure et 12% utilisaient leur membre fracturé normalement.<sup>46</sup> Il n'y avait cependant aucun enfant qui était asymptomatique. Il est

donc important de repérer les symptômes qui sont moins perceptibles, particulièrement chez les enfants plus jeunes où leur habileté à communiquer est moins développée que chez les plus âgés.

Bien que les symptômes soient pris en compte, il est nécessaire d'utiliser l'imagerie médicale et radiologique afin de poser le diagnostic d'une fracture.<sup>38,45</sup> La majorité du temps, les médecins utilisent les rayons X, dû à la facilité et à la rapidité d'utiliser cette technique.<sup>45</sup> Les médecins ont également recours à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou bien à la tomodensitométrie (CT-scan ou CAT-scan) afin d'augmenter la détection et la précision de l'imagerie médicale.<sup>38</sup>

## **Traitement**

Les principaux traitements pour les fractures orthopédiques chez les enfants sont l'immobilisation ou la chirurgie.<sup>47</sup> L'immobilisation est le traitement le plus courant chez les enfants.<sup>43</sup> Elle consiste à immobiliser le membre atteint partiellement ou totalement à l'aide d'un plâtre ou d'un atèle. Les chirurgies les plus courantes pour une fracture sont la fixation externe ou la réduction ouverte accompagnée de fixation interne.<sup>47</sup> La fixation externe consiste à implanter au travers de la peau des broches ou des vis soutenues à l'aide d'une plaque métallique à la partie inférieure et supérieure de la fracture. Quant à la réduction ouverte, elle permet d'accéder au site de la fracture afin de repositionner l'os dans son alignement normal. Il y a ensuite une fixation interne qui est appliquée. La fixation interne utilise la même procédure que la fixation externe, mais exercée sur l'os directement. Ces méthodes chirurgicales ont pour but de maintenir l'os fracturé dans une position appropriée durant la guérison.

## **Guérison**

Le processus de guérison de l'os est extrêmement efficace chez l'enfant, débutant au moment de la fracture.<sup>48</sup> Comparativement à l'adulte, les phases de guérison chez l'enfant sont

beaucoup plus rapides, où la durée varie selon le site et la gravité de la fracture.<sup>49</sup> Le processus de guérison chez l'enfant passe par les mêmes étapes que chez l'adulte : la phase inflammatoire, réparatrice et de remodelage.<sup>48-50</sup>

Dans la phase inflammatoire, à la suite des déchirements de vaisseaux sanguins causés par la fracture, il y a formation d'un hématome qui est envahi par des cellules immunitaires.<sup>48-50</sup> Ces cellules immunitaires sécrètent des cytokines et des facteurs de croissance qui permettront le recrutement de cellules mésenchymateuses. Les cellules mésenchymateuses proviennent du périoste, de la moelle osseuse et de la circulation systémique. Leur caractère immunosuppresseur aide à résoudre l'inflammation. Par la suite, l'hématome se réorganise et un tissu fibrocartilagineux s'infiltré dans celui-ci pour former une callosité.

Lors de la phase réparatrice, la callosité cartilagineuse avasculaire est envahie par des cellules endothéliales afin de favoriser l'angiogenèse.<sup>48-50</sup> Cette étape induit une différenciation terminale des chondrocytes qui entraîne une hypertrophie et une minéralisation de la callosité cartilagineuse. Lors de la minéralisation, plus précisément lors de la calcification, des ostéoprogénitrices sont recrutées pour initier l'ostéogenèse et les ostéoclastes sont activés au même moment pour résorber la callosité cartilagineuse. La callosité cartilagineuse est alors remplacée par une callosité osseuse.

La phase de remodelage est d'abord marquée par une résorption osseuse de la callosité osseuse effectuée par les ostéoclastes.<sup>48-50</sup> Les ostéoblastes, responsables de la formation osseuse, remplacent alors la callosité osseuse par un os laminaire. Cette dernière phase se termine jusqu'à ce que l'os retrouve son état normal.

## **Complications éventuelles**

La littérature concernant les complications à la suite d'une fracture s'est davantage intéressée aux fractures incomplètes ou ouvertes. En règle générale, les enfants ont un meilleur pronostic que chez les adultes, donc moins de complications.<sup>39</sup> Ceci est dû au processus de guérison des os plus efficace chez les enfants que chez les adultes.<sup>49</sup> Concernant les fractures incomplètes, il y a un grand risque de fracturer à nouveau le même os dû à son instabilité, d'où l'importance d'une immobilisation rapide.<sup>43</sup> De plus, en cas de traitement ou de suivi sous-optimal, il y a possibilité de difformité et de perte de mouvement.<sup>43</sup> Pour ce qui est des fractures ouvertes, il y a également un risque de déformation de l'os, mais aussi des risques d'infection et de blessures neurovasculaires.<sup>51</sup>

Des complications à la suite d'une opération chirurgicale sont également présentes. Une étude portant sur les complications de fixation interne de fractures pédiatriques a démontré qu'environ 25% des enfants en sont affectés.<sup>52</sup> Des 268 enfants qui ont eu une fixation interne, 18% ont eu des complications mineures, 10% ont eu des complications majeures et 8,5% des enfants nécessitaient à nouveau une chirurgie. La majorité des complications mineures étaient de la paralysie nerveuse transitoire et de l'infection superficielle de la plaie. Quant aux complications majeures, la plupart étaient de la rigidité entre 6 et 12 mois à la suite de la fracture et un mauvais alignement des fractures.

## **Prématurité et fracture**

Plusieurs aspects permettent de croire que les enfants nés prématurés sont plus à risque de fracture osseuse orthopédique durant l'enfance que chez les enfants nés à terme. Effectivement, la prématurité partage plusieurs facteurs de risque avec les fractures, les prématurés ont une densité et une composition minérale osseuses plus faibles et ils sont également plus à risque d'être affectés par la maladie métabolique des os et de maltraitance infantile.

## **Facteurs de risque communs**

Les risques de naissance prématurée et de fracture osseuse à la naissance ou durant l'enfance présentent des facteurs de risque commun. En effet, ces facteurs de risque se répercutent au niveau du sexe de l'enfant, de l'âge maternel, des naissances multiples, des habitudes de vie et de certaines morbidités durant la grossesse, du désavantage socioéconomique, du lieu de résidence et de certaines morbidités infantiles.

Les études démontrent qu'un fœtus mâle a plus de risque de naissance prématurée qu'un fœtus femelle.<sup>53,54</sup> De plus, la proportion de fœtus mâle a tendance à diminuer avec une augmentation de l'âge gestationnel, signifiant donc que la disparité entre mâle et femelle est plus grande chez les prématurés extrêmes.<sup>54</sup> Les enfants de sexe mâle sont d'ailleurs plus enclin à avoir des fractures osseuses tout au long de l'enfance.<sup>55</sup> Ceci serait probablement relié au type d'activité chez les garçons qui demande des comportements plus risqués.

L'âge maternel est également un facteur de risque pour la prématurité. Un âge maternel avancé présente davantage de risques de naissance prématurée et c'est entre 30 et 34 ans que le risque est le plus faible.<sup>56</sup> En ce qui concerne les fractures, les enfants ayant une jeune mère sont plus à risque de fracture osseuse durant les 5 premières années de vie.<sup>57</sup> Une explication possible est que les jeunes mères sont moins expérimentées avec les enfants que les mères plus âgées.

Il est bien connu que les multiples naissances sont un facteur de risque de naissance prématurée.<sup>2,23,58</sup> Les naissances multiples constituent également un facteur de risque pour les fractures. Une étude a démontré que l'ordre de naissance affecte le risque de fracture, où celui s'élève pour le plus jeune enfant.<sup>57</sup> Les raisons mises en hypothèse par l'étude sont une réduction

de la supervision parentale due à un nombre plus élevé d'enfants à s'occuper et des activités de l'enfant plus vieux moins appropriées pour le plus jeune.

Les habitudes de vie durant la grossesse contribuent également au risque d'accouchement prématuré et de fracture durant l'enfance. Le tabagisme,<sup>59,60</sup> l'abus d'alcool,<sup>57,61</sup> ainsi que l'abus de certaines drogues représentent des facteurs de risque communs.<sup>12,62,63</sup> D'autres habitudes de vie pourraient potentiellement constituer des risques communs, il est cependant difficile dans les études de mesurer les habitudes de vie et il n'y a donc pas de conclusion évidente.

La littérature indique également que certaines morbidités durant la grossesse sont associées au risque de prématurité et de fracture chez l'enfant. C'est notamment le cas pour la prééclampsie et le diabète gestationnel.<sup>20,64-66</sup> La prééclampsie est définie comme une hypertension artérielle après la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse accompagnée d'une protéinurie.<sup>67</sup> Le risque de grossesse prématurée associé avec la prééclampsie est près de 4,5 celui des femmes qui ne souffrent pas de cette condition durant leur grossesse.<sup>65</sup> De plus, la prééclampsie est associée avec une augmentation du risque de maladie métabolique des os chez l'enfant causée par une diminution du transport de phosphate entre la mère et le fœtus.<sup>65</sup> Quant au diabète gestationnel, il se manifeste par une hausse de la glycémie durant la grossesse, habituellement vers la fin du 2<sup>e</sup> trimestre et au 3<sup>e</sup> trimestre.<sup>68</sup> L'incidence de grossesse prématurée spontanée est significativement plus élevée chez les femmes ayant un diabète gestationnel, soit de 18% comparativement à 7% chez les futures mères non diabétiques.<sup>64</sup> Les femmes ayant un diabète gestationnel sont également plus à risque de grossesse provoquée étant donné qu'elles ont davantage de complications médicales.<sup>64</sup> La déficience en vitamine D chez les femmes atteintes de diabète gestationnel serait potentiellement responsable du risque accru de fracture chez l'enfant.<sup>66</sup> Cette déficience entraînerait une anomalie de la formation des os durant le développement néonatal.

Le désavantage socioéconomique et le lieu de résidence sont bien documentés dans la littérature comme facteurs de risque de grossesse prématurée. En effet, un faible revenu familial et une résidence en zone urbaine contribuent au risque de naissance prématurée.<sup>69-72</sup> Ceci pourrait potentiellement être associé à l'augmentation du stress psychosocial, autre facteur de risque de naissance prématurée, causé par les difficultés financières et l'environnement de travail en milieu urbain.<sup>9,73,74</sup> Il en est cependant moins clair pour les fractures où les études se contredisent sur la présence ou l'absence d'une association et sur les populations plus à risque de fracture (favorisé versus défavorisé, urbain versus rural).<sup>57,75-80</sup>

Enfin, certaines morbidités infantiles associées avec la prématurité sont également associées avec un risque de fracture osseuse. C'est notamment le cas pour l'ostéoporose,<sup>8,81</sup> les carences en vitamine D, calcium et/ou phosphore,<sup>21</sup> les troubles de la densité et de la structure osseuse,<sup>82</sup> les cardiopathies congénitales,<sup>83,84</sup> la cholestase,<sup>85</sup> ainsi que la dysplasie bronchopulmonaire.<sup>12,85</sup> En effet, les prématurés sont beaucoup plus à risque de ces morbidités et celles-ci agissent sur la diminution de la densité et de la composition minérale osseuses par leur physiopathologie ou par la prise nécessaire de médication diurétique ou corticostéroïde.<sup>84,86</sup>

### **Densité et composition minérale osseuses**

Les études démontrent que les prématurés ont une densité et une composition minérale osseuses significativement plus faibles que les individus nés à terme.<sup>6,7</sup> Une étude qui a mesuré la densité osseuse et la composition minérale des vertèbres lombaires chez des enfants de 5 à 9 ans a révélé des différences significatives.<sup>7</sup> En effet, les enfants prématurés avaient de plus faibles valeurs pour toutes les mesures. De plus, il n'y avait que des cas de fracture chez les prématurés. Une autre étude a mesuré la densité et la composition minérale osseuses chez les adultes au niveau de la région lombaire de la colonne vertébrale, des hanches, du fémur et du corps en entier.<sup>6</sup> Comparativement aux adultes nés à terme, les adultes nés prématurément avaient une densité et une composition minérale significativement plus faibles. Seulement les hanches pour la densité osseuse et les vertèbres lombaires pour la composition minérale osseuse



n'étaient pas significativement différentes. Les études démontrent donc que les prématurés, même à l'âge adulte, ont une densité et une composition minérale osseuses plus faibles que chez ceux nés à terme.

Quelques déterminants intra-utérins et extra-utérins sont mis en causes pour expliquer une plus faible densité osseuse chez les prématurés.<sup>5</sup> Le calcium, le phosphate et le magnésium sont des minéraux importants pour un bon développement des os.<sup>87</sup> C'est entre la 24<sup>e</sup> et la 37<sup>e</sup> semaine qui a lieu 80% de l'échange materno-fœtal de ces minéraux.<sup>5</sup> Les prématurés ne retirent donc pas tous les bénéfices de cette période importante de minéralisation. De plus, la stimulation mécanique par les coups de pieds contre la paroi de l'utérus stimule le développement des os, où les prématurés en sont désavantagés par la quantité plus limitée de temps passé à l'intérieur de l'utérus.<sup>5</sup> Bien que le processus de développement des os se continue après la naissance, il est près de 240 fois plus rapide chez le fœtus comparativement à l'enfant.<sup>5</sup> D'ailleurs, les enfants prématurés sont souvent placés dans des incubateurs suite à leur naissance.<sup>2</sup> L'inactivité et le manque de stimulation mécanique causé par cette immobilisation favorise une résorption des os par les ostéoclastes, une excrétion de calcium par l'urine et une limitation dans la formation de nouveaux tissus osseux par le manque d'activité musculaire.<sup>5</sup>

La prise de suppléments en minéraux recommandée pour les enfants prématurés ne semble pas avoir d'effet sur la composition minérale des os.<sup>88</sup> Seulement la consommation de lait humain a un effet bénéfique sur la composition minérale osseuse chez les prématurés, mais cet effet est superficiel étant donné la faible efficacité de leur intestin à absorber les minéraux et de la faible concentration de minéraux dans le lait maternel.<sup>5,88</sup> De plus, les mères de nourrisson prématuré, particulièrement les prématurés extrêmes, ont moins tendance à allaiter au sein.<sup>89</sup> Ceci est potentiellement dû à des conditions médicales chez la mère ou l'enfant, de l'insécurité ou de l'anxiété à nourrir au sein.<sup>89</sup>

## **Maladie métabolique osseuse**

La maladie métabolique des os réfère à toutes maladies qui causent des anomalies ou des déformations de l'os, par exemple l'ostéoporose, le rachitisme, l'ostéomalacie, la dysplasie fibreuse, la maladie osseuse de Paget, etc.<sup>90</sup> Les enfants prématurés sont à risque de maladie métabolique des os, qu'on appelle d'ailleurs maladie métabolique osseuse de la prématurité, où il s'agit en fait de l'ostéopénie.<sup>5</sup> L'ostéopénie est une condition où la densité osseuse est plus faible que la normale.<sup>90</sup> Elle se différencie de l'ostéoporose par son niveau de sévérité, où les personnes atteintes d'ostéopénie ont une densité osseuse plus près de la normalité que chez celles atteintes d'ostéoporose.<sup>90,91</sup> Cette condition est diagnostiquée par des analyses biochimiques et des tests de densité osseuse à l'aide de l'absorptiomètre biphotonique à rayons X (DXA).<sup>5,91</sup>

Chez les prématurés, la prévalence de cette condition semble beaucoup varier. Les études démontrent une prévalence entre 16 et 40%, affectant majoritairement les prématurés extrêmes.<sup>5,20,22</sup> Les enfants atteints d'ostéopénie ont un risque élevé de fracture osseuse.<sup>5,20-22</sup> Les études ont démontré que la maladie métabolique osseuse est associée avec une augmentation du risque de fracture des os longs et des côtes.<sup>21</sup> Cependant, le risque de fracture associé à la maladie métabolique osseuse disparaît après les 6 premiers mois de vie, étant donné qu'une masse osseuse critique est atteinte à cette âge.<sup>5,21,22,82</sup> Les fractures due à l'ostéopénie peuvent parfois être confondues à de la maltraitance infantile, étant donné que l'âge à la fracture, la localisation de la fracture et les fractures multiples sont des facteurs de risque communs.<sup>12,21</sup>

## **Maltraitance infantile**

La maltraitance infantile est définie comme toute forme d'abus ou de négligence causant un préjudice ou un risque de préjudice à un enfant sur son développement physique, psychologique, social ou émotionnelle, par l'action ou l'inaction du parent ou du tuteur.<sup>92,93</sup> Les fractures reliées à la maltraitance infantile sont causées principalement par la négligence et les

abus physiques, où celles-ci représentent le deuxième signe le plus commun d'abus physique.<sup>94</sup> Chez les enfants canadiens, la négligence et l'abus physique représentent 34% et 23% respectivement de toutes formes de maltraitement.<sup>93</sup>

Le diagnostic de maltraitance infantile est difficile à poser et est donc sous-représenté. La raison principale est la non-déclaration de l'évènement de la part du parent ou de l'enfant, par peur des conséquences éventuelles.<sup>95</sup> Il est cependant possible pour les médecins de diagnostiquer la maltraitance infantile sans déclaration, mais il reste tout de même sous-représenté étant donné que les médecins doivent être extrêmement prudents. Un diagnostic erroné peut entraîner de lourdes conséquences sur la carrière du médecin, la réputation du parent et la santé mentale de l'enfant.<sup>95</sup> Dans le cas de maltraitance infantile avec fracture, des signes tels que l'histoire médicale de l'enfant, la présence d'autres blessures, l'âge de l'enfant et la localisation de la fracture peuvent permettre de suspecter le diagnostic.<sup>12</sup> Effectivement, un historique médical chargé présentant des blessures suspectes et la présence d'autres blessures lors de la visite telles que brûlure, empoisonnement, ecchymose à un autre endroit du corps ou bien la présence de plusieurs autres fractures peuvent être révélateurs de maltraitance infantile.<sup>12</sup> De plus, l'âge est également un déterminant de maltraitance. La littérature démontre que 80% des fractures reliées à la maltraitance infantile ont lieu chez les enfants ayant moins de 18 mois.<sup>12</sup> La localisation de la fracture, en combinaison avec l'âge, est également un autre aspect à considérer. Les fractures hautement associées à la maltraitance infantile sont celles des côtes, des vertèbres, du bassin, de la scapula, du crâne, de l'humérus et du fémur avant le développement de l'habileté motrice de la marche (18 mois).<sup>96-98</sup>

Des facteurs de risque tels que l'abus de drogue et d'alcool, des troubles psychiatriques chez la mère, la grossesse non planifiée, la jeunesse de la mère, le manque d'éducation, les difficultés financières, un enfant ayant des besoins particuliers, un enfant en bas âge, etc., contribuent aux causes multifactorielles de la maltraitance infantile.<sup>92,93</sup> De plus, les études démontrent que les enfants nés prématurément sont plus à risque de maltraitance.<sup>12,99,100</sup> L'environnement

psychosocial est possiblement mis en cause dans la relation entre la prématurité et la maltraitance infantile. Le stress parental, auquel les autres facteurs de risque contribuent, est un facteur de risque de maltraitance infantile, mais également de grossesse prématurée.<sup>9-11</sup> D'ailleurs, une étude a démontré que non seulement les prématurés sont plus à risque de maltraitance, mais que plus l'enfant à un âge gestationnel de bas niveau, plus il est à risque de maltraitement.<sup>99</sup> Ceci est potentiellement dû au fait que les enfants extrêmement prématurés présentent davantage de facteurs de risque reliés à la maltraitance et qu'ils ont davantage de complications médicales, augmentant le stress psychosocial chez les parents.

### **Études antérieures**

Les études récentes démontrent que l'incidence de fracture osseuse orthopédique est plus élevée chez les enfants nés prématurément que chez les enfants nés à terme.<sup>7,101</sup> En effet, une étude comparant la densité et la composition minérale osseuses chez les enfants prématurés et nés à terme a observé 3 cas de fracture dans leur échantillon de 20 enfants prématurés.<sup>7</sup> Il n'y avait cependant aucun cas de fracture parmi les 15 enfants nés à terme. Une autre étude décrivant les caractéristiques cliniques de fractures pédiatriques a observé que les enfants prématurés sont plus nombreux à subir une fracture.<sup>101</sup> De plus, toutes les fractures chez les prématurés ont eu lieu avant l'âge de 24 mois.

À notre connaissance, une seule étude récente a mesuré l'association entre la prématurité et le risque de fracture orthopédique.<sup>85</sup> Cette étude a utilisé une cohorte rétrospective de 65 938 enfants nés à des installations de traitement militaire qui avait un suivi d'au moins 5 ans. En utilisant différentes périodes de temps (0-5 an, 0-1 an, 2-5 ans), il n'y avait aucune différence significative du risque de fracture chez les enfants prématurés et nés à terme. Cependant, cette population est difficilement généralisable à d'autres populations. De plus, l'étude a également exclu les enfants avec un diagnostic de maltraitance infantile, où ceux-ci avaient plus du double de la proportion de fracture comparativement à leur population d'étude. Cette exclusion a peut-

être joué un rôle dans l'absence d'association puisque les enfants prématurés sont plus à risque de maltraitance.<sup>12</sup>

### **Synthèse critique**

La plupart des études affirment que les enfants prématurés sont plus à risque de fracture osseuse au cours de leur enfance que les enfants nés à terme. Les études démontrent également une plus forte incidence de fracture chez les enfants prématurés.<sup>7,101</sup> La faible densité osseuse et composition minérale,<sup>6,7</sup> le risque de maladie métabolique de os<sup>5,20-22</sup> et une proportion d'enfant ayant subi de la maltraitance infantile plus élevé chez les enfants prématurés sont possiblement mis en causes.<sup>12</sup> Cependant, à notre connaissance, la seule étude récente ayant mesurer l'association entre la prématurité et les fractures orthopédiques n'a pas observé de différence significative entre les enfants prématurés et nés à terme.<sup>85</sup> L'utilisation d'une population peu généralisable et l'exclusion des enfants ayant été maltraités ont par contre potentiellement atténuer ou masquer l'association.

## Cadre conceptuel

Afin de mieux illustrer l'association entre la prématurité et les fractures, la Figure 1 présente le cadre conceptuel de la relation entre la prématurité et le risque de fracture osseuse orthopédique durant l'enfance.

La prématurité est associée avec plusieurs comorbidités de la plupart des systèmes du corps humain.<sup>2</sup> Les études suggèrent que le système squelettique, en ce qui concerne les blessures musculosquelettiques, pourrait également en être affecté dans cette population.<sup>6,7,13</sup> Les enfants nés prématurés pourraient présenter un risque accru de fracture osseuse orthopédique par des médiateurs potentiels dans la relation. Effectivement, la densité et la composition minérale osseuses faibles, les risques de maladie métabolique osseuse et de maltraitance infantile augmentent le risque de fracture.<sup>7,12,21</sup>

Le stress psychosocial durant la grossesse augmente le risque de grossesse prématurée.<sup>9</sup> Des mécanismes comportementaux, infectieux, endocriniens et inflammatoires reliés au stress sont à l'origine de son implication dans la prématurité.<sup>9</sup> D'ailleurs, le stress parental est un facteur de risque de maltraitance infantile.<sup>10,11</sup> Plusieurs facteurs sont responsables d'augmenter le stress parental, dont la responsabilité d'être à charge d'un enfant ayant des besoins particuliers, généralement causé par des complications médicales.<sup>2,26</sup> Les enfants prématurés sont beaucoup plus à risque de comorbidités à la naissance et durant l'enfance que les enfants nés à terme.<sup>2</sup> Cela suggère donc que les enfants prématurés présentent un certain risque de subir de la maltraitance infantile.<sup>12</sup>

Des facteurs de risque communs aux grossesses prématurées et aux fractures osseuses chez l'enfant sont également présents. En effet, c'est notamment le cas pour le sexe de l'enfant,<sup>53,55</sup> l'âge maternel,<sup>56,57</sup> les naissances multiples,<sup>2,57</sup> les habitudes de vie<sup>12,57,59-63</sup> et certaines

morbidités durant la grossesse,<sup>20,64-66</sup> le désavantage socioéconomique et le lieu de résidence,<sup>57,69-72,75-80</sup> ainsi que certaines morbidités infantiles.<sup>8,12,21,81-85</sup> Les variables connues pour ceux-ci ont été contrôlées dans l'étude.

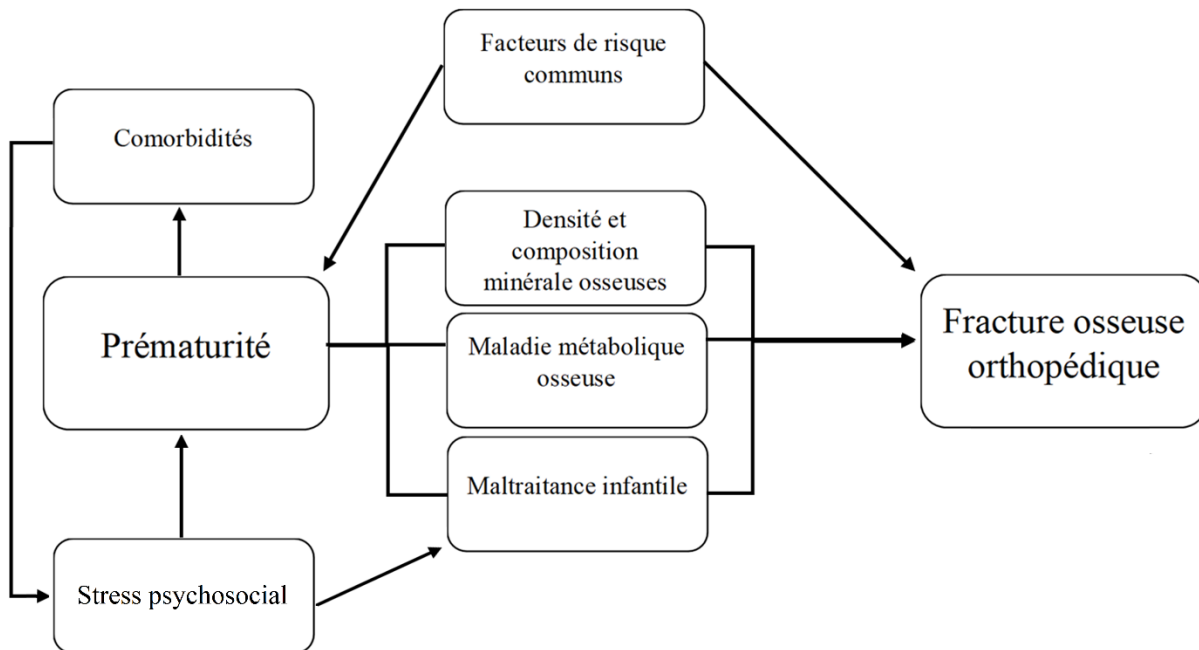


Figure 1. Cadre conceptuel de la relation entre la prématurité et le risque de fracture osseuse orthopédique durant l'enfance

## **OBJECTIF DE L'ÉTUDE**

L'objectif de cette étude était de déterminer s'il existe une relation entre la prématurité et le risque de fracture osseuse orthopédique durant l'enfance sur une large cohorte d'enfants ayant un suivi allant jusqu'à 12 ans.



# MÉTHODES

## Devis d'étude et population

Nous avons analysé une cohorte longitudinale de 788 903 nouveau-nés qui avaient plus de 22 semaines de gestation et qui sont nés dans des hôpitaux du Québec (Canada) entre 2006 et 2016. La cohorte comprenait 51 212 naissances prématurées, définies comme moins de 37 semaines de grossesse. Nous avons extrait des données sur les nouveau-nés à partir du registre de Maintenance et d'Utilisation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière, une base de données administrative contenant tous les résumés des congés d'hôpital du Québec.<sup>102</sup> Le registre comprend des informations sur l'âge gestationnel en semaines complètes, le type de fracture, les codes d'accident, y compris la présence d'agression, jusqu'à 41 diagnostics supplémentaires, la comorbidité liée à la grossesse et les caractéristiques démographiques. Les diagnostics sont codés selon la dixième édition de la Classification internationale des maladies (CIM). Nous avons utilisé les numéros d'assurance-maladie pour suivre les nouveau-nés de la naissance jusqu'à la fin de l'étude, le 31 mars 2018, et avons identifié toutes les hospitalisations pour fracture osseuse.

Nous avons exclu les nouveau-nés dont l'âge gestationnel était manquant ou invalide (0,3%) selon la méthode d'Alexander et al. (Tableau 3).<sup>103</sup> Il s'agit d'une référence indiquant si l'âge gestationnel est valide ou non selon le poids à la naissance du nouveau-né. Nous avons aussi exclu les nouveau-nés sans numéro d'assurance maladie, puisqu'ils ne pouvaient pas être suivis à travers le temps, et les nouveau-nés décédés avant leur congé hospitalier initial (5,8%). Les nouveau-nés avec un diagnostic d'ostéogénèse imparfaite n'ont pas été inclus (0,0%), étant donné le risque très élevé de fracture et de la forte association avec d'autres anomalies osseuses reliée à cette maladie génétique.<sup>104</sup> Nous n'avons également pas inclus les nourrissons qui ont subi une fracture à la naissance (0,6%), car notre objectif était d'évaluer le risque longitudinal de fracture orthopédique au cours du suivi et non pendant la période périnatale. De plus, il n'y

avait aucune d'information sur la nature de la fracture, à savoir si l'obstétricien a provoqué ou non la fracture.

Tableau III. Validité de l'âge gestationnel d'Alexander et al.

Âge gestationnel (semaines)	Poids à la naissance (grammes)
20-21	125-1250
22	125-1375
23	125-1500
24	125-1625
25	250-1750
26	250-2000
27	250-2250
28	250-2500
29	250-2750
30	375-3000
31	375-3250
32	500-3500
33	500-3750
34	750-4000
35	750-4500
36	750-5000
37	1000-5500
≥38	1000-6000

## Exposition

La mesure d'exposition était la prématurité. Nous avons utilisé l'âge gestationnel pour classer les nourrissons comme prématurés (<37 semaines) ou à terme (≥37 semaines). Nous

avons ensuite classé les naissances prématurées dans les catégories extrême (<28 semaines), très (28 à 31 semaines) et modérée (32 à 36 semaines).

Pour éviter de masquer les tendances en utilisant les naissances prématurées sous forme catégorielle, nous avons également analysé l'âge gestationnel en tant que variable continue. Nous avons utilisé des *splines* cubiques restreintes pour modéliser une relation non linéaire entre l'âge gestationnel et le risque de fractures.<sup>105</sup> Nous avons placé des *knots* à 32, 36 et 40 semaines de gestation dans les *splines*. L'emplacement des *knots* a été déterminé en tenant compte de la distribution asymétrique et en considérant des âges gestationnels bas. Nous avons utilisé 40 semaines comme référence pour les comparaisons puisque l'âge gestationnelle était traité en variable continue. La 40<sup>e</sup> semaine de gestation est considérée comme une grossesse complète et présente le moins de risque de problème de santé.<sup>106</sup>

## Issue d'intérêt

Nous avons identifié tous les enfants hospitalisés pour des fractures traumatiques au cours du suivi. Il s'agit de fractures sévères qui ont nécessitées une hospitalisation. Les fractures étaient classées par emplacement anatomique : la tête, l'épaule-tronc-bassin, l'humérus, l'ulna-radius, la main, le fémur et la jambe incluant le pied (Tableau 4). Nous avons également analysé les enfants présentant des fractures multiples par rapport à des fractures uniques. Nous avons aussi identifié les fractures pour lesquelles une agression était documentée. Dans cette étude, nous avons analysé toutes les fractures nécessitant un traitement à l'hôpital, mais nous n'avons pas pris en compte les fractures pathologiques dues au cancer. Nous n'avons pas d'informations sur les fractures qui ne nécessitaient pas d'admission à l'hôpital.

Tableau IV. Classification des fractures et des os fracturés impliqués

Classification des fractures par emplacement anatomique	Os fracturés impliqués
Tête	Crâne, os faciaux
Épaule-tronc-bassin	Épaule : Clavicule, scapula Tronc : Vertèbres cervicales, vertèbres thoraciques, vertèbres lombaires, côtes, sternum Bassin : Sacrum, coccyx, os coxal, pubis, acetabulum
Humérus	Humérus
Ulna-Radius	Ulna, radius
Main	Scaphoïde, lunatum, triquetrum, pisiforme, triquetrum, trapèze, trapézoïde, capitatum, hamatum, métacarpes, phalanges
Fémur	Fémur
Jambe incluant le pied	Jambe : Tibia, fibula, patella Pied : Calcanéus, talus, cuboïde, naviculaire, cunéiformes, métatarses, phalanges

## Variables de contrôle

Nous avons considéré plusieurs covariables comme facteurs de confusion potentiels de l'association entre la prématurité et les fractures, incluant le sexe du nourrisson, l'âge de la mère à la naissance, les naissances multiples, la morbidité liée à la grossesse définie par la prééclampsie ou le diabète gestationnel, le désavantage socioéconomique, et le lieu de résidence. Les comorbidités infantiles associées à une fracture osseuse, notamment l'ostéoporose, une carence en vitamine D, calcium et/ou phosphore, des troubles de la densité et de la structure

osseuse, des cardiopathies congénitales, une cholestase et la dysplasie bronchopulmonaire, ont également été pris en compte. Le Tableau 5 présente la catégorisation des variables de contrôle.

Tableau V. Catégorisation des variables de contrôle

Variables de contrôle	Catégories
Sexe	Mâle, femelle
Âge de la mère à la naissance	<25, 25-34, ≥35 ans
Naissance multiple	Oui, non
Morbidité durant la grossesse	Oui, non
Désavantage socioéconomique	Quintile socioéconomique le plus défavorisé des quartiers en termes de revenu, d'emploi et d'éducation, non défavorisé, inconnu
Lieu de résidence	Rural, urbain, inconnu
Comorbidité infantile	Oui, non

## Analyses statistiques

Nous avons estimé l'incidence des fractures par 10 000 personnes-années avec des intervalles de confiance à 95%. Nous avons utilisé des modèles de régression à risques proportionnels de Cox pour calculer les *hazard ratios* (HR) et des IC à 95% pour mesurer l'association entre la prématurité et le premier événement de fracture, en comparant les enfants prématurés avec ceux nés à terme. L'échelle de temps était le nombre de jours entre la naissance et la fracture, le décès ou la fin de l'étude. La durée maximale du suivi était de 12 ans et la moyenne du suivi était d'environ 6 ans. Nous avons censuré les enfants qui n'avaient jamais été hospitalisés pour des fractures avant la fin de l'étude et avons utilisé la méthode Fine and Gray pour traiter les décès en tant qu'événement concurrent.<sup>107</sup> Il s'agit d'une méthode où les décès ne sont pas traité de la même manière que les censures, utilisant l'incidence cumulative pour créer un modèle particulier à risques proportionnels. Nous avons ajusté les modèles en fonction du sexe, de l'âge maternel à l'accouchement, des naissances multiples, de la morbidité liée à la grossesse, du désavantage socioéconomique, du lieu de résidence et de la comorbidité infantile,

et avons vérifié l'hypothèse d'une interaction avec le temps dans les modèles de risques proportionnels.

Afin de mieux caractériser les différences d'association entre la naissance prématurée et le risque de fracture à différents moments de l'enfance, nous avons stratifié l'analyse en fonction de l'âge à la fracture (<6, 6-17, 18-35,  $\geq 36$  mois). Nous avons également fait une stratification en fonction de l'âge dans les *splines* (<18,  $\geq 18$  mois). Dans l'analyse de sensibilité, nous avons retiré tous les enfants avec des codes d'agression pour déterminer l'impact sur les associations.

Nous avons effectué les analyses à l'aide du logiciel SAS v9.4 et évalué la précision de nos statistiques en utilisant des IC à 95%.

## **Considération éthique**

Le comité d'éthique de la recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) a déterminé qu'un examen éthique n'était pas nécessaire pour cette étude, car les données étaient anonymisées. De plus, un formulaire de consentement fourni par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a été signé en gage de respect de la confidentialité des données.

# RÉSULTATS

## Article scientifique

*Manuscript soumis pour révision à la revue Archives of Disease in Childhood*

28-May-2019

Dear Mr. Michaud:

A manuscript titled Preterm birth and the future risk of orthopedic fracture (archdischild-2019-317642) has been submitted by Mr. Jonathan Michaud to Archives of Disease in Childhood.

You are listed as a co-author for the above manuscript. The online peer-review system, ScholarOne Manuscripts, automatically creates a user account for you.

The data you provide to us will be processed in accordance with our privacy notice <https://www.bmj.com/company/your-privacy/>.


Please note however that by signing up as an author, your information will also be added to our database as a potential peer reviewer. If you do not want to also be considered as a reviewer please let us know by replying to this email.

Your log in details are as follows:

Site URL: <https://mc.manuscriptcentral.com/adc>

USER ID: [jonathan.c.michaud@umontreal.ca](mailto:jonathan.c.michaud@umontreal.ca)

PASSWORD: For security reasons your password is not contained in this email. To set your password click the link below.

  
You can use the above USER ID and PASSWORD (once set) to log in to the site and check the status of papers you have authored/co-authored. Please log in to <https://mc.manuscriptcentral.com/adc> to update your account information via the edit account tab at the top right.

Thank you for your participation.

Sincerely,

Archives of Disease in Childhood Editorial Office

## **Preterm birth and the future risk of orthopedic fracture**

Jonathan Michaud MSc,<sup>1-3</sup> Thuy Mai Luu MD MSc FRCPC,<sup>4</sup> John C. LeBlanc MD MSc FRCPC,<sup>5</sup> Jessica Healy-Profitós MPH,<sup>2,3</sup> Aimina Ayoub MSc,<sup>2,3</sup> Nathalie Auger MD MSc FRCPC<sup>1-3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Social and Preventive Medicine, University of Montreal, Montreal, Canada

<sup>2</sup>University of Montreal Hospital Research Centre, Montreal, Canada

<sup>3</sup>Institut national de santé publique du Québec, Montreal, Canada

<sup>4</sup>Department of Pediatrics, Sainte-Justine Hospital Centre, University of Montreal, Montreal, Canada

<sup>5</sup>Departments of Pediatrics, Psychiatry, and Community Health and Epidemiology, Dalhousie University, Halifax, Canada

\*Correspondence: Dr. Nathalie Auger, 190 Cremazie Blvd E, Montreal, Quebec H2P 1E2, Canada. Tel: +1.514.864.1600 ext 3717; fax: +1.514.864.1616. E-mail: [nathalie.auger@inspq.qc.ca](mailto:nathalie.auger@inspq.qc.ca)

Counts: Abstract 247, Manuscript 2476, References 29, Tables 3, Figures 2, Supplemental material 1



## **ABSTRACT**

**Objective:** Preterm birth occurs during a critical period of bone mineralization. We assessed whether preterm birth translates into a higher risk of orthopedic fracture in childhood.

**Methods:** We conducted a retrospective cohort study of 788,903 infants born between 2006 and 2016 in Quebec, Canada, including 5,436,400 person-years of follow-up. We distinguished preterm (<37 weeks) and term ( $\geq$ 37 weeks) infants and identified future hospitalizations for bone fractures that required operative treatment before 2018. We calculated incidence rates and estimated hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) for the association of prematurity with fractures using Cox regression models adjusted for infant characteristics. We determined if the risk of fracture varied by the child's age.

**Results:** There were 51,212 preterm infants in this study (6.5%). The incidence of fracture was 17.9 per 10,000 person-years in preterm children and 15.3 per 10,000 person-years in term children. Compared with term, preterm children had 1.08 times the risk of fracture during follow-up (95% CI 0.99-1.18). Associations were stronger for femur (HR 1.27, 95% CI 1.01-1.60) and assault-related fractures (HR 2.27, 95% CI 1.37-3.76). Associations also varied with age, with preterm children having 2 times the risk of femur fracture between 6 and 17 months of age (HR 2.20, 95% CI 1.45-3.35), but no association thereafter.

**Conclusion:** Preterm birth is associated with an increased risk of certain bone fractures and assault-related fractures before 18 months of age. Families of preterm children may benefit from counselling and support for fracture prevention during early childhood.

**Keywords:** Orthopedics; Fractures, Bone; Gestational age; Hospitalization; Premature birth

## INTRODUCTION

Fractures are among the most frequent injuries in children, accounting for 58% of trauma-related hospitalizations in this population [1]. Identifying targets for prevention is challenging, as the determinants of pediatric fractures are poorly understood. Known risk factors such as small bone size, low mineral content, poor nutrition, and genetics explain only a fraction of cases [2]. Preterm birth has the potential to be an important risk factor for fracture, as approximately 80% of bone mineralization occurs in the third trimester of pregnancy [3]. There is some evidence that children born preterm have lower bone mineral content and density at 5-9 years of age than those born at term [4]. The impact of prematurity on risk of childhood fracture is however poorly understood, despite evidence that preterm birth interrupts the development of most body systems [5].

Previous studies indicate that preterm birth increases the risk of fractures in infancy due to metabolic bone disease of prematurity [6,7]. Whether preterm infants are at risk of fractures beyond the first six months of life is less clear. Some data suggest that infants born <32 weeks' gestation with very low birth weight are more prone to fractures due to lower bone mineral content and density in childhood [4,8]. More recent research, however, suggests that preterm birth may not be associated with fractures in the first 5 years of childhood, but the data exclude patients with non-accidental fractures [9]. Child maltreatment is an important cause of fractures, especially in early childhood [10,11]. Prematurity may predispose infants to maltreatment [12], as preterm children frequently have morbidities requiring special care which increase parental stress [5]. We sought to determine the relationship between

prematurity and risk of orthopedic fracture in childhood using a large population-based cohort of infants.

## **METHODS**

### **Study design and population**

We analyzed a longitudinal cohort of 788,903 neonates born >22 weeks' gestation in hospitals of Quebec, Canada between 2006 and 2016. The cohort included 51,212 preterm births defined as <37 weeks' gestation. We extracted data on the newborns from the Maintenance and Use of Data for the Study of Hospital Clientele registry, an administrative database containing all hospital discharge abstracts for Quebec [13]. The registry includes information on gestational age in completed weeks, type of fracture, accident codes including the presence of assault, up to 41 additional diagnoses, pregnancy comorbidity, and demographic characteristics. Diagnoses are coded using the tenth edition of the International Classification of Diseases. We used health insurance numbers to follow the newborns from birth until the end of the study on March 31, 2018, and identified all hospitalizations for bone fractures.

We excluded newborns with missing or invalid gestational age using the Alexander method [14]. We also excluded newborns without health insurance numbers who could not be followed through time, and newborns who died before discharge or were diagnosed with osteogenesis imperfecta, a genetic disorder known to cause fractures [15]. We did not include infants who had fractures at the initial birth hospitalization, because our goal was to assess the longitudinal risk of fracture during follow-up, not during the perinatal period.

## **Preterm birth**

The main exposure measure was preterm birth. We used gestational age to classify infants as preterm (<37 weeks) or term ( $\geq$ 37 weeks). We further classified preterm birth as extreme (<28 weeks), very (28 to 31 weeks), and moderate (32 to 36 weeks). In Quebec, gestational age is determined by ultrasound in the first or second trimester.

To avoid masking trends by use of aggregate categories of preterm birth, we also analyzed gestational age as a continuous variable. We used restricted cubic splines to model a smooth nonlinear relationship between gestational age and fracture outcomes [16]. We placed knots at 32, 36, and 40 weeks' gestation in the splines, and used 40 weeks as the reference for the comparisons.

## **Fractures**

We identified all children hospitalized for traumatic fractures during follow-up (Table S1). Fractures were organized by anatomical location, including head, shoulder-trunk-pelvis, humerus, ulna-radius, hand, femur, and lower leg-foot. We also analyzed children who presented with multiple versus single fractures, and identified fractures where assault was documented. In this study, we analyzed all fractures requiring treatment in hospital, but did not consider pathologic fractures due to cancer. We did not have information on fractures that did not require admission.

## **Covariates**

We considered several covariates as potential confounders of the association between prematurity and fractures, including infant sex (male, female) [9], maternal age at delivery (<25, 25-34, ≥35 years) [17], multiple birth (yes, no) [17], pregnancy morbidity defined as preeclampsia or gestational diabetes (yes, no; Table S1) [18,19], socioeconomic disadvantage (most socioeconomically deprived quintile of neighbourhoods for income, employment, and education, not deprived, unknown) [1], and place of residence (rural, urban, unknown) [1]. We accounted for infant comorbidities known to be associated with bone fracture, including osteoporosis [2], vitamin D, calcium and phosphorus deficiency [6], disorders of bone density and structure [20], congenital heart defects [21], cholestasis [9], and bronchopulmonary dysplasia (Table S1) [15].

### **Data analysis**

We estimated the incidence of fractures per 10,000 person-years with 95% confidence intervals (CI). We used Cox proportional hazards regression models to calculate hazard ratios (HR) and 95% CIs for the association of preterm birth with the first fracture event, comparing preterm with term newborns. The time scale was the number of days from birth to fracture, death, or end of study. We censored children who were never hospitalized for fractures before the study end, and used the Fine and Gray method to handle deaths as a competing event [22]. We adjusted the models for sex, maternal age at delivery, multiple birth, pregnancy morbidity, socioeconomic disadvantage, place of residence, and infant comorbidity, and verified the proportional hazards assumption through time interaction terms.

To further characterize differences in the association between preterm birth and risk of fracture at different points in childhood, we stratified the analysis by age at fracture (<6, 6-17, 18-35,  $\geq 36$  months). In sensitivity analysis, we removed all children with codes for assault to determine the impact on associations.

We performed the analyses using SAS v9.4 software and assessed the precision of our statistics using 95% CIs. The institutional review board of the University of Montreal Hospital Centre determined that ethical review was not needed for this study as the data were anonymized.

## **RESULTS**

There were 788,903 children in this study, including 51,212 (6.5%) born preterm (Table 1). A total of 8,424 children were hospitalized for fractures during 5,432,318 person-years of follow-up. The incidence of fractures was higher in preterm children (17.9 per 10,000 person-years) than in term children (15.3 per 10,000 person-years). The incidence was highest among children born at 32-36 weeks' gestation, with 18.1 fracture hospitalizations per 10,000 person-years, compared with 16.1 at 28-31 weeks and 17.1 at <28 weeks.

Compared with term, preterm children had a higher incidence of most types of fracture except ulna-radius (Table 2). In adjusted regression models, preterm birth was associated with an increased risk of femur (HR 1.27, 95% CI 1.01-1.60) and assault-related fractures (HR 2.27, 95% CI 1.37-3.76). Risks also appeared to be elevated for shoulder-trunk-pelvis and hand fractures, although associations were not statistically significant.

When stratified by age at fracture, associations tended to be stronger among younger children (Table 3). Compared with term infants, preterm infants had 1.47 times the risk of any fracture before 6 months (95% CI 1.15-1.89) and 1.29 times the risk of any fracture between 6 and 17 months (95% CI 1.01-1.64). An interaction term between gestational age and age at fracture was statistically significant ( $p=0.001$ ). Before 6 months, preterm birth was associated with 2.40 times the risk of humerus fracture (95% CI 1.09-5.30), 5.18 times the risk of ulna-radius fracture (95% CI 2.13-12.58), and 2.64 times the risk of assault-related fracture (95% CI 1.42-4.90). Between 6 and 17 months, preterm birth was associated with 2.20 times the risk of femur fracture (95% CI 1.45-3.35). Preterm birth was not significantly associated with the risk of any fracture type in children aged  $\geq 18$  months.

When analyzed as a *continuous* exposure, lower gestational age was associated with higher risk of several fracture outcomes, especially shoulder-trunk-pelvis, femur, and assault-related fractures (Figure 1). Compared with 40 weeks, infants born at 33 weeks' gestation had 1.89 times the risk of shoulder-trunk-pelvis (95% CI 1.26-2.83), 1.30 times the risk of femur (95% CI 1.03-1.64), and 2.37 times the risk of assault-related fractures (95% CI 1.37-4.09). Preterm birth was also associated with head, hand, and multiple fractures, although these associations were weaker.

Stratification by age revealed that preterm birth was predominantly associated with fractures before 18 months of age (Figure 2). Relative to 40 weeks, birth at 33 weeks' gestation was associated with 2.18 times the risk of shoulder-trunk-pelvis (95% CI 1.21-3.93), 1.63 times the risk of femur (95% CI 1.07-2.48), and 2.42 times the risk of assault-related fractures (95% CI

1.31-4.46) before 18 months of age. In sensitivity analysis excluding assaults, associations between preterm birth and fractures remained relatively stable or were slightly attenuated.

## **DISCUSSION**

In this study of 788,903 newborns with 5,432,318 person-years of follow-up, preterm birth was associated with the future risk of fracture during early childhood. Using a measure of gestational age on the continuous scale, we found that preterm birth was significantly associated with the risk of femur, shoulder-trunk-pelvis, and assault-related fractures, especially before 18 months of age. Preterm birth was not associated with fractures in older children. Although metabolic bone disease may have contributed to some of the associations before 6 months, we cannot rule out the possibility that some were due to assault. Our results suggest that the increased fracture risk in preterm children is not completely explained by metabolic bone disturbances, and that child maltreatment may be an important component, warranting enhanced preventive measures following neonatal discharge.

Metabolic bone disease of prematurity, or osteopenia of prematurity, is relatively common in preterm infants [7,18]. In a retrospective study of 230 infants born <30 weeks' gestation, 30.9% developed radiological evidence of metabolic bone disease [7]. While the exact pathology of metabolic bone disease of prematurity remains to be established, very preterm infants frequently suffer from calcium and phosphate deficiency [3,18]. Metabolic bone disease primarily affects infants born <27 weeks' gestation who miss out on the critical period of bone mineralization [3], resulting in an increased risk of fractures, particularly of the ribs [7]. Studies suggest that risk factors for metabolic bone disease are associated with up to 16



times the chance of rib and long bone fractures before six months of age [6]. It is thought that the risk of fracture disappears at around six months of age once a critical bone mass is reached [6,20]. Our results confirm that preterm birth is associated with an elevated risk of fractures before six months. However, the risk persisted past this time point and was stronger in moderate to late preterm infants, suggesting that pathways beyond metabolic bone disease may be involved.

The association of preterm birth with fractures beyond the first six months of life is poorly understood due to the paucity of research [4,9]. One study found that fractures were more common at 5 to 9 years of age in 20 preterm children who weighed <1,500 g at birth, compared with 15 term children [4]. Three of the preterm children had forearm fractures from accidental falls whereas no children in the term group had fractures. In contrast, a retrospective cohort study of 65,938 infants born at U.S. military treatment facilities found no association between preterm birth and risk of fracture before five years of age [9]. The investigators, however, excluded infants with ICD codes for child maltreatment, which eliminated around half of children who ever had fractures [9]. Exclusion of these children may explain the difference with our results, and reinforces the possibility that the increased fracture risk before 18 months is potentially more related to the child's psychosocial environment than to inadequate bone mineralization.

Bone fractures are relatively rare in infancy [11,23], and many cases are thought to be non-accidental [24]. Nearly 80% of fractures due to child maltreatment occur before 18 months of age [15]. Accidental fractures due to falls can occur before 18 months [24], but are still

suspicious for maltreatment [15], as children within this age range do not normally fall with enough energy to cause fracture [24]. Certain fracture sites are also more suggestive of maltreatment. In a systematic review of different fracture types, 71% of rib fractures and 28 to 43% of femur fractures were thought to be abuse-related [11]. Multiple fractures were also much more commonly seen in abused children [11]. In our study, some of the stronger associations for children under 18 months of age were for multiple fractures, fractures of the shoulder-trunk-pelvis and femur, and assault-related fractures.

Preterm infants may be at risk of child maltreatment for several reasons. Risk factors for preterm birth, such as low maternal education, stress, and drug use [25–27], are linked with an increased risk of child maltreatment [10,28]. Preterm children are more likely than term children to have special needs [5], and may have poorly regulated behaviors or difficult temperament making interactions challenging [5,29]. Risk of maltreatment may be greater if there is low parental attachment in conjunction with risk factors such as low socioeconomic status [12].

This study has some limitations. We did not have data on prescription medications. Some medications, such as diuretics and steroids, are commonly used for diseases linked with prematurity and are associated with risk of bone fracture [15]. We did not have complete information on maternal characteristics, such as smoking and alcohol intake that may be linked with both prematurity and bone fractures. We had information on gestational age in completed weeks, and could not determine the exact number of days of gestation at birth. Extremely preterm infants frequently require hospital stays of several months before discharge

and may not have the same risk of intentional injuries as term infants who are usually discharged a few days after birth. This problem may weaken the association between prematurity, chance of maltreatment, and fracture risk. Also, child maltreatment is probably underreported in our data, although this is unlikely to vary with gestational age. In cases of severe maltreatment, children may not be taken to hospital for care [15]. The findings of this study generalize to a population of Canadian children, but associations may differ in other study settings.

In this study, we found an association between preterm birth and fracture in the first 18 months of life, but no significant relationship thereafter. The associations were stronger for assault-related fractures and varied by site. Overall, the findings suggest that metabolic bone disorders do not account for a substantial proportion of fractures among preterm infants, and that psychosocial factors may be more important. The possibility that preterm children and their parents may benefit from counselling or early social interventions should be explored in future fracture prevention studies.

**Acknowledgements:** None.

**Contributors:** JM, JHP, AA, and NA conceived and designed the study. JM analyzed the data, with input from JHP, AA, and NA. TML and JCL helped interpret the results. JM drafted the manuscript with help of JHP and NA. TML, JCL, and AA revised it for important intellectual content.

**Funding:** This study was supported by Canadian Institutes of Health Research [PJT-162300] and the Fonds de recherche du Québec-Santé [34695]. Funders did not play a role in the study.

**Competing interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Patient consent for publication:** Data used in this study were de-identified, and informed consent was not required.

**Ethics approval:** This study complied with Tri-Council Policy requirements for research in Canada. The institutional review board of the University of Montreal Hospital Centre waived ethics review.

**Provenance and peer review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Data sharing statement:** No additional data.

**Licence statement:** I, the Submitting Author has the right to grant and does grant on behalf of all authors of the Work (as defined in the below author licence), an exclusive licence and/or a non-exclusive licence for contributions from authors who are: i) UK Crown employees; ii) where BMJ has agreed a CC-BY licence shall apply, and/or iii) in accordance with the terms applicable for US Federal Government officers or employees acting as part of their official duties; on a worldwide, perpetual, irrevocable, royalty-free basis to BMJ Publishing Group Ltd (“BMJ”) its licensees and where the relevant Journal is co-owned by BMJ to the co-owners of the Journal, to publish the Work in Archives of Disease in Childhood and any other BMJ products and to exploit all rights, as set out in our licence.

The Submitting Author accepts and understands that any supply made under these terms is made by BMJ to the Submitting Author unless you are acting as an employee on behalf of your employer or a postgraduate student of an affiliated institution which is paying any applicable article publishing charge (“APC”) for Open Access articles. Where the Submitting Author wishes to make the Work available on an Open Access basis (and intends to pay the relevant APC), the terms of reuse of such Open Access shall be governed by a Creative Commons licence – details of these licences and which Creative Commons licence will apply to this Work are set out in our licence referred to above.

**What is already known on this topic**

- Preterm children have lower bone mineral density.
- Metabolic bone disease of prematurity can contribute to fractures the first six months of life.

**What this study adds**

- Preterm birth is associated with childhood fracture before 18 months of age.
- Associations are stronger for shoulder-trunk-pelvis, femur and assault-related fractures.
- The findings suggest that psychosocial factors could be implicated in the relationship between preterm birth and fracture in early childhood.

## REFERENCES

1. Guice KS, Cassidy LD, Oldham KT. Traumatic injury and children: a national assessment. *J Trauma* 2007;63:S68-80; discussion S81-86. doi:10.1097/TA.0b013e31815acbb6
2. Goulding A. Risk factors for fractures in normally active children and adolescents. *Med Sport Sci* 2007;51:102–20. doi:10.1159/000103007
3. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; May 11. pii:fetalneonatal-2018-316330. doi:10.1136/archdischild-2018-316330 [epub ahead of print]
4. Chan GM, Armstrong C, Moyer-Mileur L, et al. Growth and bone mineralization in children born prematurely. *J Perinatol* 2008;28:619–23. doi:10.1038/jp.2008.59
5. Behrman RE, Butler AS, Institute of Medicine, editors. *Preterm birth: causes, consequences, and prevention*. Washington, DC: National Academies Press 2007.
6. Högberg U, Andersson J, Högberg G, et al. Metabolic bone disease risk factors strongly contributing to long bone and rib fractures during early infancy: A population register study. *PLoS ONE* 2018;13:e0208033. doi:10.1371/journal.pone.0208033
7. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. *J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:982–90. doi:10.1177/0148607113499590
8. Balasuriya CND, Evensen KAI, Mosti MP, et al. Peak bone mass and bone microarchitecture in adults born with low birth weight preterm or at term: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:2491–500. doi:10.1210/jc.2016-3827

9. Wagner K, Wagner S, Susi A, et al. Prematurity does not increase early childhood fracture risk. *J Pediatr* 2019;207:148-153. doi:10.1016/j.jpeds.2018.11.017
10. Palusci VJ. Risk factors and services for child maltreatment among infants and young children. *Children and Youth Services Review* 2011;33:1374–82. doi:10.1016/j.chilyouth.2011.04.025
11. Kemp AM, Dunstan F, Harrison S, et al. Patterns of skeletal fractures in child abuse: systematic review. *BMJ* 2008;337: a1518. doi:10.1136/bmj.a1518
12. Puls HT, Anderst JD, Bettenhausen JL, et al. Newborn risk factors for subsequent physical abuse hospitalizations. *Pediatrics* 2019;143:e20182108. doi:10.1542/peds.2018-2108
13. Ministry of Health and Social Services. Med-echo system normative framework—maintenance and use of data for the study of hospital clientele. Government of Quebec, Quebec 2017.
14. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, et al. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996;87:163–8. doi:10.1016/0029-7844(95)00386-X
15. Flaherty EG, Perez-Rossello JM, Levine MA, et al. Evaluating children with fractures for child physical abuse. *Pediatrics* 2014;133:e477-489. doi:10.1542/peds.2013-3793
16. Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med* 1989;8:551–61.
17. Baker R, Orton E, Tata LJ, et al. Risk factors for long-bone fractures in children up to 5 years of age: a nested case–control study. *Arch Dis Child* 2015;100:432–7. doi:10.1136/archdischild-2013-305715
18. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol* 2014;1:85–91. doi:10.1016/j.jcte.2014.06.004



19. ElSORI DH, Hammoud MS. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *J Steroid Biochem Mol Bio* 2018;175:195–9. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.01.023
20. Rauch F, Schoenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F82-85.
21. Heo JH, Rascati KL, Lopez KN, et al. Increased fracture risk with furosemide use in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 2018;199:92-98.e10. doi:10.1016/j.jpeds.2018.03.077
22. Gray RJ, Fine Jason P. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496–509. doi:10.1080/01621459.1999.10474144
23. Taitz J, Moran K, O’Meara M. Long bone fractures in children under 3 years of age: is abuse being missed in emergency department presentations? *J Paediatr Child Health* 2004;40:170–4.
24. Agran PF, Anderson C, Winn D, et al. Rates of pediatric injuries by 3-month intervals for children 0 to 3 years of age. *Pediatrics* 2003;111:e683-692.
25. Morgen CS, Bjørk C, Andersen PK, et al. Socioeconomic position and the risk of preterm birth—a study within the Danish National Birth Cohort. *Int J Epidemiol* 2008;37:1109–20. doi:10.1093/ije/dyn112
26. Shapiro GD, Fraser WD, Frasch MG, et al. Psychosocial stress in pregnancy and preterm birth: associations and mechanisms. *J Perinat Med* 2013;41:631–45. doi:10.1515/jpm-2012-0295
27. Gouin K, Murphy K, Shah PS, et al. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:340.e1-12. doi:10.1016/j.ajog.2010.11.013

28. Dubowitz H, Kim J, Black MM, et al. Identifying children at high risk for a child maltreatment report. *Child Abuse Negl* 2011;35:96–104. doi:10.1016/j.chiabu.2010.09.003
29. Halpern LF, Brand KL, Malone AF. Parenting stress in mothers of very-low-birth-weight (VLBW) and full-term infants: a function of infant behavioral characteristics and child-rearing attitudes. *J Pediatr Psychol* 2001;26:93–104. doi:10.1093/jpepsy/26.2.93

**Table 1** Incidence of bone fracture according to characteristics of children

	No. infants	No. fractures	Person-years	Fracture incidence per 10,000 person-years (95% confidence interval)
Preterm birth, weeks				
<37	51,212	630	352,103	17.9 (16.5-19.3)
≥37	737,691	7,794	5,080,215	15.3 (15.0-15.7)
Severity of preterm birth, weeks				
<28	1,621	19	11,115	17.1 (10.9-26.8)
28-31	4,009	44	27,319	16.1 (12.0-21.6)
32-36	45,582	567	313,670	18.1 (16.6-19.6)
Infant sex				
Male	404,655	4,770	2,785,347	17.1 (16.6-17.6)
Female	384,248	3,654	2,646,972	13.8 (13.4-14.3)
Maternal age, years				
<25	126,346	1,700	893,187	19.0 (18.1-20.0)
25-34	527,727	5,565	3,652,213	15.2 (14.8-15.6)
≥35	134,830	1,159	886,918	13.1 (12.3-13.8)
Multiple birth				
Yes	12,506	166	82,619	20.1 (17.3-23.4)
No	776,397	8,258	5,349,699	15.4 (15.1-15.8)
Pregnancy comorbidity*				
Yes	91,068	899	587,288	15.3 (14.3-16.3)
No	697,835	7,525	4,845,030	15.5 (15.2-15.9)
Socioeconomic disadvantage				
Yes	156,050	1,794	1,072,008	16.7 (16.0-17.5)
No	602,380	6,372	4,178,270	15.3 (14.9-15.6)
Place of residence				
Rural	144,994	2,062	1,005,596	20.5 (19.6-21.4)
Urban	630,034	6,259	4,352,646	14.4 (14.0-14.7)
Infant comorbidity†				
Yes	13,652	231	90,548	25.5 (22.4-29.0)
No	775,251	8,193	5,341,770	15.3 (15.0-15.7)
Total	788,903	8,424	5,432,318	15.5 (15.2-15.8)

\*Preeclampsia or gestational diabetes

†Osteoporosis, vitamin D, calcium, and phosphorus deficiency, disorders of bone density and structure, and congenital heart defects

**Table 2** Association of preterm birth with risk of bone fracture in childhood

	Preterm <37 gestational weeks		Term ≥37 gestational weeks		Hazard ratio (95% confidence interval)*	
	No. fractures	Fracture incidence per 10,000 person-years (95% CI)	No. fractures	Fracture incidence per 10,000 person-years (95% CI)	Unadjusted	Adjusted†
Any fracture	630	17.9 (16.5-19.3)	7,794	15.3 (15.0-15.7)	1.17 (1.07-1.26)	1.08 (0.99-1.18)
Head	155	4.4 (3.7-5.1)	1,806	3.5 (3.4-3.7)	1.24 (1.05-1.46)	1.12 (0.94-1.33)
Shoulder-trunk-pelvis	34	1.0 (0.7-1.3)	236	0.5 (0.4-0.5)	2.08 (1.45-2.97)	1.51 (0.99-2.31)
Humerus	165	4.7 (4.0-5.4)	2,245	4.4 (4.2-4.6)	1.06 (0.90-1.24)	1.03 (0.88-1.22)
Ulna-Radius	146	4.1 (3.5-4.8)	2,136	4.2 (4.0-4.4)	0.98 (0.83-1.16)	0.95 (0.79-1.13)
Hand	29	0.8 (0.6-1.2)	301	0.6 (0.5-0.7)	1.38 (0.95-2.03)	1.31 (0.89-1.94)
Femur	95	2.7 (2.2-3.3)	889	1.7 (1.6-1.9)	1.54 (1.25-1.90)	1.27 (1.01-1.60)
Lower leg-foot	42	1.2 (0.9-1.6)	564	1.1 (1.0-1.2)	1.07 (0.78-1.46)	1.01 (0.73-1.40)
Multiple fractures	30	0.8 (0.6-1.2)	365	0.7 (0.6-0.8)	1.18 (0.82-1.72)	0.99 (0.67-1.46)
Single fracture	603	17.1 (15.8-18.5)	7,450	14.7 (14.3-15.0)	1.17 (1.07-1.27)	1.09 (1.00-1.19)
Assault-related fracture	24	0.7 (0.5-1.0)	127	0.2 (0.2-0.3)	2.72 (1.76-4.21)	2.27 (1.37-3.76)
Fracture without assault	608	17.3 (15.9-18.7)	7,682	15.1 (14.8-15.5)	1.14 (1.05-1.24)	1.06 (0.97-1.15)

CI = Confidence interval

\*Hazard ratio for preterm vs. term

†Adjusted for sex, maternal age at delivery, multiple birth, pregnancy morbidity,

socioeconomic disadvantage, place of residence, and infant comorbidity

**Table 3** Association of preterm birth with risk of bone fracture by age

	Hazard ratio (95% confidence interval)*			
	<6 months	6-17 months	18-35 months	≥36 months
Any fracture	1.47 (1.15-1.89)	1.29 (1.01-1.64)	1.12 (0.90-1.39)	0.98 (0.88-1.09)
Head	1.32 (0.98-1.77)	0.96 (0.67-1.39)	1.16 (0.73-1.84)	1.06 (0.78-1.45)
Shoulder-trunk-pelvis	1.62 (0.71-3.68)	1.69 (0.71-4.00)	0.92 (0.22-3.82)	1.56 (0.82-2.96)
Humerus	2.40 (1.09-5.30)	1.07 (0.39-2.93)	1.30 (0.82-2.04)	0.96 (0.80-1.15)
Ulna-Radius	5.18 (2.13-12.58)	1.64 (0.57-4.74)	1.09 (0.58-2.04)	0.84 (0.69-1.03)
Hand	6.14 (0.61-61.80)	1.73 (0.42-7.20)	1.21 (0.44-3.27)	1.26 (0.80-1.97)
Femur	1.51 (0.70-3.26)	2.20 (1.45-3.35)	1.14 (0.78-1.66)	0.87 (0.54-1.38)
Lower leg-foot	1.69 (0.56-5.12)	0.76 (0.32-1.80)	0.40 (0.12-1.32)	1.21 (0.82-1.79)
Multiple fractures	1.78 (0.81-3.90)	1.37 (0.53-3.56)	-	0.70 (0.40-1.24)
Single fracture	1.43 (1.10-1.86)	1.30 (1.02-1.66)	1.15 (0.93-1.44)	0.99 (0.88-1.11)
Assault-related fracture	2.64 (1.42-4.90)	1.75 (0.56-5.48)	1.30 (0.24-7.02)	2.27 (0.31-16.66)
Fracture without assault	1.30 (0.99-1.71)	1.28 (1.01-1.64)	1.11 (0.89-1.39)	0.98 (0.87-1.09)

\*Hazard ratio for preterm vs. term, adjusted for sex, maternal age at birth, multiple birth,

pregnancy morbidity, socioeconomic disadvantage, place of residence, and infant comorbidity

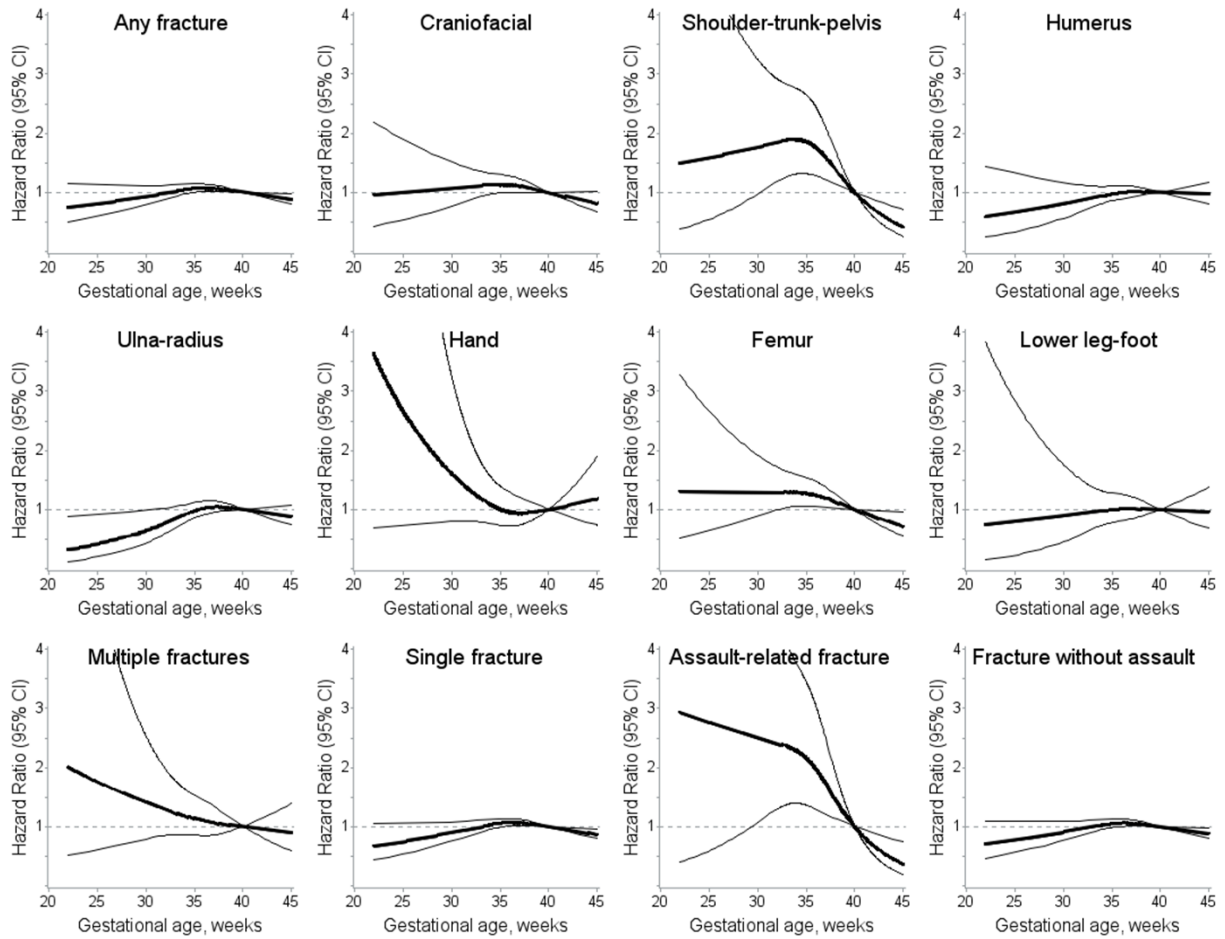
## FIGURE LEGENDS

**Figure 1** Association of gestational age with risk of bone fracture by site \*

\*Hazard ratios are relative to 40 weeks' gestation, and are adjusted for sex, maternal age at birth, multiple birth, pregnancy morbidity, socioeconomic disadvantage, place of residence, and infant comorbidity.

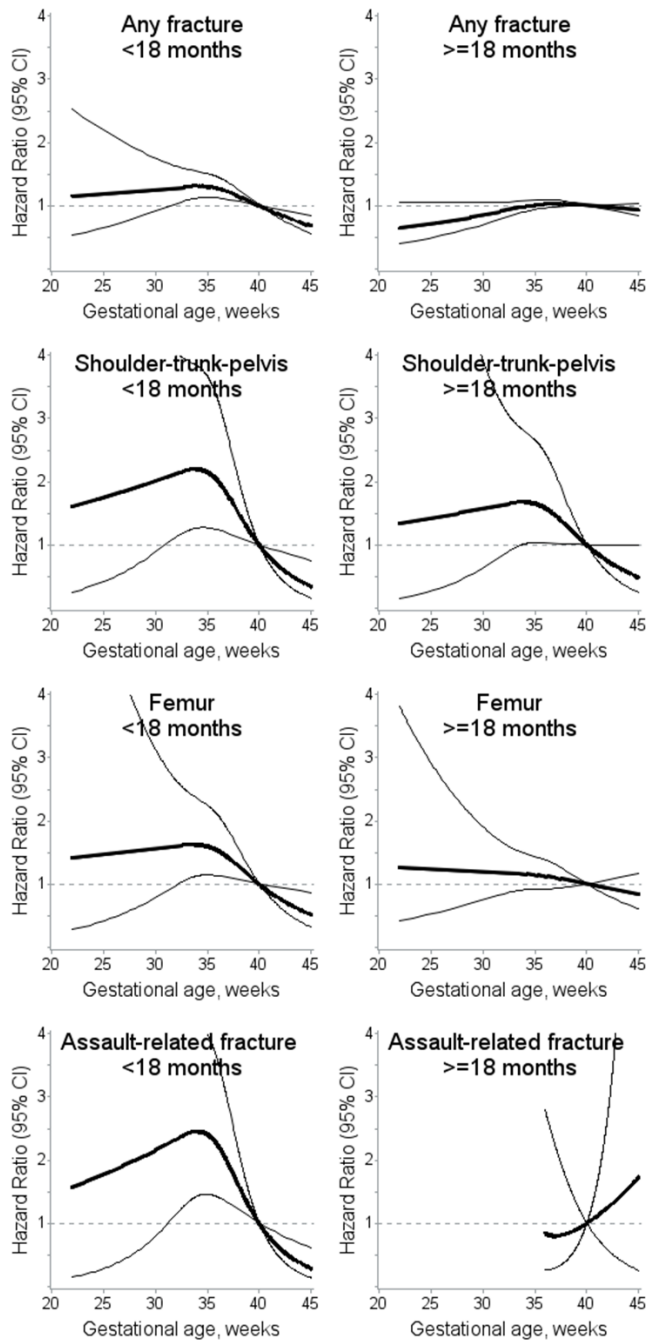
**Figure 2** Association of gestational age with risk of bone fracture before and after 18 months of age \*

\*Hazard ratios are relative to 40 weeks' gestation, and are adjusted for sex, maternal age at delivery, multiple birth, pregnancy morbidity, socioeconomic disadvantage, place of residence, and infant comorbidity.



**Figure 1** Association of gestational age with risk of bone fracture by site\*

\*Hazard ratios are relative to 40 weeks' gestation, and are adjusted for sex, maternal age at birth, multiple birth, pregnancy morbidity, socioeconomic disadvantage, place of residence, and infant comorbidity.



**Figure 2** Association of gestational age with risk of bone fracture before and after 18 months of age\*

\*Hazard ratios are relative to 40 weeks' gestation, and are adjusted for sex, maternal age at delivery, multiple birth, pregnancy morbidity, socioeconomic disadvantage, place of residence, and infant comorbidity.



**Table S1** International Classification of Diseases codes for bone fracture and pregnancy and infant comorbidities

	<u>International Classification of Diseases, tenth revision</u>
Fracture	
Any	S02, S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92, T02, T08, T10, T12, T14.2
Head	S02, T02.0
Shoulder-trunk-pelvis	S12, S22, S32, S42.0, S42.1, S42.7-S42.9, T02.0, T02.1, T02.7, T08
Humerus	S42.2-S42.4
Ulna-radius	S52
Hand	S62
Femur	S72
Lower leg-foot	S82, S92
Multiple fractures	S02.7, S12.7, S22.1, S22.4, S32.7, S42.7, S52.7, S62.4, S62.7, S72.7, S82.7, S92.7, T02, or 2 or more codes from the sections above
Assault-related fracture	X85-Y09 and one or more codes from the sections above
Pregnancy comorbidity	
Preeclampsia	O11, O13-O15
Gestational diabetes	O24.8
Infant comorbidity	
Osteoporosis	M80.2, M80.5-M80.9, M81.2, M81.5-M81.9, M82
Vitamin D, calcium and/or phosphorus deficiency or disorder	E55, E58, E83.3, E83.5
Bone density and structure disorders	M85.8, M85.9
Congenital heart defects	Q20-Q24, Q25.1-Q26.4, Q26.8, Q26.9, Q89.3
Cholestasis	K71.0
Bronchopulmonary dysplasia	P27.1

# DISCUSSION GÉNÉRALE

Cette étude visait à déterminer s'il existe une relation entre la prématurité et le risque de fracture osseuse orthopédique durant l'enfance. Ce chapitre traitera des résultats saillants de l'étude et de leur signification, les forces, les limites et les sources de biais possibles, ainsi que les implications en santé publique des résultats de l'étude.

## Résultats saillants et signification

Les résultats de cette étude indiquent qu'il y a une association entre la prématurité et le risque de fracture osseuse orthopédique durant l'enfance. Il y a une association significative de fracture de l'épaule-tronc-bassin, du fémur et de fracture reliée à une agression au cours de l'enfance. Lorsque les analyses étaient stratifiées par âge, les résultats démontrent plusieurs associations significatives, mais seulement avant 18 mois. Il n'y avait aucune association après l'âge de 18 mois.

Les résultats suggèrent que la maladie métabolique des os ne serait pas entièrement responsable de l'association entre la prématurité et le risque de fracture osseuse. Effectivement, le risque de fracture est uniquement présent durant les 6 premiers mois de vie chez les enfants atteints de maladie métabolique des os.<sup>21,22</sup> Cependant, les résultats de l'étude démontrent que le risque de fracture perdure après cette période. De plus, la maladie métabolique des os affecte principalement les enfants extrêmement prématurés.<sup>5,20</sup> Lorsque l'âge gestationnel est traité en variable continue, les résultats démontrent que les associations sont davantage significatives pour les prématurés modérés et les très prématurés.

Une déficience en minéralisation osseuse ne semble également pas expliquer la cause, étant donné que l'association ne perdure pas durant l'enfance et que les études antérieures semblent

démontrer les mêmes conclusions.<sup>85</sup> La maltraitance infantile semble jouer un rôle dans l'association, ce qui pourrait expliquer les différences de résultats avec l'étude de Wagner et al.<sup>85</sup> En effet, cette étude n'avait trouvé aucune association entre la prématurité et le risque de fracture osseuse chez les enfants. Elle avait cependant exclu tous les enfants qui étaient diagnostiqués de maltraitance infantile.

Des aspects importants des résultats nous permettent de suspecter que la maltraitance infantile joue un rôle dans l'association. L'âge représente un premier indice de maltraitance infantile. Les fractures chez les très jeunes enfants sont rares. Même si des fractures reliées à des blessures accidentelles sont possibles dues aux chutes, les enfants de ce groupe d'âge ne tombent généralement pas avec assez d'énergie pour causer une fracture.<sup>108</sup> Environ 80% des fractures causées par la maltraitance infantile surviennent avant l'âge de 18 mois.<sup>12</sup> Dans notre étude, il y avait une association significative de la prématurité et des fractures avant 18 mois, mais aucune après cet âge. La localisation de la fracture combinée avec l'âge à la fracture représente un autre indicateur de maltraitance. Les fractures des côtes, de la scapula, du bassin, des vertèbres et du fémur avant 18 mois sont hautement suggestives de maltraitance infantile.<sup>12,96</sup> Une revue systématique a démontré que 71% des fractures des côtes chez les enfants sont associées à de la maltraitance.<sup>97</sup> De plus, 28 à 43% des fractures du fémur sont reliés à de la maltraitance infantile, la proportion augmentant lorsque la fracture a lieu avant le développement de la marche à 18 mois. Dans notre étude, les fractures de l'épaule-tronc-bassin, qui comporte plusieurs os suggestifs de maltraitance infantile, et le fémur avant l'âge de 18 mois avaient de fortes associations. Bien que la fracture de la clavicule au niveau de l'épaule est fréquente et associée à des blessures accidentelles,<sup>109</sup> il n'y avait pas beaucoup de cas de cette fracture dans la catégorie épaule-tronc-bassin. En effet, les fractures de la clavicule nécessitent très rarement des soins orthopédiques.<sup>109</sup> Enfin, comparativement aux enfants nés à terme, les enfants prématurés étaient beaucoup plus à risque de fracture reliée à une agression. Ces aspects de nos résultats suggèrent donc que la maltraitance infantile a possiblement un impact sur les fractures orthopédiques plus important que la déficience en minéralisation chez les prématurés.

## **Forces, limites et sources de biais**

Une première force de cette étude est qu'il s'agit de la première étude à avoir mesuré l'association entre la prématurité et le risque de fracture orthopédique en utilisant l'âge gestationnel comme variable continue. La taille de l'échantillon et la durée du suivi représentent également des avantages, où celles-ci sont largement supérieures aux études précédentes traitant sur le sujet. La taille de l'échantillon permet de réduire le rôle du hasard dans l'interprétation des résultats et la durée du suivi nous a permis d'analyser à différents moments dans le temps.

Cette étude comporte certaines limites. Nous n'avons pas de données sur la médication sur ordonnance. Certains médicaments, tels que les diurétiques et les stéroïdes, sont couramment utilisés pour traiter des maladies liées à la prématurité et sont associés au risque de fracture osseuse.<sup>84,86</sup> De plus, nous ne disposons pas d'informations complètes sur les caractéristiques maternelles reliées aux habitudes de vie, telles que le tabagisme et la consommation d'alcool, qui pourraient être liées à la fois à la prématurité et aux fractures osseuses. Une autre limite de l'étude concerne la précision de l'exposition. Les informations sur l'âge gestationnel étaient en semaines complètes, et non en nombre exact de jours de gestation. D'ailleurs, les nouveau-nés extrêmement prématurés ont souvent besoin d'une hospitalisation de plusieurs mois avant leur sortie, ce qui peut affaiblir le lien entre la prématurité, le risque de maltraitance et le risque de fracture. En effet, durant cette période, ils sont en quelque sorte protégés du risque de fracture et de maltraitance puisqu'ils demeurent à l'hôpital pendant plusieurs mois, comparativement aux nouveau-nés nés à terme qui y quittent habituellement quelques jours après la naissance. Finalement, la maltraitance envers les enfants est probablement sous-déclarée dans nos données, bien que cela ne varie probablement pas avec l'âge gestationnel. Effectivement, en cas de maltraitance grave, les enfants peuvent ne pas être emmenés à l'hôpital pour y être soignés.<sup>12</sup>

## **Biais de sélection et perte de suivi**

Il est peu probable qu'un biais de sélection ait eu lieu. En effet, notre étude a inclus tous les enfants qui sont nés dans un hôpital au Québec. Environ 99% des nouveau-nés au Québec naissent dans un établissement hospitalier.<sup>110</sup> Notre échantillon représente donc la population-mère. De plus, la perte de suivi due aux déménagements hors du Québec et les décès étaient pris en compte dans les analyses. L'utilisation de personnes-années et d'analyses de survie permet de prendre en compte le temps contributoire de chaque individu. Il est cependant possible qu'un enfant perdu de vue ou décédé aurait pu développer une fracture à la suite de la censure. En revanche, l'effet des pertes de vue aurait été quasiment nul, étant donné son très faible nombre de cas. La mortalité infantile a cependant pu contribuer à sous-estimer l'association entre la prématurité et les fractures osseuses, où celle-ci est beaucoup plus fréquente chez les prématurés extrêmes.<sup>2</sup>

## **Biais d'information**

Tel qu'énuméré dans les limites de l'étude, nous n'avions pas accès aux informations concernant la médication sous ordonnance de l'enfant et de certaines caractéristiques maternelles qui auraient potentiellement contribué au risque de fracture durant l'enfance. Par ailleurs, le biais d'information de l'exposition a été minimisé en utilisant la méthode d'Alexander et al.<sup>103</sup> En effet, nous avons exclu les enfants qui avaient un âge gestationnel invalide selon le poids à la naissance en utilisant cette référence, prenant compte qu'il s'agissait d'erreurs d'information de l'exposition. Il est possible qu'il y ait des erreurs de classification pour les fractures. Cependant, il est fort probable que ces erreurs de classification soient non différentielles, entraînant une sous-estimation des estimés. De plus, il est possible que les enfants prématurés aient davantage été observés par les médecins dû au plus grand risque de problème de santé que chez les enfants nés à terme.<sup>2</sup> Ceci a pour effet de déceler davantage de diagnostic chez les prématurés que ceux nés à terme. Il est en revanche peu probable que cela ait affecté le nombre de cas de fracture, étant donné qu'il s'agissait de fractures sévères qui nécessitent une hospitalisation, où celles-ci sont claires et évidentes. Cependant, il est possible

que les médecins aient diagnostiqué davantage de maltraitance infantile chez les enfants prématurés, où le diagnostic a besoin davantage d'être scruté en détail.

### **Biais de confusion**

Toutes les études de cohorte présentent un potentiel de biais de confusion. Afin de minimiser ce biais, nous avons ajusté pour les facteurs de confusion potentiels en utilisant une modélisation multivariée dans les régressions de Cox. En effet, une multitude de variables (sexe du nourrisson, âge de la mère à la naissance, naissance multiple, morbidité liée à la grossesse, désavantage socioéconomique, lieu de résidence et comorbidité infantile) ont été testées dans les modèles. Il est cependant possible qu'il ait persisté de la confusion résiduelle ou incontrôlée dans nos analyses par un ajustement incomplet d'une variable ou pour une variable non mesurée qui aurait pu agir en tant que variable de confusion.

### **Implications en santé publique**

La prématurité est un problème de santé mondial où le nombre d'enfants prématurés ne cessent d'augmenter.<sup>23</sup> Un nombre non négligeable d'enfants prématurés subissent une fracture au cours de leur enfance.<sup>12,20,37,97</sup> Les résultats de cette étude ont permis une meilleure compréhension de la relation entre la prématurité et les fractures osseuses orthopédiques. Les facteurs psychosociaux semblent jouer un rôle important dans cette relation. Les résultats pourraient permettre d'ajouter la prématurité comme un indicateur qui accroît le risque de fracture.

D'ailleurs, les programmes d'intervention sociale jouent un rôle important dans la réadaptation des familles dont les enfants ont été maltraités. Cependant, à titre préventif, les effets ne sont pas les mêmes. Une étude qui a passé en revue les interventions sociales précoces visant à prévenir la maltraitance envers les enfants n'a pas constaté de réduction globale des taux de

maltraitance envers les enfants.<sup>111</sup> Seulement 4 des 12 interventions sélectionnées ont démontré une preuve significative d'un effet protecteur sur les enfants. Étant donné que les enfants prématurés présentent un risque plus élevé de maltraitance,<sup>12</sup> les programmes pourraient utiliser la naissance prématurée comme indicateur supplémentaire pour signaler les familles à risque de maltraitance afin d'améliorer leur efficacité dans les futures recherches. La recherche dans les programmes d'intervention préventive de maltraitance infantile est cruciale, elle pourrait permettre d'éviter des événements qui sont extrêmement traumatisants pour les enfants.

## CONCLUSION

Dans cette étude, nous avons trouvé une association entre la prématurité et les fractures osseuses orthopédiques au cours des 18 premiers mois de vie, mais aucune relation significative par la suite. Les associations étaient plus fortes pour les fractures reliées aux agressions et variaient selon les sites. Globalement, les résultats suggèrent que la maladie métabolique osseuse ne contribue pas à une proportion importante des fractures chez les prématurés et que les facteurs psychosociaux pourraient être plus importants. La possibilité que les enfants prématurés présentant plusieurs indicateurs de maltraitance et leurs parents puissent bénéficier de conseils ou d'interventions sociales précoces devrait être explorée dans les futures études sur la prévention des fractures.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Statistics Canada. Table 13-10-0425-01 Live births, by weeks of gestation. <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tb11/en/cv.action?pid=1310042501>. Published April 4, 2018. Accessed May 16, 2019.
2. Behrman RE, Butler AS, Institute of Medicine, eds. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington, DC: National Academies Press; 2007.
3. Johnston KM, Gooch K, Korol E, et al. The economic burden of prematurity in Canada. *BMC Pediatr*. 2014;14:93. doi:10.1186/1471-2431-14-93
4. Prema-Québec. *Rapport Annuel 2015-2016.*; 2016. <http://www.premaquebec.ca/en/>. Accessed May 16, 2019.
5. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr*. 2009;35:20. doi:10.1186/1824-7288-35-20
6. Balasuriya CND, Evensen KAI, Mosti MP, et al. Peak Bone Mass and Bone Microarchitecture in Adults Born With Low Birth Weight Preterm or at Term: A Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2491-2500. doi:10.1210/jc.2016-3827
7. Chan GM, Armstrong C, Moyer-Mileur L, Hoff C. Growth and bone mineralization in children born prematurely. *J Perinatol*. 2008;28(9):619-623. doi:10.1038/jp.2008.59
8. Goulding A. Risk factors for fractures in normally active children and adolescents. *Med Sport Sci*. 2007;51:102-120. doi:10.1159/000103007
9. Shapiro GD, Fraser WD, Frasch MG, Séguin JR. Psychosocial stress in pregnancy and preterm birth: associations and mechanisms. *J Perinat Med*. 2013;41(6):631-645. doi:10.1515/jpm-2012-0295
10. Dubowitz H, Bennett S. Physical abuse and neglect of children. *The Lancet*. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)60856-3/fulltext?code=lancet-site](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)60856-3/fulltext?code=lancet-site). Published 2007. Accessed March 5, 2019.
11. Palusci VJ. Risk factors and services for child maltreatment among infants and young children. *Child Youth Serv Rev*. 2011;33(8):1374-1382. doi:10.1016/j.chilyouth.2011.04.025
12. Flaherty EG, Perez-Rossello JM, Levine MA, et al. Evaluating children with fractures for child physical abuse. *Pediatrics*. 2014;133(2):e477-489. doi:10.1542/peds.2013-3793
13. Naranje SM, Erali RA, Warner WC, Sawyer JR, Kelly DM. Epidemiology of Pediatric Fractures Presenting to Emergency Departments in the United States. *J Pediatr Orthop*. 2016;36(4):e45-48. doi:10.1097/BPO.0000000000000595

14. Lao Z, Gifford M, Dalal K. Economic Cost of Childhood Unintentional Injuries. *Int J Prev Med.* 2012;3(5):303-312.
15. Aviv B, Bar-On E, Weigl D, Becker T, Katz K. Children's daily living activities during immobilization of upper-limb fractures with an above- or below-elbow cast. *J Child Orthop.* 2008;2(3):221-224. doi:10.1007/s11832-008-0093-1
16. Fuentes-Losada LM-L, Vergara-Amador E, Laverde-Cortina R. Pain management assessment in children with limb fractures in an emergency service - ScienceDirect. *Rev Col Anest.* 2016;44. doi:https://doi.org/10.1016/j.rcae.2016.07.004
17. Le May S, Ali S, Khadra C, et al. Pain Management of Pediatric Musculoskeletal Injury in the Emergency Department: A Systematic Review. *Pain Res Manag.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/4809394
18. Kircher J, Drendel AL, Newton AS, Dulai S, Vandermeer B, Ali S. Pediatric musculoskeletal pain in the emergency department: a medical record review of practice variation. *CJEM.* 2014;16(6):449-457.
19. Howard RF. Current status of pain management in children. *JAMA.* 2003;290(18):2464-2469. doi:10.1001/jama.290.18.2464
20. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014;1(3):85-91. doi:10.1016/j.jcte.2014.06.004
21. Högberg U, Andersson J, Högberg G, Thiblin I. Metabolic bone disease risk factors strongly contributing to long bone and rib fractures during early infancy: A population register study. *PLoS ONE.* 2018;13(12):e0208033. doi:10.1371/journal.pone.0208033
22. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(8):982-990. doi:10.1177/0148607113499590
23. World Health Organization. Preterm birth. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Published 2018. Accessed May 7, 2019.
24. Definition of Term Pregnancy. ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1139-1140. doi:10.1097/01.AOG.0000437385.88715.4a
25. Association des gynécologues et obstétriciens du Québec. Suivi de grossesse normale. Santé de la femme. <http://www.gynecoquebec.com/sante-femme/grossesse/1-suivi-de-grossesse-normale.html>. Accessed May 29, 2019.
26. Institute of Medicine (US) Roundtable on Environmental Health Sciences R, Mattison DR, Wilson S, Coussens C, Gilbert D. *Preterm Birth and Its Consequences*. National Academies

- Press (US); 2003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK216221/>. Accessed June 3, 2019.
27. Field D, Boyle E, Draper E, et al. *The Late And Moderately Preterm Birth Study*. NIHR Journals Library; 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349423/>. Accessed June 3, 2019.
28. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett C, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for Extremely Premature Infants. *Anesth Analg*. 2015;120(6):1337-1351. doi:10.1213/ANE.0000000000000705
29. Boston Children's Hospital. Jaundice. <http://www.childrenshospital.org/conditions-and-treatments/conditions/j/jaundice>. Accessed June 3, 2019.
30. Melville JM, Moss TJM. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci*. 2013;7. doi:10.3389/fnins.2013.00079
31. Marlow ES, Hunt LP, Marlow N. Sensorineural hearing loss and prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82(2):F141-144. doi:10.1136/fn.82.2.f141
32. O'Connor AR, Wilson CM, Fielder AR. Ophthalmological problems associated with preterm birth. *Eye (Lond)*. 2007;21(10):1254-1260. doi:10.1038/sj.eye.6702838
33. Arpi E, Ferrari F. Preterm birth and behaviour problems in infants and preschool-age children: a review of the recent literature. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(9):788-796. doi:10.1111/dmcn.12142
34. MedlinePlus. Fractures. <https://medlineplus.gov/fractures.html>. Accessed May 14, 2019.
35. University of Rochester Medical Center. Health Encyclopedia. <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?ContentTypeID=85&ContentID=P00915>. Accessed May 14, 2019.
36. Dalleau G, Allard P. *Traité de biomécanique: Mécanique articulaire et tissulaire*. Presses universitaires de France; 2009.
37. Guice KS, Cassidy LD, Oldham KT. Traumatic injury and children: a national assessment. *J Trauma*. 2007;63(6 Suppl):S68-80; discussion S81-86. doi:10.1097/TA.0b013e31815acbb6
38. Stanford Children's Health. Fractures in children. <https://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=fractures-in-children-90-P02760>. Accessed May 15, 2019.
39. Trionfo A, Cavanaugh PK, Herman MJ. Pediatric Open Fractures. *Orthop Clin North Am*. 2016;47(3):565-578. doi:10.1016/j.ocl.2016.02.003

40. Mubarak SJ, Kim JR, Edmonds EW, Pring ME, Bastrom TP. Classification of proximal tibial fractures in children. *J Child Orthop*. 2009;3(3):191-197. doi:10.1007/s11832-009-0167-8
41. Randsborg P-H, Sivertsen EA. Distal radius fractures in children: substantial difference in stability between buckle and greenstick fractures. *Acta Orthop*. 2009;80(5):585-589. doi:10.3109/17453670903316850
42. Nellans KW, Chung KC. Pediatric Hand Fractures. *Hand Clin*. 2013;29(4):569-578. doi:10.1016/j.hcl.2013.08.009
43. Atanelov Z, Bentley TP. Greenstick Fracture Overview. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513279/>. Accessed May 15, 2019.
44. Chasm RM, Swencki SA. Pediatric orthopedic emergencies. *Emerg Med Clin North Am*. 2010;28(4):907-926. doi:10.1016/j.emc.2010.06.003
45. Boston Children's Hospital. Fractures - diagnosis and treatment. <http://www.childrenshospital.org/conditions-and-treatments/conditions/f/fractures/diagnosis-and-treatment>. Accessed May 15, 2019.
46. Farrell C, Rubin DM, Downes K, Dormans J, Christian CW. Symptoms and time to medical care in children with accidental extremity fractures. *Pediatrics*. 2012;129(1):e128-133. doi:10.1542/peds.2010-0691
47. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Fractures (Broken Bones). <https://www.orthoinfo.org/en/diseases--conditions/fractures-broken-bones/>. Published 2012. Accessed May 20, 2019.
48. Lindaman LM. Bone healing in children. *Clin Podiatr Med Surg*. 2001;18(1):97-108.
49. The Royal Children's Hospital Melbourne. Fracture Education: Fracture healing. [https://www.rch.org.au/fracture-education/fracture\\_healing/](https://www.rch.org.au/fracture-education/fracture_healing/). Accessed May 20, 2019.
50. Baht GS, Vi L, Alman BA. The Role of the Immune Cells in Fracture Healing. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(2):138-145. doi:10.1007/s11914-018-0423-2
51. Greenbaum B, Zions LE, Ebramzadeh E. Open fractures of the forearm in children. *J Orthop Trauma*. 2001;15(2):111-118.
52. Widjaja AB, Eng K, Griffiths J. Complications of internal fixation in paediatric fractures. *ANZ J Surg*. 2007;77(10):873-876. doi:10.1111/j.1445-2197.2007.04262.x
53. Challis J, Newnham J, Petraglia F, Yeganegi M, Bocking A. Fetal sex and preterm birth. *Placenta*. 2013;34(2):95-99. doi:10.1016/j.placenta.2012.11.007

54. Zeitlin J, Saurel-Cubizolles M-J, De Mouzon J, et al. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Hum Reprod.* 2002;17(10):2762-2768. doi:10.1093/humrep/17.10.2762
55. Hedström EM, Svensson O, Bergström U, Michno P. Epidemiology of fractures in children and adolescents. *Acta Orthop.* 2010;81(1):148-153. doi:10.3109/17453671003628780
56. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0191002. doi:10.1371/journal.pone.0191002
57. Baker R, Orton E, Tata LJ, Kendrick D. Risk factors for long-bone fractures in children up to 5 years of age: a nested case-control study. *Arch Dis Child.* 2015;100(5):432-437. doi:10.1136/archdischild-2013-305715
58. Su R-N, Zhu W-W, Wei Y-M, et al. Maternal and neonatal outcomes in multiple pregnancy: A multicentre study in the Beijing population. *Chronic Dis Transl Med.* 2015;1(4):197-202. doi:10.1016/j.cdtm.2015.08.004
59. Ion R, Bernal AL. Smoking and Preterm Birth. *Reprod Sci.* 2015;22(8):918-926. doi:10.1177/1933719114556486
60. Parviainen R, Auvinen J, Pokka T, Serlo W, Sinikumpu J-J. Maternal smoking during pregnancy is associated with childhood bone fractures in offspring - A birth-cohort study of 6718 children. *Bone.* 2017;101:202-205. doi:10.1016/j.bone.2017.05.007
61. Albertsen K, Andersen A-MN, Olsen J, Grønbaek M. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 2004;159(2):155-161. doi:10.1093/aje/kwh034
62. Gouin K, Murphy K, Shah PS, Knowledge Synthesis group on Determinants of Low Birth Weight and Preterm Births. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):340.e1-12. doi:10.1016/j.ajog.2010.11.013
63. Baer RJ, Chambers CD, Ryckman KK, Oltman SP, Norton ME, Jelliffe-Pawlowski LL. Risk of preterm birth among women using drugs during pregnancy with elevated  $\alpha$ -fetoprotein. *J Perinatol.* 2017;37(3):220-225. doi:10.1038/jp.2016.224
64. Köck K, Köck F, Klein K, Bancher-Todesca D, Helmer H. Diabetes mellitus and the risk of preterm birth with regard to the risk of spontaneous preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(9):1004-1008. doi:10.3109/14767050903551392
65. Davies EL, Bell JS, Bhattacharya S. Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case-control study. *Hypertens Pregnancy.* 2016;35(4):510-519. doi:10.1080/10641955.2016.1190846

66. ElSORI DH, Hammoud MS. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:195-199. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.01.023
67. MedlinePlus Medical Encyclopedia. Preeclampsia. <https://medlineplus.gov/ency/article/000898.htm>. Published 2019. Accessed June 13, 2019.
68. MedlinePlus Medical Encyclopedia. Gestational diabetes. <https://medlineplus.gov/ency/article/000896.htm>. Published 2018. Accessed June 13, 2019.
69. Mehra R, Shebl FM, Cunningham SD, et al. Area-level deprivation and preterm birth: results from a national, commercially-insured population. *BMC Public Health*. 2019;19. doi:10.1186/s12889-019-6533-7
70. Whitehead NS. The relationship of socioeconomic status to preterm contractions and preterm delivery. *Matern Child Health J*. 2012;16(8):1645-1656. doi:10.1007/s10995-012-0948-4
71. Hillemeier MM, Weisman CS, Chase GA, Dyer A-M. Individual and community predictors of preterm birth and low birthweight along the rural-urban continuum in central Pennsylvania. *J Rural Health*. 2007;23(1):42-48. doi:10.1111/j.1748-0361.2006.00066.x
72. Kahr MK, Suter MA, Ballas J, et al. Preterm birth and its associations with residence and ambient vehicular traffic exposure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):111.e1-111.e10. doi:10.1016/j.ajog.2016.01.171
73. Sturgeon JA, Arewasikporn A, Okun MA, Davis MC, Ong AD, Zautra AJ. The psychosocial context of financial stress: Implications for inflammation and psychological health. *Psychosom Med*. 2016;78(2):134-143. doi:10.1097/PSY.0000000000000276
74. Saijo Y, Chiba S, Yoshioka E, et al. Job stress and burnout among urban and rural hospital physicians in Japan. *Aust J Rural Health*. 2013;21(4):225-231. doi:10.1111/ajr.12040
75. Gilbride SJ, Wild C, Wilson DR, Svenson LW, Spady DW. Socio-economic status and types of childhood injury in Alberta: a population based study. *BMC Pediatr*. 2006;6:30. doi:10.1186/1471-2431-6-30
76. Orton E, Kendrick D, West J, Tata LJ. Independent risk factors for injury in pre-school children: three population-based nested case-control studies using routine primary care data. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e35193. doi:10.1371/journal.pone.0035193
77. Lyons RA, Delahunty AM, Heaven M, McCabe M, Allen H, Nash P. Incidence of childhood fractures in affluent and deprived areas: population based study. *BMJ*. 2000;320(7228):149. doi:10.1136/bmj.320.7228.149
78. Jones S, Johansen A, Brennan J, Butler J, Lyons RA. The effect of socioeconomic deprivation on fracture incidence in the United Kingdom. *Osteoporos Int*. 2004;15(7):520-524. doi:10.1007/s00198-003-1564-3

79. Hedström EM, Waernbaum I. Incidence of fractures among children and adolescents in rural and urban communities - analysis based on 9,965 fracture events. *Inj Epidemiol.* 2014;1(1). doi:10.1186/2197-1714-1-14
80. Saw A, Sallehuddin AY, Chuah UC, Ismail MS, Yoga R, Hossain MG. Comparison of fracture patterns between rural and urban populations in a developing country. *Singapore Med J.* 2010;51(9):702-708.
81. Wood CL, Wood AM, Harker C, Embleton ND. Bone Mineral Density and Osteoporosis after Preterm Birth: The Role of Early Life Factors and Nutrition. *Int J Endocrinol.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/902513
82. Rauch F, Schoenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86(2):F82-85.
83. Laas E, Lelong N, Thioulin A-C, et al. Preterm birth and congenital heart defects: a population-based study. *Pediatrics.* 2012;130(4):e829-837. doi:10.1542/peds.2011-3279
84. Heo JH, Rascati KL, Lopez KN, Moffett BS. Increased Fracture Risk with Furosemide Use in Children with Congenital Heart Disease. *J Pediatr.* 2018;199:92-98.e10. doi:10.1016/j.jpeds.2018.03.077
85. Wagner K, Wagner S, Susi A, Gorman G, Hisle-Gorman E. Prematurity Does Not Increase Early Childhood Fracture Risk. *J Pediatr.* December 2018. doi:10.1016/j.jpeds.2018.11.017
86. Picado C, Luengo M. Corticosteroid-induced bone loss. Prevention and management. *Drug Saf.* 1996;15(5):347-359. doi:10.2165/00002018-199615050-00005
87. Mimouni FB, Mandel D, Lubetzky R, Senterre T. Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D requirements of the preterm infant. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:140-151. doi:10.1159/000358463
88. Körnmann MN, Christmann V, Gradussen CJW, et al. Growth and Bone Mineralization of Very Preterm Infants at Term Corrected Age in Relation to Different Nutritional Intakes in the Early Postnatal Period. *Nutrients.* 2017;9(12). doi:10.3390/nu9121318
89. Ericson J, Flacking R, Hellström-Westas L, Eriksson M. Changes in the prevalence of breast feeding in preterm infants discharged from neonatal units: a register study over 10 years. *BMJ Open.* 2016;6(12). doi:10.1136/bmjopen-2016-012900
90. D. Utiger R. Metabolic bone disease. Encyclopedia Britannica. <https://www.britannica.com/science/metabolic-bone-disease>. Published 2018. Accessed June 6, 2019.
91. Bachrach LK, Gordon CM, Endocrinology SO. Bone Densitometry in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2016;138(4):e20162398. doi:10.1542/peds.2016-2398

92. World Health Organization. Child maltreatment. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/child-maltreatment>. Published 2016. Accessed June 6, 2019.
93. Public Health Agency of Canada. Child maltreatment in Canada. aem. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/health-promotion/stop-family-violence/prevention-resource-centre/children/child-maltreatment-canada.html>. Published July 25, 2012. Accessed June 6, 2019.
94. Kocher MS, Kasser JR. Orthopaedic aspects of child abuse. *J Am Acad Orthop Surg*. 2000;8(1):10-20.
95. Petersen AC, Joseph J, Feit M, et al. *New Directions in Child Abuse and Neglect Research: Describing the Problem*. National Academies Press (US); 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK195982/>. Accessed June 11, 2019.
96. Schnitzer PG, Slusher PL, Kruse RL, Tarleton MM. Identification of ICD codes suggestive of child maltreatment. *Child Abuse Negl*. 2011;35(1):3-17. doi:10.1016/j.chiabu.2010.06.008
97. Kemp AM, Dunstan F, Harrison S, et al. Patterns of skeletal fractures in child abuse: systematic review. *BMJ*. 2008;337. doi:10.1136/bmj.a1518
98. Dosman CF, Andrews D, Goulden KJ. Evidence-based milestone ages as a framework for developmental surveillance. *Paediatr Child Health*. 2012;17(10):561-568.
99. Spencer N, Wallace A, Sundrum R, Bacchus C, Logan S. Child abuse registration, fetal growth, and preterm birth: a population based study. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(4):337-340. doi:10.1136/jech.2005.042085
100. Hunter RS, Kilstrom N, Kraybill EN, Loda F. Antecedents of child abuse and neglect in premature infants: a prospective study in a newborn intensive care unit. *Pediatrics*. 1978;61(4):629-635.
101. Topor LS, Borus JS, Aspinwall S, Gilbert CL, Gordon CM, Huh SY. Fractures Among Inpatients in a Pediatric Hospital. *Hosp Pediatr*. 2016;6(3):143-150. doi:10.1542/hpeds.2015-0074
102. Ministry of Health and Social Services (2017) Med-echo system normative framework—maintenance and use of data for the study of hospital clientele. Government of Quebec, Quebec.
103. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996;87(2):163-168. doi:10.1016/0029-7844(95)00386-X



104. Bronicki LM, Stevenson RE, Spranger JW. Beyond osteogenesis imperfecta: Causes of fractures during infancy and childhood. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015;169(4):314-327. doi:10.1002/ajmg.c.31466
105. Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med.* 1989;8(5):551-561.
106. National Institutes of Health. Exploring induced labor for full-term pregnancy. National Institutes of Health (NIH). <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/exploring-induced-labor-full-term-pregnancy>. Published August 27, 2018. Accessed June 6, 2019.
107. Gray RJ, Fine JP. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94(446):496-509. doi:10.1080/01621459.1999.10474144
108. Agran PF, Anderson C, Winn D, Trent R, Walton-Haynes L, Thayer S. Rates of pediatric injuries by 3-month intervals for children 0 to 3 years of age. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):e683-692.
109. The Royal Children's Hospital Melbourne. Clinical Practice Guidelines : Clavicle fractures: Emergency Department. [https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline\\_index/fractures/Clavicle\\_fractures\\_Emergency\\_Department/#7](https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/fractures/Clavicle_fractures_Emergency_Department/#7). Accessed June 21, 2019.
110. Fallah S, Chen X-K, Lefebvre D, Kurji J, Hader J, Leeb K. Babies admitted to NICU/ICU: province of birth and mode of delivery matter. *Healthc Q.* 2011;14(2):16-20.
111. Reynolds AJ, Mathieson LC, Topitzes JW. Do Early Childhood Interventions Prevent Child Maltreatment? A Review of Research. *Child Maltreat.* 2009;14(2):182-206. doi:10.1177/1077559508326223

