

Université de Montréal

Prédiction des atteintes motrices chez les nourrissons nés entre 29 et 36 semaines de gestation par la combinaison de facteurs périnataux, environnementaux et du statut neurologique à l'âge équivalent du terme

Par

Mélanie Gagnon

École de Réadaptation, Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences de la Réadaptation

Avril 2021

©Mélanie Gagnon, 2021

Université de Montréal

Ce mémoire intitulé

Prédiction des atteintes motrices chez les nourrissons nés entre 29 et 36 semaines de gestation par la combinaison de facteurs périnataux, environnementaux et du statut neurologique à l'âge équivalent du terme

Présenté par

Mélanie Gagnon

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Debbie Feldman

Président-rapporteur

Marie-Noëlle Simard

Directrice

Thuy Mai Luu

Codirectrice

Mathieu Dehaes

Codirecteur

Marie Brossard-Racine

Membre du jury

Résumé

Problématique : Entre 25 et 45% des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation présenteront un retard de développement (RD) à 2 ans d'âge corrigé (AC). Les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation ne bénéficient d'aucun suivi systématique structuré, tel que celui retrouvé dans les Cliniques de suivi néonatal, qui permet une identification précoce des RD. Des facteurs tels que les caractéristiques périnatales, environnementales et le statut neurologique à l'âge équivalent du terme (AET) ont été étudiés comme marqueurs potentiels du RD, mais leur capacité à prédire les manifestations précoces du RD, lorsque combinés, demeure mal comprise.

Objectif : Déterminer le modèle de prédiction le mieux ajusté pour la prédiction du retard moteur à 3,5 mois AC par la combinaison des facteurs périnataux, environnementaux et du statut neurologique à l'AET chez les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation.

Méthode: Étude prospective incluant 129 enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation et admis ≥ 48 h à l'unité de soins intensifs néonatale (USIN). À l'AET, les facteurs périnataux et environnementaux ont été collectés. Un examen neurologique standardisé de l'enfant a été complété. À 3,5 mois AC, une évaluation motrice a été réalisée avec le *Alberta Infant Motor Scale* (AIMS): le retard était défini comme un score $< 10^{\text{e}}$ percentile. Des régressions logistiques ont permis d'identifier les facteurs associés au RD à 3,5 mois AC et de créer un modèle de prédiction.

Résultats : Les facteurs qui sont demeurés significatifs dans le modèle multivarié à 3,5 mois AC sont : consommation de tabac par la mère, présence de diabète gestationnel, score à l'Échelle de dépression postnatal d'Édimbourg, indice de risque néonatal et indice de risque environnemental. Le modèle final avait une sensibilité de 76% et une spécificité de 84% pour la prédiction du RD à 3,5 mois.

Conclusion : Le modèle statistique élaboré permet une identification suffisamment sensible et spécifique pour être utilisé en clinique à des fins d'identification précoce du risque de RD auprès des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation et ce, dès l'AET.

Mots-clés : prématurité, retard de développement, retard moteur, identification précoce, facteurs de risque

Abstract

Background: Between 25 and 45% of children born prematurely between 29 and 36 weeks of gestation will present with developmental delay by 2 years of corrected age (CA). Children born between 29 and 36 weeks of gestation do not systematically benefit from specialized follow-up, which allows the early identification of developmental delay. Factors such as perinatal characteristics, environmental characteristics and neurological status have been studied as potential markers of developmental delay. However, their capacity for predicting an early manifestation of developmental delay remains poorly understood.

Aims: To determine the best-fitting model for the prediction of motor delay at 3.5 months CA by the combination of perinatal factors, environmental factors, and neurological status at term equivalent age (TEA) in children born between 29 and 36 weeks' gestation.

Methods: This prospective observational cohort study included 129 infants born between 29 and 36 weeks of gestation and admitted for >48h in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). At TEA, perinatal and environmental factors were collected, and a standardized neurological examination of the child was also performed. At 3.5 months CA, a motor assessment was performed using the Alberta Infant Motor Scale: delay was defined as a score <10th percentile. Logistic regressions were used in order to identify factors associated with motor delay at 3.5 months CA and to create a prediction model.

Results: Factors that remained significant in the multivariate model at 3.5 months CA were maternal smoking, gestational diabetes, Edinburgh Postnatal Depression Scale score, neonatal risk index, and environmental risk index. The final model had a sensitivity of 76% and a specificity of 84% for predicting motor delay at 3.5 months.

Conclusion: The statistical model developed demonstrated a sensitivity and specificity strong enough to support its use in a clinical context for the early identification of the risk of motor delay in children born between 29 and 36 weeks of gestation.

Keywords : prematurity, developmental delay, motor delay, early identification, risk factors

Table des matières

1.	INTRODUCTION.....	14
2.	REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	16
2.1	Prématurité : Définition	16
2.2	Incidence, distribution selon l'âge gestationnel et fardeau économique	18
2.3	Facteurs de risque de la prématurité	19
2.4	Conséquences de la prématurité	21
2.4.1	Conséquences durant la période néonatale.....	21
2.4.2	Deux premières années de vie : conséquences sur le développement.....	24
2.4.3	Période préscolaire et scolaire : conséquences sur le développement.....	28
2.5	Recommandations en matière de suivi neurodéveloppemental des enfants nés prématurément	32
2.6	Situation actuelle en matière de suivi neurodéveloppemental pour les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation	34
2.7	Contribution des facteurs de risque dans l'identification des retards de développement	37
2.7.1	Facteurs périnataux.....	38
2.7.2	Facteurs environnementaux.....	45
2.7.3	Facteurs neurologiques	52
2.7.4	Modèles multifactoriels	56
2.8	Proposition pour l'identification des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation à risque de présenter un retard de développement	59
3.	OBJECTIFS ET HYPOTHÈSE.....	74
4.	MÉTHODOLOGIE.....	74
4.1	Devis	74
4.2	Population	75
4.3	Variables à l'étude et méthode de collecte des données	77
4.3.1	Temps 1 : Âge équivalent du terme.....	77
4.3.2	Temps 2 : 3.5 mois AC (au CR)	79
4.4	Modifications apportées à la méthodologie en raison du covid-19	80
4.5	Analyse statistique	80
4.5.1	Traitement des variables	80
4.5.2	Plan d'analyse (basé sur Grandi et coll. 2018) ¹⁸⁷	85
5.	RÉSULTATS.....	88
6.	RÉSULTATS SUPPLÉMENTAIRES.....	102
6.1	Prévalence de retard moteur à 3,5 mois AC en fonction de l'AG	102

6.2	Dépression maternelle et retard moteur à 3,5 mois AC	103
6.3	Valeur prédictive des indices de risque néonatal et environnemental	103
6.4	Présence de retard moteur significatif à 3,5 mois AC : contribution de l'évaluation neurologique dans la prédiction	103
6.5	Aire sous la courbe du modèle de prédiction final	104
7.	DISCUSSION	105
7.1	Caractéristiques générales de la cohorte étudiée	105
7.1.1	Tendances observées avec les caractéristiques périnatales.....	105
7.1.2	Tendances observées avec les caractéristiques environnementales.....	108
7.1.3	Tendances observées sur le plan neurologique.....	110
7.1.4	Retard moteur à 3,5 mois AC.....	111
7.2	Modèle de prédiction du retard moteur à 3,5 mois AC	112
7.2.1	Caractéristiques périnatales.....	113
7.2.2	Caractéristiques environnementales.....	115
7.2.3	Statut neurologique.....	116
7.2.4	Justification entourant l'exclusion de certaines variables dans le modèle multivarié.....	117
7.3	Limites de l'étude	118
7.4	Autres perspectives	121
8.	CONCLUSION	122
	Annexe A : Approbation éthique	138
	Annexe B : Questionnaire sociodémographique	140
	Annexe C : Démarche de réflexion et d'analyse entourant la création de l'indice de risque néonatal	141

Liste des tableaux

Tableau 1: Degré de prématurité en fonction de l'âge gestationnel	18
Tableau 2: Indices de risque environnementaux répertoriés dans la littérature	51
Tableau 3: Résumé des articles recensés portant sur la prédiction des retards de développement auprès des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation	61
Tableau 4: Comparaison des distributions de l'USIN et de l'échantillon	77
Tableau 5: Variables à l'étude	83
Tableau 6 : Création des indices de risque environnemental et néonatal	85
Tableau 7: Comparaison des prévalences observées dans la littérature et dans la cohorte à l'étude en termes de complications périnatales	108

Article

Table 1: Participants' characteristics	95
Table 2: Perinatal characteristics, environmental characteristics and neurological status associated with risk of motor delay at 3.5 months CA.....	96

Tableaux supplémentaires

Supplementary Table 1: Comparison of perinatal characteristics for participants and for participants with incomplete data	100
Supplementary Table 2: Univariate analysis for other potential variables of interest that were not presented in the results section	100
Supplementary Table 3: Predictive value of risk factor considered individually for prediction of motor delay at 3.5 months CA and explained variance of each factor	101

Liste des figures

Figure 1: Pourcentage des naissances prématurées en fonction de l'âge gestationnel	5
Figure 2: Coûts reliés à la prestation des soins de santé dans les 10 premières années de vie des enfants nés prématurément.....	19
Figure 3: Protocole de collecte de données.....	87
Figure 4 : Déroulement du projet et interruption	87
Figure 5: Pourcentage d'enfant dans chacune des classifications du AIMS en fonction de l'AG	102
Figure 6: Courbe ROC du modèle final pour la prédiction du retard moteur à 3,5 mois AC	104

Article

Figure 1 : Flow chart of recruited participants	93
--	----

Liste des abréviations

AC: Âge corrigé

AET : Âge équivalent du terme

AOR : Adjusted odd ratio

ASQ : Age and Stages Questionnaire

AG: Âge gestationnel

AUC : Area under curve

AIMS : Alberta Infant Motor Scale

BAS-II : British Ability Scale II

BDI: Battelle Developmental Inventory

BDP : Bronchodysplasie pulmonaire

BRS: Behavior Rating Scale

BREV: Battery of test for rapid evaluation

BSF-R: Bayley Scales of Infant Development Short Form-Research

BSID : Bayley Scales of Infant & Toddler Development

BSRA-R: Bracken School Readiness Assessment Scales II

CAT/CLAMS: Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale

CELF: Clinical Evaluation of Language Fundamentals

CNFUN : Canadian Neonatal Follow-Up Clinic

CR: Centre de recherche

CRIB : Clinical Risk for Babies Score

DMS : Différence moyenne standardisée

EEG : Électro encéphalogramme

EHI : Encéphalopathie hypoxique ischémique

ENNAS : Einstein Neonatal Neurobehavioral Assessment Scale

ENTAT : Évaluation neurologique à terme d'Amiel-Tison et Gosselin

EPDS: Échelle de dépression postnatale d'Édimbourg

EPT : Extremely preterm

GMA : General Movements Assessment

HIV: Hémorragie intra-ventriculaire

HNNE : Hammersmith Neonatal Neurological Examination

HOME : Home Observation for Measurement of the Environment

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

IC : Intervalle de confiance

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LPT : Late preterm

LPV: Leucomalacie périventriculaire

MABC-2 : Mouvement ABC-2

MDI : Mental developmental index

MPC: Mental processing composite

MPT : Moderately preterm

MSEL : Mullen Scales of Early Learning

NBRS : Nursery Neurobiologic Risk Score

NDI : Neurodevelopmental impairment

NEC: Entérocolite nécrosante

NFER: National Foundation for Education research

NICHHD: National Institute of Child Health and Human Development

NMPI: Neonatal Mortality Prognosis Index

NNNS: Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale

NPV: Negative predictive value

NRE: Neurodevelopmental Risk Exam

NSMDA: Neurosensory and Motor Developmental Assessment

OMS : Organisation mondiale de la Santé

OR : Odds ratio

PC: Paralysie cérébrale

PDA : Patent ductus arteriosus

PDI: Psychomotor developmental index

PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scale II

PMA: Post menstrual age

PN : Poids de naissance

PPV : Positive predictive value

PPVT: Peabody Picture Vocabulary Test

PSI-3: Parenting Stress Index 3

QI : Quotient intellectuel

RCIU : Restriction de croissance intra-utérin

RD : Retard de développement

RGO : Reflux gastro-œsophagien

ROP: Rethinopathy of prematurity

RNNA: Rapid Neonatal Neurobehavioral Assessment

SD: Standard deviation

SDR : Syndrome de détresse respiratoire

Se: Sensibilité

SNAP : Score for Neonatal Acute Physiology

SNAP-PE : Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension

SNC : Système nerveux central

Sp : Spécificité

SSE : Statut socio-économique

TDAH: Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

TDC: Trouble développemental de la coordination

TIMP: Test of Infant Motor Performance

TSA: Trouble du spectre de l'autisme

TTNN: Tachypnée transitoire du nouveau-né

USIN : Unité Soins Intensifs Néonatal

VABS : Vineland Adaptative Behavior Scales

VPP: Valeur prédictive positive

VPT : Very preterm

Remerciements

Écrire ces mots représente la fin d'un long parcours qui n'aura pas toujours été facile, mais qui aura assurément été très enrichissant. Les deux dernières années auront été remplies de défis, particulièrement avec cette année tourmentée qu'aura été 2020. Heureusement pour moi, j'ai la chance d'avoir dans mon entourage des personnes exceptionnelles qui ont su m'épauler et m'offrir le soutien dont j'avais besoin pour mener à terme ce projet.

J'aimerais d'abord remercier toute mon équipe de direction pour la confiance et tout le soutien qu'ils m'ont accordés depuis le tout début de mon implication dans ce projet. Merci Mathieu, pour tes commentaires constructifs et le partage de ton expertise. Mai, merci pour tout le temps précieux accordé pour me permettre d'évoluer autant sur le plan de la clinique que de la recherche. Un merci spécial à Marie-Noëlle, ma directrice, pour sa disponibilité, son dévouement et ses connaissances précieuses qui m'ont permis de compléter ce projet. Merci d'avoir cru en moi.

J'aimerais ensuite remercier mes amies, Marie, Ana, Cam, Isa, Annie, Tan, merci pour les soupers (qui se sont finalement transformés en zoom) qui m'ont permis de décompresser, merci pour votre écoute, vos encouragements.

Merci à ma famille, mes grands-parents qui ont toujours une petite pensée pour moi, mon frère pour son appui à distance et son parcours inspirant, mais spécialement mes parents, mes fans#1, mes plus grands supporteurs. Merci pour votre amour, votre soutien infini, je ne serais pas en train d'écrire ces lignes sans toute l'aide que vous m'avez offerte.

Le dernier, mais non le moindre, Francis, mon conjoint, qui sait toujours trouver les bons mots pour me faire rire dans les moments moins faciles et me pousser à continuer, à aller toujours plus loin. Merci pour ta patience, ta joie de vivre et ton amour qui ont rendu tous ces jours de rédaction plus légers.

1. INTRODUCTION

Chaque année au Canada, 8% des enfants, soit environ 31 000 enfants, naissent prématurément¹. Parmi ces enfants, la majorité vont naître entre 29 et 36 semaines de gestation². Tout âge gestationnel confondu, la prématurité est un facteur de risque important de retard de développement (RD). Chez les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation spécifiquement, entre 25 à 45% présenteront un retard de développement à l'âge corrigé de 2 ans (AC)³. À plus long terme, ces retards peuvent affecter la qualité de vie, le fonctionnement scolaire et la participation sociale de ces enfants^{4,5}.

Afin d'atténuer les effets d'un retard de développement sur le fonctionnement à long terme des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation, des services en réadaptation doivent être initiés le plus tôt possible alors que la plasticité du cerveau est optimale⁶. Ainsi, l'identification précoce du retard de développement constitue une première étape essentielle à l'amélioration du devenir des enfants prématurés. Pour permettre une identification efficace, les experts en développement préconisent une surveillance développementale systématique et structurée par une équipe spécialisée, telle que celle retrouvée dans les Cliniques de suivi néonatal, pour tous les enfants nés prématurément, et ce, peu importe la durée de leur gestation^{7,8}. Ces cliniques sont habituellement constituées d'une équipe interdisciplinaire pouvant évaluer le développement de l'enfant et l'orienter selon ses besoins spécifiques. Toutefois, le nombre élevé d'enfants prématurés excède de loin les ressources de ces cliniques. De plus, une proportion notable d'enfants prématurés nés entre 29 et 36 semaines de gestation auront une évolution favorable : tous n'ont donc pas nécessairement besoin d'un suivi hautement spécialisé. Cependant, lorsque ce suivi est laissé aux médecins de première ligne, 50% des enfants nés prématurément qui ont un retard de développement ne sont pas référés⁹.

Les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation constituent un groupe hétérogène dont le risque de retard est variable. De nouvelles stratégies sont donc nécessaires afin d'identifier quels enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation bénéficieraient le plus d'une surveillance développementale spécialisée, considérant

leur risque accru de retard de développement. À notre connaissance, aucun modèle de prédiction pouvant être utilisé dans un contexte clinique à l'âge du terme et permettant de dépister précocement le risque de retard de développement chez les enfants nés prématurément entre 29 et 36 semaines de gestation n'existe actuellement dans la littérature scientifique¹⁰. Plusieurs facteurs, tels que les données périnatales (ex. : poids à la naissance, sexe, exposition anténatale aux corticostéroïdes), les facteurs environnementaux (ex. : scolarité des parents, dépression postpartum, revenu familial) et le statut neurologique à terme obtenu à l'aide d'un outil clinique ont été étudiés en tant que marqueurs potentiels d'un risque de retard de développement¹⁰⁻¹⁶. Toutefois, chaque indicateur pris individuellement a un pouvoir de prédiction limité. La combinaison de ces facteurs pourrait par ailleurs s'avérer intéressante. À notre connaissance, aucune étude n'a évalué de modèle statistique combinant plusieurs types de facteurs, pouvant être utilisé en clinique à des fins d'identification précoce du risque de retard de développement. La combinaison des facteurs de risque périnataux, environnementaux et neurologiques pourrait potentiellement permettre une identification plus précise des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation nécessitant un suivi développemental spécialisé. Ce projet vise donc à déterminer le modèle statistique incluant les facteurs reliés aux données périnatales, environnementales et au statut neurologique qui prédit le mieux la présence d'un retard de développement à 3,5 mois AC dans cette population.

Le présent mémoire se divise en quatre grandes sections. Premièrement, une revue de la littérature portant sur la description de la prématurité, les facteurs de risque d'une naissance prématurée, les conséquences associées, la prise en charge des enfants nés prématurément au Canada et les facteurs de prédiction des trajectoires développementales dans les 2 premières années de vie des enfants nés prématurément entre 29 et 36 semaines de gestation sera effectuée. En second lieu, la méthodologie du projet de recherche sera exposée. Ensuite, les résultats seront présentés sous forme d'un article scientifique. Finalement, une discussion sera présentée pour élaborer sur les résultats obtenus et les limitations de l'étude.

2. REVUE DE LA LITTÉRATURE

Afin de situer les travaux effectués pour ce mémoire dans le contexte des évidences scientifiques actuelles, une revue de la littérature a été réalisée. Dans la prochaine section, la prématurité, son incidence ainsi que les facteurs de risque d'une naissance prématurée seront d'abord présentés. Cette section sera suivie des conséquences d'une naissance prématurée à la période néonatale puis dans les deux premières années de vie. Le fonctionnement actuel des cliniques de suivi néonatal ainsi que les critères d'éligibilité à ces cliniques seront ensuite décrits. Finalement, les différents facteurs de risque qui pourraient potentiellement contribuer à l'identification précoce des enfants à risque de présenter un retard de développement seront discutés.

2.1 Prématurité : Définition

La prématurité est définie par la naissance d'un enfant avant la période du terme qui se situe entre 37 et 41 semaines de gestation¹⁷. En fonction de l'âge gestationnel (AG) auquel l'enfant naît, un degré de prématurité reflétant la maturité biologique du nouveau-né est établi. Plusieurs classifications permettent de catégoriser, sans consensus, les enfants nés prématurément selon leur AG^{18,19}. La classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est celle qui est la plus fréquemment utilisée dans la littérature¹⁸. Les catégories de cette classification se définissent de la façon suivante : prématurité extrême (*extremely preterm* en anglais, EPT) (<28 semaines de gestation), grande prématurité (*very preterm* en anglais, VPT) (entre 28 et 31 semaines de gestation) et prématurité modérée (*moderately preterm* en anglais, MPT) (entre 32 et 36 semaines de gestation)(tableau 1)². Une catégorie additionnelle, absente de la classification de l'OMS, est également fréquemment retrouvée dans la littérature scientifique récente afin de distinguer plus spécifiquement les enfants nés entre 34 et 36 semaines, soit la prématurité tardive (*late-preterm* en anglais, LPT)²⁰. Les LPT étaient autrefois considérés comme des enfants « près du terme », mais cette appellation ne permettait pas de refléter l'immaturité neurologique de ces enfants qui les prédispose à un risque de retard de développement plus élevé que les enfants nés à terme^{20,21}. En effet, à 35 semaines de gestation, le cerveau d'un enfant n'est qu'au

2/3 de la taille qu'il atteindra à l'âge du terme²². Ainsi, une naissance prématurée, même près de l'âge du terme, pourrait affecter les processus physiologiques typiques du développement neurologique. Ces processus doivent alors se poursuivre dans un environnement non adapté à la maturation neurologique et aux systèmes sensoriels encore immatures de l'enfant²³.

Historiquement, le poids de naissance (PN) était utilisé afin de décrire le degré de maturité du nouveau-né puisque la datation par échographie précoce n'était pas universellement accessible^{20,24,25}. La classification du nouveau-né selon le PN définit les catégories suivantes : faible poids (<2500g), très faible poids (<1500g) et extrêmement faible poids (<1000g)²⁶. L'utilisation de cette classification basée uniquement sur le PN est toutefois peu utilisée dans la littérature plus récente puisqu'elle ne permet pas de prendre en considération l'AG ni la restriction de croissance intra-utérine (RCIU)²⁰. Ainsi, un enfant né à >2500g pourrait, par exemple, être considéré comme étant « né à terme » alors qu'il aurait eu une gestation de <37 semaines (ex. : 34 semaines), mais avec un poids de naissance excessif. Dans un tel cas, cet enfant dont la gestation a été écourtée de plus de trois semaines serait considéré au même titre qu'un enfant né à terme alors que, comme discuté précédemment, son cerveau serait encore immature. Par ailleurs, un enfant ayant une RCIU pourrait être né après 37 semaines de gestation, mais être considéré comme prématuré sur la base de son PN. Bien que la RCIU constitue un facteur de risque développemental, ce risque diffère de celui associé à la prématurité et les enfants nés prématurément et ceux nés à terme avec une RCIU doivent donc être considérés distinctivement^{27,28}. Afin de répondre à cette problématique, une classification en percentile tenant compte à la fois de l'AG et du PN a été proposée : PN grand selon l'AG (>90^e percentile), PN adéquat selon l'AG (entre le 10^e et 90^e percentile) et faible PN selon l'AG (<10^e percentile)^{24,29}.

Tableau 1: Degré de prématurité en fonction de l'âge gestationnel

Semaines de grossesse à la naissance	
Prématurité extrême	<28
Grande prématurité	28+0 – 31+6
Prématurité modérée	32+0 – 36+6
Naissance à terme	37+0– 41+6
Post-terme	≥42

Classification de l'Organisation mondiale de la Santé (mise à jour 19 février 2018)¹⁹

2.2 Incidence, distribution selon l'âge gestationnel et fardeau économique

Depuis les deux dernières décennies, le taux de naissances vivantes prématurées au Canada est en augmentation avec une incidence actuelle de 8,1%². Elle était de 7,5% au début des années 2000³⁰. L'incidence des naissances prématurées chez les garçons est légèrement plus élevée avec un taux estimé à 8,4% en comparaison à 7,5% chez les filles³⁰.

La distribution des naissances prématurées en fonction de l'AG est illustrée à la figure 1². La tranche d'âge des 29-36 semaines représente à elle seule environ 90% de la population prématurée. Bien qu'ils représentent la majeure partie de la population des enfants nés prématurément, les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation, sans autre condition médicale sévère telle qu'une encéphalopathie hypoxique ischémique (EHI) ou une hémorragie cérébrale sévère, ne reçoivent actuellement aucun suivi systématique par une équipe spécialisée³¹. En raison de leur nombre élevé, les coûts de santé occasionnés par cette population à long terme (10 premières années de vie) sont évalués à plus de 463 millions de dollars, ce qui est nettement supérieur aux coûts engendrés par les enfants nés à un AG plus faible (123 millions de dollars)³². La répartition des coûts en fonction de l'AG est présentée à la figure 2.

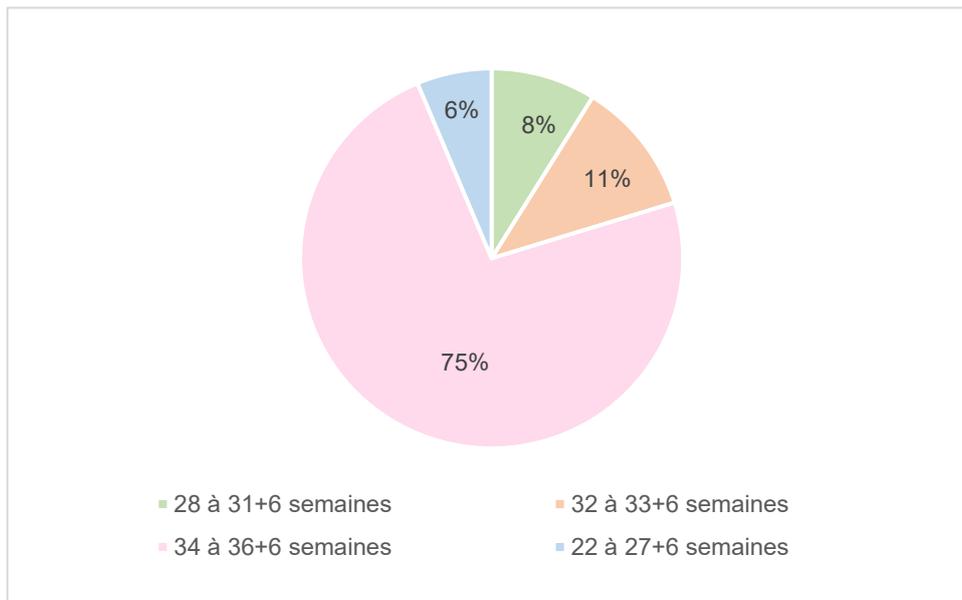


Figure 1: Pourcentage des naissances prématurées en fonction de l'âge gestationnel - Institut de la statistique du Canada (2018)

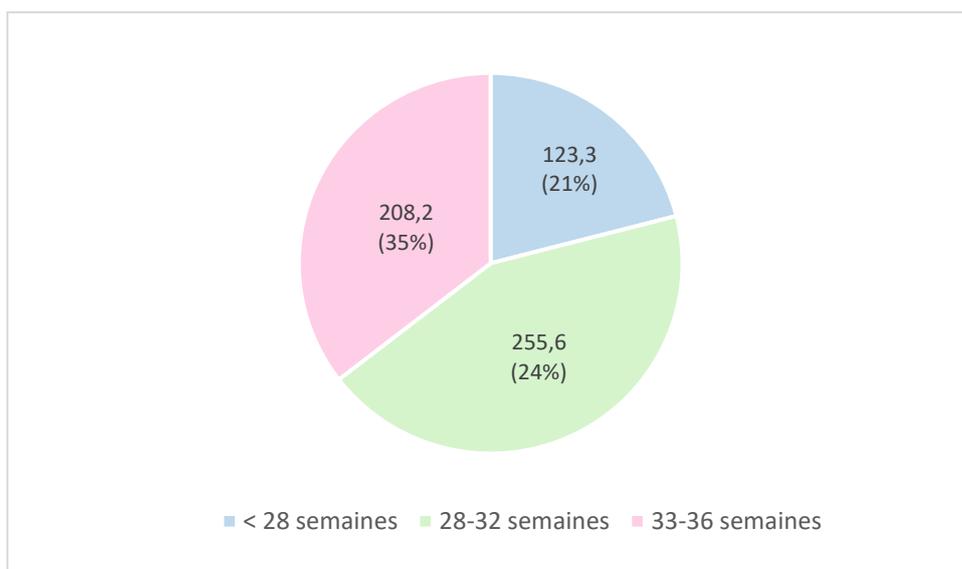


Figure 2: Coûts liés à la prestation des soins de santé dans les 10 premières années de vie des enfants nés prématurément (millions de \$) - Johnston et coll. (2014)

2.3 Facteurs de risque de la prématurité

La prématurité résulte d'un ensemble de mécanismes complexes découlant à la fois de facteurs environnementaux (incluant les facteurs liés à l'environnement social et physique), médicaux, génétique et de l'environnement naturel^{33,34}. Encore

aujourd'hui, les mécanismes reliés à la prématurité ne sont pas entièrement compris par la communauté scientifique et certains auteurs estiment que plus du deux tiers des naissances prématurées se produisent sans la présence de facteur prédisposant (ex. : prééclampsie)³⁵. Néanmoins, plusieurs facteurs de risque sont associés à une augmentation du risque de naissance prématurée.

À l'aide de données provenant de 5 pays industrialisés et de plus de 4 millions de naissances uniques, 21 facteurs de risque ont été identifiés comme étant significativement associés à une naissance prématurée³⁵. Parmi ces facteurs de risque, le fait d'avoir déjà donné naissance prématurément est le plus influant (*odds ratio* (OR) variant entre 4,5-7,1) et ce, autant pour une naissance prématurée induite que spontanée. Parmi les autres facteurs les plus communément associés à une naissance prématurée induite se trouvent la prééclampsie et l'hypertension maternelle chronique³⁵. D'autres auteurs ont également mentionné un diabète mal contrôlé, une RCIU et une anomalie de l'implantation placentaire³⁶. Pour les naissances prématurées spontanées, une grossesse multiple, une incompetence du col, un délai trop court entre les grossesses, un diabète prégestationnel, la nulliparité, une anomalie utérine et un antécédent de naissance par césarienne sont les facteurs de risque parmi les plus significatifs^{35,36}. Les autres facteurs de risque répertoriés et liés aux naissances prématurées spontanées sont : la fécondation assistée, l'âge maternel avancé (>35 ans) et le sexe masculin du fœtus³⁵. La force de l'association de ces facteurs au risque de prématurité varie légèrement selon les études et les pays dans lesquels les études ont été réalisées²⁴.

En résumé, la prématurité résulte d'une interaction entre plusieurs facteurs de risque, mais l'étiologie exacte n'est pas encore totalement comprise. Chaque année, plus de 8% des naissances vivantes au Canada sont prématurées, affectant ainsi un grand nombre de familles. Les conséquences qui découlent d'une naissance prématurée sont nombreuses et peuvent avoir des effets importants sur le développement des enfants autant à court qu'à long terme. La prochaine section présentera ces conséquences.

2.4 Conséquences de la prématurité

Dans les prochaines sections, les conséquences découlant d'une naissance prématurée seront détaillées et catégorisées. Les taux de mortalité ainsi que les conséquences à court terme, c'est-à-dire celles se présentant durant la période néonatale, seront d'abord présentés. Ensuite, les conséquences développementales sur les plans moteur, langagier, cognitif et comportemental seront présentées en mettant l'accent sur les deux premières années de vie. Finalement, les conséquences fonctionnelles à long terme, c'est-à-dire celles qui émergent aux périodes préscolaire et scolaire, seront également discutées afin de démontrer l'importance et la persistance des difficultés qui peuvent découler d'une naissance prématurée. À des fins de clarification, il importe de mentionner que la tranche d'âge gestationnel étudiée dans le projet (les enfants nés prématurément entre 29-36 semaines de gestation non admissibles au suivi offert par les cliniques spécialisées) ne représente pas une tranche d'âge habituellement étudiée dans la littérature scientifique puisqu'elle ne correspond à aucune des catégories de prématurité établies par l'OMS. Par ailleurs, la majorité des évidences scientifiques disponibles sur la prématurité concernent les enfants nés à ≤ 28 semaines de gestation, qui ont un risque globalement plus élevé de présenter des problématiques sévères tant au plan physiologique que développemental. Bien qu'elles représentent une proportion importante de la littérature actuelle, les études traitant uniquement des enfants nés à ≤ 28 semaines de gestation n'ont pas été considérées dans cette revue de littérature. Ainsi, les évidences scientifiques seront rapportées pour les différentes catégories de prématurité qui incluent les enfants nés entre 29 et 36 semaines, soient : les VPT, MPT et LPT.

2.4.1 Conséquences durant la période néonatale

2.4.1.1 *Mortalité*

La prématurité est la principale cause de mortalité néonatale (c'est-à-dire, décès entre la naissance et le 28^e jour de vie) et infantile (entre la fin du 1^{er} et le 12^e mois de vie) à travers le monde^{34,37}. En effet, elle est responsable de plus de 35% des décès chez les nouveau-nés et de plus de 18% des décès chez les enfants de moins de 5 ans^{34,37}. Le taux de mortalité à la suite du congé de l'hôpital est inversement corrélé à

l'AG : plus l'AG est bas, plus le risque de mortalité augmente³⁸. En effet, le taux de mortalité est estimé à 68,8% à 24 semaines AG et il diminue de manière importante jusqu'à 34 semaines AG, où il est estimé à moins de 1,1%³⁸.

2.4.1.2 *Morbidités au plan physiologique*

En raison de leur immaturité neurologique et physiologique à la naissance, les nourrissons prématurés sont à risque élevé de morbidités et d'utilisation des services de santé durant la première année de vie³⁹. Durant la période néonatale, les morbidités associées varient en fonction de l'AG, c'est-à-dire que plus le nourrisson naît à un AG bas, plus le risque de présenter des morbidités sévères augmente³⁸. Par exemple, parmi les nourrissons nés entre 23 et 26 semaines de gestation, 40,8% présenteront au moins une morbidité néonatale sévère (ex. : hémorragie intraventriculaire grade III et IV, leucomalacie périventriculaire) lors de leur hospitalisation. Ce taux diminue drastiquement à 12,4% et 2,1% chez les nourrissons nés entre 27-31 et 32-34 semaines de gestation respectivement³⁸.

Les hémorragies intraventriculaires (HIV) ainsi que les leucomalacies périventriculaires (LPV) sont les deux atteintes cérébrales caractéristiques de la prématurité⁴⁰. Les nourrissons nés entre 27 et 32 semaines sont particulièrement à risque de présenter ces 2 conditions alors que ce risque diminue de manière importante chez ceux nés entre 33 et 36 semaines de gestation⁴⁰.

Au plan pulmonaire, les nourrissons nés prématurément sont plus à risque de présenter les conditions suivantes : syndrome de détresse respiratoire (SDR), tachypnée transitoire du nouveau-né (TTNN), bronchodysplasie pulmonaire (BDP), pneumonie, pneumothorax, insuffisance respiratoire et hypertension pulmonaire (HTAP)³⁹. Par ailleurs, en raison de l'immaturité du tronc cérébral, les nourrissons nés prématurément sont également à risque de présenter l'apnée du prématuré³⁹. Parmi toutes ces conditions, la BDP est la maladie pulmonaire la plus commune chez les nourrissons prématurés⁴¹. La BDP sévère, qui se définit par un apport en oxygène $\geq 30\%$ et/ou le besoin d'assistance respiratoire par pression positive à 36 semaines d'AG corrigé, est présente chez plus de 25,6% et 4,6% des nourrissons nés entre 23-

26 et 27-31 semaines de gestation respectivement^{38,42}. Chez les nourrissons nés entre 32-34 semaines de gestation, son incidence est toutefois rarissime³⁸.

Du point de vue métabolique, les nourrissons nés prématurément peuvent éprouver des difficultés avec la régulation de leur température, leur niveau de glycémie et leur taux de bilirubine suivant la naissance^{39,43}. Une période d'hypoglycémie prolongée peut engendrer des dommages cérébraux principalement sur le plan du cortex cérébral postérieur⁴⁴. Concernant l'hyperbilirubinémie, son incidence augmente de 48% à 76% avec la diminution de l'AG entre 34 et 30 semaines³⁹. L'encéphalopathie aiguë associée à une concentration de bilirubine sérique totale de plus de 515 umol/L demeure relativement rare (1/50 000)⁴⁵.

Sur le plan de l'alimentation, le nourrisson prématuré présente fréquemment des difficultés lors de l'introduction de l'alimentation orale en raison d'une incoordination sur le plan des patrons de succion/déglutition/respiration⁴⁶. De plus, les complications liées à l'alimentation telles que le reflux gastro-œsophagien (RGO) et l'entérocolite nécrosante (NEC) sont également retrouvées en proportion plus élevée chez les prématurés^{39,47}.

Finalement, le risque de présenter un sepsis (autre qu'associé à la NEC, ex. : pneumonie, méningite) est significativement plus élevé que chez les nourrissons nés à terme³⁹.

En conclusion, les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation ont moins de risque de présenter une morbidité néonatale sévère telle que la LPV ou la BDP sévère comparativement aux enfants nés à ≤ 28 semaines de gestation. Toutefois, ils présentent un risque significativement plus élevé de présenter des complications suivant la naissance en comparaison avec les enfants nés à terme. Ces complications peuvent avoir des conséquences sur le développement du cerveau et contribuer à l'émergence de retard de développement. Dans la prochaine section, les retards de développement apparaissant durant les deux premières années de vie chez les enfants nés prématurément seront présentés selon les différentes sphères de développement (moteur, langagier, cognitif et comportemental).

2.4.2 Deux premières années de vie : conséquences sur le développement

Outre les complications médicales discutées dans la section précédente, les enfants nés prématurément sont également à risque de présenter des retards de développement dès leurs premiers mois de vie¹⁶. Ces retards peuvent affecter le développement moteur, langagier, cognitif et comportemental et sont inversement corrélés à l'AG⁴⁸. Les premiers signes de ces retards de développement apparaîtront sous forme d'une atteinte neuromotrice^{49,50}. En effet, la fonction neuromotrice en bas âge est le principal reflet de l'intégrité du système nerveux central (SNC) et pourrait être un indicateur de la maturité cérébrale et des connexions neuronales en développement^{49,51,52}. Ainsi, les évaluations permettant d'évaluer le développement moteur durant les deux premières années de vie sont pertinentes pour l'identification des enfants à risque de présenter des retards de développement à court et long terme³⁴. Le *Alberta Infant Motor Scale* (AIMS) est un outil standardisé permettant l'évaluation des habiletés motrices globales et de la qualité des mouvements produit par l'enfant dès les premiers mois de vie et son utilisation a été recommandée pour le suivi des enfants nés prématurément^{53,54}. Le score total de cette évaluation est exprimé par un score brut entre 0 et 58, qui est ensuite transformé en percentile. Un second outil de mesure fréquemment utilisé en bas âge pour documenter le développement moteur, cognitif et langagier des enfants et identifier la sévérité des retards est le *Bayley Scales of Infants & Toddler Development* (BSID-III). Une nouvelle version du BSID (BSID-IV) a récemment été publiée (septembre 2019), mais peu d'études jusqu'à présent ont eu l'opportunité de présenter des résultats avec cette version de l'outil. Le BSID est un outil avec des données normatives, validé auprès de plusieurs cohortes ayant des profils variés et utilisé abondamment dans les études scientifiques en raison de ses bonnes qualités psychométriques⁵⁵. Les résultats de cette évaluation sont exprimés à l'aide d'une moyenne fixée à 100 et un écart-type de 15⁵⁵. Plusieurs des études présentées dans les prochaines sections ont utilisé l'un ou l'autre de ces outils (BSID et AIMS) pour évaluer le développement des enfants.

2.4.2.1 *Plan moteur*

Dès les premiers mois de vie, les enfants nés prématurément présentent un développement moteur moins optimal que celui des enfants nés à terme^{56,57}. En effet,

la prévalence des retards moteurs identifiés entre 3 et 6 mois AC chez les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation est estimée entre 12 et 47% lorsqu'un seuil <10^e percentile est utilisé au AIMS⁵⁸. Les différences au plan moteur se manifesteraient notamment par des difficultés de contrôle postural ainsi que par une acquisition plus tardive de la marche indépendante (délai moyen d'environ un mois)^{59,60}. Par ailleurs, pour 55% des enfants prématurés ayant un très faible PN, la trajectoire motrice serait relativement normale durant la première année de vie⁶¹. Toutefois, plus de 32% des enfants prématurés avec un très faible PN auraient une trajectoire marquée par un retard qui s'accroît pendant la première année de vie et 13% présenteraient un retard persistant depuis la naissance⁶¹.

Chez les enfants nés à ≤ 32 semaines de gestation, les scores aux évaluations motrices standardisées (ex. : AIMS) entre 0 et 18 mois AC seraient inférieurs aux scores obtenus par les enfants nés à terme, et ce, à différents moments dans le temps (0, 6, 12, 15 et 18 mois AC)⁵⁷. De plus, à 24 mois AC, les enfants nés MPT et VPT auraient un score de développement moteur inférieur de 7,3 points en moyenne (intervalle de confiance (IC) 95% -10,6 à -3,9) lorsqu'évalués avec le BSID-III³.

Sur le plan de la motricité fine, lorsqu'elle est évaluée à 18 mois AC dans une population prématurée (<37 sem) à l'aide du *Peabody Developmental Motor Scale II* (PDMS-II), le score serait significativement inférieur en comparaison avec celui des enfants nés à terme (6,27 points ; $p=0,001$)⁶². Enfin, une méta-analyse a démontré que dans une population d'enfants nés à ≤ 32 semaines de gestation et/ou avec un très faible PN, les scores étaient inférieurs à l'échelle motrice du BSID-II, autant pour la motricité fine que grossière, entre 6 et 36 mois en comparaison à l'échantillon normatif⁶³.

En résumé, dès les premiers mois de vie, des différences significatives sont observées dans le développement moteur des enfants prématurés, et ce, autant pour la motricité globale que fine.

2.4.2.2 *Plan langagier*

Le développement du langage peut être divisé en 2 grandes périodes au cours des 2 premières années de vie : la période prélinguistique (de la naissance à 12 mois) et la période linguistique (12 à 30 mois)⁶⁴. Déjà à la période prélinguistique, la prématurité aurait une influence négative sur le développement des habiletés de langage. En effet, les enfants prématurés présenteraient davantage de dysfonctions dans la communication sociale précoce en raison des périodes parfois prolongées de séparation avec le parent durant l'hospitalisation^{64,65}. De plus, durant la première année de vie, les enfants prématurés produiraient moins de vocalisations que les enfants nés à terme⁶⁶. Ces derniers auraient également une moins bonne conscience phonologique, un prérequis essentiel pour les futures habiletés de lecture et l'acquisition du vocabulaire^{64,67,68}. À 24 mois AC, les enfants MPT et LPT auraient un développement langagier significativement inférieur en comparaison avec les enfants nés à terme (score au BSID-III : -11,4 ; IC 95% -15,3 à -7,5)³. Par ailleurs, lorsque le répertoire langagier est évalué à l'aide du *MacArthur Bates Communicative Development Inventories* à 24 mois AC, 32% des enfants nés entre 27 et 31 semaines de gestation et 27% des enfants nés entre 32 et 34 semaines de gestation auraient un score <10^e percentile⁶⁹. De plus, les différences observées sur le plan du langage entre les enfants nés à terme et les enfants prématurés augmenteraient avec l'âge et la complexification du langage, creusant ainsi un écart de plus en plus important dans les habiletés langagières entre ces deux groupes⁷⁰.

Ainsi, la prématurité pourrait affecter négativement le développement des habiletés prélinguistiques qui sont nécessaires au développement des habiletés de langage plus complexes à long terme. De plus, des retards seraient également présents à la période linguistique^{3,69}. Ces retards observés au cours des deux premières années de vie sont donc importants à identifier et à reconnaître pour pouvoir intervenir en temps opportun.

2.4.2.3 *Plan cognitif*

Les enfants nés à <37 semaines de gestation présentent des différences significatives au plan du développement cognitif en comparaison avec les enfants nés

à terme, et ce, dès la première année de vie⁷¹. Ces différences, observées très tôt dans la vie de l'enfant, peuvent être associées au développement cognitif à plus long terme, d'où la pertinence de les identifier dès que possible⁷¹. Les différences observées concerneraient notamment l'attention, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire⁷¹. Par exemple, à l'âge de sept mois, la vitesse de traitement de l'information serait moins rapide chez les enfants nés prématurément⁷¹. Des différences dans les processus visuels d'habituation et de déshabituaton durant la période néonatale ont également été notées⁷². Par ailleurs, lorsque le développement cognitif est évalué à 24 mois AC chez les MPT et LPT à l'aide du BSID-III, une différence significative en comparaison avec les enfants nés à terme est observée (-5,3 IC 95% -8,2 à -2,4)³. Les différences observées au plan cognitif entre les enfants nés prématurément et les enfants nés à terme ont également fait l'objet d'une méta-analyse. Les résultats de cette méta-analyse soutiennent l'influence de la prématurité sur les fonctions cognitives des enfants et ce, autant chez les VPT que les MPT et les LPT. Toutefois, les effets observés étaient plus importants chez les VPT et les MPT⁴⁸.

En résumé, la prématurité peut affecter négativement le développement cognitif des enfants entre 0 et 24 mois AC et son effet semble plus important chez les VPT et MPT, tout en étant significatif chez les LPT^{48,71}.

2.4.2.4 *Plan comportemental*

Dès la première année de vie, les enfants nés prématurément démontrent des atypies dans le développement de leurs compétences socio-émotionnelles⁷³. Ces atypies sont caractérisées par une diminution des contacts visuels avec le parent, de moins bonnes compétences d'autorégulation, de moins de sourires et davantage d'expressions négatives⁷⁴⁻⁷⁷. À 24 mois AC, les enfants MPT et LPT auraient en moyenne un score inférieur de 3,6 points (IC 95% -5,8 à -1,4) en ce qui concerne les compétences socio-émotionnelles telles qu'évaluées par le *Infant Toddler Social Emotional Assessment*³. Sur le plan de la régulation émotionnelle, c'est-à-dire la manière dont l'enfant module sa réponse face à différentes situations, les enfants nés à <34 semaines de gestation présenteraient plus de dysrégulation comparativement aux enfants nés à terme à l'âge de 2 et 4 ans^{78,79}.

Dans les dernières sections, les conséquences associées à une naissance prématurée, plus particulièrement entre 29 et 36 semaines de gestation, et observées durant les deux premières années de vie ont été résumées. Les évidences témoignent que les difficultés vécues par les enfants nés prématurément sont significatives et généralisées à l'ensemble des sphères développementales. Chez certains enfants, ces retards, déjà présents très tôt dans leur vie, évolueront vers des déficiences neurodéveloppementales de degrés de sévérité variés. Dans la prochaine section, un bref survol des déficiences neurodéveloppementales ainsi que les conséquences à long terme de la prématurité seront abordées.

2.4.3 Période préscolaire et scolaire : conséquences sur le développement

2.4.3.1 *Déficiences neurodéveloppementales, sévérité et prévalence*

Tout d'abord, il importe de contextualiser la terminologie qui sera utilisée dans les prochaines sections afin d'éviter toute confusion. La terminologie employée dans la littérature afin de décrire les problématiques neurodéveloppementales associées à la prématurité ne fait pas consensus, et plusieurs termes sont utilisés pour décrire une même problématique. Dans le cadre de ce mémoire, le terme *déficiences* sera utilisé pour décrire l'ensemble des difficultés observées. Le terme *déficiences* inclut les *troubles*, qui sont associés à des diagnostics formels. Finalement, le terme *atteinte* sera utilisé pour qualifier les difficultés qui peuvent être observées.

La prématurité est la première cause de déficiences neurodéveloppementales, incluant les troubles neurodéveloppementaux (ex. : paralysie cérébrale), et le risque de présenter de telles conséquences est inversement corrélé avec l'AG⁸⁰. Selon le DSM-5, « les troubles neurodéveloppementaux regroupent plusieurs conditions émergentes à la période développementale. Ces troubles se manifestent habituellement de manière précoce dans le développement, souvent avant l'entrée à l'école, et sont caractérisés par des déficiences affectant le fonctionnement personnel, social, académique et occupationnel »⁸¹. Le spectre des déficiences et des troubles neurodéveloppementaux associés à la prématurité est vaste et aucun consensus clair

quant aux définitions permettant de les catégoriser n'est établi⁸². Toutefois, les déficiences sont habituellement qualifiées de sévères ou de modérées à légères.

La sévérité des atteintes peut être établie en fonction du score obtenu aux évaluations développementales telles que le BSID-III. Un score <85 est normalement considéré comme une atteinte légère à modérée alors qu'un score <70 comme une atteinte sévère^{3,80}. Parmi les diagnostics associés à une atteinte sévère se retrouvent la paralysie cérébrale (PC), les troubles neurosensoriels (cécité ou surdité), l'épilepsie, les atteintes sévères du langage telles que l'aphasie et la déficience intellectuelle modérée à sévère^{80,82,83}. Les déficiences légères à modérées regroupent quant à elles le trouble développemental de la coordination (TDC) et autres difficultés motrices (ex. : hypotonie), les déficiences cognitives, les troubles neurocomportementaux (ex. : trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperréactivité, problème de comportement), les difficultés d'apprentissage et les difficultés de langage^{39,82,83}. Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) font également partie des déficiences neurodéveloppementales associées à la prématurité⁸². Cependant, considérant la grande disparité dans la présentation des atteintes liées au TSA, ces derniers peuvent être considérés comme légers à modérés ou sévères, dépendamment des conditions associées et de la sévérité des symptômes cliniques.

L'identification des déficiences neurodéveloppementales est souvent effectuée à des moments différents dans la vie de l'enfant selon leur degré de sévérité⁸⁴⁻⁸⁷. En effet, alors que les déficiences sévères sont habituellement identifiées assez tôt dans la vie de l'enfant (souvent avant l'âge de deux ans), les déficiences légères à modérées sont quant à elles identifiées beaucoup plus tard, lorsque les exigences environnementales auxquelles fait face l'enfant deviennent plus importantes⁸⁴⁻⁸⁷, entre autres, lors de l'entrée à l'école, alors que certaines des habiletés de l'enfant n'ayant pas encore été sollicitées deviennent nécessaires à son bon fonctionnement⁸⁷.

La prévalence des déficiences sévères (paralysie cérébrale, troubles neurosensoriels comme surdité ou cécité, déficience intellectuelle) parmi les enfants nés à >29 semaines de gestation se situe entre 0,2 et 13,7%^{3,11,88}. La prévalence des atteintes légères à modérées, telles que définies par un score entre 70-85 aux sous-

échelles du BSID-III à 24 mois AC, se situe quant à elle autour de 32% sur le plan cognitif, 45% sur le plan du langage et 25% sur le plan moteur³.

Dans la prochaine section, l'évolution développementale des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation sera présentée en fonction des plans moteur, langagier, cognitif et comportemental. Les effets à long terme des retards sur le fonctionnement des enfants nés prématurément seront également discutés.

2.4.3.2 Conséquences sur les plans moteur, langagier, cognitif, comportemental et fonctionnel

La paralysie cérébrale (PC) est parmi les troubles neurodéveloppementaux les plus fréquemment documentés chez les enfants prématurés^{39,82,83,88}. En effet, de 42 à 47% des enfants atteints de PC sont nés prématurément⁸³. La PC regroupe un ensemble de présentations cliniques non progressives qui affectent les mouvements et/ou la posture et qui résultent d'une atteinte cérébrale dans la période prénatale, périnatale ou postnatale⁸⁹. Selon les données les plus récentes, le taux de paralysie cérébrale est estimé à 1,0% chez les enfants nés entre 32-34 semaines, à 4,3% chez ceux nés entre 27-31 semaines et à 6,9% chez ceux nés entre 24-26 semaines⁸⁸.

Mise à part la PC, les enfants prématurés peuvent présenter des difficultés de coordination, d'équilibre, de motricité fine et grossière et d'intégration visuo-motrice⁹⁰. Ces difficultés sont typiques de l'enfant présentant un trouble développemental de la coordination (TDC). La prévalence du TDC chez les enfants prématurés est 2 fois plus élevée que chez les enfants nés à terme et la prévalence d'un retard moteur léger à modéré est de 41%⁹¹. De plus, les performances motrices des enfants nés prématurément sont non seulement inférieures durant la petite enfance comparativement aux enfants nés à terme (différence moyenne standardisée (DMS) - 0,44 ; IC 95% -0,50 à -0,37), mais également à l'âge scolaire (DMS -0,59 ; IC 95% - 0,89 à -0,28), tel que démontré dans une récente méta-analyse⁴⁸.

Sur le plan langagier, les difficultés observées au cours de la première année de vie se maintiendraient dans le temps. En effet, une étude a comparé l'évolution du

langage entre l'âge de cinq mois et huit ans auprès d'enfants nés à terme et ceux nés prématurément. Les résultats ont démontré une stabilité dans le temps des résultats aux différentes évaluations du langage chez les VPT ainsi que chez les MPT-LPT, appuyant l'hypothèse que les difficultés langagières persisteraient entre les âges de 20 mois et 8 ans⁹².

Globalement, la prématurité affecte les habiletés cognitives sur différents plans. En effet, les enfants nés prématurément auraient un quotient intellectuel (QI) global (-0,70; IC 95% -0,73 à -0,66), un QI verbal (-0,53; IC 95% -0,60 à -0,47), un QI de performance (-0,67; IC 95% -0,73 à -0,60), une mémoire de travail (-0,61 IC 95% -0,72 à -0,50) et une vitesse de traitement (-0,53 IC 95% -0,66 à -0,41) inférieurs entre les âges de 2 et de 18 ans en comparaison avec les enfants nés à terme⁴⁸. De plus, les enfants nés prématurément auraient davantage de difficultés d'intégration visuo-motrice⁹³. Une atteinte cognitive légère à modérée (telle que définie par un score entre 70 et 84 au *Mental Processing Composite* du *Kaufman Assessment Battery for Children*) est observée quant à elle chez plus de 19 à 25% des enfants âgés de 5 ans et nés entre 30 et 34 semaines de gestation⁹⁴.

La prématurité est également associée au développement des sphères comportementale et socio-émotionnelle. Parmi les troubles documentés et associés à la prématurité se retrouvent le trouble déficitaire de l'attention avec hyperréactivité (TDAH) et les troubles du spectre de l'autisme (TSA). Après ajustement des facteurs génétiques et environnementaux non mesurés, les enfants prématurés auraient un score plus élevé de 0,24 écart-type (IC 95% 0,14 à 0,34) au *Conner's Parent Rating Scale-Revised* à l'âge de 5 ans. À l'âge de 8 ans, les enfants prématurés auraient un score plus élevé de 0,33 écart-type (IC 95% 0,24 à 0,42) pour ce qui est des symptômes d'inattention et 0,23 écart-type (IC 95% 0,14 à 0,32) pour ce qui est des symptômes d'hyperactivité/impulsivité au *Parent/Teacher Rating Scale for Disruptive Behavior Disorders*⁹⁵. Quant au TSA, une méta-analyse récente incluant 18 études effectuées auprès d'enfants nés entre 25 et 32 semaines AG rapporte une prévalence du TSA d'environ 7% (IC 95% 4 à 9%) comparativement à 0,76% dans la population générale⁹⁶.

Tel que décrit dans les derniers paragraphes, les enfants nés prématurément peuvent présenter des difficultés aux plans moteur, cognitif, langagier et comportemental. Au quotidien, ces difficultés peuvent affecter la performance de l'enfant dans les tâches telles que : manger, s'habiller, jouer, interagir avec les autres enfants^{97,98}. Par ailleurs, certaines difficultés présentes très tôt dans la vie de l'enfant, deviendront seulement apparentes lors de l'entrée à l'école, moment où les exigences augmentent. L'entrée à l'école est donc une étape cruciale dans l'apparition de certaines difficultés chez les enfants nés prématurément puisqu'elle sollicite des habiletés plus complexes (ex. : habiletés d'intégration visuo-motrice, les habiletés de motricité fine nécessaires à la manipulation des outils scolaires tels que le crayon et les ciseaux, les fonctions exécutives) qui n'ont parfois pas encore été observées ou développées chez l'enfant⁸⁷.

En raison des risques accrus sur les plans développemental et fonctionnel des enfants prématurés, un suivi neurodéveloppemental devrait être réalisé afin de permettre l'identification précoce des retards de développement, la mise en place des services en réadaptation nécessaires et ultimement, d'optimiser le potentiel de ces enfants⁶. En effet, les interventions précoces individualisées seraient associées à de meilleurs résultats sur les plans cognitif et moteur, lorsqu'évalués par des tests standardisés entre l'âge de zéro et trois ans^{99,100}. Plus précisément, les enfants qui bénéficieraient de services en réadaptation (ex.: ergothérapie, physiothérapie ou orthophonie) auraient une trajectoire développementale cognitive plus optimale entre l'âge de 16 à 36 mois⁹⁹. Par ailleurs, les interventions visant le développement des habiletés motrices entre zéro et quatre mois AC auraient également des effets positifs sur la performance motrice des enfants qui en bénéficient¹⁰⁰. Tel que mentionné, l'accès à ces interventions est toutefois dépendant de l'identification des enfants qui devraient en bénéficier, ce qui est possible lorsqu'un suivi neurodéveloppemental est en place. Dans la prochaine section, les recommandations en matière de suivi neurodéveloppemental seront discutées.

2.5 Recommandations en matière de suivi neurodéveloppemental des enfants nés prématurément

Afin d'atténuer les effets des retards sur le développement et le fonctionnement à long terme des enfants nés prématurément, des services en réadaptation doivent être initiés le plus tôt possible alors que la plasticité du cerveau est optimale^{6,101}. La fenêtre du 0 et 2 ans représente une période sensible du développement en raison des processus neurologiques maturatifs qui s'y produisent. En effet, c'est au cours de cette période que le développement et l'organisation synaptiques sont à leur maximum. Ainsi, les interventions prenant place au cours de cette période peuvent potentiellement influencer positivement les connexions neuronales en organisation^{6,40}.

La mise en place des services est toutefois dépendante de l'identification précoce de marqueurs cliniques prédicteurs d'un retard de développement. Pour ce faire, les groupes d'experts recommandent un suivi systématique du développement, tel que celui retrouvé dans les Cliniques de suivi néonatal, afin d'identifier les enfants les plus à risque de présenter des retards de développement^{7,8}. Ce suivi devrait être constitué de plusieurs visites, planifiées à des moments clés dans la vie de l'enfant et s'étaler de la naissance à six ans¹⁰². Un consensus concernant le protocole d'évaluation à mettre en place dans les Cliniques de suivi a été établi par des groupes d'experts et les éléments suivants ont été ciblés: examen physique, collecte de données en lien avec les antécédents médicaux, évaluation neuromotrice, appréciation du fonctionnement familial et du statut socio-économique, évaluation développementale, test d'audition, test langagier et test de vision¹⁰³. En fonction des résultats obtenus à ces différents examens et des besoins identifiés, des investigations supplémentaires et des services peuvent être mis en place pour l'enfant et sa famille.

Au Canada, l'ensemble des Cliniques de suivi néonatal offrant des services tels que décrits ci-haut sont regroupées via le *Canadian Neonatal Follow-Up Network* (CNFUN). Le CNFUN est une organisation qui résulte de la collaboration entre les grands centres du Canada offrant des services de suivi en néonatalité et périnatalité, dont la mission est « d'être un réseau de professionnels dédiés à l'amélioration des soins du nouveau-né et des enfants à haut risque de déficiences développementales en raison de conditions nécessitant des soins médicaux intensifs »¹⁰⁴. Les principaux services offerts par ces cliniques au Canada sont les suivants : évaluation médicale (70% des cliniques du CNFUN), évaluation neurodéveloppementale (100% des cliniques du CNFUN), références vers des services en réadaptation (100%), support

et éducation aux parents (87%), coaching aux parents par les professionnels de la santé (ex. : ergothérapeute, physiothérapeute ; 91%) et revendication (*advocacy*) pour le patient (96%)³¹. Ces cliniques sont constituées d'équipes multidisciplinaires qui incluent notamment psychiatre et/ou pédiatre (100% des cliniques du CNFUN), infirmière (65%), physiothérapeute (87%), ergothérapeute (74%), orthophoniste (65%), psychologue (78%) et nutritionniste (48%)³¹. Le suivi offert par les cliniques du CNFUN peut s'étendre de la naissance à >13ans. Cependant, les visites offertes par plus de 50% des cliniques du CNFUN sont celles à 4, 8, 12, 18, 24 et 36 mois. Seulement 30% des cliniques offrent un suivi jusqu'à 6 ans et moins de 5% des cliniques jusqu'à 8 et 13 ans³¹.

Certaines cliniques du CNFUN offrent également, en plus des évaluations systématiques, des interventions, mais cette pratique n'est pas généralisée à l'ensemble du réseau. Les principales interventions offertes sont des services d'ergothérapie et de physiothérapie (52% des cliniques du CNFUN), des services de psychologie (30%) ainsi que des soins médicaux généraux (35%)³¹. Les interventions offertes dans les Cliniques de suivi néonatal ont pour objectifs d'outiller les parents en lien avec les besoins de leur enfant (enseignements, exercices, prêt d'équipement) et de faire le lien avec les ressources appropriées dans la communauté lorsque nécessaire¹⁰⁵. Les interventions sont majoritairement sous forme de guidance et de coaching parental¹⁰⁵.

En résumé, le suivi offert par les Cliniques de suivi néonatal permet l'identification des enfants ayant besoin de services en réadaptation précoce. Toutefois, un tel suivi permettant la mise en place précoce de services n'est réservé qu'à une très faible proportion de la population d'enfants prématurés. En effet, les services sont habituellement restreints aux enfants nés à moins de 29 semaines de gestation, laissant plus de 90% de la population prématurée de côté.

2.6 Situation actuelle en matière de suivi neurodéveloppemental pour les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation

Malgré le fait que les groupes d'experts recommandent un suivi systématique du développement pour tous les enfants prématurés, les Cliniques de suivi néonatal restreignent actuellement leurs services aux enfants considérés à risque élevé de

retard de développement^{7,8}. En effet, la majorité des cliniques se basent sur les conditions suivantes, qui sont associées à une augmentation du risque de retard de développement, pour déterminer l'éligibilité à leurs services : âge gestationnel de 28 semaines et moins, présence d'une condition neurologique importante (HIV stade 3-4, encéphalopathie hypoxique ischémique, LPV, convulsions néonatales, accident cérébro-vasculaire, hyperbilirubinémie), anomalie cardio-respiratoire (BDP sévère, hernie diaphragmatique, oxygénation par membrane extracorporelle, maladie cardiaque congénitale) et/ou autre condition diagnostiquée durant la période anténatale^{31,103,106-108}. Puisqu'ils présentent des conditions les mettant à risque plus élevé de déficiences neurodéveloppementales sévères (ex. : paralysie cérébrale), les services offerts par les cliniques spécialisées sont habituellement restreints à ces enfants^{31,106-108}.

Le suivi développemental des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation repose donc essentiellement sur les médecins de première ligne. Toutefois, le suivi offert par les médecins de première ligne ne permet pas une identification efficace des enfants présentant des retards de développement. En effet, lorsqu'ils se fient à leur jugement clinique, les médecins de première ligne manquent au-delà de 50% des enfants nés prématurément avec un retard de développement⁹. Plusieurs éléments pourraient potentiellement expliquer les difficultés des médecins de première ligne à identifier précocement les enfants présentant un retard de développement. Premièrement, alors que l'identification de déficiences plus sévères est habituellement réalisée tôt dans la vie de l'enfant en raison de l'émergence précoce des symptômes, l'identification des déficiences légères est beaucoup plus complexe et se fait généralement de manière plus tardive⁸⁵⁻⁸⁷. Or, chez les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation, tel que mentionné précédemment, ce sont majoritairement des déficiences légères à modérées qui seront présentes, donc plus difficiles à dépister en bas âge. De plus, certains médecins de première ligne seraient réticents à confirmer la présence de certaines difficultés légères avant l'âge de trois ans, contribuant ainsi à l'identification plus tardive des problématiques^{85,109}.

Deuxièmement, l'utilisation d'outils de dépistage pour l'identification du retard de développement n'est pas une pratique généralisée à l'ensemble des pédiatres. Pourtant, l'utilisation d'outils de dépistage permettrait une standardisation des méthodes d'identification et d'assurer des critères de références plus uniformes, pas

uniquement basés sur le jugement clinique du médecin. Entre 2002 et 2016, le taux d'utilisation des outils de dépistage pour l'identification de retards développementaux est passé de 23% à 63%. Malgré cette augmentation, les taux de référence pour intervention précoce dans le cas d'un test de dépistage positif sont demeurés relativement bas, allant de 20 à 60%^{110,111}. Ainsi, plus de 72% des enfants nés prématurément avec déficiences légères (définies dans cette étude comme : PC légère (marche avec limitation) ou une déficience intellectuelle légère (MDI entre 70-84)) ne bénéficiaient pas d'interventions précoces à l'âge de 2 ans, reflétant possiblement la réticence de certains médecins à référer précocement les enfants avec des atteintes moins sévères⁹.

Certains auteurs se sont penchés sur les raisons pouvant expliquer les différences observées dans le fait de recevoir ou non des interventions précoces, qu'elles soient individualisées ou non, incluant des services de physiothérapie, ergothérapie, nutrition et autres, chez les enfants nés prématurément. Tout d'abord, tel que discuté précédemment, la sévérité des retards serait un élément important. En effet, dans une population d'enfants nés à <32 semaines de gestation, 100% des enfants ayant une atteinte modérée à sévère (score <-2SD à une évaluation développementale) avaient reçu des interventions précoces à 12 mois AC alors que c'était le cas de seulement 50% des enfants avec une atteinte légère (score <-1SD à -2SD à une évaluation développementale)¹¹². Ensuite, le fait d'être suivi par une clinique néonatale augmenterait les chances de recevoir des services précoces (en comparaison avec suivi en 1^{re} ligne ; OR 1,8 (IC 95% 1,1 à 3,2)^{112,113}. Le statut socio-économique (SSE) serait également un facteur pouvant affecter la propension à recevoir des services¹²². Plusieurs hypothèses peuvent potentiellement expliquer une diminution de l'accès aux interventions précoces chez les enfants issus de milieux socio-économiques plus à risque. La première serait le manque de connaissances des séquences développementales par les parents, limitant leur capacité à identifier certaines atypies chez leur enfant. De ce fait, ne voyant pas d'atypies chez leur enfant, ces parents ressentiraient moins le besoin de consulter leur médecin ou un spécialiste en lien avec le développement de leur enfant^{9,109}. La seconde hypothèse serait que certaines familles avec un SSE plus faible ressentiraient davantage d'insatisfaction face au suivi médical et un manque de connaissances face aux mesures et aux plans d'interventions mis en place pour leur enfant, limitant leur implication dans les

services^{9,109}. Ainsi, les enfants qui présenteraient des facteurs de risque environnementaux, tels qu'un faible SSE, recevraient moins d'interventions précoces, en comparaison avec les enfants ayant un meilleur SSE^{9,112}. Finalement, d'autres facteurs tels qu'un manque de coordination et d'organisation entre les différents acteurs impliqués dans les interventions précoces auprès de la famille ainsi que le manque de services de suivi ont été identifiés comme des obstacles potentiels aux interventions précoces^{9,109}.

En résumé, les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation, qui représentent environ 90% de la population prématurée, ne sont pas systématiquement suivis par les Cliniques de suivi néonatal². Le suivi développemental de ces enfants repose donc sur les médecins ou les pédiatres de première ligne, qui manquent >50% des enfants présentant un retard de développement lorsqu'ils se fient uniquement à leur jugement clinique⁹. Ainsi, en raison du manque d'identification d'un retard de développement, la plupart des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation ne sont pas orientés précocement vers des services en réadaptation. Pour cette raison, il importe de mettre en place de nouvelles stratégies qui permettraient d'identifier quels enfants parmi ceux nés entre 29 et 36 semaines de gestation sont plus à risque de présenter des retards de développement, et ce, le plus tôt possible dans la vie de l'enfant. Ces enfants pourraient dès lors être orientés vers des Cliniques de suivi néonatal, qui sont mieux outillées pour identifier précocement les enfants avec retard de développement et les référer en réadaptation. Dans cette perspective, l'utilisation de marqueurs à l'âge équivalent du terme (AET) pourrait potentiellement permettre l'identification des enfants à risque de retard de développement. Plusieurs facteurs de risques ont déjà été étudiés en tant que marqueurs potentiels à AET d'un retard de développement. La prochaine section traitera de ces facteurs de risque, présents à AET et ayant été étudiés en relation à la présence d'un retard de développement dans les deux premières années de vie auprès des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation.

2.7 Contribution des facteurs de risque dans l'identification des retards de développement

Dans cette section, les facteurs de risque répertoriés dans la littérature et associés à la présence de retards de développement chez les enfants nés prématurément et

plus particulièrement, chez les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation, seront présentés. Bien que le présent mémoire s'intéresse aux enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation, certaines études traitant des enfants nés à moins de 29 semaines de gestation ont été inclus. Toutefois, les études sélectionnées devaient minimalement inclure une partie de la population à l'étude dans le présent mémoire (ex. : étude portant sur les enfants nés à <32 semaines de gestation qui inclut une partie de la population à l'étude, soit les 29-31 semaines). Concernant les autres critères de sélection, les études devaient s'intéresser aux facteurs de risque présents à l'âge du terme et la variable dépendante devait être la présence ou l'absence d'un retard de développement. La date de parution des articles a également été considérée dans la sélection et ceux issus de la dernière décennie ont été privilégiés. Le tableau 3 résume les articles sélectionnés.

2.7.1 Facteurs périnataux

Les avancées médicales des dernières années dans le domaine de la périnatalité ont permis d'assurer la survie des enfants nés prématurément et de diminuer la limite de la viabilité à 22 semaines de gestation^{38,114}. Malgré les avancées en matière de soins dans la prise en charge des nouveau-nés prématurés, plusieurs facteurs de risque entourant la naissance demeurent présents. De multiples études se sont penchées sur l'association entre ces facteurs de risque et le développement des enfants nés prématurément à court et à long terme. Certaines études ont analysé l'effet individuel des facteurs de risque alors que d'autres ont plutôt étudié l'effet combiné de plusieurs facteurs de risque. Les deux types d'études seront abordées.

Tout d'abord, certains facteurs obstétricaux, tels que l'hypertension maternelle et la prééclampsie, sont considérés comme étant des facteurs de risque prénataux, associés à l'apparition de retard de développement chez les enfants nés prématurément¹¹⁵. D'autres facteurs sont plutôt considérés comme des facteurs de protection. C'est le cas de l'administration de corticostéroïdes anténataux et de magnésium in utero¹¹⁶⁻¹¹⁸. L'allaitement au congé de l'hôpital serait également un facteur de protection pour le développement¹¹.

Ensuite, tel que discuté dans la section sur les morbidités néonatales, les deux types d'atteintes neurologiques caractéristiques de la prématurité sont les hémorragies intraventriculaires (HIV) et les leucomalacies périventriculaires (LPV)⁴⁰. Les pronostics reliés à ces conditions varient habituellement en fonction de la gravité et de l'emplacement de l'atteinte. Généralement, le risque de présenter des séquelles à long terme est directement associé au grade de l'atteinte : plus le grade augmente, plus le risque est élevé^{119,120}. Concernant les LPV, la gravité des séquelles est dépendante de la sévérité de l'atteinte. Une atteinte plus sévère (diagnostiquée par imagerie) combinée à un examen clinique anormal serait associée à des retards de développement plus sévères en comparaison avec une leucomalacie mineure¹⁰⁶. Toutefois, la prédiction précoce de l'aspect séquellaire de ces lésions demeure difficile en raison, d'une part, de l'impossibilité de visualiser l'ensemble des atteintes par imagerie et d'autre part, parce que ces atteintes se produisent sur un cerveau en pleine évolution⁴⁰.

D'autres facteurs périnataux associés à la présence d'une atteinte développementale légère à modérée entre 18-24 mois AC (score <85 aux évaluations développementales) ont également été répertoriés dans la littérature. Ces facteurs sont un AG plus bas, le sexe masculin, un ratio plus élevé entre le PN attendu et le PN réel, un pH de l'artère ombilicale plus bas, deux traitements antibiotiques et plus et le besoin de ventilation assistée^{118,121}. Avoir une césarienne d'urgence serait également associée à un score inférieur au AIMS à six mois en comparaison avec les enfants nés à terme¹³. Pour une déficience sévère identifiée entre 18 et 36 mois (score <70 aux évaluations développementales, PC, atteinte neurosensorielle sévère), les facteurs périnataux répertoriés dans la littérature et étant associés à ces retards sont : un AG plus bas, un ratio plus élevé entre le PN attendu et le PN réel, un sexe masculin, un pH de l'artère ombilicale plus bas, un nombre de jours plus élevé sur ventilation conventionnelle, le besoin de ventilation haute-fréquence, un élargissement ventriculaire, un score élevé au CRIB-II, une maladie pulmonaire chronique, avoir deux sepsis et plus^{11,115,118,122,123}. Une seule étude considérait les retards moteurs sévères et légers à modérés dans une même catégorie. Les facteurs associés à la présence de ces retards étaient des convulsions néonatales, un sexe masculin, et une maladie pulmonaire chronique¹²⁴.

D'autres études ont plutôt regardé les facteurs associés aux trajectoires motrices entre 4 et 12 mois dans une population d'enfants nés à <37 semaines. Les facteurs associés à une trajectoire motrice en « détérioration » ou « retard persistant » étaient : le sexe masculin, une BDP modérée à sévère, un faible PN, une ROP stade 3-4, une atteinte cérébrale majeure⁶¹. Finalement, les facteurs associés au retard de développement à plus long terme (entre quatre et sept ans) répertoriés dans la littérature étaient : l'AG plus bas, la persistance du canal artériel, le sexe masculin, une HIV, une maladie pulmonaire chronique, un EEG anormal, une atteinte cérébrale, être petit pour l'âge gestationnel, l'administration de stéroïdes postnataux, une grossesse multiple, une détresse fœtale ainsi qu'une naissance par césarienne^{108,125-128}.

Outre l'analyse individuelle des facteurs de risque périnataux, certaines études se sont intéressées à des combinaisons de facteurs pour prédire le développement¹⁵. Par exemple, une étude réalisée auprès d'une cohorte d'enfants nés à ≤ 32 semaines de gestation et à un PN <1500g a démontré que les données périnatales (incluant les hémorragies intraventriculaires et périventriculaires, la ventilation mécanique, le score APGAR 5 minutes) expliqueraient 51% de la variance observée dans le développement moteur à 24 mois AC, comme mesuré par le BSID-III alors que les paramètres staturo-pondéraux et gestationnels (incluant le PN, la grandeur et l'AG) expliqueraient 21% de la variance observée¹⁵. Bien que cette étude présente des données intéressantes, les variables utilisées pour la prédiction du développement auprès de cette cohorte sont principalement observées chez les enfants nés à ≤ 33 semaines de gestation. En effet, les HIV et les LPV sont des atteintes observées typiquement chez les enfants nés à 33 semaines de gestation et moins^{38,40}. Ainsi, ces variables sont peu discriminantes pour l'identification des enfants nés entre 34 et 36 semaines de gestation à risque de présenter un retard de développement.

Le score APGAR est un indice fréquemment utilisé qui permet d'évaluer la condition du nouveau-né à la suite de l'accouchement (1-5-10 min). Le score APGAR tient compte de cinq paramètres soit la coloration de l'enfant, le rythme cardiaque, l'irritabilité réflexe, le tonus musculaire et la respiration¹²⁹. Le score APGAR, particulièrement le score à 5 minutes, est souvent un facteur considéré dans les études pour la prédiction des retards de développement¹³⁰. En 2015, la Société Américaine de Pédiatrie a toutefois publié une mise en garde quant à l'utilisation du score APGAR dans la prédiction des retards de développement¹²⁹. Dans cet avis, plusieurs

limitations du score APGAR sont discutées, dont la nature subjective de cette évaluation ainsi que la sensibilité de ce score à l'influence de certaines conditions telles que la sédation maternelle, l'âge gestationnel ou des variations considérées normales dans la trajectoire de l'enfant. Par exemple, une saturation en oxygène plus faible dans les toutes premières minutes de vie. Les conclusions soulignent l'importance de ne pas utiliser ce score individuellement pour la prédiction des retards de développement¹²⁹.

2.7.1.1 Indices périnataux étudiés pour la prédiction du devenir développemental

Dans la même perspective que celle d'utiliser une combinaison de facteurs de risque comme prédicteur potentiel du devenir développemental, plusieurs indices périnataux permettant de documenter l'état physiologique de l'enfant dans les premières heures ou jours de vie ont également été étudiés. Parmi ces indices, le *Score for Neonatal Acute Physiology* et ses différentes versions (SNAP, SNAP-II, SNAP-PE, SNAPPE-II), utilisés dans les 12 premières heures de vie, permettent d'estimer le risque de mortalité chez les nouveau-nés, tout âge gestationnel confondu¹³¹. Le SNAP inclut plus de 34 paramètres physiologiques, dont la pression artérielle, le rythme cardiaque, le rythme respiratoire, la température, plusieurs paramètres hémodynamiques, les épisodes d'apnée et la présence de convulsions¹³². La capacité du SNAP de prédire les morbidités neurologiques a été étudiée auprès des enfants nés <30 semaines de gestation^{80,133}. Selon ces études, un score élevé serait associé à un développement moteur et psychomoteur inférieur à un an et trois ans d'AC, sans pour autant prédire ces retards^{80,133}. D'autres études ont démontré que le SNAP et sa version qui inclut l'extension périnatale (SNAP-PE) aurait une pauvre validité prédictive des morbidités à 4 ans dans une cohorte d'enfants nés à ≤31 semaines AG ou à un très faible PN^{130,134}. L'extension périnatale ajoute trois variables à celles déjà comprises dans le SNAP : PN, score APGAR<7 à 5 minutes, petit poids pour l'âge gestationnel¹³³. Les autres versions du SNAP, c'est-à-dire le SNAP-II et le SNAPPE-II, ont quant à elles démontré une meilleure habileté à prédire le développement à 10 ans chez des enfants EPT¹³⁵. En effet, une étude a rapporté une association entre le score à ces indices et le développement dans une cohorte d'enfants EPT¹³⁵. Les enfants avec un score ≥30 avaient un risque plus élevé de

présenter des difficultés aux plans cognitif (OR 2,1 IC 95% 1,4 à 3,1), comportemental (davantage de diagnostics de TDAH, $p=0,003$) et social (OR 2,3 IC 95% 1,2 à 4,6)¹³⁵.

Le *Clinical Risk for Babies score* (CRIB, CRIB-II) est un score qui inclut 6 variables physiologiques, recueillies dans les 12 premières heures de vie (PN, AG, présence de malformation congénitale, taux minimum et maximum de FiO_2 et l'excès de base maximum)^{130,136}. Ce score a été validé comme prédicteur du risque de mortalité et de morbidité auprès d'enfants nés à <32 semaines de gestation et ayant un PN <1500g^{131,136}. Les évidences quant à la capacité prédictive du CRIB pour l'identification des retards de développement sont mitigées. En effet, une étude a démontré que le CRIB pouvait prédire la présence d'atteinte sévère (définie par la présence d'une ou plusieurs de ces conditions: incapacité à maintenir la position assise à 18 mois, perte visuelle complète, déficience auditive bilatérale nécessitant appareillage, retard de 12 mois et plus dans une des sphères du développement) auprès d'une population née à <31 semaines de gestation ou à un très faible PN. Des études subséquentes ont toutefois obtenu des résultats contradictoires¹³⁷. Les conclusions de celles-ci rapportent que le CRIB ne serait pas un outil utile dans la prédiction des retards de développement et qu'il ne permettrait pas de prédire la présence d'une atteinte sévère à 24 mois^{130,133,134,138,139}. Une version abrégée du CRIB a également été créée (CRIB-II)¹⁴⁰. Une étude a démontré qu'un score de 13 et plus au CRIB-II avait une sensibilité de 83% et une spécificité de 84% pour prédire le risque de mortalité ou la présence d'une atteinte sévère (PC, déficience neurosensorielle sévère, désordre épileptique sévère ou score < 2SD à une évaluation développementale) à 36 mois AC auprès d'enfants ayant un PN de <1250g¹²³.

Le *Nursery Neurobiologic Risk Score* (NBRS) a été développé afin de prédire le statut neurologique chez les enfants nés à un très petit PN¹³³. Les facteurs considérés dans ce score sont le pH sanguin, l'hypoglycémie, la présence de HIV ou LPV, de convulsions, d'infection et le besoin en ventilation mécanique¹³³. Un score >5, mesuré à 14 jours de vie, serait prédictif d'un développement anormal entre 18 et 24 mois AC chez les enfants nés à ≤28 semaines de gestation¹⁴¹. Dans une population d'enfants prématurés nés à <32 semaines de gestation, une corrélation existerait entre le score au NBRS et les résultats à 6 et 24 mois ($r= -0,51$; $p<0,001$ et $r=-0,5$; $p<0,001$) au *Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale*

(CAT/CLAMS)¹⁶¹. Par ailleurs, dans un modèle multivarié, le score au NBRS est demeuré significatif pour la prédiction des résultats à 24 mois au CAT/CLAMS (B= -4,22; erreur standard 0,84 ; p<0,001)¹⁶¹.

Finalement, le *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD), le *Berlin score*, et le *Neonatal Mortality Prognosis Index* (NMPI) sont d'autres exemples de score de mortalité étant peu utilisés et n'ayant pas démontré la capacité de prédire la présence de retard de développement chez les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation¹³³. Le NICHD a été développé dans une population d'enfants ayant un PN entre 500 et 1500g et inclut les paramètres suivants : PN, petit pour l'âge gestationnel, ethnicité, sexe, score APGAR à 1 minute¹³³. Il est principalement utilisé pour la prise de décision quant aux soins qui seront fournis à l'enfant dans le cas d'une naissance aux limites de la viabilité^{130,142}. Le Berlin score a été développé auprès d'une clientèle EPT et est composé des variables suivantes: PN, sévérité du syndrome de détresse respiratoire (SDR), score APGAR à 5 min, ventilation artificielle, excès de base à l'admission¹³³. Finalement, le NMPI a été développé à l'aide d'une petite cohorte de nouveau-nés (tout AG confondu et admis à l'USIN) et inclut les variables suivantes : AG, PN, arrêt cardiaque, ratio PaO₂/FiO₂, malformations congénitales majeures, sepsis et excès de base¹⁴³. Ces indices, utilisés principalement pour prédire le risque de mortalité et développés dans des cohortes différentes de celles à l'étude s'avèrent donc peu pertinents pour l'identification des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation à risque de présenter un retard de développement.

En résumé, les indices de risque périnatal existants sont, dans leur forme actuelle, difficilement généralisables à la population à l'étude pour prédire les retards de développement. En effet, plusieurs de ces scores ont été créés en vue de prédire le risque de mortalité et non de morbidité^{131-133,136}. De plus, la plupart des atteintes prédites par ces indices sont de degré sévère (ex. : PC, perte auditive bilatérale) alors que les atteintes les plus observées dans la population à l'étude sont celles de degré léger à modéré^{3,11,88}. Finalement, plusieurs de ces indices utilisent des paramètres qui sont observés en moins grande occurrence chez les enfants nés >32 semaines qui représentent la majorité (>75%) de la population à l'étude. C'est le cas notamment du NBRS (HIV, LPV), du CRIB (malformation congénitale), du SNAP (convulsion) et du SNAP-II (convulsion multiple)¹³³.

2.7.1.2 Critique des modèles de risque périnataux recensés dans la littérature

Jusqu'à présent, la revue de la littérature a démontré que plusieurs facteurs périnataux sont associés à la présence de retard de développement dans les deux premières années de vie, mais également à plus long terme. Ces facteurs sont donc importants à considérer pour l'identification du risque de retard de développement auprès des enfants nés prématurément entre 29 et 36 semaines de gestation. Toutefois, les facteurs périnataux ne sont pas suffisants pour l'identification des enfants à risque de retard de développement, tel que le confirme une récente revue de littérature qui souligne l'importance de considérer également les facteurs environnementaux¹³⁰. Dans cette revue, les 43 modèles existant pour la prédiction des retards de développement chez les enfants nés à <37 semaines de gestation ont été recensés. Les résultats de cette revue démontrent que la grande majorité des études disponibles avaient été réalisées auprès d'enfants nés à <32 semaines de gestation, témoignant ainsi du manque de données concernant la prédiction du risque de retard de développement chez les MPT et LPT¹³⁰. Ceci explique également la raison pour laquelle les données périnatales considérées dans les études sont souvent la présence ou l'absence de conditions qui sont moins présentes chez les enfants nés à un âge gestationnel plus avancé (ex. : HIV ou LPV). Chez les enfants nés entre 29 et 34 semaines de gestation, la prévalence de HIV de stade 3 et 4 est d'environ 2,1% alors qu'elle est de 8,8% chez les enfants nés entre 24 et 28 semaines de gestation³⁸. De plus, environ 6% des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation présenteraient une comorbidité sévère (IVH grade III ou IV, ROP sévère, LPV, BDP sévère, NEC sévère) alors que cette proportion est de plus de 24% chez les enfants nés à <28 semaines de gestation³⁸. Ainsi, la présence de comorbidités sévères comme variable prédictive permet seulement de considérer une faible proportion de la population prématurée née entre 29 et 36 semaines de gestation et ne permet pas d'identifier de manière assez sensible l'ensemble des enfants de cette population à risque de présenter un retard de développement. Pour ces raisons, aucun des 43 modèles relevés dans la revue de littérature discutée plus haut ne s'avérait pertinent pour prédire le risque de retard de développement chez les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation¹⁰.

Finalement, dans cette même revue ayant recensé 43 modèles de risque, seulement 12 des 43 modèles étudiés considéraient les facteurs environnementaux dans leurs analyses¹⁰. Cette absence des facteurs environnementaux dans les modèles de risque pourrait fournir une explication par rapport à leur incapacité à prédire le risque de retard de développement. Les facteurs environnementaux seront abordés dans la prochaine section.

2.7.2 Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux regroupent un ensemble de facteurs non médicaux tels que le statut économique, les caractéristiques parentales et l'environnement physique dans lequel évolue l'enfant. Les études ayant analysé l'influence des facteurs environnementaux sur le développement de l'enfant utilisent différents types d'indicateurs pouvant être résumés en trois catégories : facteurs individuels (ex. : niveau d'éducation du parent, ethnicité), les facteurs reliés à la structure familiale (ex. : famille monoparentale, nombres d'enfants dans la famille) et les facteurs contextuels (ex. : indice de pauvreté du voisinage, revenu familial médian du voisinage)¹⁴⁴. Les facteurs environnementaux sont parfois étudiés en tant que variables indépendantes en lien avec la présence de retard de développement, mais sont également souvent considérés comme facteurs de confusion^{145,146}. De plus, certaines études rapportent considérer les facteurs environnementaux dans leurs analyses alors qu'elles ont recueilli les informations pour une seule variable environnementale (ex. : seulement éducation maternelle), ce qui ne permet pas nécessairement une représentation complète du contexte dans lequel évolue l'enfant^{94,125}. Dans les paragraphes qui suivent, les facteurs individuels et reliés à la structure familiale seront abordés en regard de leur association avec le développement de l'enfant.

2.7.2.1 *Facteurs individuels*

Les facteurs individuels regroupent notamment les caractéristiques des parents (éducation, emploi, stress parental, dépression) et la relation mère-enfant. Parmi les caractéristiques parentales, l'éducation maternelle est celle qui est le plus souvent associée à des retards de développement¹⁴⁴. Une faible éducation maternelle serait

reliée à des scores inférieurs aux évaluations développementales (ex. : Griffith, BSID, Mullen Scale) à différents âges ainsi qu'à une augmentation du risque de présenter une déficience cognitive sévère en comparaison avec les enfants dont les mères avaient une éducation supérieure au 5^e secondaire (OR variant de 1,4 à 2,3 avec IC 95% variant de 1,0 à 1,9 et 1,2 à 4,5)¹⁴⁴. Ces différences dans les scores aux évaluations développementales seraient observées dès l'âge d'un mois et certaines études ont démontré des associations jusqu'à l'âge de cinq ans^{16,144}. Différentes hypothèses pourraient être émises quant aux raisons pouvant possiblement expliquer l'association entre une faible éducation maternelle et des scores plus faibles aux évaluations développementales. Notamment, des raisons génétiques (c.-à-d. mère a elle-même une déficience intellectuelle ou des atteintes développementales l'ayant empêchée de terminer son secondaire), un manque de stimulation ou encore un manque d'accès aux services. Par ailleurs, dans une population d'enfants nés entre 32 et 36 semaines de gestation, l'éducation parentale était le seul facteur significatif pour la prédiction du développement cognitif à 7 ans¹².

Un second facteur pouvant influencer le développement de l'enfant est le stress parental. Le stress parental peut être défini comme «un élément de l'environnement familial associé avec un développement sous optimal pour les enfants»¹⁴⁵. Dans une cohorte d'enfants LPT, le développement à quatre mois évalué par un questionnaire aux parents (ASQ) était inversement associé au degré de stress parental, tel que mesuré par le *Parenting Stress Index (PSI-3)*, pour tous les domaines du développement¹⁴⁵. Cette association était significative même après ajustement pour le sexe de l'enfant, l'AG, l'âge de la mère et le niveau d'éducation¹⁴⁵. Toutefois, l'ASQ est un outil de dépistage et non une évaluation du développement à proprement dit. Ainsi, les parents plus anxieux ont pu évaluer plus sévèrement leur enfant à l'ASQ, entraînant un biais d'interprétation des résultats à considérer.

Un troisième facteur pouvant avoir un effet délétère sur le développement est la dépression postpartum. La dépression postpartum est définie comme un épisode dépressif accompagné de symptômes tels que des humeurs dysphoriques, des problèmes de sommeil, de l'anorexie et des sentiments de culpabilité excessifs, qui perdurent pendant plus de quatre semaines après l'accouchement^{147,148}. Une étude menée auprès d'enfants nés à <35 semaines de gestation ou avec un PN<2500g a démontré une association entre la présence de dépression postpartum à 4 mois et le

développement cognitif des enfants à 16 mois, tel que mesuré par le BSID-II (différence moyenne de -5,22 points en défaveur du groupe dont la mère a une dépression postpartum, IC 95% -10,19 à -0,25)¹⁴⁹.

Un quatrième facteur serait les habiletés intellectuelles de la mère. Des associations entre le quotient intellectuel de la mère ainsi que le développement intellectuel et langagier de l'enfant seraient existantes. En effet, lorsque les habiletés intellectuelles d'enfants nés VPT sont évaluées à 5 ans à l'aide du *Wechsler Preschool Primary Scales of Intelligence-III*, une association significative est identifiée avec les habiletés intellectuelles de la mère telles qu'évaluées par le *Wechsler Test of Adult Reading* ($B=0,42$, $p=0,01$)¹⁵⁰. Cette relation pourrait être en partie expliquée par la génétique. En effet, les habiletés intellectuelles de la mère auraient une influence directe sur le développement intellectuel de l'enfant^{150,151}.

Finalement, la qualité de la relation mère-enfant serait également significativement associée au développement de l'enfant pendant la première année de vie, et ce, pour toutes les sphères du développement¹⁵². En effet, une récente revue de la littérature rapporte que la majorité des études répertoriées (5 sur 7) ont identifié une association positive entre la relation mère-enfant et le développement du langage. La sensibilité et la réponse maternelle aux besoins de l'enfant auraient une influence autant sur le volet réceptif qu'expressif. Des résultats similaires ont été rapportés en lien avec le développement cognitif. Les éléments de la relation mère-enfant ayant une influence sur le développement cognitif étaient les mêmes que pour le développement langagier, en plus du niveau de stimulation verbale offert. Au plan moteur, les évidences étaient plus mitigées, mais plus de la moitié des études répertoriées ont identifié des relations significatives avec le développement. Différentes composantes de la relation mère-enfant étaient évaluées dans ces études telles que : le nombre de jours d'interaction parent-enfant par semaine, la sensibilité maternelle et la co-régulation entre la mère et son nourrisson. La relation mère-enfant peut être affectée en raison des sentiments de culpabilité et de peur pouvant être ressentis par les parents d'enfants prématurés²³. Par ailleurs, les études ont démontré que les parents d'enfants nés prématurément pouvaient éprouver des difficultés à bien interpréter les besoins de leur enfant ayant une santé précaire et que ceci pouvait avoir une influence négative sur la relation parent-enfant²³.

2.7.2.2 Facteurs reliés à la structure familiale

Un autre type de facteurs pouvant influencer le développement des enfants nés prématurément sont les facteurs associés à la structure familiale. Parmi ceux-ci se retrouvent le statut socio-économique, le revenu familial, le statut civil des parents et le nombre d'enfants dans la famille. Une étude réalisée auprès d'enfants VPT ou ayant un PN <1500g a démontré que la combinaison de facteurs environnementaux individuels (niveau d'éducation parental) et associé à la structure familiale (revenu familial), seraient responsables de 20% de la variance observée dans le développement cognitif tel qu'évalué par le BSID-III à 2 ans AC¹⁵. Ces mêmes facteurs environnementaux expliqueraient également 21% de la variance observée au plan moteur et plus de 28% au plan langagier tel que mesuré par le BSID-III à 2 ans AC, démontrant l'importance de leur influence dans le développement¹⁵.

Ensuite, le statut socio-économique (SSE) serait associé à une diminution des scores sur les échelles cognitives aux évaluations développementales entre l'âge de trois, cinq et sept ans¹⁵³. Le SSE représente donc à la fois un facteur de risque pour une naissance prématurée ainsi que pour une trajectoire développementale défavorable après la naissance^{33,153}. Un modèle éco-bio-psychosocial qui propose une explication à cette relation est décrit dans la prochaine section¹⁵⁴. Dans une étude effectuée auprès d'enfants nés <33 semaines de gestation, le SSE tel que défini par l'occupation des parents (élevé= professionnel, élevé-intermédiaire=administratif, travailleur autonome, étudiant, intermédiaire-faible= employé de magasin ou de service, faible= sans emploi ou travailleur manuel), était le prédicteur principal d'une atteinte cognitive légère (statut d'emploi élevé vs faible : OR 3,45 IC 95% 2,20 à 5,42)¹²⁷. D'autres marqueurs, tels que le nombre d'enfants dans la famille, l'âge de la mère (<18 ou >35), l'ethnicité et le statut civil sont également associés significativement à des scores inférieurs aux évaluations développementales (ex. : Griffith, Bayley) à différent âge^{12,144}.

Des interactions entre les facteurs environnementaux détaillés ci-haut et les vulnérabilités physiologiques des enfants nés prématurément discutées à la section 2.4 pourraient exister. Brumberg et son équipe ont proposé un modèle éco-bio-développemental afin d'illustrer les impacts multiples de la pauvreté sur la santé des enfants nés prématurément. Leur modèle propose une explication sur le risque que

peut représenter un environnement défavorisé pour un enfant étant déjà à risque en raison de ses caractéristiques périnatales ou médicales. En effet, les facteurs de risque environnementaux pourraient interagir avec les facteurs de risque périnataux et affecter négativement le devenir cognitif, moteur et social^{113,155}. Prenons l'exemple du développement cognitif, qui est à la fois dépendant des facteurs biologiques et environnementaux. Un enfant évoluant dans un environnement défavorisé est moins prédisposé à être adéquatement stimulé au plan cognitif et ce manque de stimulation pourrait, entre autres, influencer le développement de ses habiletés préscolaires et son rendement scolaire¹⁵⁴. Si ce même enfant présente également des vulnérabilités au plan biologique en raison de sa prématurité, il se trouverait alors à un risque plus élevé de déficience développementale en comparaison avec un enfant qui ne présenterait qu'un seul type de facteur de risque^{113,144,153}. Un second exemple d'interaction entre les différents facteurs de risque serait une situation socio-économique précaire, une instabilité physiologique chez l'enfant et le stress parental. Une situation socio-économique précaire peut engendrer du stress supplémentaire chez les nouveaux parents dont la naissance prématurée de leur enfant représente déjà un stress important, surtout si ce dernier présente des vulnérabilités importantes¹⁵⁴. Ainsi, le stress engendré par cette combinaison de facteurs représente un facteur de risque pour le développement à quatre mois, tel que discuté précédemment¹⁴⁵.

2.7.2.3 *Indices de risque composés à partir des variables environnementales*

Plusieurs études utilisent des indices composés, obtenus par l'addition de différentes variables^{11,15,113,115,144,153,156}. L'utilisation d'un indice composé se base sur la notion de risque cumulatif. En combinant plusieurs facteurs ayant probablement des interactions entre eux, il est possible que l'effet conjoint ait une plus grande influence sur le développement de l'enfant, que lorsqu'ils sont considérés individuellement¹⁵⁷. Par exemple, les facteurs environnementaux, tels que mesurés par un indice composé de 5 facteurs (tableau 2), seraient associés à une augmentation du risque de présenter un retard cognitif modéré à sévère à 24 mois AC dans une cohorte d'enfants nés entre 32-36 semaines (risque faible en comparaison à un risque élevé : OR 3,19 IC 95%

1,36 à 7,43)¹¹. Les différents indices répertoriés dans la revue de la littérature sont présentés dans le tableau 2.

Tel que mentionné dans le paragraphe précédent, les indices de risque sont des mesures intéressantes à utiliser puisqu'elles permettent de considérer un ensemble de facteurs ainsi que l'effet cumulé de ces facteurs sur le développement de l'enfant¹⁵⁷. Toutefois, les indices recensés ont tous été créés et utilisés dans des contextes socio-économiques différents de celui du Canada (ex. : Brésil, Royaume-Uni, États-Unis)^{11,15,113,115,153,156}. Pour cette raison, ils sont difficilement généralisables à la population canadienne. Par ailleurs, à notre connaissance, la majorité de ces indices (à l'exception du *Northern Ireland Multiple Deprivation Measures*) n'ont pas été validés dans d'autres populations que celle avec laquelle ils ont été utilisés.

En résumé, les facteurs environnementaux ont un effet significatif sur le développement des enfants nés prématurément et plus particulièrement sur le développement cognitif. Par contre, ces facteurs sont plus souvent analysés en tant que facteurs de confusion dans les études portant sur la prédiction des retards de développement auprès de la population prématurée, étant donné que le niveau socioéconomique est associé à la fois avec le risque de prématurité et le risque de retard de développement. De plus, certaines études rapportent avoir considéré les facteurs environnementaux alors qu'ils ont parfois analysé une seule variable (ex. : éducation maternelle), ce qui ne permet pas une analyse globale des facteurs environnementaux pouvant avoir un impact dans la vie de l'enfant^{94,125}. La présente revue de la littérature a toutefois mis en valeur le caractère indépendant de certains facteurs environnementaux dans la prédiction du développement ainsi que l'importance de les considérer.

Tableau 2: Indices de risque environnementaux répertoriés dans la littérature

	Variables	Traitements des variables	Score	Population	Résultats
Hack et coll. (2000)	- Statut civil mère - Ethnicité mère - Éducation mère	Addition des facteurs de risque présents	0 à 3	<37 sem et PN<1000g	Retard moteur et cognitif sévère à 20 mois AC : augmentation d'un point au score de l'indice de risque OR 1,48 IC 95% 1,09-2,00
Johnson et coll. (2015)	- Occupation mère - Éducation mère - Support social - Revenu - Biens matériels	Addition des facteurs de risque présents puis catégorisation en 3 niveaux de risque	Score de 0 à 12, ensuite catégorisé en 3 niveaux : Faible (0-2), Modéré (3-5), Élevé (6 et +)	AG entre 32 et 36 sem	Retard cognitif modéré à sévère à 24 mois AC : risque faible vs élevé OR 3.19; IC 1.36-7.43
Potijk et coll. (2013)	- Éducation père - Éducation mère - Revenu familial - Occupation mère - Occupation père	Standardisation des indicateurs puis calcul de la moyenne par enfant (à partir des données disponibles pour cet enfant). Les scores sont ensuite standardisés une seconde fois.	Donne un score dont la moyenne est 0 et la déviation standard de 1	AG entre 32 et 35 sem	Score à l'ASQ <2SD à 4 ans : augmentation du score à l'indice de risque OR 1,70 IC 95% 1,37-2,11
Beauregard et coll. (2018)	- Plus haut niveau d'éducation entre les deux parents - Plus haut statut occupationnel entre les deux parents - Revenu familial	Analyse par composante principale	Standardisation des variables puis transformation en 5 quintiles	<37 sem	Développement cognitif à 5 ans : statut élevé vs faible B=-0,19 (IC 95% -0,24;-0,13)
Panceri et coll. (2020)	- Éducation des parents - Revenu familial	Addition des facteurs de risque présents	Information non disponible	AG ≤32 et/ou PN<1500g	Corrélation avec BSID-III : Cognitif : 0.20 (p<0,006) Moteur : 0,21 (p<0,004) Langagier : -0,28 (p<0,001)
Spittle et coll. (2017)	- Structure familiale - Niveau d'éducation donneur de soins principal - Occupation donneur de soins principal - Langage maison - Âge mère	Addition des facteurs de risque	Risque élevé si >1 facteur Risque faible si 0 ou 1 facteur	AG entre 32 et 36 sem	Considérer comme variable de confusion dans les analyses

Une autre composante importante de l'évaluation de l'enfant prématuré dans le but de prédire l'apparition de retards de développement est l'évaluation du statut neurologique⁵¹. En effet, comme ces enfants présentent une immaturité physiologique à la naissance, ils sont plus fragiles aux événements pouvant affecter le développement typique du cerveau^{40,158}. Ainsi, l'évaluation du statut neurologique à l'âge du terme est une avenue intéressante pour la prédiction du devenir développemental de ces enfants. Dans la prochaine section, le statut neurologique tel qu'évalué par un outil clinique et sa relation avec le devenir développemental des enfants nés prématurément sera discuté.

2.7.3 Facteurs neurologiques

Afin de réaliser un dépistage précoce des séquelles neurologiques pouvant découler des complications associées à la prématurité, plusieurs évaluations neurologiques peuvent être utilisées⁴⁰. Ces évaluations regroupent notamment l'évaluation neurologique à terme d'Amiel-Tison (ENTAT), le *Einstein Neonatal Neurobehavioral Assessment Scale* (ENNAS), le *Rapid Neonatal Neurobehavioral Assessment* (RNNA), le *Hammersmith Neonatal Neurological Examination* (HNNE), le *Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale* (NNS) et le *Neurodevelopmental Risk Exam* (NRE). L'utilité de ces évaluations dans la prédiction du risque de retard de développement sera abordée dans les prochains paragraphes.

L'évaluation neurologique à terme d'Amiel-Tison (ENTAT) permet d'évaluer le statut neurologique de l'enfant dès l'âge du terme¹⁵⁹. Étudiée auprès d'une population d'enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation, l'ENTAT a démontré une stabilité des signes observés entre l'âge du terme et 24 mois (Pearson's $X^2 = 31.68$, $p < 0.001$)¹⁶⁰. De plus, un statut neurologique anormal à l'âge du terme tel qu'évalué par l'ENTAT serait associé à des scores plus faibles au BSID-II à 24 mois AC¹⁶¹. En effet, les enfants dont le statut neurologique était considéré comme "non optimal" à terme avaient en moyenne 7 points en moins au MDI ($p = 0,022$) et au PDI ($p = 0,008$)¹⁶¹. Ainsi, un statut neurologique anormal à terme, tel qu'évalué par l'ENTAT, représenterait un facteur de risque pour le développement de l'enfant.

Le *Einstein Neonatal Neurobehavioral Assessment Scale* (ENNAS) est une évaluation administrée autour de l'AET qui permet l'appréciation de l'organisation neurocomportementale du nourrisson¹⁶². Cet outil est reconnu pour avoir un haut taux de faux positif¹⁶². De plus, dans une étude ayant regardé le fonctionnement moteur et le statut fonctionnel à 12 mois AC auprès d'enfants nés à ≤ 32 semaines, l'ENNAS n'était pas significativement associé¹⁶³.

Le *Rapid Neonatal Neurobehavioral Assessment* (RNNA) est une évaluation neurocomportementale pouvant être administrée entre 34 et 48 semaines AG. Lorsqu'administré à 1 mois AC dans une population d'enfants nés à < 37 semaines de gestation, un résultat anormal au RNNA était associé à un score inférieur au *Mullen Scales of Early Learning* (MSEL) entre 4 et 18 mois AC¹⁶. Cependant, dans un modèle multivarié pour la prédiction des scores observés au MSEL dans le temps, le RNNA n'était pas un prédicteur significatif ($p=0,1772$)¹⁶.

Le *Hammersmith Neonatal Neurological Examination* (HNNE) et le *Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale* (NNNS) sont deux autres évaluations neurocomportementales qui, lorsqu'administrées à AET dans une population d'enfants MPT et LPT, sont associées aux retards de développement à 24 mois AC, tel que définis par un score < 1 SD au BSID-III¹⁶⁴. En effet, à 24 mois AC, un score total sous optimal au HNNE ($< 10^{\text{e}}$ percentile) était associé à une augmentation du risque d'avoir un score < 1 SD à l'échelle cognitive du BSID-III (OR 2,66 IC 95% 1,14 à 6,23)¹⁶⁴. Des scores sous-optimaux aux échelles d'excitabilité (OR 3,01 IC 95% 1,33 à 6,82) et de régulation (OR 4,05 IC 95% 1,75 à 9,31) étaient également significativement associés avec le score cognitif du BSID-III¹⁶⁴. Pour le développement moteur, seule l'échelle léthargie du NNNS était significative pour l'augmentation du risque d'avoir un score < 1 SD après ajustement pour l'âge, le niveau de risque socio-économique et le sexe (OR 6,86 IC 95% 1,64 à 28,71)¹⁶⁴.

Finalement, le *Neurodevelopmental Risk Exam* (NRE) évalue cinq composantes : la réponse sensorielle/comportementale, le tonus axial, le tonus des membres, les réflexes tendineux profonds et les réflexes primitifs¹⁶⁵. Administré à AET auprès d'une population d'enfants nés à < 32 semaines de gestation dans le but de prédire les résultats au *Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale* (CAT/CALMS) à 24 mois AC, le score au NRE n'était pas significativement associé

aux résultats obtenus¹⁶⁵. Cependant, l'item des réflexes primitifs était significativement corrélé au score du CAT/CLAMS à 24 mois AC ($r= 0,26$; $p=0,05$)¹⁶⁵.

Parmi les différentes évaluations cliniques permettant l'évaluation du statut neurologique, l'ENTAT est celle qui démontre les données les plus intéressantes pour la population à l'étude. Premièrement, l'ENTAT a déjà été utilisée dans des études dont la population s'apparente grandement à celle du présent mémoire^{160,161}. De plus, en comparaison avec d'autres évaluations qui ont également démontré des associations avec le développement à 24 mois AC, l'ENTAT est facile d'utilisation en contexte clinique, ce qui n'est pas le cas de toutes les évaluations présentées. Par exemple, le NNNS nécessite que l'enfant soit dans six états d'éveil différents pendant l'examen (sommeil calme, sommeil actif, somnolent, éveil calme, éveil actif et pleure). Par ailleurs, plusieurs des évaluations neurologiques présentées précédemment ont démontré des associations significatives avec certains aspects du développement autour de 24 mois AC chez les enfants prématurés. Toutefois, les notions de sensibilité, spécificité ainsi que le pourcentage de variance expliquée par les scores à ces évaluations sont rarement abordées dans ces études. Ainsi, il est difficile de savoir à quel point ces évaluations, administrées à l'AET, identifient et expliquent les résultats observés autour de 24 mois AC.

Mises à part les évaluations cliniques du statut neurologique, la neuroimagerie permet également la détection de certaines atteintes potentiellement associées à des retards de développement à long terme. À la période néonatale, les principales modalités utilisées sont l'ultrason crânien et l'imagerie par résonance magnétique (IRM)¹⁶⁶. L'ultrason permet la détection d'atteintes cérébrales majeures telles que l'HIV grade 3-4 et la LPV cystiques, mais est moins sensible dans la détection des lésions diffuses de la matière blanche et du cervelet¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. Il s'agit toutefois d'une méthode peu coûteuse et non invasive¹⁸⁴. L'IRM permet quant à elle d'obtenir des informations sur des lésions plus subtiles et diffuses, la maturation cérébrale et sur la taille du cerveau¹⁶⁶. En raison de sa meilleure sensibilité, l'IRM est le test de référence chez les nouveau-nés pour établir les diagnostics cliniques de lésion de la matière blanche^{166,168}.

Un ultrason anormal ou une atteinte cérébrale majeure (HIV grade 3-4 ou LPV) serait un facteur significativement associé à la présence d'un retard de développement

tel que mesuré par le BSID-II à 20 et 24 mois AC auprès d'enfants avec des PN < 1000g et < 1500g respectivement^{61,115}. Par ailleurs, un plus grand volume cérébral et de matière blanche serait associé avec des scores cognitifs et langagiers plus élevés à 24 mois AC¹⁸⁴. De plus, une méta-analyse dont les données étaient extraites des études portant sur la prédiction des déficiences à ≥ 18 mois AC auprès de populations d'enfants nés à ≤ 32 semaines de gestation, rapporte une sensibilité de 77% (IC 95% 53 à 91) et une spécificité de 79% (IC 95% 51 à 93) pour la prédiction de la PC¹⁸⁴. Pour la prédiction d'un retard moteur significatif (< 2 SD), la sensibilité et la spécificité de l'IRM étaient respectivement de 72% (IC 95% 52 à 86) et 62% (IC 95% 29 à 87)¹⁸⁴.

Bien que la neuroimagerie permette une identification de certaines lésions cérébrales très tôt dans la vie de l'enfant, ces techniques ont certains inconvénients. Tout d'abord, tel que mentionné précédemment, l'ultrason crânien n'est pas sensible pour détecter des lésions plus subtiles de la matière blanche et grise. Généralement, l'ultrason permet plutôt l'identification d'atteintes importantes telles que les HIV et les LPV cystiques^{166,168}. Les lésions détectées par ultrason sont donc surtout retrouvées chez les enfants nés à de plus faibles âges gestationnels (EPT ou VPT) et même dans cette population, seulement 9% des lésions peuvent être identifiées avec cette méthode¹⁶⁶. L'IRM permet quant à elle l'identification de lésions plus subtiles, mais est associée à des coûts importants. Administrer ces examens à l'ensemble de la population prématurée représenterait donc des sommes très élevées^{165,168}. De plus, ces examens impliquent des déplacements de l'enfant hors de l'USIN, ce qui ajoute certains risques pour un enfant prématuré¹⁶⁸. En comparaison, les évaluations cliniques du statut neurologique sont peu coûteuses et peuvent facilement être administrées au chevet de l'enfant en contexte clinique. Finalement, il est intéressant de souligner que les scores obtenus aux évaluations neurologiques (NNNS et HNNE), administrées autour de l'AET auprès d'une population d'enfant VPT, MPT et LPT étaient significativement associés aux anomalies cérébrales détectées par IRM¹⁸⁴.

En résumé, aucun des trois types de facteurs présentés (périnataux, environnementaux et neurologique) ne semble s'avérer suffisamment sensible pour prédire la présence de retard de développement chez les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation, lorsque considérés individuellement. Ainsi, combiner ces facteurs pourrait s'avérer intéressant pour prédire l'apparition de retard de développement auprès de cette population. Certains auteurs ont tenté des

combinaisons de facteurs dans le but de créer des modèles de prédiction. Les modèles répertoriés seront présentés dans la prochaine section.

2.7.4 Modèles multifactoriels

Dans la section précédente, les différents facteurs de risque associés à la présence de retards de développement chez les enfants nés prématurément ont été discutés. Jusqu'à présent, les études présentées analysaient seulement les données individuellement et, dans certains cas, en combinaison avec les facteurs environnementaux (ex. : combinaison de facteurs périnataux et de facteurs environnementaux). Toutefois, les études combinant à la fois des données périnatales, environnementales et neurologiques n'ont pas été abordées.

L'importance d'utiliser un modèle multifactoriel est appuyée par l'étude de Potijk (2013), qui démontre que les différents types de facteurs de risque (ex. : périnataux et environnementaux) peuvent interagir entre eux. La présence simultanée de plusieurs types de facteurs de risque serait associée à des scores inférieurs au questionnaire de dépistage de retard de développement (ASQ) à 4 ans dans une population d'enfants nés entre 32 et 35 semaines de gestation. En effet, la proportion d'enfants ayant un score < 2 SD à l'ASQ était de 5,6% chez les enfants prématurés ayant un SSE élevé alors qu'elle était de 12,5% chez les enfants prématurés ayant un faible SSE. Toutefois, une lacune importante de cette étude est qu'un questionnaire de dépistage aux parents a été utilisé comme mesure du développement plutôt qu'une évaluation du développement par un professionnel. Tel qu'argumenté précédemment, l'utilisation de ce questionnaire aux parents peut amener un biais dans l'interprétation des résultats.

Les travaux de Evans (2013) et autres experts du développement appuient également le fait que l'analyse individuelle des facteurs de risque ne permet pas une juste estimation de l'ampleur de l'influence des facteurs pouvant affecter le développement de l'enfant^{157,169}. En effet, certains facteurs de risque peuvent interagir entre eux et avoir un effet plus important sur le développement que l'addition de leur effet individuel^{113,153}. De plus, les enfants présentant plusieurs types de facteurs de risque (ex. : environnementaux et périnataux) sont à risque plus élevé de retard de

développement comparativement aux enfants qui présentent un seul type de facteur de risque (ex. : seulement périnataux)¹⁵⁷. Pour ces raisons, il importe d'étudier les modèles de risque combinant différents types de facteurs. Dans les prochains paragraphes, les études combinant les facteurs périnataux, environnementaux et neurologiques seront présentées.

Les recherches effectuées dans la littérature ont permis d'identifier seulement deux études présentant une combinaison des facteurs périnataux, environnementaux et du statut neurologique évalué à l'aide d'un outil clinique autour de l'AET pour la prédiction des retards de développement chez les enfants nés prématurément^{146,165}. La première étude, réalisée auprès de 41 enfants nés à ≤ 34 semaines de gestation, combinait le statut neurologique tel qu'évalué par le NNNS, le SSE (défini sur la base de l'accès à Medicaid) ainsi que plusieurs variables périnatales (AG, PN, sexe, ethnicité, chorioamniotite, exposition intra-utérine aux drogues, stéroïdes anténataux, APGAR à 1 et 5 min, jours sur ventilation, stéroïdes systémiques postnataux, BDP, entérocologie nécrosante, sepsis, ROP (stade 3), HIV (stade III ou IV), échec du dépistage auditif)¹⁴⁶. Lorsqu'elles étaient entrées dans un modèle multivarié, les variables qui sont demeurées significatives étaient le statut neurologique tel qu'évalué par le NNNS, l'AG, la présence d'une HIV et le SSE. Cette combinaison de variables permettait d'expliquer plus de 29,5% et 44% de la variance observée à 18 mois AC dans les scores au BSID-II pour le MDI et le PDI respectivement. Bien que ces résultats soient intéressants, l'utilisation du NNNS est difficilement implantable dans un contexte de suivi externe, car, tel que précédemment mentionné, l'examen nécessite que l'enfant soit dans six états d'éveil différents pendant l'examen (sommeil calme, sommeil actif, somnolent, éveil calme, éveil actif et pleure). De plus, tel qu'abordé dans la section précédente, la présence de conditions telles que les HIV se fait beaucoup plus rare chez les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation. Ensuite, la variable utilisée pour définir le statut socio-économique est difficilement généralisable au contexte de soins au Canada et ne permet pas une juste représentation de l'ensemble des facteurs environnementaux pouvant affecter le développement de l'enfant. En effet, les auteurs ont défini le SSE sur la base de l'accès à Medicaid, qui est une assurance médicale pour les personnes à faible revenu aux États-Unis. Ainsi, ce modèle nous paraît moins pertinent pour la prédiction des retards de développement chez les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation.

Le second modèle combinait les résultats au *Neurobiologic Risk Score* (NBRS) et au *Neurodevelopmental Risk Exam* (NRE) à AET avec l'éducation maternelle et le statut civil dans le but de prédire les résultats au *Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale* (CAT/CALMS) à 24 mois AC dans une population d'enfants nés VPT (n=129)¹⁶⁵. Une fois entrées dans un modèle multivarié, les variables qui sont demeurées significatives dans la prédiction d'un retard cognitif étaient l'éducation maternelle (2,44 ES 0,57 ; p<0,001) et le score au NBRS (-4,22 ES 0,84 ; p<0,001)¹⁶⁵. Le score global au NRE n'était pas significatif, mais l'item des réflexes primitifs était significativement corrélé au score du CAT/CLAMS à 24 mois AC (r= 0,26; p=0,05)¹⁶⁵. Ces résultats, quoiqu'intéressants, sont difficiles à interpréter puisque les notions de sensibilité et de spécificité du modèle ne sont pas discutées. Ainsi, il est difficile de savoir si l'utilisation de ces variables est suffisamment sensible pour identifier les enfants à risque de retard de développement. Par ailleurs, la population concernée par cette étude était les enfants nés à <32 semaines de gestation. Cette combinaison de variables peut donc être moins pertinente pour les enfants nés entre 32 et 36 semaines de gestation. Comme discuté précédemment, les enfants nés à <32 semaines de gestation ont un profil différent de celui des enfants nés entre 32 et 36 semaines de gestation. Ces derniers ont moins de complications telles que les HIV, LPV ou les convulsions, des variables considérées dans le score du NBRS. Chez les enfants nés entre 29 et 31 semaines de gestation, environ 9% présenteront au moins une morbidité néonatale sévère (ex. : LPV) alors que c'est le cas de seulement 2% des enfants nés entre 32 et 34 semaines de gestation³⁸. Finalement, le CAT/CLAMS évalue uniquement les domaines cognitif et langagier. Ainsi, il n'est pas possible de conclure sur la pertinence du modèle élaboré pour la prédiction du retard de développement à 24 mois, considérant que le domaine moteur n'est pas évalué.

En résumé, l'analyse des articles recensés dans la revue de la littérature a permis de soulever plusieurs problématiques en lien avec les modèles de prédiction du risque de retard de développement actuellement disponibles. Tout d'abord, les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation, qui ne sont pas systématiquement suivis par les Cliniques de suivi néonatal, sont peu représentés dans les données actuelles. Ensuite, la variable dépendante utilisée dans les études est souvent la présence de retard de développement sévère (définie la plupart du temps comme un score <70 aux

évaluations développementales ou par la présence de PC). Toutefois, le fait d'utiliser uniquement la présence de déficience sévère ne permet pas de considérer l'ensemble du spectre des difficultés vécues par la population des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation. Tel que discuté précédemment, les déficiences sévères représentent seulement une faible proportion (0,2 à 13,7% des enfants) des difficultés vécues par les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation comparativement aux déficiences légères à modérées qui sont présentes avec une incidence de plus de 45% selon certaines études^{3,11,88,94,118,161,170}.

Enfin, les analyses présentées se limitent souvent au rapport de cote et à leur intervalle de confiance, ce qui ne permet pas une analyse détaillée de la performance des modèles pour la prédiction des retards de développement. En effet, afin de connaître la capacité d'un modèle à prédire avec précision la présence de retard de développement, les concepts de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative doivent être présentés. Il en va de même pour les valeurs des aires sous la courbe qui ne sont pas toujours discutées et qui permettent pourtant une appréciation de la performance globale du modèle. Pour ces raisons, la performance des modèles présentés pour identifier les enfants à risque de retard de développement est difficile à déterminer. De plus, très peu d'études discutent de l'utilisation clinique pouvant être faite des modèles de prédiction présentés. Ainsi, la généralisation à d'autres contextes ainsi que l'utilisation en clinique des modèles présentés est difficile à établir. Finalement, la faisabilité d'implanter cliniquement les modèles présentés est peu discutée. Certains auteurs le font très brièvement dans la conclusion, sans donner suffisamment de détails. De ce fait, certains modèles pourraient s'avérer intéressants selon les résultats présentés, mais être difficilement implantables en clinique en raison, par exemple, de certaines évaluations qui sont difficilement réalisables dans un contexte de clinique.

2.8 Proposition pour l'identification des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation à risque de présenter un retard de développement

La revue de la littérature a permis de mettre en lumière le spectre des difficultés vécues par la clientèle prématurée. L'ensemble de ces difficultés, présentes dès les

premiers mois de vie, les exposent à un risque accru de retard de développement. Pour ces raisons, un suivi tel que celui offert par les Cliniques de suivi néonatal serait nécessaire pour ces enfants. Malheureusement, en raison du nombre élevé d'enfants nés prématurément, la majorité des Cliniques de suivi néonatal restreignent leurs services à un sous-groupe d'enfants, souvent ceux nés extrêmement prématurément ou avec des poids de naissances excessivement petits. De fait, le suivi des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation se retrouve entre les mains des médecins de première ligne, qui sont peu outillés pour l'identification des retards de développement dans cette population.

De nouvelles stratégies d'identification, qui permettraient de cibler précocement quels enfants parmi ceux qui sont nés entre 29 et 36 semaines de gestation sont à risque de présenter des retards de développement, sont donc nécessaires. Pour ce faire, l'identification des facteurs de risque présents dès l'AET et prédicteurs du retard de développement est une avenue intéressante. Toutefois, aucun des facteurs de risque recensés dans la littérature ne s'est avéré être un prédicteur suffisamment sensible de l'apparition de retards de développement auprès des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation. La combinaison de plusieurs facteurs est donc une méthode intéressante, puisqu'elle permet de considérer différents types de facteurs de risque pouvant avoir des interactions entre eux et affecter significativement le développement de l'enfant. La combinaison des facteurs de risque périnataux (reflet des conditions de naissance), environnementaux (reflet de l'environnement dans lequel l'enfant évolue) et du statut neurologique (reflet de l'intégrité du système nerveux central) n'a pas encore été bien étudiée pour la prédiction des retards de développement auprès des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation. L'objectif du présent mémoire est donc de déterminer le modèle multifactoriel, basé sur cette combinaison de facteurs, qui permettrait une identification efficace des enfants à risque de retard de développement dès l'âge équivalent du terme.

Tableau 3: Résumé des articles recensés portant sur la prédiction des retards de développement auprès des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation

Auteurs	Devis Population	Variables	Outils de mesure/ âge de passation	Résultats
FACTEURS DE RISQUE PÉRINATAUX				
Cooke (2005) ¹⁰⁸	Étude rétrospective 280 enfants AG: < 32 sem	Développement cognitif et moteur	Wechsler intelligence scale for children (QI) et M-ABC à 7 ans	Régressions multivariées Facteurs indépendamment associés au QI à 7 ans : - AG (diminution d'une semaine) : OR 4,0 (IC 95% 1,8-9,2) - Persistance du canal artériel : OR 3,9 (IC 95% 3,2-20) Score <5 ^e percentile au MABC associé seulement à AG (p=0,03)
Spinillo et coll. (2009) ¹¹⁸	Étude de cohorte 754 enfants AG : entre 24 et 33 sem	Statut neurologique : 3 groupes -Sans atteinte : statut neurologique normal et MDI > 84 -Atteinte légère : anomalie du tonus ou des réflexes et/ou MDI entre 71 et 84 -Atteinte modérée à sévère : diplégie spastique ou hémiplégie et MDI ≥ 71 ou tétraplégie spastique et/ou MDI < 71	Évaluation Neurologique d'Amiel-Tison et Grenier et BSID-II à 24 mois	Régressions multivariées Atteintes légères (14,6% de la population) - Augmentation AG (semaine) : OR 0,84 (IC 95% : 0,77-0,91) - Diminution ratio entre PN attendu et PN réel : OR 0,29 (IC 95% : 0,11-0,75) - Sexe masculin : OR 1,79 (IC 95% : 1,16-2,75) - pH artère ombilicale ≤ 7,2 : OR 1,77 (IC 95% : 1,08-2,87) - Stéroïdes anténataux: OR 0,57 (IC 95% : 0,36-0,91) Atteintes modérées à sévères (7% de la population) - Augmentation AG (semaine) : OR 0,69 (IC 95% : 0,61-0,89) - Diminution ratio entre PN attendu et PN réel: OR 0,20 (IC 95% : 0,06-0,68) - Sexe masculin : OR 1,79 (IC 95% : 1,0-3,52) - pH artère ombilicale ≤ 7,2 : OR 1,71 (IC 95% : 0,80-3,62) - Stéroïdes anténataux: OR 0,44 (IC 95% : 0,23-0,85)

Pin, Eldridge et Galea (2010) ⁵⁶	Étude longitudinale 62 enfants AG: ≤ 29 sem Groupe contrôle: 53 enfants nés à terme	Développement moteur	AIMS à 4,8,12,18 mois	Corrélation de Pearson et régression linéaire Développement moteur à 4 mois associé à : - HIV - Maladie pulmonaire chronique - Stéroïdes postnataux R ² ajusté =0,203 ; F= 5,75 ; p=0,002 Entre 4 et 18 mois scores significativement inférieurs au AIMS auprès de prématurés.
Ambalavanan et coll. (2012) ¹²²	Étude rétrospective 13 085 enfants AG : ≤32 sem PN : < 1000g	Présence de déficiences neurodéveloppementales (une ou plusieurs conditions): - MDI<70 - PDI <70 - CP - Non-voyant - Besoin d'appareil auditif bilatéral Données recueillies à 7, 28 jours et 36 sem PMA (âge post-menstruel)	BSID-II entre 18-22 mois	Régression multivariée Prévalence de déficience neurodéveloppementales (NDI) : 31,4 % Modèle de prédiction pour NDI (modéré sévère) : - Naissance : faible PN, sexe masculin, intubation à la naissance, statut "inborn" vs "outborn". 0.68/0.32 (AUC/mauvaise classification) - 7 jours : faible PN, sexe masculin. (0.70/0.32) - 28 jours : nombre de sepsis à déclenchement tardif, jours de ventilation haute-fréquence et ventilation conventionnelle à jour 28, sexe masculin. À partir de ce point, PN ne contribuait plus au modèle significativement. (0.71/0.31) - 36 sem PMA : jour sur ventilation conventionnelle, ventilation haute-fréquence, élargissement ventriculaire (0.72/0.29)
Janssen et coll. (2009) ¹²⁵	Étude longitudinale 371 enfants AG: ≤ 32 sem	Retard moteur si <15e percentile	M-ABC à 5 ans	Régression logistique binaire Modèle final : sensibilité de 94% et spécificité de 50%. AUC :0,78 (0,73-0,83). PPV :41% et NPV : 95%. Modèle inclut les facteurs suivants : - Score PDI du BSID-II à 30 mois < 90 : OR 3,2 (IC 95% 1,8-5,7) - Score BRS <26 pour "qualité motrice" : OR 2,3 (1,3-3,8) - AG < 30 sem : OR 3,4 (1,9-6,2) - Sexe masculin : OR 1,9 (1,1-3,2) - HIV : OR 2,4 (1,2-4,7)

Brévaut-Malaty (2010) ¹²⁶	Étude longitudinale prospective 350 enfants AG : < 32 sem	Fonction cognitive	Battery of test for rapid evaluation (BREV) entre 6 et 10 ans	Régressions multivariées 68% développement normal, 14% déficience légère et 18% déficience sévère. Facteurs indépendamment associés aux déficiences légères ou sévères à l'école : <ul style="list-style-type: none"> - AG < 28 sem: OR 1,28 (IC 95%1,06-1,56) - Maladie pulmonaire chronique à la naissance : OR 2,92 (IC 95% 1,15-7,42) - EEG anormal : OR 2,61 (IC 95% 1,10-6,18)
Su (2017) ⁶¹	Étude longitudinale 342 enfants AG : <37 sem PN : < 1500 g	Développement moteur, cognitif, langagier Variable indépendante : Trajectoire motrice de la 1 ^{re} année (3 groupes): <ul style="list-style-type: none"> - Stable et plutôt normale - En détérioration - Retard persistant 	BSID-II à 24 mois AIMS à 4,6,9 et 12 mois	Facteurs associés à la trajectoire " En détérioration" : <ul style="list-style-type: none"> - Sexe masculin : OR 2.35 (IC 95% 1.45-3.83) - BDP sévère à modérée : OR 2.92 (1.71-4.98) - Faible PN : OR 0.99 (0.98-1.00) Facteurs associés à la trajectoire " Retard persistant" : <ul style="list-style-type: none"> - BDP sévère à modérée : OR= 5.14 (2.32-11.37) - ROP stade 3 ou 4 : OR=7.24 (2.64-19.90) - Atteinte cérébrale majeure : OR=51.51 (6.27-423.43) - Faible PN : OR= 0.98 (0.97-0.99) Risque d'avoir un développement moteur <85 <ul style="list-style-type: none"> - Trajectoire "en détérioration" : OR 3,17 (IC 95% 1,77-5,67) - Trajectoire " retard persistant" : OR 7,99 (3,29-19,38) Risque d'avoir un développement moteur <70 <ul style="list-style-type: none"> - Trajectoire "en détérioration" : OR 20,63 (4,63-92,04) - Trajectoire " retard persistant" : OR 83,36 (16,06-432,73) Risque d'avoir un développement cognitif <85 <ul style="list-style-type: none"> - Trajectoire "en détérioration" : OR 2,45 (1,40-4,27) - Trajectoire " retard persistant" : OR 7,58 (3,04-18,90) Risque d'avoir un développement cognitif <70 <ul style="list-style-type: none"> - Trajectoire "en détérioration" : OR 6,60 (2,10-20,78) - Trajectoire " retard persistant" : OR 28,49 (7,85-103,45)

Vermeulen, Bruinse et Vries (2001) ¹²¹	Étude longitudinale 185 enfants nés d'une naissance spontanée AG : <34 sem	Déficience neurodéveloppementale à 18 mois (une ou plusieurs conditions): - PC (selon Hagberg) -Atteinte neurologique sévère -Quotient développemental < 85	Amiel-Tison et Grenier et Touwen Griffith's mental developmental scale	Régression logistique multivariée 33% avec déficience neurodéveloppementale à 18 mois AC. Facteurs associés : - Augmentation AG (en jour) : OR 0,95 (IC 95% 0,90-0,97) - Besoin de traitement antibiotique à 2 reprises et plus : OR 1,85 (IC 95% 1,02-3,33) - Anomalie sévère à l'échographie transfontanelle : OR 6,33 (IC 95% 2,16-18,52)
Lodha et coll. (2009) ¹²³	Étude rétrospective 107 enfants PN ≤ 1250 g AG (médiane) : 27 semaines	Présence d'une déficience sévère définie par la présence d'une de ces conditions : PC, atteinte neurosensorielle sévère, désordre épileptique sévère, score < 2SD évaluation développementale.	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, BSID-II, Revised Leiter International Performance Scale à 36 mois	Déficience sévère ou décès à 36 mois : - Score au CRIB-II : OR 1,57 (IC 95 % bootstrap 1.26-3,01); AUC 0,84 Déficience sévère à 36 mois: - Score au CRIB-II : OR 1,46 (IC 95 % bootstrap 1.31-1,71); AUC 0,82 Score de 13 au CRIB-II : sensibilité de 83% et spécificité de 84% pour prédire le risque de déficience sévère.
FACTEURS DE RISQUE ENVIRONNEMENTAUX				
Cserjesi et coll. (2012) ¹²	Étude rétrospective 248 enfants AG : entre 32 et 36 sem Groupe contrôle : 130 enfants nés à terme	Développement cognitif (mémoire, attention, fonction exécutive), visuomoteur, moteur, émotionnel	À 7 ans : Wechsler Intelligence Scale-III Rey Auditory Verbal Learning Test of everyday Attention for Children Design Copying subtest (Developmental Neuropsychological Assessment battery) Movement ABC-2	Analyse de classes latentes 4 groupes en fonction des évaluations à 7 ans : au-dessus de la normale (groupe 1), normale (groupe 2), sous la normale (groupe 3), cliniquement sous la normale (groupe 4). Seul prédicteur significatif de l'appartenance à une classe : - Éducation parentale (p<0.01). Chez les enfants à terme, ce facteur n'était pas significatif

			Behaviour Rating Inventory of Executive Function	
FACTEURS DE RISQUE PÉRINATAUX ET ENVIRONNEMENTAUX				
McGowan et coll. (2012) ¹⁵⁶	Étude de cohorte 225 enfants AG : entre 34 et 36 sem 2 groupes : LP ayant reçu soins intensifs (SI) et LP n'ayant pas reçu de soins intensifs	Développement cognitif, moteur, langagier	BSID-III à 36 mois	Test de t, Chi-2 Pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes. Par contre, LP qui ont reçu SI avaient plus : <ul style="list-style-type: none"> - Facteurs de risque maternels : âge (p=0,006), Rhésus négatif (p=0,007), origine ethnique (p=0,014), autres facteurs de risque (p<0,001) - Naissance par césarienne (70% vs 33%, p<0,001) - Réanimation à la naissance (45% vs 16% p<0,001)
Janssen et coll. (2008) ¹²⁴	Étude longitudinale 437 enfants AG: ≤ 32 sem	Développement moteur	BSID-II (sous-échelle PDI et BRS) entre 24 et 36 mois	Régressions multivariées Retard moteur identifié chez 46,5% des enfants (27% retard léger et 19,5% retard significatif). Facteurs de risques identifiés pour retard moteur (score <85) : <ul style="list-style-type: none"> - Convulsions néonatales (OR : 2,8 ; IC 95% 1,6-12,9) - Faible éducation maternelle (OR 3,3; IC 95% 1,7-6,5) - Sexe masculin (OR 2,8; IC 95% 1,8-4,3) - Maladie pulmonaire chronique (OR 2,1; IC 95% 1,1- 4,1)
Marret et coll. (2007) ⁹⁴	Étude rétrospective 2018 enfants AG : entre 30 et 34 sem	Développement cognitif, statut neurologique	À 5 ans : Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) Évaluation neurologique	Régressions multivariées Facteurs prédisant PC <ul style="list-style-type: none"> - AG (34 sem en comparaison à 30 semaines) : OR 0,08 (IC 95% 0,01-0,6) - Travail prématuré : OR 5,1 (IC 95% 2,1-12,0) - Rupture prématurée des membranes : OR 4,9 (IC 95% 2,2-11) - Autres complications de grossesse : OR 4,5 (IC 95% 1,3-15,9) Facteurs prédisant score au MPC <70 :

				<ul style="list-style-type: none"> - AG (34 sem en comparaison à 30 semaines) : OR 0,4 (IC 95% 0,2-1,2) - SSE (défini sur la base de l'emploi des parents) <ul style="list-style-type: none"> - sans emploi ou emploi manuel : OR 6 (IC 95% 2,3-15,6) - emploi de service ou assistant de magasin : OR 4,5 (IC 95% 1,6-12,3)
Beaino et coll. (2011) ¹²⁷	<p>Étude prospective</p> <p>1503 enfants AG : <33 sem</p>	Développement cognitif	À 5 ans: Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)	<p>Régressions multivariées</p> <p>Déficiência cognitive mineure :</p> <ul style="list-style-type: none"> - SSE faible = prédicteur principal : OR 3.43 (IC 2.01-5,83) - AG ≤28 semaines : OR 0,61 (IC 0,40-0,93) - Allaitement : OR 0,66 (0,45-0,96) <p>Déficiência sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte cérébrale : IVH grade 3 OR 2,51 (IC 95% 1,53-4,11), LPV cystique OR 6,37 IC 95% 2,46-16,54 - AG ≤28 semaines : OR 1,28 (IC 0,78-2,08) - SGA : OR 2,49 (IC 95% 1,41-4,40) - Allaitement : OR 0,32 (IC 95% 0,17-0,62) - Famille de 3 enfants et + : OR 2,84 (IC 1,59-5,10)
Arnaud et coll. (2007) ¹⁷⁰	<p>Étude prospective de cohorte</p> <p>1662 enfants AG : <33 sem</p> <p>2 groupes contrôles :</p> <p>33-34 sem AG pour n=245</p> <p>39-40 sem AG pour n=332</p>	Statut neurologique	Touwen à 5 ans	<p>Régressions multivariées</p> <p>À 5 ans, 44% des enfants nés ≤ 32 sem et 31% des enfants nés entre 33 et 34 semaines ont des déficiences neurodéveloppementales légères</p> <p>Atteinte neuromotrice mineure :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stéroïdes postnataux : AOR 1,8 (IC 1,3-2,6) - Naissance multiple : AOR 0.7 (IC 0,6-0,9) <p>Atteinte neuromotrice modérée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sexe masculin AOR 3.1 (IC 1,5-6,4) - Détresse foetale AOR 2,8 (IC 1,4-5.5), - Stéroïdes postnataux AOR 2,7 (IC 1,2-6,1) - HIV stade 3-4; anomalies substance blanche, hémorragie intraparenchymaire AOR 2,7 (IC 1,2-6,2) <p>**Plusieurs données socio-économiques étudiées, mais aucune significative</p>

Johnson et coll. (2015) ¹¹	<p>Étude longitudinale</p> <p>683 enfants AG : entre 32 et 36 sem</p> <p>Groupe contrôle : 765 nés à terme</p>	Développement cognitif	Parent Report of Children's Abilities-Revised (PARCA-R) à 24 mois AC	<p>Régressions univariées et multivariées</p> <p>Retard cognitif modéré à sévère chez les LMPT :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mère âgée de 35 ans et plus : OR 2.73 (IC 1.12-6.67) - Mère d'origine autre que caucasienne : OR 1.88 (IC 1.00-3.55) - Risque SSE modéré à élevé: OR 3.19 (IC 1.36-7.43). - Sexe masculin : OR 7.04 (IC 2.52-19.67) - Hypothermie (<36C) : OR 2.29 (IC 1.06-4.93) - Hypertension : OR 3.36 (IC 1.16-9.69) - Prééclampsie : OR 2.47 (IC 1.25-4.87). - Allaitement au congé de l'hôpital (OR 0.46 IC 0.24-0.84) <p>Modèle multivarié :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sexe masculin : OR 7,04 (IC 95% 2,52-19,67) - Risque SSE élevé : OR 2,36(IC 95% 1,02-5,48) - Origine ethnique autre : OR 2,06 (IC 95% 1,10-3,83) - Prééclampsie : OR 2,51 (IC 95% 1,33-4,70) - Allaitement au congé : OR 0,52 (IC 95% 0,28-0,95)
Morag et coll. (2013) ¹³	<p>Étude longitudinale</p> <p>124 enfants AG : entre 34 et 35 (6/7) sem</p> <p>Groupe contrôle : 30 enfants nés à terme</p>	Développement cognitif et moteur	Griffiths Mental Developmental Scales (GMDS) à 12 mois (âge chronologique)	<p>Régressions multivariées</p> <p>Score développemental plus faible à 12 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sexe masculin : OR 5.81 (IC 95% 2.35-14.3) - Césarienne d'urgence : OR 4.72 (1.88-11.8) - Éducation maternelle de plus de 14 ans : OR 3.98 (1.51-10.5) * <p>*possiblement présence d'une variable confondante non identifiée</p>
Martinez-Nadala et coll. (2018) ¹²⁸	<p>Étude rétrospective</p> <p>163 enfants</p> <p>AG : 34 à 36 (6/7) sem. 2 groupes : sans complication néonatale (uLPI), avec complication néonatale (cLPI)</p> <p>Groupe contrôle : 158 à terme</p>	Développement moteur, langagier, résolution de problème et aptitudes personnelles/sociales	ASQ à 4 ans	<p>Aucune différence statistiquement significative dans les données sociodémographiques et périnatales entre les uLPI et les cLPI.</p> <p>cLPI vs uLPI dans la zone de référence pour domaine communication : p=0,008</p> <p>Césarienne associée à augmentation du risque de retard pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Motricité globale : OR 6,30 (1,16-34,00) - Score total : OR 2,46 (1,07-5,66) <p>Mère âgée de 35 ans et plus associé à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Motricité globale : OR 0,14 (IC 95% 0,04-0,52)

Potjik et coll. (2013) ¹¹³	<p>Étude rétrospective</p> <p>926 enfants</p> <p>AG : 32 à 35 (6/7) sem</p> <p>Groupe contrôle : 544 enfants nés à terme</p>	Développement moteur, langagier, résolution de problème et aptitudes personnelles/sociales	ASQ à 4 ans	<p>Régression logistique multivariée</p> <p>Modèle 1 : Effet de AG (diminution d'une déviation standard, équivaut à environ 3 semaines) et SSE (diminution d'une déviation standard au score indice de risque)</p> <p>Score anormal à ASQ (score total < 2SD):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution SSE : OR 1,70 (IC 95% 1,37-2,11) - Diminution AG : OR 1,36 (1,09-1,71) <p>Modèle 2 : Effet de l'AG, SSE et interaction entre les deux</p> <p>Score anormal pour communication (<2 SD)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution SSE : OR 1,57 (1,24-1,98) - Diminution AG : OR 1,53 (1,18-2,00) - Diminution SSE* Diminution AG : OR 0,73 (0,55-0,97) <p>Score anormal à ASQ (score total < 2SD):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution SSE : OR 1,67 (1,27-2,20) <p>Modèle 3 :</p> <p>Ajustement pour sexe, nombre d'enfants dans la famille et âge de la mère. Score anormal à ASQ (score total < 2SD):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution SSE : OR 1,62 (IC 95% 1,30-2,03) - Diminution AG : OR 1,34 (1,05-1,69)
Woythaler et coll. (2011) ¹⁷¹	<p>Étude rétrospective</p> <p>1200 enfants</p> <p>AG : entre 34 et 36 sem</p> <p>Groupe contrôle : 6300 enfants nés à terme</p>	Développement cognitif, langagier, moteur	Bayley Scales of Infant Development Short Form-Research (BSF-R) à 24 mois AC	<p>Score au BSF-R auprès des LPT vs terme (modèle ajusté pour AG, pluralité, ethnicité, statut civil, dépression, soins prénataux, sexe, pauvreté, type d'accouchement, croissance foetale et allaitement) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - MDI < 70 : OR 1,51 (IC 95% 1,25-1,82) - MDI entre 70-84 : OR 1,43 (IC 95% 1,22-1,67) - PDI < 70 : OR 1,56 (IC 95% 1,29-1,88) - PDI entre 70-84 : OR 1,58 (IC 1,37-1,83) <p>Les facteurs ayant le plus d'influence sur le score MDI sont les facteurs sociaux (contribution relative de 46%) vs PDI se sont les facteurs médicaux (contribution relative de 59%)</p>
Mughal Ginn, Magill-Evans et Benzias	<p>Étude transversale (analyse secondaire de données)</p> <p>111 enfants</p>	Développement	ASQ-2 à 4 mois AC	<p>Régression linéaire avec modèle ajusté pour sexe, AG, âge mère et niveau d'éducation.</p> <p>Stress parental à 4 mois AC (Mesure du Stress parental) associé avec tous les domaines ASQ :</p>

	AG : entre 34 et 36 (6/7) sem			<ul style="list-style-type: none"> - Communication : B=0,35 (p<0,01) - Moteur global : B= 0,28 (p<0,01) - Moteur fin : B=0,41 (p<0,001) - Résolution problème : B= 0.30 (p<0,01) - Personnel-Social : B= 0.32 (p<0,01)
Bozkurt et coll. (2017) ¹⁴	Étude prospective 220 enfants AG : ≤ 32 sem	Développement cognitif, langagier et moteur	BSID-II entre 18 et 22 mois	Régressions multivariées Score MDI : <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 2 sepsis : OR 6,19 (IC 95% 1,89-20,24) - Dépression maternelle : OR 7,89 (IC 95% 2,74-22,72) Score au PDI : <ul style="list-style-type: none"> - HIV grade 3 ou 4 : OR 7,43 (IC 95% 2,08-26,53)
Beauregard et coll. (2018) ¹⁵³	Étude rétrospective 1192 enfants AG : <37 sem 3368 enfants nés en début de terme AG : entre 37 et 38 sem 8707 enfants nés à terme	Développement langagier, intellectuel	À 3 ans : <ul style="list-style-type: none"> - Bracken School Readiness Assessment Scales II (BSRA-R) - British Ability Scale II (BAS II) À 5 ans: <ul style="list-style-type: none"> - BAS II À 7 ans: <ul style="list-style-type: none"> - BAS II - National Foundation for Education research (NFER) 	Régressions multivariées Faible SSE associé avec diminution des scores aux évaluations cognitives à 3 (0,4 SD IC 95% 0,35-0,46) ,5 (0,2 à 0,3 SD) et 7 ans (0,3-0,4 SD). Être né prématurément indépendamment associé à une performance cognitive plus faible : <ul style="list-style-type: none"> - À 3 ans : 0,3 SD (IC 95% 0,19-0,41) pour les prématurés et 0,14 SD (IC 95% 0,06-0,22) pour terme précoce - À 5 ans : 0,38 SD (IC 95% 0,24-0,52) pour les prématurés et 0,09 SD (IC 95% 0,05-0,13) pour les termes précoces - À 7 ans : NFER : 0,19 SD (0,04-0,34) pour les prématurés et 0,05 SD (0,01-0,10) pour les termes précoces. *Ajusté pour les variables : ethnicité, sexe, nombre de frères et sœurs, âge mère à la naissance Être prématuré et à faible SSE place les enfants à un risque plus élevé d'avoir des performances plus faibles aux évaluations cognitives.
Perez-Pereira et coll. (2020) ¹⁷²	Étude longitudinale 181 enfants AG : < 37 sem (138 enfants)	Développement cognitif Qualité et quantité de stimulation et support	Batelle Developmental Inventory à 22 et 60 mois Home Observation for Measurement of the	La qualité de l'environnement de l'enfant est le facteur ayant le plus d'influence sur le développement cognitif à 22 mois (B= 0,341 ; p<0,001). L'âge de la mère (B=0,171; p<0,05) et le sexe de l'enfant (B=0,188; p<0,01) significativement associés au développement cognitif à 22 mois.

	Groupe contrôle : nés à terme (43 enfants)	disponible pour l'enfant dans son environnement Mémoire de travail	Environnement (HOME) à 60 mois CORSI ordering task à 60 mois	Le modèle final avec ces 3 variables explique 21% de la variance observé à 22 mois aux évaluations cognitives.
Panceri et coll. (2020) ¹⁵	Étude prospective 184 enfants AG : <32 semaines et/ou PN<1500g	Développement cognitif, langagier, moteur	BSID-III à 24 mois AC	Structural Equation Modeling Corrélation entre variables indépendantes et score BSID-III : Néonatales (AG, PN, taille) - Cognitif : -0,08 (non significatif) - Moteur : -0,15 (p<0,04) - Langagier : -0,08 (non significatif) Périnatales (HPV, LPV, ventilation mécanique, score APAGAR) - Cognitif : -0,46 (p<0,006) - Moteur : -0,51 (p<0,004) - Langagier : -0,23 (p<0,001) Socio-économique (éducation 2 parents et revenu familial) - Cognitif : 0.20 (p<0,006) - Moteur : 0,21 (p<0,004) - Langagier : -0,28 (p<0,001)
FACTEURS DE RISQUE PÉRINATAUX ET NEUROLOGIQUES				
Simard et coll. (2011) ¹⁶¹	Étude prospective 147 enfants AG : entre 29 et 36 sem PN <2500 g	Développement moteur, cognitif et comportemental	BSDI-II à 24 mois AC	ANOVA : Différence significative pour score MDI (p= 0,022), PDI (p=0,008) et BRS(p=0,025) en fonction du statut neurologique à terme Régressions logistiques multivariées : MDI : - Sexe masculin : B= -6,979 (SD 2,973) - Statut neuro anormal: B= -5,686 (SD 2,992) PDI : - Statut neuro : B=-6,295 (SD 2,626) BRS

				<ul style="list-style-type: none"> - Statut neuro : B=-12,723 (SD 5,741) - Tube naso-gastrique: B=-33,259 (SD 14,505)
Snider et coll. (2009) ¹⁶³	Étude longitudinale 100 enfants AG <32 sem	Fonctionnement et développement moteur	Évaluations à 12 mois AC <ul style="list-style-type: none"> - AIMS (<5e percentile) - Peabody Developmental Motor Scales-2 (< 1.5 SD) - Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS) - Battelle Developmental Inventory (BDI) 	<p>Régressions logistiques multivariées</p> <p>AIMS < 5^e percentile</p> <ul style="list-style-type: none"> - HIV : OR 4,47 (IC 95% 1,07-18,73) - Durée ventilation : OR 0,03 (1,0-1,10) - Sexe masculin: OR 0,35 (0,12-0,99) <p>PDMS <1.5SD</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée ventilation : OR 1,05 (1,0-1,10) <p>VABS (échelle activité vie quotidienne) <1.5SD</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sexe masculin : OR 2,26 (0,95-5,87) - Durée ventilation : OR 1,03 (1,00-1,05) <p>VABS (sous échelle personnelle/échelle activité vie quotidienne)<1.5 SD</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du score au Test of Infant Motor Performance (TIMP) à l'âge du terme : OR 0,93 (0,88-0,99) <p>Score à l'item "marcher" du AIMS significativement différent en fonction classification à ENNAS ($X^2=11,16$; $p=0,025$).</p>
Peyton, Schreiber et Msall (2018) ⁴⁹	Étude longitudinale 154 enfants AG : <31 sem	Développement cognitif, langagier, moteur	BSID-III entre 18 et 24 mois	<p>Régressions logistiques univariées entre score aux TIMP et BSID-III :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cognitif : OR 3,57 (IC 95% 1,93-6,62) - Langage : OR 3,18 (IC 95% 1,78-5,67) - Moteur : OR 4,90 (IC 95% 2,43-9,87) <p>Enfant avec un score inférieur à 3 mois plus à risque de présenter déficience neurodéveloppementale (score ≤ 85) à deux ans AC</p>
Pritchard et coll. (2013) ¹¹²	Étude rétrospective 195 enfants AG : <32 semaines	Statut neurodéveloppemental	Revised Griffith Mental Development Scales ou Bayley-II et examen neurologique à 12 mois AC	<p>À un an, 13% avec déficience légère et 10% avec déficience sévère.</p> <p>Risque périnatal définit selon présence ≥ 1 condition: HIV, LPV, maladie pulmonaire, problème d'audition, ROP, autre condition métabolique ou chirurgicale.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seul prédicteur indépendant pour fait de recevoir interventions précoces dans la première année de vie : OR 3,1 (IC 95% 1,7-5,6) <p>Statut de l'enfant à un an tel que prédit par le risque périnatal : spécificité =52%, sensibilité : 70%</p>

Spittle et al. (2017) ¹⁶⁴	Étude prospective 201 enfants AG : entre 32 et 36 semaines	Développement cognitif, langagier, moteur	BSID-III à 24 mois	Régression logistique univariée Score cognitif < 1 SD : - Score au HNNE < 10 ^e percentile : OR 2,66 IC 95% 1,14-6,23 - Score à l'échelle excitabilité NNNS<10 ^e p : OR 3,01 IC 95% 1,33-6,82 - Score à l'échelle léthargie NNNS<10 ^e p : OR 4,05 IC 95% 1,75-9,31 Score moteur < 1 SD : - Score à l'échelle léthargie NNNS<10 ^e p : OR 6,86 IC 95% 1,64-28,71 Score langage < 1 SD : - Score à l'échelle léthargie NNNS<10 ^e p : OR 5,64 IC 95% 1,33-23,85
FACTEURS DE RISQUE PÉRINATAUX, ENVIRONNEMENTAUX ET NEUROLOGIQUES				
Wickremasinghe et coll. (2012) ¹⁶⁵	Étude longitudinale 204 enfants nés prématurément AG: <32 sem	Développement (langage, visumoteur et cognitif)	Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (CAT/CLAMS) à 6,12 et 24 mois	Neurobiologic Risk Score (NBRS) et Neurodevelopmental Risk Exam (NRE) en tant que prédicteurs du développement. Aucune corrélation entre NRE et CAT/CLAMS Corrélation avec le NBRS à 6 et 24 mois : r= -0,51 ; p<0,001 et r=-0,5 ; p<0,001. Amélioré avec ajout des données sociodémographiques (statut civil et éducation de la mère) : r= 0,66. Dans un modèle multivarié (estimation des paramètres) : - Augmentation du score au NBRS : -4,22 (erreur standard : 0,84) - Année d'éducation maternelle : 2,44 (erreur standard : 0,57)
El-Dib et coll. (2012) ¹⁴⁶	Étude prospective observationnelle de cohorte 67 enfants AG : ≤34 sem et PN <1500g	Développement cognitif, langagier, moteur	BSID-II à 18 mois AC	Régressions multivariées À 18 mois AC, 29% ont score anormal au MDI et 22% au PDI. Déficience développementale significative chez 34%. Modèle ajusté pour AG, HIV et SSE en rapport au score MDI à 18 mois AC (R ² = 0,295 ; p=0,011) : - Meilleure régulation : B=6,46 (ES 2,44 ; IC 95% 1,47-11,46) - Réflexes non optimaux : B= -2,45 (ES 1,12 ; IC 95% -4,74;-0,17)

				<p>Modèle ajusté pour AG, HIV et SSE en rapport au score PDI à 18 mois AC ($R^2= 0,441$; $p=0,002$) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réflexes non optimaux : B= -2,47 (IC 95% -4,62;-0,31) - Meilleure régulation : B=7.08 (IC 95% 1,04-13,12) - Tolérance diminuée aux manipulations: B= -21,06 (IC 95% -39,45;-2,66) - Hypertonie : B= 12,5 (IC 95% 1,73-23,26) - Excitabilité : B=4,48 (IC 95% -0,02;8,97)
Fily et coll. (2006) ¹⁷³	<p>Étude prospective</p> <p>461 enfants AG: <33 sem</p>	Développement	Brunet-Lezine Scale of Infant Development à 24 mois	<p>Régressions linéaires multivariées</p> <p>Facteurs associés au quotient développemental à 24 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - AG de 24-25 sem : B= -11 (IC 95% -20,-1) - Sexe masculin : B=-4 (IC 95% -7,-1) - Parent sans emploi : B=-14 (IC 95% -20,-8) - Anomalie sévère à l'échographie transfontanelle : B=-14 (IC 95% -20,-8) - Ventilation mécanique : B=-4 (IC 95% -7,-1) <p>Pas d'allaitement au congé :B=-4(IC 95% -8,0)</p>
Hack et coll. (2000) ¹¹⁵	<p>Étude longitudinale</p> <p>333 enfants nés prématurément PN< 1000g</p>	Développement cognitif, moteur, langagier	BSID-II à 20 mois	<p>Régressions multivariées</p> <p>Facteurs associés à un score <70 pour MDI :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sexe masculin : OR= 2.73 (IC 95% 1.52-4.92) - Risque social : OR=1.48 (IC 95% 1.09-2.00) - Maladie pulmonaire chronique* : OR=2.18 (IC 95% 1.20-3.94) <p>*dépendance à l'oxygène après 36 semaines d'âge corrigé</p> <p>Facteurs associés à anomalie neurologique** :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Échographie transfontanelle anormale: OR= 8.09 (3.69-17.71) - Maladie pulmonaire chronique : OR=2.46 (1.12-5.40) <p>** Paralysie cérébrale, hypertonie, hypotonie et hydrocéphalie avec shunt.</p>

3. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSE

L'objectif général de cette étude est de déterminer le modèle statistique basé sur la combinaison des facteurs périnataux, environnementaux, et neurologiques à l'âge équivalent du terme (AET) qui prédit le plus précisément la présence d'un retard de développement, tel qu'objectivé par une évaluation motrice standardisée, à 3,5 mois d'AC auprès des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation.

L'hypothèse émise est la suivante : la combinaison des données périnatales, environnementales et du statut neurologique permettra d'identifier, dès AET, les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation qui présentent un retard de développement à 3,5 mois d'AC selon l'évaluation motrice standardisée, contrairement à la considération individuelle de ces facteurs.

4. MÉTHODOLOGIE

4.1 Devis

Mon projet de recherche s'insère dans un projet de plus grande envergure dirigé par mon équipe de direction et financé pour cinq ans par les Instituts de recherche en santé du Canada. Ce projet vise l'élaboration d'un algorithme de suivi neurodéveloppemental durant les deux premières années de vie des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation afin d'identifier précocement lesquels de ces enfants sont les plus à risque de présenter un retard de développement à 24 mois AC. Mon mémoire constitue la première étape de ce projet, puisqu'il vise à identifier les facteurs de risque présents dès l'AET permettant de prédire la présence d'un retard de développement à 3,5 mois AC, le retard à 3,5 mois AC étant associé au retard à plus long terme^{16,61}.

Le devis sélectionné pour mener à terme ce projet est un devis quantitatif non expérimental. Plus précisément, il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte. Le projet a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine (Annexe A).

4.2 Population

Lieu : Cette étude s'est déroulée au Centre Hospitalier Universitaire de Sainte-Justine (CHUSJ), en collaboration avec l'Unité de soins intensifs néonataux (USIN).

Critère d'inclusion : L'échantillon est constitué des enfants nés prématurément entre 29^{0/7} et 36^{6/7} semaines de gestation et admis pour plus de 48h à l'USIN du CHUSJ.

Critères d'exclusion : Sont exclus les enfants présentant : a) une anomalie chromosomique sévère; b) une anomalie congénitale sévère; c) une encéphalopathie hypoxique ischémique modérée à sévère nécessitant un protocole de refroidissement; d) un accident cérébrovasculaire néonatal. Ces enfants sont exclus du projet puisqu'ils bénéficient généralement d'un suivi par une équipe spécialisée en raison de leur risque accru de déficience neurodéveloppementale sévère. Puisque la présente étude s'intéressait à une population d'enfants qui ne reçoivent habituellement aucun suivi spécialisé à leur sortie de l'hôpital selon les critères d'éligibilité actuels, les enfants à risque très élevé de déficience neurodéveloppementale sévère ont été exclus. Les enfants moribonds ayant peu de chance de survie ainsi que les enfants sous la protection de la jeunesse en raison du consentement qui ne peut être obtenu en temps opportun dans un cadre de recherche ont également été exclus.

Recrutement : L'identification des participants éligibles et le recrutement étaient effectués quotidiennement par une infirmière de recherche ou par la coordonnatrice de recherche à l'USIN. Toutes les familles acceptant de participer à l'étude ont signé un formulaire de consentement.

Lors du recrutement, une attention particulière a été portée aux âges gestationnels des participants potentiels afin que l'échantillon soit le plus représentatif possible de la population à l'étude. Ainsi, le recrutement a été effectué afin que les proportions pour chaque groupe d'âge gestationnel soient similaires à celles observées à l'USIN l'année précédant le début de notre recrutement (2017-2018). La distribution de l'USIN de l'année 2017-2018 ainsi que celle de notre échantillon sont présentées dans le tableau 4. Malgré les précautions prises, une légère sous-représentation des enfants nés à 36 semaines AG est observée dans l'échantillon final de la présente étude.

Nous avons fait le choix de limiter le recrutement de tous les enfants faisant partie de la même naissance multiple à 10% de la cohorte totale étant donné les similarités qui risqueraient de biaiser les données (par exemple, même environnement familial, profil de complications néonatales qui peuvent être similaires, etc.)^{174,175}. Ainsi, une fois cette proportion pour le nombre de jumeaux atteinte, les enfants issus d'une grossesse multiple ont continué à être recrutés, mais seulement en admettant dans le projet un des enfants. Le jumeau participant était choisi de façon aléatoire (alternance entre bébé 1 et bébé 2). Par souci éthique, le jumeau non participant a tout de même bénéficié des différentes évaluations neurodéveloppementales prévues dans le projet de recherche.

Taille de l'échantillon : Afin d'avoir suffisamment de participants pour assurer une puissance statistique acceptable en fonction des tests statistiques prévus, un calcul de puissance a été réalisé pour estimer la taille d'échantillon. Puisque l'objectif principal de l'étude était d'établir le modèle de prédiction le mieux ajusté pour l'identification dès l'AET des enfants à risque de retard de développement à 3,5 mois AC, les notions de sensibilité et spécificité ont été considérées dans le calcul de puissance. Selon la littérature actuelle, un bon outil de dépistage doit avoir une sensibilité d'au moins 80% ainsi qu'une spécificité d'au moins 70%¹⁷⁶. Ces seuils ont donc été utilisés dans le calcul de taille d'échantillon. De plus, un intervalle de confiance à 95% avec une précision d'évaluation à $\pm 10\%$ a été déterminé comme adéquat puisqu'il permettrait d'améliorer la sensibilité du dépistage, en comparaison avec les méthodes actuellement utilisées. En effet, selon la littérature scientifique, les médecins de première ligne, qui sont actuellement responsables d'assurer une surveillance neurodéveloppementale de notre population d'intérêt, ont une sensibilité d'environ 50%, lorsqu'ils utilisent uniquement leur jugement clinique dans le dépistage des retards de développement⁹. En considérant que la prévalence de retard de développement à 3,5 mois AC est d'environ 40% dans notre population à l'étude, les données complètes pour 154 enfants étaient nécessaires pour obtenir les seuils de sensibilité et spécificité visés (61 avec RD et 93 sans RD) selon les estimations réalisées^{54,58,177}. Afin de prendre en compte les données manquantes potentielles ainsi qu'un taux d'attrition d'approximativement 15%, basé sur notre expérience antérieure, un échantillon de 177 enfants a donc été visé.

Tableau 4: Comparaison des distributions de l'USIN et de l'échantillon

	Distribution de la population de USIN 2017-2018	Distribution de l'échantillon	Valeur p
29 semaines	6,1%	5,4%	0,773
30 semaines	4,0%	7,0%	0,175
31 semaines	6,3%	7,7%	0,588
32 semaines	14,1%	17,1%	0,414
33 semaines	16,4%	22,5%	0,124
34 semaines	22,5%	19,4%	0,465
35 semaines	13,3%	12,4%	0,795
36 semaines	17,3%	8,5%	0,017

4.3 Variables à l'étude et méthode de collecte des données

Le protocole incluait deux temps de mesure. Le premier temps de mesure était à l'AET (c'est-à-dire entre 37 et 42 semaines). Si l'enfant était toujours hospitalisé à l'AET, l'évaluation s'effectuait à l'USIN. Si l'enfant avait déjà obtenu son congé, l'évaluation s'effectuait dans une salle d'observation du Centre de recherche (CR). Le second temps d'évaluation était à 3,5 mois d'âge corrigé (AC) (\pm 1 semaine) et était réalisé dans une salle d'observation du CR (voir Figure 3).

4.3.1 Temps 1 : Âge équivalent du terme

Données obstétricales et périnatales: Les données obstétricales et périnatales ont été recueillies dans le dossier médical informatisé des participants par un résident en pédiatrie, familier avec les dossiers médicaux. Les données recueillies sont présentées dans le tableau 5. Les définitions utilisées suivent le manuel d'instruction du Réseau Canadien Néonatal à l'exception de la variable jaunisse¹⁷⁸. La présence de jaunisse a été défini comme le besoin d'un traitement par photothérapie.

Données environnementales : Ces données ont été recueillies par l'entremise de deux questionnaires. Le premier questionnaire portait sur les données socio-économiques et démographiques telles que l'origine ethnique, la scolarité des parents,

leur emploi, le statut civil de la mère, la densité du logement ainsi que le revenu familial. Ce questionnaire, d'une durée de 5 minutes, était complété par un des parents à la chambre à l'USIN au moment du recrutement (Annexe B). Le second questionnaire était l'*Échelle de Dépression Postnatale d'Édimbourg* (EPDS), un questionnaire autoadministré par la mère de 10 items¹⁷⁹. Son administration est d'approximativement cinq minutes. L'EPDS est validée pour le dépistage des symptômes de dépression postpartum¹⁷⁹. Un score >10 suggère un dépistage positif et un score ≥ 13 et plus est un indicatif de dépression majeure¹⁷⁹. Ce questionnaire a une sensibilité de 80% et une spécificité de 75% pour la détection de la dépression postpartum avec un score > 12,5^{180,181}. Les données environnementales à l'étude sont présentées dans le tableau 5.

Statut neurologique : Le statut neurologique de l'enfant à l'âge du terme a été déterminé à l'aide de l'*Évaluation neurologique à terme d'Amiel-Tison* (ENTAT)^{40,182}. L'ENTAT est un outil, utilisé tant en clinique qu'en recherche, permettant d'évaluer le statut neurologique des enfants, et ce, dès l'âge du terme⁴⁰. Il inclut 35 items divisés en 10 domaines et permet d'évaluer les éléments suivants : périmètre crânien et sutures crâniennes, fonction neurosensorielle et mouvements spontanés, tonus passif, tonus actif, réflexe primitif, palais et langue, adaptabilité durant l'examen, autonomie alimentaire, statut médical à l'examen⁴⁰. Pour chacun des items, une cote de 0 (normal), 1 (signes de degré mineur ou modéré) ou 2 (signes de degré sévère) est donnée en fonction de la sévérité des symptômes. La synthèse finale est qualitative et se base sur la présence ou l'absence de certains groupes de signes et symptômes¹⁸². Les trois catégories pour la synthèse finale sont : statut neurologique normal, présence de signes mineurs ou modérés et présence de signes sévères. Dans le cadre de ce projet, les catégories signes mineurs ou modérés ainsi que signes sévères ont été jumelé afin de créer une variable dichotomique (voir tableau 5). Les circonstances défavorables à l'examen (par exemple : un enfant affamé, une salle d'examen trop bruyante) sont également considérées lors de l'interprétation des scores obtenus. L'administration de l'outil est d'une durée approximative de cinq minutes¹⁸². Cet outil permettrait de discriminer à l'âge du terme les enfants nés entre 29-36 semaines de gestation à risque de retard de développement à 2 ans AC¹⁶¹. La fidélité inter juges pour la synthèse finale de cet outil est excellente ($k=0,81$) et les résultats obtenus sont

stables dans le temps^{160,183}. Dans le cadre de notre étude, l'ENTAT a été réalisée à l'AET par un professionnel de la santé à l'aveugle de l'histoire périnatale.

4.3.2 Temps 2 : 3.5 mois AC (au CR)

Présence d'un retard moteur : À 3,5 mois AC, la présence d'un retard de développement a été déterminée à l'aide d'un outil d'évaluation motrice⁵³. Le *Alberta Infant Motor Scale* (AIMS) est un outil standardisé pour l'évaluation des habiletés motrices globales⁵³. L'évaluation se fait par l'observation de l'enfant dans quatre différentes positions, soit en décubitus ventral, en décubitus dorsal, assise et debout. Les normes ont été établies sur une population canadienne (Alberta) de 2202 enfants âgés de 0 à 18 mois. Son administration nécessite entre 10 à 30 minutes. Lorsqu'il est administré à l'âge de 4 mois AC auprès d'une population d'enfants prématurés et nés à terme, le AIMS démontre une sensibilité de 77,3% et une spécificité de 81,7% pour la prédiction de retard moteur à 18 mois AC, tel que mesuré par le PDI du BSID-II^{184,185}. Un score <10^e percentile était considéré comme valeur seuil à 4 mois AC pour identifier un retard de développement dans cette étude. Dans une revue systématique récente portant sur le développement moteur des enfants nés prématurément en utilisant le AIMS, la majorité des études répertoriées utilisaient le seuil <10^e percentile pour définir un retard moteur avant l'âge de 6 mois AC⁵⁸. Dans le cadre de notre étude, le AIMS était administré par un professionnel de la santé adéquatement formé et à l'aveugle de l'histoire périnatale et du statut neurologique à terme de l'enfant. Au terme de cette évaluation, un retard moteur était identifié si l'enfant obtenait un score <10^e percentile. Bien que les évidences scientifiques disponibles concernant l'utilité du AIMS pour la prédiction du retard moteur ont été établies à l'âge de 4 mois AC, le AIMS était administré à 3,5 mois AC dans la présente étude en raison du projet de recherche de plus grande envergure dans lequel elle s'insère. En effet, ce plus vaste projet inclut d'autres outils d'évaluation (*General Movements Assessment* (GMA), *Neurosensory and Motor Developmental Assessment* (NSMDA)) devant être administrés et pour lesquels les valeurs de sensibilité et de spécificité les plus élevées sont obtenues entre les AC de trois et quatre mois. Afin d'éviter de faire revenir les participants à plusieurs reprises en peu de temps, l'âge de la visite a été arrêté à 3,5 mois, ce qui a permis l'administration des différents outils au même moment tout en s'approchant des

âges optimaux pour chacun. Le protocole de collecte de données est résumé à la figure 3.

4.4 Modifications apportées à la méthodologie en raison du covid-19

La pandémie reliée au coronavirus nous a forcé à suspendre temporairement le recrutement de nouveaux participants et à modifier notre procédure de collecte de données. Étant dans l'impossibilité de faire déplacer les patients au CHU Sainte-Justine pour un projet de recherche entre les mois de mars et juin 2020, nous avons mis en place des mesures de collecte de données alternatives afin de limiter la perte de données, tant au Temps 1 (visite à l'AET) qu'au Temps 2 (3,5 mois). Ainsi, pour la visite à l'AET, seuls les questionnaires sociodémographiques et de dépression postpartum ont pu être complétés par téléphone ou par courriel, selon la préférence des parents. Puisque l'ENTAT nécessite des manipulations de l'enfant, il n'a pu être réalisé à distance. Nous avons donc des données manquantes concernant le statut neurologique à terme pour sept enfants en raison de la pandémie. Pour ce qui est de l'évaluation motrice à 3,5 mois AC avec le AIMS, celle-ci a pu être réalisée par l'entremise de la plateforme *Zoom*. Grâce à cette méthode de collecte alternative, il n'y a aucune donnée manquante en raison de la pandémie pour la visite de 3,5 mois AC. Finalement, en raison de la suspension temporaire du recrutement entre mars 2020 et septembre 2020, le nombre de participants prévu dans le calcul de la taille d'échantillon n'a pu être atteint. Le résumé des événements reliés à la pandémie est illustré à la figure 4.

4.5 Analyse statistique

4.5.1 Traitement des variables

Le tableau 5 présente l'ensemble des variables étudiées ainsi que la manière dont elles ont été traitées. Par ailleurs, deux indices de risque cumulatif ont été créés. Le premier est un indice de risque environnemental et le second est un indice de risque néonatal. La pertinence d'utiliser de tels indices a été discutée précédemment dans la

section 2.7.4, qui portait sur les modèles multifactoriels. Les indices créés sont présentés dans le tableau 6.

Pour créer l'indice de risque environnemental, des recherches ont d'abord été effectuées afin de vérifier si des indices déjà existants et validés auprès d'une population similaire à celle de l'étude pourraient être utilisés. Toutefois, les recherches n'ont pas permis de trouver de tels indices. En effet, les études répertoriées dans la revue de la littérature et ayant utilisé des indices de risque ont été analysées afin d'identifier quelles variables avaient été incluses dans ces modèles. Plusieurs de ces études avaient cependant été réalisées aux États-Unis et utilisaient des variables qui s'appliquaient moins bien au contexte canadien (ex : présence ou non d'assurance médicale). Pour ces raisons, nous avons décidé de créer un nouvel indice de risque. Les travaux d'Evans (2013) ont servi de lignes directrices pour la création de l'indice de risque environnemental¹⁵⁷. Les variables ciblées pour l'indice environnemental étaient : éducation du père, éducation de la mère, statut civil, nombre d'enfants dans la famille, revenu familial. Ces variables ont été ciblées en raison de leur association documentée avec la présence de retard de développement^{12,127,156}. Des vérifications ont ensuite été effectuées pour s'assurer que toutes les variables incluses dans l'indice contribuaient de manière significative aux résultats observés et que l'effet n'était pas seulement dû à une seule variable.

Le même genre de procédure a été réalisé pour l'indice de risque néonatal. Puisqu'aucun des indices existant dans la littérature ne permettait de représenter adéquatement les caractéristiques néonatales des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation, un indice de risque néonatal a été créé. La démarche ayant menée à la création de cet indice était composée de plusieurs étapes. Premièrement, la revue de littérature a permis de cibler des comorbidités néonatales fréquemment observées chez les enfants nés MPT et LPT^{38,39,177}. L'âge gestationnel et le sexe n'ont pas été considérés, car ces variables ont été incluses dans le modèle statistique complet. Ensuite, les analyses univariées ont permis d'identifier les variables qui étaient davantage associées à la présence de RD à 3,5 mois dans notre cohorte (défini comme une valeur $p \leq 0,3$). Considérant le nombre de participants relativement restreint, l'occurrence de la variable dans l'échantillon a également été considérée (exclue si ≤ 5). Les variables suivantes ont donc été retenues : type d'accouchement,

petit pour l'âge gestationnel, SDR et jaunisse nécessitant de la photothérapie. Des tests statistiques (*backward stepwise regression*) ont ensuite été réalisés afin de valider la contribution de chacune des variables à la relation observée avec la présence de retard moteur à 3,5 mois AC. La variable SDR a été retiré de l'indice suite à cette vérification. Ensuite, une première analyse de la performance de l'indice de risque néonatal pour l'identification des enfants présentant un retard moteur à 3,5 mois AC a permis de constater que plusieurs enfants présentant un retard à 3,5 mois AC et n'ayant pas été identifiés par le modèle (faux négatif) avaient nécessité de l'O₂ à 36 semaines. Cette variable a donc été ajoutée à l'indice et les vérifications effectuées pour s'assurer qu'elle contribue au modèle de manière significative ont été réalisées. Finalement, des discussions avec des néonatalogistes du CHUSJ ont également permis d'assurer la pertinence clinique des choix effectués. L'ensemble des procédures pour la création des deux indices ont été révisé avec un biostatisticien. La démarche détaillée pour la création de l'indice de risque néonatal est présentée à l'Annexe C.

Tableau 5: Variables à l'étude

	Variables	Mesure
Données périnatales	Poids naissance	Grammes (g)
	Poids de naissance standard (z-score)	Écart-type
	Âge gestationnel	Semaines de gestation
	Petit pour l'âge gestationnel (SGA)	Présence : <10 ^e percentile Absence : ≥10 ^e percentile Selon la courbe Hadlock
	Périmètre crânien à la naissance	Centimètres (cm)
	Sexe	Masculin Féminin
	RCIU	Présence ou absence
	Grossesse multiple	Présence ou absence
	APGAR à 1-5-10 minutes	Score de 0 à 10
	Consommation maternelle de drogue	Présence ou absence
	Consommation maternelle d'alcool	Présence ou absence
	Consommation maternelle de tabac	Présence ou absence
	Prééclampsie	Présence ou absence
	MgSO ⁴	Présence ou absence
	Diabète de grossesse	Présence ou absence
	Décollement placentaire	Présence ou absence
	Type de naissance	Présence : CS urgente Absence : vaginal ou CS élective
	Stéroïdes anténataux	Présence ou absence
	Stéroïdes postnataux	Présence ou absence
	Sepsis	Présence ou absence
	Hypoglycémie chez l'enfant	Présence : Au moins une valeur de glucose < 2,6 mmol/L Absence : Aucune valeur de glucose < 2,6 mmol/L
	Syndrome de détresse respiratoire	Présence ou absence
	Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né	Présence ou absence
	Hypoplasie pulmonaire	Présence ou absence
	O ₂ à 36 semaines (BDP modérée à sévère)	Présence ou absence
	NEC	Présence ou absence
	PDA	Présence ou absence
	Anémie	Présence ou absence
	HIV	Présence : Grade 1 ou 2 Absence
Élargissement ventriculaire	Présence ou absence	
Leucomalacie périventriculaire	Présence ou absence	

	Encéphalopathie hypoxique ischémique	Présence : EHI légère Absence
	Convulsions néonatales	Présence ou absence
	ROP	Présence : stade 1 à 4 Absence
	Jaunisse	Présence : traitement photothérapie Absence
	Apnée du prématuré	Présence ou absence
	Bradycardie du prématuré	Présence ou absence
	Type de lait au congé	Présence : Lait de formule Absence : Lait maternel ou lait maternel enrichi
	Moniteur au congé	Présence ou absence
	TNG au congé	Présence ou absence
Données environnementales	Âge mère	Années
	Âge père	Années
	Scolarité de la mère	Présence : Secondaire 5 et moins Absence : >Secondaire 5
	Scolarité du père	Présence : Secondaire 5 et moins Absence : >Secondaire 5
	Statut civil	Présence : famille monoparentale Absence : famille biparentale
	Nombre d'enfant(s)	Présence : >3 enfants Absence : 3 enfants et moins
	Revenu familial	Présence : revenu faible* Absence : revenu moyen à élevé*
	Score à l'échelle de dépression postnatale d'Édimbourg	Score de 0 à 30
Statut neurologique	Évaluation neurologique à terme d'Amiel Tison	Normal : Aucun signe neurologique Anormal : Présence de signes légers, modérés ou sévères
Retard de développement	Alberta Infant Motor Scales	Normal : Aucun retard moteur Retard moteur : Score sous le 10 ^e percentile Retard moteur significatif : Score sous le 5 ^e percentile

* Catégorisation établie en fonction du nombre de personnes vivant dans la famille¹⁸⁶.

Tableau 6 : Création des indices de risque environnemental et néonatal

Variable d'origine	Type variable	Transformation	Nouvelle variable
Revenu familial sous le seuil de pauvreté	0 = non (absence du facteur de risque)	Combinaison des 5 variables dichotomiques pour créer un indice sur 5 points.	Absence : 0 ou 1
Statut civil monoparental			facteur de risque
Nombre d'enfants > 3			Présence : 2 facteurs de risque et plus
Scolarité mère équivalent à secondaire 5 ou moins	1= oui (présence du facteur de risque)	Transformation du score final en variable dichotomique.	
Scolarité père équivalent à secondaire 5 ou moins			
Accouchement par césarienne d'urgence	0 = non (absence du facteur de risque)	Combinaison des 4 variables dichotomiques pour créer un indice sur 4 points.	Absence : 0 ou 1
Jaunisse nécessitant photothérapie			facteur de risque
Petit pour l'âge gestationnel	1= oui (présence du facteur de risque)		Présence : 2 facteurs de risque et plus
Besoin en O ₂ à 36 semaines			

4.5.2 Plan d'analyse (basé sur Grandi et coll. 2018)¹⁸⁷

Tout d'abord, des analyses descriptives de la population à l'étude ont été effectuées. Ensuite, afin d'établir le modèle statistique le mieux ajusté pour prédire la présence d'un retard moteur à 3,5 mois AC, des analyses de régressions logistiques multivariées ont été réalisées. Pour ce faire, les facteurs potentiellement associés à la présence d'un retard moteur à 3,5 mois AC ont été identifiés incluant les conditions obstétricales maternelles (par exemple, diabète ou hypertension gestationnelle, décollement placentaire, habitudes de vie maternelle, traitement de la mère avec du sulfate de magnésium ou des corticoïdes anténataux), les indices de risque néonatal et environnemental, la dépression post-partum maternelle, le lait maternel et l'examen neurologique du nouveau-né. L'identification de ces facteurs potentiels a été effectuée à l'aide de la revue de la littérature, du raisonnement clinique et de l'expertise de l'équipe de recherche. Par la suite, les variables identifiées dont l'occurrence était trop faible dans notre population ont été éliminées (ex : HIV – occurrence de <2%). La relation entre chacune des variables restantes et la variable dépendante (retard moteur à 3,5 mois) a ensuite été analysée à l'aide de régressions logistiques univariées. Les variables dont les analyses univariées avaient une valeur de $p \leq 0,3$

ont été conservées, après vérification de leur pertinence clinique. Certaines critiques concernant l'utilisation des analyses univariées pour la sélection des variables à inclure dans le modèle ont été soulevées dans la littérature en raison des potentielles interactions entre les variables qui ne sont pas prises en compte dans ce genre d'analyse¹⁸⁸. Cependant, considérant le très grand nombre de variables à l'étude et notre taille d'échantillon relativement restreinte, l'utilisation des analyses univariées permettait de faire une première présélection, tout en demeurant assez conservateur avec l'utilisation du seuil à 0,3.

Par la suite, les variables conservées à l'étape des analyses univariées ont été analysées pour la multicolinéarité. Pour ce faire, la mesure de l'inflation des variances des coefficients a été utilisée (VIF). De façon générale, un VIF entre 5 et 10 signifie qu'il existe une corrélation importante entre les différentes variables prédictives, ce qui peut influencer la stabilité du modèle¹⁸⁹. Un VIF > 10 est assurément problématique¹⁸⁹. Ainsi, les variables dont le VIF était ≥ 5 n'ont pas été entrées dans le modèle final. Les variables de confusion probables ont également été considérées dans le choix des variables à entrer le modèle multivarié¹⁹⁰. Les facteurs de confusion identifiés ont été entrés dans le modèle.

Une fois la liste finale de variables établie, ces dernières ont toutes été entrées dans un modèle multivarié. Les paramètres suivants ont été analysés afin d'évaluer la performance du modèle pour la prédiction d'un retard moteur à 3,5 mois AC : sensibilité, spécificité, VPP, VPN, aire sous la courbe (courbe ROC).

Figure 3: Protocole de collecte de données

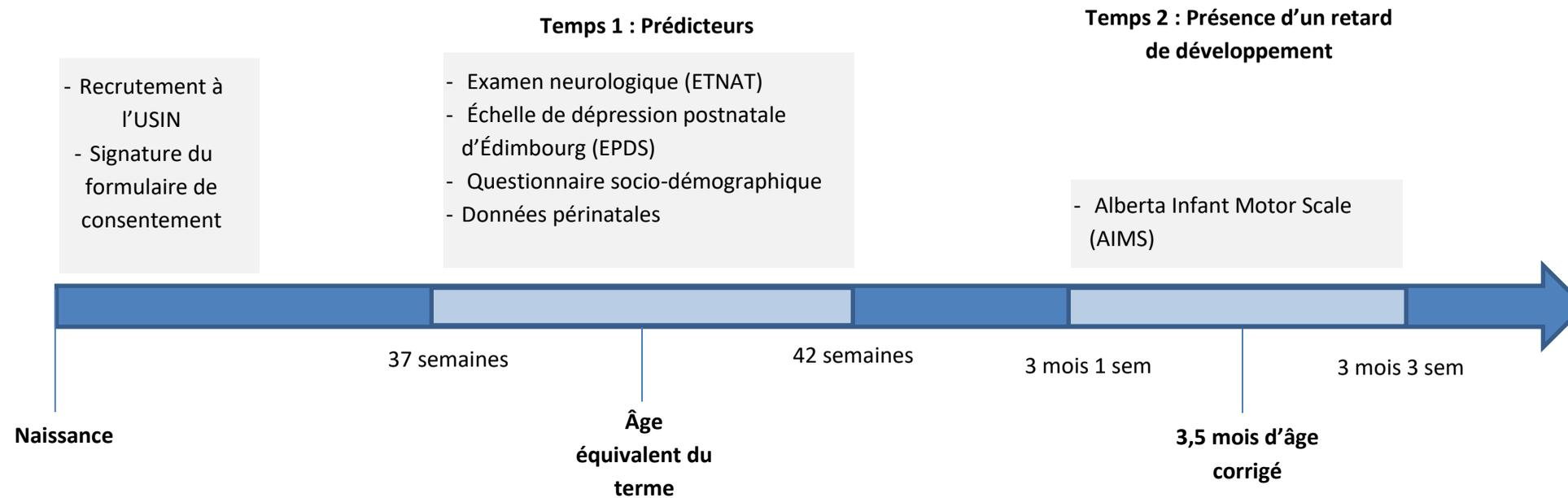
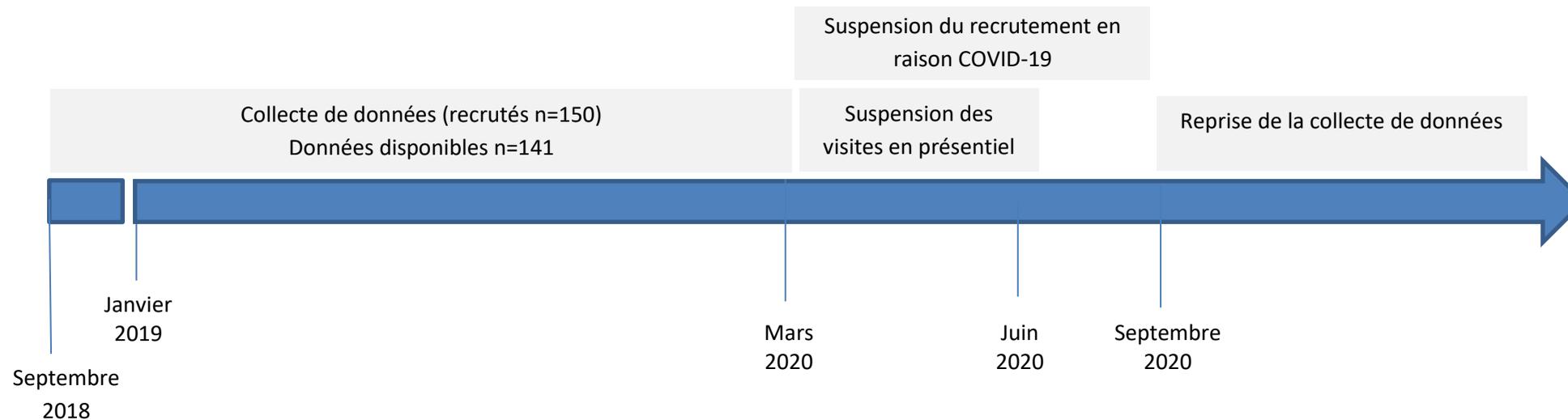


Figure 4 : Déroulement du projet et interruption



5. RÉSULTATS

Title: Prediction of motor delay in preterm children born between 29 and 36 weeks of gestation using a combination of perinatal, environmental and neurological factors at term-equivalent age.

Authors: Gagnon M., Gagnon M-M., Côté-Corriveau G., Dehaes M., Luu T-M., Simard M-N.

Introduction

Ten percent of children born each year are preterm, i.e. before 37 weeks of gestation, with the vast majority (>90%) occurring between 29 and 36 weeks of gestation^{2,19,191}. Children born between 29 and 36 weeks of gestation are at higher risk of developmental problems compared to full-term peers. These problems frequently manifest as motor delay during the first months of life^{58,61}. By 24 months corrected age (CA), 25 to 45% of children born between 29 and 36 weeks of gestation have developmental delays³.

To mitigate the impact of developmental delay on daily functioning, rehabilitation services must be initiated early to take advantage of brain plasticity^{6,192}. Thus, recognizing infants at highest risk of developmental delay is important. To do so, experts recommend systematic and structured developmental surveillance for all children born prematurely by a specialized team dedicated to neonatal (or high-risk) follow-up^{6,101}. These clinics usually consist of an interdisciplinary team that longitudinally assesses the child's developmental progress. When problems are uncovered, proper referrals are made. However, the high number of preterm-born children far exceeds the resources of these clinics. For this reason, follow-up clinics often restrict their services to children born at ≤ 28 weeks of gestation, therefore leaving the majority of the preterm population without systematic developmental surveillance³¹. Consequently, developmental surveillance of children born between 29 and 36 weeks is done by primary care physicians. However, it has been shown that primary care physicians, when relying solely on their clinical judgement, underestimate

developmental issues for more than 50% of children born preterm who do, indeed, have developmental delay⁹.

There is an important need to refine risk stratification in children born between 29 and 36 weeks of gestation to identify those who would benefit the most from closer developmental monitoring. Several elements, including perinatal and environmental factors, as well as results of neurological assessment performed at term-equivalent age (TEA), have been investigated as potential markers of developmental risk^{11-13,118,121,144,153,161}. However, these indicators taken individually have limited predictive value. We hypothesize that combining these factors would yield better prediction. The objective of this study is to identify the combination of markers of perinatal characteristics, environmental factors and neurological status that will best predict the presence of motor delay at 3.5 months CA in preterm infants born between 29-36 weeks' gestational age (GA).

Method

Participants:

This observational cohort study recruited infants born between 29 and 36 weeks of gestation and admitted for ≥ 48 h in a level 3 neonatal intensive care unit (NICU) at a single university health center in Montreal (Qc), Canada¹⁸. These children were targeted due to their baseline higher risk of developmental delay in comparison to preterm infants admitted in a newborn nursery¹⁹³. Recruitment took place between September 1st, 2018 and February 25th, 2021. This project was approved by the CHU Sainte-Justine research ethics committee (number: 2019-1936). We excluded children with severe chromosomal or congenital abnormality, moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy requiring therapeutic hypothermia, and neonatal stroke, as these children generally benefit from high-risk follow-up. Enrollment of children from multiple birth were limited to 10% of the total cohort due to similarities that could bias the data (e.g., same environment, profile of neonatal complications that may be similar, etc.)^{174,175}. All parents provided written informed consent.

Main outcome:

Motor assessment was done at 3.5 months CA using the Alberta Infant Motor Scale (AIMS), administered by a trained physical therapist blinded to previous history. The evaluation of gross motor development was chosen, given that the first signs of atypical development are likely to manifest in this domain and persist over time^{58,61}. The AIMS is a standardized tool for the assessment of gross motor skills and takes between 10 to 30 minutes to administer. Assessment is performed by observing the child in various positions (prone, supine, sitting, standing). Norms were established using a Canadian (Alberta) population of 2202 children aged 0 to 18 months. When administered in the first months of life in a population of preterm and full-term infants, the AIMS has a sensitivity of 77.3% and a specificity of 81.7% for the prediction of motor delay, as measured with the Bayley Scale of Infant Development (BSID-II) at 18 months of age^{184,185}. In our study, motor delay was defined as an AIMS score below the 10th percentile.

Independent variables

Perinatal characteristics, including maternal gestational complications, antenatal steroid exposure, birth history, neonatal morbidities and their treatment were all retrieved from medical records. For all obstetrical and neonatal complications, we used definitions as per the Canadian Neonatal Network Abstractor Manual {The Canadian Neonatal Follow-Up Network, 2021 #1559}. Environmental characteristics, including socio-economic and demographic characteristics such as parental education and employment, marital status, housing density and family income were obtained through a parental questionnaire completed at the term-equivalent age visit. At TEA, the mother was also asked to complete the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), a self-administered questionnaire that screens for postpartum depression¹⁷⁹.

Two indices of risk were developed in order to summarize neonatal and environmental characteristics^{11,15,113,115,144,153,156}. Risk indices are of interest because they allow to consider a set of factors as well as the cumulative effect of these factors on the child's development¹⁵⁷. To develop the neonatal index, we first identified the neonatal conditions frequently observed in children born moderate preterm and late preterm^{38,39}. Second, univariate analyses were applied in order to identify the variables that were most strongly associated with the presence of motor delay at 3.5 months with a

conservative p value ≤ 0.3 (Supplemental Table 2). We also considered occurrence of the variables of interest in our study population (> 5 events). Applying these criteria, the following variables were kept: small for gestational age (SGA)(≤ 10 e percentile according to Hadlock curve), presence of jaundice (defined by the need for phototherapy), emergency caesarean section (CS) and respiratory distress syndrome (RDS). Using stepwise backward regression, the contribution of each variable to its observed relationship with motor delay at 3.5 months AC was validated. The RDS variable was removed from the index following this verification as it did not significantly add value to the combination of the three other variables. Next, an initial analysis of the performance of the neonatal risk index in identifying children with motor delay at 3.5 months CA revealed that several children with delay at 3.5 months CA who were not identified by the model (false negative) required oxygen (O_2) at 36 weeks. This variable was therefore added to the index and validation analyses were made to ensure that it statistically contributed to the model. Finally, the model was reviewed by perinatal experts to ensure the clinical relevance of the model. The score was based on the number of risk factors present (0 to 4 points) and was subsequently transformed into a dichotomous variable (0-1 risk factor versus 2 or more risk factors).

A similar procedure was applied to develop the environmental risk index, which included the following variables: maternal level of education (0=more than high school; 1=high school or less), paternal level of education (0=more than high school; 1=high school or less), number of children in the family (0=1-3 children, 1= >3 children), family income as defined by the *Institut de la Statistique du Quebec*, which looks at total family income for the number of people in the household (0=moderate-high, 1=low) and marital status (0=two-parent household, 1=single-parent household)¹⁸⁶. Risk factors were summed up to form a final score (0 to 5 points) which was then transformed into a dichotomous variable (0-1 risk factor versus 2 or more risk factors).

Neurological status was determined using the Amiel-Tison Neurological Evaluation at Term (ATNAT), administered by an assessor blinded to perinatal and environmental factors⁴⁰. The final synthesis is qualitative, and based on clusters of signs (normal, minor/moderate or severe). In this study, infants were classified as having either normal or abnormal neurological status at TEA, the latter defined as the presence of minor to severe neurological signs.

Statistical analysis:

Multivariate logistic regression analyses were performed in order to determine the best statistical model for predicting the presence of motor delay at 3.5 months CA. The risk factors potentially associated with the presence of motor delay at 3.5 months CA were first identified and included the following: maternal obstetrical conditions and lifestyle habits, the neonatal and environmental risk indices, maternal post-partum depression, breastmilk intake at discharge and neurological exam of the new-born. The relationship between each factor and the dependent variable (motor delay at 3.5 months) was then analyzed using univariate logistic regressions. Variables were included when significance was lower than or equal to 0.3. The use of this threshold ($p \leq 0.3$) allowed a fairly conservative initial selection of the variables¹⁸⁸. Variables with an incidence of ≤ 5 were not included¹⁹⁴. Variables were then analyzed for multicollinearity with the coefficient of variance inflation measure (VIF). Variables with a VIF ≥ 5 were not considered^{187,195}. Sex and gestational age were forced into the multivariate model. Odds ratio (OR), with corresponding 95% confidence intervals (CI) were calculated. Predicted outcomes based on the multivariate model were cross-tabulated with observed values and sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were derived with 95% CI. All analyses were carried out with SPSS version 25.

Results

Among the 651 NICU admissions, 286 infants were eligible, and 192 families agreed to participate, resulting in an acceptance rate of 67%. To date, data are available for 150 participants, with complete datasets at TEA and 3.5 months CA available for 129 of these (86% of participants) (Figure 1). The 129 analyzed participants were comparable to the remaining 21 in terms of GA, BW, sex, antenatal steroid exposure and maternal education, but not in terms of multiples births (Supplementary Table 1).

Perinatal characteristics are shown in Table 1. Mean GA was 32.9 weeks and mean birth weight (BW) 1833g, 56% were male and 79% born to a mother with at least a high school diploma. There were 58% born small for gestational age (SGA), 50% from urgent c-sections and 48% had jaundice requiring phototherapy. At 36 weeks, 9% of children had supplemental oxygen. At term equivalent age, 79% were still receiving

breastmilk. Neurological examination revealed abnormal signs in 50% of the cohort. At 3.5 months CA, 32% (42) of participants had motor delay.

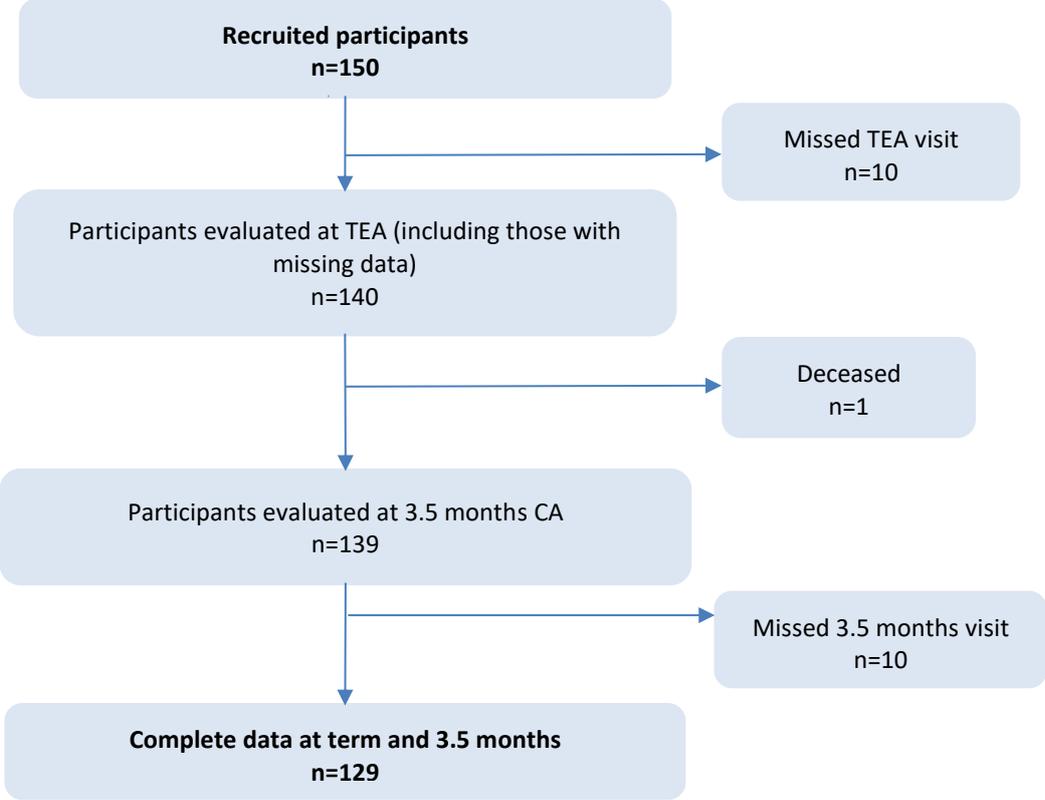


Figure 1 : Flow chart of recruited participants

Table 2 shows the association between variables of interest and main outcome. Unexpectedly, each additional week in GA was associated with a 31% increase in the odds of motor delay at 3.5 months CA. In addition, gestational diabetes was associated with lower odds of motor delay. Both the neonatal and environmental risk indices were significantly associated with motor delay. Each individual variable had a pseudo-R² value between 0.023 and 0.068 (Supplemental Table 3). The final model included GA, sex, maternal smoking, gestational diabetes, EPDS score, the neonatal risk index, the environmental risk index and neurological status. This model had a sensitivity of 76% (95% CI 62-87%), a specificity of 84% (95% CI 75-91%), a positive predictive value of 70% (IC 95% 56-82%), and negative predictive value of 88% (95%CI 80-94%). The pseudo-R² value for the model was 0.224. The VIF coefficient ranged from 1.08 to 1.29. The correlation between variables included in each model was not higher than 0.8.

Table 1: Participants' characteristics

<i>Perinatal characteristics</i>	n=129
Male sex, n (%)	72 (56)
GA (weeks), mean (sd)	33 (1.86)
BW (g), mean (sd)	1833 (554)
SGA, n (%)	75 (58)
Multiple births, n (%)	41 (32)
APGAR at 5 minutes, med (IQR)	8 (7-9)
Antenatal steroid exposure, n (%)	103 (80)
MgSO ⁴ , n (%)	33 (26)
Maternal smoking, n (%)	9 (7)
Gestational diabetes, n (%)	28 (22)
Placental abruption, n (%)	17 (13)
Preeclampsia, n (%)	36 (28)
Urgent c-section, n (%)	64 (50)
RDS, n (%)	106 (82)
Jaundice requiring phototherapy, n (%)	62 (48)
Apnea of prematurity, n (%)	62 (48)
O ² at 36 wks, n (%)	12 (9)
Breastmilk at discharge, n (%)	102 (79)
<i>Environmental characteristics</i>	
Maternal characteristics	
Mother's age, mean (sd)	33 (5)
Maternal education (\leq high school), n (%)	27 (21)
EPDS score, med (IQR)	5 (2-8)
Paternal characteristics	
Father's age, mean (sd)	35 (7)
Paternal education (\leq high school), n (%)	36 (28)
Single-parent household, n (%)	6 (5)
Number of children in household, med (IQR)	2 (1-2)
Low family income, n (%)	16 (12)
<i>Neurological status</i>	
Abnormal, n (%)	64 (50)

BW: birth weight, EPDS: Edinburg postnatal depression scale, GA: gestational age, MgSO₄: Magnesium sulfate administration, RDS: respiratory distress syndrome, SGA: small for gestational age, SES: socio-economic status, TTNN: transient tachypnea.

Table 2: Perinatal characteristics, environmental characteristics and neurological status associated with risk of motor delay at 3.5 months CA

	Unadjusted model		Adjusted model	
	OR	CI (95%)	OR	CI (95%)
Male sex	1.68	0.79-3.59	1.25	0.49-3.21
Gestational age	1.20	0.98-1.48	1.31	0.99-1.74
Maternal smoking	4.67	1.11-19.69	6.16	1.01-37.49
Maternal drug use	2.15	0.42-11.16	-	-
Gestational diabetes	0.38	0.13-1.07	0.24	0.07-0.86
Placental abruption	2.04	0.73-5.74	-	-
Antenatal steroid exposure	0.72	0.30-1.76	-	-
MgSO ⁴	0.87	0.37-2.05	-	-
EPDS score	1.12	1.03-1.21	1.14	1.03-1.26
Environmental risk index	4.25	1.79-10.11	4.01	1.35-11.94
Neonatal risk index	2.24	1.04-4.83	2.81	1.03-7.68
Abnormal neurological status	2.43	1.14-5.21	2.13	0.82-5.51
Breast milk at discharge	2.34	0.98-5.57	-	-

CI: confidence interval, OR: odds ratio

Discussion

The aim of this study was to determine the best statistical model for the prediction of motor delay at 3.5 months CA in children born between 29 and 36 weeks GA, using a combination of perinatal, environmental and neurological characteristics. Our results support the usefulness of combining specific types of risk factors in order to identify those children born between 29 and 36 weeks of gestation who could benefit the most from specialized developmental surveillance in the first months of life. Our study is also of interest for the development of risk indices.

Neonatal characteristics and complications are known to be associated with developmental outcomes. To take into account the cumulative effect of multiple variables, a neonatal risk index was created. Several risk indices already exist including the Score for Neonatal Acute Physiology, the Clinical Risk Index for Babies, or the Nursery Neurobiologic Risk Score, though they do not reflect the complications experienced by children born between 29 and 36 weeks of gestation¹³³. Indeed, many of these indices included conditions such as intraventricular hemorrhage, sepsis, convulsion, which are not often observed in children born >32 weeks of gestation¹³³. Furthermore, existing indices serve to predict mortality and risk of severe

developmental delay, which may be less applicable to our population of interest^{3,11,88}. The neonatal index developed in the current study includes variables such as SGA, emergency C-section, jaundice requiring phototherapy and oxygen use (O₂) at 36 weeks CA, which are more prevalent in infants born at 29-36 weeks' GA, and known to be individually associated with risk of developmental delay^{118,128,196,197}. We also found that maternal smoking was associated with risk of motor delay. This is in agreement with studies that suggest that exposure to maternal smoking can lead to smaller frontal lobes and cerebellar volumes, as well as adverse developmental outcomes from 12 months to 5 years of age^{198,199}. Surprisingly, gestational diabetes was associated with reduced odds of motor delay at 3.5 months CA. In the literature, children born following a pregnancy complicated by gestational diabetes tend to show suboptimal developmental outcomes, although the evidence for this is inconsistent²⁰⁰⁻²⁰². This relationship can potentially be mediated through the effects of RDS, hypoglycemia or severe hyperbilirubinemia, which have all been described as having an effect on brain development^{203,204}. We examined a priori the association between gestational diabetes and neonatal complications. Infants exposed to gestational diabetes were not at higher risk of RDS (P=0.143), hypoglycemia (P=0.716) nor hyperbilirubinemia (P=0.855). However, these children were of higher BW, which is common in the context of gestational diabetes, due to in utero exposure to insulin growth factors. Thus, it is possible that the effect of a higher BW (as opposed to lower BW) outweighed the risks associated with gestational diabetes, especially since the aforementioned complications were not observed more frequently^{118,196}.

The association we found between higher GA and increased odds of motor delay at 3.5 months was also counter-intuitive. The literature has unequivocally demonstrated that a decrease in GA is associated with an increased risk of developmental delay³⁸. The relationship between GA and risk of motor delay was most likely due to our inclusion criteria. Indeed, participants were recruited if they had stayed in the NICU for ≥48h. Late preterm infants (i.e. born at 34-36 weeks' GA) who require admission to the NICU, especially a level-3 NICU, are known to be at higher risk of developmental delay as compared to those who can stay in a regular newborn nursery¹⁹³. Late preterm infants included in our study were more likely to have antenatal and neonatal

complications compared to the general population of late preterm infants, and thus represented a selected group at a higher baseline risk.

The environmental risk index and the score on the postpartum depression scale were also significantly associated with motor delay at 3.5 months CA. Previous studies have reported associations between the development of children born prematurely and environmental factors such as SES^{11,15,113}. In line with the results of these studies, we showed that these factors had an influence on development, even as early as the first months of life. This supports the importance of considering the cumulative effect of environmental risk factors¹⁶. Indeed, vulnerable families might face higher levels of chronic stress, which may directly alter the programming of the immature preterm brain. In addition, socio-economic adversity can affect parent-infant interactions or access to quality care, which can ultimately undermine optimal infant development. Maternal depression is also known to affect child development in the first months of life, through different mechanisms including increased maternal irritability and hostility, decreased commitment and receptivity, as well as decreased playtime with the child^{205,206}. When combined, these conditions can affect the quality of the social environment, a key determinant of optimal development in children²⁰⁷.

Our univariate analyses demonstrated that neurological status at TEA was significantly associated with motor development at 3.5 months CA. However, when other factors were included in the analysis, the association was no longer statistically significant. This could be due to the limited sample size. Furthermore, some motor delays observed early in life may be transient as opposed to a persistent disorder, which is likely to have a neurological origin. Therefore, it is possible that among infants with motor delay at 3.5 months, some of the delays were due to suboptimal level of stimulation that was related to environmental risk factors. It is possible that, with sufficient support, preterm infants will catch up. Longer follow-up is necessary in order to determine whether or not abnormal neurological signs observed at TEA are associated with persistent developmental delay.

This study had limitations: preterm infants were recruited in the NICU and were therefore a selected group of children. However, these infants are also those at highest risk of developmental delay and are therefore of greater interest when it comes to

performing targeted screening¹⁹³. In addition, multiple birth was more common among participants with more children born SGA. However, this should not change the relationship with motor delay. This can affect the results because multiple births can be associated with some characteristics such as smaller BW. Also, other variables that have previously been associated with the presence of developmental delay including ROP, quality of mother-infant interaction and assessment of brain injury with magnetic resonance imaging (MRI) were not included in our models^{152,166}. The integration of ROP into the model was impractical, as only children born at <32 weeks of gestation are systematically screened for ROP at our Centre. MRI scans are expensive and require that the infant be transported out of the NICU, which may represent a risk for small infants whom physiological stability is vulnerable to stressful event¹⁶⁵. As well, the transformation of the neonatal and environmental risk indices into dichotomous variables may have led to loss of information as individuals are classified into only two groups. However, in practice, a count of the complications present is easy to implement and, as shown in this study, is more predictive than looking only at individual conditions, when predicting long-term outcomes. Furthermore, early intervention implemented between TEA and 3.5 months CA due to participation in the study may have reduced proportion of children with motor delay. Indeed, all participating infants were seen by a physical or occupational therapist for the neurological assessment, which would not necessarily be the case outside of the research setting, and referred to physical therapy in the presence of abnormal neurological signs. Finally, our statistical model was not validated against an independent sample, which will be done in future studies.

Conclusion

We found that combining perinatal, environmental and neurological factors was useful for improving the identification of preterm children at highest risk of developmental delay. After further validation, such a model could be implemented into practice for the purposes of risk stratification. This model addresses child development as the result of an interplay between biological and environmental factors.

Supplementary Table 1: Comparison of perinatal characteristics for participants and for participants with incomplete data

	Participant n= 129	Incomplete n=21	P
<i>Perinatal characteristics</i>	n(%)	n(%)	
Male sex, n (%)	72 (59)	9 (43)	0.269
GA (weeks), mean (sd)	32,95	33,05	0.822
BW (g), mean (sd)	1833	2052	0.089
Antenatal corticosteroid exposure	103 (80)	15 (71)	0.383
APGAR 5 minutes, med (IQR)	8 (7-9)	8 (7-9)	0.698
Multiple births, n (%)	41 (32)	2 (10)	0.036
Breastfeeding at discharge	102 (79)	18 (86)	0.480
Maternal education high school or less	27 (21)	5(38)	0.149

Supplementary Table 2: Univariate analysis for other potential variables of interest that were not presented in the results section

<i>Perinatal characteristics</i>	OR	95% CI	p
Urgent c-section	1.81	0.86-3.82	0.120
BW z-score, (sd)	0.85	0.60-1.21	0.362
IUGR	1.08	0.51-2.25	0.848
SGA	1.46	0.68-3.13	0.327
HC at birth (cm), mean (sd)	1.05	0.88-1.25	0.592
Multiple births	0.80	0.36-1.79	0.587
APGAR at 5 minutes, med (IQR)	0.94	0.75-1.16	0.547
Antenatal steroid exposure	0.72	0.30-1.76	0.473
MgSO ⁴	0.87	0.37-2.05	0.749
Sepsis	-	-	-
Hypoglycemia	1.05	0.48-2.29	0.897
Bradycardia of prematurity	0.89	0.42-1.89	0.763
Apnea of prematurity	1.18	0.56-2.48	0.666
PDA	0.76	0.19-3.02	0.696
HTAP	3.27	0.53-20.36	0.204
RDS	0.45	0.18-1.13	0.089
Pulmonary hypoplasia	-	-	-
O ₂ at 36 weeks	1.04	0.29-3.67	0.952
NEC	-	-	-
PDA	0.76	0.19-3.02	0.696
Anemia	0.64	0.23-1.75	0.384
HIV	-	-	-
HIE	-	-	-
Neonatal convulsions	-	-	-
ROP	6.62	0.67-65.63	0.107
Jaundice	1.49	0.71-3.12	0.291
Monitor at discharge	0.81	0.32-2.03	0.655
Feeding tube at discharge	1.13	0.49-2.56	0.779

Supplementary Table 3: Predictive value of risk factor considered individually for prediction of motor delay at 3.5 months CA and explained variance of each factor

	Se	Sp	VPP	VPN	Pseudo-R ²
Maternal smoking	14.3	96.6	66.7	70	0,029
Gestational diabetes	11.9	73.6	17.9	63.4	0,023
EPDS score	50	68.9	11.9	94.3	0,044
Environmental risk index	40.5	86.2	58.6	75	0,068
Neonatal risk index	66.7	52.9	40.6	76.7	0,028
Abnormal neurological status	64.3	57.5	42.2	76.9	0,034

* Values were not calculated for the variables gestational age and sex given their lack of association with the outcome.

6. RÉSULTATS SUPPLÉMENTAIRES

Cette section vise à présenter des résultats supplémentaires qui complètent ceux présentés dans l'article scientifique et qui permettent d'approfondir la réflexion de la section discussion. Dans cette section, des précisions entourant la prévalence des retards moteur observés à 3,5 mois AC, le lien avec la dépression maternelle et l'évaluation neurologique ainsi que la contribution des indices de risque néonatal et environnemental à la prédiction du retard moteur seront présentés.

6.1 Prévalence de retard moteur à 3,5 mois AC en fonction de l'AG

Pour les enfants nés entre 29-31 semaines de gestation ainsi que pour les enfants nés entre 34-36 semaines de gestation, davantage de retards moteurs sévères que légers à modérés ont été identifiés auprès de notre cohorte. Pour les enfants nés entre 32-33 semaines de gestation, la prévalence était similaire pour les 2 types de retards (voir figure 5). Ce sont les enfants nés entre 34 et 36 semaines de gestation qui ont présenté la proportion la plus élevée de retards moteurs à 3,5 mois AC.

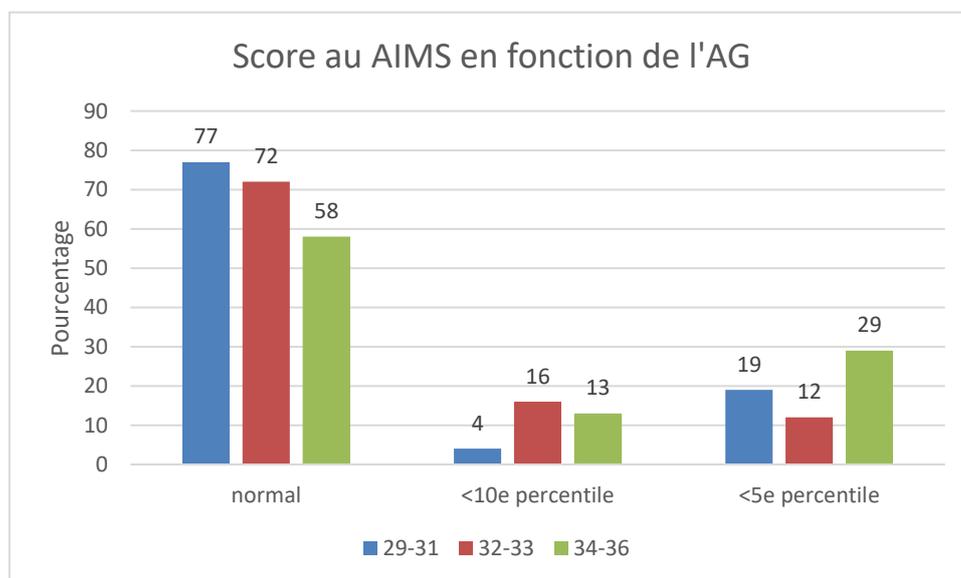


Figure 5: Pourcentage d'enfant dans chacune des classifications du AIMS en fonction de l'AG

Par ailleurs, une analyse de sous-groupe a permis d'observer deux tendances différentes dans les résultats concernant la relation entre l'AG et la présence de retard moteur à 3,5 mois AC. En effet, chez les enfants nés à ≤ 32 semaines de gestation, le risque de présenter un retard à 3,5 mois AC augmente avec la diminution de l'AG (OR 0,65 IC 95% 0,274 à 1,542). Pour les enfants nés ≥ 33 semaines de gestation, l'augmentation de l'AG est associée avec une augmentation du risque de présenter un retard à 3,5 mois (OR 1,10 IC 95% 0,784 à 1,547).

6.2 Dépression maternelle et retard moteur à 3,5 mois AC

Une corrélation modérée à forte ($r^2=0,6$; $p<0,001$) est présente entre le score à AET et à 3,5 mois AC à l'EPDS. Les symptômes dépressifs observés dès l'AET semblent persévérer durant les premiers mois suivant la naissance de leur enfant parmi les mères de notre échantillon.

6.3 Valeur prédictive des indices de risque néonatal et environnemental

À lui seul, l'indice de risque néonatal a une sensibilité de 67%, une spécificité de 53% ainsi qu'une VPP de 41% pour prédire le retard moteur à 3,5 mois AC. Quant à lui, l'indice de risque environnemental a une sensibilité de 40%, une spécificité de 86% ainsi qu'une VPP de 57% pour prédire le retard moteur à 3,5 mois AC.

6.4 Présence de retard moteur significatif à 3,5 mois AC : contribution de l'évaluation neurologique dans la prédiction

Des analyses supplémentaires ont été réalisées pour explorer la contribution de l'évaluation neurologique dans la prédiction d'un retard moteur significatif (<5^e percentile) à 3,5 mois AC. Ces analyses supplémentaires ont été réalisées en émettant l'hypothèse que la présence de signes neurologiques serait significativement associée

à la présence de retard moteur significatif (<5^e percentile). Les résultats ont démontré que lorsque le modèle final est utilisé pour identifier la présence de retard moteur significatif à 3,5 mois AC (AIMS <5^e percentile), seul le statut neurologique (OR 7,26 IC 95% 2,07 à 25,48) ainsi que le tabagisme (OR 9,36 IC 95% 1,46 à 60,24) demeurent significatifs. À lui seul, le statut neurologique démontre une sensibilité de 81%, une spécificité de 58% pour l'identification l'identification du retard moteur <5^e percentile. Sa VPP est toutefois faible avec une valeur à 32%.

6.5 Aire sous la courbe du modèle de prédiction final

L'aire sous la courbe du modèle final était de 0,800 (voir figure 6).

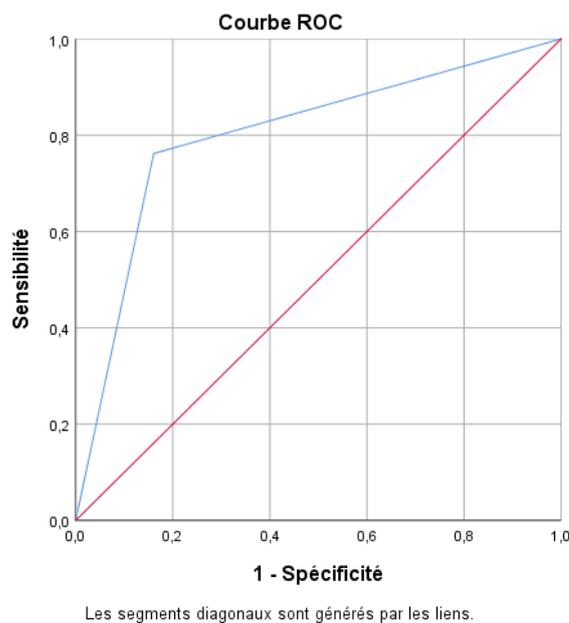


Figure 6: Courbe ROC du modèle final pour la prédiction du retard moteur à 3,5 mois AC

7. DISCUSSION

La littérature scientifique s'est longtemps principalement intéressée aux enfants nés prématurément à ≤ 28 semaines de gestation en raison de leur risque très élevé de présenter des retards de développement. Graduellement, l'intérêt pour l'étude des enfants nés à des AG plus avancés a toutefois augmenté avec la prise de conscience des risques de retard de développement que présentaient également ces enfants. Malgré cet intérêt grandissant pour l'étude des enfants nés à des AG plus avancés, le groupe des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation spécifiquement demeure moins étudié considérant qu'il ne correspond à aucune des catégories de prématurité telles que définies par l'OMS. Toutefois, cette population est importante à étudier considérant le nombre élevé d'enfants qu'elle représente et que ces enfants ne sont pas systématiquement suivis par les équipes de suivi néonatal, malgré un risque élevé de RD autant à court qu'à long terme^{48,61,208}.

L'objectif du présent mémoire est de déterminer le modèle le mieux ajusté pour la prédiction d'un retard de développement à 3,5 mois AC chez les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation. Les principaux résultats sont discutés dans l'article présenté à la section précédente. Toutefois, certains points méritent d'être approfondis.

Tout d'abord, les principales caractéristiques de la cohorte à l'étude seront discutées en regard des évidences scientifiques présentées dans la section *Revue de la littérature*. Par la suite, nous reviendrons sur les résultats des analyses univariées ainsi que sur le modèle final obtenu et sa pertinence dans l'identification des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation à risque de présenter un retard de développement à 3,5 mois AC. Finalement, les limitations de l'étude ainsi que les perspectives futures seront abordées.

7.1 Caractéristiques générales de la cohorte étudiée

7.1.1 Tendances observées avec les caractéristiques périnatales

Les enfants nés prématurément présentent un risque plus élevé de complications périnatales et ce risque augmente avec la diminution de l'âge gestationnel^{38,39}. Dans la cohorte à l'étude, c'est-à-dire les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation, une proportion plus importante de complications au cours de la période périnatale a été observée pour certaines variables (prééclampsie, diabète gestationnel, petit pour l'âge gestationnel, césarienne d'urgence, comorbidité respiratoire, hypoglycémie, hyperbilirubinémie, PDA) comparativement à la littérature scientifique actuellement disponible pour cette population. Le tableau 7 présente un résumé des différences observées en termes de complications périnatales dans la cohorte à l'étude en comparaison avec ce qui est rapporté dans la littérature auprès de cohortes avec des AG comparables.

Une étude s'intéressant au développement à deux ans AC d'enfants nés entre 32 et 36 semaines de gestation, admis dans un centre de soins tertiaires, a également observé une prévalence plus élevée de retards de développement dans leur cohorte comparativement à ce qui est documenté dans la littérature pour des populations similaires³. Pour expliquer leurs résultats, les auteurs ont émis l'hypothèse que les enfants nés entre 34 et 36 semaines de gestation, recrutés dans leur étude, avaient possiblement une condition médicale plus complexe en raison de leur admission dans un centre de soins tertiaires et que ceci pouvait expliquer la prévalence élevée de retards observés à deux ans AC. Le même genre de tendance a été observé dans notre cohorte. En effet, les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation de notre cohorte semblent présenter des proportions plus importantes de comorbidités périnatales en comparaison aux données actuellement disponibles dans la littérature pour des AG similaires. Cette différence pourrait notamment être expliquée par le fait que notre étude unicentrique a pris place dans un centre de soins tertiaires. En effet, tous les participants ont été recrutés au CHU Sainte-Justine et devaient être admis pour ≥ 48 h à l'USIN. Les enfants nés dans une autre institution et transférés au CHUSJ suivant la naissance pouvaient également être admis dans le projet à condition de respecter les critères d'inclusion présentés. De par son mandat, le CHU Sainte-Justine accueille davantage d'enfants avec des conditions médicales complexes et donc, étant possiblement plus à risque de présenter des comorbidités périnatales importantes. Les enfants nés entre 32 et 36 semaines de gestation ne sont pas d'emblée admis aux

soins intensifs des centres tertiaires à la naissance. En effet, même si leur cerveau demeure plus immature en comparaison avec celui des enfants nés à terme, ils démontrent de meilleures capacités aux plans de la thermorégulation et pulmonaire et présentent habituellement les prérequis nécessaires à l'alimentation contrairement aux enfants nés <32 semaines de gestation²⁰. Ainsi, pour être admis à l'USIN au CHUSJ, les enfants nés entre 32 et 36 semaines de gestation doivent présenter des conditions médicales plus complexes¹⁹³. Par ailleurs, plusieurs enfants nés au CHU Sainte-Justine à des AG plus avancés (ex. : 34 semaines) et dont la condition médicale se stabilise rapidement suivant la naissance, sont transférés dans les centres hospitaliers de leur région. Ainsi, plusieurs enfants dans cette situation n'ont pu être recrutés dans notre projet, ayant été transférés rapidement. Tous ces facteurs ont pour effet que les enfants recrutés présentent possiblement des conditions médicales plus complexes et donc différent de la population générale des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation. Cette différence n'est toutefois pas problématique considérant que l'objectif du projet est d'identifier les enfants les plus à risque de retard de développement à 3,5 mois AC parmi les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation qui ont séjourné dans une unité de soins intensifs néonataux. Ainsi, notre cohorte est représentative des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation à plus grand risque de retard étant donné leur admission aux soins intensifs, mais pas de la population générale des enfants nés à ces AG.

Tableau 7: Comparaison des prévalences observées dans la littérature et dans la cohorte à l'étude en termes de complications périnatales

	Prévalence observée dans la littérature	Prévalence observée dans notre cohorte
Prééclampsie ^{3,160}	10 à 18%	28%
Diabète gestationnel ^{13,160}	5 à 17%	22%
Petit pour l'âge gestationnel ^{11,13,16,160,209}	18 à 32%	58%
Hypoglycémie ^{13,210 211}		
30-34 semaines	16%	62%
34-36 semaines	6,4 à 7,1%	73%
Hyperbilirubinémie ^{13,210,212}	19 à 35%	64%
Traitement par photothérapie parmi les enfants ayant hyperbilirubinémie ^{13,210,212}	5 à 35%	65%
Besoin en oxygène pendant hospitalisation (32-36 semaines) ^{3,212,213}	14 à 46%	77%
Apnée (34-36 semaines) ¹⁰	0,9%	17%
SDR ^{46,209,210 160}		
29-36 semaines	65%	82%
34-36 semaines	3 à 29%	66%
BDP ²¹⁴		
29-31 semaines	4 à 7%	40%
Naissance par césarienne ^{3,13,193,214 38}		
29-31 semaines	70%	96%
34-36 semaines	22 à 68%	73%
PDA ^{211 214}		
29-31 semaines	4 à 8%	13%
32-36 semaines	2%	8%

7.1.2 Tendances observées avec les caractéristiques environnementales

Dans le cadre de cette étude, une proportion plus élevée de familles présentant des facteurs de risque environnementaux tels qu'un faible revenu familial et un faible niveau d'éducation parentale étaient anticipés considérant que ces caractéristiques représentent des facteurs de risque de prématurité³³. Toutefois, dans notre cohorte, 12% des familles vivent sous le seuil de faible revenu, c'est-à-dire qu'en fonction du nombre de personnes dans l'unité familiale, le revenu du ménage est inférieur aux besoins de bases, tel que calculé par la mesure du panier de consommation¹⁸⁶. Cette proportion est identique à celle observée dans la population générale au Québec¹⁸⁶. La proportion de famille vivant sous le seuil de faible revenu dans notre échantillon est

donc relativement faible comparativement à celle rapportée dans d'autres études effectuées auprès de la population prématurée, tout AG confondus. Notamment, une étude effectuée au Royaume-Uni auprès d'enfants nés à <37 semaines AG rapportait que plus de 37,5% des familles vivaient sous le seuil de pauvreté¹⁵³. Une seconde étude effectuée auprès d'une population similaire à celle de notre étude, c'est-à-dire les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation, rapportait que 28% des familles avaient un revenu <50 000\$, comparativement à 20% dans notre étude²¹⁵. Par ailleurs, différentes études ayant utilisé des marqueurs variés pour établir le niveau de risque socio-économique ont rapporté des proportions de 14 à 34% pour un risque socio-économique élevé dans des cohortes d'enfants nés entre 32 et 36 semaines de gestation^{3,11,212}. En ce qui a trait au niveau d'éducation, la proportion de femmes et d'hommes ayant un diplôme d'étude secondaire ou moins est estimée à 20,3% et 31,2% respectivement au Québec²¹⁶. Dans notre cohorte, ces taux étaient de 22% chez les femmes et de 32% chez les hommes. Une étude effectuée auprès d'une cohorte d'enfants nés entre 29 et 36 semaines rapporte que 19% des mères avaient une éducation s'étant terminée en 5^e secondaire et moins²¹⁵. D'autres études effectuées auprès d'enfants prématurés ont toutefois rapporté des taux beaucoup plus élevés variant de 54 à 76%^{127,173}. Ainsi, un pourcentage plus élevé que celui observé dans la population générale était attendu en ce qui concerne un faible niveau d'éducation chez les parents. Les résultats en regard des caractéristiques environnementales provenant de notre étude indiquent une surreprésentation des familles dont les parents ont une éducation post-secondaire ainsi qu'un revenu familial au-dessus du seuil de faible revenu en comparaison à la littérature scientifique actuellement disponible pour la clientèle prématurée. Toutefois, considérant les différents systèmes éducatifs et de santé dans lesquels les études ont été réalisées (ex : Canadien vs Américain), il est probable que ces différences soient normales et que la cohorte étudiée soit représentative de la population du Québec. Dans le cas contraire, cela pourrait potentiellement affecter la généralisation des résultats et avoir amené une sous-estimation de la prévalence des facteurs de risque observé dans cette population.

La dépression maternelle, reconnue pour son association avec un développement sous-optimal dès 4 mois AC, était suspectée (score 10 et plus à l'EPDS) chez 18%

des femmes à l'AET et chez 19% à 3,5 mois AC dans notre cohorte. La proportion de mère présentant des symptômes de dépression postpartum dans notre cohorte est dans la moyenne élevée par rapport à ce qui est documenté dans la population générale. En effet, l'incidence de la dépression postpartum est estimée entre 10 et 20% dans les premiers mois de vie de l'enfant^{217,218}. Plusieurs études ont démontré une incidence significativement plus élevée de dépression postpartum chez les mères ayant eu un enfant prématuré (OR 1,6 IC 95% 1,2-2,1)^{219,220}.

En résumé, les caractéristiques environnementales de notre cohorte, à l'exception de la dépression maternelle, sont présentes en plus faible proportion par rapport à ce qui est documenté dans la littérature scientifique actuelle pour la population prématurée. Ainsi, il est possible que nous ayons sous-estimé la prévalence de ces facteurs de risque dans notre échantillon et que le pourcentage d'enfant présentant un retard à 3,5 mois AC en lien avec la présence de certains de ces facteurs de risque soit inférieur à celui de la population des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation et admis dans une USIN.

7.1.3 Tendances observées sur le plan neurologique

Sur le plan neurologique, plus de 50% des enfants de notre cohorte présentaient des signes neurologiques à AET. Ce pourcentage est comparable à celui obtenu dans une population d'enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation à AET qui rapportait des signes neurologiques pour 42% des enfants¹⁶⁰. Une étude a également évalué le statut neurologique à AET auprès d'une population d'enfants nés entre 32 et 36 semaines de gestation à l'aide du *Hammersmith Neonatal Neurological Examination* (HNNE) et du *Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale* (NNNS)¹⁶⁴. Cette étude rapportait que 20% à 36% des enfants présentaient un score sous-optimal aux évaluations, ce qui est inférieur à la prévalence observée dans notre étude. Il est probable que notre échantillon présente une proportion plus élevée de signes neurologiques en raison des éléments abordés à la section précédente concernant la prévalence plus élevée de comorbidités périnatales parmi les enfants inclus dans le projet.

7.1.4 Retard moteur à 3,5 mois AC

À 3,5 mois AC, 12% des enfants avaient un retard moteur léger à modéré et 20% avaient un retard moteur sévère, pour un total de 32%. La prévalence de retard moteur observée dans notre étude est similaire à celle rapportée dans la revue de littérature de Fuentefria, Silveira et Procianoy (2017). Selon les données présentées dans cette étude, la prévalence d'un retard moteur tel que défini par un score <10^e percentile au AIMS entre 3 et 6 mois AC et évalué dans différentes cohortes d'enfants prématurés dont l'âge gestationnel variait de 29 à 36 semaines se situe entre 12 à 47%⁵⁸.

Il était attendu que la prévalence des retards sévères soit plus élevée parmi les enfants nés entre 29 et 31 semaines de gestation comparativement aux enfants nés entre 34 et 36 semaines de gestation. Toutefois, dans notre cohorte, ce sont les enfants nés entre 34 et 36 semaines de gestation qui présentaient davantage de retards sévères. Ces résultats diffèrent de ce qui est largement documenté dans la littérature, c'est-à-dire que le risque de présenter un retard moteur augmente avec la diminution de l'AG. Toutefois, tel que discuté précédemment, la cohorte à l'étude est différente de celle des enfants nés entre 32 et 36 semaines de gestation habituellement étudiée. En effet, les enfants nés à l'USIN entre 34 et 36 semaines de gestation inclus dans notre étude ont une prévalence plus élevée de comorbidités périnatales. Ainsi, il est possible qu'ils soient plus nombreux à manifester un retard moteur à 3,5 mois AC, d'autant plus qu'être admis à l'USIN représente un facteur de risque documenté pour la présence de retard de développement¹⁹³.

En résumé, en termes de prévalence de retard moteur à 3,5 mois AC, notre échantillon est comparable aux données disponibles actuellement, mais les proportions de retards significatifs observées en fonction des groupes d'AG diffèrent de ce qui est documenté dans la littérature. De plus, nos résultats permettent de soutenir la prévalence élevée de retard moteur observée dès les premiers mois de vie parmi les enfants nés à des âges gestationnels plus avancés et admis dans des centres de soins tertiaires.

7.2 Modèle de prédiction du retard moteur à 3,5 mois AC

Les analyses univariées ont permis d'identifier plusieurs variables associées au risque de présenter un RD à 3,5 mois AC (Voir Annexe C). Afin de déterminer le modèle le mieux ajusté pour identifier les enfants à risque de présenter un RD à 3,5 mois AC, un modèle statistique a été créé et analysé à l'aide des mesures de sensibilité, spécificité, VPP, VPN, et courbe ROC. De plus, deux indices de risque ont été créés : l'indice de risque néonatal et l'indice de risque environnemental. L'utilisation des indices de risque est une avenue intéressante, ayant déjà été exploitée auparavant dans différentes études auprès de la population prématurée^{11,15,113,115,144,153,156}. Considérant le grand nombre de variables à l'étude dans ce projet ainsi que le nombre de participants relativement restreint pour le type d'analyse effectuée, l'utilisation d'un indice de risque permet de considérer plusieurs variables tout en limitant le nombre de paramètres dans le modèle. De plus, la combinaison de plusieurs facteurs permet de considérer les interactions potentielles entre ceux-ci. Il est probable que l'effet conjoint des variables incluses dans les indices de risque ait un effet plus important sur le développement de l'enfant que lorsque ces variables sont considérées individuellement en raison de l'interaction pouvant exister entre les facteurs qui composent les indices¹⁵⁷.

Le modèle final est composé des variables suivantes : sexe, AG, consommation de tabac pendant la grossesse, diabète gestationnel, score à l'EPDS, indice de risque environnemental, indice de risque néonatal et statut neurologique. Ce modèle a une sensibilité de 76% et une spécificité de 84% . Considérant qu'un bon outil de dépistage doit avoir une sensibilité $\geq 70-80\%$ et une spécificité $\geq 80\%$, le modèle final s'avère un outil intéressant à considérer pour l'identification des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation à risque de présenter un retard moteur à 3,5 mois AC¹⁷⁶. Par ailleurs, la valeur prédictive positive de 70% indique également la bonne capacité du modèle à prédire la présence du retard de développement. Finalement, l'aire sous la courbe du modèle était de 0,800, indiquant une bonne capacité de prédiction (voir figure 6).

7.2.1 Caractéristiques périnatales

La relation entre les variables périnatales et le risque de présenter un retard de développement a largement été discutée dans la revue de littérature de ce mémoire. Plusieurs variables telles que l'AG, le PN, le sexe, la présence d'HIV, la ROP et un antécédent de sepsis avaient été identifiées comme des variables associées à l'augmentation du risque de présenter un RD. Toutefois, considérés individuellement, ces différents facteurs de risque ne permettent pas une identification suffisamment sensible des enfants à risque de présenter un RD. La possibilité d'utiliser des indices de risque a également été explorée dans la revue de la littérature et les différents indices répertoriés ont été présentés (ex. : Score for Neonatal Acute Physiology, Clinical Risk Index for Babies, Nursery Neurobiologic Risk Score). Toutefois, aucun des indices existants ne permet de bien représenter les complications vécues par les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation³⁷. En effet, les indices répertoriés sont difficilement généralisables à la population des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation, car leur association a principalement été étudiée en ce qui a trait au risque de mortalité ou de déficience sévère (ex. : PC)^{131-133,136}. Nos résultats démontrent que d'autres variables périnatales que celles fréquemment rapportées en lien avec la prédiction de RD semblent pertinentes pour l'identification des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation à risque de présenter un RD. Les variables petit pour l'âge gestationnel, césarienne d'urgence, jaunisse nécessitant traitement par photothérapie ainsi que le besoin d'O₂ à 36 semaines ou 56 jours sont des variables connues pour leur prévalence dans la population à l'étude ainsi que pour leur association avec le développement^{13,16,118,128,196,197,212,214}. L'effet cumulatif de ces variables périnatales semble associé, selon nos résultats, à une augmentation du risque de présenter un RD. Ces variables, facilement accessibles au dossier médical de l'enfant et ne nécessitant aucun examen particulier pour être obtenues, sont intéressantes d'un point de vue clinique puisqu'elles demandent très peu de ressources.

Tel que discuté dans l'article, la relation observée entre la présence d'un RD à 3,5 mois AC et l'AG était à l'opposée à ce qui était attendu pour les enfants nés entre 32 et 36 semaines de gestation. En effet, pour cette tranche d'âge, l'augmentation de l'AG

était associée à un risque plus élevé de RD. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces relations. Premièrement, les critères d'inclusion de l'étude exigeaient d'être hospitalisé pour ≥ 48 h à l'USIN. Or, les enfants nés entre 32 et 36 semaines de gestation, sans autre comorbidité, ne sont normalement pas admis à l'USIN d'un centre de soins tertiaires si leur unique condition de santé est une prématurité modérée ou tardive. Tel que présenté dans la section 6.1.1 (tableau 7), les enfants nés entre 32 et 36 semaines de gestation, hospitalisés aux soins intensifs et recrutés dans le cadre de notre étude, présentaient davantage de comorbidités périnatales comparativement à la population générale des enfants nés à ces AG¹⁹³. De ce fait, une augmentation du risque de présenter un RD peut avoir été observée parmi les enfants nés entre 32 et 36 semaines de gestation en raison des comorbidités périnatales présentes. Il aurait été intéressant de comparer les données périnatales des enfants nés à ces mêmes AG qui n'ont pas été admis à l'USIN afin de valider cette hypothèse. Toutefois, ces données n'étaient pas disponibles dans le cadre de ce projet.

Nos résultats ont également démontré une association significative entre le tabagisme maternel et l'augmentation du risque de présenter un retard moteur à 3,5 mois AC. Ces résultats concordent avec ceux d'autres études ayant suggéré que l'exposition à la fumée issue du tabagisme chez la mère pouvait être associée à des volumes inférieurs du lobe frontal et du cervelet ainsi qu'à des atteintes développementales entre l'âge de 12 mois et 5 ans^{42,43}.

Étonnement, le diabète gestationnel était associé à une diminution du risque de présenter un RD à 3,5 mois AC, alors qu'une relation inverse était attendue. Généralement, la présence de diabète gestationnel est associée à des comorbidités périnatales telles que le SDR, l'hypoglycémie, hypocalcémie et l'hyperbilirubinémie^{203,204}. Toutefois, dans notre cohorte, la présence de diabète gestationnel n'était pas significativement associée avec ces complications, mais plutôt avec une augmentation du PN. En effet, le PN était plus élevé chez les enfants dont la mère avait présenté du diabète gestationnel en comparaison avec les enfants dont la mère n'avait pas présenté de diabète gestationnel. Il est probable que dans notre cohorte, les effets d'un PN plus élevé, comparativement à un faible PN, présente plus de bénéfices que les risques associés au diabète gestationnel, d'autant plus que les complications associées à cette condition n'étaient pas plus fréquentes^{118,196}.

7.2.2 Caractéristiques environnementales

Nos résultats démontrent également l'importance de considérer les variables environnementales. Plusieurs études ont déjà documenté l'effet des variables environnementales (ex. : SSE) sur le développement à long terme^{11,15,113}. Toutefois, nos résultats soutiennent l'influence que peuvent avoir ces facteurs sur le développement de l'enfant dès ses premiers mois de vie. Par ailleurs, tel qu'observé avec les caractéristiques périnatales, l'effet cumulatif de plusieurs facteurs de risque environnementaux semble significatif dans la prédiction du RD. En effet, la dépression maternelle ainsi que l'indice composé des variables éducation maternelle, éducation paternelle, nombre d'enfants dans la famille, revenu familial et du statut marital sont demeurés significatifs dans le modèle multivarié. Des études ont précédemment documenté les associations entre le développement des enfants prématurés et la présence de facteurs de risque environnementaux tels que la dépression maternelle ou encore le SSE^{16,144,153}. Une première hypothèse émise pour tenter d'expliquer le lien entre le développement de l'enfant dans les premiers mois de vie et la dépression maternelle est que les mères qui en sont touchées présenteraient davantage d'irritabilité et d'hostilité envers leur enfant, une diminution de l'engagement et de la sensibilité ainsi que moins de périodes de jeux avec ce dernier^{205,206}. Ces différences dans les comportements des mères présentant une dépression postpartum peuvent affecter la qualité de l'environnement à la maison, un élément contribuant significativement au développement optimal de l'enfant^{14,149,207}. Il est probable que ce même genre de comportements aient été présents parmi les mères qui présentaient un dépistage positif à l'EPDS dans notre projet, ce qui pourrait expliquer l'association avec la présence de RD à 3,5 mois AC. De plus, les enfants dont les familles présentaient un score de un à l'indice de risque environnemental étaient exposés à au moins deux facteurs de risque liés à l'éducation parentale, la situation financière ou à la structure familiale (nombre enfant, famille monoparentale). La présence de plusieurs de ces facteurs peut exposer l'enfant à un contexte de plus grande adversité et affecter le développement à travers différents mécanismes, dont une relation parent-enfant moins optimale, un accès plus difficile à des soins de santé de qualité ainsi que des opportunités de stimulation plus limitées^{11,15,113,205-207}.

En sommes, nos résultats témoignent de l'importance de considérer l'effet cumulé des facteurs environnementaux ainsi que leur influence dans les premiers mois de vie de l'enfant. Combinés, ces facteurs peuvent interagir entre eux et potentiellement affecter la qualité de l'environnement dans lequel évolue l'enfant quotidiennement, un élément important pour le développement^{113,154}.

7.2.3 Statut neurologique

Contrairement à nos attentes, le statut neurologique n'est pas demeuré significatif dans le modèle multivarié. En lien avec des études antérieures ayant démontré l'association entre le statut neurologique et le développement d'enfants nés prématurément entre 29 et 36 semaines de gestation, il était attendu que le statut neurologique à AET demeure dans le modèle de prédiction pour le développement moteur à 3,5 mois AC. Avec une plus grande taille d'échantillon, la tendance observée, qui s'approche du seuil de significativité, pourrait toutefois se confirmer et faire en sorte que le statut neurologique demeure dans le modèle. Par ailleurs, les signes neurologiques observés à AET pourraient également être le reflet d'atteintes plus subtiles dont les manifestations se feront sentir à plus long terme, lors de l'entrée à l'école par exemple. En effet, les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation sont majoritairement à risque de déficience légère à modérée, qui sont souvent identifiées plus tard dans la vie de l'enfant^{3,11,88}. Ainsi, il est probable que les signes neurologiques présents à AET parmi les enfants, dont le développement moteur à 3,5 mois AC est >10e percentile, soient en fait annonciateurs de ces futures déficiences qui émergeront plus tard dans la vie de l'enfant. Également, nous avons évalué la présence de retard moteur très tôt dans la vie de l'enfant et ces retards sont parfois transitoires, contrairement aux retards persistants qui sont davantage d'origine neurologique. Une certaine proportion des retards moteurs observés pourraient donc être explicables par un manque de stimulation en lien avec la présence de certains facteurs de risque environnementaux, plutôt que neurologique. Des analyses supplémentaires ont été réalisées afin d'explorer cette hypothèse. Pour ce faire, un seuil <5^e percentile au AIMS a été utilisé pour définir le RD. Contrairement à ce qui a été observé pour la prédiction du RD défini par un score <10e percentile au AIMS, les facteurs neurologiques semblent plus pertinents pour prédire un RD significatif (<5^e

percentile) que les facteurs environnementaux et périnataux. En effet, à l'exception du tabagisme, les facteurs environnementaux et périnataux ne sont pas demeurés significatifs dans le modèle multivarié pour la prédiction d'un RD défini par un score <5^e percentile. Ces résultats supplémentaires soulignent la pertinence de l'évaluation du statut neurologique, considérant son association avec la présence de retard moteur significatif.

7.2.4 Justification entourant l'exclusion de certaines variables dans le modèle multivarié

Tous les modèles ont été créés à partir de variables sélectionnées pour leur accessibilité ainsi que leur utilité clinique. Certaines variables connues pour leur association avec la présence de RD ont été volontairement omises si elles demandaient des ressources humaines ou matérielles trop importantes ou encore, si elles étaient peu applicables au contexte clinique. Par exemple, concernant les données périnatales, la variable ROP aurait été pertinente^{61,112}. Toutefois, en pratique, seuls les enfants nés à <32 semaines de gestation sont dépistés pour cette condition puisqu'elle est majoritairement présente dans cette tranche d'âge. Ainsi, comme le modèle devait être applicable aux enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation, cette variable n'aurait pas été pertinente pour les enfants nés entre 33 et 36 semaines de gestation qui ne sont pas systématiquement dépistés pour la présence de ROP. Ensuite, concernant le statut neurologique, les résultats d'une IRM cérébrale permettant d'obtenir des informations sur la maturation cérébrale et sur la taille du cerveau auraient pu être considérés^{166,221}. Toutefois, administrer une IRM à l'ensemble des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation est peu applicable en clinique en raison de leur nombre très élevé, des coûts et des ressources humaines nécessaires^{164,165,168}. De plus, la passation d'une IRM implique un déplacement de l'enfant à l'extérieur de l'USIN, ce qui peut représenter un rapport risque/bénéfice trop élevé auprès de cette population et donc une option moins intéressante comme méthode de dépistage systématique. Ensuite, l'association entre les anomalies cérébrales détectées par imagerie ainsi que le développement à long terme demeure non concluant¹¹⁹. En effet, l'impact fonctionnel des anomalies détectées par imagerie à la période néonatale n'est pas suffisamment documenté actuellement pour recommander son utilisation chez les enfants nés entre 34 et 36 semaines de

gestation¹⁶⁶. Dans cette optique, l'évaluation clinique du statut neurologique s'avère une option intéressante puisque les anomalies observées à ces évaluations dès AET sont associés aux résultats des évaluations développementales à deux ans AC ainsi qu'aux résultats obtenus par IRM^{164,222}. Ces évaluations permettent une appréciation de l'intégrité des fonctions cérébrales qui s'expriment notamment par les comportements, les mouvements et les réflexes de l'enfant^{49,51,52}. Finalement, concernant les données environnementales, la qualité de la relation mère-enfant aurait été intéressante à considérer. En effet, la qualité de la relation mère-enfant aurait des associations significatives avec toutes les sphères du développement (langage, cognitif et moteur)¹⁵². Cependant, en pratique, mesurer objectivement cette relation exige l'utilisation d'outils spécifiques (ex : *Emotional availability scale*, *Parent-Infant Relational Assessment Tool*), qui sont difficilement applicables en contexte clinique, notamment en raison de leur durée d'administration, de la durée de formation nécessaire pour atteindre une bonne fidélité inter-juges ainsi que de leur validité²²³. En somme, l'objectif du projet, qui était de proposer un modèle qui pourrait être facilement applicable en clinique pour identifier les enfants à risque de retard moteur, a fortement influencé le choix des variables à inclure dans le modèle. Pour cette raison, certaines variables connues pour leur association avec le risque de retard moteur, mais difficiles à obtenir dans un contexte clinique en raison, par exemple, des coûts engendrés et des ressources nécessaires pour leur administration ou collecte ont été volontairement exclues du modèle.

7.3 Limites de l'étude

Certaines limites méthodologiques doivent être abordées en lien avec l'interprétation des résultats présentés dans le cadre de ce mémoire. Tout d'abord, concernant la méthode de recrutement, notre étude était unicentrique, dans un centre de soins surspécialisés. Pour cette raison, les résultats observés ne peuvent être généralisés à l'ensemble des enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation. En effet, les enfants et les familles séjournant dans un centre tertiaire comme le nôtre ont souvent une condition médicale plus complexe, sans quoi ils sont hospitalisés dans leur région. De ce fait, les enfants inclus dans le projet sont seulement ceux nécessitant des soins spécialisés offerts dans ce genre d'institution. Les enfants nés

prématurément entre 29 et 36 semaines de gestation dont l'état ne nécessitait pas de soins complexes n'ont donc pas été considérés et les résultats obtenus ne peuvent pas être généralisés à ceux-ci. Toutefois, tel que mentionné à la section 7.1.1, ce biais ne représente pas une problématique considérant que l'objectif du projet est d'identifier les enfants étant le plus à risque de RD et ceux qui fréquentent une USIN présentent un risque plus élevé¹⁹³.

Concernant les analyses statistiques, nous avons fait le choix de faire un premier tri parmi l'ensemble des variables disponibles en utilisant des analyses univariées. Certains auteurs ont critiqué l'utilisation d'analyses univariées pour la sélection des variables à inclure dans un modèle de régression en raison des interactions potentielles qui ne sont pas considérées¹⁸⁸. Cependant, étant donné le très grand nombre de variables à l'étude dans notre projet et le nombre de participants relativement restreint pour le type d'analyse réalisé, l'utilisation d'un seuil sous 0,3 lors des analyses univariées permettait une première sélection de variables tout en demeurant relativement conservateur^{224,225}. Ce seuil arbitraire, fixé à 0,3, se base notamment sur le test de Wald et a permis l'identification des variables candidates pour le modèle multivarié. Contrairement à un seuil de significativité plus traditionnel tel que le 0,05, le seuil sous 0,3 permet de conserver davantage de variables ayant potentiellement un lien dans la prédiction du RD. De plus, les décisions entourant l'inclusion ou le retrait de chaque variable se sont également basées sur une réflexion clinique et les variables potentielles de confusion ont été entrées dans le modèle même si elles n'étaient pas significatives en fonction des analyses univariées réalisées^{224,225}. Les méthodes d'analyses utilisées ont été discutées et approuvées par un biostatisticien.

Ensuite, le traitement des indices de risque néonatal et environnemental comme des variables dichotomiques a possiblement entraîné une perte d'information ainsi qu'une diminution de la puissance. En effet, en dichotomisant, une certaine proportion des nuances observées dans la cohorte à l'étude sont perdus puisque les individus se retrouvent dans seulement deux groupes. Avec un plus grand nombre de participants, traiter ces variables comme des variables continues ou catégorielles seraient intéressants puisque cela permettrait de minimiser cette perte d'information.

Cependant, dans cette étude, le petit nombre de participants ne permettait pas d'avoir suffisamment de participants dans chacune des catégories (ex : <5% des données dans les catégories aux extrémités). En dichotomisant certaines variables, cela permettait d'avoir un nombre adéquat de participants dans chaque catégorie.

Par ailleurs, la validation interne du modèle n'a pas été réalisée puisqu'il a été jugé préférable de conserver l'ensemble des données disponibles pour créer le modèle¹⁸⁷. En effet, une proportion de l'échantillon aurait pu être utilisée à des fins de validation interne, mais avec la pandémie liée à la covid-19 qui a forcé la suspension du recrutement et des évaluations en présentiel pendant quelques mois, nous ne disposons pas d'un nombre de participants suffisant pour réaliser cette étape. Ainsi, aucune validation du modèle n'a été réalisée. Les résultats doivent donc être interprétés en considérant cette limite qui implique que le degré de sur-ajustement (*overfit*) du modèle n'a pas été évalué et limite la généralisation des données. Il serait intéressant de valider ce modèle auprès d'un autre échantillon afin de confirmer la pertinence des variables identifiées dans la prédiction du risque de retard de développement parmi les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation. Éventuellement, une validation externe dans un centre de soins autre que celui dans lequel l'étude a été réalisée serait également souhaitable.

Finalement, certains des enfants inclus dans le projet ont été référés vers des services en réadaptation dès l'AET grâce aux évaluations effectuées dans le cadre du projet. Ainsi, certains de ces enfants, qui n'auraient probablement pas obtenu des services spécialisés aussi précocement s'ils n'avaient pas participé au projet, ont potentiellement atteint un développement moteur s'approchant de la normale à 3,5 mois AC en raison des services reçus. Ces enfants ont pour effet de faire augmenter le nombre de faux positifs puisqu'ils présentent les facteurs de risque lorsqu'ils sont évalués à l'AET, mais le fait de recevoir des services a pu atténuer l'effet de ces facteurs de risque et permettre à ces enfants d'avoir un développement typique selon l'évaluation effectuée à 3,5 mois. L'effet des services reçus est difficilement mesurable considérant que chaque service offert n'est pas nécessairement équivalent en termes de fréquence et de qualité.

7.4 Autres perspectives

Tel que mentionné dans la section *Méthodologie*, les recherches effectuées dans le cadre de ce mémoire s'inscrivent dans un projet de plus grande envergure portant sur le développement d'un algorithme neurodéveloppemental d'identification de la naissance à deux ans des enfants présentant un retard de développement. Dans le cadre de ce projet, des visites sont effectuées à AET, 3,5 mois AC, 8 mois AC et 24 mois AC. Les données du présent mémoire concernent uniquement la période se situant entre l'AET et 3,5 mois. Valider si les variables identifiées à l'AET demeurent significatives dans le temps permettra de connaître leur valeur prédictive à plus long terme. De plus, d'autres marqueurs cliniques (ex. : *General Movements Assessment*) et biologiques (ex. : analyses des placentas) analysés dans le cadre du projet principal pourraient potentiellement bonifier le modèle présenté dans ce mémoire. Finalement, tel que discuté dans la section sur les limites de la présente étude, une validation du modèle sur un autre échantillon permettra de confirmer ou non la prédiction du RD par les variables incluses.

8. CONCLUSION

Considérant le nombre élevé d'enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation, dont la grande majorité n'auront pas accès à un suivi spécialisé malgré leur risque accru de retard de développement, l'élaboration de nouvelles stratégies d'identification des enfants les plus à risque de présenter un RD est pertinente. En identifiant précocement les enfants à risque de présenter un RD, un suivi spécialisé tel que celui retrouvé dans les cliniques de suivi néonatal pourrait leur être offert. Ce suivi spécialisé permet une orientation précoce vers des services en réadaptation adaptés aux besoins de l'enfant. Dans ce contexte, l'utilisation d'un modèle statistique basé sur la combinaison de facteurs périnataux, environnementaux et neurologiques s'avère pertinente pour cibler les enfants les plus à risque de retard de développement à 3,5 mois AC. Cette identification, possible dès l'AET, requiert très peu de ressources matérielles et humaines, un avantage considérable dans le contexte actuel où les ressources sont limitées.

En considérant à la fois les données périnatales, environnementales et neurologiques, l'utilisation du modèle statistique présenté permet une vision holistique des facteurs pouvant avoir une influence sur le développement de l'enfant dans les premiers mois de vie. En effet, bien que non exhaustif, la combinaison de ces variables, qui sont le reflet des conditions de naissance, des conditions environnementales dans lesquelles évolue l'enfant ainsi que de l'intégrité du système nerveux central, permet d'obtenir une vue d'ensemble des principaux facteurs pouvant influencer le développement de l'enfant dans les premiers mois de vie. La combinaison de ces différents facteurs offre une avenue intéressante dans l'identification des enfants à risque de présenter un RD. En effet, le modèle statistique obtenu présente des qualités métrologiques intéressantes pour répondre au besoin d'identification énoncé ci-haut.

La validation du modèle statistique élaboré auprès d'une autre cohorte permettrait de confirmer les résultats rapportés dans le cadre de ce projet. Cette validation permettrait également de confirmer la pertinence du modèle élaboré en vue d'une implantation clinique à des fins d'identification précoce des enfants à risque de présenter un RD. Cette identification précoce, possible grâce à l'éventuelle utilisation

de ce modèle en clinique, permettra d'améliorer la qualité de vie des enfants prématurés et de leur famille en offrant des services adaptés aux besoins de cette population.

Références

- 1 Instituts de Recherche en Santé du Canada. *Le gouvernement du Canada investit dans la santé des prématurés*, (2017).
- 2 Institut de la statistique du Canada. Naissances vivantes selon les semaines de gestation. doi:<https://doi.org/10.25318/131004250-fra> (2018).
- 3 Cheong, J. L. *et al.* Association Between Moderate and Late Preterm Birth and Neurodevelopment and Social-Emotional Development at Age 2 Years. *JAMA pediatrics* **171**, doi:10.1001/jamapediatrics.2016.4805 (2017).
- 4 Zwicker, J. G. & Harris, S. R. Quality of life of formerly preterm and very low birth weight infants from preschool age to adulthood: a systematic review. *J Pediatr* **121**, e366-e376 (2008).
- 5 Huddy, C. L., Johnson, A. & Hope, P. L. Educational and behavioural problems in babies of 32-35 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **85**, F23-28, doi:10.1136/fn.85.1.f23 (2001).
- 6 Cioni, G., Inguaggiato, E. & Sgandurra, G. Early intervention in neurodevelopmental disorders: underlying neural mechanisms. *Developmental Medicine Child Neurology* **58**, 61-66 (2016).
- 7 Foundation, C. P. B. Premature birth in Canada: An environmental scan. (2014).
- 8 Doyle, L. W. *et al.* Long term follow up of high risk children: who, why and how? *BMC Pediatr* **14**, 279, doi:<https://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-14-279> (2014).
- 9 Roberts, G. *et al.* Rates of early intervention services in very preterm children with developmental disabilities at age 2 years. *J Dev Behav Pediatr* **44**, 276-280 (2008).
- 10 Linsell, L., Malouf, R., Morris, J., Kurinczuk, J. J. & Marlow, N. Risk Factor Models for Neurodevelopmental Outcomes in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review of Methodology and Reporting. *American journal of epidemiology* **185**, 601-612, doi:10.1093/aje/kww135 %J American Journal of Epidemiology (2017).
- 11 Johnson, S. *et al.* Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **100**, F301-308, doi:10.1136/archdischild-2014-307684 (2015).
- 12 Cserjesi, R. *et al.* Patterns of functioning and predictive factors in children born moderately preterm or at term. *Dev Med Child Neurol* **54**, 710-715, doi:10.1111/j.1469-8749.2012.04328.x (2012).
- 13 Morag, I. *et al.* Developmental characteristics of late preterm infants at six and twelve months: a prospective study. *Infant Behav Dev* **36**, 451-456, doi:10.1016/j.infbeh.2013.03.010 (2013).
- 14 Bozkurt, O. *et al.* Does maternal psychological distress affect neurodevelopmental outcomes of preterm infants at a gestational age of ≤ 32 weeks. *Early Hum Dev* **104**, 27-31, doi:10.1016/j.earlhumdev.2016.11.006 (2017).
- 15 Panceri, C., Valentini, N. C., Silveira, R. C., Smith, B. A. & Procianoy, R. S. Neonatal Adverse Outcomes, Neonatal Birth Risks, and Socioeconomic Status: Combined Influence on Preterm Infants' Cognitive, Language, and Motor Development in Brazil. *Journal of Child Neurology*, 0883073820946206 (2020).
- 16 Yaari, M. *et al.* Early developmental trajectories of preterm infants. *Research in developmental disabilities* **81**, 12-23, doi:10.1016/j.ridd.2017.10.018 (2018).
- 17 Préma-Québec. *La prématurité*, (2019).

- 18 Quinn, J. A. *et al.* Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine* **34**, 6047-6056, doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.045 (2016).
- 19 Howson, C., Kinney, M. & Lawn, J. Born too soon: The global action report on preterm birth. Suiza: March of Dimes, PMNCH, Save the Children. *J World Health Organization* (2012).
- 20 Engle, W. A. A recommendation for the definition of “late preterm”(near-term) and the birth weight–gestational age classification system. *Seminars in perinatology* **30**, 2-7 (2006).
- 21 Walsh, J. M., Doyle, L. W., Anderson, P. J., Lee, K. J. & Cheong, J. L. Y. Moderate and Late Preterm Birth: Effect on Brain Size and Maturation at Term-Equivalent Age. *Radiology* **273**, 232-240, doi:10.1148/radiol.14132410 (2014).
- 22 March of Dimes. in *Graven's Conference* (2012).
- 23 Sansavini, A., Guarini, A. & Caselli, M. C. Preterm Birth: Neuropsychological Profiles and Atypical Developmental Pathways. *Developmental disabilities research reviews* **17**, 102-113, doi:10.1002/ddr.1105 (2011).
- 24 Behrman, R. E. & Butler, A. S. in *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention* (National Academies Press (US), 2007).
- 25 SILVERMAN, W. A. *et al.* Committee on fetus and newborn: nomenclature for duration of gestation, birth weight and intra-uterine growth. **39**, 935-939 (1967).
- 26 World Health Organization. Low birthweight: country, regional and global estimates. (2004).
- 27 Vollmer, B. & Edmonds, C. J. School Age Neurological and Cognitive Outcomes of Fetal Growth Retardation or Small for Gestational Age Birth Weight. *Frontiers in endocrinology* **10**, 186, doi:10.3389/fendo.2019.00186 (2019).
- 28 Chen, J., Chen, P., Bo, T. & Luo, K. Cognitive and Behavioral Outcomes of Intrauterine Growth Restriction School-Age Children. *J Pediatr* **137**, e20153868, doi:10.1542/peds.2015-3868 %J Pediatrics (2016).
- 29 Silverman, W. *et al.* Committee on fetus and newborn: nomenclature for duration of gestation, birth weight and intra-uterine growth. *J Pediatr* **39**, 935-939 (1967).
- 30 Institut de la statistique du Canada. Naissances vivantes prématurée au Canada, 2000 à 2013. (2016).
- 31 Albaghli, F., Church, P., Ballantyne, M., Girardi, A. & Synnes, A. Neonatal follow-up programs in Canada: A national survey. *Paediatrics & child health*, doi:10.1093/pch/pxz159 (2019).
- 32 Johnston, K. M. *et al.* The economic burden of prematurity in Canada. *J BMC pediatrics* **14**, 93 (2014).
- 33 Torchin, H. & Ancel, P.-Y. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* **45**, 1213-1230 (2016).
- 34 Vogel, J. P. *et al.* The global epidemiology of preterm birth. *J Best Practice Research Clinical Obstetrics Gynaecology* **52**, 3-12 (2018).
- 35 Ferrero, D. M. *et al.* Cross-country individual participant analysis of 4.1 million singleton births in 5 countries with very high human development index confirms known associations but provides no biologic explanation for 2/3 of all preterm births. *J PloS one* **11** (2016).
- 36 Purisch, S. E. & Gyamfi-Bannerman, C. Epidemiology of preterm birth. *Seminars in perinatology* **41**, 387-391, doi:10.1053/j.semperi.2017.07.009 (2017).

- 37 Hug, L., Sharrow, D. & You, D. Levels and trends in child mortality: report 2017. (The World Bank, 2017).
- 38 Ancel, P. Y. *et al.* Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA pediatrics* **169**, 230-238, doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3351 (2015).
- 39 Natarajan, G. & Shankaran, S. Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants. *American journal of perinatology* **33**, 305-317, doi:10.1055/s-0035-1571150 (2016).
- 40 Amiel-Tison, C. *Neurologie périnatale*. 2e édition edn, 256 (Masson, 2002).
- 41 Davidson, L. M. & Berkelhamer, S. K. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *Journal of clinical medicine* **6**, doi:10.3390/jcm6010004 (2017).
- 42 Jobe, A. H. & Bancalari, E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine* **163**, 1723-1729, doi:10.1164/ajrccm.163.7.2011060 (2001).
- 43 Wilson, E. *et al.* Admission Hypothermia in Very Preterm Infants and Neonatal Mortality and Morbidity. *The Journal of Pediatrics* **175**, 61-67.e64, doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.04.016> (2016).
- 44 Sharma, A., Davis, A. & Shekhawat, P. S. Hypoglycemia in the preterm neonate: etiopathogenesis, diagnosis, management and long-term outcomes. *J Translational Pediatrics* **6**, 335 (2017).
- 45 Barrington, K., Sankaran, K., Society, C. P., Fetus & Committee, N. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants. *J Paediatrics Child Health* **12**, 1B-12B (2007).
- 46 Sahni, R. & Polin, R. A. Physiologic underpinnings for clinical problems in moderately preterm and late preterm infants. *J Clinics in perinatology* **40**, 645-663 (2013).
- 47 Eichenwald, E. C. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux in Preterm Infants. *Pediatrics* **142**, doi:10.1542/peds.2018-1061 (2018).
- 48 Allotey, J. *et al.* Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *International Journal of Obstetrics Gynaecology* **125**, 16-25 (2018).
- 49 Peyton, C., Schreiber, M. D. & Msall, M. E. The Test of Infant Motor Performance at 3 months predicts language, cognitive, and motor outcomes in infants born preterm at 2 years of age. *Dev Med Child Neurol* **60**, 1239-1243, doi:10.1111/dmcn.13736 (2018).
- 50 Butcher, P. R. *et al.* The quality of preterm infants' spontaneous movements: an early indicator of intelligence and behaviour at school age. *J Child Psychol Psychiatry* **50**, 920-930, doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02066.x (2009).
- 51 Amiel-Tison, C., Gosselin, J. *Démarche clinique en neurologie du développement (2e édition)*. 274 (Masson, 2009).
- 52 Allen, M. C. & Alexander, G. R. Using motor milestones as a multistep process to screen preterm infants for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* **39**, 12-16 (1997).
- 53 Piper, M. C., Darrah, J., Maguire, T. O. & Redfern, L. *Motor assessment of the developing infant*. (Saunders Philadelphia, 1994).
- 54 Spittle, A. J. *et al.* Accuracy of two motor assessments during the first year of life in preterm infants for predicting motor outcome at preschool age. *PLoS medicine* **10** (2015).

- 55 Bayley, N. *Bayley scales of infant and toddler development*. (PsychCorp, Pearson, 2006).
- 56 Pin, T. W., Eldridge, B. & Galea, M. P. Motor trajectories from 4 to 18 months corrected age in infants born at less than 30 weeks of gestation. *J Early Human Development* **86**, 573-580 (2010).
- 57 Van Haastert, I., De Vries, L., Helders, P. & Jongmans, M. Early gross motor development of preterm infants according to the Alberta Infant Motor Scale. *J The Journal of pediatrics* **149**, 617-622 (2006).
- 58 Fuentefria, R. d. N., Silveira, R. C. & Procianoy, R. S. Motor development of preterm infants assessed by the Alberta Infant Motor Scale: systematic review article. *Jornal de pediatria* **93**, 328-342, doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.03.003> (2017).
- 59 Restiffe, A. P. & Gherpelli, J. L. D. Differences in walking attainment ages between low-risk preterm and healthy full-term infants. *J Arquivos de neuro-psiquiatria* **70**, 593-598 (2012).
- 60 Wang, T. N., Howe, T. H., Hinojosa, J. & Hsu, Y. W. Postural control of pre-term infants at 6 and 12 months corrected age. *Early Hum Dev* **86**, 433-437, doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.05.022 (2010).
- 61 Su, Y. H. *et al.* Gross Motor Trajectories During the First Year of Life for Preterm Infants With Very Low Birth Weight. *Phys Ther* **97**, 365-373, doi:<https://dx.doi.org/10.1093/ptj/pzx007> (2017).
- 62 Tavasoli, A., Aliabadi, F. & Eftekhari, R. Motor developmental status of moderately low birth weight preterm infants. *Iranian journal of pediatrics* **24**, 581-586 (2014).
- 63 de Kieviet, J. F., Piek, J. P., Aarnoudse-Moens, C. S. & Oosterlaan, J. Motor Development in Very Preterm and Very Low-Birth-Weight Children From Birth to Adolescence: A Meta-analysis. *Jama* **302**, 2235-2242, doi:10.1001/jama.2009.1708 %J JAMA (2009).
- 64 Vandormael, C., Schoenhals, L., Hüppi, P. S., Filippa, M. & Borradori Tolsa, C. Language in Preterm Born Children: Atypical Development and Effects of Early Interventions on Neuroplasticity. *Neural Plasticity* **2019**, 6873270, doi:10.1155/2019/6873270 (2019).
- 65 Ionio, C. *et al.* Mothers and fathers in NICU: The impact of preterm birth on parental distress. *J Europe's journal of psychology* **12**, 604 (2016).
- 66 Salerni, N., Suttora, C. & D'Odorico, L. A comparison of characteristics of early communication exchanges in mother-preterm and mother-full-term infant dyads. *First Language* **27**, 329-346, doi:10.1177/0142723707081654 (2007).
- 67 Guarini, A. *et al.* Reconsidering the impact of preterm birth on language outcome. *J Early human development* **85**, 639-645 (2009).
- 68 De Jong, P. F., Seveke, M.-J. & van Veen, M. Phonological sensitivity and the acquisition of new words in children. *J Journal of Experimental Child Psychology* **76**, 275-301 (2000).
- 69 Charkaluk, M. L. *et al.* Association of Language Skills with Other Developmental Domains in Extremely, Very, and Moderately Preterm Children: EPIPAGE 2 Cohort Study. *J Pediatr* **208**, 114-120 e115, doi:10.1016/j.jpeds.2018.12.007 (2019).
- 70 van Noort-van der Spek, I. L., Franken, M. C. & Weisglas-Kuperus, N. Language functions in preterm-born children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* **129**, 745-754, doi:10.1542/peds.2011-1728 (2012).
- 71 Rose, S. A., Feldman, J. F., Jankowski, J. J. & Van Rossem, R. Pathways from prematurity and infant abilities to later cognition. *J Child development* **76**, 1172-1184 (2005).

- 72 Kavšek, M. & Bornstein, M. H. Visual habituation and dishabituation in preterm infants: A review and meta-analysis. *J Research in developmental disabilities* **31**, 951-975 (2010).
- 73 Landry, S. H., Chapieski, M. L., Richardson, M. A., Palmer, J. & Hall, S. The social competence of children born prematurely: Effects of medical complications and parent behaviors. *J Child development* **61**, 1605-1616 (1990).
- 74 Malatesta, C. Z., Grigoryev, P., Lamb, C., Albin, M. & Culver, C. Emotion socialization and expressive development in preterm and full-term infants. *J Child development*, 316-330 (1986).
- 75 Gatta, M., Miscioscia, M., Svanellini, L., Peraro, C. & Simonelli, A. A Psychological Perspective on Preterm Children: The Influence of Contextual Factors on Quality of Family Interactions. *BioMed research international* **2017**, 9152627, doi:10.1155/2017/9152627 (2017).
- 76 De Schuymer, L., De Groote, I., Striano, T., Stahl, D. & Roeyers, H. Dyadic and triadic skills in preterm and full term infants: A longitudinal study in the first year. *J Infant Behavior Development* **34**, 179-188 (2011).
- 77 Montirosso, R., Borgatti, R., Trojan, S., Zanini, R. & Tronick, E. A comparison of dyadic interactions and coping with still-face in healthy pre-term and full-term infants. *J British Journal of Developmental Psychology* **28**, 347-368 (2010).
- 78 Montagna, A. & Nosarti, C. Socio-Emotional Development Following Very Preterm Birth: Pathways to Psychopathology. *frontiers in Psychology* **7**, doi:10.3389/fpsyg.2016.00080 (2016).
- 79 Clark, C. A., Woodward, L. J., Horwood, L. J. & Moor, S. Development of emotional and behavioral regulation in children born extremely preterm and very preterm: Biological and social influences. *J Child development* **79**, 1444-1462 (2008).
- 80 Synnes, A. *et al.* Determinants of developmental outcomes in a very preterm Canadian cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **102**, F235-f234, doi:10.1136/archdischild-2016-311228 (2017).
- 81 American Psychiatric Association. *DSM 5*. Vol. 70 (2013).
- 82 Arpino, C. *et al.* Preterm birth and neurodevelopmental outcome: a review. *J Child's nervous system* **26**, 1139-1149 (2010).
- 83 Allen, M. C. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Current opinion in neurology* **21**, 123-128, doi:10.1097/WCO.0b013e3282f88bb4 (2008).
- 84 Epps, S. & Kroeker, R. Effects of child age and level of developmental delay on family practice physicians' diagnostic impressions. *Mental retardation* **33**, 35-41 (1995).
- 85 Epps, S. & Kroeker, R. Physician early intervention referral as a function of child age and level of developmental delay. *Mental retardation* **33**, 104-110 (1995).
- 86 Sices, L., Feudtner, C., McLaughlin, J., Drotar, D. & Williams, M. How Do Primary Care Physicians Manage Children With Possible Developmental Delays? A National Survey With an Experimental Design. *Pediatrics* **113**, 274-282, doi:10.1542/peds.113.2.274 %J Pediatrics (2004).
- 87 Moreira, R. S., Magalhães, L. C. & Alves, C. R. Effect of preterm birth on motor development, behavior, and school performance of school-age children: a systematic review. *Jornal de pediatria* **90**, 119-134, doi:10.1016/j.jpmed.2013.05.010 (2014).
- 88 Pierrat, V. *et al.* Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ* **358**, j3448, doi:10.1136/bmj.j3448 (2018).

- 89 Victorio, C. *Infirmité motrice cérébrale*, <<https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/p%C3%A9diatrie/troubles-neurologiques-chez-l-enfant/infirmit%C3%A9-motrice-c%C3%A9r%C3%A9brale>> (2019).
- 90 Spittle, A. J. & Orton, J. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 84-89 (Elsevier).
- 91 Blank, R., Smits-Engelsman, B., Polatajko, H. & Wilson, P. European Academy for Childhood Disability (EACD): Recommendations on the definition, diagnosis and intervention of developmental coordination disorder (long version)*. *Dev Med Child Neurol* **54**, 54-93, doi:10.1111/j.1469-8749.2011.04171.x (2012).
- 92 Putnick, D. L., Bornstein, M. H., Eryigit-Madzwamuse, S. & Wolke, D. Long-Term Stability of Language Performance in Very Preterm, Moderate-Late Preterm, and Term Children. *J Pediatr* **181**, 74-79 e73, doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.006 (2017).
- 93 Saigal, S. *et al.* School-age outcomes in children who were extremely low birth weight from four international population-based cohorts. *J Pediatrics* **112**, 943-950 (2003).
- 94 Marret, S. *et al.* Neonatal and 5-year outcomes after birth at 30-34 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* **110**, 72-80, doi:10.1097/01.AOG.0000267498.95402.bd (2007).
- 95 Ask, H. *et al.* Association of Gestational Age at Birth With Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. *JAMA pediatrics* **172**, 749-756, doi:10.1001/jamapediatrics.2018.1315 (2018).
- 96 Agrawal, S., Rao, S. C., Bulsara, M. K. & Patole, S. K. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics* **142**, doi:10.1542/peds.2018-0134 (2018).
- 97 Bauer, S. C. & Msall, M. E. Kindergarten readiness after prematurity: Integrating health, development, and behavioral functioning to optimize educational outcomes of vulnerable children. *Developmental disabilities research reviews* **16**, 313-322, doi:10.1002/ddrr.126 (2010).
- 98 Sullivan, M. C. & Msall, M. E. Functional performance of preterm children at age 4. *Journal of pediatric nursing* **22**, 297-309 (2007).
- 99 McManus, B. M., Carle, A. C. & Poehlmann, J. Effectiveness of Part C Early Intervention Physical, Occupational, and Speech Therapy Services for Preterm or Low Birth Weight Infants in Wisconsin, United States. *Academic Pediatrics* **12**, 96-103, doi:<https://doi.org/10.1016/j.acap.2011.11.004> (2012).
- 100 Lekskulchai, R. & Cole, J. Effect of a developmental program on motor performance in infants born preterm. *Australian Journal of Physiotherapy* **47**, 169-176, doi:[https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(14\)60264-6](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(14)60264-6) (2001).
- 101 Spittle, A., Orton, J., Anderson, P. J., Boyd, R. & Doyle, L. W. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd005495, doi:10.1002/14651858.CD005495.pub4 (2015).
- 102 Bright Future Steering Committee. Identifying Infants and Young Children With Developmental Disorders in the Medical Home: An Algorithm for Developmental Surveillance and Screening. **118**, 405-420, doi:10.1542/peds.2006-1231 %J Pediatrics (2006).
- 103 Synnes, A. R., Lefebvre, F. & Cake, H. A. Current status of neonatal follow-up in Canada. *Paediatrics & child health* **11**, 271-274 (2006).
- 104 Network, C. N. Annual report. (2019).
- 105 Provincial Council for Maternal and Child Health. Final Report of the Neonatal Follow-Up Clinics. (2015).

- 106 Choi, J. Y., Rha, D. W. & Park, E. S. The Effects of the Severity of Periventricular Leukomalacia on the Neuropsychological Outcomes of Preterm Children. *J Child Neurol* **31**, 603-612, doi:10.1177/0883073815604229 (2016).
- 107 Choi, E. K., Shin, S. H., Kim, E. K. & Kim, H. S. Developmental outcomes of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension at 18-24 months of corrected age. *BMC Pediatr* **19**, 26, doi:10.1186/s12887-019-1400-3 (2019).
- 108 Cooke, R. W. Perinatal and postnatal factors in very preterm infants and subsequent cognitive and motor abilities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **90**, F60-63, doi:10.1136/adc.2004.059188 (2005).
- 109 Bailey, D. B., Hebbeler, K., Scarborough, A., Spiker, D. & Mallik, S. First experiences with early intervention: A national perspective. *J Pediatrics* **113**, 887-896 (2004).
- 110 Lipkin, P. H. *et al.* Trends in Pediatricians' Developmental Screening: 2002-2016. *Pediatrics* **145**, doi:10.1542/peds.2019-0851 (2020).
- 111 Thomas, R., Spragins, W., Mazloum, G., Cronkhite, M. & Maru, G. Rates of detection of developmental problems at the 18-month well-baby visit by family physicians' using four evidence-based screening tools compared to usual care: a randomized controlled trial. *J Child: care, health development* **42**, 382-393 (2016).
- 112 Pritchard, M. A. *et al.* Risk determinants in early intervention use during the first postnatal year in children born very preterm. *BMC Pediatr* **13**, 201, doi:<https://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-13-201> (2013).
- 113 Potijk, M. R., Kerstjens, J. M., Bos, A. F., Reijneveld, S. A. & de Winter, A. F. Developmental delay in moderately preterm-born children with low socioeconomic status: risks multiply. *J Pediatric* **163**, 1289-1295, doi:10.1016/j.jpeds.2013.07.001 (2013).
- 114 García-Muñoz Rodrigo, F., Díez Recinos, A. L., García-Alix Pérez, A., Figueras Aloy, J. & Vento Torres, M. Changes in Perinatal Care and Outcomes in Newborns at the Limit of Viability in Spain: The EPI-SEN Study. *Neonatology* **107**, 120-129, doi:10.1159/000368881 (2015).
- 115 Hack, M. *et al.* Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* **154**, 725-731 (2000).
- 116 Sotiriadis, A. *et al.* Neurodevelopmental Outcome After a Single Course of Antenatal Steroids in Children Born Preterm: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* **125**, 1385-1396, doi:10.1097/aog.0000000000000748 (2015).
- 117 Chen, S. J., Guo, N. W., Wang, P. F. & Hwang, B. T. Outcome for very low birth-weight infants. *Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih* **30**, 30-39 (1989).
- 118 Spinillo, A. *et al.* Infant sex, obstetric risk factors, and 2-year neurodevelopmental outcome among preterm infants. *Dev Med Child Neurol* **51**, 518-525, doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03273.x (2009).
- 119 Aylward, G. P. Neurodevelopmental Outcomes of Infants Born Prematurely. *J Dev Behav Pediatr* **35**, 394-407, doi:10.1097/01.DBP.0000452240.39511.d4 (2014).
- 120 Klebermass-Schrehof, K. *et al.* Impact of low-grade intraventricular hemorrhage on long-term neurodevelopmental outcome in preterm infants. *J Child's nervous system* **28**, 2085-2092 (2012).

- 121 Vermeulen, G. M., Bruinse, H. W. & de Vries, L. S. Perinatal risk factors for adverse neurodevelopmental outcome after spontaneous preterm birth. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* **99**, 207-212 (2001).
- 122 Ambalavanan, N. *et al.* Outcome trajectories in extremely preterm infants. *Pediatrics* **130**, e115-125, doi:10.1542/peds.2011-3693 (2012).
- 123 Lodha, A., Sauvé, R., Chen, S., Tang, S. & Christianson, H. Clinical Risk Index for Babies score for the prediction of neurodevelopmental outcomes at 3 years of age in infants of very low birthweight. *Developmental Medicine and Child Neurology* **51**, 895-900, doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03284.x (2009).
- 124 Janssen, A. J., Nijhuis-van der Sanden, M. W., Akkermans, R. P., Oostendorp, R. A. & Kollée, L. A. Influence of behaviour and risk factors on motor performance in preterm infants at age 2 to 3 years. *Dev Med Child Neurol* **50**, 926-931, doi:10.1111/j.1469-8749.2008.03108.x (2008).
- 125 Janssen, A. J. *et al.* A model to predict motor performance in preterm infants at 5 years. *Early Hum Dev* **85**, 599-604, doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.07.001> (2009).
- 126 Brevaut-Malaty, V. *et al.* Longitudinal follow-up of a cohort of 350 singleton infants born at less than 32 weeks of amenorrhea: neurocognitive screening, academic outcome, and perinatal factors. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* **150**, 13-18, doi:10.1016/j.ejogrb.2010.01.001 (2010).
- 127 Beaino, G. *et al.* Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort. *acta paediatrica* **100**, 370-378, doi:10.1111/j.1651-2227.2010.02064.x (2011).
- 128 Martinez-Nadal, S., Demestre, X., Schonhaut, L., Munoz, S. R. & Sala, P. Impact of neonatal morbidity on the risk of developmental delay in late preterm infants. *Early Hum Dev* **116**, 40-46, doi:10.1016/j.earlhumdev.2017.11.001 (2018).
- 129 American Academy of Pediatrics. The Apgar Score. **136**, 819-822, doi:10.1542/peds.2015-2651 %J Pediatrics (2015).
- 130 Crilly, C. J., Haneuse, S. & Litt, J. S. Predicting the outcomes of preterm neonates beyond the neonatal intensive care unit: What are we missing? *J Pediatric Research*, 1-23 (2020).
- 131 Richardson, D. K., Corcoran, J. D., Escobar, G. J. & Lee, S. K. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* **138**, 92-100, doi:10.1067/mpd.2001.109608 (2001).
- 132 Richardson, D. K., Gray, J. E., McCormick, M. C., Workman, K. & Goldmann, D. A. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics* **91**, 617-623 (1993).
- 133 Dorling, J. S., Field, D. J. & Manktelow, B. Neonatal disease severity scoring systems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **90**, F11-16, doi:10.1136/adc.2003.048488 (2005).
- 134 Eriksson, M., Bodin, L., Finnström, O. & Schollin, J. Can severity-of-illness indices for neonatal intensive care predict outcome at 4 years of age? *J Acta Paediatrica* **91**, 1093-1100 (2002).
- 135 Logan, J. W. *et al.* Early postnatal illness severity scores predict neurodevelopmental impairments at 10 years of age in children born extremely preterm. *J Journal of Perinatology* **37**, 606-614 (2017).
- 136 Network, T. I. N. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *J The lancet* **342**, 193-198 (1993).

- 137 Fowlie, P. W., Gould, C. R., Tarnow-Mordi, W. O. & Strang, D. Measurement properties of the clinical risk index for babies—reliability, validity beyond the first 12 hours, and responsiveness over 7 days. *J Critical care medicine* **26**, 163-168 (1998).
- 138 Bühner, C., Grimmer, I., Metze, B. & Obladen, M. The CRIB (Clinical Risk Index for Babies) score and neurodevelopmental impairment at one year corrected age in very low birth weight infants. *J Intensive care medicine* **26**, 325-329 (2000).
- 139 Charkaluk, M.-L. *et al.* Neurodevelopment of children born very preterm and free of severe disabilities: the Nord-Pas de Calais Epipage cohort study. *J Acta Paediatrica* **99**, 684-689 (2010).
- 140 Parry, G., Tucker, J. & Tarnow-Mordi, W. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet (London, England)* **361**, 1789-1791, doi:10.1016/s0140-6736(03)13397-1 (2003).
- 141 Lefebvre, F., Grégoire, M. C., Dubois, J. & Glorieux, J. Nursery Neurobiologic Risk Score and outcome at 18 months. *J Acta Paediatrica* **87**, 751-757 (1998).
- 142 Tyson, J. E., Parikh, N. A., Langer, J., Green, C. & Higgins, R. D. Intensive care for extreme prematurity—moving beyond gestational age. *J New England Journal of Medicine* **358**, 1672-1681 (2008).
- 143 García, H. *et al.* Validation of a prognostic index in the critically ill newborn. *J PRISM* **14**, 16 (2000).
- 144 Wong, H. S. & Edwards, P. Nature or nurture: a systematic review of the effect of socio-economic status on the developmental and cognitive outcomes of children born preterm. *Maternal child health journal* **17**, 1689-1700 (2013).
- 145 Mughal, M. K., Ginn, C. S., Magill-Evans, J. & Benzies, K. M. Parenting stress and development of late preterm infants at 4 months corrected age. *research in nursing and health* **40**, 414-423, doi:10.1002/nur.21809 (2017).
- 146 El-Dib, M., Massaro, A. N., Glass, P. & Aly, H. Neurobehavioral assessment as a predictor of neurodevelopmental outcome in preterm infants. *J Journal of Perinatology* **32**, 299-303 (2012).
- 147 Aoyagi, S. S. & Tsuchiya, K. J. Does maternal postpartum depression affect children's developmental outcomes? *Journal of Obstetrics Gynaecology Research* **45**, 1809-1820 (2019).
- 148 Bernard-Bonnin, A., Société canadienne de pédiatrie & Comité de la santé mentale et des troubles du développement. La dépression de la mère et le développement de l'enfant. *J Paediatrics Child Health* **9**, 589-598 (2004).
- 149 McManus, B. M. & Poehlmann, J. Parent-child interaction, maternal depressive symptoms and preterm infant cognitive function. *Infant Behav Dev* **35**, 489-498, doi:10.1016/j.infbeh.2012.04.005 (2012).
- 150 Lean, R. E., Paul, R. A., Smyser, C. D. & Rogers, C. E. Maternal intelligence quotient (IQ) predicts IQ and language in very preterm children at age 5 years. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* **59**, 150-159, doi:<https://doi.org/10.1111/jcpp.12810> (2018).
- 151 Kirkpatrick, R. M., McGue, M., Iacono, W. G., Miller, M. B. & Basu, S. Results of a “GWAS Plus:” General Cognitive Ability Is Substantially Heritable and Massively Polygenic. *PLoS ONE* **9**, e112390, doi:10.1371/journal.pone.0112390 (2014).
- 152 Rocha, N. A. C. F., dos Santos Silva, F. P., Dos Santos, M. M. & Dusing, S. C. Impact of mother–infant interaction on development during the first year of life: A systematic review. *Journal of Child Health Care* **24**, 365-385 (2020).

- 153 Beauregard, J. L., Drews-Botsch, C., Sales, J. M., Flanders, W. D. & Kramer, M. R. Preterm Birth, Poverty, and Cognitive Development. *Pediatrics* **141**, doi:10.1542/peds.2017-0509 (2018).
- 154 Brumberg, H. L. & Shah, S. I. Born early and born poor: An eco-bio-developmental model for poverty and preterm birth. *Journal of neonatal-perinatal medicine* **8**, 179-187, doi:10.3233/npm-15814098 (2015).
- 155 Ford, R. M. *et al.* Executive function in 7-9-year-old children born extremely preterm or with extremely low birth weight: effects of biomedical history, age at assessment, and socioeconomic status. *Arch Clin Neuropsychol* **26**, 632-644, doi:10.1093/arclin/acr061 (2011).
- 156 McGowan, J. E. *et al.* Impact of neonatal intensive care on late preterm infants: developmental outcomes at 3 years. *J Pediatrics* **130**, e1105-e1112 (2012).
- 157 Evans, G. W., Li, D. & Whipple, S. S. Cumulative risk and child development. *Psychological bulletin* **139**, 1342 (2013).
- 158 Kinney, H. C. The Near-Term (Late Preterm) Human Brain and Risk for Periventricular Leukomalacia: A Review. *Seminars in perinatology* **30**, 81-88, doi:<https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.02.006> (2006).
- 159 Gosselin, J., Gahagan, S. & Amiel-Tison, C. The Amiel-Tison neurological assessment at term: Conceptual and methodological continuity in the course of follow-up. *J Mental retardation developmental disabilities research reviews* **11**, 34-51 (2005).
- 160 Simard, M.-N., Lambert, J., Lachance, C., Audibert, F. & Gosselin, J. Stability of neurocranial signs in the first two years of life in infants at risk. *J Early human development* **86**, 473-478 (2010).
- 161 Simard, M. N., Lambert, J., Lachance, C., Audibert, F. & Gosselin, J. Prediction of developmental performance in preterm infants at two years of corrected age: contribution of the neurological assessment at term age. *Early Hum Dev* **87**, 799-804, doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.06.004 (2011).
- 162 Majnemer, A. & Snider, L. A comparison of developmental assessments of the newborn and young infant. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews* **11**, 68-73, doi:<https://doi.org/10.1002/mrdd.20052> (2005).
- 163 Snider, L., Majnemer, A., Mazer, B., Campbell, S. & Bos, A. F. Prediction of motor and functional outcomes in infants born preterm assessed at term. *Pediatric physical therapy : the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association* **21**, 2-11, doi:10.1097/PEP.0b013e3181957bdc (2009).
- 164 Spittle, A. J. *et al.* Neurobehaviour at term-equivalent age and neurodevelopmental outcomes at 2 years in infants born moderate-to-late preterm. *Dev Med Child Neurol* **59**, 207-215, doi:10.1111/dmcn.13297 (2017).
- 165 Wickremasinghe, A. *et al.* Evaluation of the ability of neurobiological, neurodevelopmental and socio-economic variables to predict cognitive outcome in premature infants. *J Child: care, health developmental disabilities research reviews* **38**, 683-689 (2012).
- 166 Cheong, J. L. Y., Thompson, D. K., Olsen, J. E. & Spittle, A. J. Late preterm births: New insights from neonatal neuroimaging and neurobehaviour. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* **24**, 60-65, doi:<https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.10.003> (2019).
- 167 Steggerda, S. J. *et al.* Cerebellar Injury in Preterm Infants: Incidence and Findings on US and MR Images. *Radiology* **252**, 190-199, doi:10.1148/radiol.2521081525 (2009).

- 168 Hinojosa-Rodriguez, M. *et al.* Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis. *NeuroImage. Clinical* **16**, 355-368, doi:10.1016/j.nicl.2017.08.015 (2017).
- 169 Sameroff, A. J., Seifer, R., Barocas, R., Zax, M. & Greenspan, S. Intelligence Quotient Scores of 4-Year-Old Children: Social-Environmental Risk Factors. *Pediatrics* **79**, 343-350 (1987).
- 170 Arnaud, C. *et al.* Prevalence and Associated Factors of Minor Neuromotor Dysfunctions at Age 5 Years in Prematurely Born Children: The EPIPAGE Study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* **161**, 1053-1061, doi:10.1001/archpedi.161.11.1053 %J Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine (2007).
- 171 Woythaler, M. A., McCormick, M. C. & Smith, V. C. J. P. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. **127**, e622-e629 (2011).
- 172 Pérez-Pereira, M. *et al.* A Follow-Up Study of Cognitive Development in Low Risk Preterm Children. **17**, 2380 (2020).
- 173 Fily, A., Pierrat, V., Delporte, V., Breart, G. & Truffert, P. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort. *Pediatrics* **117**, 357-366, doi:10.1542/peds.2005-0236 (2006).
- 174 Trouton, A., Spinath, F. M. & Plomin, R. Twins early development study (TEDS): a multivariate, longitudinal genetic investigation of language, cognition and behavior problems in childhood. *Twin research : the official journal of the International Society for Twin Studies* **5**, 444-448, doi:10.1375/136905202320906255 (2002).
- 175 Rimfeld, K. *et al.* Twins Early Development Study: A Genetically Sensitive Investigation into Behavioral and Cognitive Development from Infancy to Emerging Adulthood. *Twin Research and Human Genetics* **22**, 508-513, doi:10.1017/thg.2019.56 (2019).
- 176 Glascoe, F. P. Screening for developmental and behavioral problems. *Mental retardation developmental disabilities research reviews* **11**, 173-179 (2005).
- 177 Bélanger, R., Mayer-Crittenden, C., Minor-Corriveau, M. & Robillard, M. Gross Motor Outcomes of Children Born Prematurely in Northern Ontario and Followed by a Neonatal Follow-Up Programme. *Physiotherapy Canada. Physiotherapie Canada* **70**, 233-239, doi:10.3138/ptc.2017-13 (2018).
- 178 The Canadian Neonatal Follow-Up Network. *CNN Abstractor's Manual v.3.5.0*, <<http://www.canadianneonatalnetwork.org/portal/CNNHome/Publications.aspx>> (2021).
- 179 Cox, J. L., Holden, J. M. & Sagovsky, R. Detection of Postnatal Depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *British Journal of Psychiatry* **150**, 782-786, doi:10.1192/bjp.150.6.782 (1987).
- 180 Eberhard-Gran, M., Eskild, A., Tambs, K., Opjordsmoen, S. & Ove Samuelsen, S. Review of validation studies of the Edinburgh Postnatal Depression Scale. *acta psychiatrica* **104**, 243-249, doi:10.1111/j.1600-0447.2001.00187.x (2001).
- 181 Murray, L. & Carothers, A. D. The validation of the Edinburgh Post-natal Depression Scale on a community sample. *J The British Journal of Psychiatry* **157**, 288-290 (1990).
- 182 Amiel-Tison, C. Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *J Pediatric neurology* **27**, 196-212 (2002).

- 183 Simard, M. N., Lambert, J., Lachance, C., Audibert, F. & Gosselin, J. Interexaminer reliability of Amiel-Tison neurological assessments. *Pediatr Neurol* **41**, 347-352, doi:10.1016/j.pediatrneurol.2009.05.010 (2009).
- 184 Darrah, J., Piper, M. & Watt, M. J. Assessment of gross motor skills of at-risk infants: predictive validity of the Alberta Infant Motor Scale. *Developmental Medicine Child Neurology* **40**, 485-491 (1998).
- 185 Spittle, A. J., Doyle, L. W. & Boyd, R. N. A systematic review of the clinimetric properties of neuromotor assessments for preterm infants during the first year of life. *Developmental Medicine Child Neurology* **50**, 254-266 (2008).
- 186 Crespo, S. Vol. 23 *L'écart de faible revenu* (ed Institut de la statistique du Québec) (2019).
- 187 Grandi, S. M., Hutcheon, J. A., Filion, K. B. & Platt, R. W. Methodological Challenges for Risk Prediction in Perinatal Epidemiology. *Journal of Current Epidemiology Reports* **5**, 399-406 (2018).
- 188 Sun, G.-W., Shook, T. L. & Kay, G. L. Inappropriate use of bivariable analysis to screen risk factors for use in multivariable analysis. *Journal of clinical epidemiology* **49**, 907-916 (1996).
- 189 Sylvestre, M.-P. in *ANOVA et modèles linéaires généralisés* (Montréal, 2020).
- 190 VanderWeele, T. Principles of confounder selection. *European journal of epidemiology* **34**, 211-219 (2019).
- 191 Organisation Mondiale de la Santé. *Naissances prématurées*, <<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>> (2018).
- 192 Litt, J. S., Glymour, M. M., Hauser-Cram, P., Hehir, T. & McCormick, M. C. Early Intervention Services Improve School-age Functional Outcome Among Neonatal Intensive Care Unit Graduates. *Acad Pediatr* **18**, 468-474, doi:10.1016/j.acap.2017.07.011 (2018).
- 193 Ballantyne, M., Benzies, K. M., McDonald, S., Magill-Evans, J. & Tough, S. Risk of developmental delay: Comparison of late preterm and full term Canadians infants at age 12 months. *Early Hum Dev* **101**, 27-32, doi:10.1016/j.earlhumdev.2016.04.004 (2016).
- 194 Hosmer, D. W., Jovanovic, B. & Lemeshow, S. J. B. Best subsets logistic regression. 1265-1270 (1989).
- 195 Schreiber-Gregory, N. *Multicollinearity: What is it, Why Should we care and how can it be controlled* (National University, 2017).
- 196 Linsell, L., Malouf, R., Morris, J., Kurinczuk, J. J. & Marlow, N. Prognostic Factors for Poor Cognitive Development in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *Cognitive Development in Very Preterm and Very Low-Birth-Weight Children*. *JAMA pediatrics* **169**, 1162-1172, doi:10.1001/jamapediatrics.2015.2175 %J JAMA Pediatrics (2015).
- 197 Kerstjens, J. M., Bocca-Tjeertes, I. F., de Winter, A. F., Reijneveld, S. A. & Bos, A. F. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children. *Pediatrics* **130**, e265-272, doi:10.1542/peds.2012-0079 (2012).
- 198 Ylijoki, M. K., Ekholm, E., Ekblad, M. & Lehtonen, L. Prenatal Risk Factors for Adverse Developmental Outcome in Preterm Infants-Systematic Review. *Front Psychol* **10**, 595, doi:10.3389/fpsyg.2019.00595 (2019).
- 199 Ekblad, M. *et al.* Maternal Smoking during Pregnancy and Regional Brain Volumes in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics* **156**, 185-190.e181, doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.061> (2010).

- 200 Boghossian, N. S. *et al.* Outcomes of Extremely Preterm Infants Born to Insulin-
Dependent Diabetic Mothers. *Pediatrics* **137**, doi:10.1542/peds.2015-3424 (2016).
- 201 Adane, A. A., Mishra, G. D. & Tooth, L. R. Diabetes in Pregnancy and Childhood
Cognitive Development: A Systematic Review. **137**, e20154234,
doi:10.1542/peds.2015-4234 %J Pediatrics (2016).
- 202 Arabiat, D. *et al.* Motor Developmental Outcomes in Children Exposed to Maternal
Diabetes during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International
journal of environmental research and public health* **18**, doi:10.3390/ijerph18041699
(2021).
- 203 McCance, D. R. Diabetes in pregnancy. *Best practice & research. Clinical obstetrics
& gynaecology* **29**, 685-699, doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.04.009 (2015).
- 204 Thevarajah, A. & Simmons, D. Risk factors and outcomes for neonatal hypoglycaemia
and neonatal hyperbilirubinaemia in pregnancies complicated by gestational diabetes
mellitus: a single centre retrospective 3-year review. **36**, 1109-1117,
doi:<https://doi.org/10.1111/dme.13962> (2019).
- 205 Lovejoy, M. C., Graczyk, P. A., O'Hare, E. & Neuman, G. Maternal depression and
parenting behavior: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review* **20**, 561-592,
doi:[https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(98\)00100-7](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(98)00100-7) (2000).
- 206 Field, T. Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safety
practices: a review. *Infant Behavior Developmental Medicine* **33**, 1-6 (2010).
- 207 Slomian, J., Honvo, G., Emonts, P., Reginster, J.-Y. & Bruyère, O. Consequences of
maternal postpartum depression: A systematic review of maternal and infant
outcomes. *Women's Health* **15** (2019).
- 208 Cheong, J. L. *et al.* Brain volumes at term-equivalent age are associated with 2-year
neurodevelopment in moderate and late preterm children. *The Journal of pediatrics*
174, 91-97. e91 (2016).
- 209 Hibbard, J. U. *et al.* Respiratory morbidity in late preterm births. **304**, 419 (2010).
- 210 Teune, M. J. *et al.* A systematic review of severe morbidity in infants born late
preterm. **205**, 374. e371-374. e379 (2011).
- 211 Altman, M., Vanpée, M., Cnattingius, S. & Norman, M. J. T. J. o. p. Neonatal
morbidity in moderately preterm infants: a Swedish national population-based study.
158, 239-244. e231 (2011).
- 212 de Jong, M., Verhoeven, M., Lasham, C. A., Meijssen, C. B. & van Baar, A. L.
Behaviour and development in 24-month-old moderately preterm toddlers. *J Archives
of disease in childhood* **100**, 548-553 (2015).
- 213 Escobar, G. J. *et al.* Unstudied infants: outcomes of moderately premature infants in
the neonatal intensive care unit. **91**, F238-F244 (2006).
- 214 Godeluck, A. *et al.* Mortality and severe morbidity of very preterm infants:
comparison of two French cohort studies. *BMC Pediatr* **19**, 360, doi:10.1186/s12887-
019-1700-7 (2019).
- 215 Simard, M. N., Luu, T. M. & Gosselin, J. Concurrent validity of ages and stages
questionnaires in preterm infants. *Pediatrics* **130**, e108-114, doi:10.1542/peds.2011-
3532 (2012).
- 216 Québec. Statistiques de santé et de bien être selon le sexe-Tout le Québec. (2016).
- 217 Verreault, N. *et al.* Rates and risk factors associated with depressive symptoms during
pregnancy and with postpartum onset. *Journal of psychosomatic obstetrics and
gynaecology* **35**, 84-91, doi:10.3109/0167482x.2014.947953 (2014).
- 218 Société Canadienne de Pédiatrie. *Soins de nos enfants. La dépression chez les femmes
enceintes et chez les mères*, <www.soinsdenosenfants.cps.ca> (2020).

- 219 Vigod, S., Villegas, L., Dennis, C.-L. & Ross, L. Prevalence and risk factors for postpartum depression among women with preterm and low-birth-weight infants: a systematic review. **117**, 540-550, doi:<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02493.x> (2010).
- 220 de Paula Eduardo, J. A. F., de Rezende, M. G., Menezes, P. R. & Del-Ben, C. M. Preterm birth as a risk factor for postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders* **259**, 392-403, doi:10.1016/j.jad.2019.08.069 (2019).
- 221 van't Hooft, J. *et al.* Predicting developmental outcomes in premature infants by term equivalent MRI: systematic review and meta-analysis. *J Systematic reviews* **4**, 71 (2015).
- 222 Eeles, A. L. *et al.* Continuum of neurobehaviour and its associations with brain MRI in infants born preterm. *BMJ Pediatrics Open* **1**, e000136, doi:10.1136/bmjpo-2017-000136 %J BMJ Paediatrics Open (2017).
- 223 Naughton, A., Perkins, L., McMinn, B., Kemp, A. J. C. c., health & development. Using an observation tool (Parent–Infant Interaction Observation Scale) to assess parent–infant interaction in the first 2 weeks of life: A feasibility study. **45**, 271-285 (2019).
- 224 Zhang, Z. Model building strategy for logistic regression: purposeful selection. *Annals of translational medicine* **4**, 111, doi:10.21037/atm.2016.02.15 (2016).
- 225 Bursac, Z., Gauss, C. H., Williams, D. K. & Hosmer, D. W. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source code for biology and medicine* **3**, 17, doi:10.1186/1751-0473-3-17 (2008).

Annexe A : Approbation éthique



Le 23 juillet 2018

Marie-Noëlle Simard
CHU Sainte-Justine

Objet	Approbation éthique initiale - CÉR
	2019-1936 Pour un meilleur dépistage neurodéveloppemental des enfants prématurés à l'Unité des soins intensifs néonataux
	Co-chercheurs : Thuy Mai Luu; Dr Mathieu Dehaes; Anne-Monique Nuyt; Brigitte Vachon; Ala Birca

Bonjour,

Le Comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine, à sa réunion plénière tenue le 21 juin 2018, a évalué le projet mentionné en rubrique. Suite à vos réponses satisfaisantes, le Comité accorde son approbation éthique en date du 19 juillet 2018.

Votre projet pourra commencer dans nos murs uniquement lorsque la personne mandatée au CHU Sainte-Justine aura émis et déposé son autorisation pour la réalisation du projet de recherche au CHU Sainte-Justine.

L'examen scientifique a été réalisé par les IRSC.

Les documents suivants ont été approuvés :

- Protocole de recherche non daté
- Protocole de banque de données cliniques daté du 5 juillet 2018
- Formulaire d'information et de consentement daté du 21 juin 2018
- Questionnaire données socio-démographiques non daté
- Questionnaire "Avec un nouveau bébé, la vie n'est pas toujours rose (EPDS)" non daté
- Questionnaire Visite de 3 mois d'âge corrigé - Questionnaire du tempérament de Bates non daté
- Questionnaire ABAS-II - Formulaire pour le parent/tuteur principal - 0 à 5 ans non daté
- Questionnaire ASQ-3 - 9 mois non daté
- Questionnaire ASQ-3 - 18 mois non daté
- Questionnaire Visite de 3 mois d'âge corrigé - Échelle des cognitions et des conduites parentales à l'égard du nourrisson (ECOPAN) non daté
- Questionnaire Visite de 2 ans d'âge corrigé non daté
- Questionnaire données périnatales non daté
- Questionnaire Bayley - Social-Emotional and Adaptive Behavior non daté (version anglaise)
- Questionnaire Évaluation du développement du langage pour les enfants de 18 à 35 mois non daté

Le formulaire d'information et de consentement estampillé a été déposé dans le dossier du projet. Nous vous prions de vous servir de cette version estampillée.

Annexe B : Questionnaire sociodémographique

Données sociodémographiques

Code ID : _____

Données familiales

	Mère	Père
Date de naissance		
Origine ethnique		
Scolarité		
Occupation/emploi		
Langue maternelle		

Statut civil de la mère

- | | | | |
|---|--------------------------|---|--------------------------|
| Mariée | <input type="checkbox"/> | Séparée/divorcée et vivant avec un nouveau conjoint avec enfant(s) (famille reconstituée) | <input type="checkbox"/> |
| Conjointe de fait | <input type="checkbox"/> | Veuve sans conjoint | <input type="checkbox"/> |
| Séparée/divorcée et vivant sans conjoint | <input type="checkbox"/> | Veuve ayant un nouveau conjoint | <input type="checkbox"/> |
| Séparée/divorcée et vivant avec un nouveau conjoint sans enfant | <input type="checkbox"/> | Autre (préciser) | <input type="checkbox"/> |

Densité de logement

Nombre de personnes >18 ans vivant dans la maison

Nombre de personnes < 18 ans vivant dans la maison

Revenu familial

- | | | | | | |
|---------------|--------------------------|---------------|--------------------------|----------------|--------------------------|
| < 5000\$ | <input type="checkbox"/> | 30000-39999\$ | <input type="checkbox"/> | 80000-89999 | <input type="checkbox"/> |
| 5000-9999\$ | <input type="checkbox"/> | 40000-49999\$ | <input type="checkbox"/> | 90000-99999 | <input type="checkbox"/> |
| 10000–14999\$ | <input type="checkbox"/> | 50000-59999\$ | <input type="checkbox"/> | 100000 et plus | <input type="checkbox"/> |
| 15000-19999\$ | <input type="checkbox"/> | 60000-69999\$ | <input type="checkbox"/> | Refus | <input type="checkbox"/> |
| 20000-29999\$ | <input type="checkbox"/> | 70000-79999\$ | <input type="checkbox"/> | | |

Annexe C : Démarche de réflexion et d'analyse entourant la création de l'indice de risque néonatal

Étape 1 : Analyses univariées des variables considérées pour l'indice de risque néonatal

<i>Perinatal characteristics</i>	OR	95% CI	p
Décollement placentaire	2.04	0.73-5.74	0.117
Césarienne d'urgence	1.81	0.86-3.82	0.120
Diabète gestationnel	0.38	0.13-1.07	0.067
PN standard (score z), (e.t.)	0.85	0.60-1.21	0.362
RCIU	1.08	0.51-2.25	0.848
Petit pour l'âge gestationnel	1.46	0.68-3.13	0.327
Circonférence tête (cm), moy (e.t.)	1.05	0.88-1.25	0.592
Naissance multiple	0.80	0.36-1.79	0.587
APGAR 5 minutes, med (EIQ)	0.94	0.75-1.16	0.547
Stéroïdes anténataux	0.72	0.30-1.76	0.473
MgSO ⁴	0.87	0.37-2.05	0.749
Sepsis	-	-	-
Tabagisme maternel	4.67	1.11-19.69	0.036
Consommation maternelle drogue	2.15	0.42-11.16	0.361
Prééclampsie	1.03	0.46-2.34	0.937
Hypoglycémie	1.05	0.48-2.29	0.897
Bradycardie du prématuré	0.89	0.42-1.89	0.763
Apnée du prématuré	1.18	0.56-2.48	0.666
PDA	0.76	0.19-3.02	0.696
HTAP	3.27	0.53-20.36	0.204
SDR	0.45	0.18-1.13	0.089
Hypoplasie pulmonaire	-	-	-
O ₂ à 36 semaines	1.04	0.29-3.67	0.952
NEC	-	-	-
PDA	0.76	0.19-3.02	0.696
Anémie	0.64	0.23-1.75	0.384
HIV	-	-	-
HIE	-	-	-
Convulsion néonatale	-	-	-
ROP	6.62	0.67-65.63	0.107
Jaunisse	1.49	0.71-3.12	0.291
Moniteur au congé	0.81	0.32-2.03	0.655
TNG au congé	1.13	0.49-2.56	0.779
Lait maternel au congé	2.34	0.98-5.57	0.055

Étape 2 : Justifications entourant la première sélection de variables

	Conserver	valeur $p \leq 0,3$	pertinence clinique	Retirer	valeur $p > 0,3$	$n \leq 5$	pertinence clinique	Forte association avec autre variable	Commentaires
Décollement placentaire				X				X	Type accouchement
Césarienne d'urgence	X	X							
Diabète gestationnel	X	X							
PN standard				X				X	SGA
RCIU				X				X	SGA
Petit pour l'âge gestationnel	X		X						Pertinent de conserver une variable reliée au PN considérant les risques connus et associés avec le développement
Circonférence tête				X	X				
Naissance multiple				X	X				
APGAR 5 minutes				X	X				
Stéroïdes anténataux				X	X				
MgSO ⁴				X	X				
Sepsis				X		X			
Hypertension maternelle				X	X				
Tabagisme maternel	X	X							
Consommation maternelle drogue				X			X		Peu fiable comme variable considérant le risque élevé de sous-représentation (cad consommation non déclarée vs nombre réel de mère ayant consommé)
Prééclampsie				X	X				
Hypoglycémie				X	X				
Bradycardie du prématuré				X	X				
Apnée du prématuré				X	X				
PDA				X	X				
HTAP				X		X			
SDR	X	X							
Hypoplasie pulmonaire				X		X			
O ₂ à 36 semaines				X	X				
NEC				X		X			
PDA				X	X				
Anémie				X	X				
HIV				X		X			
HIE				X		X			
Convulsion néonatale				X		X			
ROP				X			X		
Jaunisse	X	X							
Moniteur au congé				X	X				
TNG au congé				X	X				
Lait maternel au congé	X	X							

Étape 3 : Analyses des variables conservées et choix pour l'indice de risque

Les variables associées davantage à la grossesse ainsi qu'à la condition de la mère ont été considérées dans le choix des variables à inclure dans le modèle final, mais n'ont pas été incluses dans l'indice de risque néonatal. Ces variables étaient : consommation tabac durant la grossesse et diabète gestationnel. Par ailleurs, la présence de lait maternel au congé agissait plutôt comme un facteur de protection et n'a donc pas été considérée pour l'indice de risque néonatal. Cette variable a toutefois été considérée dans le modèle multivarié. Les résultats ont démontré que son ajout ne permettait pas d'améliorer significativement le modèle, ce pourquoi elle ne se retrouve pas dans le modèle final. Les variables suivantes ont quant à elle été combinées pour créer l'indice de risque néonatal : césarienne d'urgence, petit pour l'âge gestationnel, jaunisse, syndrome de détresse respiratoire.

Étape 4 : *Backward stepwise regression* pour valider la contribution de chacune des variables à l'indice de risque

Le retrait de la variable SDR de l'indice de risque améliorerait le modèle. Cette variable ne contribuait pas de manière significative à l'indice de risque.

Étape 5 : Analyse de la performance de l'indice de risque composé des variables césarienne d'urgence, petit pour l'âge gestationnel et jaunisse pour la prédiction du retard moteur à 3,5 mois AC.

L'analyse de la performance de l'indice a permis de constater que plusieurs enfants parmi ceux qui n'étaient pas identifiés par le modèle (faux négatif) présentaient la variable O₂ à 36 semaines. Cette variable a donc été incluse dans l'indice de risque.

Étape 6 : Ajout de la variable O₂ à 36 semaines à l'indice de risque présenté à l'étape 5 et validation de la contribution de cette variable au modèle (idem qu'à l'étape 4)

L'indice de risque néonatal final est composé des variables suivantes : césarienne d'urgence, jaunisse, SGA, O₂ à 36 semaines.