

Université de Montréal

Comment promouvoir la santé cardiovasculaire chez les jeunes adultes nés très prématurément : perception de la santé et intervention en activité physique

Par

Camille Girard-Bock

Département de Sciences biomédicales

Faculté de médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de doctorat
en Sciences biomédicales, option Médecine expérimentale

Août 2022

© Camille Girard-Bock, 2022

Université de Montréal

Unité académique : Sciences biomédicales, Faculté de médecine

Cette thèse intitulée

Comment promouvoir la santé cardiovasculaire chez les jeunes adultes nés très prématurément : perception de la santé et intervention en activité physique

Présenté par

Camille Girard-Bock

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Nathalie Gaucher

Président-rapporteur

Anne Monique Nuyt

Directrice de recherche

Thuy Mai Luu

Codirectrice

Eric Thorin

Membre du jury

Jean-Christophe Rozé

Examineur externe

Résumé

Dans le monde, une naissance sur 10 est prématurée, se produisant avant 37 semaines de gestation, et environ 1% sont très prématurées (<30 semaines de gestation). La prématurité est associée à des altérations de la structure et fonction cardiovasculaire qui persistent à l'âge adulte et sont liées aux maladies cardiovasculaires. Il n'y a cependant pas de recommandations cliniques pour le suivi de la santé cardiovasculaire chez les jeunes adultes nés très prématurément. Cette thèse porte sur la prévention des maladies cardiovasculaires dans cette nouvelle population à risque. Ses objectifs principaux sont de décrire les effets à long terme de la prématurité sur la santé adulte et de présenter les avenues de prévention et d'intervention permettant de mitiger ces effets. Son premier chapitre présente une revue de la littérature pertinente alors que son second détaille les méthodes employées pour obtenir les résultats présentés dans les chapitres suivants.

Brièvement, la cohorte HAPI (*Health of Adults born Preterm Investigation*) est constituée de jeunes adultes nés entre 1986 et 1996 au Québec soit prématurément (<30 semaines de gestation) ou à terme (>37 semaines de gestation). C'est la population étudiée dans les chapitres 3 à 5. Le chapitre 3 présente une diminution de la capacité aérobie à l'effort chez les sujets nés prématurément et explore les facteurs y contribuant, incluant des paramètres hémodynamiques cardiaques. Le chapitre 4 examine la perception de la santé et l'utilisation des services de santé dans cette cohorte et comment ceux-ci sont influencés ou non par les paramètres de santé objectifs identifiés précédemment dans le cadre de l'étude HAPI. Le chapitre 5 présente un plaidoyer en faveur d'un suivi médical à long terme des individus nés très prématurément dont les arguments proviennent de témoignages des participants de l'étude HAPI. Enfin, le chapitre 6 présente les résultats de l'étude HAPI Fit qui avait pour but d'évaluer les effets chez de jeunes adultes nés très prématurément d'une intervention de 14 semaines en activité physique principalement sur la capacité aérobie maximale et secondairement sur les paramètres de santé cardiovasculaire.

L'ensemble de ces résultats permet de broser un portrait des conséquences cardiovasculaires à long terme de la prématurité et des moyens disponibles pour les mitiger. La dissémination de ces résultats à la population ciblée et à ses soignants constitue la base sur laquelle pourront se bâtir de futurs programmes de prévention dans cette population à risque.

Mots-clés : Prématurité, naissance prématurée, capacité à l'exercice, santé cardiovasculaire, prévention, perception de la santé, intervention, tension artérielle

Abstract

Worldwide, one in ten births is preterm, occurring before the 37th week of gestation, and approximately 1% are very preterm (<30 weeks of gestation). Preterm birth is associated with alterations of cardiovascular structure and function that persist into adulthood and are linked to cardiovascular disease. There are, however, no clinical guidelines regarding long term cardiovascular monitoring for adults who are born very preterm. This thesis's focus is the prevention of cardiovascular disease in this new at-risk population. Its main objectives are to describe the long-term effects of prematurity on adult health and to present prevention and intervention avenues for mitigating those effects. Its first chapter presents a review of the pertinent literature while its second describes the methods that were employed to obtain results that are presented in subsequent chapters. Briefly, the HAPI (Health of Adults born Preterm Investigation) cohort recruited young adults born between 1986 and 1996 in the province of Quebec either prematurely (<30 weeks of gestation) or at term (>37 weeks of gestation). This is the population studied in chapters 3 to 5. Chapter 3 presents a diminished maximal aerobic capacity in subjects born preterm and explores contributing factors, including cardiac hemodynamic parameters. Chapter 4 examines health perception and healthcare use in the cohort and how these are influenced or not by objective health measurements previously performed in the HAPI study. Chapter 5 advocates for long-term medical follow-up in young adults born preterm, using testimonials from participants in the HAPI cohort. Finally, chapter 6 presents results from the HAPI Fit study which aimed to evaluate the effects in young adults born very preterm of a 14-week exercise intervention on their maximal aerobic capacity and cardiovascular health parameters.

Overall, these results allow us to paint a global picture of long-term cardiovascular consequences of prematurity and of possible ways to mitigate them. Dissemination of these results to the target population and their healthcare providers constitute the basis of future prevention programs in this new at-risk population.

Keywords: Prematurity, preterm birth, exercise capacity, cardiovascular health, prevention, health perception, intervention, blood pressure

Résumé de vulgarisation

Dans le monde, une naissance sur 10 est prématurée, ce qui veut dire que le bébé est né plus de 3 semaines avant la date prévue d'accouchement. Un petit nombre de naissances, environ 1%, se produisent très prématurément, soit plus de 2 mois et demi avant la date prévue. Naître très prématurément fait en sorte que le nouveau-né doit être gardé à l'hôpital pendant quelques mois. Il arrive que le bébé naisse prématurément à cause de maladies de la grossesse qui font en sorte qu'il ne se développe pas bien dans le ventre de sa mère. Il arrive aussi qu'un bébé naisse prématurément sans que l'on sache pourquoi. Malgré les bons soins médicaux, il est possible que le développement du bébé ne se fasse pas aussi bien que s'il était encore dans le ventre de sa mère. Entre autres, son bon développement peut être affecté négativement par des infections ou même par certains traitements nécessaires pour sa survie. Que ce soit à causes de problèmes de développement durant la grossesse ou après, le cœur et les vaisseaux sanguins du bébé prématuré peuvent se développer moins bien et avoir plus de problèmes plus tard dans sa vie. Cela peut causer des problèmes de santé cardiovasculaire, comme la haute pression. Il n'y a cependant pas de recommandations à l'heure actuelle pour guider les professionnels de la santé à faire le suivi de la santé cardiovasculaire des jeunes adultes nés prématurément.

C'est pourquoi cette thèse a pour sujet la prévention des maladies cardiovasculaires chez les individus qui sont nés prématurément. Les objectifs de la thèse sont de décrire les effets à long terme de la prématurité sur la santé cardiovasculaire à l'âge adulte et d'explorer les moyens possibles pour diminuer ces effets négatifs.

Nous avons étudié de jeunes adultes nés entre 1986 et 1996 au Québec qui étaient soit nés prématurément ou nés à la date prévue pour les comparer. Nous avons trouvé que les adultes qui étaient nés prématurément avaient une moins bonne capacité à l'exercice et que leur cœur contribuait peut-être au problème. Cependant, même si nos études montraient qu'ils avaient plus de conditions de santé défavorables, nos participants avaient l'impression d'être en bonne santé. En revanche, ils mentionnaient ne pas avoir beaucoup d'information par rapport à quels aspects de leur santé pourraient être affectés par leur prématurité. Ils voudraient recevoir un meilleur suivi de leur santé. Finalement, nous avons voulu voir si la santé des personnes nées

prématurément pouvait s'améliorer en faisant un programme d'entraînement en activité physique de 14 semaines. Nous avons trouvé que la capacité à l'exercice pouvait en effet s'améliorer. Nous avons aussi observé que les participants qui avaient une pression trop haute au début de l'étude avaient une pression plus basse après avoir complété le programme d'entraînement.

Ces résultats sont encourageants et nous permettent de mieux comprendre comment la prématurité affecte la santé cardiovasculaire et de mieux planifier comment intervenir pour prévenir les maladies cardiovasculaires chez les gens qui sont nés prématurément.

Table des matières

Résumé	5
Abstract	7
Résumé de vulgarisation	8
Table des matières	11
Liste des tableaux	13
Liste des figures	15
Liste des sigles et abréviations	16
Chapitre 1 – Introduction.....	19
1.1 Prématurité	19
1.2 Conséquences cardiopulmonaires à long terme de la prématurité	26
1.3 Perception de la santé et prématurité.....	40
1.4 Prévention des conséquences à long terme de la prématurité.....	50
1.5 Prématurité et activité physique.....	53
1.6 Objectifs généraux et présentation des chapitres	60
Chapitre 2 – Méthodes	63
2.1 Chapitre 3 : Réponse hémodynamique cardiaque à l’effort.....	63
2.2 Chapitres 4 et 5 : Perception de la santé et plaidoyer pour un suivi à l’âge adulte	65
2.3 Chapitre 6 : l’étude HAPI Fit.....	67
Chapitre 3 – Contributions des variables hémodynamiques cardiaques dans la capacité aérobie maximale 73	
3.1 Population à l’étude	73
3.2 Capacité aérobie maximale.....	76

3.3	Variables cardiaques hémodynamiques à l'effort	76
3.4	Facteurs associés à la capacité aérobie maximale	79
Chapitre 4 – Comment les jeunes adultes nés très prématurément perçoivent-ils leur santé ?		
82		
4.1	Référence complète et contributions des auteurs	82
4.2	Résumé	83
4.3	Article original	84
Chapitre 5 Plaidoyer pour un suivi de santé à vie après la naissance prématurée		
110		
5.1	Référence complète et contributions des auteurs	110
5.2	Article de type 'A Different View'	111
Chapitre 6 – L'étude HAPI Fit : une intervention de 14 semaines en activité physique chez de jeunes adultes nés très prématurément.....		
119		
6.1	Recrutement, adhérence et capacité aérobie maximale	119
6.2	Paramètres cardiovasculaires : Article original	122
6.3	Densité capillaire	151
Chapitre 7 – Discussion générale		
154		
7.1	Résumé et contributions novatrices	154
7.2	Forces et limitations	160
7.3	Perspectives et avenues de recherche future.....	163
Conclusion		
166		
Références bibliographiques.....		
167		
Annexes		
195		
Annexe A. Approbation éthique : sondage HAPI		
195		
Annexe B. Approbation éthique : projet HAPI Fit		
196		

Liste des tableaux

Tableau 1.1 Résultats d'études évaluant la fonction cardiaque de jeunes adultes nés prématurément.....	30
Tableau 1.2 Résultats d'études évaluant la fonction artérielle de jeunes adultes nés prématurément.....	33
Tableau 3.1 Caractéristiques néonatales de la population à l'étude.....	74
Tableau 3.2 Caractéristiques de santé actuelle de la population à l'étude.....	75
Tableau 3.3 Comparaison des paramètres de capacité aérobie au pic du test d'effort entre les groupes d'étude	76
Tableau 3.4 Caractéristiques des participants nés prématurément avec et sans données hémodynamiques.....	77
Tableau 3.5 Comparaison des paramètres hémodynamiques cardiaques lors du test d'effort entre les groupes d'étude.....	78
Tableau 3.6 Associations entre les caractéristiques néonatales et le VO ₂ pic.....	79
Tableau 3.7 Associations entre les caractéristiques actuelles et le VO ₂ pic.....	80
Tableau 3.8 Associations entre les paramètres hémodynamiques au pic et le VO ₂ pic.....	81
Tableau 6.1 Densité capillaire pré-intervention dans la cohorte HAPI Fit.....	152
Tableau 6.2 Densité capillaire pré-intervention dans la cohorte HAPI Fit stratifiée par le sexe .	152
Tableau 6.3 Densité capillaire pré- et post-intervention chez les participants ayant réalisé ≥ 70% de l'intervention, stratifiée par groupe.....	153

Liste des figures

Figure 1.1 Schéma des origines développementales des complications liées à la naissance prématurée.....	23
Figure 1.2. Étiologie multifactorielle de la dysplasie bronchopulmonaire	24
Figure 1.3 Représentation schématique des valeurs de VO_2 max, correspondant à la valeur où le VO_2 atteint un plateau malgré l'augmentation de la charge (A), et de VO_2 pic, correspondant à la valeur maximale de VO_2 lors de l'arrêt du test au moment où les critères corroborant l'atteinte de l'effort maximal sont atteints (par exemple un RER supérieur à 1.15 et une fréquence cardiaque au-dessus de 80% de la fréquence maximale prédite selon l'âge) (B).	54
Figure 3.1 Diagramme de recrutement.....	73
Figure 6.1 Capacité aérobie maximale pré- et post-intervention, séparée par groupe	121

Liste des sigles et abréviations

Note : Nous avons choisi de ne pas traduire en français plusieurs abréviations médicales ou scientifiques utilisées dans les articles insérés dans cette thèse et ce, afin d'uniformiser leur usage tout au long du document. De la même façon, le point décimal est utilisé tout au long du document par soucis d'uniformisation étant donné que les textes des articles publiés en anglais ne peuvent être modifiés.

AG	Âge gestationnel
AI ₇₅	<i>Augmentation Index adjusted to 75 bpm</i> (indice d'augmentation ajusté à 75 bpm)
BPD	<i>Bronchopulmonary Dysplasia</i> (dysplasie bronchopulmonaire)
COi	<i>Cardiac Output index</i> (débit cardiaque indexé)
CPET	<i>Cardiopulmonary Exercise Testing</i> (test d'effort cardiopulmonaire)
EDVi	<i>End-Diastolic Volume index</i> (volume télédiastolique indexé)
IC à 95%	Intervalle de confiance à 95%
MAPA	Mesure ambulatoire de pression artérielle sur 24h
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	<i>Odds ratio</i> (rapport de cote)
PWV	<i>Pulse Wave Velocity</i> (vitesse de l'onde de pouls)
sFLT	<i>Soluble fms-like tyrosine kinase-1</i>
SGA	<i>Small for Gestational Age</i> (petit pour l'âge gestationnel)
SVi	<i>Stroke Volume index</i> (volume d'éjection indexé)
SVRi	<i>Systemic Vascular Resistance index</i> (résistance vasculaire systémique indexée)
VO ₂	Volume d'oxygène consommé (capacité aérobie)

À la mémoire de mon parrain, Raymond Bock

Chapitre 1 – Introduction

1.1 Prématurité

1.1.1 Définition, classifications, incidence, mortalité

Il survient dans le monde entier près de 15 millions de naissances prématurées par année, c'est-à-dire qu'environ une naissance sur 10 est prématurée (Chawanpaiboon et al., 2019). La naissance prématurée est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) par une naissance vivante survenant avant la complétion de la 37^{ième} semaine de grossesse (WHO, 2018). L'OMS subdivise les naissances prématurées en trois catégories selon l'âge gestationnel (AG) à laquelle elles surviennent : « extrêmement prématurées » si survenues avant 28 semaines, « très prématurées » de 28 à 32 semaines et « modérément prématurées » entre 32 et 37 semaines (WHO, 2018). En Amérique du Nord, ces catégories correspondaient respectivement à 6.8%, 10.7% et 82.6% de toutes les naissances prématurées en 2014 (Chawanpaiboon et al., 2019).

Il y a eu près de 30 000 naissances prématurées au Canada en 2013, ce qui correspond à 7.8% de toutes les naissances cette année-là (Canada, 2016). Bien que ce pourcentage soit plus bas que la moyenne mondiale de 11.1% (Blencowe et al., 2013), il faut reconnaître qu'il est plus élevé dans les communautés autochtones du Canada que chez les non-autochtones (respectivement 8.7% et 6.7%, $P < 0.01$), et ce, particulièrement chez les Premières Nations (9.0%) et les Inuits (11.4%) selon des données de 2006 (Sheppard et al., 2017).

Dans le monde, les complications liées à la naissance prématurée sont la cause majeure de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans, entraînant plus d'un million de morts par année (Liu et al., 2016). Au Canada, le taux de mortalité entre 2014-2017 pour les naissances survenues entre 23 et 31 semaines de gestation était de 8.3% et de 1.1% pour les naissances entre 31 et 34 semaines (Melamed et al., 2021). Ce taux était plus élevé pour les âges gestationnels plus bas, allant de près de 40% pour les 23-24 semaines à moins de 5% chez les 29-30 semaines.

1.1.2 Causes et facteurs de risques de prématurité

1.1.2.1 Causes de la naissance prématurée

La naissance prématurée peut être provoquée médicalement ou être spontanée : la naissance prématurée médicalement induite (30-35% des naissances prématurées) est nécessaire dans certaines situations afin de préserver la vie de la mère ou de l'enfant à naître alors que la naissance prématurée spontanée peut être divisée en deux catégories soit les naissances avec et sans rupture prématurée des membranes (respectivement 25-30% et 40-45% des naissances prématurées) (Goldenberg et al., 2008). Entre autres causes, il peut être nécessaire d'induire médicalement la naissance prématurée lorsque la mère est atteinte de prééclampsie ou lorsque le bien-être fœtal semble compromis, ceci se manifestant le plus souvent par une croissance ralentie ou arrêtée (le bébé est alors souvent trop petit pour son âge gestationnel (*SGA; Small for Gestational Age*)) (Ananth et Vintzileos, 2008). La naissance prématurée spontanée peut survenir à la suite d'une infection intra-utérine, d'une réponse inflammatoire, d'une distension utérine telle qu'observée lors de grossesses multiples, d'une ischémie utéroplacentaire, d'une réponse immunitaire inappropriée, d'une insuffisance cervicale ou encore d'une anomalie hormonale (Romero et al., 2006). Il n'est pas toujours possible d'identifier la cause exacte d'un accouchement prématuré après celui-ci.

1.1.2.2 Facteurs de risque de naissance prématurée

Un statut socioéconomique faible est associé à un risque de naissance prématurée augmenté de près de deux fois comparé à un statut socioéconomique élevé (Smith et al., 2007). Les maladies chroniques, tels le diabète et l'hypertension, sont également associées à un risque plus élevé de naissance prématurée (Haas et al., 2005). Le tabagisme augmente le risque relatif de naissance prématurée de près de 2 fois après l'ajustement pour d'autres facteurs (Cnattingius, 2004). Les différences dues au statut socioéconomique, aux facteurs médicaux et habitudes de vie n'expliquent cependant pas le risque augmenté d'accouchement prématuré chez les personnes noires en comparaison aux personnes blanches aux États-Unis (Ananth et al., 2005; Goldenberg et al., 1996). Les grossesses simples résultant de la fécondation in vitro ont un risque deux fois plus élevé (*odds ratio* [OR] 2.0; IC à 95% 1.7 à 2.2) de mener à une naissance prématurée (Jackson

et al., 2004). Les personnes ayant un poids pré gestationnel bas sont plus à risque d'accoucher prématurément (Hendler et al., 2005), possiblement à cause d'un apport calorique ou nutritionnel insuffisant (Neggers et Goldenberg, 2003). En outre, la survenue d'un évènement stressant en période néonatale peut augmenter de 20% le risque d'accoucher prématurément (Ding et al., 2021). Également, une naissance prématurée précédente augmentera le risque de naissance prématurée subséquente de 2.5 fois (Mercer et al., 1999) et ce, qu'elle ait été spontanée ou induite médicalement (Ananth et al., 2006). Enfin, d'être soi-même né prématurément avant 32 semaines de gestation est associé à un risque augmenté de 1.63 fois (IC à 95% 1.22 à 2.19) d'accoucher prématurément, après ajustement pour d'autres facteurs de risque tels l'hypertension et le diabète (Boivin et al., 2015).

1.1.3 Complications majeures en période néonatale

Les complications qui surviennent en période néonatale à la suite d'une naissance prématurée ont des origines multiples (Luu, Katz, Leeson, Thébaud, et al., 2016). D'une part, les conditions pathologiques ayant entraîné la naissance prématurée, tels la prééclampsie, le diabète gestationnel, le retard de croissance intra-utérin ou une infection intra-utérine, peuvent continuer à exercer une influence défavorable sur le développement du nouveau-né après la naissance. De plus, en anténatal, ces conditions pathologiques et les conditions délétères qui constituent des facteurs de risque de naissance prématurée, par exemple un apport nutritionnel insuffisant, pourraient selon la théorie de Barker contribuer à programmer les conséquences à long terme de la prématurité. En effet, cette théorie, aussi appelée « théorie des origines fœtales », émet que le fœtus adapte son développement et son métabolisme aux conditions intra-utérines délétères et que ces adaptations persistent tout au long de la vie et ce même dans des contextes où elles nuisent à la santé. Ainsi, dans l'étude de Barker qui a inspiré cette théorie, le lien entre une nutrition pauvre en période néonatale et la mortalité par maladie cardiaque ischémique à l'âge adulte s'expliquerait par le fait que les mêmes adaptations qui ont permis au fœtus de survivre avec une diète néonatale pauvre le rendent plus susceptible aux effets néfastes d'une diète riche en gras et en sucre à l'âge adulte (Barker et Osmond, 1986).

D'autre part, le développement adéquat des systèmes et organes du nouveau-né peut être affecté par le fait qu'il se poursuive dans l'environnement extra-utérin. En effet, en exposant précocement le nouveau-né à l'environnement extra-utérin, la prématurité pourrait modifier la trajectoire développementale prévue in-vitro. Cette modification de trajectoire de développement pourrait elle aussi contribuer aux conséquences à long terme de la prématurité. De plus, le développement des nouveau-nés prématurés peut être affecté par diverses complications néonatales courantes tels l'infection, la malnutrition et les dommages au cerveau et aux poumons, mais aussi par les traitements administrés pour celles-ci, soit l'oxygène, la nutrition parentérale, la ventilation mécanique et les stéroïdes (Figure 1.1, adaptée de Luu, Katz, Leeson, Thebaud, et al. (2016)). Entre autres, les complications majeures en néonatalogie sont l'entéocolite nécrosante qui peut causer des perforations des intestins, la persistance du canal artériel qui peut créer un hyperdébit pulmonaire (et une hypertension pulmonaire) néfaste pour les poumons ainsi qu'une diminution du débit systémique délétère pour les autres systèmes, les infections pouvant mener à un état septique, l'hémorragie intraventriculaire et/ou intraparenchymateuse cérébrale, la leucomalacie périventriculaire qui est une atteinte (ischémique, hémorragique, ou inflammatoire) de la substance blanche cérébrale pouvant entraîner une paralysie cérébrale, la rétinopathie du prématuré qui consiste en une prolifération anormale des vaisseaux rétiniens et enfin, la dysplasie bronchopulmonaire qui sera abordée dans les paragraphes suivants.

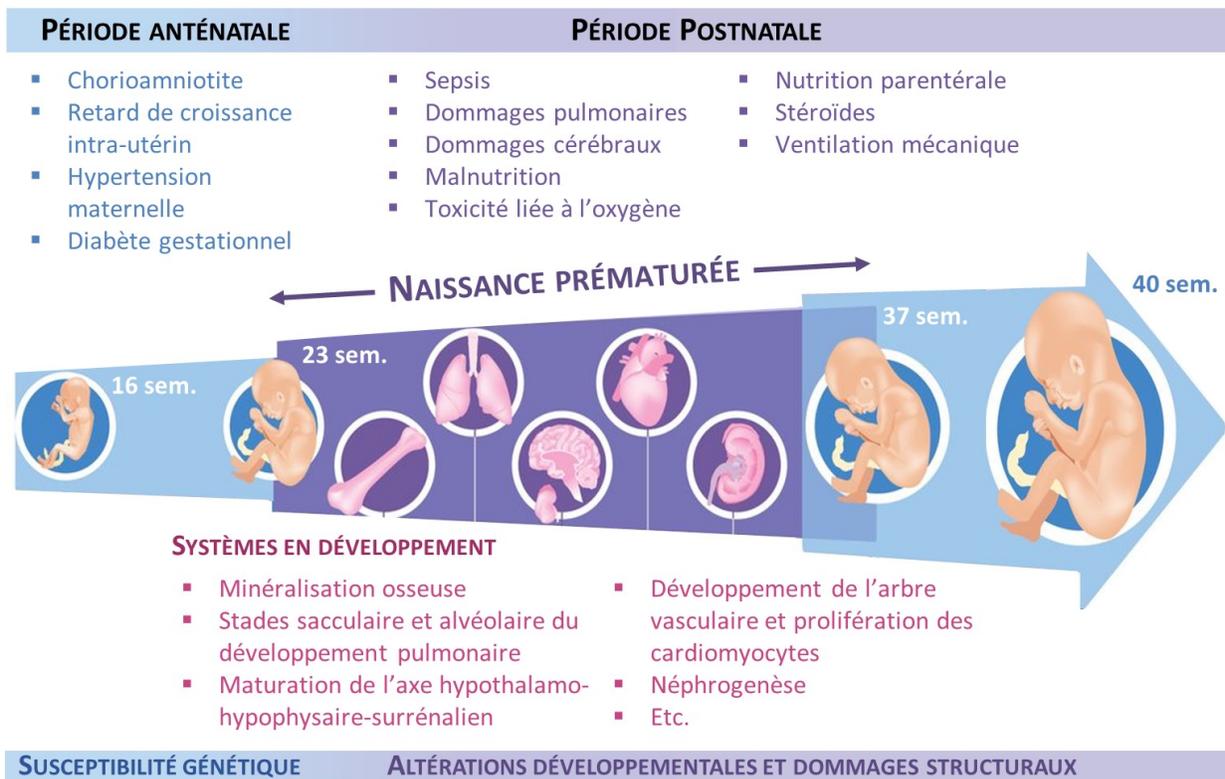


Figure 1.1 Schéma des origines développementales des complications liées à la naissance prématurée.

1.1.3.1 Dysplasie bronchopulmonaire

La complication majeure la plus commune de la naissance prématurée est la dysplasie bronchopulmonaire (BPD, *bronchopulmonary dysplasia*), affectant plus de 40% des nouveau-nés ayant un poids de naissance inférieur à 1000 g (Stoll et al., 2015). La dysplasie bronchopulmonaire est plus souvent définie par un besoin persistant de supplémentation en oxygène à un âge donné. Les premiers rapports ont défini la BPD comme un besoin d'oxygénothérapie à 28 jours de vie, peu importe l'âge gestationnel à la naissance. Avec les progrès de la médecine périnatale et la survie d'enfants davantage prématurés, la définition a évolué vers une oxygénothérapie présente à ≥ 36 semaines d'âge post menstruel. L'âge post menstruel est calculé à partir du début de la grossesse, donc à partir de la date des dernières menstruations. La BPD est classifiée comme légère si le nouveau-né respire l'air ambiant à 36 semaines d'âge post menstruel, modérée s'il nécessite une oxygénothérapie à $<30\%$ et sévère si l'oxygénothérapie excède 30% et/ou s'il a besoin de pression positive (Jobe et Bancalari, 2001). Il faut noter cependant qu'une révision de

cette classification a été suggérée en 2019 par le *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development* pour mieux aligner les grades à la sévérité du phénotype et ne prends plus en compte la fraction d'inspiration d'oxygène supplémentaire, mais seulement la présence et le type de support respiratoire à 36 semaines d'âge post menstruel (grade 1 : lunette à oxygène à ≤ 2 L/min; grade 2 : lunette à oxygène à >2 L/min ou pression positive non invasive; grade 3 : ventilation mécanique invasive) (Jensen et al., 2019).

L'étiologie de la dysplasie bronchopulmonaire est multifactorielle : divers facteurs associés à la prématurité vont exercer des influences variées sur son phénotype clinique selon les contributions variables des maladies du parenchyme, des vaisseaux ou des voies aériennes du poumon (Figure 2, adaptée de (Higgins et al., 2018)). Le facteur prédisposant le plus important est un âge gestationnel bas à la naissance. En effet, la naissance prématurée survient à un moment du développement pulmonaire où se superposent souvent la fin du stade canaliculaire (16 -26 semaines de gestation), stade lors duquel se termine la formation des embranchements de l'arbre respiratoire, le surfactant commence à être produit et les alvéoles pulmonaires commencent à se définir, et le stade sacculaire (24-38 semaines) où les alvéoles prennent de l'expansion (Schittny, 2017). Le développement de l'arbre bronchique et alvéolaire est intimement lié au développement de l'arbre vasculaire pulmonaire.

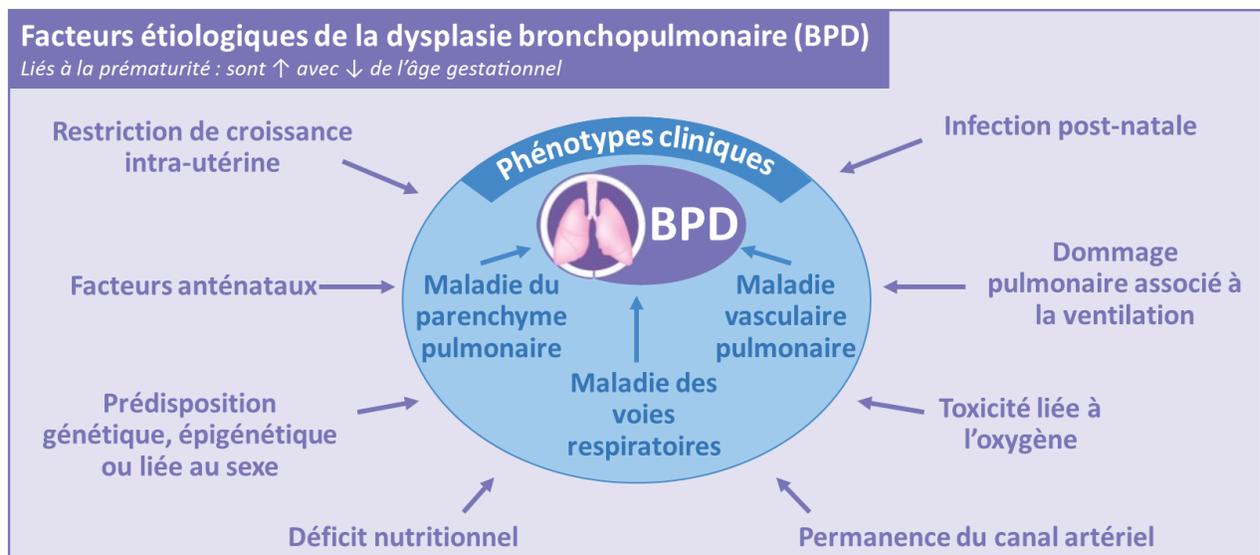


Figure 1.2. Étiologie multifactorielle de la dysplasie bronchopulmonaire

1.1.4 Vue d'ensemble des conséquences à long terme

La plupart des jeunes adultes nés prématurément sont considérés comme n'ayant pas de séquelles importantes de leur naissance prématurée, c'est-à-dire que la majorité d'entre eux ne recevront pas de diagnostic de maladie chronique ou d'handicap lié à leur prématurité. Cependant, les études démontrent tout de même qu'une part significative de ces individus avait un risque plus élevé que leurs pairs nés à terme de souffrir d'anomalies neurologiques ou comportementales, de limitations fonctionnelles au niveau cardiopulmonaire, d'hypertension artérielle ou de syndrome métabolique (Raju et al., 2017).

Parmi les atteintes neurodéveloppementales, une des plus prévalentes est la paralysie cérébrale qui affecte 6.4 à 10% des bébés de 18-21 mois d'âge corrigé nés à moins de 29 semaines de gestation (Synnes et al., 2019). La paralysie cérébrale peut être causée par diverses atteintes non progressives du système nerveux central dans la période foetale ou néonatale et se traduit en des limitations fonctionnelles dans l'utilisation des membres et de la posture (Rosenbaum et al., 2007). Ces limitations peuvent exercer des influences à divers degrés sur la qualité de vie et sur la capacité à pratiquer des activités physiques.

Il est important de noter également que des études épidémiologiques ont décelé un risque de mortalité à l'âge de jeune adulte plus élevé d'environ 1.2 à 1.6 fois chez les individus nés prématurément comparés aux gens nés à terme, pour toutes causes de mortalité confondues (Crump, 2020). Une étude récente de plus de 6 millions d'individus nés entre 1967 et 2002 en Suède, Norvège, Danemark et Finlande a également rapporté un risque de mortalité à l'âge adulte plus élevé de 40% chez les participants nés <34 semaines versus ceux nés à terme (Risnes et al., 2021). Dans cette étude, des analyses plus poussées des causes de mortalité dans ces populations suggèrent une implication importante des maladies cardiovasculaires, du diabète et des maladies respiratoires chroniques. Également, une étude suédoise met en lumière un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque chez les adultes nés très prématurément (22-27 semaines) de 4.72 (IC à 95% 2.11 à 10.52) comparé aux gens nés à terme (Crump et al., 2021). L'importance des atteintes cardiopulmonaires décrites ci-haut chez les adultes nés très prématurément (Bates et al., 2020) justifie que la santé cardiopulmonaire dans cette population soit le point central cette thèse.

1.2 Conséquences cardiopulmonaires à long terme de la prématurité

1.2.1 Tension artérielle

Une méta-analyse publiée dans *Pediatrics* a réuni les résultats de 27 études publiées avant octobre 2011 portant sur des variables liées au syndrome métabolique (pression artérielle, IMC, glycémie, profil lipidique, etc.) chez des adultes nés prématurément (n = 17 030, AG <37 semaines, AG moyen 32.1 semaines) âgés de 18 ans et plus (moyenne 19.6 ans; étendue 18-45 ans) et de contrôles nés à terme (AG 37-42 semaines) (Parkinson et al., 2013). Dans les 13 études ayant mesuré les pressions systoliques et diastoliques, la méta-analyse a révélé respectivement des valeurs plus élevées en moyenne de 4.2 (IC à 95% 2.8 à 5.7) et 2.6 (IC à 95% 1.2 à 4.0) mmHg chez les sujets nés prématurément (n=1856) en comparaison aux sujets nés à terme (n=13 920). L'âge moyen des participants ces 13 études analysées était de 37 ans. En séparant selon le sexe des participants, ils ont observé que l'écart de pression artérielle était plus prononcé chez les femmes que chez les hommes. De plus, bien que des valeurs de pression artérielle mesurées sur 24h (MAPA, mesure ambulatoire de pression artérielle) ne furent rapportées que dans 3 études, les valeurs de pression systolique sur 24h étaient en moyenne plus élevées de 3.1 (IC à 95% 0.3 à 6.0) mmHg chez les sujets prématurés (n=274) en comparaison à ceux nés à terme (n=158) à un âge moyen de 21.1 ans. Considérant ceci, Andraweera et al. ont voulu établir l'effet global de la naissance prématurée sur la pression artérielle non seulement à l'âge adulte, mais également dans l'enfance : en analysant 31 études, dont plus de la moitié portaient sur des enfants, les pressions artérielles systoliques et diastoliques étaient respectivement 3.3 (IC à 95% 2.1 à 4.4) et 1.3 (IC à 95% 0.6 à 2.0) mmHg plus élevées chez les sujets prématurés que chez ceux nés à terme, suggérant un mécanisme d'élévation de la pression commençant potentiellement dès l'enfance (Andraweera et al., 2020).

Il est intéressant cependant de se concentrer sur la population adulte, afin de mieux apprécier si la hausse de pression artérielle se maintient à long terme. Dans cette population, une méta-analyse plus récente, incluant des études publiées jusqu'en mars 2018 portant sur des sujets d'âge moyen de 19.5 ± 5.5 (étendue de 18 à 58 ans) et d'AG moyen de 30.4 ± 3.4 semaines, a identifié 20 et 6 études rapportant des valeurs de pression artérielle mesurées respectivement

en clinique (16 520 sujets prématurés et 291 446 contrôles) et via MAPA (569 sujets prématurés et 458 contrôles) chez des individus nés avant 37 semaines de gestation et contrôles nés à terme (Markopoulou et al., 2019). Des ces études l'élévation moyenne de pression artérielle chez le sujet prématuré en comparaison au sujet contrôle était de 4.2 (IC à 95% 3.0 à 5.5) mmHg en clinique et 4.6 (IC à 95% 2.0 à 7.2) mmHg au MAPA pour la pression systolique et de 2.3 (IC à 95% 1.2 à 3.3) mmHg en clinique et 1.7 (IC à 95% 0.9 à 2.5) mmHg au MAPA pour la pression diastolique. Récemment, une vaste cohorte suédoise dont les participants étaient nés entre 1973 et 2014 a mis en lumière un risque de développer de l'hypertension artérielle plus élevé de 2.5 (IC à 95% 1.8 à 3.3) fois chez les jeunes adultes (18-29 ans) nés très prématurément (22-27 semaines de gestation) comparativement à leurs pairs nés à terme (Crump et al., 2020).

Enfin, la naissance prématurée a aussi un effet à long terme sur le risque de complications hypertensives de la grossesse : une étude populationnelle québécoise rapporte un risque plus élevé d'hypertension gestationnelle (OR 1.6 IC à 95% 1.1 à 2.3) et de prééclampsie ou éclampsie (OR 1.8; IC à 95% 1.2 à 2.7) chez les femmes nées <32 semaines de gestation (n = 554) que chez les femmes nées à terme (n = 16714) entre 1976-1995 (Boivin et al., 2012).

1.2.2 Structure et fonction cardiaques

Plusieurs études explorent la structure et fonction du cœur dans la population née très prématurément sous l'hypothèse d'un remodelage cardiaque qui serait causé par les conditions délétères associées à la naissance prématurée (Telles et al., 2020). Cette hypothèse est corroborée par l'étude de modèles animaux de prématurité et d'exposition néonatale à l'oxygène chez la brebis et le rat qui montrent des altérations de la structure du muscle cardiaque, dont une fibrose et une hypertrophie affectant la fonction (Bensley et al., 2010; Bertagnolli et al., 2014). En outre, les risques accrus de mortalité par cause cardiovasculaire et d'hypertension artérielle dans cette population motivent l'attention qui est portée à la structure et fonction du muscle cardiaque chez ces individus. La majorité de ces investigations est effectuée à l'aide de données d'échocardiographies, et certaines par imagerie par résonance magnétique, qui permettent de visualiser la géométrie cardiaque (volumes des ventricules droit et gauche, épaisseur des parois) ainsi que plusieurs paramètres fonctionnels tels le débit cardiaque, le volume d'éjection, la

fraction d'éjection, la contractilité, le volume télédiastolique, le ratio E/A et la déformation longitudinale (marqueurs de fonction diastolique et systolique, respectivement, du ventricule gauche).

1.2.2.1 Conséquences structurelles

Une revue de la littérature publiée récemment détaille les résultats des principales études d'échocardiographie conduites chez de jeunes adultes nés très prématurément (Greer et al., 2021). De façon générale, les cavités des deux ventricules cardiaques seraient plus petites chez ces individus que chez les sujets nés à terme. La masse du ventricule indexée pour la masse ou la surface corporelle est diminuée dans certaines études en comparaison aux sujets contrôles alors qu'elle est augmentée ou inchangée dans d'autres. Par exemple, dans une étude de jeunes adultes nés en moyenne à <28 semaines de gestation en Nouvelle-Zélande en 1986, la masse du ventricule gauche indexée pour la surface corporelle était de 89.7 ± 19.3 contre 95.0 ± 22.3 g/m² chez les contrôles ($P = 0.03$) (Harris, Bray, et al., 2020), alors qu'une étude canadienne dans une population similaire (<30 semaines de gestation) n'a pas identifié de différence pour ce paramètre (respectivement 61.5 ± 11.6 et 63.1 ± 12.3 g/m²; $P = 0.63$) (Flahault et al., 2021). Au contraire, une étude britannique identifie plutôt une masse ventriculaire gauche augmentée chez les anciens prématurés en comparaison aux sujets nés à terme (respectivement 69.1 ± 13.5 et 63.7 ± 14.7 g/m²; $P = 0.015$) (Huckstep et al., 2018). Les participants nés prématurément de cette dernière étude étaient cependant nés à un âge moyen de 32.8 semaines de gestation et seuls 8% de mères avaient eu des troubles hypertensifs de la grossesse (comparé à 25 et 22% dans les études néozélandaise et canadienne) ce qui pourrait expliquer des différences dans les mécanismes de remodelage cardiaque. Une autre étude de la même équipe avait également identifié précédemment une masse ventriculaire gauche augmentée chez d'anciens prématurés nés à 30.3 semaines de gestation en moyenne (66.5 ± 10.9 contre 55.4 ± 11.4 g/m²; $P < 0.001$) (Lewandowski, Augustine, et al., 2013). Cependant, dans cette cohorte les anciens prématurés avaient un profil cardiométabolique défavorable incluant une tension artérielle, lipides, glucose et insuline plus élevés que le groupe des individus nés à terme. Ces paramètres, notamment l'hypertension artérielle, peuvent jouer un rôle dans le remodelage cardiaque à l'âge adulte et le cœur des anciens prématurés pourrait y être particulièrement vulnérable (Mohamed et al., 2021).

1.2.2.2 Conséquences fonctionnelles.

Entre autres, la taille des cavités ventriculaires ainsi que leur masse musculaire vont influencer la fonction cardiaque. L'échocardiographie et l'imagerie par résonance magnétique sont toutes deux des modalités d'imagerie évaluant les paramètres fonctionnels du cœur.

On s'intéressera surtout à la fonction du cœur gauche, responsable de la circulation systémique. Le **Tableau 1.1** résume les résultats de différentes études évaluant les paramètres fonctionnels du cœur gauche d'anciens prématurés via échocardiographie ou imagerie par résonance magnétique et les comparant à ceux de sujets contrôles nés à terme (Flahault et al., 2021; Goss et al., 2020; Harris, Bray, et al., 2020; Huckstep et al., 2018; Kowalski et al., 2016; Lewandowski, Augustine, et al., 2013; Lewandowski et al., 2021). Brièvement, on observe un volume d'éjection diminué dans la plupart des études, même lorsqu'indexé pour la surface corporelle, une fraction d'éjection préservée, un volume télédiastolique indexé diminué et un ratio E/A diminué.

On y observe aussi des différences au niveau de la déformation longitudinale. Des valeurs plus basses de déformation longitudinale, en comparaison à celles de la population générale, sont rapportées chez les patients avec cardiomyopathie hypertrophique et dans certaines études sur les adaptations cardiaques physiologiques des athlètes de haut niveau (Starekova et al., 2020). En outre, chez les patients en insuffisance cardiaque, une valeur absolue de déformation longitudinale plus basse est associée à une mortalité plus élevée (Park et al., 2018). Chez les sujets nés prématurément, tel que présenté au **Tableau 1.1**, la déformation longitudinale est diminuée dans les trois études du groupe britannique (Huckstep et al., 2018; Lewandowski, Augustine, et al., 2013; Lewandowski et al., 2021), est augmentée dans l'étude du groupe américain (Goss et al., 2020) alors qu'aucune différence n'est observée par l'équipe canadienne (Flahault et al., 2021). Cependant, avec une déformation longitudinale de 12.7% en moyenne, les sujets contrôles dans l'étude américaine pourraient ne pas être représentatifs de la population générale; en effet, l'analyse de 24 études regroupant plus de 2500 sujets adultes rapporte une déformation longitudinale moyenne de -19.7% (IC à 95% -20.4% à -18.9%) (Yingchoncharoen et al., 2013), similaire à ce qui est trouvé pour les sujets nés à terme des autres études citées ci-haut.

Tableau 1.1 Résultats d'études évaluant la fonction cardiaque de jeunes adultes nés prématurément

Premier auteur, année, méthode d'imagerie	Âge (années)	Poids de naissance (g)	Âge gestationnel (semaines)	Pression artérielle systolique (mmHg)	Pression artérielle diastolique (mmHg)	Volume d'éjection indexé (mL/m ²)	Fraction d'éjection (%)	Volume télédiastolique indexé (mL/m ²)	ratio E/A	Déformation longitudinale (%)
Lewandowski, 2013, IRM										
Préma (n = 102)	25.1	1297	30.3	121.3↑	73↑	46.6↓	64.5	72.2↓		-14.8↓
Terme (n = 102)	25	3460	39.6	112.9	68.8	51.3	64.1	80.2		-17.9
Valeur-P	NS			<0.001	<0.001	<0.001	NS	<0.001		<0.001
Kowalski, 2016, Écho										
Préma (n = 109)	17.9	896	25.7	131	71↑		67	61↓		
Terme (n = 81)	18.1	3398	39.1	127	68		66	67		
Valeur-P	0.13			0.15	0.008		0.09	<.001		
Huckstep, 2018, Écho										
Préma (n = 47)	22.7	1916	32.8	119	71	29.6	63.1		1.52↓	-19.7↓
Terme (n = 54)	23.6	3390	39.5	119	69	32.2	63.4		1.75	-20.6
Valeur-P	NS			NS	0.058	0.173	NS		0.013	0.038
Goss, 2020, IRM										
Préma (n = 38)	26.5	1187	29	116	73	48↓	59.8	80↓		-14.2↑
Terme (n = 52)	25.4	NR	NR	114	70	54	58.7	92		-12.7
Valeur-P	0.02			NS	NS	0.004	NS	<.001		0.04
Harris, 2020, Écho										
Préma (n = 228)	28.4	1135	29.3	121.6↑	75.8	37.2↓	64	58.3↓		
Terme (n = 100)	28.3	3372	NR	117.6	74	40.1	64	62.4		
Valeur-P	NS			0.046	0.152	0.0059	NS	0.002		
Lewandowski, 2021, IRM										
Préma (n = 47)	22.7	1916	32.8	119	71	44.2↓	61.3	72.0↓		-15.4↓
Terme (n = 54)	23.6	3390	NR	119	69	54.8	62.3	88.2		-18.8
Valeur-P	NS			NS	0.058	<0.001	NS	<0.001		<0.001
Flahault, 2021, Écho										
Préma (n = 86)	23.3	963	27.2	119	72↑	36	56.8	56.3↓	1.73	-21.3
Terme (n = 85)	23.2	3373	39.6	116	68	37.6	56.8	61.8	1.8	-21.1
Valeur-P	NS			0.097	0.002	0.16	NS	0.045	NS	NS

Préma : participants nés prématurément, Terme : participants nés à terme, IRM : imagerie par résonance magnétique, Écho : échocardiographie, ↑ : significativement augmenté par rapport aux sujets nés à terme ($P < 0.05$), ↓ : significativement diminué par rapport aux sujets nés à terme ($P < 0.05$), NR : non rapporté, NS : non significatif.

Enfin, le cœur droit, ayant pour rôle de pomper le sang vers les poumons, joue un rôle de second plan dans les mécanismes de maladies cardiovasculaires telle l'hypertension artérielle systémique. Pour des raisons pragmatiques et de priorisation, les travaux de la présente thèse se consacrent au ventricule gauche et à l'arbre vasculaire systémique. Nous reconnaissons toutefois que des altérations fonctionnelles sont présentes au niveau de ventricule droit chez les anciens prématurés (Dartora et al., 2021; Goss et al., 2020; Lewandowski, Bradlow, et al., 2013). De telles altérations peuvent avoir des implications dans un contexte d'hypertension pulmonaire, une maladie plus répandue chez les anciens prématurés que dans la population générale (Naumburg et Söderström, 2019). Ces études ne rapportent pas d'hypertrophie du ventricule droit pouvant altérer la dynamique du ventricule gauche.

1.2.3 Système vasculaire

Le système vasculaire fait le pont entre le cœur et les organes périphériques. Plusieurs de ses caractéristiques à divers niveaux, de l'élasticité des artères de haut calibre à la fonction des cellules endothéliales, en passant par la densité des microvaisseaux au niveau capillaire, peuvent nous informer sur la santé cardiovasculaire et le risque de maladies chroniques chez un individu.

1.2.3.1 Artères de haut calibre

Les artères sont conçues pour recevoir le sang à des pressions élevées en provenance du cœur afin de le conduire aux organes. On voudra d'une part évaluer leur géométrie, c'est-à-dire leur épaisseur et leur taille relative au reste du corps à divers endroits dans l'arbre vasculaire, ainsi que leur fonction qui est grandement tributaire de leur élasticité et de leur rigidité. L'élasticité fait référence à la capacité de l'artère à reprendre sa forme en un endroit précis après la déformation engendrée par la hausse de pression lors du cycle cardiaque : on l'estime en calculant la déformation artérielle (**Équation 1**).

Équation 1. Calcul de la déformation artérielle

$$\text{déformation artérielle} = \frac{\text{diamètre artériel systolique} - \text{diamètre artériel diastolique}}{\text{diamètre artériel diastolique}}$$

La rigidité est plutôt une caractéristique qui s'applique à l'artère en son entièreté. Les principales artères évaluées sont l'aorte ascendante et descendante, l'aorte abdominale, l'artère carotide commune, l'artère brachiale et l'artère fémorale.

Le diamètre de l'artère, l'épaisseur de sa paroi, l'épaisseur intima-média et son élasticité peuvent être évalués via échographie. L'épaisseur intima-média est un marqueur d'athérosclérose associé à un plus haut risque cardiovasculaire (Lorenz et al., 2007). La rigidité de l'artère est estimée grâce à deux indices : la vitesse de l'onde de pouls (PWV, *pulse wave velocity*) et l'indice d'augmentation (AI_{75} , *Augmentation Index adjusted to 75 bpm*). Plus les artères sont rigides, plus la vitesse de l'onde de pouls sera élevée. L' AI_{75} estime la rigidité de l'artère en évaluant la contribution de la réflexion de l'onde de pouls à la pression artérielle systémique. Ce paramètre est obtenu via l'analyse de l'onde de pouls (PWA, *pulse wave analysis*) qui est considérée plus facile à obtenir que la vitesse de l'onde de pouls et qui estime la rigidité artérielle aussi bien que cette dernière (Doupis et al., 2016).

Chez le jeune adulte né très prématurément, le diamètre de l'aorte ascendante est généralement plus petit, et ce, même lorsqu'on le corrige pour la taille (Boardman et al., 2016; Flahault, Fernandes, et al., 2020; Kowalski et al., 2018). Flahault et al. ont toutefois noté que cette altération n'avait pas d'effet sur les propriétés élastiques de l'artère puisque la déformation artérielle n'était pas différente entre les groupes (Flahault, Fernandes, et al., 2020). La majorité des études n'identifie pas de différences de diamètre pour les artères carotides et brachiales. Pour ces dernières, des altérations sont plutôt retrouvées au niveau de la rigidité artérielle ou de l'élasticité, telles qu'illustrées dans le **Tableau 1.2** (Boardman et al., 2016; Flahault, Oliveira Fernandes, et al., 2020; Kowalski et al., 2016).

Tableau 1.2 Résultats d'études évaluant la fonction artérielle de jeunes adultes nés prématurément

Premier auteur, année	Âge (années)	Poids de naissance (g)	Âge gestationnel (semaines)	Indice de masse corporelle (kg/m ²)	Pression artérielle systolique (mmHg)	Pression artérielle diastolique (mmHg)	PWV carotide-fémorale (m/s)	AI ₇₅ (%)	Déformation carotidienne (%)	Déformation brachiale (%)
Boardman, 2016										
Préma (n = 102)	25.1	1297	30.3	24.9↑	121.3↑	73↑	5.8↑	6.9↑	4.6↓*	1.1*
Terme (n = 102)	25	3460	39.6	22.9	112.9	68.8	5.5	-4.0	5.6*	1.2*
Valeur-P	NS			0.003	<0.001	<0.001	<0.01	<0.001	<0.001	0.12
Kowalski, 2016										
Préma (n = 109)	17.9	896	25.7	23.3	131	71↑	5.6	9.8		
Terme (n = 81)	18.1	3398	39.1	23.0	127	68	5.7	8.7		
Valeur-P	0.13			NS	0.15	0.008	NS	NS		
Flahault, 2021										
Préma (n = 86)	23.3	963	27.2	22.4↓	119	72↑	5.3	6.8	12.5↓	10.3↓
Terme (n = 85)	23.2	3373	39.6	23.9	116	68	5.6	4.0	15.4	13.4
Valeur-P	NS			0.023	0.097	0.002	0.069	0.078	<0.0001	<0.0001

*Déformation multipliée par la pression pulsée (mmHg⁻¹10³), Préma : participants nés prématurément, Terme : participants nés à terme, ↑ : significativement augmenté par rapport aux sujets nés à terme ($P < 0.05$), ↓ : significativement diminué par rapport aux sujets nés à terme ($P < 0.05$), NS : non significatif, PWV : vitesse de l'onde de pouls, AI₇₅ : indice d'augmentation.

Une méta-analyse des risques métaboliques associés à la naissance prématurée n'identifie pas d'augmentation de l'épaisseur intima-média chez les anciens prématurés (Markopoulou et al., 2019). Deux études montrent cependant chez les anciens prématurés une épaisseur intima-média plus élevée au niveau de la carotide lorsqu'elle est exprimée en pourcentage du diamètre carotidien (Flahault, Oliveira Fernandes, et al., 2020; Hovi et al., 2011). Cette modification structurelle pourrait donc être une forme de remodelage en réponse aux conditions délétères associées à la naissance prématurée plutôt qu'un indice d'athérosclérose. Les conséquences à long terme de ce remodelage sur la santé cardiovasculaire ne sont pas connues.

1.2.3.2 Artères de petit calibre et artéioles

Il faut distinguer les artères dites de gros calibre – telles l'aorte, l'artère carotide, l'artère brachiale et l'artère fémorale – de celles de petit calibre, dites artères « de résistance ». Ces dernières, dont font partie les artères de moins de 0.2 mm et les artéioles (40 à 110 μm), connectent les artères

de gros calibre aux lits capillaires. Les artères de résistance jouent un rôle dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle puisqu'elles sont responsables de la majorité de la résistance périphérique (Laurent et Boutouyrie, 2015). Une augmentation du ratio de l'épaisseur de la média en fonction de la lumière des vaisseaux (ratio média-lumière) dans une biopsie de tissu sous-cutané glutéal constitue une altération précoce observée dans le développement de l'hypertension artérielle (Park et Schiffrin, 2001). En outre, ces altérations seraient en partie réversibles à la suite d'un traitement antihypertenseur (Rizzoni et al., 2005).

1.2.3.3 Microvasculature

La structure et la fonction vasculaire au niveau des lits capillaires sont affectées par celles des artères de résistance situées en amont. En effet, un remodelage de ces dernières diminue leur capacité à s'adapter aux changements de pression artérielle systémique et à bien réguler le débit en aval ce qui peut entraîner des dommages aux lits capillaires (Rizzoni et al., 2017). Une raréfaction au niveau capillaire est observée dans l'hypertension artérielle et est considérée à la fois comme une conséquence et comme un facteur contribuant à cette hypertension (Levy et al., 2001). La densité capillaire est mesurée chez l'être humain via capillaroscopie vidéo au niveau du derme. Cette méthode permet de visualiser les capillaires à la surface de la peau avant et après une occlusion veineuse, ce qui permet de quantifier la densité capillaire fonctionnelle et structurelle (Shore, 2000). La densité capillaire fonctionnelle, ou basale, est celle qui est mesurée au repos alors que la densité observée après occlusion du retour veineux permet de mettre en lumière les structures pouvant être recrutées au besoin, soit la densité structurelle ou maximale. La raréfaction observée dans l'hypertension artérielle serait à la fois fonctionnelle et structurelle (Serné et al., 2001). Comme c'est le cas pour les altérations observées au niveau des artères de petit calibre, certains traitements antihypertenseurs peuvent renverser cette raréfaction (Debbabi et al., 2010).

Compte tenu des altérations observées au niveau des capillaires dans l'hypertension artérielle et du risque plus élevé d'hypertension artérielle chez les adultes nés prématurément, des études ont exploré le lien entre la prématurité et la densité capillaire. Une première série d'observations faites en période néonatale est ici présentée. Il est toutefois important de noter que plusieurs études rapportent des observations chez des sujets avec petit poids de naissance sans distinguer

l'effet de la prématurité. En effet un petit poids de naissance (classiquement <2.5 kg) peut résulter de la prématurité ou d'une restriction de croissance intra-utérine chez un enfant né à terme. D'Souza et al. rapportent une augmentation de la densité capillaire à la naissance dans un groupe de 44 nouveau-nés avec un faible poids de naissance (<2.5 kg), dont 33 prématurés, comparés à 71 nouveau-nés nés à terme. Par ailleurs, à l'âge corrigé équivalent à 40 semaines de gestation, des nouveau-nés prématurés voient leurs densités capillaires fonctionnelle et structurale diminuées par rapport à celles observées à la naissance et cette baisse est corrélée avec une hausse de la tension artérielle (Raghuraman et al., 2020). Dans cette étude, bien que l'oxygénothérapie soit associée à une hausse plus marquée de la tension artérielle, elle n'est pas associée à une raréfaction capillaire plus importante. Les auteurs suggèrent que des altérations microvasculaires causées par le stress oxydatif lié à l'oxygénothérapie pourraient affecter la tension artérielle sans être reflétées au niveau de la densité capillaire à ce stade de la vie. Un remodelage capillaire survient donc après la naissance en réponse aux expositions périnatales et pourrait être exacerbé chez le prématuré par l'immatrité du système capillaire qui est encore en période de développement à la naissance (Goloba et al., 2019). En conclusion, et en tenant compte des observations rapportées jusqu'à maintenant, il existe dès la période néonatale des altérations au niveau de la densité capillaire chez le nouveau-né né prématurément lorsqu'on le compare à un nouveau-né né à terme. Cependant ces études demeurent sur un faible effectif, avec une vaste fourchette d'âges gestationnels à la naissance, ou bien regroupent pour les analyses des enfants avec restriction de croissance intra-utérine (mais nés à terme ou près du terme) et des enfants nés prématurément. Les facteurs influençant le développement capillaire dans ces deux populations pouvant différer, l'impact exact de la naissance prématurée sur le développement capillaire et la densité du lit capillaire demeure à préciser.

Plus tard dans le développement, soit dès l'enfance, les études se contredisent quant à l'effet de la prématurité sur la densité capillaire, l'une n'observant aucune différence de densité capillaire chez les participants à petit poids de naissance (<2 kg, n = 34 : 19 nés avec un poids de naissance approprié pour l'âge gestationnel à 31.9 semaines de gestion en moyenne et 15 avec un retard de croissance intra-utérin nés à 35.2 semaines de gestion en moyenne) (Irving et al., 2004), alors qu'une autre a observé une densité capillaire diminuée chez des enfants de 7-12 ans nés à 30

semaines de gestation ou moins (Bonamy et al., 2007). Dans les deux études, la tension artérielle ne corrélait pas avec la densité capillaire. Il est possible que l'absence d'effet du petit poids de naissance dans la première étude soit due à un âge gestationnel plus élevé que dans la seconde étude (33.4 contre 29 semaines). Comme mentionné précédemment, les conditions périnatales associées à la prématurité auraient un impact plus important sur la microvasculature que le poids de naissance pris indépendamment. Cette théorie est appuyée par les données disponibles quant à la densité capillaire d'adultes nés très prématurément en moyenne à 30,5 semaines de gestation et âgés de 26 ans (Lewandowski et al., 2015). En comparaison avec des sujets adultes contrôles nés à terme, les participants nés très prématurément avaient des valeurs plus basses de densités capillaires fonctionnelles (terme et prématuré, respectivement : 105.2 ± 10.6 et 93.5 ± 10.6 capillaires/mm²) et structurelles (115.9 ± 11.8 et 101.8 ± 12.7 capillaires/mm²). Cette étude avait identifié un effet médiateur de la densité capillaire dans la relation entre les marqueurs angiogéniques sériques endogline soluble et sFLT-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase-1*) et la tension artérielle.

1.2.3.4 Marqueurs d'angiogénèse

Bien que la densité capillaire puisse être un reflet de la structure et fonction de la microvasculature, on ne peut présumer qu'elle en est le portrait complet. La formation des nouveaux vaisseaux est particulièrement importante au cours du développement, mais demeure déterminante tout au long de la vie en permettant la réparation de tissus lésés, la vascularisation de zones moins perfusées ou même la croissance de tumeurs. Ainsi, davantage d'information quant aux facteurs influençant le remodelage et la formation de nouveaux microvaisseaux peut être obtenue via ce que l'on nomme les marqueurs angiogéniques.

Les marqueurs angiogéniques sanguins sont des molécules détectables dans le sang qui sont connues pour leur rôle dans le développement, le maintien et la réponse des microvaisseaux à diverses situations physiologiques ou pathologiques. Un marqueur est dit « vasculogénique » lorsqu'il promeut la formation *de novo* de vaisseaux sanguins dans le cadre de l'embryogenèse alors que l'on utilise le terme « angiogénique » en référence à la formation de nouveaux vaisseaux à partir d'un réseau existant. L'un des marqueurs angiogéniques les plus importants est le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ou VEGF (*Vascular endothelial growth factor*). Comme

son nom l'indique, ce facteur de croissance agit sur les cellules endothéliales en stimulant leur prolifération et leur migration. Son importance dans l'homéostasie cardiovasculaire est soulignée par le développement d'une hypertension artérielle proportionnelle au traitement anti-VEGF chez des patients atteints de cancer (Versmissen et al., 2019). Le marqueur sFLT-1 est la forme soluble, donc détectable dans le sang, du récepteur 1 du VEGF (VEGFR1). Cette forme soluble aurait un effet anti-angiogénique en séquestrant le VEGF de façon étroitement régulée afin de prévenir la formation d'anomalies d'angiogenèse (Shibuya, 2013).

Comme le sFLT-1, l'endogline soluble (sEng, *soluble Endoglin*) est la version soluble d'un récepteur pour des molécules ayant un rôle dans l'homéostasie des vaisseaux. Dans le cas de l'endogline, elle agit comme un médiateur dans la santé cardiovasculaire via son rôle de récepteur de la grande famille des TGF-bêta (Kapur et al., 2013). Sa version soluble agit plutôt comme un antagoniste du récepteur et est donc généralement associée à des processus anti-angiogéniques. Par exemple, les niveaux sériques d'endogline soluble sont corrélés avec la sévérité de la prééclampsie, les effets anti-angiogénique de celle-ci contribuant à une perméabilité vasculaire accrue et à l'hypertension artérielle (Venkatesha et al., 2006). Également, l'endogline soluble est directement corrélée avec la tension systolique chez des patients hypertendus (Blázquez-Medela et al., 2010).

Une étude a évalué les marqueurs angiogéniques circulants chez 30 jeunes adultes nés prématurément en comparaison avec 60 sujets contrôles nés à terme, n'identifiant pas de différence pour le taux de VEGF (respectivement 139.5 ± 71.3 et 148.5 ± 65.9 , $P = 0.36$), mais une hausse pour l'endogline soluble (5.64 ± 1.03 et 4.06 ± 0.85 , $P < 0.001$) et le sFLT-1 (88.1 ± 19.0 et 73.0 ± 15.3 , $P < 0.001$) (Lewandowski et al., 2015). Ils ont également identifié une association entre la tension artérielle ambulatoire systolique sur 24h et les taux d'endogline soluble ($B = 3.48$ ng/mL par mmHg, $P = 0.007$) et de sFLT-1 ($B = 0.10$ pg/mL par mmHg, $P = 0.005$).

1.2.4 Structure et fonction pulmonaires

Les conditions délétères associées à la prématurité, entre autres l'hyperoxie et les infections, surviennent alors que les poumons sont à la fin du stade canaliculaire et au début du stade sacculaire de leur développement. Ainsi, ces conditions ainsi que le contexte périnatal peuvent

affecter la structure et fonction pulmonaire dans l'immédiat, tel qu'illustré par les besoins accrus en oxygène dans la dysplasie bronchopulmonaire, mais aussi à long terme.

1.2.4.1 Conséquences structurelles

Au niveau structurel, les études histologiques de poumons de modèles animaux exposés à l'hyperoxie en période néonatale montrent une diminution du nombre d'alvéoles (Ratner et al., 2009). Chez l'humain, l'imagerie radiologique permet d'évaluer l'architecture pulmonaire et de noter la présence d'anomalies. Trois études d'imageries chez de jeunes adultes nés prématurément identifient des anomalies telles de la fibrose, de l'emphysème et un phénomène de « air trapping » (Aukland et al., 2009; Wong et al., 2011; Wong et al., 2008). Plus récemment, une méthode d'imagerie pulmonaire fonctionnelle a été utilisée pour identifier ce phénomène de « air trapping » chez des adolescents de 13-16 ans atteints de dysplasie bronchopulmonaire (Vanhaverbeke et al., 2021).

1.2.4.2 Conséquences fonctionnelles

La spirométrie est un test permettant d'évaluer la fonction respiratoire via plusieurs variables : la capacité vitale forcée (CVF ou FVC, *forced vital capacity*) représente le volume d'air expiré lorsqu'à la suite d'une grande inspiration on demande au participant de vider rapidement et complètement ses poumons, le volume expiratoire maximal seconde (VEMS ou FEV₁, *forced expiratory volume in one second*) est le volume expiré par le patient en une seconde lors d'une expiration rapide et forcée (Miller et al., 2005). Un rapport FEV₁/FVC est aussi calculé et peut informer le clinicien ou chercheur de la présence d'un phénomène obstructif. Ces résultats sont rapportés sous forme de score-Z selon une population de référence de même âge, sexe et taille ou en pourcentage de la valeur prédite.

Une revue systématique et méta-analyse récente des valeurs de FEV₁ prédits en pourcentage (%FEV₁) chez les enfants et adultes nés prématurément avec ou sans dysplasie bronchopulmonaire permet de brosser un portrait global de la situation (Kotecha et al., 2022). Cette analyse incluant un total de 7094 individus nés prématurément et 17 700 sujets contrôles nés à terme a identifié un %FEV₁ inférieur de 9.2% chez ces premiers en comparaison aux sujets contrôles. En isolant les sujets nés prématurément sans dysplasie bronchopulmonaire ce

pourcentage diminuait à 5.8% alors que les individus avec dysplasie bronchopulmonaire avaient un %FEV1 environ 16% en deçà de celui des sujets contrôles.

La majorité des individus étudiés dans cette méta-analyse était des enfants, mais plusieurs études corroborent qu'une limitation au niveau respiratoire perdure à l'âge adulte chez les sujets nés prématurément et qu'elle est exacerbée par la présence de dysplasie bronchopulmonaire (Doyle et al., 2006) (Caskey et al., 2016) (Gough et al., 2014) (Bårdsen et al., 2022) (Vollsæter et al., 2015) (Gibson et al., 2014). Un FEV1/FVC diminué est souvent présent, signe d'un syndrome obstructif tel ce qu'on observe dans l'asthme ou dans la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Cependant, ce syndrome obstructif diffèrerait de l'asthme, notamment 27% des sujets ayant la dysplasie bronchopulmonaire contre seulement 4,6% des asthmatiques avaient un ratio FEV₁/FVC sous la limite inférieure de la normale (≤ -1.64 score-Z) au moment de l'évaluation (Um-Bergström et al., 2019). Ainsi, l'obstruction des individus avec BPD serait plus fixe et due davantage à des atteintes structurelles qu'au bronchospasme observé en asthme, ce qui explique également le faible pouvoir de réversibilité qu'on les bronchodilatateurs sur cette obstruction (Mallecke et al., 2018). De plus, il est intéressant de noter qu'une diminution de la fonction respiratoire (FEV₇₅ sous le 5^e centile) est corrélée dans cette population avec une diminution de la distance de course lors d'un test de capacité à l'exercice et d'une diminution du nombre rapporté d'heures d'exercice par semaine (Harris, Lunt, et al., 2020).

1.2.4.3 Symptômes respiratoires

Outre la capacité pulmonaire fonctionnelle qui compare le participant à la population générale, il importe d'explorer les symptômes respiratoires et les impacts concrets que ceux-ci peuvent avoir au jour le jour. Les jeunes adultes nés prématurément, spécialement ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire, rapportent plus de symptômes respiratoires tels des épisodes de respiration sifflante et d'essoufflement (Gough et al., 2014). De plus, une étude a rapporté un plus haut taux de symptômes respiratoires dans leur cohorte alors qu'aucune différence significative n'était observée dans les tests de fonction respiratoire (Narang et al., 2008). Enfin, la présence de tels symptômes pourrait affecter la qualité de vie liée à la santé chez les individus nés prématurément, ce qu'on discute plus en détail à la **section 1.3**.

1.3 Perception de la santé et prématurité

1.3.1 Qualité de vie liée à la santé et prématurité

Le concept de qualité de vie liée à la santé permet au chercheur et au clinicien d'explorer la perception qu'a un individu ou un groupe d'individus de leur santé mentale et physique au fil du temps, ce qui peut guider les pratiques en santé publique et en clinique (Centers for Disease Control and Prevention, 2021). L'évaluation de la qualité de vie liée à la santé incorpore souvent de multiples déterminants de la santé physique et mentale tels les risques et conditions de santé, le support social, la fonction, le statut socioéconomique, les ressources, etc. (Centers for Disease Control and Prevention, 2018). Bien que le concept de qualité de vie liée à la santé soit souvent utilisé de façon interchangeable avec celui d'état de santé (*health status*), ce dernier concept ne considère que le fonctionnement et la perception de la santé, sans explorer divers déterminants de la qualité de vie. Ainsi, il faut garder en tête lors de l'interprétation des outils évaluant l'état de santé qu'ils ne brossent pas un portrait global et représentatif de la qualité de vie liée à la santé de la personne ou du groupe étudié.

En général, la majorité des études ne démontre pas de différence dans la qualité de vie entre les individus nés prématurément et les contrôles nés à terme, bien que l'utilisation de différents questionnaires peut rendre la synthèse des écrits difficile (van der Pal et al., 2020). En effet, il existe plusieurs outils de mesure de l'état de santé et de la qualité de vie liée à la santé. L'état de santé des prématurés est souvent évalué via des questionnaires quantitatifs développés pour la population générale ou pour la population pédiatrique. Outre le *Health Utilities Index* (HUI) et le *Short-Form 36 Health Survey version 2* (SF-36) qui seront détaillés plus loin, les questionnaires *WHO Quality of Life instrument short edition* (WHOQoL-BREF) (Organization, 1996), *London Handicap Scale* (LHS) (Harwood et al., 1994), 15D (Alanne et al., 2015) et le *Child Health Questionnaire* (CHQ) (Landgraf et al., 1999) ont déjà été utilisés dans cette population. Certains chercheurs préfèrent parfois développer leur propre questionnaire (Ulrich et al., 2013). Enfin, la qualité de vie liée à la santé peut être explorée, entre autres, via des questions ouvertes,

entrevues ou groupes de discussion afin d'identifier des thèmes communs dans les réponses des participants.

1.3.2 Health Utilities Index 2 et 3 (HUI2/3)

Les questionnaires *Health Utilities Index* (HUI) 2 et 3 permettent d'évaluer l'état de santé et d'obtenir un score reflétant la qualité de vie liée à la santé. Le HUI2 utilise 6 classes d'attributs (sensation, mobilité, émotion, cognition, soins de soi, douleur) avec 3 à 5 niveaux par classe (24 000 états de santé possibles) et le HUI3, 8 classes d'attributs (vision, ouïe, parole, mobilité, dextérité, émotion, cognition et douleur) avec 5 ou 6 niveaux par classe (972 000 états de santé possibles) (Horsman et al., 2003). Les niveaux pour les attributs de HUI2 diffèrent de ceux de HUI3. Ainsi, pour des attributs du même nom, ce ne sont pas les mêmes aspects qui sont explorés dans chaque questionnaire. Les questionnaires sont disponibles en plusieurs versions selon si le questionnaire est complété par la personne dont on évalue l'état de santé ou si un proxy doit remplir le questionnaire à la place de la personne (personne trop jeune, atteinte de troubles neurocognitifs, inconsciente, etc.) et selon si le questionnaire est rempli directement par la personne ou le proxy (format de 15 questions) ou s'il est administré par un intervieweur (format de 40 questions) (Health Utilities Inc, 2018). Enfin, un score global de qualité de vie liée à la santé peut être calculé à partir des résultats et se situera entre 0 et 1 (où 0 = mort et 1 = santé parfaite) (Horsman et al., 2003).

Une étude néerlandaise, l'étude P.O.P.S. (*Project On Preterm and Small-for-gestational-age infants*), a évalué la qualité de vie liée à la santé chez de jeunes adultes nés en 1983 <32 semaines de gestation et/ou ayant un poids de naissance en deçà de 1500 g lorsqu'ils étaient âgés de 19 ans (n = 705), puis à l'âge de 28 ans (n = 314) (van Lunenburg et al., 2013). Ils ont obtenu des scores globaux de qualité de vie liée à la santé de 0.83 et 0.85 à 19 et 28 ans respectivement, lesquels n'étaient pas différents de ceux de la population générale. L'amélioration de 0.02 du score entre l'âge de 19 et de 28 ans était statistiquement significative, bien que cette différence ne soit pas pertinente cliniquement parlant. En utilisant les mêmes critères d'inclusion pour les participants nés prématurément, l'étude B.L.S. (*Bavarian Longitudinal Study*) dans la population sud-allemande née en 1985-1986 (âgée de 26 ans lors de l'étude) a trouvé que le score global

moyen issu du HUI3 de 260 adultes nés très prématurément (score = 0.86) était significativement inférieur ($P < 0.05$) à celui de 229 sujets contrôles nés à terme (score = 0.89) (Baumann et al., 2016). Les cohortes néerlandaise et allemande ont été comparées quant à leurs résultats de qualité de vie liée à la santé et les auteurs ont déterminé que les scores de qualité de vie plus bas dans la cohorte allemande étaient médiés par un quotient intellectuel (QI) plus bas dans celle-ci (88.4 contre 98.0, $P < 0.001$) qui découlerait de stratégies de traitement en néonatalogie différentes dans ces deux pays dans la période étudiée (les institutions néerlandaises n'amorçant alors le traitement que chez les nouveau-nés dont les chances de survies étaient jugées élevées) (Breeman et al., 2017).

Au Canada, Saigal *et al.* ont utilisé les questionnaires HUI2 et HUI3 dans une cohorte constituée de plus de 150 jeunes adultes avec un poids de naissance ≤ 1000 g nés entre 1977 et 1982 et de 137 sujets contrôles nés à terme. Lorsqu'ils ont utilisé le HUI2, au moment où les participants avaient un âge moyen de 23 ans, il n'y avait pas de différence dans les scores globaux entre les individus nés prématurément et les contrôles nés à terme (scores de 0.85 contre 0.88, respectivement), ni dans le groupe nés prématurément entre ceux avec versus sans atteintes neurosensorielles (score de 0.85 contre 0.85, respectivement) (Saigal et al., 2006). Ils ont cependant observé qu'une proportion plus petite de sujets nés prématurément que de sujets nés à terme avait répondu avoir une santé parfaite, c'est-à-dire n'avoir aucune limitation dans chacun des 6 attributs du questionnaire (respectivement 24% contre 46%). Davantage de différences entre les groupes sont observées lorsque le HUI3 est utilisé dans cette même cohorte aux âges de jeune adulte (22-26 ans) et à l'âge adulte (29-36 ans). Les auteurs identifient alors avec ce questionnaire des différences significatives ($P < .05$) entre les groupes dans les deux catégories d'âges pour les scores globaux, et ce même en retirant les individus avec atteintes neurosensorielles (prématuré contre terme : jeune adulte 0.83 contre 0.89, adulte 0.77 contre 0.85) (Saigal et al., 2016). Ainsi, dans cette cohorte, il semble que le HUI3, qui permet au participant de rapporter son état de santé en plus de détails que le HUI2, soit à même d'identifier de différences subtiles dans l'état de santé des anciens prématurés lorsque comparés aux sujets nés à terme.

Dans certaines cohortes, même lorsque le HUI3 ne permet pas de détecter de différence dans le score global, des différences peuvent ressortir pour certains des attributs évalués dans le questionnaire. C'est le cas pour 186 jeunes adultes (18 ans) nés en Australie en 1991-92 avec un poids <1000 g ou un âge gestationnel <28 semaines, dont les scores globaux au HUI3 ne différaient pas de ceux de 138 sujets contrôles (0.93 contre 0.95, $P = 0.18$). Cependant, le groupe né prématurément avait un score plus bas pour l'attribut « dextérité » du questionnaire ($P = 0.01$) (Roberts et al., 2013).

Finalement, une étude plus récente de participants nés en 1995 (19 ans) au Royaume-Unis et en Irlande a identifié des scores globaux de HUI3 plus bas chez ceux nés à moins de 26 semaines de gestation sans atteintes neurodéveloppementales versus ceux nés à terme (score médian 0.91 contre 0.97, respectivement, $P = 0.008$) (Ni et al., 2021). La similitude de cette cohorte avec celle de Roberts et al. quant à l'âge évalué et l'année de naissance permet d'apprécier l'effet potentiel de l'âge gestationnel (<26 contre <28 semaines) sur le score au HUI3.

1.3.3 Short-Form 36 Health Survey version 2 (SF-36 v2)

Le Short-Form 36 Health Survey version 2 (SF-36) est un questionnaire composé de 36 questions à choix de réponse permettant d'évaluer l'état santé (Ware, 2007). Les réponses de diverses questions spécifiques du questionnaire sont utilisées pour créer des scores pour huit domaines (vitalité, fonction physique, douleur corporelle, perception de la santé générale, limitations physiques dans les rôles, limitations émotionnelles dans les rôles, fonction sociale et santé mentale). Les scores dans ces 8 domaines permettent de calculer deux scores composites de santé physique et mentale (PCS, *Physical Composite Score*, et MCS, *Mental Composite Score*) (Hooker, 2013). Une différence d'au moins 3 unités sur le score d'une des catégories est considérée comme ayant une significativité d'un point de vue clinique lors de comparaisons, par exemple, de deux groupes ou bien d'un même groupe avant-après une intervention (Ware et al., 1993). Le SF-36 est l'outil de mesure le plus souvent utilisé auprès des patients dans les essais cliniques américains (Scoggins et Patrick, 2009).

Le SF-36 a été abondamment utilisé pour évaluer des cohortes d'anciens prématurés nés de la fin des années 70 à la fin des années 80. Il a été utilisé dans la cohorte canadienne étudiée par

l'équipe de Saigal dont les participants étaient nés en 1977-82, mais contrairement au HUI3, aucune différence n'était observée avec cet outil (Poole et al., 2017). Dans d'autres études, lorsque des différences sont observées, elles sont souvent médiées par d'autres facteurs que la prématurité et peuvent n'affecter que certains domaines du SF-36 sans nécessairement affecter les scores composites physiques (PCS) et mentaux (MCS). Ainsi, l'analyse de deux cohortes de jeunes adultes nés avec un poids de naissance bas (<1250 g) dans la première moitié des années 80 n'identifie de différences en comparaison aux groupes contrôles que dans le domaine « fonction physique » du SF-36. La première étude, réalisée au Royaume-Uni, a identifié chez les anciens prématurés (n = 79) un score de fonction physique inférieur de 4 points (91.4 contre 95.4, $P < 0.05$) à celui des sujets nés à terme (n = 71) (Cooke, 2004). En stratifiant pour le sexe, cette différence n'était significative que chez les hommes et chez ces derniers, les anciens prématurés avaient également un score plus bas pour le domaine « perception de la santé générale ». Des résultats similaires ont été observés dans une cohorte suisse : seuls les participants nés prématurément de sexe masculin (n = 21) avaient un score de fonction physique inférieur (90.0 contre 97.8, $P = 0.02$) à celui de leurs pairs nés à terme (n = 23), alors qu'aucune différence significative n'était observée pour les autres domaines du SF-36 ni les scores composites PCS et MCS, ni entre les groupes lorsqu'on ne stratifiait pas par le sexe (Baumgardt et al., 2012).

À l'inverse, deux études norvégiennes ont plutôt identifié des différences dans les domaines de santé mentale du SF-36. L'une a trouvé des scores significativement plus bas chez des adultes de 24 ans nés entre 1982 et 1985 à ≤ 28 semaines de gestation ou ≤ 1000 g sans handicaps sévères (n = 35) comparés aux sujets nés à terme (n = 43) pour les domaines « fonction sociale » (74.3 contre 90.0, $P = 0.026$), « limitations émotionnelles dans les rôles » (61.4 contre 88.3, $P = 0.009$) et « santé mentale » (69.5 contre 80.2, $P = 0.011$) du SF-36 (Batsvik et al., 2015). L'autre a identifié, chez des participants de 19 ans nés à <1500 g en 1986-88, une différence seulement au niveau du domaine « santé mentale » (73.6 contre 79.2, $P = 0.028$) versus les sujets nés à terme (Lund et al., 2012). Il est possible que des différences de pratique en termes de soins néonataux entre les pays puissent influencer au long court la prévalence d'atteintes davantage au niveau de la santé mentale ou plutôt de la santé physique.

Certaines cohortes ont des résultats plus diffus; chez des participants norvégiens de 23 ans nés en 1986-1988, des scores plus bas ont été trouvés pour le groupe né prématurément (poids de naissance <1500 g, n = 35) que pour celui né à terme (n = 35) pour les domaines « fonction physique » (90.4 contre 96.6, $P = 0.018$), « limitations physiques dans les rôles » (80.0 contre 96.4, $P = 0.005$), « douleur corporelle » (68.7 contre 82.0, $P = 0.022$), « fonction sociale » (86.1 contre 94.3, $P = 0.025$) et « limitations émotionnelles dans les rôles » (78.1 contre 95.2, $P = 0.012$) ainsi que pour le score composite physique (PCS 47.8 contre 51.2, $P = 0.009$) et mental (MCS 45.2 contre 49.7, $P = 0.013$). Cependant, ces différences n'étaient plus significatives si l'on retirait les 10 participants nés prématurément qui souffraient de paralysie cérébrale (n = 4) et/ou d'un quotient intellectuel estimé bas (QI <69, n = 8) (Husby et al., 2016). De façon similaire, une étude suédoise chez des participants nés en 1987-88 alors âgés de 20 ans n'a trouvé des différences significatives de score de SF-36 (fonction physique et PCS) que chez les participants nés à <1500 g ayant un handicap (n = 16) parmi lesquels on comptait la paralysie cérébrale (modérée ou sévère), le déficit d'attention et/ou hyperactivité (modéré ou sévère) ou un QI <70 versus le groupe contrôle (n = 69), mais pas entre le groupe entier né à petit poids de naissance (n = 77) et le groupe contrôle (Gäddlin et al., 2009). Ainsi, il semble que les scores de SF-36 n'étaient pas systématiquement plus bas chez les anciens prématurés que chez les sujets nés à terme, mais plutôt qu'un sous-groupe de participants ayant plus d'atteintes fonctionnelles semble médier cette tendance.

De plus, il semble y avoir un effet de l'âge sur les scores. En effet, l'étude de jeunes adultes de 22-23 ans nés en 1986 en Nouvelle-Zélande ne trouve aucune différence significative dans les huit domaines du SF-36 ni dans les scores composites entre les sujets nés avec un poids de naissance sous 1500 g et les sujets nés à terme (Darlow et al., 2013; van der Pal et al., 2020). Par contre, lorsque cette même cohorte est évaluée à l'âge de 27-29 ans, les auteurs rapportent alors toujours des scores similaires entre les groupes pour les huit domaines du SF-36, mais un score composite physique légèrement plus bas (PCS 54.6 contre 56.0, $P < 0.05$) et une proportion moindre de participants nés prématurément (n = 229) évaluant leur santé comme étant « très bonne ou excellente » (61.1% contre 73.0%, $P < 0.05$) comparée aux sujets nés à terme (n = 100) (Darlow et al., 2019).

Enfin, deux études de 2013 rapportent des résultats de SF-36 pour des participants nés prématurément au début des années 90, c'est-à-dire après l'introduction du surfactant exogène (Beaudoin et al., 2013; Roberts et al., 2013). L'une de ces études est australienne et ne montre qu'une différence pour le domaine « fonction physique » du SF-36 (95 contre 100, $P = 0.001$) chez les anciens prématurés ($n = 183$) versus les contrôles ($n = 144$) (Roberts et al., 2013), sans que cela affecte les scores globaux. L'autre étude, canadienne, trouve des scores similaires entre les groupes, avec des différences modestes versus les contrôles nés à terme ($n = 149$) pour les participants nés prématurément atteints de dysplasie bronchopulmonaire ($n = 149$, 1.5 point plus bas pour « fonction physique », $P = 0.025$ et 2.6 points plus hauts pour le domaine « douleur corporelle », $P = 0.009$) (Beaudoin et al., 2013). Somme toute, ces différences sont légères et le SF-36 ne permet pas d'identifier quels aspects spécifiques de la fonction physique du participant font en sorte que le score est diminué. Enfin, une étude suédoise de sujets nés prématurément entre 1992 et 1998 ne montre pas d'effet de la dysplasie bronchopulmonaire sur la composante physique de qualité de vie mesurée par le SF-36, mais plutôt sur son aspect mental, sans détailler quel domaine est davantage touché (Um-Bergström et al., 2019). Il faut également noter que le risque d'atteintes neurodéveloppementales est plus grand chez les individus nés prématurément avec dysplasie bronchopulmonaire et qu'ainsi un plus grand nombre d'entre eux pourraient rapporter une qualité de vie liée à la santé moindre due à des conditions concomitantes à la dysplasie bronchopulmonaire telle la spasticité ou autres limitations liées à paralysie cérébrale plutôt qu'à des symptômes pulmonaires.

1.3.4 Autres questionnaires de qualité de vie liée à la santé

L'étude néerlandaise P.O.P.S. et l'étude sud-allemande B.L.S. ont utilisé les questionnaires *WHO Quality of Life instrument, short edition* (WHOQoL-BREF) et le *London Handicap Scale* (LHS) afin d'évaluer la qualité de vie liée à la santé chez les anciens prématurés (Breeman et al., 2017; van Lunenburg et al., 2013). L'étude P.O.P.S. ($n = 314$) a obtenu des scores WHOQoL-BREF élevés à l'âge de 28 ans comparés à la norme pour les domaines santé physique (85.8 contre 78.8), vie sociale (78.2 contre 72.3) et environnement (85.0 contre 71.2) et plus bas pour le domaine santé psychologique (74.4 contre 75.9), pour un score global de qualité de vie plus élevé (85.7 contre 67.6) ainsi qu'un score de LHS de 94.6% (100% = santé parfaite), l'absence de groupe contrôle ne

permet pas de déterminer si ces différences sont statistiquement significatives (van Lunenburg et al., 2013). L'étude B.L.S. a également obtenu des scores élevés comparés aux normes, avec des scores globaux de WHOQoL-BREF de 77.4 (n = 236) et de LHS de 90% (n = 214), quoique ceux-ci étaient significativement plus bas que les scores de l'étude P.O.P.S. (Breeman et al., 2017).

Une étude norvégienne a comparé la qualité de vie mesurée via le *Child Health Questionnaire* (CHQ) entre des participants nés en 1986-88 à <2000 g sans handicaps (n = 134) versus ceux nés à >3000 g (n = 135) et a observé des résultats similaires entre ces groupes pour toutes les échelles du test sauf l'échelle d'estime de soi (69.7 contre 73.9, $P = 0.02$) et l'échelle de cohésion familiale (67.5 contre 78.1, $P = 0.001$) quoique seule cette dernière était toujours significative après ajustement pour le statut socioéconomique (Odberg et Elgen, 2011). En stratifiant pour le sexe, ils ont trouvé que la différence pour cette échelle n'était significative que chez les hommes. Une plus petite étude de participants nés en Norvège en 1991-92 a également fait passer ce questionnaire à 31 participants nés prématurément (<28 semaines de gestation ou <1000 g) et 29 sujets contrôles à l'âge de 18 ans et n'a observé aucune différence significative entre les groupes (Vederhus et al., 2015).

Le questionnaire 15D est un autre instrument de mesure de qualité de vie liée à la santé utilisé dans une étude comprenant 166 adultes (18-27 ans) avec poids de naissance <1500 g et 172 contrôles à terme nés en 1978-1985. Ni les scores globaux (0.930 contre 0.931, $P = 0.85$) ni ceux des 15 dimensions ne différaient entre les groupes (Bjorkqvist et al., 2018). Cependant, la qualité de vie liée à la santé telle que mesurée par le 15D était plus basse pour les participants nés prématurément avec un poids de naissance petit pour leur âge gestationnel que chez ceux qui avaient un poids approprié pour leur âge gestationnel.

1.3.5 Autres outils d'évaluation de la qualité de vie liée à la santé

L'évaluation de la qualité de vie liée à la santé n'est pas seulement effectuée via des questionnaires validés tels que décrits ci-haut. Des questions à choix de réponse, questions ouvertes, entrevues dirigées et semi-dirigées, groupes de discussion, peuvent également nous procurer des informations additionnelles sur la qualité de vie liée à la santé. Une étude danoise a évalué la qualité de vie liée à la santé via deux questions à choix de réponse : « Vous sentez-vous

assez en forme pour faire les choses que vous désirez faire ? » et « Quel est votre niveau de satisfaction par rapport à votre vie de tous les jours ? » chez des individus nés entre 32 et 37 semaines de gestation en 1972-73 (n = 69) et des sujets contrôles (n = 304) âgés de 31-32 ans et n'a observé aucune différence entre les groupes (Ulrich et al., 2013).

Afin d'explorer les perspectives des individus nés prématurément, des chercheurs ont organisé douze groupes de discussion rassemblant un total de 59 adolescents et jeunes adultes (âge médian de 18.5 ans) nés <1500 g entre 1990-95 en Argentine (Leavy et al., 2015). Les thèmes liés à la qualité de vie étaient le manque d'autonomie par rapport aux parents surprotecteurs, d'avoir un corps plus petit et des cicatrices visibles, les difficultés d'apprentissage et les jours d'école manqués pour rendez-vous médicaux, le pessimisme de l'équipe médicale quant aux pronostics et l'incertitude par rapport aux conséquences de santé qui pourraient ou non être liées à la prématurité. Au Canada, les perspectives des participants de la cohorte canadienne de McMaster ont été plutôt répertoriées via des lettres dont le format était libre, mais qui devaient se terminer par un message aux futurs parents (Saigal, 2016). Le but de l'étude était de comparer ces perspectives aux conséquences de santé répertoriées dans la littérature scientifique. Les thèmes abordés en lien avec la qualité de vie liée à la santé étaient les problèmes de santé mentale, la capacité à vivre de façon indépendante malgré un handicap tel le fait d'être aveugle, la résilience et la gratitude.

Des chercheurs britanniques ont effectué une revue systématique de la littérature au sujet des issues importantes, ou « important outcomes », durant et à la suite du traitement en néonatalogie dans différents groupes afin de les comparer (Webbe et al., 2018). Ils ont surtout identifié des témoignages de parents (1969 parents dans 40 études : 65%) et de professionnels de la santé (1096 infirmières et sage-femmes dans 24 études : 39%, 316 médecins dans 18 études : 29%) alors que seules 5 études (8%) comportaient des témoignages de survivants de l'unité néonatale (368 ex-patients). Parmi ces derniers témoignages on retrouve des thèmes récurrents de capacité à vivre de façon indépendante et de réaliser les activités quotidiennes, de difficulté d'apprentissage, de symptômes neurologiques ou de l'apparence de leur corps (cicatrices par exemple). Une équipe allemande a utilisé le contenu de 20 entrevues narratives avec des adultes nés très prématurément (<33 semaines de gestation, 870-1950 g) afin

d'identifier les thèmes communs liés à la santé perçue, la satisfaction envers les services de santé et le bien-être social (Perez et al., 2020). Respectivement 65% et 45% des participants ont rapporté avoir des conséquences à long terme physiques ou mentales de leur prématurité. Également, ils rapportaient un mécontentement envers les services de santé, notamment puisque leur prématurité était souvent ignorée par les professionnels de la santé.

Dr Marlow, un chercheur britannique lui-même père de jumeaux nés très prématurément, présente dans son article « Outcomes from the other side » les témoignages de deux anciens prématurés (Juliëtte née à 28 semaines de gestation en 1980 et Alexandra née à 24 semaines en 1994) (Marlow et al., 2020). Juliëtte y raconte son errance thérapeutique en lien avec des problèmes respiratoires qui étaient attribués à de l'asthme, mais qui s'avéraient être une maladie pulmonaire chronique associée à la dysplasie bronchopulmonaire. Elle mentionne n'avoir reçu ce diagnostic que dans la trentaine, après des années à manquer des jours de travail et à gérer des symptômes respiratoires incommodants. C'est pourquoi elle dit souhaiter que le suivi médical après la naissance prématurée se poursuive après l'enfance jusqu'à l'âge adulte. Elle termine en soulignant que la perspective des anciens prématurés devrait guider ce que les chercheurs et cliniciens qualifient d'atteintes mineures ou majeures, puisque c'est eux qui peuvent réellement juger de la sévérité de leurs symptômes. Le témoignage d'Alexandra fait écho à celui d'autres anciens prématurés qui mentionnent leur expérience d'être de plus petite stature que leurs pairs et d'avoir certaines atteintes qui ne sont pas nécessairement visibles : Alexandra a une légère atteinte auditive qui ne l'incommodent pas beaucoup. Étant elle-même enseignante maintenant, elle se fait la réflexion qu'il aurait été favorable pour elle, qui rencontre des difficultés avec les mathématiques, d'être encadrée par des enseignants qui auraient compris ses besoins particuliers.

Une publication récente détaille les résultats d'analyses qualitatives d'entrevues individuelles réalisées avec 33 jeunes adultes nés prématurément (D'Agata et al., 2022). Les auteurs y identifient trois thèmes principaux, soit : « Mes parents disent que je suis leur miracle », « C'est sans grande importance, je suis comme tout le monde » et « J'ai surmonté beaucoup de choses ». Pour chacun des thèmes des réponses variant de positives, négatives ou neutres ont été recueillies. Notamment, une variété de réponses en lien avec la santé sont rapportées : certains

participants s'estiment chanceux d'être en vie et minimisent leurs problèmes de santé, certains s'estiment chanceux de n'avoir aucun problème de santé alors que d'autres mentionnent en avoir, sans savoir lesquels sont dus à la prématurité. Une partie des participants ont également noté des inquiétudes quant aux problèmes de santé qui pourraient se développer à l'avenir en lien avec leur statut de naissance.

1.4 Prévention des conséquences à long terme de la prématurité

1.4.1 Facteurs périnataux

Divers facteurs dans la période néonatale vont contribuer à programmer les conséquences à long terme associées à la naissance prématurée et peuvent être modifiés ou mitigés. Ainsi, une philosophie de soin à visée développementale est recommandée dès l'hospitalisation à l'unité de soins intensifs néonataux afin de contribuer à un développement cognitif, neurodéveloppemental et comportemental favorable. Ces « soins développementaux » incluent des changements dans la manière dont sont administrés les soins physiques et médicaux (utilisation de protocoles et de lignes directrices), une attention particulière aux manipulations et au positionnement, des adaptations de l'environnement (bruit, lumière) afin de réduire le stress, la participation des parents dans les soins et l'encouragement de la nutrition orale (Lipner et Huron, 2018). Outre les bénéfices rapportés en période néonatale sur l'alimentation orale, le sentiment de compétence parentale (et de réduction du stress) et la réduction du rythme cardiaque du bébé (Ludwig et al., 2021), les effets cardiovasculaires à long terme de ce type de philosophie de soins n'ont pas encore été documentés.

Certains traitements dans la période néonatale peuvent avoir des effets à long terme qui sont encore mal définis. Par exemple, une étude de l'effet à long terme des corticostéroïdes anténataux a identifié une meilleure capacité aérobie maximale et un degré de pratique d'activité physique plus élevé chez des adolescents de 14 ans (Nixon et al., 2019). Plus d'études seront nécessaires pour élucider le lien entre les corticostéroïdes anténataux et la capacité à l'exercice puisque ces résultats n'étaient significatifs que chez les sujets masculins qui n'étaient pas noirs.

Un des facteurs périnataux les mieux étudiés est la nutrition durant la période néonatale. Divers paramètres (contenu calorique, acides aminés, lipides, etc.) vont varier l'effet de la nutrition parentérale sur le neurodéveloppement (Boscarino et al., 2021; Terrin et al., 2021; Terrin et al., 2020). La vitesse de transition entre la nutrition parentérale et la nutrition entérale est également un sujet de débat puisqu'à court terme une vitesse plus lente devrait réduire le risque d'entérocolite nécrosante, mais augmenterait le risque d'infection lié au besoin prolongé de cathéter intraveineux pour l'alimentation parentérale (Morgan et al., 2015). L'étude de deux vitesses d'introduction de nutrition entérale n'a cependant pas montré d'effet sur le neurodéveloppement à 24 mois (Dorling et al., 2020) et aucune étude n'a évalué l'effet à plus long terme. Enfin, le suivi d'une cohorte ayant participé à une étude comparant le lait humain à la formule pour bébé a montré que le lait humain contribuait à mitiger les changements délétères à la géométrie cardiaques associés à la naissance prématurée chez de jeunes adultes (Lewandowski et al., 2016), et possiblement une réduction de la tension artérielle à l'adolescence (Singhal et al., 2001). Les auteurs ont également exploré les mécanismes qui pourraient sous-tendre cet effet bénéfique du lait humain chez les nouveau-nés prématurés sur la santé cardiovasculaire à long terme dans un article de revue (El-Khuffash et al., 2020). Ils y mentionnent la présence dans le lait humain de facteurs de croissance tels le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et l'adiponectine, de facteurs immunitaires et inflammatoires telles diverses cytokines, chimiokines, immunoglobulines, la lactoferrine et des cellules souches, et d'une grande diversité d'oligosaccharides du lait humain.

1.4.2 Suivi néonatal

Plusieurs études ont montré un avantage d'interventions précoces, dans la première année de vie, sur le neurodéveloppement et le comportement à long terme (Spittle et Treyvaud, 2016), dans l'enfance (Nordhov et al., 2012) et à l'âge adulte (McCormick et al., 2006). Également, un suivi adapté impliquant des pédiatres spécialisés en développement, physiothérapeutes, ergothérapeutes, audiologistes, orthophonistes et travailleurs sociaux permettrait un développement optimal et une réduction potentielle des conséquences neurodéveloppementales à long terme (Lipner et Huron, 2018). Il existe cependant peu de programmes ou de lignes directrices concernant la prise en charge précoce des conséquences à

long terme qui ne sont pas en lien avec le neurodéveloppement. Selon un sondage réalisé en Suisse chez des pédiatres en soins ambulatoires, 24% modifieraient leurs pratiques de prise de pression artérielle chez un enfant né prématurément, mais seuls 5% réaliseraient chez cet enfant des tests de fonction rénale (échographie, créatinine sérique, microalbuminurie) ou le réfèreraient à un néphrologue (De Mul et al., 2020). Les auteurs soulignent que davantage de pédiatres devraient être au courant des conséquences rénales et cardiovasculaires de la prématurité et que des lignes directrices devraient être développées. De telles lignes directrices ont seulement été développées récemment par le *European Respiratory Society* pour le suivi à long terme des enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire (ayant nécessité un support en O₂ à 28 jours de vie) (Duijts et al., 2020). Les auteurs soulignent cependant que peu de preuves de haute qualité étaient disponibles pour ériger ces lignes directrices et que ces dernières devraient être réévaluées à la lumière de futures études sur le sujet.

1.4.3 Prévention chez l'adulte

Les lignes directrices du « Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease » (GOLD) au sujet du risque de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) indiquent de considérer une MPOC et d'effectuer une spirométrie chez des individus de plus de 40 ans exposés à au moins un facteur de risque de la maladie, même en l'absence de symptômes (Singh et al., 2019). Parmi ces facteurs de risque, ils mentionnent ceux liés à l'enfance tel le petit poids de naissance et les infections respiratoires en bas âge. Ainsi, selon ces directives, un clinicien devrait effectuer une spirométrie chez tout individu de plus de 40 ans né très prématurément. Cependant, puisque le petit poids de naissance n'est pas défini et que cette recommandation est récente, il n'est pas clair qu'elle soit intégrée dans la pratique médicale actuelle.

La naissance prématurée est mentionnée comme un facteur de risque de pression artérielle plus élevée à l'âge adulte dans le guide de pratique clinique du collège américain de cardiologie et l'association américaine des maladies du cœur au sujet de la prévention de l'hypertension artérielle (Whelton, Carey, Aronow, Casey, Collins, Himmelfarb, et al., 2018). Malgré cette mention, aucune ligne directrice en lien avec l'histoire néonatale n'a été formulée dans ce guide.

Une limite à l'application de mesures de prévention des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire à long terme chez les adultes nés très prématurément est le manque de preuves que ces mesures, par l'application de saines habitudes de vie incluant les interventions par l'exercice, apportent bel et bien des bienfaits dans cette population. Afin de répondre à cette question, une équipe britannique a mis au point une étude interventionnelle randomisée contrôlée, le *Trial of Exercise to Prevent Hypertension in Young Adults* (TEPHRA) (Williamson et al., 2018). Ils prévoient recruter 100 participants nés à terme et 100 participants nés prématurément (<37 semaines de gestation) et randomiser les participants à effectuer soit 16 semaines d'intervention en activité physique à focus aérobique (3x 40 minutes par semaine supervisées) ou à poursuivre leurs activités normales. Les chercheurs mesureront avant et après l'intervention, ainsi qu'un an après l'intervention, plusieurs paramètres de santé cardiovasculaires dont la pression artérielle ambulatoire sur 24h, la capacité aérobie maximale, la rigidité artérielle, l'imagerie cardiaque, la densité capillaire du derme et de la rétine et les analyses sanguines.

1.5 Prématurité et activité physique

1.5.1 Évaluation de la capacité cardiopulmonaire

Le test d'effort cardiopulmonaire (CPET, *CardioPulmonary Exercise Testing*) permet au chercheur ou au clinicien d'observer des anomalies dans les mécanismes de respiration et de circulation qui ne sont apparentes que lors de l'exercice. Ces mécanismes sont la ventilation pulmonaire (le mouvement de l'air qui entre et sort des poumons), la diffusion pulmonaire (l'échange d'O₂ et de CO₂ entre les poumons et le sang), la circulation (le transport de l'O₂ et du CO₂ dans le sang) et l'échange gazeux capillaire (l'échange d'O₂ et de CO₂ entre le sang des capillaires et les muscles) (Balady et al., 2010).

1.5.1.1 La capacité aérobie maximale

La principale variable d'intérêt obtenue lors du test est la capacité aérobie maximale, soit le volume maximal d'oxygène absorbé en litre par minute d'exercice, qui est souvent exprimée de façon relative au poids corporel en kilogrammes. Cette valeur sera rapportée comme étant le VO₂

pic ou VO_2 max, deux termes distincts qui sont pourtant fréquemment utilisés de manière interchangeable dans les publications scientifiques. En effet, le terme VO_2 pic fait référence au volume maximal d'oxygène atteint lors du test alors que le VO_2 max représente la valeur à laquelle le volume maximal d'oxygène va atteindre un plateau lorsque mis en relation avec la charge (Whipp, 2010). Puisque peu de protocoles de CPET sont élaborés pour démontrer que le volume maximal d'oxygène enregistré n'augmente peu ou pas lorsqu'on augmente davantage la charge, la valeur rapportée de VO_2 max est souvent en réalité un VO_2 pic. Il faut cependant noter que lorsque le VO_2 pic est déterminé en accord avec des critères corroborant l'atteinte de l'effort maximal par le participant, sa valeur est considérée comme étant représentative de celle du VO_2 max et ce, malgré qu'un plateau n'ait pas été atteint (Day et al., 2003). Le **Figure 1.3** illustre ce phénomène. Les critères corroborant l'atteinte de l'effort maximal sont la perception du participant de son effort, qui doit dépasser 7/10 sur l'échelle de Borg, un ratio d'échange respiratoire (RER, *Respiratory Exchange Ratio*; ratio entre le volume de CO_2 (VCO_2) et le volume d' O_2 (VO_2) lors de l'expiration) excédant 1.15 ainsi qu'un rythme cardiaque à plus de 85% de la valeur prédite selon l'âge (Guazzi et al., 2012). On considère l'effort maximal si le participant atteint au moins deux de ces trois critères.

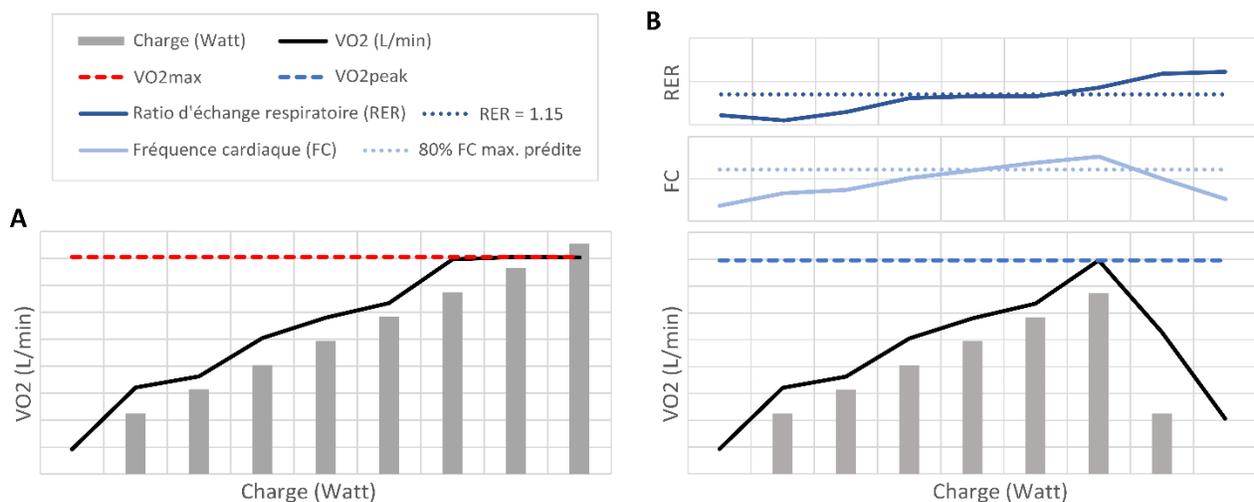


Figure 1.3 Représentation schématique des valeurs de VO_2 max, correspondant à la valeur où le VO_2 atteint un plateau malgré l'augmentation de la charge (A), et de VO_2 pic, correspondant à la valeur maximale de VO_2 lors de l'arrêt du test au moment où les critères corroborant l'atteinte de l'effort maximal sont atteints (par exemple un RER supérieur à 1.15 et une fréquence cardiaque au-dessus de 80% de la fréquence maximale prédite selon l'âge) (B).

Afin d'éviter l'ambiguïté liée à cette nomenclature, nous ferons référence à la capacité aérobie maximale indépendamment de si le protocole expérimental utilisé a permis l'obtention d'un réel VO_2 max ou bien d'un VO_2 pic. De plus, nous parlerons de capacité aérobie estimée lorsque la valeur de VO_2 max rapportée a été obtenue autrement que via un CPET. En effet, puisque l'utilisation du CPET afin de déterminer la capacité aérobie maximale demande un investissement en temps, expertise et matériel considérable, plusieurs études se contenteront d'une estimation. La capacité aérobie maximale peut être estimée via un questionnaire, tel le questionnaire de Huet (Trivel et al., 2004a), ou via des tests de capacité à l'exercice moins complexes que le CPET – utilisant simplement des marches (*step test*) (Bennett et al., 2016) ou la distance maximale parcourue à la marche en un temps alloué (*six-minute walk test*) (American Thoracic Society, 2002). Ces estimations permettent d'évaluer à un faible coût et rapidement une population d'étude beaucoup plus grande que ce qui serait possible avec le CPET, ce qui permet par exemple d'explorer l'effet de la capacité aérobie maximale sur le risque cardiometabolique (Lang et al., 2020). Bien que ces estimations de la valeur de capacité aérobie maximale soient utiles d'un point de vue épidémiologique, les tests utilisés pour les estimer ne permettent pas au chercheur d'explorer en profondeur les mécanismes de réponse cardiopulmonaire à l'exercice. De plus, une méta-analyse explorant le rôle de la capacité cardiopulmonaire à l'exercice dans la prédiction de la mortalité et morbidité liées aux maladies ischémiques cardiaques ou maladies cardiovasculaires a montré que le pouvoir prédictif de la capacité cardiopulmonaire à l'exercice était plus élevé lorsque celle-ci était évaluée via un CPET sur ergocycle plutôt qu'estimée via d'autres tests (Kodama et al., 2009).

1.5.1.2 Déroulement du test

Il existe plusieurs protocoles pour le CPET, lesquels seront implémentés soit sur un tapis ou un ergocycle. L'utilisation d'un ergocycle plutôt qu'un tapis comporte plusieurs avantages puisque l'équipement nécessaire est moins encombrant, moins bruyant, moins dispendieux, permet la collecte de signaux d'ECG de meilleure qualité, la collecte d'échantillons sanguins, est plus sécuritaire et permet d'accommoder des participants dont les mouvements sont limités par une contrainte physique telle une paralysie cérébrale (Mezzani, 2017). En contrepartie, étant donné que le CPET effectué sur un ergocycle dépend davantage de la capacité musculaire des quadriceps

que sur un tapis, le VO_2 pic atteint sera généralement 10 à 20% plus bas (Lockwood et al., 1997; Miyamura et Honda, 1972; Williford et al., 1994).

Deux catégories principales de protocoles peuvent être utilisées lors du CPET : les protocoles en palier et les protocoles en rampe. Ces deux méthodes élicitent des réponses physiologiques légèrement différentes, mais permettent d'obtenir une valeur de capacité aérobie maximale similaire (Larson et al., 2015). Lors d'un CPET suivant un protocole en rampe, la charge va augmenter de façon graduelle et continue alors que lorsqu'on utilise un protocole en palier la charge augmente par incrément, un nombre de watts prédéfini, souvent chaque minute.

1.5.1.3 Variables d'intérêt cardiovasculaires

Outre les volumes et ratios respiratoires, il est également possible lors d'un test d'effort cardiopulmonaire d'évaluer divers paramètres en lien avec le système cardiovasculaire. De façon générale le rythme cardiaque ainsi que la pression artérielle seront mesurés à intervalle régulier lors du CPET. Les mesures de fréquence cardiaque sont effectuées via un électrocardiogramme (ECG) et permettent non seulement de valider l'atteinte de l'effort maximal et de calculer la réserve de fréquence cardiaque, mais également de détecter des anomalies du rythme cardiaque, telle une prolongation du QTc (intervalle entre l'onde Q et l'onde T de l'ECG corrigé par le rythme cardiaque), à l'effort ou lors de la période de retour au calme. Quant aux mesures de pressions artérielles, elles permettent de détecter une réponse hémodynamique dysfonctionnelle, par exemple une hypertension à l'exercice qui serait associée avec un moins bon pronostic cardiovasculaire (Youn et Kang, 2015). La réponse hémodynamique dysfonctionnelle provient d'un découplage entre les ventricules et les vaisseaux soit via une diminution de l'élasticité de l'aorte, une augmentation de la masse du ventricule gauche, une dysfonction endothéliale ou une dysfonction diastolique.

Le débit cardiaque correspond au volume sanguin pompé par le muscle cardiaque par minute. Ce volume est le produit du rythme cardiaque et du volume d'éjection systolique. Il existe une méthode d'évaluation du débit cardiaque qui, par sa nature non invasive et non encombrante, permet d'effectuer des mesures en temps réel lors d'un test de capacité à l'exercice (Richard et al., 2001). Il s'agit de l'impédancemétrie transthoracique dont l'appareil de mesure est

commercialisé sous le nom Physioflow (Charloux et al., 2000). Cet appareil permet d'estimer le débit cardiaque, le volume d'éjection, la contractilité, la résistance vasculaire. Chez le sujet sain, la capacité aérobie maximale sera proportionnelle au débit cardiaque. Cependant, tout mécanisme affectant la différence artérioveineuse en O₂ (anémie, métabolisme musculaire déficient, anomalie de perfusion périphérique, etc.) créera un découplage de ces deux paramètres, d'où l'importance d'évaluer séparément le débit cardiaque via l'impédance transthoracique (Vignati et Cattadori, 2017).

1.5.2 Capacité à l'exercice et prématurité

1.5.2.1 Sédentarité et atteinte des recommandations d'activité physique

Sans même effectuer de tests, il est possible d'inférer si une population particulière avait ou non certaines limitations à l'exercice en observant si elle se compare à la population générale en termes de quantité d'activité physique effectuée dans les loisirs. De plus, il pourrait se développer chez une population plus sédentaire un phénomène de déconditionnement physique qui s'ajouterait à la limitation (douleurs, essoufflement, difficulté à suivre le groupe, etc.) qui sous-tend initialement la sédentarité. Ainsi, il est intéressant de brosser un portrait de la sédentarité et de la quantité d'exercice physique pratiqué par les anciens prématurés à l'âge adulte. À 18 ans, 76/192 (40%) des jeunes adultes nés très prématurément versus 81/146 (56%, $P < 0.01$) de sujets nés à terme avaient pratiqué de l'activité physique de façon régulière dans les 6 derniers mois (Roberts et al., 2013). Considérant le risque plus élevé de maladies cardiovasculaires dans la population née prématurément, des chercheurs ont divisé l'activité physique en « activité récréationnelles » versus « activité de conditionnement physique » et ont trouvé des différences entre les groupes principalement dans cette dernière catégorie (Kajantie et al., 2010; Kaseva et al., 2012). Par exemple, seuls 22.1% des sujets nés très prématurément avaient passé 3h par semaine ou plus à pratiquer de l'activité de conditionnement physique versus 41.5% des sujets nés à terme ($P < 0.05$). Lorsque l'activité physique et le degré de sédentarité étaient plutôt mesurés de façon objective via un accéléromètre porté au poignet (Kaseva et al., 2015) ou à la hanche (Tikanmäki et al., 2017), aucune différence n'était décelée entre les groupes. D'autres études n'identifient pas de différence entre les anciens prématurés et les sujets nés à terme quant

à la pratique hebdomadaire d'activité physique mesurée via des questionnaires (Karvonen et al., 2019; Narang et al., 2009).

1.5.2.2 Capacité à l'exercice

La capacité à l'exercice est souvent quantifiée en fonction de la capacité aérobie maximale lors d'un test d'effort. Une méta-analyse évaluant les articles publiés avant 2013 à propos de la capacité aérobie maximale chez les anciens prématurés identifie des différences modestes entre les groupes (-2.20 mL/kg/min pour tous les anciens prématurés et -3.05 mL/kg/min pour ceux atteints de BPD modéré à sévère) (Edwards et al., 2015). On pourrait initialement se demander si l'inclusion des études sur des enfants et des adultes pourrait fausser les résultats puisqu'il est possible que les différences entre les groupes s'accroissent avec l'âge. Ce phénomène a été étudié dans une étude comparant des sujets nés très prématurément (<28 semaines de gestation ou <1000 g en 1982-85, n = 34) à des sujets nés à terme (n=33) aux âges de 18 ans puis de 25 ans (Clemm, Vollsaeter, et al., 2014). Ils ont trouvé des différences modestes et non significatives entre les groupes (40.7 contre 44.2 mL/kg/min, $P = 0.055$) à l'âge de 25 ans. Dans les deux groupes, la diminution de la capacité aérobie de 18 à 25 ans était similaire. Ils ont également identifié un effet positif du nombre d'heures par semaine d'activité physique sur la capacité aérobie maximale dans les deux groupes. De façon similaire, plusieurs autres études ne montrent pas de différence significative de capacité aérobie maximale entre les jeunes adultes nés prématurément et ceux nés à terme (Lovering et al., 2013a; Narang et al., 2009; Vrijlandt et al., 2006). Dans d'autres études, des différences plus marquées étaient retrouvées seulement lorsque les anciens prématurés atteints de BPD étaient comparés au groupe contrôle (Lovering et al., 2014). Inversement, deux études plus récentes montrent une différence marquée de capacité aérobie entre les groupes nés prématurément versus nés à terme, respectivement 34.9 contre 45.8 mL/kg/min ($P = 0.003$) pour l'une et 33.6 contre 40.1 mL/kg/min ($P = 0.003$) pour la seconde, sans rapporter quelle proportion des participants était atteinte de BPD (Haraldsdottir et al., 2020; Huckstep et al., 2020). Enfin, bien que la capacité aérobie maximale ne soit pas uniformément plus basse chez les anciens prématurés à travers les études, un certain déficit dans la capacité à l'exercice, mesurée en termes de distance parcourue sur le tapis roulant lors du test (Clemm, Vollsaeter, et al., 2014) ou de puissance maximale atteinte sur l'ergocycle (Lovering et

al., 2014; Lovering et al., 2013b; Vrijlandt et al., 2006), peut être mis en évidence dans cette population.

1.5.3 Interventions en activité physique

Plusieurs études se penchent sur les bénéfices potentiels d'intervention en activité physique, entre autres dans le cadre du diabète de type 2 ou de l'hypertension artérielle. Par exemple, le programme DiabèteAction a étudié l'effet d'une intervention de dix semaines sur les 29 participants atteints de diabète de type 2 ou ayant des facteurs de risque de diabète de type 2 (masse adipeuse, résistance à l'insuline, histoire familiale) ayant complété au moins 50% des séances d'entraînement supervisées (Mathieu et al., 2008). Contrairement à d'autres études ayant pour seul but d'observer des améliorations des paramètres cardiovasculaires et métaboliques à la suite de l'intervention, les auteurs avaient comme objectif principal d'augmenter le niveau d'activité physique des participants à long terme. Ils ont en effet observé une augmentation de l'activité physique qui était maintenue durant les six mois de suivi post-intervention. Ils ont également observé immédiatement post-intervention une diminution de la pression artérielle systolique seulement (125 ± 16 contre 120 ± 13 mmHg, $P < 0.05$), du rythme cardiaque au repos (80 ± 10 contre 75 ± 11 bpm, $P < 0.05$) et du tour de taille (97.0 ± 11.3 contre 94.5 ± 12.9 cm, $P < 0.05$), ainsi qu'une augmentation marginale des HDL (1.27 ± 0.32 contre 1.32 ± 0.35 mmol/L, $P < 0.05$). L'étude DiabèteAction ne comprenait cependant pas de groupe contrôle. Une étude de patients hypertendus ayant une masse adipeuse abondante ($n=249$) randomisé en 4 groupes dont un groupe contrôle recevant des recommandations d'activité physique et 3 groupes d'intervention de 16 semaines en activité physique (grand volume d'activité physique d'intensité modérée, grand volume d'activité de style HIIT « high-intensity interval training » ou volume faible de HIIT) a comparé les paramètres de performance au CPET dans ces groupes (MartinezAguirre-Betolaza et al., 2020). Ils ont seulement trouvé des différences en combinant les trois groupes d'intervention et en les comparant au groupe n'ayant reçu que des conseils sans intervention (groupe contrôle). Ils ont alors identifié une amélioration chez les participants ayant reçu une intervention en comparaison aux sujets contrôles dans les paramètres de pressions systolique ($P = 0.048$) et diastolique ($P = 0.004$) sous-maximales, de capacité aérobie maximale ($P = 0.014$) et de différence entre le rythme cardiaque maximal et le rythme au repos (« heart rate

reserve », HRR, $P = 0.030$). Il faut noter qu'une revue de la littérature au sujet de l'effet des interventions en activité physique sur la pression artérielle a montré une baisse moyenne de 4.40 (IC à 95% 5.78 à 3.01) mmHg de pression systolique et 4.17 (IC à 95% 5.42 à 2.93) mmHg de pression diastolique immédiatement post-intervention (Williamson et al., 2016). Cependant, cette diminution n'était pas conservée à long terme douze mois après l'intervention où l'on observait une différence de -1.02 (IC à 95% -2.34 à 0.29) mmHg de pression systolique et -0.91 (IC à 95% -1.85 à 0.02) mmHg de pression diastolique comparé aux valeurs de base. Récemment, la publication d'une partie des résultats de l'étude TEPHRA nous informe sur la réponse de la pression artérielle ambulatoire de 203 jeunes adultes à une intervention en activité physique de 16 semaines (Williamson et al., 2022). Ils n'ont observé aucun effet de l'intervention sur la pression artérielle systolique et diastolique diurne, et ce, bien qu'une amélioration de 2.8 mL/kg/min (IC à 95% 1.6 à 4.0) de la capacité aérobie maximale ait été observée dans le groupe ayant fait l'intervention. Un effet de l'intervention a cependant été détecté dans un sous-groupe de 17 participants nés à moins de 32 semaines de gestation. Dans ce sous-groupe, une différence relative de -11.38 (-19.65,-3.11) mmHg de pression systolique diurne et de -6.4 (-12.1,-0.69) mmHg de pression diastolique diurne ont été observées dans le groupe intervention ($n = 8$) versus le groupe contrôle ($n = 9$).

1.6 Objectifs généraux et présentation des chapitres

1.6.1 Objectifs généraux

Les objectifs généraux de cette thèse sont d'une part de décrire les effets à long terme de la prématurité chez les jeunes adultes et d'autre part de présenter des pistes de solutions pour mitiger ces effets. Ainsi, le chapitre 1 présentait une revue de la littérature pertinente alors que le chapitre 2 détaille les méthodes employées pour obtenir les résultats des cohortes HAPI et HAPI Fit. La description des conséquences à long terme de la naissance prématurée est présentée dans les deux premiers chapitres de résultats (chapitres 3 et 4) alors que les deux chapitres suivants (chapitres 5 et 6) explorent les avenues de prévention et d'intervention dans cette nouvelle population à risque.

1.6.2 Chapitre 3 : Réponse hémodynamique cardiaque à l'effort

Le premier chapitre de résultats de cette thèse est rédigé sous format traditionnel puisqu'il présente des résultats qui viennent bonifier un article scientifique ayant déjà été présenté comme mémoire de maîtrise par Jacques Delfrate en 2017. Le format traditionnel me permet de présenter de façon succincte les résultats principaux de M. Delfrate (sections 3.1 et 3.2) et de détailler adéquatement les ajouts et nouvelles analyses effectuées dans le cadre de mon doctorat (sections 3.3 et 3.4). Ces ajouts répondent aux commentaires de réviseurs ayant refusé le manuscrit initial de 2017, citant un besoin d'y proposer des mécanismes expliquant les résultats observés. Brièvement, le manuscrit de 2017 comparait la capacité à l'exercice lors d'un test d'effort chez des sujets nés très prématurément et des sujets contrôles nés à terme. Durant mon doctorat, j'ai refait l'entièreté des analyses statistiques de cet article afin d'aligner la méthode statistique à celle utilisée dans les autres articles publiés portant sur la cohorte HAPI. J'ai également ajouté des analyses explorant les contributions de diverses variables à la diminution de capacité aérobie maximale observée chez les sujets nés très prématurément. J'ai effectué le nettoyage des données brutes d'impédance cardiaque et leur analyse subséquente afin d'explorer si la fonction hémodynamique cardiaque était contributive à la capacité aérobie réduite dans cette population.

1.6.3 Chapitre 4 : Perception de la santé

Le chapitre 4 présente un article scientifique intitulé « Health perception by young adults born very preterm » publié en août 2021 dans *Acta Paediatrica* (Facteur d'impact 2021 : 4.056) et dont je suis l'auteure principale. Cet article explore les liens entre la perception de la santé chez les jeunes adultes nés prématurément et les marqueurs de santé objectifs tels que mesurés dans l'étude HAPI. La perception de la santé y est mesurée d'une part via le questionnaire de qualité de vie liée à la santé SF-36v2 et d'autre part via un questionnaire en ligne qui fut acheminé aux participants en un second temps. J'ai développé le questionnaire en ligne, analysé les questions ouvertes, effectué les analyses statistiques, rédigé le manuscrit et fait les révisions et changements nécessaires à sa publication.

1.6.4 Chapitre 5 : Plaidoyer pour un suivi à l'âge adulte

L'article présenté dans le chapitre 5 est un article de type « A Different View » publié en juin 2021 dans *Acta Paediatrica*. Ce type d'article permet aux auteurs de présenter un point de vue différent sur un sujet en lien avec la pédiatrie. J'y présente un plaidoyer en faveur d'un suivi à l'âge adulte des conséquences à long terme de la naissance prématurée. Cet article est composé d'un bref récit narratif et de résultats additionnels du sondage en ligne présenté au chapitre 4.

1.6.5 Chapitre 6 : L'étude HAPI Fit

Le chapitre 6 porte sur l'étude HAPI Fit qui a exploré la faisabilité et les effets d'une intervention en activité physique de 14 semaines chez de jeunes adultes nés très prématurément (<30 semaines de gestation) et des sujets contrôles nés à terme. Ce chapitre est présenté de façon hybride et est séparé en trois sections : la première section présente brièvement les résultats importants de l'article de maîtrise de Camille Bastien-Tardif au sujet de la faisabilité et de la capacité aérobie maximale puisque ceux-ci sont importants pour l'interprétation de la section suivante. J'ai été présente pour accueillir les participants du projet HAPI Fit et effectuer la collecte de données avec mes collègues Amy Al-Simaani, Camille Bastien Tardif et Anik Cloutier. La deuxième section est un manuscrit en préparation intitulé « Cardiovascular Parameters in the HAPI Fit Pilot Study, a 14-week Exercise Intervention in Young Adults Born Very Preterm » présentant les résultats des paramètres cardiovasculaires pré- et post-intervention dans le projet HAPI Fit. Je suis l'auteure principale de ce manuscrit et j'ai effectué toutes les analyses, la présentation des résultats et la discussion. Enfin, la troisième section présente sous format traditionnel des résultats additionnels collectés lors de l'étude HAPI Fit sur la densité capillaire au niveau du derme. J'ai effectué la collecte de ces données via une technique d'imagerie détaillée au chapitre 2, j'ai analysé les vidéos résultantes et ai réalisé les analyses statistiques afin de comparer la densité capillaire au niveau du derme entre les sujets nés à terme et ceux nés prématurément.

Chapitre 2 – Méthodes

2.1 Chapitre 3 : Réponse hémodynamique cardiaque à l'effort

2.1.1 La cohorte HAPI

La cohorte HAPI est celle de l'étude intitulée *Health of Adults born Preterm Investigation* (HAPI). Il s'agit d'une étude observationnelle transversale évaluant la santé globale de jeunes adultes nés très prématurément (<30 semaines de gestation) et de sujets contrôles nés à terme (<37 semaines). L'étude s'est déroulée au Québec, au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine affilié à l'Université de Montréal, de 2011 à 2016 et a été approuvée par le comité d'éthique institutionnel. Les participants nés très prématurément étaient admissibles à participer s'ils étaient nés entre 1986 et 1996, s'ils ne présentaient pas d'atteintes neurodéveloppementales sévères pouvant les empêcher de compléter les tests (incluant un test d'effort sur ergocycle) ni de grossesse au moment de la visite. Les participants nés prématurément de la cohorte HAPI ont été recrutés principalement à partir de listes des admissions à trois unités de soins intensifs néonataux de Montréal, soit l'hôpital CHU Sainte-Justine, l'hôpital Royal Victoria et l'hôpital Général Juif. Les sujets nés à terme étaient recrutés majoritairement via des amis ou membres de la famille du sujet prématuré au moment du recrutement de ce dernier, en prenant soin de recruter des contrôles de même âge (± 3 ans) et de même sexe. Le recrutement parmi les proches permettait un certain appariement selon l'environnement et les habitudes de vie, qui sont des déterminants importants de la santé. Certains participants ont été recrutés via des publicités. Le diagramme de recrutement est présenté à la **section 3.1** des résultats (**Figure 3.1**).

L'étude a évalué chez les participants les systèmes cardiovasculaire (échographie, pression artérielle, etc.), pulmonaire (spirométrie, test d'effort, etc.), rénal, osseux et métabolique (profil lipidique, tolérance au glucose, etc.) (Bertagnolli et al., 2018; Dartora et al., 2021; Flahault et al., 2021; Flahault, Fernandes, et al., 2020; Flahault, Girard-Bock, et al., 2020; Flahault, Paquette, et al., 2020; Gervais et al., 2020; Paquette et al., 2018; Xie et al., 2019). En outre, plusieurs questionnaires ont été remplis par les participants, détaillant leurs données

sociodémographiques, leur état de santé actuel et passé, leur médication, leur hospitalisation, leur niveau d'activité physique et de sédentarité, leur alimentation.

2.1.2 Spirométrie

Les tests de fonction pulmonaire par spirométrie (Jaeger CareFusion Oxycon Pro Spirometer, Yorba Linda, CA) ont été réalisés avant le test à l'effort en suivant le protocole décrit par le *American Thoracic Society* (Miller et al., 2005). Brièvement, on évaluait d'abord la capacité vitale forcée (FVC, *forced vital capacity*), le volume maximal expiratoire en une seconde (FEV₁, *forced expiratory volume in one second*) et la ventilation maximale par minute (VMM) en conditions normales puis on mesurait à nouveau le FVC et FEV₁ 15 minutes après l'administration de 4x 100 µg de salbutamol par aérosol doseur. Ces variables étaient ensuite rapportées sous forme de score-Z pour l'âge, la taille et le sexe selon les équations de Stanojevic (Stanojevic et al., 2008).

2.1.3 Test d'effort cardiopulmonaire

Les tests d'effort ont été réalisés sur ergocycle avec un protocole en palier dont l'incrément (10, 15, 20, ou 25 watts) entre chaque palier était déterminé en utilisant le questionnaire de Huet afin d'assurer que la capacité aérobie maximale soit atteinte à l'intérieur de 10-12 minutes (Trivel et al., 2004b). Durant le test, les volumes d'oxygène et CO₂ sont mesurés en L/min. Le test débutait par une période d'acquisition de donnée au repos pendant 3 minutes suivi de 3 minutes d'échauffement. Durant le test, les paliers duraient une minute et le nombre de watts augmentait de façon incrémentielle à chacun d'entre eux. On demandait au participant de quantifier son niveau d'effort sur 10 (échelle de Borg) durant chaque palier (Borg, 1982). Le participant devait pédaler à environ 70 rotations par minute jusqu'à ce qu'il ne soit plus capable de conserver cette cadence. À ce moment-là, on considérait que le participant avait bien atteint sa capacité aérobie maximale s'il rencontrait deux de trois critères parmi un RER $\geq 1,15$, une fréquence cardiaque $\geq 0.85 \cdot (220 - \text{âge})$ et un niveau d'effort perçu supérieur à 7/10 sur l'échelle de Borg (Guazzi et al., 2012). Le participant terminait le test par 3 minutes de récupération active et 3 minutes de récupération passive.

Les paramètres hémodynamiques cardiaques, soit le volume d'éjection, le débit cardiaque, le volume d'éjection télédiastolique, l'index de contractilité et l'index de résistance vasculaire

systemique, étaient enregistrés à chaque 15 secondes via cardiographie par impédance transthoracique utilisant des électrodes placées sur le thorax du participant (Physioflow Enduro, Manatec, Strasbourg, France). Ces mesures étaient indexées pour la surface corporelle du participant. Le rythme cardiaque était également mesuré par cet appareil grâce à des électrodes d'ECG intégrées. La pression artérielle était mesurée au début de chaque palier avec un appareil spécialisé pour utilisation lors d'un test d'effort (Tango M2 Stress Test Monitor, SunTech Medical).

2.1.4 Analyses statistiques

Les données descriptives du **chapitre 3** pour la réponse hémodynamique à l'effort de la cohorte HAPI sont présentées sous forme de moyennes \pm écart-type ou de proportions. Les données de santé actuelle pour les trois groupes (sujets contrôles, sujets nés prématurément sans BPD et ceux avec BPD) ont été comparées avec une ANOVA et test post-hoc de Tuckey. Les comparaisons entre les individus nés prématurément sans versus avec BPD pour les données de santé actuelle ont été effectuées avec un test de Chi-carré pour les proportions et un test-t de Student ou test de Mann Whitney U pour les variables continues avec une distribution normale ou asymétrique, respectivement. Des régressions linéaires ajustant pour le tabagisme et le sexe ont été utilisées pour rapporter la différence (IC à 95%) entre les individus nés à terme et tous les individus nés prématurément, ainsi que la différence entre les individus nés à terme et ceux nés prématurément avec BPD. L'exploration des facteurs néonataux et de santé actuelle associés à la capacité aérobie maximale chez les participants a aussi été effectuée via des analyses de régression linéaires ajustant pour le tabagisme et le sexe. Toutes les analyses ont été effectuées sous R versions 3.3.2. à 3.5.2. (R Core Team, 2016). Le seuil de significativité de la valeur-P est établi à $P < 0.05$, sauf si spécifié autrement.

2.2 Chapitres 4 et 5 : Perception de la santé et plaidoyer pour un suivi à l'âge adulte

2.2.1 La cohorte HAPI

Les participants pour cette étude proviennent de la cohorte HAPI décrite à la section 2.1.1. Les visites d'évaluations ont eu lieu entre 2011 et 2016. Durant cette même visite, la qualité de vie

liée à la santé a été évaluée via le questionnaire validé SF-36v2, outil décrit dans la **section 1.3.1.2**. Le questionnaire était autoadministré et prenait environ 5-10 minutes à compléter. Au besoin, un assistant de recherche offrait du support aux participants.

2.2.2 Questionnaire de perception de santé

Les participants de la cohorte HAPI ont été recontactés par courriel pour effectuer un deuxième volet du projet HAPI en 2018. Ce volet de l'étude avait pour but d'explorer plus en profondeur la perception de la santé et l'utilisation des services de santé chez les individus de la cohorte HAPI. Le questionnaire en ligne a été approuvé par le comité d'éthique institutionnel du CHU Sainte-Justine (Annexe A) et a été administré par courriel via la plateforme *Survey Monkey*. Il s'agit d'un questionnaire incluant des questions fermées et des questions ouvertes portant sur la perception de la santé, l'utilisation des services de santé et les besoins perçus. Ces thématiques ont été déterminées, tel qu'il est décrit à la section 5.2.4, à la suite d'échanges informels avec des participants du projet HAPI lors d'une soirée de communication des résultats vulgarisés de l'étude HAPI. Le questionnaire a été construit en s'inspirant de questionnaires s'adressant aux parents d'enfants nés prématurément. Par exemple, la perception de la santé a entre autres été évaluée en demandant au participant de noter son niveau de santé sur une échelle de 1 à 10 et de subséquemment nommer deux éléments qui pourraient améliorer ce score. Cette question est inspirée de celle utilisée par Jaworski dans un article portant sur la perception que les parents ont de la santé de leur enfant né prématurément (Jaworski et al., 2018). Une version préliminaire du sondage a été commentée et approuvée par trois individus nés très prématurément ainsi que par un parent d'un enfant né très prématurément. La version finale a été commentée et approuvée par ces mêmes patients-partenaires et chercheurs. Le contenu textuel des questions ouvertes a été initialement analysé indépendamment par deux investigateurs puis les thèmes identifiés ont été définis de manière rigoureuse après comparaison. Les thèmes et sous-thèmes sont structurés sous forme d'un arbre de codage qui est utilisé pour double-coder chaque réponse. Les classements ont ensuite été comparés et les différences ont été discutées jusqu'à l'atteinte d'un consensus entre les deux investigateurs (Hsieh et Shannon, 2005). Les questions sont détaillées dans les sections **4.3.4** et **5.2.4** des résultats.

2.2.3 Analyses statistiques

Les statistiques descriptives du **chapitre 4** sur la perception de la santé par les participants de la cohorte HAPI sont calculées sous forme de médiane (Q1, Q3) ou sous forme de compte et de pourcentage (n (%)). Les comparaisons entre les groupes (prématuré versus terme ou répondant versus non-répondant) ont été effectuées avec le test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables continues ou un test de Fisher pour les variables catégorielles. Une analyse de régression logistique a aussi été utilisée pour comparer les scores de SF-36v2 sous le premier quartile chez les individus nés prématurément versus ceux nés à terme, en ajustant pour le sexe et le niveau d'éducation. Les relations entre les scores de SF-36v2, les réponses au sondage en ligne et les caractéristiques des participants ont été explorées via des tests de Wilcoxon-Mann-Whitney, Fisher ou par régression logistique. Toutes les analyses ont été effectuées sous R versions 3.3.2. à 3.5.2. (R Core Team, 2016).

2.3 Chapitre 6 : l'étude HAPI Fit

2.3.1 Type d'étude

L'étude HAPI Fit est une étude pilote interventionnelle visant à évaluer la faisabilité et les effets d'une intervention de 14 semaines d'activité physique sur les paramètres de santé cardiopulmonaire et métabolique de sujets nés très prématurément et de contrôles nés à terme. L'étude est enregistrée sur clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov ID: NCT03504215) et a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine (Annexe B). Le programme de 14 semaines comprenait deux séances de 90 minutes par semaines (chacune incluant 40 minutes d'entraînement cardiovasculaire) supervisées par des kinésiologues certifiés et une séance hebdomadaire de 30 minutes à focus cardiovasculaire à la maison qui était enregistrée à l'aide d'une montre intelligente (Fitbit Alta Hr, California, USA). Le programme a été développé en accord avec les recommandations canadiennes en termes d'activité physique (Tremblay et al., 2011) et adapté du programme DiabèteAction (Mathieu et al., 2008).

2.3.2 Population

Les participants au projet HAPI Fit, 37 participants nés à terme et 21 participants nés très prématurément, ont été recrutés parmi les participants du projet HAPI, des listes de patients éligibles au projet HAPI, mais qui n'y avaient pas participé et via des publicités (réseaux sociaux, journaux, universités). Les critères d'inclusion pour tous les participants étaient d'être âgé de 18 à 29 ans au moment du recrutement, d'avoir un niveau d'activité physique inférieur à 120 min par semaine et d'être intéressé à participer aux 14 semaines du programme d'exercice. De plus, les participants nés à terme devaient avoir un poids de naissance entre le 10^e et le 90^e percentile. Les critères d'exclusion étaient la présence de séquelles neurodéveloppementales sévères, la grossesse et la présence d'une condition empêchant le participant de faire de l'activité physique.

2.3.3 Visites d'évaluation

Les participants ont été évalués avant et après leur participation au programme d'entraînement de 14 semaines. Les visites d'évaluation débutaient à 6h30 et se terminaient vers 13h30, un ou deux participants étaient évalués à la fois. D'abord, le participant signait le formulaire de consentement et fournissait son échantillon d'urine matinale. La température, le poids, la taille, la circonférence de la tête, des hanches, du bras et de la taille et les plis cutanés étaient mesurés. Des prises de sang étaient effectuées par une infirmière alors que le patient était à jeun depuis 12h. Après la prise de sang, un repas sans caféine était fourni au patient. Tout au long de la journée, dans les temps d'attente et lors du repas, les questionnaires étaient remplis par le participant ou administré par un des membres de l'équipe. Ensuite, on déterminait le bras avec la pression artérielle la plus élevée et c'est ce bras qui était utilisé pour trois mesures de pressions artérielles consécutives. Le pouls et la fréquence respiratoire étaient mesurés. On demandait ensuite au participant de s'étendre pour 10 minutes. En position couchée, on évaluait la rigidité artérielle avec l'appareil Sphygmocor XCel System (Atcor Medical, Sydney, Australie) ainsi que la densité capillaire au niveau du doigt avec un microscope optique. Enfin, le participant effectuait selon les mêmes protocoles qu'utilisés pour le projet HAPI une spirométrie pré et post-bronchodilatateur (**section 2.1.2**) et le test d'effort cardiopulmonaire sur l'ergocycle (**section 2.1.3**). Après chaque visite, le participant repartait avec un appareil de mesure de la pression

artérielle ambulatoire sur 24h ainsi qu'un accéléromètre ActiGraph à porter à la hanche pour une semaine.

2.3.4 Données anthropométriques

Les mesures anthropométriques étaient prises par un membre de l'équipe formé à suivre un protocole se basant sur ceux du *National Health And Nutrition Examination Survey du Center of Disease Control (NHANES Anthropometry Procedures Manual 2007)* et du *World Health Organization (WHO, 2011)*. Ces protocoles détaillent des règles quant aux variations permises et au nombre de mesures à effectuer. Par exemple, le poids était mesuré deux fois en kilogrammes en gardant une décimale (0.1 kg) et si les deux mesures variaient de plus de 0.5 kg il fallait les reprendre jusqu'à ce que l'écart soit en deçà de 0.5 kg. La taille était mesurée à l'aide d'un stadiomètre en demandant au participant de garder une grande inspiration. Le périmètre crânien, le tour de taille et des hanches étaient mesurés deux fois avec un ruban à mesurer résistant à l'étirement. Les plis cutanés, soit le pli cutané tricipital au niveau du triceps derrière le bras, le pli cutané sous-scapulaire sous la pointe de l'omoplate et le pli cutané supra-iliaque au niveau de la ligne axillaire antérieure de l'abdomen au-dessus de la crête iliaque, étaient mesurés à l'aide d'un adipomètre.

2.3.5 Signes vitaux

La température était mesurée avec un thermomètre buccal placé sous la langue avec la bouche fermée. La fréquence respiratoire était évaluée visuellement sur 15 secondes et rapportée sur 60 secondes. Le pouls radial était mesuré au niveau du poignet. La fréquence cardiaque était également affichée sur le moniteur de pression artérielle. Pour les mesures de pression artérielle, celles-ci étaient prises avec un appareil automatisé comme recommandé par le *Canadian Hypertension Education Program 2014 (CHEP, (Leung et al., 2016))*. D'abord, les pressions étaient prises sur chaque bras avec le participant en position assise, les pieds au sol, le dos accoté et le bras soutenu. Le brassard était ensuite installé sur le bras avec la pression la plus élevée et on demandait au participant de rester assis durant 5 minutes sans parler ni bouger. Trois mesures sériées à 1 minute d'intervalle étaient prises. Les mesures de pression systolique, diastolique et moyenne étaient notées à 1 mmHg près sans arrondir.

2.3.6 Sang et urine

Les analyses suivantes étaient effectuées au laboratoire de biochimie hospitalière : l'ionogramme (Na, K, Cl), le cholestérol total, la créatinine, la CRP, le glucose, les HDL, le magnésium total, les triglycérides, l'urée et la lactate déshydrogénase, l'insuline, les gaz sanguins, la formule sanguine complète et les numérations globulaires. L'urine du matin était analysée par le laboratoire de biochimie pour détecter la microalbumine et la créatinine urinaires. Les biomarqueurs circulants d'angiogénèse endogline soluble, sFLT-1 et VEGFA étaient détectés dans le sérum des participants au laboratoire via des plaques ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assays*) disponibles commercialement.

2.3.7 Rigidité artérielle

La rigidité artérielle a été mesurée via le module d'analyse de l'onde de pouls du système SphygmoCor XCel (Atcor Medical, Sydney, Australie) tel que décrit dans l'étude HAPI (Flahault, Oliveira Fernandes, et al., 2020). Cette analyse permet d'obtenir la vitesse de l'onde de pouls entre la carotide et la fémorale (cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity) ainsi que l'index d'augmentation (AI₇₅, augmentation index, ajusté à un pouls moyen de 75 bpm).

2.3.8 Densité capillaire

La densité capillaire au niveau du derme a été évaluée via un protocole de capillaroscopie vidéo développé par Lewandowski et al. (Lewandowski et al., 2015). Le participant était couché sur le dos pour une période de 10 minutes avant les mesures avec sa main gauche à la même hauteur que le cœur. Un brassard de tension artérielle néonatal dégonflé était installé sur la phalange proximale du majeur de la main gauche et la phalange intermédiaire était immobilisée avec du ruban et de la pâte à modeler sous le microscope (Leica model M165 FC) afin de minimiser les mouvements tout en n'entravant pas la circulation sanguine. Des vidéos d'une durée de 30 secondes à 4 images par seconde et une magnification de 126X ont été enregistrés pour 6 champs consécutifs de la surface dorsale de la phalange intermédiaire du majeur avant et après l'occlusion veineuse du doigt grâce à l'inflation du brassard à 50 mmHg pour 5 minutes. Les capillaires dans un cercle d'une aire de 0.4 mm² ont été comptés en utilisant l'outil d'annotation du logiciel Leica Application Suite X (3.7.2.22383), ce qui permettait de calculer la densité

capillaire en capillaire/mm². Un échantillon était recompté par l'investigateur ainsi que par un second investigateur afin de calculer la fiabilité intra- et inter-observateur.

2.3.9 Pression artérielle ambulatoire

Les mesures ambulatoires de pression artérielle (MAPA) ont été recueillies à chaque 20 minutes sur une période de 24h pré- et post-intervention par un moniteur électronique automatisé (modèles Spacelabs 90207 et 90227; Spacelabs Medical Inc, Redmond, WA) placé sur le bras non dominant du participant, tel que décrit précédemment dans l'étude HAPI (Paquette et al., 2018). On demandait aux participants de détailler leurs activités et la prise de médicaments durant cette période, incluant toute activité physique ainsi que l'horaire de sommeil. L'horaire de sommeil rapporté par le participant était corroboré via l'inspection des données de pression artérielle et de fréquence cardiaque. Comme détaillé dans les lignes directrices du *Canadian Hypertension Education Program* (Leung et al., 2016), les participants avec moins de 20 mesures durant l'éveil, moins de 7 durant le sommeil, ou ceux ayant moins de 70% de mesures réussies ont été exclus de l'analyse. Un seuil de 130/80 mmHg pour les mesures à l'éveil et de 110/65 mmHg pour le sommeil a été utilisé afin de mesurer la charge hypertensive systolique et diastolique pour chaque participant, c'est-à-dire le pourcentage de mesures au-dessus de ces seuils, tel que défini dans les lignes directrices de l'*American Heart Association* (Whelton, Carey, Aronow, Casey, Collins, Dennison Himmelfarb, et al., 2018).

2.3.10 Analyses statistiques

Les données descriptives du **chapitre 6** pour l'étude HAPI Fit sont présentées sous forme de médianes et d'intervalle interquartile (Médiane (Q1, Q3)) ou sous forme de compte et de pourcentage (n (%)). Les différences entre les groupes sont détectées avec un test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Les différences entre pré- et post-intervention pour chaque groupe sont présentées sous forme de médiane (Q1, Q3) et sont comparées en utilisant des tests des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés. Toutes les analyses ont été effectuées sous R versions 3.3.2. à 3.5.2. (R Core Team, 2016).

Chapitre 3 – Contributions des variables hémodynamiques cardiaques dans la capacité aérobie maximale

3.1 Population à l'étude

Un total de 144 participants de la cohorte HAPI (73 sujets contrôles nés à terme et 71 sujets nés prématurément à <30 semaines de gestation) ont effectué le test d'effort sur ergocycle afin de déterminer leur capacité aérobie maximale. Le diagramme de recrutement est présenté à la figure 3.1 et les données néonatales et les données de santé sont présentées dans les tableaux 3.1 et 3.2.

Figure 3.1 Diagramme de recrutement

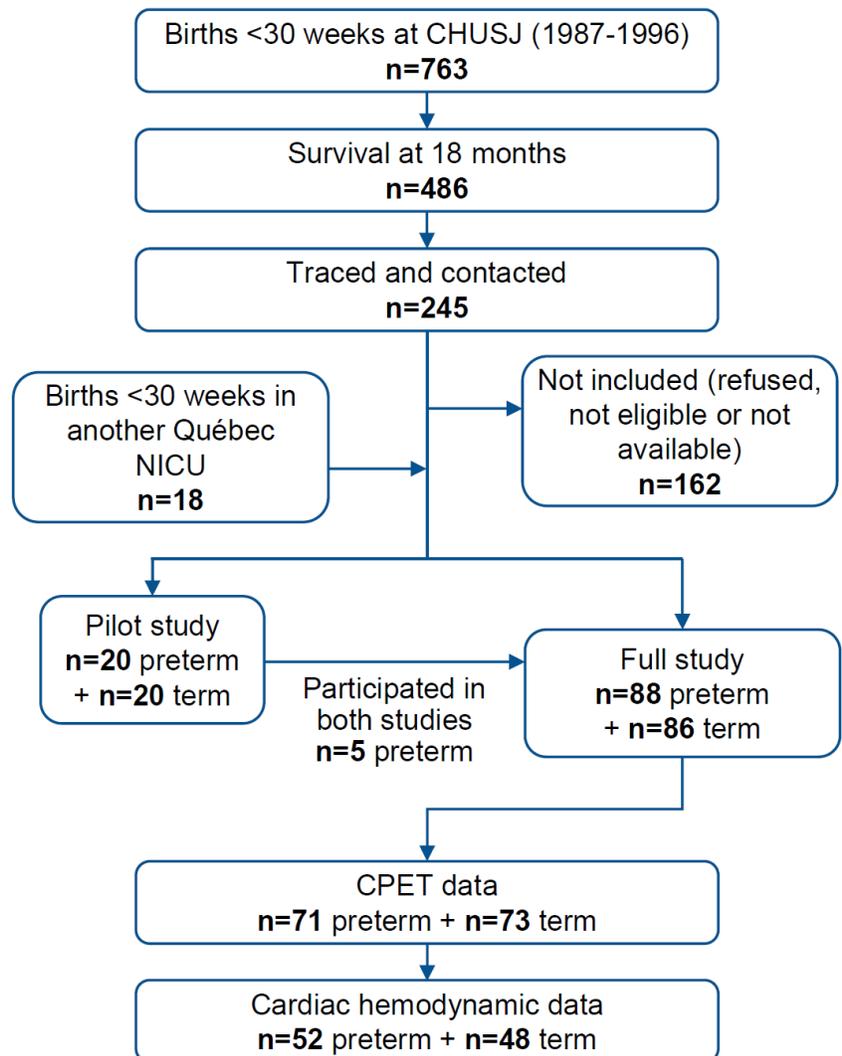


Tableau 3.1 Caractéristiques néonatales de la population à l'étude

	Terme <i>n</i> = 73	Prématuré	
		Sans BPD <i>n</i> = 47	Avec BPD <i>n</i> = 24
Âge gestationnel, semaines	39.6 ± 1.1	27.4 ± 1.4	26.8 ± 1.6
Poids de naissance, g	3361 ± 351	1024 ± 218	841 ± 204†
Percentile du poids de naissance	46 ± 22	38 ± 16	30 ± 19*
Percentile du poids de naissance <10%, n (%)	4 (5)	1 (2)	5 (21)†
Sexe masculin, n (%)	31 (43)	20 (43)	12 (50)
Stéroïdes anténataux, n (%)	0 (0)	20 (43)	10 (42)
Trouble hypertensif de la grossesse	9 (12)	15 (32)*	8 (33)*
Surfactant, n (%)	0 (0)	13 (28)	16 (67)†
Nb jours médians de ventilation (Q1, Q3)	0 (0, 0)	14 (1, 32)	36 (28, 54)†
Nb jours médians oxygénothérapie (Q1, Q3)	0 (0, 0)	26 (4, 50)	97 (86, 117)†
Stéroïdes postnataux, n (%)	0 (0)	8 (17)	14 (58)†
Oxygénothérapie à 28 jours	0 (0)	25 (53)	24 (100)†
Ligature du canal artériel, n (%)	0 (0)	2 (4)	5 (21)
Nb de jours médians d'hospitalisation (Q1, Q3)	3 (3, 4)	72 (60, 86)	113 (101, 130)†

Les données sont présentées en moyenne ± écart-type, sauf lorsque spécifié autrement. Les comparaisons entre le groupe prématuré et le groupe né à terme ont été effectuées pour le percentile du poids de naissance et pour les troubles hypertensifs de la grossesse. *Différence statistiquement significative à $P < 0.05$ comparé au groupe de référence (né à terme) en utilisant le test de Chi-carré pour les proportions et ANOVA avec test post-hoc de Tuckey pour les moyennes. †Différence statistiquement significative à $P < 0.05$ entre le groupe prématuré sans BPD versus le groupe prématuré avec BPD en utilisant le test de Chi-carré pour les proportions, le t-test pour les moyennes et le test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les médianes.

Les participants nés prématurément avaient un poids et une surface corporelle inférieures à celles des sujets contrôles nés à terme, particulièrement pour les sujets du groupe prématuré qui avaient la dysplasie bronchopulmonaire (BPD). Le pourcentage de FEV₁ prédit était également plus bas dans ce groupe. La pression artérielle diastolique était significativement plus élevée dans le groupe BPD que dans le groupe contrôle.

Tableau 3.2 Caractéristiques de santé actuelle de la population à l'étude

	Terme n = 73	Prématuré	
		Sans BPD n = 47	Avec BPD n = 24
Âge lors de l'évaluation, années	23 ± 2	23 ± 2	23 ± 2
Taille, cm	171 ± 8	167 ± 10	164 ± 8*
Poids, kg	70 ± 16	62 ± 9*	60 ± 14*
Indice de masse corporelle (IMC), kg.m ⁻²	24 ± 5	22 ± 3	22 ± 5
IMC >25 kg.m ⁻² , n (%)	23 (32)	5 (11)*	5 (21)
Surface corporelle, m ²	1.81 ± 0.22	1.70 ± 0.17*	1.65 ± 0.21*
Masse maigre, kg	47 ± 10	43 ± 10	42 ± 9
Tension systolique, mmHg	117 ± 13	119 ± 14	120 ± 14
Tension diastolique, mmHg	68 ± 8	71 ± 9	72 ± 7*
Cholestérol HDL, mmol/L	1.27 ± 0,28	1,30 ± 0,22	1,23 ± 0,22
Cholestérol LDL, mmol/L	2,35 ± 0,65	2,24 ± 0,68	2,33 ± 0,58
Triglycérides, mmol/L	0,86 ± 0,33	0,86 ± 0,37	1,05 ± 0,65
Cholestérol total, mmol/L	4,02 ± 0,78	3,93 ± 0,83	4,05 ± 0,70
Hémoglobine, g/L	131 ± 11	136 ± 12	142 ± 13*
pH veineux	7.37 ± 0.03	7.38 ± 0.02	7.40 ± 0.03*
pCO ₂ veineuse, mmHg	44 ± 5	44 ± 5	41 ± 4
Tabagisme actif, n (%)	12 (16)	11 (23)	5 (21)
Médicaments pour l'asthme, n (%)	4 (6)	7 (15)	3 (13)
Activité physique, min/jour médianes (IQR) ^a			
Faible intensité (<3 METS)	4 (0, 27)	2 (0, 21)	0 (0, 21)
Intensité modérée-élevée (>3 METS)	28 (8, 60)	11 (0, 25)*	14 (0, 43)
Activité physique totale	42 (17, 90)	20 (3, 48)*	32 (12, 56)
Temps sédentaire, heures/jour ^a	4.7 ± 3.2	5.4 ± 4.0	4.8 ± 3.5
Sommeil, heures/jour ^a	7.6 ± 1.0	7.6 ± 1.2	7.4 ± 1.4
FEV ₁ , % de la valeur prédite	100 ± 11	93 ± 12*	84 ± 14*†
FEV ₁ , score Z	0.0 ± 0.9	-0.6 ± 1.0*	-1.3 ± 1.2*†
FVC, % de la valeur prédite	105 ± 11	101 ± 10	94 ± 13*†
FVC, score Z	0.4 ± 0.9	0.1 ± 0.8	-0.5 ± 1.1*†
FEV ₁ /FVC, %	82 ± 7	79 ± 9	77 ± 9*
FEV ₁ /FVC, score Z	-0.6 ± 0.9	-1.0 ± 1.0	-1.2 ± 1.1*
MMV, L/min	137 ± 35	119 ± 33*	109 ± 32*

Les données sont présentées en moyenne ± écart-type, sauf lorsque spécifié autrement. *Différence statistiquement significative à P<0.05 comparé au groupe de référence (né à terme) en utilisant le test de Chi-carré pour les proportions, l'ANOVA avec test post-hoc de Tuckey pour les moyennes et Kruskal-Wallis avec test post-hoc de Dunn pour les médianes. †Différence statistiquement significative à P < 0.05 entre le groupe prématuré sans BPD versus le groupe prématuré avec BPD en utilisant le test de Chi-carré pour les proportions, le t-test pour les moyennes et le test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les médianes. ^aAuto rapportée via le questionnaire Minnesota d'activité physique.

FEV₁: volume expiratoire maximal en une seconde (*forced expiratory volume in 1 second*), FVC: capacité vitale forcée (*forced vital capacity*), MMV: volume ventilatoire maximal (*maximal voluntary ventilation*).

3.2 Capacité aérobie maximale

Tous les participants ont effectué le test d'effort jusqu'à leur effort maximal, tel qu'indiqué par l'atteinte d'un ratio d'échange respiratoire >1,1 et un rythme cardiaque maximal >85% de la valeur prédite. Les résultats des tests d'efforts sont présentés dans le **tableau 3.3**. Brièvement, comparés aux sujets contrôles, les sujets nés prématurément avaient un VO₂ pic corrigé pour leur masse maigre diminué de -2,7 mL/kg LBM/min (IC 95% : -5,3 à -0,1) alors que si l'on ne comparait que ceux atteints de BPD aux sujets contrôles cette diminution était de -5,0 mL/kg LBM/min (IC 95% : -8,9 à -1,1).

Tableau 3.3 Comparaison des paramètres de capacité aérobie au pic du test d'effort entre les groupes d'étude

	Terme n = 73	Prématuré		Différence moyenne (IC à 95%)* Prématuré (tous) vs Terme	Différence moyenne (IC à 95%)* Prématuré avec BPD vs Terme
		Sans BPD n = 47	Avec BPD n = 24		
Valeurs au pic du test d'effort					
VO ₂ pic, L/min	2.3 ± 0.7	2.0 ± 0.6	1.8 ± 0.6	-0.3 (-0.5, -0.2)	-0.5 (-0.7, -0.3)
VCO ₂ pic, L/min	2.8 ± 0.8	2.5 ± 0.7	2.2 ± 0.8	-0.5 (-0.6, -0.3)	-0.7 (-1.0, -0.4)
VO ₂ pic, ml/kg/min	33.0 ± 8.8	32.2 ± 6.4	31.1 ± 8.7	-1.4 (-3.7, 0.9)	-2.6 (-6.1, 0.9)
VO ₂ pic, ml/kg de masse maigre/min	48.7 ± 8.8	46.9 ± 6.7	43.8 ± 7.0	-2.7 (-5.3, -0.1)	-5.0 (-8.9, -1.1)
VO ₂ pic, % de la valeur prédite	91 ± 18	84 ± 15	77 ± 13	-9 (-14, -3)	-14 (-22, -6)
Puissance ^a , Watt	191 ± 49	171 ± 49	156 ± 50	-8 (-19, 3)	-21 (-38, -5)

Les données sont présentées en moyenne ± écart-type. *Ajusté pour le tabagisme et le sexe dans un modèle linéaire multivarié. ^aAjusté pour la masse maigre, le tabagisme et le sexe dans un modèle linéaire multivarié. Les différences en gras ont une valeur-P associée statistiquement significative (P<0.05). VO₂: consommation en oxygène

3.3 Variables cardiaques hémodynamiques à l'effort

Des données hémodynamiques cardiaques lors du test d'effort ont pu être recueillies pour 52 (73%) des participants nés prématurément et ces participants avaient un profil similaire à ceux dont les données étaient manquantes (**Tableau 3.4**). Les données manquantes étaient dues à des problèmes techniques avec l'équipement ou à un décollement des électrodes lors de l'effort physique.

Tableau 3.4 Caractéristiques des participants nés prématurément avec et sans données hémodynamiques

	Avec données hémodynamiques <i>n</i> =52	Sans données hémodynamiques <i>n</i> =36	Valeur- <i>P</i> *
Caractéristiques néonatales			
Âge gestationnel, semaines	27.3 ± 1.3	27.1 ± 1.4	0.4664
Poids de naissance, g	962.4 ± 239.7	958.6 ± 206.4	0.937
Sexe masculin, n (%)	26 (50)	12 (33)	0.1825
Stéroïdes anténataux, n (%)	21 (40)	14 (39)	1
Stéroïdes postnataux, n (%)	16 (31)	10 (28)	0.9021
Surfactant, n (%)	19 (37)	18 (50)	0.2082
Nb jours médians oxygénothérapie (Q1, Q3)	50 (17, 93)	46.5 (3.75, 71.5)	0.3859
Caractéristiques actuelles			
Indice de masse corporelle, kg.m ⁻²	22.6 ± 3.2	22.7 ± 4.2	0.5415
Tabagisme, n (%)	12 (23)	8 (22)	1

Les données sont présentées en moyenne ± écart-type, sauf lorsque spécifié autrement. *Valeur-*P* calculée avec le test-t de Student pour données continues et Chi-carré de Pearson pour les données catégorielles, le seuil de signifiante statistique est établi à *P*<0.05.

Les paramètres hémodynamiques cardiaques au repos, à l'effort maximal et leur différence entre les groupes prématuré versus terme et entre les groupes prématuré avec BPD versus terme (Δ) sont présentés au **Tableau 3.5**. Il n'y avait aucune différence entre les groupes pour la fraction d'éjection (EF), le volume d'éjection indexé (SVi), le débit cardiaque indexé (COi), l'index de contractilité, le volume d'éjection en fin de diastole indexé (EDVi) ni la résistance vasculaire systémique indexée (SVRi).

Tableau 3.5 Comparaison des paramètres hémodynamiques cardiaques lors du test d'effort entre les groupes d'étude

	Terme		Prématuré				Différence moyenne (IC à 95%)* Prématuré (tous) vs Terme	Différence moyenne (IC à 95%)* Prématuré avec BPD vs Terme
	<i>n</i>	Moyenne ± Écart-type	Sans BPD		Avec BPD			
	<i>n</i>	Moyenne ± Écart-type	<i>n</i>	Moyenne ± Écart-type	<i>n</i>	Moyenne ± Écart-type		
Fréquence cardiaque, battements/min								
Repos	61	86 ± 15	42	90 ± 14	18	95 ± 19	6 (1, 11)	10 (2, 19)
VO ₂ pic	62	183 ± 11	41	183 ± 10	18	180 ± 10	-1 (-4, 3)	-3 (-8, 3)
Tension systolique, mmHg								
Repos	49	121 ± 14	30	119 ± 16	14	124 ± 13	0 (-6, 6)	3 (-5, 12)
VO ₂ pic	62	186 ± 23	42	184 ± 20	18	177 ± 13	-5 (-11, 1)	-11 (-21, -1)
Puissance circulatoire au pic^a, mmHg*ml/kg LBM/min								
	62	9015 ± 2156	42	8725 ± 1830	18	7778 ± 1369	-523 (-1195, 148)	-1377 (-2371, -382)
Fraction d'éjection, %								
Repos	40	67 ± 12	29	66 ± 12	15	70 ± 14	0 (-5, 6)	3 (-5, 10)
VO ₂ pic	46	70 ± 13	29	71 ± 12	17	72 ± 14	1 (-4, 7)	1 (-7, 9)
SVi, mL/m²								
Repos	40	35 ± 10	29	34 ± 8	15	35 ± 10	-1 (-5, 3)	0 (-6, 6)
VO ₂ pic	46	48 ± 12	29	48 ± 12	17	48 ± 8	0 (-5, 5)	0 (-6, 7)
COi, L/min/m²								
Repos	40	2.8 ± 0.7	30	3.0 ± 0.9	16	3.1 ± 1.0	0.2 (-0.1, 0.6)	0.2 (-0.3, 0.7)
VO ₂ pic	46	8.4 ± 2.1	29	8.6 ± 2.4	17	8.3 ± 1.4	0.1 (-0.8, 1.0)	-0.1 (-1.3, 1.0)
Δ COi repos-pic	38	5.7 ± 1.8	24	5.8 ± 1.6	14	5.2 ± 0.9	-0.1 (-0.8, 0.6)	-0.5 (-1.6, 0.6)
Index de contractilité								
Repos	40	181 ± 82	29	168 ± 71	15	195 ± 101	-2 (-37, 33)	15 (-38, 67)
VO ₂ pic	46	254 ± 124	29	309 ± 173	17	283 ± 155	48 (-12, 108)	33 (-43, 110)
EDVi, mL/m²								
Repos	40	51 ± 10	29	52 ± 10	15	49 ± 10	-1 (-5, 4)	-2 (-8, 4)
VO ₂ pic	46	67 ± 13	29	67 ± 13	17	68 ± 8	-0 (-5, 5)	1 (-6, 7)
SVRi, Dyn.s/cm⁵.m²								
Repos	40	2644 ± 931	29	2353 ± 583	15	2437 ± 824	-283 (-631, 64)	-197 (-745, 351)
VO ₂ pic	46	1109 ± 450	29	1016 ± 319	17	1024 ± 179	-93 (-249, 64)	-79 (-309, 151)

*Ajusté pour le tabagisme et le sexe dans un modèle linéaire multivarié. Les différences en gras ont une valeur-P associée statistiquement significative (P<0.05). ^a Produit de la tension systolique et du VO₂ pic. SVi: volume d'éjection indexé (*stroke volume index*), COi: débit cardiaque indexé (*cardiac output index*), EDVi: volume télédiastolique indexé (*end-diastolic volume index*), SVRi: résistance vasculaire systémique indexée (*systemic vascular resistance index*).

Malgré un rythme cardiaque plus élevé au repos, le rythme cardiaque maximal atteint par les sujets nés prématurément ne différait de celui atteint par les sujets du groupe contrôle. Les sujets du groupe BPD avaient une pression artérielle systolique plus basse à leur VO₂ pic que les sujets nés à terme. Conséquemment, la puissance circulatoire maximale était plus basse dans le sous-groupe BPD que dans le groupe contrôle.

3.4 Facteurs associés à la capacité aérobie maximale

Le **Tableau 3.6** présente les facteurs néonataux associés à la capacité aérobie maximale, dont un effet significatif d'un poids de naissance sous le 10^e percentile (diminution du VO₂ pic de 7.0 (IC à 95% 1.1 à 12.9) mL/kg LBM/min) et la durée d'hospitalisation aux soins intensifs néonataux en semaines ajustée pour l'âge gestationnel (diminution du VO₂ pic de 0.5 (IC à 95% 0.0 à 1,0) mL/kg LBM/min).

Tableau 3.6 Associations entre les caractéristiques néonatales et le VO₂ pic

Caractéristiques néonatales	Terme N=73 Effet estimé sur le VO ₂ pic (IC à 95%)*	Prématuré N=71 Effet estimé sur le VO ₂ pic (IC à 95%)*
Percentile du poids de naissance	-0.1 (-0.2, 0.0)	0.0 (-0.1, 0.1)
Percentile du poids de naissance <10%	3.4 (-5.5, 12.4)	-7.0 (-12.9, -1.1)
Stéroïdes anténataux	-	-2.4 (-5.8, 1.1)
Trouble hypertensif de la grossesse	1.9 (-4.3, 8.1)	-3.2 (-6.7, 0.3)
Surfactant	-	-0.1 (-3.5, 3.6)
Stéroïdes postnataux	-	-2.6 (-6.2, 1.1)
Jours de ventilation (par incrément de 10 jours)	-	-0.7 (-1.4, 0.1)
Jours d'oxygénothérapie (par incrément de 10 jours)	-	-0.3 (-0.7, 0.2)
Dysplasie bronchopulmonaire modérée à sévère ^a		-3.1 (-6.6, 0.3)
Semaines d'hospitalisation ^b	-	-0.5 (-1.0, -0.0)

*Ajusté pour le tabagisme et le sexe dans un modèle linéaire multivarié, les effets estimés en gras ont une valeur-P associée statistiquement significative (P<0.05). ^aOxygénothérapie à 36 semaines d'âge postmenstruel, ^b Ajusté pour l'âge gestationnel, le tabagisme et le sexe dans un modèle linéaire multivarié. Les effets sur le VO₂ pic sont exprimés en mL/kg masse maigre/min.

Le lien entre les caractéristiques de santé à l'âge adulte et le VO₂ pic est détaillé au **Tableau 3.7**. L'utilisation chronique de médication pour l'asthme était associée à un VO₂ pic plus bas dans le groupe contrôle seulement. Aucun lien n'était observé entre le score Z de FEV₁ obtenu en spirométrie et la capacité aérobie maximale ni dans le groupe né prématurément ni dans le groupe contrôle.

Tableau 3.7 Associations entre les caractéristiques actuelles et le VO₂ pic

Caractéristiques actuelles	Terme N=73	Prématuré N=71
	Effet estimé sur le VO ₂ pic (IC à 95%)*	Effet estimé sur le VO ₂ pic (IC à 95%)*
Âge lors de l'évaluation, années	0.1 (-0.7, 1.0)	0.9 (0.2, 1.6)
Sexe masculin ^a	3.3 (-0.8, 7.4)	-0.3 (-3.6, 3.0)
Indice de masse corporelle, kg.m ⁻²	-0.2 (-0.6, 0.2)	0.0 (-0.5, 0.5)
Tabagisme ^b	-3.5 (-9.0, 2.0)	-1.6 (-5.5, 2.4)
Médicaments pour l'asthme	-9.3 (-18.0, -0.6)	-1.3 (-6.2, 3.6)
Activité physique d'intensité modérée- élevée, heures/jour	2.5 (-0.1, 5.0)	-1.4 (-3.5, 0.7)
Activité physique totale, heures/jour	1.8 (0.2, 3.3)	-0.5 (-2.1, 1.2)
FEV ₁ , score Z	1.6 (-0.7, 3.8)	1.0 (-0.6, 2.5)
MVV, L/min	0.1 (0.0, 0.2)	0.1 (0.0, 0.2)

*Ajusté pour le tabagisme et le sexe dans un modèle linéaire multivarié, sauf ^aajusté pour le tabagisme seulement et ^bajusté pour le sexe seulement, les effets estimés en gras ont une valeur-P associée statistiquement significative (P<0.05). Les effets sur le VO₂ pic sont exprimés en mL/kg masse maigre/min. FEV₁: volume expiratoire maximal en une seconde (*forced expiratory volume in 1 second*), MMV: volume ventilatoire maximal (*maximal voluntary ventilation*).

Le **Tableau 3.8** présente le lien entre les variables hémodynamiques cardiaques et la capacité aérobie maximale. Dans les deux groupes, un rythme cardiaque maximal plus élevé était associé à un VO₂ pic plus haut. Dans le groupe prématuré, chaque augmentation de 10 mmHg de pression systolique maximale était associée à un VO₂ pic augmenté de 1.4 (IC à 95% 0.2 à 2.5) mL/kg LBM/min). Également dans ce groupe, des valeurs de volume d'éjection indexé et de débit cardiaque indexés plus hauts étaient associés à des VO₂ pic plus élevés (augmentation de 2.7 (IC à 95% 0.8 à 4.7) mL/kg LBM/min par 10 mL/m² de SVi et augmentation de 2.7 (IC à 95% 0.8 à 4.7)

mL/kg LBM/min par 10 mL/m² de COi) alors qu'une résistance vasculaire systémique plus haute était associée à un VO₂ pic plus bas (diminution de 1.4 (IC à 95% 0.6 à 2.1) mL/kg LBM/min par 100 Dyn.s/cm⁵.m² de SVRi).

Tableau 3.8 Associations entre les paramètres hémodynamiques au pic et le VO₂ pic

Paramètres hémodynamiques au pic	Terme	Prématuré
	N=62	N=59
	Effet estimé sur le VO ₂ pic (IC à 95%)*	Effet estimé sur le VO ₂ pic (IC à 95%)*
Fréquence cardiaque (FC), 10 battements/min	2.2 (0.1, 4.3)	3.0 (1.3, 4.7)
Δ FC repos-pic, 10 battements/min	1.6 (0.2, 3.0)	2.1 (1.1, 3.1)
Tension systolique, 10 mmHg	0.9 (-0.3, 2.0)	1.4 (0.2, 2.5)
Fraction d'éjection/10, %	0.5 (-1.5, 2.6)	1.9 (0.0, 3.7)
SVi, 10 mL/m ²	0.3 (-1.9, 2.4)	2.7 (0.8, 4.7)
COi, L/min/m ²	0.6 (-0.7, 1.8)	1.7 (0.8, 2.7)
Indice de contractilité /10	-0.1 (-0.3, 0.1)	0.1 (-0.0, 0.3)
EDVi, 10 mL/m ²	0.2 (-1.8, 2.3)	1.6 (-0.4, 3.6)
SVRi, 100 Dyn.s/cm ⁵ .m ²	-0.4 (-1.0, 0.2)	-1.4 (-2.1, -0.6)

Les effets estimés en gras ont une valeur-P associée statistiquement significative (P<0.05). Les effets sur le VO₂ pic sont exprimés en mL/kg masse maigre/min. SVi: volume d'éjection indexé (*stroke volume index*), COi: débit cardiaque indexé (*cardiac output index*), EDVi: volume télédiastolique indexé (*end-diastolic volume index*), SVRi: résistance vasculaire systémique indexée (*systemic vascular resistance index*).

Chapitre 4 – Comment les jeunes adultes nés très prématurément perçoivent-ils leur santé ?

4.1 Référence complète et contributions des auteurs

Référence : Girard-Bock C, Flahault A, Bernard É, Bourque CJ, Fallaha C, Cloutier A, Janvier A, Nuyt AM, Luu TM. Health perception by young adults born very preterm. Acta Paediatr. 2021 Aug 4. <https://doi.org/10.1111/apa.16056> (Girard-Bock, Flahault, et al., 2021)

Contribution des auteurs : Camille Girard-Bock a conceptualisé et élaboré l'étude, collecté les données, effectué les analyses et l'interprétation des données, rédigé le manuscrit initial, revu et révisé le manuscrit final. Adrien Flahault et Élisabeth Bernard ont collecté les données, effectué les analyses et revu et révisé le manuscrit. Claude Julie Bourque et Annie Janvier ont révisé de façon substantielle le protocole et la collecte de données, participé à l'interprétation des données, revu et révisé le manuscrit de façon critique. Anik Cloutier et Catherine Fallaha ont effectué la collecte de données, revu et révisé le manuscrit. Anne Monique Nuyt a conceptualisé et élaboré l'étude, coordonné et supervisé la collecte de données et revu et révisé le manuscrit de façon critique. Thuy Mai Luu a conceptualisé et élaboré l'étude, coordonné et supervisé la collecte de données, effectué les analyses et l'interprétation de données et revu et révisé le manuscrit de façon critique.

4.2 Résumé

But : Cette étude a évalué la perception de santé auto-rapportée et l'utilisation des services de santé chez des adultes nés très prématurément avant 30 semaines de gestation.

Méthodes : Les participants faisaient partie d'une étude observationnelle transversale évaluant la santé globale de jeunes adultes âgés de 18-29 ans nés très prématurément au Québec, Canada. La perception de santé était évaluée entre 2011-2016 via le questionnaire de santé SF-36v2 (Short-Form 36 Health Survey, version 2) et des données de santé objective étaient obtenues. Des réponses à des questions additionnelles, incluant des questions ouvertes, ont été obtenues en 2018.

Résultats : Les 101 sujets nés prématurément avaient une perception de santé similaire à celle des 105 sujets nés à terme, selon les scores au SF-36v2, et ce, malgré un nombre plus élevé de conditions de santé adverses. Leur utilisation des services de santé était aussi similaire. Cependant, le questionnaire de 2018 permet de montrer que 23% des 45 répondants nés prématurément et seuls 3% des 34 répondants nés à terme percevaient leur santé comme étant plus basse que celle de la population générale. Les facteurs principaux nommés comme pouvant affecter leur santé étaient des changements dans les habitudes de vie (74% contre 81%) et l'élimination de symptômes adverses spécifiques (52% contre 27%). Seuls 10% des sujets nés prématurément rapportaient s'être fait demander de l'information à propos de leur histoire périnatale par des professionnels de la santé.

Conclusion : Les adultes nés prématurément rapportent avoir une santé plus basse que celle de la population générale et identifient des symptômes adverses spécifiques qui devraient être investigués lors des examens médicaux de routine.

4.3 Article original

4.3.1 Title Page

Health perception by young adults born very preterm

Camille Girard-Bock¹; Adrien Flahault¹; Élisabeth Bernard¹; Claude Julie Bourque^{1,2}; Catherine Fallaha¹; Anik Cloutier¹; Annie Janvier^{1,2}; Anne Monique Nuyt¹; Thuy Mai Luu¹

Affiliations: ¹Department of Pediatrics, Sainte-Justine University Hospital Research Center, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada; and ²Clinical Ethics and Family Partnership Research Unit, Sainte-Justine University Hospital Center, Montreal, Quebec, Canada

Address correspondence to: Thuy Mai Luu, Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, 3175 Chemin de la Côte-Ste-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5, [thuy.mai.luu@umontreal.ca], 1-514-345-4931 extension 6642

Running title: Health perception of adults born preterm

Key words: healthcare use, health-related quality of life, outcome research, patient perspectives, prematurity

Key notes

- We assessed the self-reported health perception and use of healthcare by adults aged 18-29 who were born very preterm before 30 weeks of gestation.
- The 101 preterm subjects had similar health perception and healthcare use to 105 term-born controls in 2011-2016, despite significantly more adverse health conditions.
- However, a 2018 in-depth questionnaire showed that preterm subjects were more likely to say their health was poorer than the general population.

Abbreviations: CI: confidence interval; HRQoL: health-related quality of life; OR: odds ratio; SF-36v2: short-form 36 health survey, version 2.

4.3.2 Abstract

Aim: This study assessed the self-reported health perception and use of health care by adults born very preterm before 30 weeks of gestation.

Methods: The participants were part of a cross-sectional observational study that assessed the global health of young adults aged 18–29 years born very preterm in Quebec, Canada. Health perception was explored from 2011 to 2016 using the second Short-Form 36 Health Survey (SF-36v2), and objective health measures were obtained. Further in-depth open-ended questions were asked in 2018.

Results: The 101 preterm subjects had similar perceptions of their health to 105 term-born controls, according to the SF-36v2, despite significantly more adverse health conditions. Their healthcare use was similar. However, the later in-depth questionnaire showed that 23% of 45 preterm subjects and 3% of 34 term-born subjects perceived their health as poorer than the general population. Major factors that could improve their respective health were lifestyle habits (74% vs. 81%) and eliminating specific adverse symptoms (52% vs. 27%). Only 10% of preterm individuals had been asked about their perinatal history by physicians.

Conclusion: Adults born very preterm said their health was poorer than the general population and identified specific factors that should be addressed during routine health monitoring.

4.3.3 Introduction

Global figures suggest that 1% of babies are born very preterm before 30 weeks of gestation.¹ Although survival rates have improved in the past few decades, long-term follow-up studies have revealed that preterm birth is associated with increased risks of chronic health conditions in adulthood.^{2, 3} Despite this, there are no recommendations for monitoring the health of this at-risk population. Worse, perinatal history is often overlooked by physicians as patients get older.⁴ Being born preterm is not a disease in itself. However, it has been associated with increased blood pressure and glucose intolerance,⁵ which are important risk factors for chronic diseases and may be initially silent in terms of symptoms. Early management of these risk factors to reduce adverse outcomes in adulthood relies on increasing awareness amongst physicians and young adults born

preterm. Several studies have investigated health-related quality of life (HRQoL) in adults born extremely preterm.^{6, 7} However, data about the perspectives of adults born preterm, regarding their health status, healthcare needs and use, are limited.⁸⁻¹⁰ Such information is key to planning effective knowledge transfer strategies to increase awareness and optimal care for adults born preterm. The goal of this study was to examine how adults born very preterm perceived their health, their healthcare needs and healthcare use compared with the general population. Furthermore, we correlated health perception with objective health measures.

4.3.4 Methods

4.3.4.1 Study population and procedure

Participants were part of the Health of Adults born Preterm Investigation project. This cross-sectional observational study assessed the global health of young adults born very preterm, at less than 30 weeks of gestation, or term-born, at 37 or more weeks of gestation. The first stage was carried out in the Quebec province of Canada from 2011 to 2016, and details of the recruitment procedure and data collection have previously been published.^{5, 11} Briefly, all individuals born preterm between 1987 and 1996, who were aged 18–29 at the time of the study, were eligible for inclusion (Figure S1). They were identified from a list of admissions to the three main neonatal intensive care units in Montreal, Quebec: Sainte-Justine University Hospital (Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine) affiliated to the University of Montreal, and the McGill University affiliated Royal Victoria Hospital and Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital. We excluded individuals who had severe neurosensory impairments or were pregnant. Age- and sex-matched term-born controls were mainly recruited from friends and siblings. The following assessments were carried out on both groups: current anthropometric measures, blood pressure, pulmonary function tests, oral glucose tolerance test and lipid profile. Neonatal complications were retrieved from medical charts. Participants were asked to report on their current medication and on any hospitalisations or health conditions since birth. Participants completed the second version of the Short-Form 36 Health Survey (SF-36v2), a validated questionnaire that has been used to evaluate health status in diverse medical samples, including preterm populations.¹²⁻¹⁵

In 2018, the same participants were asked to answer an additional in-depth questionnaire about their health and healthcare use, including open and closed questions. This follow-up survey was created by working with our patient advisory board of people born preterm and the parents of preterm offspring. It was sent to the 185 members of the study that we had email addresses for. First, the participants were asked to rank their health on a 10-point scale where 10 represented perfect health. If they scored below 10, participants were asked to list any two items they would like to improve about their health and that could increase that score. We also asked them to rate their health compared with the general term-born population. Participants were asked about their healthcare use. In addition, those born preterm were asked whether they had disclosed their birth history to healthcare providers or whether healthcare providers had asked about it.

4.3.4.2 Analysis of open-ended questions

Two investigators (CGB, TML) used a descriptive content analysis method to independently analyse the text in the in-depth questionnaire, as previously described.¹⁶ Themes were initially developed independently and, after comparison, coders rigorously defined the themes and structured the coding tree, including subthemes. The coding tree was then used to double code answers to each open-ended question. Discrepancy in coding comparisons was resolved by consensus between the two coders or by involving a third researcher (AJ).

4.3.4.3 Patient and public involvement

The online follow-up survey was created in collaboration with our patient advisory board and three young adults born preterm who were not involved in process commented on the first version of the survey before it was sent to the whole cohort.

4.3.4.4 Statistical analysis

Descriptive statistics were calculated as medians and interquartile ranges or as numbers and percentages. Comparisons between the preterm and term-born groups or between responders and non-responders were carried out using the Wilcoxon rank-sum test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables. Non-parametric tests were used as the SF-36v2

scores were not normally distributed. We also compared the SF-36v2 scores between the preterm and term-born groups by stratifying them by sex or education level, namely high school or less versus higher than high school diploma. We also conducted logistic regression analyses to compare the SF-36v2 scores below the first quartile in individuals born preterm versus term-born, adjusted for sex and education level. p values of <0.005 were considered significant using a Bonferroni correction to account for the multiple comparisons on the SF-36v2 scales, namely two summary scores and eight domains. The relationship between the SF-36v2 scores, follow-up survey answers and patient characteristics, including birth and current characteristics, healthcare use and objective health measures (hypertension, glucose intolerance, adiposity, airflow limitation), was explored using the Wilcoxon rank-sum test, Fisher's exact test or logistic regression. Given the exploratory nature of the latter analyses, no corrections were applied. All analyses were performed using R version 3.3.2 (R Foundation, Vienna, Austria).

This study received approval from the CHU Sainte-Justine Research Ethics Board (reference number 3901) and all the participants provided written consent. It was registered at ClinicalTrials.gov Identifier (NCT03261609).

4.3.5 Results

4.3.5.1 Population characteristics

The study population at the time of the health assessment and the SF-36v2 questionnaire comprised 101 participants born preterm and 105 born at term (Table 1). Participants born preterm had significantly more chronic health conditions than the term-born controls (Table S1), as previously published.⁵ They also reported higher rates of cerebral palsy, hospitalisation before 18 years of age, respiratory-related hospitalisation and the use of asthma and anti-hypertensive medication than participants born at term (Table 1).

4.3.5.2 Short-form 36 health survey questionnaire

There were 201 complete responses to the SF-36v2 questionnaire: 99/101 born preterm (98%) and 102/105 term-born controls (97%). In the other five cases, there were incomplete answers to one or more of the questions. The adults born preterm had similar scores in all eight domains

and the two summary scores of the SF-36v2 questionnaire compared with those born at term (Table 2). No statistically significant differences were observed between the two groups when they were stratified for sex or education level (Table S2) or when examining rates below the first quartile (Table S3). A similar number of preterm and term-born participants rated their health as being very good to excellent: 55% versus 59%, respectively. However, a larger proportion of young adults born preterm reported limitations when completing moderate activities, such as moving a table or bowling (11% vs. 2%, $p = 0.009$) or when climbing several flights of stairs (32% vs. 16%, $p = 0.01$), although this was not statistically significantly different after Bonferroni correction. Airflow limitation was not more prevalent amongst participants born preterm who reported being limited. The 10 preterm participants with cerebral palsy were overrepresented when it came to limitations during moderate activities ($p = 0.002$).

4.3.5.3 Health perception and healthcare use

We had current email addresses for 185 of the 206 adults who took part in stage one of the study: 45/96 (47%) preterm and 34/89 (38%) term-born participants answered the follow-up health perception and healthcare use survey (Table S1). Overall, male participants were less likely to respond than females ($p < 0.001$). When we asked participants to rate their health on a 10-point scale, the median score was eight in both groups (Table 3). This correlated with the physical composite summary (Spearman's Rho 0.316, $p = 0.006$) and the mental composite summary (Spearman's Rho 0.347, $p = 0.002$) scores of the SF-36v2. Despite this, when they were specifically asked how they perceived their overall health compared with the general population, 10/43 (23%) preterm participants and 1/34 (3%) in the term group said that it was below average ($p = 0.02$) (Table 3). The 10 preterm participants who reported inferior health did not have a significantly lower physical or mental composite summary scores than the rest of the preterm group.

There were 57 participants, 31 preterm and 26 term-born, who did not give their health the maximum score of 10 and they were asked to describe any two factors that could improve this score. There were 53 answers, as four members of the preterm group did not respond. Two main themes emerged (Table 3). The first was improving lifestyle habits to optimise health (77%). This was reported at an equal frequency in the preterm and term-born groups (74% vs. 81%, $p = 0.74$) (Table 3). The second was improving or eliminating specific adverse physical symptoms such as

pain, functional symptoms and respiratory problems (40%). This was higher in the preterm group than the term group (52% vs. 27%, $p = 0.09$). Physical symptoms were mentioned by 14 preterm and seven term subjects, and the most frequently reported subthemes were pain and functional symptoms (67%) or pulmonary outcomes (24%) (Table 3). The 8/27 participants born preterm who reported their health was below average and who provided explanations were more likely to wish for improvements in adverse physical symptoms than those who said their health was average or above average (88% vs. 37%, $p = 0.033$).

4.3.5.4 Healthcare service use in adulthood

At the health assessment visit, the proportion of participants who reported any hospitalisations in adulthood did not differ between the study groups (Table 1). Further, a similar number of participants in both groups reported having a family doctor at the moment. There was also no difference between the groups in the follow-up survey, with regard to the frequency of reported visits to family doctors, the emergency room or walk-in clinics (Table 4). It was notable that six participants born preterm, but none born term, reported seeing a specialist physician at least twice a year. These six had a lower median physical composite summary score than the other participants born preterm who answered the follow-up survey (46.2, IQR 38.1–51.5 vs. 56.5, IQR 53.2–59.1, $p = 0.009$). They did have similar mental composite sum scores. The conditions reported by these six participants included allergies, asthma, cerebral palsy, chronic pain and mental health problems.

We asked the 45 preterm subjects about whether healthcare professionals were aware of their birth status. Thirty-nine had reported consulting at least one healthcare provider in adulthood. Of these, 10% said they had been asked about their birth status and 69% said they had volunteered the information (Figure 1).

4.3.5.5 Links between short-form 36 health survey and participant characteristics

We categorised participants as having ‘low physical composite summary score’ or ‘low mental composite summary score’ if they were below the first quartile of the SF-36v2 physical or mental composite summary scores, respectively. There was no association between objectively measured adverse health conditions and low physical or mental composite summary scores in

either group (Table S4). We explored the link between current characteristics and low SF-36v2 summary scores (Table S4). There were 10 cases of cerebral palsy in the preterm group and this was associated with an odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) of 4.32 (95% CI 1.11–18.72) for having a low physical composite summary score, but not a low mental composite summary score (OR 0.30, 95% CI 0.2–1.75). Lower education level, smoking, alcohol consumption, recreational drug use and prior hospitalisation were not associated with low physical or mental composite summary scores. In addition, these scores were not associated with using asthma medication or a history of bronchopulmonary dysplasia in participants born preterm.

In the preterm group, low physical composite summary score was associated with taking any medication (OR 3.87, 95% CI 1.47–11.5), with taking medication for pain (OR 8.95, 95% CI 1.7–66.03), for mental health issues other than attention deficit and hyperactivity disorder (OR 6.8, 95% CI 1.24–51.70) and with being employed rather than being a student (OR 2.88; 95% CI 1.05–8.32). The results remained significant after adjusting for sex and education level.

4.3.5.6 Links between follow-up survey and participant characteristics

The number of adverse health conditions identified in the study did not correlate with the perceived health scores on the 10-point scale during the follow-up survey or with the participants' desires to improve adverse physical symptoms. However, all five participants who wished to improve their pulmonary symptoms had airflow limitations. Finally, the 10 participants born preterm who described their health as being below average were not significantly more likely to have any, or a higher number of, the adverse somatic health conditions assessed in the study. However, they were more likely to use medication for mental health issues ($p = 0.008$) or pain ($p = 0.02$).

4.3.6 Discussion

Preterm birth occurs during a critical period of development and may lead to long-lasting sequelae affecting health status and functioning. Most parents and healthcare providers are aware of the increased risk for neurosensory problems, such as hearing loss and cerebral palsy,

and atypical neurodevelopmental trajectories. Therefore, closer developmental monitoring occurs during the first years of life, allowing for early intervention to optimise functional outcomes. However, when individuals born preterm reach adulthood, they face an increased risk of chronic health conditions that are initially silent.^{17, 18} These can have severe consequences if left untreated. Understanding how adults born preterm perceive their health is important when it comes to developing comprehensive knowledge that can be transferred to real-life clinical practise and optimise healthcare in this population. This study used a mixed-method approach to describe how young adults, aged 18–29, who were born preterm perceived their own health.

The current study used both a quantitative validated questionnaire (SF-36v2) and a more in-depth qualitative approach. This showed that, despite having significantly more adverse health conditions, participants who were born preterm generally perceived their health in a similar way to participants born full term. However, when they were specifically asked to compare themselves to the general population, they were significantly more likely to view their health as being poorer. Adults born preterm were also more likely to report physical health limitations when performing moderate activities than the term-born controls.

Studies have compared HRQoL between adults born preterm and at term, using standardised objective questionnaires such as the SF-36v2 or the Health Utility Index. These either showed similar ratings^{6, 14, 19, 20} or lower scores in those born very preterm.^{7, 15, 21, 22} Although these objective quantitative scales are important, as they provide an overview of HRQoL, they might not be able to grasp the diversity and subtlety of physical symptoms in preterm populations. For example, they may overlook outcomes that are important to patients. Collecting qualitative data by using surveys or interviews with open-ended questions might help to better identify health-related outcomes and needs.²³

Interestingly, adverse health conditions that indicated or suggested that participants were predisposed to cardiometabolic or chronic pulmonary diseases did not correlate with the SF-36v2 physical composite score, perceived health score or reported healthcare use. In contrast, adults born preterm who had cerebral palsy displayed lower SF-36v2 physical component score. This

finding is in line with Saigal et al, who found that subjects with neurosensory impairment had reduced Health Utility Index scores.⁷ There may be a number of reasons why subjects report similar health scores and healthcare use despite adverse health conditions. These could include conditions, such as hypertension, glucose intolerance or airway obstruction, which can be asymptomatic at younger ages and/or have a minimal impact on daily life activities. Indeed, in the preterm group, factors associated with poorer SF-36v2 scores included using medication for mental health problems and pain, which are likely to significantly hinder daily functioning.

When the participants were asked about what they would like to improve, both groups mentioned lifestyle habits. Healthy behaviours might be particularly relevant for individuals born preterm, in order to avoid additional preventable risk factors that could accelerate the progress from adverse health condition to illness. Indeed, different studies have reported that 16%–31% of people born preterm smoke.^{20, 22, 24} Although this rate was not different from the general population, individuals born preterm are at risk for chronic diseases. Therefore, efforts should be made, from childhood, to avoid additional damage from tobacco use.

Self-reported use of healthcare services, including overall hospitalisation and medication use, was similar between the groups. However, there was a small, but significant, difference in medical specialist consultations. Two Australian studies showed that the rehospitalisation rate for individuals born preterm at less than 32 weeks was higher during infancy and childhood compared with term-born controls, but this difference was considerably attenuated at 14–18 years.^{25, 26} Contrary to our findings, another study reported that preterm-born adults were less likely to have consulted their family doctor in the last 12 months than their term-born counterparts,²² especially males. The fact that 73% of all responders to our follow-up survey were female might explain why we did not observe a similar trend.

Preterm-born subjects made a similar use of healthcare than their term-born peers, despite a higher number of adverse health conditions. This could mean that the healthcare system is not reaching this at-risk population with regard to prevention and management. There is increasing evidence of long-term health risks associated with preterm birth and we would expect to see

clinical guidelines recommend specific monitoring for individuals born preterm.²⁷ Whilst preterm birth is mentioned as a childhood risk factor for hypertension in the 2017 guidelines for high blood pressure issued by the American College of Cardiology and American Heart Association, no recommendations have been made concerning monitoring the blood pressure of adults born preterm.²⁸ Another example is that birthweight was only recently added to a list of screening criteria for chronic obstructive pulmonary disease.²⁹ Many authors have suggested that a good way to improve long-term follow-up would be for healthcare providers to ask patients about their birth status during history taking.^{4,22} Despite this, we found that health professionals only asked 10% of patients born preterm about this. This was in line with a qualitative study of 20 adult survivors of preterm birth. They reported that one of the main reasons why they were dissatisfied with their current health care provider was because they did not consider their birth history.¹⁰

In our study, more than two-thirds (69%) of young adults born preterm who consulted a healthcare professional disclosed their birth status without being asked. This raises the question of self-advocacy: Whether encouraging people to disclose their birth status during healthcare consultations could be part of knowledge transfer strategies for managing long-term health following preterm birth. Self-advocacy has been studied in different populations, for example in people with disabilities, brain injuries or cancer. These showed that both patients and healthcare providers saw benefits in patient self-advocacy.³⁰ Self-advocacy depends on patients being aware that being born preterm makes them more vulnerable to chronic health diseases. In our study, less than half of the participants reported attending annual medical visits. Enhanced awareness amongst patients born preterm could encourage routine check-ups. These could include blood pressure measurements, glucose monitoring and discussions about healthy lifestyle habits, including smoking cessation.

4.3.6.1 Limitations

Recruitment for the follow-up survey could have led to an overrepresentation of subjects aware of prematurity-related health considerations. This could have created a bias for the answers on subjects such as whether they disclosed their birth status to healthcare professionals. Less than half of the participants took part in the follow-up survey, which prevents us from generalising the results to the whole cohort. Furthermore, fewer males took part, which is a trend that has been

observed in other studies of similar populations.^{7,8} As many studies report more comorbidities in men who are born preterm than in women,^{13,20} our study might have underestimated the effect of preterm birth on health perception and the use of health services. The follow-up survey was administered between 1.8 and 6.8 years (with a median of 3.1 years) after the initial assessment and the participants could have experienced potential changes in their health conditions. We did not use administrative databases to confirm their use of healthcare services, medication or reported health conditions, which could have led to recall bias. Finally, we acknowledge that the low estimates yielded by our logistic regressions led to large confidence intervals when we explored the link between low SF-36v2 composite scores and participant characteristics and health measures.

4.3.7 Conclusion

The quantitative arm of this study showed that preterm and term-born individuals had similar perceptions of their health, even though the preterm participants had significantly more adverse health conditions. This suggests that measuring health perception with validated instruments cannot reliably be used to screen individuals requiring medical follow-ups. However, our in-depth follow-up qualitative survey showed that adults aged 18–29 were more likely to say that their health was below average, compared with the general population, if they were born preterm than term. This shows that using open-ended questions could help to identify what health improvement outcomes patients felt were important. Furthermore, only 10% of patients born preterm were asked about their birth status, despite their increased risk for chronic diseases later in life, but 69% volunteered this information during consultations. In addition, they did not make more use of health services than individuals born full term. Preventative strategies to mitigate the ongoing adverse effects of preterm birth on long-term health must start before initially silent adverse conditions lead to full-blown diseases that affect well-being. It is important to raise awareness of the possible outcomes of preterm birth, so that individuals can self-advocate, and healthcare providers can provide timely screening and interventions for this at-risk population.

Acknowledgments: We would like to thank all the participants and the Health of Adults born Preterm Investigation Collaboration Group who collected the cohort data.

Conflict of interest: The author declares that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

Funding: This study was supported by the Canadian Institutes of Health Research, the Canada Foundation for Innovation), the Fondation Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine and the Fonds de Recherche du Québec–Santé.

4.3.8 Tables

Table 1. Neonatal and adult characteristics

	Preterm (n=101) <i>n (%) or Median (IQR)</i>	Term (n=105) <i>n (%) or Median (IQR)</i>	<i>P</i> [†]
Participants' characteristics at birth			
Female sex	56 (55)	62 (59)	0.67
Caucasian	91 (90)	95 (90)	1
Gestational age, weeks	27 (26-28)	40 (39-40)	-
Birth weight, grams	920 (800-1130)	3400 (3150-3670)	-
Small for gestational age	6 (6)	7 (7)	1
Antenatal steroids, n (%)	41 (41)	0 (0)	-
Use of surfactant, n (%)	46 (46)	0 (0)	-
Bronchopulmonary dysplasia, n (%)	37 (37)	0 (0)	-
Participants' current characteristics			
Age at assessment, years	23 (21.2-24.8)	23.1 (21.3-24.8)	0.97
Continuing education after high school	60 (60)	70 (67)	0.35
Work status			
Studying	49 (49)	56 (53)	
Currently employed	38 (38)	38 (36)	0.3
Unemployed	8 (8)	3 (3)	
Current tobacco smoking	23 (23)	20 (19)	0.61
Recreational drug use	20 (20)	23 (22)	0.86
Cerebral palsy	10 (10)	0 (0)	0.002
Healthcare use (self-reported)			
Has a family doctor	57 (56)	57 (54)	0.78
Hospitalisations			
Any hospitalisation	52 (51)	36 (34)	0.07
Median number of hospitalisations	1 (0-2)	0 (0-1)	0.033
Childhood (<18 years old)	42 (42)	25 (24)	0.016
Adulthood (≥18 years old)	9 (9)	11 (11)	0.82
Respiratory-related hospitalisation	20 (20)	3 (3)	<0.001
Current medication use			
Any medication*	49 (49)	42 (40)	0.26
Asthma medication	18 (18)	7 (7)	0.018
Mental health medication	16 (16)	9 (9)	0.14
Psychostimulants	10 (10)	6 (6)	0.31
Other mental health medication [#]	6 (6)	4 (4)	0.53
Pain medication	8 (8)	10 (10)	0.81
Anti-hypertensive medication	5 (5)	0 (0)	0.027

[†]p values for comparisons between groups using Wilcoxon Rank Sum (continuous variables) and Fisher's exact tests (categorical variables); *excluding vitamins, supplements and hormonal contraceptives; [#] other mental health medication includes antidepressants, anxiolytics and antipsychotics

Table 2. Comparison of SF-36v2 scores in term- versus preterm-born participants

Domain	Preterm (n=101)		Term (n=105)		p [†]
	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	
Physical component summary	94	56.5 (53.1-59.5)	99	57.3 (54.6-60.1)	0.14
Mental component summary	94	50.0 (41.4-54.4)	99	47.4 (38.7-53.7)	0.18
Physical functioning	96	57.0 (53.7-57.5)	102	57.0 (55.6-57.5)	0.09
Role physical	99	56.9 (52.3-57.2)	102	56.9 (54.5-57.2)	0.11
Bodily pain	99	55.6 (46.7-62.0)	102	55.6 (50.4-62.1)	0.51
General health	97	55.6 (48.4-62.7)	100	56.6 (50.8-62.7)	0.64
Vitality	98	52.6 (46.7-58.3)	102	52.1 (46.7-58.3)	0.90
Social functioning	98	56.8 (47.3-57.3)	102	56.8 (47.3-57.3)	0.74
Role emotional	99	55.9 (44.2-56.2)	102	55.9 (41.7-56.2)	0.76
Mental health	98	50.0 (44.4-56.1)	101	50.9 (44.4-56.1)	0.82

[†]p values for comparisons between groups using Wilcoxon Rank Sum tests

Table 3. Survey on health perception by adults born preterm versus term-born

	Preterm (n=45) n (%)	Term (n=34) n (%)	p [†]
<i>On a scale from 1 to 10, how would you rate your health?</i>			
Median score	8	8	
Score < 10/10	31/45 (69)	26/34 (76)	0.61
<i>Please describe any two factors that could improve your health score*</i>			
Number of answers	27/31 (87)	26/26 (100)	0.75
Healthier lifestyle	20 (74)	21 (81)	0.74
Physical activity	19 (70)	17 (65)	0.77
Weight loss	2 (7)	10 (38)	0.009
Sleep	3 (11)	5 (19)	0.47
Nutrition	2 (7)	4 (15)	0.42
Physical symptoms	14 (52)	7 (27)	0.09
Pain and functional symptoms	10 (37)	4 (15)	0.12
Pulmonary system	4 (15)	1 (4)	0.35
Immune system	2 (7)	2 (8)	1
<i>How would you rate your health compared to that of your peers?</i>			
Below average	10/43 (23%)	1/34 (3%)	0.02

[†]p values for comparisons between groups using Fisher's exact test. *Only asked participants who scored their health at less than 10/10.

Table 4. Reported frequency of consultation with healthcare providers since entering adulthood

	Preterm (n=45) n (%)	Term (n=34) n (%)	P[†]
Family doctors			
Less than once a year	12 (27)	10 (29)	0.67
Once a year	11 (24)	10 (29)	
At least twice a year	7 (16)	3 (9)	
Emergency room or walk-in clinics			
Less than once a year	23 (51)	18 (53)	1
Once a year	1 (2)	0 (0)	
At least twice a year	4 (9)	3 (9)	
Medical specialist*			
Less than once a year	14 (31)	18 (53)	0.030
Once a year	2 (4)	3 (9)	
At least twice a year	6 (13)	0 (0)	

[†] p values for comparisons between groups using Fisher's exact test

* such as cardiologist, pneumologist, gynaecologist

Table S1. Comparison of birth and adult characteristics of cohort participants who responded or not to the follow-up survey

Variables	Preterm		Term	
	Non-responders <i>n</i> =56	Responders <i>n</i> =45	Non-responders <i>n</i> =71	Responders <i>n</i> =34
Birth				
Median gestational age (IQR)	27.5 (26.2-28.2)	27.3 (25.9-28.1)	40 (39-40.4)	39.8 (39-40.3)
Median birth weight (IQR)	940 (801-1133)	905 (795-1085)	3430 (3190-3670)	3290 (3133-3575)
Small for gestational age, <i>n</i> (%)	3 (5)	3 (7)	3 (4)	4 (12)
Bronchopulmonary dysplasia, <i>n</i> (%)	22 (39)	15 (34)	0 (0)	0 (0)
Adult				
Female sex, <i>n</i> (%)	25 (45)	31 (69)*	35 (49)	27 (79)*
Median body mass index (IQR)	21.7 (20-24.7)	22.2 (19.8-24.4)	22.6 (20.6-25.9)	22.2 (20-24.9)
Tobacco use, <i>n</i> (%)	18 (32)	5 (11)*	15 (21)	5 (15)
Recreational drug use	14 (25%)	6 (13%)	16 (23%)	7 (21%)
Cerebral palsy	5 (9%)	5 (11%)	0 (0)	0 (0)
Adverse health conditions, <i>n</i> (%)				
Hypertension	19 (34)	19 (42)	16 (23)	3 (9)
Glucose intolerance	16 (29)	14 (31)	11 (15)	6 (18)
Adiposity	17 (30)	14 (31)	25 (35)	8 (24)
Primary hypercholesterolemia	0 (0)	1 (2)	2 (3)	1 (3)
Airflow limitation	23 (41)	14 (31)	6 (8)	9 (26)*
Total number of adverse health conditions:				
0	4 (7)	6 (13)	22 (31)	10 (29)
1	21 (38)	12 (27)	19 (27)	10 (29)
2	14 (25)	11 (24)	18 (25)	9 (26)
3	7 (13)	7 (16)	3 (4)	2 (6)
4	3 (5)	1 (2)	1 (1)	0 (0)
SF-36v2				
Median PCS (IQR)	57.3 (54.4-60.4)	56.1 (50.9-58.3)	58.2 (55.4-60.8)	56.3 (53.7-58.0)*
Median MCS (IQR)	49 (40.7-53.8)	51.3 (43.3-55.3)	47 (37.8-53)	49.3 (40.6-54.1)

* *p* value <0.05 by Fisher's exact test or Wilcoxon sum rank test when comparing responders and non-responders. PCS: physical component summary, MCS: mental component summary

Table S2. Comparison of SF-36v2 scores in term- versus preterm-born participants stratified by sex and by education level

Female participants					
Domain	Preterm (n=56)		Term (n=62)		P[†]
	<i>n</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>n</i>	<i>Median (IQR)</i>	
Physical component summary	51	56.1 (51.9-59.1)	59	57.1 (54.5-59.3)	0.04
Mental component summary	51	49.5 (41.2-53.7)	59	46.6 (37.5-52.5)	0.40
Physical functioning	52	56.3 (52.6-57.5)	59	57 (54.9-57.5)	0.06
Role physical	55	56.9 (50-57.2)	59	56.9 (52.3-57.2)	0.06
Bodily pain	55	55.4 (46.5-62)	59	55.4 (50.3-62)	0.12
General health	52	55.1 (48.4-60.3)	59	55.6 (51.4-62.3)	0.17
Vitality	54	52.6 (46.7-56.1)	59	52.1 (46.7-58.3)	0.68
Social functioning	54	53.6 (47.3-57.3)	59	56.8 (45.9-57.3)	0.45
Role emotional	55	52.7 (42.2-56.2)	59	52.7 (38.8-56.2)	0.50
Mental health	54	50.4 (44.4-55.8)	59	48.3 (44.4-56.1)	0.33
Male participants					
Domain	Preterm (n=45)		Term (n=43)		P[†]
	<i>n</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>n</i>	<i>Median (IQR)</i>	
Physical component summary	43	56.9 (54.2-60.2)	40	58.2 (55-61)	0.23
Mental component summary	43	51.3 (41.9-55.6)	40	50.7 (42.5-53.9)	0.54
Physical functioning	44	57 (54.9-57.5)	43	57 (57-57.5)	0.95
Role physical	44	56.9 (54.4-57.2)	43	56.9 (56.9-57.2)	0.96
Bodily pain	44	55.6 (49.7-62.1)	43	62 (53.7-62.1)	0.72
General health	45	57.7 (50.6-63.9)	41	57.9 (48.4-63.9)	0.46
Vitality	44	52.6 (45.9-61.5)	43	54.2 (47.8-58.5)	0.85
Social functioning	44	56.8 (51.1-57.3)	43	56.8 (51.4-57.3)	0.41
Role emotional	44	55.9 (48.1-56.2)	43	55.9 (44-56.2)	0.36
Mental health	44	50 (44.1-58.7)	42	52.8 (45.6-56)	0.46

(continued)

Education level higher than high school

Domain	Preterm (n=60)		Term (n=70)		P [†]
	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	
Physical component summary	57	56.7 (54.2-60.4)	68	57.3 (54.5-59.9)	0.15
Mental component summary	57	50 (42.3-55.3)	68	47.1 (36.9-53.7)	0.12
Physical functioning	59	57 (53.7-57.5)	68	57 (55.6-57.5)	0.04
Role physical	59	56.9 (54.7-57.2)	68	57 (56.4-57.2)	0.06
Bodily pain	59	55.6 (51.3-62)	68	55.6 (50.6-62.1)	0.57
General health	58	55.6 (48.4-62)	68	57.7 (52.7-63)	0.38
Vitality	58	52.6 (46.7-58.3)	68	52.6 (46.7-58.5)	0.88
Social functioning	58	56.8 (50.4-57.3)	68	56.8 (45.9-57.3)	0.62
Role emotional	59	55.9 (44.2-56.2)	68	55.9 (42.1-56.2)	0.68
Mental health	58	50 (45.6-56.1)	68	48.3 (44.4-56.1)	0.87

Education level high school or lower

Domain	Preterm (n=33)		Term (n=28)		P [†]
	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	
Physical component summary	31	55.3 (51.2-58)	24	56.9 (54.6-60)	0.05
Mental component summary	31	49.5 (39.2-54)	24	48.3 (42.8-54.3)	0.56
Physical functioning	31	55.6 (52.3-57.5)	27	57 (54.3-57.5)	0.99
Role physical	32	55.9 (47.6-57.2)	27	56.9 (53.2-57.2)	0.84
Bodily pain	32	55.4 (46.1-62)	27	55.4 (50.3-62.1)	0.47
General health	31	53.2 (47.1-60.9)	25	55.6 (47-62)	0.96
Vitality	32	50.9 (42.2-58.3)	27	50 (45.8-58.4)	0.56
Social functioning	32	51.9 (45.9-56.9)	27	56.8 (51.4-57.3)	0.85
Role emotional	32	52.7 (43.2-56.2)	27	52.7 (39.5-56.2)	0.83
Mental health	32	49.1 (37.3-56.1)	26	53.5 (45.4-60.7)	0.30

[†]p values for comparisons between groups using Wilcoxon Rank Sum tests

Table S3. Number of term and preterm participants with SF-36v2 scores below the first quartile for the whole study population

Domain	Preterm (n=101) <i>n (%)</i>	Term (n=105) <i>n (%)</i>	<i>Crude OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>Adjusted OR (95% CI)</i> [†]
Physical component summary	28 (28)	21 (20)	1.58 (0.82, 3.06)	1.58 (0.80, 3.16)
Mental component summary	21 (21)	29 (28)	0.69 (0.36, 1.33)	0.75 (0.38, 1.46)
Physical functioning	35 (35)	23 (22)	1.97 (1.06, 3.71) ^A	2.30 (1.19, 4.54) ^B
Role physical	27 (27)	24 (23)	1.22 (0.65, 2.31)	1.21 (0.61, 2.39)
Bodily pain	28 (28)	26 (25)	1.15 (0.62, 2.16)	1.13 (0.59, 2.18)
General health	29 (29)	23 (22)	1.43 (0.76, 2.72)	1.52 (0.78, 2.98)
Vitality	30 (30)	32 (30)	0.965 (0.53, 1.76)	1.04 (0.55, 1.97)
Social functioning	29 (29)	29 (28)	1.05 (0.57, 1.95)	1.19 (0.62, 2.28)
Role emotional	22 (22)	31 (30)	0.65 (0.34, 1.23)	0.67 (0.34, 1.29)
Mental health	27 (27)	28 (27)	0.99 (0.53, 1.85)	1.04 (0.54, 1.98)

[†]Effect of study group adjusting for sex and education level using logistic regressions. ^Ap value = 0.033; ^Bp value = 0.015

Table S4. Odd-ratios for association between participant adverse health condition or current characteristics and low SF-36v2 summary scores (PCS and MCS) in each groups

	Preterm (n=101) <i>n (%)</i>	Low PCS <i>Crude OR</i> (95% CI) [†]	Low MCS <i>Crude OR</i> (95% CI) [†]	Term (n=105) <i>n (%)</i>	Low PCS <i>Crude OR</i> (95% CI) [†]	Low MCS <i>Crude OR</i> (95% CI) [†]
Adverse Health Conditions						
Hypertension	38 (38)	0.74 (0.27, 1.96)	1.05 (0.39, 2.78)	19 (18)	2.65 (0.9, 7.65)	1.46 (0.46, 4.25)
Glucose intolerance	30 (30)	1.96 (0.7, 5.36)	1.63 (0.59, 4.36)	17 (16)	2.02 (0.62, 6.2)	2.02 (0.62, 6.2)
Adiposity	31 (31)	0.78 (0.25, 2.15)	1.03 (0.35, 2.79)	33 (31)	1.33 (0.5, 3.43)	0.81 (0.28, 2.14)
Airflow limitation	37 (37)	1.36 (0.5, 3.69)	1.36 (0.5, 3.69)	15 (14)	1.71 (0.48, 5.53)	1.58 (0.45, 5.1)
Participants' characteristics						
Female sex	56 (55)	2.00 (0.78, 5.50)	1.25 (0.5, 3.26)	62 (59)	1.28 (0.51, 3.38)	1.62 (0.64, 4.4)
Bronchopulmonary dysplasia	37 (37)	1.06 (0.39, 2.73)	0.83 (0.30, 2.16)	0 (0)	-	-
Education level	60 (60)	1.86 (0.71, 4.9)	1.86 (0.71, 4.9)	70 (67)	0.93 (0.3, 2.61)	0.48 (0.13, 1.47)
Employed	38 (38)	2.88 (1.05, 8.32) ^A	0.59 (0.20, 1.63)	38 (36)	1.83 (0.71, 4.76)	0.70 (0.25, 1.84)
Tobacco use	23 (23)	0.89 (0.26, 2.63)	2.19 (0.75, 6.18)	20 (19)	1.29 (0.37, 3.96)	0.89 (0.23, 2.85)
Recreational drug use	20 (20)	1.36 (0.43, 3.99)	2.29 (0.78, 6.57)	23 (22)	0.91 (0.27, 2.66)	0.42 (0.09, 1.41)
Cerebral Palsy	10 (10)	4.32 (1.11, 18.72) ^B	0.3 (0.02, 1.75)	0 (0)	-	-
Healthcare utilization						
Any hospitalization	52 (51)	0.87 (0.33, 2.33)	0.78 (0.29, 2.11)	36 (34)	1.06 (0.37, 2.96)	1.39 (0.49, 3.93)
Respiratory-related hospitalization	20 (20)	0.96 (0.28, 2.97)	1.6 (0.49, 4.91)	3 (3)	1.39 (0.06, 15.38)	6 (0.54, 133.7)
Any medication	49 (49)	3.87 (1.47, 11.15) ^C	1.49 (0.59, 3.83)	42 (40)	1.15 (0.45, 2.88)	1.15 (0.45, 2.88)
Asthma medication	18 (18)	2 (0.61, 6.18)	0.63 (0.13, 2.18)	7 (7)	2.39 (0.44, 11.64)	1.2 (0.16, 5.99)
Mental health medication (except ADHD)	6 (6)	6.8 (1.24, 51.7) ^D	3.19 (0.55, 18.4)	4 (4)	0.99 (0.05, 8.12)	-
Pain medication	8 (8)	8.95 (1.78, 66.03) ^E	2.36 (0.44, 11.54)	10 (10)	0.72 (0.1, 3.12)	1.31 (0.26, 5.15)

[†]Using logistic regressions; ^Ap value = 0.043; ^Bp value = 0.038; ^Cp value = 0.008; ^Dp value = 0.034; ^Ep value = 0.012; PCS: Physical Component Summary; MCS: Mental Component Summary

4.3.9 Figures

Figure S1. Flowchart of the study

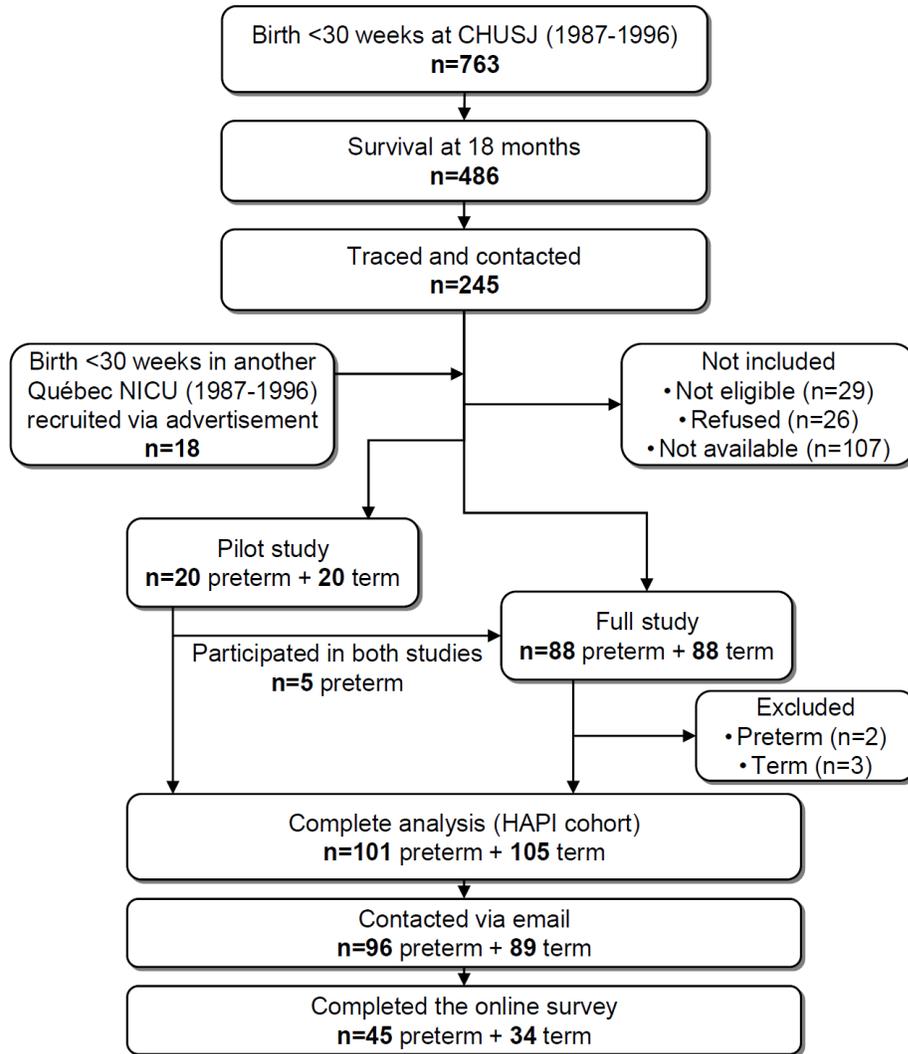
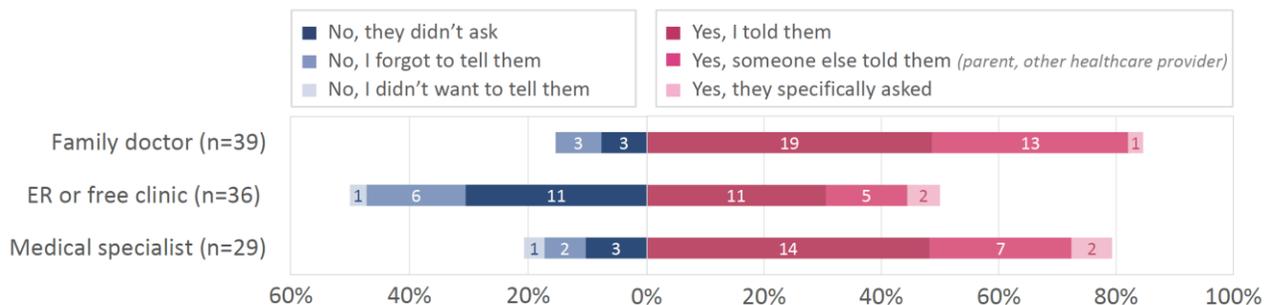


Figure 1. Bar plot of frequency of each answer to ‘Do your healthcare providers know that you were born preterm?’ Yes is presented in shades of pink (right) while no is in shades of blue (left). Frequency is the number of individuals who selected each answer divided by total number of individuals who answered.



4.3.10 References

1. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e37-e46.
2. Nuyt AM, Lavoie JC, Mohamed I, et al. Adult consequences of extremely preterm birth: Cardiovascular and metabolic diseases risk factors, mechanisms, and prevention avenues. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):315-32.
3. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008;371(9608):261-9.
4. Crump C. Medical history taking in adults should include questions about preterm birth. *BMJ*. 2014;349:g4860.
5. Flahault A PK, Fernandes RO, Delfrate J, Cloutier A, Henderson M, Lavoie JC, Mâsse B, Nuyt AM, Luu TM. Increased incidence but lack of association between cardiovascular risk factors in adults born preterm. *Hypertension*. 2020;75(3):796–805.
6. Saigal S, Stoskopf B, Pinelli J, et al. Self-perceived health-related quality of life of former extremely low birth weight infants at young adulthood. *Pediatrics*. 2006;118(3):1140-8.
7. Saigal S, Ferro MA, Van Lieshout RJ, et al. Health-related quality of life trajectories of extremely low birth weight survivors into adulthood. *J Pediatr*. 2016;179:68-73 e1.
8. Leavy P, Violeta Prina M, Martinez Caceres MJ, et al. Social representations of premature birth from the perspective of individuals born preterm in the 1990s. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(1):6-11.
9. Webbe J, Brunton G, Ali S, et al. Parent, patient and clinician perceptions of outcomes during and following neonatal care: a systematic review of qualitative research. *BMJ Paediatr Open*. 2018;2(1):e000343-e.
10. Perez A, Thiede L, Ludecke D, et al. Lost in transition: health care experiences of adults born very preterm - A qualitative approach. *Front Public Health*. 2020;8:605149.

11. Paquette K, Fernandes RO, Xie LF, et al. Kidney size, renal function, Ang (angiotensin) peptides, and blood pressure in young adults born preterm. *Hypertension*. 2018;72(4):918-28.
12. Batsvik B, Vederhus BJ, Halvorsen T, et al. Health-related quality of life may deteriorate from adolescence to young adulthood after extremely preterm birth. *Acta Paediatr*. 2015;104(9):948-55.
13. Baumgardt M, Bucher HU, Mieth RA, et al. Health-related quality of life of former very preterm infants in adulthood. *Acta Paediatr*. 2012;101(2):e59-63.
14. Darlow BA, Horwood LJ, Pere-Bracken HM, et al. Psychosocial outcomes of young adults born very low birth weight. *Pediatrics*. 2013;132(6):e1521-8.
15. Husby IM, Stray KM-T, Olsen A, et al. Long-term follow-up of mental health, health-related quality of life and associations with motor skills in young adults born preterm with very low birth weight. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:56.
16. Jaworski M, Janvier A, Lefebvre F, et al. Parental perspectives regarding outcomes of very preterm infants: Toward a balanced approach. *J Pediatr*. 2018;200:58-63 e1.
17. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, et al. Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(6):408-17.
18. Flahault A, Luu TM, Nuyt AM. Cardiovascular risk in adults born preterm: Time to act. *JAMA Pediatrics*. 2019;173(8):720-1.
19. Bjorkqvist J, Hovi P, Pesonen AK, et al. Adults who were born preterm with a very low birth weight reported a similar health-related quality of life to their term-born peers. *Acta Paediatr*. 2018;107(2):354-7.
20. Beaudoin S, Tremblay GM, Croitoru D, et al. Healthcare utilization and health-related quality of life of adult survivors of preterm birth complicated by bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2013;102(6):607-12.
21. Baumann N, Bartmann P, Wolke D. Health-related quality of life into adulthood after very preterm birth. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20153148.

22. Darlow BA, Martin J, Horwood LJ. Unrecognised and unmet physical health problems in a national cohort of very low birthweight young adults and controls. *J Prim Health Care.* 2019;11(1):32-8.
23. Saigal S. In their own words: Life at adulthood after very premature birth. *Semin Perinatol.* 2016;40(8):578-83.
24. Nasanen-Gilmore P, Sipola-Leppanen M, Tikanmaki M, et al. Lung function in adults born preterm. *PloS one.* 2018;13(10):e0205979.
25. Slimings C, Einarsdottir K, Srinivasjois R, et al. Hospital admissions and gestational age at birth: 18 years of follow up in Western Australia. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2014;28(6):536-44.
26. Srinivasjois R, Slimings C, Einarsdottir K, et al. Association of gestational age at birth with reasons for subsequent hospitalisation: 18 years of follow-up in a western australian population study. *PloS one.* 2015;10(6):e0130535.
27. Katz SL, Luu TM, Nuyt A-M, et al. Long-term follow-up of cardiorespiratory outcomes in children born extremely preterm: Recommendations from a Canadian consensus workshop. *Paediatr Child Health.* 2017;22(2):75-9.
28. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-324.
29. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1900164.
30. Hagan TH, Rosenzweig M, Zorn K, et al. Perspectives on self-advocacy: Comparing perceived uses, benefits, and drawbacks among survivors and providers. *Oncol Nurs Forum.* 2017;44(1):52-9.

Chapitre 5 Plaidoyer pour un suivi de santé à vie après la naissance prématurée

5.1 Référence complète et contributions des auteurs

Référence : Girard-Bock, C., Janvier, A., Nuyt, A.M. and Luu, T.M. (2021), Advocating for lifelong follow-up after preterm birth. Acta Paediatr. 110: 2675– 2677.

<https://doi.org/10.1111/apa.16004> (Girard-Bock, Janvier, et al., 2021)

Contribution des auteurs :

Camille Girard-Bock a produit la version initiale du manuscrit, incluant son expérience d'individu né très prématurément et celle de sa famille, la discussion et les recommandations finales. Elle a aussi développé le questionnaire et analysé les résultats qui sont présentés dans les tableaux de cet article. Annie Janvier a eu l'idée initiale pour ce manuscrit, a développé les thèmes principaux à aborder dans l'article et a révisé le questionnaire ainsi que le manuscrit. Anne Monique Nuyt a ciblé les thèmes à aborder dans l'article et a révisé celui-ci. Elle a aussi participé au développement du questionnaire et à sa révision. Elle est co-chercheuse principale pour la cohorte HAPI avec Thuy Mai Luu. Cette dernière a participé au développement du questionnaire dont les résultats sont présentés dans les tableaux. Elle a révisé le manuscrit de façon extensive et développé les thèmes qui y sont abordés.

5.2 Article de type ‘A Different View’

5.2.1 Title Page

Advocating for lifelong follow-up after preterm birth

Camille Girard-Bock, M.Sc.^a; Annie Janvier, M.D., Ph.D. ^{a,b}, Anne Monique Nuyt, M.D.^a; Thuy Mai Luu, M.D., M.Sc.^a

Affiliations: ^aDepartment of Pediatrics, Sainte-Justine University Hospital Research Center, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada; and ^bClinical Ethics and Family Partnership Research Unit, Sainte-Justine University Hospital Center, Montreal, Quebec, Canada

Short Title: Advocating for adult “neonatal” follow-up

Corresponding author: Thuy Mai Luu, Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, 3175 Chemin de la Côte-Ste-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5, thuy.mai.luu@umontreal.ca, 1-514-345-4931 extension 6642

Funding Source: This study was supported by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR 133572 to A.M.N. and T.M.L.), the Canada Foundation for Innovation (to A.M.N.), the Fondation Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine (to A.M.N. and C.G.B.) and the Fonds de Recherche du Québec–Santé (FRQS, to T.M.L., A.J., and C.G.B.)

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest relevant to this article to disclose.

5.2.2 Camille's Story:

I was born preterm at 26 weeks of gestation in 1992 and I spent three months in the hospital. At discharge, my parents were told that my lungs could be permanently impaired (due to bronchopulmonary dysplasia), but that it should not prevent me from doing my everyday life activities. They were also warned about adverse neurological outcomes and learning difficulties, so they happily welcomed each developmental milestone I reached, never knowing when they could be sure that I would no longer be at risk. They recall the last follow-up appointment when I was in kindergarten. A psychologist congratulated them for not being overprotective, which boded well for my psychosocial development, but at that time, no specific recommendations were made for what to expect in the future. I was a happy and healthy child: my parents thought perhaps they could close the chapter of prematurity for good.

But in the following years, my parents received recruitment letters for research studies from the hospital where I was born. This was the only documentation they received about prematurity. This raised concerns and questions: years after discharge, was my health still at risk? I participated in those studies, but we were not informed of the results and what they meant. We sometimes received individual feedback, how 'surprisingly normal' my results were. It gave us the impression that we should stop worrying altogether. This feeling was reinforced by the media where poor outcomes of preterm infants were frequently reported. I grew up with that mindset: I beat the odds when I was in the NICU, during neonatal follow-up and when participating in studies as a child. I was a warrior; I would keep beating the odds as an adult. When I chose to participate in a cohort study on adult health outcomes of prematurity, I was confident all my results would continue to be 'surprisingly normal'. As part of the study, I had a very extensive work-up, examining my heart, kidneys, lungs, eyes and bones in detail... Then I got a little anxious. Maybe I wasn't *that* lucky. I remember my heart pounding in my chest when I got the letter saying I should get my lungs and bones checked out by a physician. My story had always been an optimistic one, one of survival and beating all odds, I somehow believed I was above all risks. This belief was reinforced by the fact that no medical follow-up was ever recommended after childhood. There is a disconnect between research and clinical care.

5.2.3 Prematurity is a unique condition

Stories like Camille's are not uncommon^{1, 2}. Being born preterm is not a condition one can cure, like other illnesses. When a baby comes out too soon, machines and clinicians replicate, although imperfectly, what the uterus should have done. Problems displayed by preterm infants are complications related to prematurity. Some leave the NICU with adverse outcomes while others exhibit them as they grow older. Most kids graduate from neonatal follow-up programs early on, while others still receive clinical services and interventions because of specific problems, such as learning difficulties or cerebral palsy. Either way, at a certain point, new problems seem to stop coming and families are relieved. Parents think, just like Camille's parents, that finally, that part of the story is over. But it is not.

Recent research demonstrates an elevated risk of chronic conditions such as hypertension, diabetes or airway obstruction³ in young adults born preterm, which are generally asymptomatic at a young age. Children born preterm are also known to report more internalizing problems such as anxiety and depression, which may result in an increased vulnerability for mental disorders in adulthood⁴. However, clinicians who follow adults do not ask about birth history and they are rarely informed about the long-term health consequences of preterm birth. Camille witnessed this in her personal life, and it motivated her to join our research team as a PhD student. Our research program includes the HAPI study, a cohort consisting of young adults (18-29 years old) born either very preterm (<30 weeks of gestation) or full-term (>37 weeks of gestation) in the province of Quebec, Canada³. Together, we report here on our experience working with these young adults as a partnership. It has given us a unique insight about the critical importance of promptly returning research findings to clinicians and families.

5.2.4 Insights from our participants and patient-advisory board

We built a patient advisory board composed of young adults born preterm, some of which were also our research participants. Their two main concerns were the negative image of prematurity in society and the lack of information for individuals born preterm when they reach adulthood. Even though many were told all their life that there would probably be something wrong with their health, a kind of trade-off for cheating death, none, despite being born extremely preterm,

received health advice tailored to their birth history. They had a lot of questions and very little answers.

To tackle this, we organised a knowledge transfer (KT) event to return research results to a community that shared common interests. We invited all research participants and their families, the research team, as well as healthcare providers caring for preterm children in the whole institution. This event was called the “HAPI hour”. It was an opportunity for all participants to share thoughts about study results and knowledge transfer strategies. Many exchanges were touching. Participants, with and without disabilities, informally told us that they felt lucky and healthy even if they were born preterm. The feeling of gratitude and “beating the odds” seemed shared by families, which gave them confidence they could deal with adversity, but they were not aware of long-term consequences of preterm birth beyond neurodevelopment, and all wished to be more informed. However, adults born preterm did not want research results to only portray their diagnoses, disabilities or how much they cost to the system. They recommended a balanced way to report study results, including what they could do to improve their health or their functioning based on the results.

In light of these testimonies, we then designed a questionnaire (with open-ended questions) to get more insight from our research participants regarding how to optimize our knowledge transfer strategy to best meet their needs. The questionnaire was approved by the research ethics committee and all HAPI study participants were approached. Forty-five young adults born very preterm participated. They were asked whether they were aware of any specific aspects of their health that may require closer follow-up due to their prematurity. Despite the “HAPI hour”, only half (24/45) were aware of any and listed most frequently respiratory health as an aspect to be monitored (Table 1). We asked them how they believed research data on long-term health outcomes should be communicated to them and their families (Table 2). One third reported that their own primary healthcare provider should be responsible for informing them of their increased risk and for planning appropriate and personalized follow-up or investigations. Table 3 shows some insightful quotes from participants’ answers to this question.

5.2.5 Conclusion and perspectives

Through our patient advisory board, KT event and survey, we find that the voices of young adults born very preterm echo what researchers have been saying for years: the medical community should be better aware of long-term consequences of preterm birth including higher risk for chronic conditions⁵. Yet, neonatal history is often dismissed past a certain age by health care professionals and most preventative guidelines do not yet recognize preterm birth as a risk factor for chronic conditions such as cardiovascular diseases⁶ or diabetes⁷, as well as - and importantly for the young adult population - pregnancy associated hypertension and diabetes⁸. Despite improvements in perinatal care, more recent cohorts of children born preterm are also displaying early signs suggesting their increased risk for long-term chronic diseases^{9,10}. It is essential we find ways to improve communication with this new at-risk population and their families, especially since something can be done to prevent many chronic conditions and/or mitigate their impact on daily life. Our results show participants want to hear about the long-term consequences of preterm birth, not only from individual research teams, but from their own medical providers or institutions. They want to receive personalised care through long-term follow-up beyond childhood that addresses their physical and mental health care needs. Many of the chronic conditions are actionable through preventative measures (promoting healthy lifestyle habits) or therapeutic interventions, which can improve health and quality of life. It is therefore crucial that medical education and guidelines for follow-up are adjusted to meet those priorities.

5.2.6 Tables

Table 1. Main themes from answers to the open-ended question: ‘Are you aware of any aspects of your health that should be monitored more closely because of your preterm birth? If so, please specify what.’ (n=45)

Health aspect to monitor	Number of answers (%)
Not aware of any specific health monitoring	21 (47%)
Pulmonary health	13 (29%)
Bone health	5 (11%)
Cardiovascular health	4 (9%)
Metabolic health	4 (9%)
Neurodevelopment	2 (4%)
Pregnancy	2 (4%)

Table 2. Main themes from answers to the open-ended question ‘How do you think we should inform adults born preterm about long-term health outcomes and the importance of healthy lifestyle habits?’ (n=45)

<i>Methods of choice</i>	<i>Response</i>
<i>Methods to deliver the message</i>	
In-person: through healthcare providers	15 (33%)
Internet: emails, social media, blog, etc	14 (31%)
Flyers: handed out or mailed	9 (20%)
<i>How to deliver the content</i>	
Give practical examples/stories	7 (16%)
Divide by individual symptoms	4 (9%)
The same as for term-born individual	3 (7%)

Table 3. Examples of answers to the open-ended question ‘How do you think we should inform adults born preterm about long-term health outcomes and the importance of healthy lifestyle habits?’

<i>Answers</i>	<i>Participant</i>
<i>“I wish there was a medical specialist with expertise in the follow-up of people who were born premature. [...] Even if medicine has made giant steps regarding prematurity, I feel like there is no monitoring for the future of people who were born preterm.”</i>	27 years old female, born at 28 weeks of GA
<i>“I think it would help to keep everyone informed of research results (ex-preemies, parents, doctors). [...] When doctors evaluate you, they don’t pay attention to the fact that you were born preterm.”</i>	31 years old female, born at 25 weeks of GA
<i>“[...] a web section on the website of the hospital or a serie of leaflets available at the hospital and possibly distributed in schools”</i>	24 years old male, born at 25 weeks of GA
<i>“By informing family doctors, so we can get this information.”</i>	28 years old female, born at 27 weeks of GA

5.2.7 References

1. Marlow N, Hoy S, Peacock A, Kamphuis J. Outcomes from the other side. *Semin Fetal Neonatal Med* 2020; 25 3:101125.
2. Perez A, Thiede L, Ludecke D, Ebenebe CU, von dem Knesebeck O, Singer D. Lost in transition: health care experiences of adults born very preterm - A qualitative approach. *Front Public Health* 2020; 8:605149.
3. Flahault A PK, Fernandes RO, Delfrate J, Cloutier A, Henderson M, Lavoie JC, Mâsse B, Nuyt AM, Luu TM. Increased incidence but lack of association between cardiovascular risk factors in adults born preterm. *Hypertension* 2020; 75 3:796–805.
4. Bachmann CS, Risnes K, Bjørngaard JH, Schei J, Pape K. Association of Preterm Birth With Prescription of Psychotropic Drugs in Adolescence and Young Adulthood. *JAMA Network Open* 2021; 4 3:e211420-e.
5. Crump C. Birth history is forever: implications for family medicine. *J Am Board Fam Med* 2015; 28 1:121-3.
6. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139 13:e603-e34.
7. Ekoe J-M, Goldenberg R, Katz P. Screening for Diabetes in Adults. *Canadian Journal of Diabetes* 2018; 42:S16-S9.
8. Boivin A, Luo ZC, Audibert F, Mâsse B, Lefebvre F, Tessier R, et al. Pregnancy complications among women born preterm. *Cmaj* 2012; 184 16:1777-84.
9. Doyle LW, Carse E, Adams A-M, Ranganathan S, Opie G, Cheong JLY. Ventilation in Extremely Preterm Infants and Respiratory Function at 8 Years. *New England Journal of Medicine* 2017; 377 4:329-37.
10. Vohr BR, Heyne R, Bann C, Das A, Higgins RD, Hintz SR. High Blood Pressure at Early School Age Among Extreme Preterms. *Pediatrics* 2018; 142 2:e20180269.

Chapitre 6 – L'étude HAPI Fit : une intervention de 14 semaines en activité physique chez de jeunes adultes nés très prématurément

6.1 Recrutement, adhérence et capacité aérobie maximale

6.1.1 Recrutement

Dans le cadre du recrutement pour le projet HAPI Fit, un total de 542 individus ont été contactés dont 277 n'ont pas donné de réponse, 74 n'ont pas donné suite après un premier contact, 87 ont refusé de participer et 46 ne répondaient pas aux critères de recrutement. Un total de 58 participants ont été recrutés : 37 participants nés à terme et 21 participants nés très prématurément. Le recrutement s'est déroulé de mars 2018 à juin 2019 et les dernières évaluations post-intervention ont eu lieu en septembre 2019. Le recrutement fut plus lent qu'initialement anticipé et l'étude a dû être cessée plus tôt que prévu en raison de la pandémie à coronavirus.

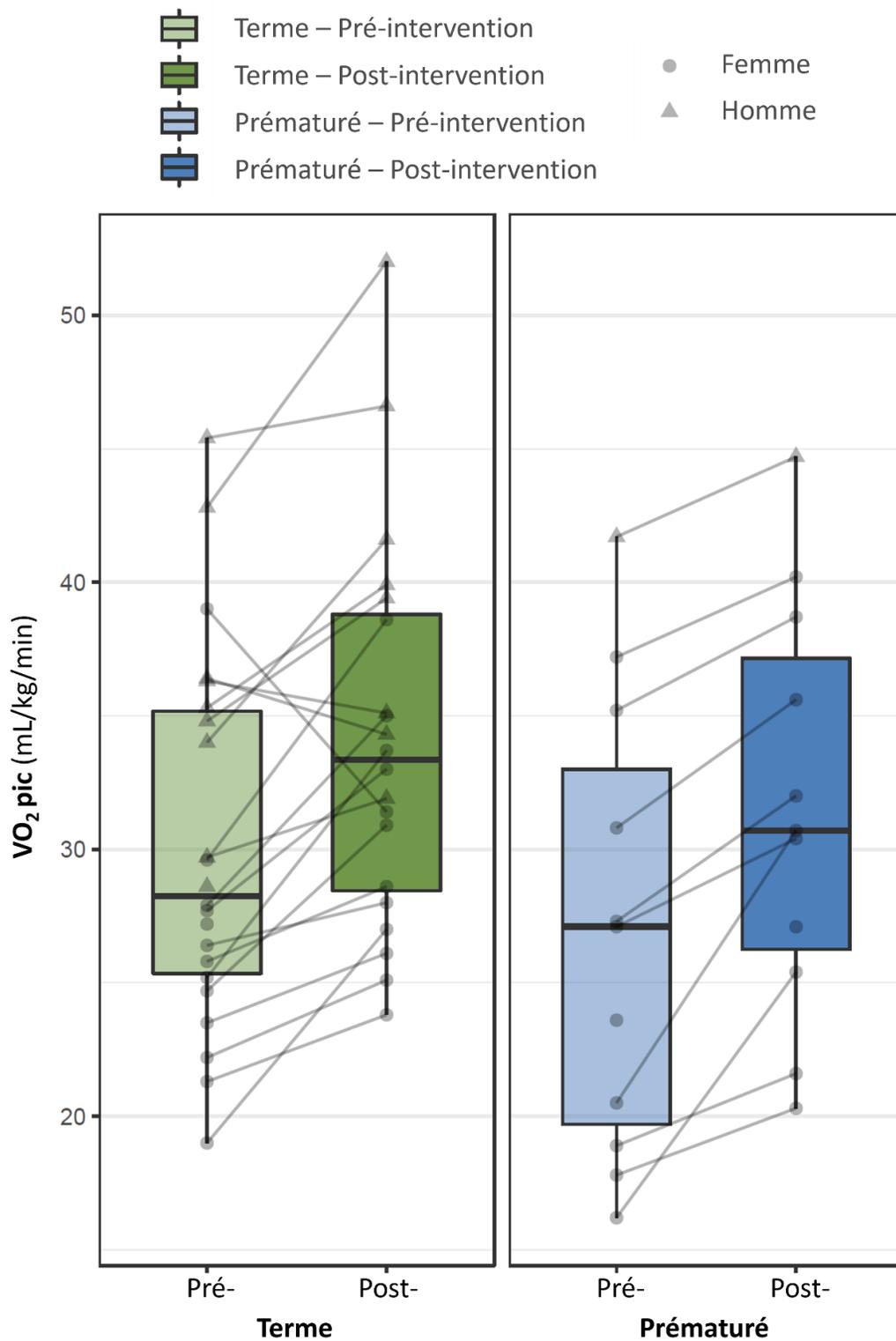
6.1.2 Adhérence

Au cours de l'étude, 14 participants (9 sujets contrôles nés à terme et 5 sujets nés prématurément) ont quitté l'étude avant la fin de l'intervention. Ainsi, 76% des participants ont complété l'étude en entier (n = 44). De ces 44 participants, 34 (77%) ont complété 70% ou plus des 42 sessions d'entraînements du programme d'intervention (28 sessions de groupe et 14 sessions individuelles). L'adhérence aux sessions est évaluée par le nombre moyen de sessions auquel les participants ont assisté avec une moyenne de 22/28 pour les sessions de groupe (82% d'adhérence) et 9/14 pour les sessions individuelles (66% d'adhérence). Ces taux d'adhérence n'étaient pas différents entre les groupes.

6.1.3 Capacité aérobie maximale

Afin de bien évaluer l'effet de l'intervention sur la capacité aérobie maximale, seuls les participants ayant effectué 70% ou plus de l'intervention sont retenus pour l'analyse. De ceux-ci, 20 sujets nés à terme (8 hommes et 12 femmes) et 10 participants nés prématurément (1 homme et 9 femmes) avaient des données valides pré- et post-intervention, permettant d'évaluer dans chaque groupe si la différence médiane entre les visites était significativement différente de zéro. Dans le groupe né à terme, la médiane pré-intervention était de 28.75 (25.07, 35.55) mL/kg/min, celle post-intervention de 33.35 (28.45, 38.80) mL/kg/min et la différence médiane était de +3.75 (2.05, 2.23) mL/kg/min ($P = 0.0017$). Dans le groupe né prématurément, la médiane pré-intervention était de 27.20 (19.30, 34.10) mL/kg/min, celle post-intervention de 31.35 (26.65, 37.93) mL/kg/min et la différence médiane était de +3.40 (3.00, 4.78) mL/kg/min ($P = 0.0059$). La **Figure 6.1** montre les données pour chaque participant, avec un marqueur en forme de rond pour les femmes et de triangle pour les hommes, reliées par une ligne pour visualiser le changement intra-individuel pré-post intervention. Ces données sont superposées à des diagrammes en boîte à moustache qui permettent de visualiser la médiane et les étendues interquartiles pour chaque groupe pré- et post-intervention.

Figure 6.1 Capacité aérobie maximale pré- et post-intervention, séparée par groupe



6.2 Paramètres cardiovasculaires : Article original

6.2.1 Référence complète et contributions

Référence : Girard-Bock C, Michaud C, Al-Simaani A, Bastien-Tardif C, Flahault A, Sonea A, Chanane N, Cloutier A, He Y, Mathieu ME, Luu TM and Nuyt AM, Cardiovascular Parameters in the HAPI Fit Pilot Study, a 14-week Exercise Intervention in Young Adults Born Very Preterm

Article en préparation

Contributions :

Camille Girard-Bock a participé à l'élaboration de l'étude en consultant les patients partenaires pour obtenir leur approbation du protocole, a collecté les données auprès des participants, a effectué le nettoyage de données brutes, a effectué les analyses et l'interprétation des données, a rédigé le manuscrit initial. Coralie Michaud a effectué le nettoyage de données brutes, a participé à l'analyse et l'interprétation des données et a rédigé le manuscrit initial. Amy Al-Simaani, Camille Bastien Tardif et Anik Cloutier ont coordonné les visites d'évaluation et l'intervention, collecté les données auprès des participants et participé aux analyses des données. Adrien Flahault a participé à l'analyse et l'interprétation des données. Aurélie Sonea a participé à la collecte de données auprès des participants. Nadia Chanane a participé au nettoyage, à l'analyse et à l'interprétation des données. Ying He a participé à la collecte de données et effectué les analyses en laboratoire. Anne Monique Nuyt, Thuy Mai Luu et Marie-Ève Mathieu ont conceptualisé et élaboré l'étude, coordonné et supervisé la collecte de données et revu et révisé le manuscrit de façon critique. Tous les auteurs ont révisé et revu le manuscrit final et ont approuvé qu'il soit soumis pour publication.

6.2.2 Résumé

Introduction : De naître très prématurément (<30 semaines de gestation) entraîne des conséquences à long terme sur la santé cardiovasculaire tels une augmentation de la tension artérielle et un risque accru de maladies cardiovasculaires. Très peu d'études se sont penchées sur les bénéfices d'un programme d'intervention en activité physique pour la santé cardiovasculaire dans cette population. L'étude HAPI Fit a évalué les effets d'un tel programme sur la santé cardiorespiratoire de jeunes adultes nés très prématurément. Cet article rapporte les issues secondaires de l'étude, soit les paramètres cardiovasculaires.

Méthodes : Une étude clinique interventionnelle (ClinicalTrials.gov ID: NCT03504215) évaluant les effets d'un programme d'activité physique de 14 semaines. Le programme consiste en deux séances supervisées de 90 minutes par semaine et une séance autonome de 30 minutes par semaine. Les paramètres cardiovasculaires sont évalués pré- et post-intervention. Des individus nés à terme ont été recrutés pour valider l'intervention. Les résultats (médiane [intervalle interquartile]) sont comparés via des tests de rang signés de Wilcoxon.

Résultats : Nous avons recruté 58 participants dont 36 (12 nés prématurément et 22 nés à terme, 62%) ont complété les visites pré- et post-intervention ainsi que plus de 70% des séances d'entraînement. Des améliorations significatives dans la fréquence cardiaque au repos, la fréquence cardiaque sur 24h et la résistance vasculaire systémique indexée ont été retrouvées chez les individus nés prématurément. Des tendances vers une réduction dans la charge systolique sur 24h, la pression nocturne diastolique et systolique, la charge systolique nocturne, le « dipping » de pression diastolique, la fraction d'éjection au pic d'effort, le volume d'éjection indexé au pic, le débit cardiaque indexé au pic et la réserve de débit cardiaque a été identifiée chez les individus nés prématurément. Les participants nés à terme ont démontré des améliorations significatives pour plusieurs paramètres cardiovasculaires post-intervention. De plus, une amélioration significative de la pression systolique diurne a été observée post-intervention chez les 6 participants nés prématurément qui avaient une tension artérielle élevée ou hypertendue pré-intervention (pré-intervention: 128 (123, 131) mmHg, post-intervention: 119 (112, 126) mmHg, différence: -8 (-11, -6) mmHg, P = 0.035). Des améliorations significatives de la

pression diastolique diurne et de la charge systolique ont également été retrouvées dans ce sous-groupe.

Conclusion : La diminution de la pression artérielle chez les individus nés prématurément qui avaient une pression élevée pré-intervention et les tendances vers une amélioration pour plusieurs paramètres cardiovasculaires à la suite d'une intervention en activité physique sont prometteuses et laissent croire à un potentiel de réversibilité des effets délétères à long terme de la naissance prématurée sur la santé cardiovasculaire.

6.2.3 Title page

Cardiovascular Outcomes in the HAPI Fit Study, a 14-week Exercise Intervention in Young Adults Born Very Preterm

Camille Girard-Bock¹, Coralie Michaud¹, Amy Al-Simaani¹, Camille Bastien-Tardif^{1,3}, Adrien Flahault¹, Aurélie Sonea¹, Nadia Chanane¹, Anik Cloutier¹, Ying He¹, Marie-Ève Mathieu^{1,3}, Thuy Mai Luu^{1,2} and Anne Monique Nuyt^{1,2}

1. CHU Sainte-Justine Research Centre, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada
2. Department of Pediatrics, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada
3. School of Kinesiology and Physical Activity Sciences, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

Corresponding author: Anne Monique Nuyt, Sainte-Justine University Hospital Research Center, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, Québec, Canada, H3T 1C5. Email: anne-monique.nuyt@recherche-ste-justine.qc.ca

6.2.4 Abstract

Introduction: Very preterm birth (<30 weeks' gestational age) has long-term consequences on cardiovascular health such as increased blood pressure (BP) and increased risk of cardiovascular disease. Very few studies explore benefits of physical exercise on cardiovascular health in this population. The HAPI Fit study assessed the effect of an exercise intervention program on

cardiorespiratory fitness in young adults born very preterm. This article reports on secondary outcome measures consisting of cardiovascular parameters.

Methodology: An interventional clinical trial (ClinicalTrials.gov ID: NCT03504215) evaluating the effect of a 14-week physical activity program. The program consists of two supervised 90 min. sessions/week and one 30 min. session/week at-home. Cardiovascular parameters were acquired pre- and post-intervention. Individuals born full-term were included to validate the exercise intervention program. Results (median [interquartile range]) are compared by Wilcoxon signed-rank test.

Results: We recruited 58 participants, of which 36 (12 PT and 22 T, 62%) completed pre- and post-intervention visits and attended more than 70% of training sessions. A significant improvement in resting heart rate, 24h heart rate, and systemic vascular resistance indexed was seen in individuals born preterm. A trend toward reduction in 24h systolic load, diastolic and systolic sleep blood pressure, sleep systolic load, diastolic blood pressure dipping, ejection fraction at peak exercise, peak indexed stroke volume, peak indexed cardiac output, and cardiac output reserve was found in individuals born preterm. Participants born at term showed significant amelioration in several cardiovascular parameters post-exercise intervention. Further, awake systolic blood pressure was significantly improved post-intervention in the 6 preterm participants who exhibited elevated or hypertensive blood pressure values pre-intervention (pre-intervention: 128 (123, 131) mmHg, post-intervention: 119 (112, 126) mmHg, difference: -8 (-11, -6) mmHg, $P = 0.035$). Significant improvements were also seen in and diastolic blood pressure and systolic load for this subgroup.

Conclusions: Diminution of blood pressure in preterm individuals who had elevated or hypertensive values pre-intervention and the trend for improvement in many cardiovascular parameters following an exercise intervention are promising, hinting toward a possible amelioration or reversibility of preterm birth long-lasting effect on cardiovascular health.

6.2.5 Introduction

Very preterm birth (<30 weeks of gestational age (GA)) accounts for one percent of all live births (Howson, Kinney, McDougall, & Lawn, 2013). Major advances in neonatal care have allowed the first cohorts of individuals born very preterm to reach adulthood (Helenius et al., 2017). Study of those cohorts highlighted long-term health consequences of prematurity as hypertension, cardiac dysfunction, obstructive lung disease, glucose intolerance and osteopenia have all been linked to preterm birth (Luu, Katz, Leeson, Thébaud, & Nuyt, 2016). Notably, a recent meta-analysis found that individuals born preterm have higher systolic and diastolic blood pressure compared to individuals born at term (Andraweera, Condon, Collett, Gentilcore, & Lassi, 2021).

The absence of association between hypertension and cardiovascular risk factors, such as adiposity and glucose intolerance, in individuals born preterm (Flahault, Paquette, et al., 2020), suggests that distinct risk factors for hypertension are present in the preterm population. Such risk factors might originate from cardiovascular alterations following preterm birth as it occurs during a crucial phase of organ development and is characterized by highly inflammatory (Romero et al., 2015) and oxidative conditions (Mestan et al., 2012). Long-term consequences of these perinatal insults on vascular growth led to capillary rarefaction, reduced calibre of small and large arterial vessels and increased brachial and carotid stiffness (Bonamy et al., 2005; Flahault, Paquette, et al., 2020; Kowalski, Beare, Doyle, Smolich, & Cheung, 2016). Anti-angiogenic markers such as sFLT-1 and endoglin are elevated in preterm individuals and are proportional to blood pressure levels (Lewandowski et al., 2015). Alterations in cardiac structure and function such as smaller chamber size and changes in myocardial function have also been found in preterm individuals (Greer, Troughton, Adamson, & Harris, 2022).

Whether the observed alterations in markers of cardiovascular health in the preterm population are permanent or reversible through intervention, pharmaceutical or lifestyle-based, remain to be determined. The benefit of exercise on cardiovascular health in the general population has been demonstrated (Warburton, Nicol, & Bredin, 2006). Individuals born preterm are interested in improving their physical health through lifestyle changes (Girard-Bock et al., 2021). However, very few studies explored the benefits of physical exercise on cardiovascular health in individuals born preterm. A clinical study (W. Williamson et al., 2018), aiming to compare the effect of

exercise on blood pressure in young adults, recently published results for a subgroup of participants born preterm (<32 weeks of GA). In this subgroup, the 8 individuals born preterm who completed the exercise program showed reduced systolic and diastolic blood pressure compared to those who did not complete the intervention (Wilby Williamson et al., 2022). The HAPI Fit study aimed to examine the effects of a 14-week supervised exercise intervention program on the cardiorespiratory fitness of young adults born very preterm (<30 weeks' gestational age) and born full-term (37-41 weeks' gestational age). The current paper presents the effect of the exercise intervention on cardiovascular parameters (blood pressure, arterial stiffness, biomarkers, cardiac hemodynamic response) as secondary outcome measures of the HAPI Fit study.

6.2.6 Methods

6.2.6.1 Study design and participants

Health of Adults born Preterm Investigation Fit (HAPI Fit) is a pilot interventional clinical trial (ClinicalTrials.gov ID: NCT03504215) evaluating the feasibility of a 14-week physical activity program in young adults born very preterm (<30 weeks of gestational age) and full-term controls. As previously described, the 14-week program consisted of two supervised 90 min. sessions/week and one 30 min. session/week at-home (Bastien Tardif et al., 2022). Eligible participants were sedentary (less than 150 min of physical activity per week) young adults aged 18-33 at time of inclusion who were neither pregnant nor affected by a major neurological disorder that would prevent study completion. Term controls were not eligible if their birth weight were above 90th or below 10th percentile for their gestational age.

6.2.6.2 24-hour ambulatory blood pressure measurement

Ambulatory blood pressure measures (ABPM) were acquired every 20 minutes for a 24h period pre- and post-intervention using an automated digital monitor (Spacelabs models 90207 and 90227; Spacelabs Medical, Inc, Redmond, WA) placed on the non-dominant arm of the participants, as previously described (Paquette et al., 2018). Participants were asked to detail their activities and medication use during that period, including walking or any physical activity and their sleeping schedule. The reported sleep schedule was corroborated by inspection of blood

pressure and heart rate data from the monitor. As per the Canadian Hypertension Education Program guidelines (Leung et al., 2016), we excluded from our analysis participants with fewer than 20 measures during awake time, less than 7 during sleep, or if less than 70% of measures were successful. We used a threshold of 130/80 mmHg for awake measures and 110/65 for sleep to compute systolic and diastolic hypertensive loads (percentage of measures above this threshold), as per the 2017 AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. (Whelton et al., 2018)

6.2.6.3 Circulating biomarkers

Circulating biomarkers of angiogenesis soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT-1) and vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) were detected in serum using commercially available enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA).

6.2.6.4 Arterial stiffness

Arterial stiffness was evaluated using the pulse wave analysis (PWA) modulus of the SphygmoCor XCel System (Atcor Medical, Sydney, Australia), as previously described (Flahault, Oliveira Fernandes, et al., 2020). The PWA allows us to obtain the carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and the augmentation index (AI75; adjusted to a mean heart rate of 75 bpm).

6.2.6.5 Cardiac hemodynamic function

Cardiac hemodynamic parameters during exercise testing – stroke volume index (SVi), cardiac output index (COi), end-diastolic volume index (EDVi), contractility index, and systemic vascular resistance index (SVRi) – were recorded every 15 seconds through transthoracic impedance cardiography (Physioflow Enduro, Manatec, Strasbourg, France) and indexed to body surface area, as previously described (Delfrate et al., 2022). The device also collects heart rate using integrated ECG leads.

6.2.6.6 Statistical analysis

Descriptive data is presented as median (Q1, Q3) or as count (percentage). Neonatal and baseline data is compared between groups using the Mann-Whitney-Wilcoxon test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables. Results pre- vs. post-intervention for

each group are presented as median (Q1, Q3) and are compared using Wilcoxon signed rank test. Correlations between parameters are computed using Pearson's correlation coefficient. All analyses were performed using R version 3.3.2.21(R Core Team, 2016).

6.2.7 Results

6.2.7.1 Study population characteristics

Neonatal (Table 1) and baseline characteristics (Table 2) include all 58 recruited participants (n=21 participants born very preterm and n=37 full-term controls) regardless of exercise intervention completion. Overall, women born preterm were lighter and shorter than those born term, men born preterm had a higher diastolic blood pressure and heart rate measured in office than term. Women born preterm also had lower venous pCO₂ and HCO₃ at baseline, with values in the normal range. Of a total of 58 participants recruited in the study, 44 completed both evaluation visits and 34 had attended more than 70% of training sessions (Figure 1). As previously described, only those who attended more than 70% of training session (n=12 participants born very preterm and n=22 full-term controls) were retained for pre/post intervention comparisons (Bastien Tardif et al., 2022).

6.2.7.2 24-hour ambulatory blood pressure measurement

At baseline, of the 58 participants recruited, a total of 40 (69%) had valid 24-hour ABPM recordings and an additional 6 had valid awake ABPM recordings only (46/58, 79%). Post-intervention, out of all 44 participants, 28 (64%) had valid 24-hour ABPM recordings and 2 more had only valid awake recording (30/44, 68%). Reasons for missing or incomplete data were either participant forgot to wear the device or removed it due to discomfort during readings or disturbed sleep. Compliance with the ambulatory blood pressure monitoring at baseline was higher than that of our previous cohort study (Paquette et al., 2018). Post-intervention, compliance with ABPM for all participants was lower than at the baseline, but similar to that of our previous cohort study.

6.2.7.3 Exercise intervention results

Table 3 shows anthropometric and blood biochemistry data pre- and post-intervention as well as the median difference between visits. Participants in the control group had a small but significant augmentation in their waist-to-hip ratio post-intervention (difference 0.01 (0.00, 0.06), $P = 0.017$) while on the contrary participants in the preterm group reduced their waist-to-hip ratio by 0.03 (0.01, 0.04) ($P = 0.007$). There was a diminution of the resting heart rate measured in office in both groups (Term: -4 (-12.5, 2.5), $P = 0.023$, Preterm: -8 (-10.75, -3), $P = 0.003$).

Ambulatory blood pressure measurements, angiogenic markers and arterial stiffness data is shown in Table 4. The intervention did not elicit a diminution of blood pressure measurement on 24h in either group when looking at the whole cohort. However, preterm-born participants had a lower 24h heart rate post-intervention (-6 (-7, 0), $P = 0.042$) and had a trend toward a reduction of their systolic load by 16 (2, 26) % ($P = 0.098$). Awake measures of blood pressure also were not affected by the intervention: The reduction of 6 (IQR: 1, 9) mmHg of awake systolic blood pressure post-intervention in the preterm group was not statistically significant ($P = 0.123$) and neither was their reduction of 17 (IQR 0, 18) % of in the awake systolic load (percentage of systolic awake measures above 130 mmHg) ($P = 0.272$).

A sub-analysis was done on the 6 participants born at term and 6 participants born preterm who had abnormal (elevated: 120-129 mmHg, stage 1 hypertension: >130 mmHg or stage 2 hypertension: >135 mmHg) mean awake systolic blood pressure values pre-intervention. For participants born at term in this subgroup, the intervention did not lower systolic (pre-intervention: 122 (121, 123) mmHg, post-intervention: 124 (123, 126) mmHg, difference: 3 (2, 4) mmHg, $P = 0.059$) or diastolic blood pressure values (pre-intervention: 75 (69, 79) mmHg, post-intervention: 73 (68, 77) mmHg, difference: -1 (-2, 1) mmHg, $P = 0.892$), while a significant diminution was observed in the preterm group (systolic: pre-intervention: 128 (123, 131) mmHg, post-intervention: 119 (112, 126) mmHg, difference: -8 (-11, -6) mmHg, $P = 0.035$; diastolic: pre-intervention: 78 (75, 80) mmHg, post-intervention: 74 (70, 77) mmHg, difference: -3 (-4, -2) mmHg, $P = 0.035$). Awake systolic load was not significantly lowered by the intervention in the term group (pre-intervention: 19 (17, 20) %, post-intervention: 21 (16, 34) %, difference: 6 (-3, 11) %, $P = 0.313$) but was in the preterm group (pre-intervention: 38 (21, 52) %, post-intervention:

14 (0, 29) %, difference: -17 (-24, -17) %, $P = 0.0313$). In both subgroups, the observed diminution of diastolic load (percentage of diastolic measures above 80 mmHg) after intervention did not reach statistical significance (Term: pre-intervention: 26 (15, 37) %, post-intervention: 13 (9, 30) %, difference: -5 (-10, -3) %, $P = 0.0625$; Preterm: pre-intervention: 34 (19, 40) %, post-intervention: 17 (5, 35) %, difference: -9 (-21, 1) %, $P = 0.156$).

Globally, participants in both groups seemed to reduce their sleep blood pressure: Term-born participants had a significant reduction in the sleep diastolic blood pressure (-2 (-5, 0), $P = 0.027$) while a similar trend was observed in the preterm group (-4 (-6, 0), $P = 0.050$). Both groups showed a trend toward a reduction of their sleep systolic blood pressure post-intervention (Term: -4 (-5.75, +1.25), $P = 0.068$, Preterm: -5 (-8, +2), $P = 0.058$). In the preterm group, the sleep systolic load (% of measures above 110 mmHg) was reduced post-intervention (-13 (-31, -5) %, $P = 0.074$). For controls, the intervention improved systolic blood pressure dipping (4 (1, 5) %, $P = 0.038$) while in both groups a similar trend was observed for diastolic blood pressure dipping (Term: 3 (-1, 9) %, $P = 0.058$; Preterm: 4 (1, 8) %, $P = 0.098$).

Angiogenic marker soluble endoglin was 0.24 (0.02, 0.57) ng/mL higher post-intervention in the control group ($P = 0.013$) while the rise of 0.27 (-0.12, 0.45) ng/mL observed in the preterm group was not statistically significant ($P = 0.148$). No difference was observed post-intervention in the level of soluble FLT-1 and VEGFA. Markers of arterial stiffness, pulse wave velocity and augmentation index, were not altered in either group post-intervention (Table 4).

Data collected during the exercise test performed pre- and post-intervention is presented in Table 5. The heart rate before the test (baseline) was lower in both groups after the intervention, but only significantly so in the term group (Term: -9.0 (-16.9, -2.2), $P = 0.001$; Preterm: -6.8 (-11.9, -5.7), $P = 0.109$). Peak heart rate values did not differ post-intervention compared to pre-intervention. The augmentation of 9.0 mmHg (IQR: -2.5, 10.7) of peak systolic blood pressure post-intervention observed in the preterm groups did not reach statistical significance ($P = 0.202$). Hemodynamic data at baseline did not differ pre- versus post-intervention in either group. While it did not reach statistical significance of $P < 0.05$, both groups seemed to improve their peak ejection fraction post-intervention (Term: 4.28 (-0.25, 8.76) %, $P = 0.174$; Preterm: 7.22 (0.07,

9.96) %, $P = 0.109$). Both groups improved their systemic vascular resistance indexed (Term: -95 ($-165, -32$) Dyn·s/cm⁵·m², $P = 0.031$; Preterm: -231 ($-348, -141$) Dyn·s/cm⁵·m², $P = 0.031$). The improvement seen in other hemodynamic parameters was statistically significant for the term group while a trend toward improvement was seen in the preterm group : peak indexed stroke volume (Term: 7.55 ($2.89, 13.28$) mL/m², $P = 0.001$; Preterm: 2.66 ($1.14, 15.32$) mL/m², $P = 0.109$), peak indexed cardiac output (Term: 1.6 ($0.8, 2.4$), $P = 0.002$; Preterm: 1.0 ($0.6, 3.0$) , $P = 0.109$), cardiac output reserve (Term: 1.8 ($1.3, 2.5$), $P = 0.0004$; Preterm: 0.7 ($0.5, 2.8$) , $P = 0.109$). The end-diastolic volume indexed was improved by 13.32 (IQR: $4.65, 17.27$) mL/m² in the term group only ($P = 0.003$).

6.2.8 Discussion

While it is now acknowledged that preterm birth has long-term deleterious effects on cardiovascular health, prevention and intervention strategies remain scarce. Until recently, no one had explored if exercise intervention, one of the tenants of blood pressure management (Nerenberg et al., 2018), was effective as a mean of blood pressure reduction in this new at-risk population (Wilby Williamson et al., 2022). Further, the effect of exercise in this population on other markers of cardiovascular health such as biomarkers, arterial stiffness or cardiac hemodynamic response to exercise remained unknown. Importantly, there is a need to determine if adult alterations associated to preterm birth are at least in part reversible by improved health habits such as exercise. Our study aimed to assess the effect of a 14-week supervised exercise intervention program on cardiorespiratory fitness in young adults born very preterm (<30 weeks' gestational age). This article reports on the secondary outcome measures consisting of cardiovascular parameters. Individuals born full-term were included to validate the exercise intervention program.

Globally, we found a trend toward amelioration of cardiovascular health in preterm individuals following the exercise intervention. A significant improvement in resting heart rate, 24h heart rate, and systemic vascular resistance indexed was seen in individuals born preterm. A trend toward reduction in 24h systolic load, diastolic and systolic sleep blood pressure, sleep systolic load, diastolic blood pressure dipping, ejection fraction at peak exercise, peak indexed stroke

volume, peak indexed cardiac output, and cardiac output reserve was found in individuals born preterm. Further, awake systolic and diastolic blood pressure and systolic load were significantly improved post-intervention in the 6 preterm participants who exhibited elevated or hypertensive blood pressure values pre-intervention. Changes observed in biochemical markers were not within clinical significance. Participants born at term showed significant amelioration in several cardiovascular parameters post-exercise intervention. This is coherent with other studies demonstrating the beneficial effect of exercise on cardiovascular health (Bouchard, Blair, & Katzmarzyk, 2015; Warburton et al., 2006). Furthermore, these results confirm the efficacy of our exercise intervention.

Resting heart rate in term and preterm groups were lowered after the exercise intervention. Coherently, the 24h heart rate dropped post-intervention in preterm-born participants. This result is coherent with an experimental study that found a significant reduction in heart rates between baseline and after a 10-week exercise program in subjects born at term (Mathieu, Brochu, & Béliveau, 2008). To our knowledge amelioration of baseline heart rate in preterm individuals after an exercise intervention has not been previously reported in literature. Resting heart rate is regulated by the autonomic nervous system and is a modifiable risk factor of cardiovascular disease (Böhm, Reil, Deedwania, Kim, & Borer, 2015). The diminution in resting heart rate suggests potential for improvement in cardiovascular health after an exercise program in individuals born preterm.

Our study did not find a statistically significant reduction in 24h blood pressure or awake blood pressure in either group post-intervention. For the term population, this is consistent with other results of 24h awake blood pressure after an exercise intervention for young adults born at term (Wilby Williamson et al., 2022). However, 24h, awake and sleep systolic blood pressure load showed a trend toward diminution in the preterm group. Moreover, analysis of subgroups who had elevated or hypertensive awake blood pressure measurements pre-intervention uncovered a significant diminution of systolic and diastolic blood pressure and systolic load in this subgroup for participants born preterm, while this effect was not observed in participants born term. In line with this observation, Williamson et al. found a significant decrease in 24h awake blood pressure in the eight individuals born before 32 weeks GA who undertook an exercise

intervention program compared to those who did not. Further studies are needed to confirm the effect of exercise on blood pressure in young adults born preterm. In our study, there was a trend toward lowered systolic sleep blood pressure post intervention in both groups. We found a trend toward reduction in diastolic blood pressure dipping in both groups. No significant improvement in systolic blood pressure dipping was observed in the preterm group. We found an improvement in systolic blood pressure dipping in the control group which is coherent with a recent study demonstrating the beneficial effect of exercise on blood pressure dipping in medicated hypertensive individuals (Ramirez-Jimenez et al., 2022). Increased nocturnal dipping reduces cardiovascular risk and mortality by preventing sympathetic system and Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) overactivity (Eguchi & Kario, 2010; Myredal, Friberg, & Johansson, 2010). Since autonomic dysfunction was previously described in the preterm population (Haraldsdottir et al., 2019), beneficial effects of exercise on blood pressure dipping in the preterm group could be clinically important.

A significant improvement in hemodynamic data at peak (indexed stroke volume, peak indexed cardiac output, cardiac output reserve, systemic vascular resistance indexed, end-diastolic volume indexed and peak systolic blood pressure pre-vs.-post intervention) was found in the term group. Similar tendencies for improvement in hemodynamic data at peak were found in preterm participants, although not reaching statistical significance possibly due to the small number of subjects with valid hemodynamic data ($n = 7$) in this group. Both term and preterm individuals showed a trend toward amelioration in peak ejection fraction post-intervention. Taken together these results are in favor of improved cardiac function at peak after exercise intervention in young adults.

The morphological and functional cardiac impairment in preterm population has been previously reported (Lewandowski et al., 2020). Notably, preterm individuals have lower end-diastolic volumes proportional to left-ventricular mass compared to individuals born at term (Lewandowski et al., 2013). Regarding physical exercise, Huckstep and al found, through echocardiography imaging, that preterm-born young adults had significantly impaired left ventricular systolic response (Huckstep et al., 2018). Furthermore, reduction in peak VO₂ and heart rate recovery was shown to be caused by impaired myocardial function reserve in this

population (Huckstep et al., 2021). Underlying mechanisms of impaired myocardial reserve to exercise could include reduction in chamber volumes and myocardial fibrosis in the left ventricle (François et al., 2022; Lewandowski et al., 2021). To our knowledge impact of exercise intervention on cardiac performance and myocardial function reserve has not been published yet. Our results suggest a true improvement potential for adults born preterm's impaired adaptation to physical exercise stress. Whether these changes are long-lasting or lower the long-term cardiovascular risk of the preterm population is still unknown.

A strength of this study is that adherence and compliance with training sessions were high, allowing us to compare participants pre-vs.-post intervention (n=12 participants born very preterm and n=22 full-term controls). Blood pressure data were acquired via 24h ambulatory blood pressure measures which is the gold standard for blood pressure monitoring and detection of hypertension. Compliance with the ambulatory blood pressure monitoring at the baseline was similar or higher than that of our previous cohort study (Paquette et al., 2018). Transthoracic impedance cardiography (Physioflow) allowed us to better characterize cardiovascular response at peak exercise by accurately reflecting cardiac performance during exercise. In contrast to cardiac ultrasound imaging, which requires the patient to remain still, Physioflow uses input from electrodes to estimate cardiac hemodynamic measures, allowing us to compile real-time peak data despite the inherent movement associated with reaching maximal cardiopulmonary effort (Charloux et al., 2000).

Limitations of our study include the lack of a control group that did not follow the exercise intervention. For example, other variables such as seasonal influence could explain the improvements seen in this study. Also, men were underrepresented in both groups which limits the external validity of the study. Recruiting participants and maintaining adherence was challenging since younger individuals prefer exercising in fitness centre over home-based programs (Bélanger, Plotnikoff, Clark, & Courneya, 2012). Furthermore, restrictions emanating from the world pandemic forced an early stop to the exercise intervention. In fact, the small number of participants may have limited our ability to reach statistical significance in pre- vs. postintervention results. Although the trends toward amelioration in cardiovascular parameters are encouraging, further data collecting must be done in a larger group of individuals.

In conclusion, this study is one of the first to characterizes the influence of an exercise intervention on cardiovascular profile of young adults born preterm. Although results need to be confirmed by a randomized control study, the diminution of blood pressure in preterm individuals who had elevated or hypertensive values pre-intervention and the trend for improvement in many cardiovascular parameters following the exercise intervention are promising, hinting toward a possible amelioration or reversibility of preterm birth long-lasting effect on cardiovascular health.

6.2.9 References

- Andraweera, P. H., Condon, B., Collett, G., Gentilcore, S., & Lassi, Z. S. (2021). Cardiovascular risk factors in those born preterm - systematic review and meta-analysis. *J Dev Orig Health Dis*, 12(4), 539-554. doi:10.1017/s2040174420000914
- Bastien Tardif, C., Mathieu, M.-E., Caru, M., Al-Simaani, A., Girard-Bock, C., Cloutier, A., . . . Luu, T. M. (2022). HAPI Fit: An exercise intervention to improve peak aerobic capacity in young adults born very preterm. [manuscrit soumis pour publication].
- Bélanger, L. J., Plotnikoff, R. C., Clark, A., & Courneya, K. S. (2012). A survey of physical activity programming and counseling preferences in young-adult cancer survivors. *Cancer Nurs*, 35(1), 48-54. doi:10.1097/NCC.0b013e318210220a
- Böhm, M., Reil, J. C., Deedwania, P., Kim, J. B., & Borer, J. S. (2015). Resting heart rate: risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am J Med*, 128(3), 219-228. doi:10.1016/j.amjmed.2014.09.016
- Bonamy, A. K., Bendito, A., Martin, H., Andolf, E., Sedin, G., & Norman, M. (2005). Preterm birth contributes to increased vascular resistance and higher blood pressure in adolescent girls. *Pediatr Res*, 58(5), 845-849. doi:10.1203/01.Pdr.0000181373.29290.80
- Bouchard, C., Blair, S. N., & Katzmarzyk, P. T. (2015). Less Sitting, More Physical Activity, or Higher Fitness? *Mayo Clin Proc*, 90(11), 1533-1540. doi:10.1016/j.mayocp.2015.08.005
- Charloux, A., Lonsdorfer-Wolf, E., Richard, R., Lampert, E., Oswald-Mammosser, M., Mettaufer, B., . . . Lonsdorfer, J. (2000). A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation

of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the "direct" Fick method. *Eur J Appl Physiol*, 82(4), 313-320. doi:10.1007/s004210000226

Delfrate, J., Girard-Bock, C., Curnier, D., Perie, D., Cloutier, A., Gascon, G., . . . Luu, T. M. (2022). Bronchopulmonary dysplasia and cardiopulmonary response to exercise in adults born preterm. [manuscrit en préparation].

Eguchi, K., & Kario, K. (2010). Is nondipping harmful in normotensive, healthy subjects? *Am J Hypertens*, 23(3), 222-223. doi:10.1038/ajh.2009.279

Flahault, A., Oliveira Fernandes, R., De Meulemeester, J., Ravizzoni Dartora, D., Cloutier, A., Gyger, G., . . . Nuyt, A. M. (2020). Arterial Structure and Stiffness Are Altered in Young Adults Born Preterm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Atvbaha120315099. doi:10.1161/atvbaha.120.315099

Flahault, A., Paquette, K., Fernandes, R. O., Delfrate, J., Cloutier, A., Henderson, M., . . . Luu, T. M. (2020). Increased Incidence but Lack of Association Between Cardiovascular Risk Factors in Adults Born Preterm. *Hypertension*, 75(3), 796-805. doi:10.1161/hypertensionaha.119.14335

François, C. J., Barton, G. P., Corrado, P. A., Broman, A. T., Chesler, N. C., Eldridge, M. W., . . . Goss, K. N. (2022). Diffuse Myocardial Fibrosis at Cardiac MRI in Young Adults Born Prematurely: A Cross-sectional Cohort Study. *Radiol Cardiothorac Imaging*, 4(3), e210224. doi:10.1148/ryct.210224

Girard-Bock, C., Flahault, A., Bernard, É., Bourque, C. J., Fallaha, C., Cloutier, A., . . . Luu, T. M. (2021). Health perception by young adults born very preterm. *Acta Paediatr*, 110(11), 3021-3029. doi:10.1111/apa.16056

Greer, C., Troughton, R. W., Adamson, P. D., & Harris, S. L. (2022). Preterm birth and cardiac function in adulthood. *Heart*, 108(3), 172-177. doi:10.1136/heartjnl-2020-318241

Haraldsdottir, K., Watson, A. M., Beshish, A. G., Pegelow, D. F., Palta, M., Tetri, L. H., . . . Eldridge, M. W. (2019). Heart rate recovery after maximal exercise is impaired in healthy young adults born preterm. *Eur J Appl Physiol*, 119(4), 857-866. doi:10.1007/s00421-019-04075-z

- Helenius, K., Sjörs, G., Shah, P. S., Modi, N., Reichman, B., Morisaki, N., . . . Lehtonen, L. (2017). Survival in Very Preterm Infants: An International Comparison of 10 National Neonatal Networks. *Pediatrics*, 140(6). doi:10.1542/peds.2017-1264
- Howson, C. P., Kinney, M. V., McDougall, L., & Lawn, J. E. (2013). Born too soon: preterm birth matters. *Reprod Health*, 10 Suppl 1(Suppl 1), S1. doi:10.1186/1742-4755-10-s1-s1
- Huckstep, O. J., Burchert, H., Williamson, W., Telles, F., Tan, C. M. J., Bertagnolli, M., . . . Lewandowski, A. J. (2021). Impaired myocardial reserve underlies reduced exercise capacity and heart rate recovery in preterm-born young adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 22(5), 572-580. doi:10.1093/ehjci/jeaa060
- Huckstep, O. J., Williamson, W., Telles, F., Burchert, H., Bertagnolli, M., Herdman, C., . . . Lewandowski, A. J. (2018). Physiological Stress Elicits Impaired Left Ventricular Function in Preterm-Born Adults. *J Am Coll Cardiol*, 71(12), 1347-1356. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.046
- Kowalski, R. R., Beare, R., Doyle, L. W., Smolich, J. J., & Cheung, M. M. (2016). Elevated Blood Pressure with Reduced Left Ventricular and Aortic Dimensions in Adolescents Born Extremely Preterm. *J Pediatr*, 172, 75-80.e72. doi:10.1016/j.jpeds.2016.01.020
- Leung, A. A., Nerenberg, K., Daskalopoulou, S. S., McBrien, K., Zarnke, K. B., Dasgupta, K., . . . Rabi, D. M. (2016). Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can J Cardiol*, 32(5), 569-588. doi:10.1016/j.cjca.2016.02.066
- Lewandowski, A. J., Augustine, D., Lamata, P., Davis, E. F., Lazdam, M., Francis, J., . . . Leeson, P. (2013). Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation*, 127(2), 197-206. doi:10.1161/circulationaha.112.126920
- Lewandowski, A. J., Davis, E. F., Yu, G., Digby, J. E., Boardman, H., Whitworth, P., . . . Leeson, P. (2015). Elevated blood pressure in preterm-born offspring associates with a distinct antiangiogenic state and microvascular abnormalities in adult life. *Hypertension*, 65(3), 607-614. doi:10.1161/hypertensionaha.114.04662

- Lewandowski, A. J., Levy, P. T., Bates, M. L., McNamara, P. J., Nuyt, A. M., & Goss, K. N. (2020). Impact of the Vulnerable Preterm Heart and Circulation on Adult Cardiovascular Disease Risk. *Hypertension*, 76(4), 1028-1037. doi:10.1161/hypertensionaha.120.15574
- Lewandowski, A. J., Raman, B., Bertagnolli, M., Mohamed, A., Williamson, W., Pelado, J. L., . . . Leeson, P. (2021). Association of Preterm Birth With Myocardial Fibrosis and Diastolic Dysfunction in Young Adulthood. *J Am Coll Cardiol*, 78(7), 683-692. doi:10.1016/j.jacc.2021.05.053
- Luu, T. M., Katz, S. L., Leeson, P., Thébaud, B., & Nuyt, A. M. (2016). Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *Cmaj*, 188(10), 736-746. doi:10.1503/cmaj.150450
- Mathieu, M. E., Brochu, M., & Béliveau, L. (2008). DiabetAction: changes in physical activity practice, fitness, and metabolic syndrome in type 2 diabetic and at-risk individuals. *Clin J Sport Med*, 18(1), 70-75. doi:10.1097/JSM.0b013e31815c1d68
- Mestan, K., Matoba, N., Arguelles, L., Harvey, C., Ernst, L. M., Farrow, K., & Wang, X. (2012). Cord blood 8-isoprostane in the preterm infant. *Early Hum Dev*, 88(8), 683-689. doi:10.1016/j.earlhumdev.2012.02.002
- Myredal, A., Friberg, P., & Johansson, M. (2010). Elevated myocardial repolarization lability and arterial baroreflex dysfunction in healthy individuals with nondipping blood pressure pattern. *Am J Hypertens*, 23(3), 255-259. doi:10.1038/ajh.2009.252
- Nerenberg, K. A., Zarnke, K. B., Leung, A. A., Dasgupta, K., Butalia, S., McBrien, K., . . . Daskalopoulou, S. S. (2018). Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*, 34(5), 506-525. doi:10.1016/j.cjca.2018.02.022
- Paquette, K., Fernandes, R. O., Xie, L. F., Cloutier, A., Fallaha, C., Girard-Bock, C., . . . Nuyt, A. M. (2018). Kidney size, renal function, Ang (angiotensin) peptides, and blood pressure in young adults born preterm. *Hypertension*, 72(4), 918-928. doi:10.1161/hypertensionaha.118.11397
- R Core Team. (2016). R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria. Retrieved from <https://www.R-project.org/>.

- Ramirez-Jimenez, M., Morales-Palomo, F., Moreno-Cabañas, A., Alvarez-Jimenez, L., Ortega, J. F., & Mora-Rodriguez, R. (2022). Aerobic exercise training improves nocturnal blood pressure dipping in medicated hypertensive individuals. *Blood Press Monit*, 27(4), 272-275. doi:10.1097/mbp.0000000000000598
- Romero, R., Grivel, J. C., Tarca, A. L., Chaemsaitong, P., Xu, Z., Fitzgerald, W., . . . Margolis, L. (2015). Evidence of perturbations of the cytokine network in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 213(6), 836.e831-836.e818. doi:10.1016/j.ajog.2015.07.037
- Warburton, D. E., Nicol, C. W., & Bredin, S. S. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *Cmaj*, 174(6), 801-809. doi:10.1503/cmaj.051351
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Himmelfarb, C. D., . . . Wright, J. T. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 71(6), e13-e115. doi:doi:10.1161/HYP.0000000000000065
- Williamson, W., Huckstep, O. J., Frangou, E., Mohamed, A., Tan, C., Alsharqi, M., . . . Leeson, P. (2018). Trial of exercise to prevent HypeRtension in young adults (TEPHRA) a randomized controlled trial: study protocol. *BMC Cardiovasc Disord*, 18(1), 208. doi:10.1186/s12872-018-0944-8
- Williamson, W., Lewandowski, A. J., Huckstep, O. J., Lapidaire, W., Ooms, A., Tan, C., . . . Leeson, P. (2022). Effect of moderate to high intensity aerobic exercise on blood pressure in young adults: The TEPHRA open, two-arm, parallel superiority randomized clinical trial. *eClinicalMedicine*, 48, 101445. doi:https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101445

6.2.10 Tables

Table 1. Neonatal characteristics of the study population

Neonatal characteristics	Term (n = 37)		Preterm (n = 21)	
	<i>n</i>	<i>Median (IQR) or n (%)</i>	<i>n</i>	<i>Median (IQR) or n (%)</i>
Gestational age, weeks	37	39.6 (39, 41)	21	26.6 (25.9, 28.1)
Birthweight, g	37	3505 (3085, 3760)	21	800 (750, 920)
Antenatal steroids	-	-	21	11
Surfactant, n (%)	-	-	20	7 (35)
Number of days of ventilation	2	0 (0, 0)	21	28 (5, 40)
Number of days of oxygen	2	0 (0, 0)	19	43 (23, 91)
Postnatal steroids	-	-	21	8 (38)
Moderate to severe BPD [†]	-	-	21	8 (38)
PDA ligation, n (%)	-	-	17	2 (12)
Number of days of hospitalization	2	3.5 (3.25, 3.75)	21	83 (72, 95)
Pregnancy-associated hypertensive disorder [‡]	-	-	17	6 (35)

[†]Oxygen use at 36 weeks postmenstrual age. [‡]Preeclampsia and/or gestational hypertension.

Table 2. Baseline health characteristics of the whole study population stratified by sex

FEMALE SEX	Term (n = 22)		Preterm (n = 16)	
	<i>n</i>	<i>Median (IQR) or n (%)</i>	<i>n</i>	<i>Median (IQR) or n (%)</i>
Current characteristics				
Age at assessment, years	22	26.6 (22.1, 28.7)	16	26.4 (22.6, 29.7)
Height, cm	22	166.3 (161.3, 168.5)	16	160.3 (155.9, 162.7)*
Weight, kg	22	72.2 (66.1, 85.2)	16	60.9 (56.3, 70.8)*
Body mass index (BMI), kg.m ⁻²	22	27.0 (22.3, 30.7)	16	23.6 (21.4, 26.7)
Waist-to-hip ratio	22	0.8 (0.8)	16	0.8 (0.8, 0.9)
Tobacco smoking	22	0 (0)	16	3 (19)
Office SBP, mmHg	22	111 (102, 116)	16	111 (105, 118)
Office DBP, mmHg	22	63 (60, 74)	16	66 (63, 70)
Resting Heart Rate, bpm	21	80 (73, 86)	16	80 (76, 86)
BP elevated or hypertensive ^a	17	5 (29)	14	7 (50)
Blood biochemistry				
Fasting blood glucose, mmol/L	17	4.9 (4.7, 5.2)	12	4.9 (4.2, 5.0)
Fasting blood insulin, pmol/L	16	64.5 (36.3, 71.9)	12	65.6 (48.7, 73.4)
Creatinine, µmol/L	22	69 (65, 70)	16	68 (63, 70)
Albumin/creatinine ratio, mg/mmol	16	0.57 (0.50, 0.66)	16	0.84 (0.66, 1.40)
Hemoglobin, g/L	22	133 (127, 134)	16	133 (129, 140)
Blood lipids				
HDL cholesterol, mmol/L	22	1.40 (1.25, 1.46)	15	1.51 (1.34, 1.76)
LDL cholesterol, mmol/L	22	2.50 (2.31, 3.07)	15	2.49 (2.31, 2.96)
Triglycerides, mmol/L	22	1.17 (0.70, 1.37)	16	0.73 (0.57, 1.42)
Total cholesterol, mmol/L	22	4.64 (4.19, 4.83)	16	4.70 (4.18, 5.10)
Venous blood gas				
pH	18	7.36 (7.34, 7.38)	13	7.37 (7.36, 7.38)
pCO ₂ , mmHg	18	45.6 (42.8, 49.5)	13	41.9 (40.5, 43.4)*
Bicarbonates (HCO ₃), mmol	18	25.2 (24.3, 26.3)	13	24.1 (23.2, 24.7)*

(continued)

MALE SEX	Term (n = 15)		Preterm (n = 5)	
Current characteristics	<i>n</i>	<i>Median (IQR) or n (%)</i>	<i>n</i>	<i>Median (IQR) or n (%)</i>
Age at assessment, years	15	25.0 (23.3, 26.4)	5	28.5 (26.4, 29.6)
Height, cm	15	177.5 (171.9, 181.8)	5	171.7 (168.3, 173)
Weight, kg	15	81.4 (76.1, 90.9)	5	69.6 (66.9, 79.9)
Body mass index (BMI), kg.m ⁻²	15	25.3 (23.2, 27.6)	5	25.3 (23.3, 25.6)
Waist-to-hip ratio	15	0.9 (0.9, 1.0)	5	0.9 (0.9, 1.0)
Tobacco smoking	15	4 (27)	5	1 (20)
Office SBP, mmHg	15	120 (112, 134)	5	125 (120, 130)
Office DBP, mmHg	15	67 (63, 72)	5	74 (73, 82)*
Resting Heart Rate, bpm	15	72 (68, 81)	5	94 (90, 96)*
BP elevated or hypertensive ^a	12	9 (75)	3	3 (100)
Blood biochemistry				
Fasting blood glucose, mmol/L	12	5.1 (4.9, 5.2)	4	4.9 (4.8, 5.1)
Fasting blood insulin, pmol/L	8	43.9 (33.0, 62.0)	3	28.3 (24.5, 37.4)
Creatinine, μmol/L	15	80 (77, 88)	4	90 (84, 94)
Albumin/creatinine ratio, mg/mmol	12	0.51 (0.37, 0.71)	3	0.87 (0.74, 0.94)
Hemoglobin, g/L	15	151 (147, 157)	4	155 (153, 158)
Blood lipids				
HDL cholesterol, mmol/L	15	1.18 (1.02, 1.27)	4	1.15 (1.1, 1.28)
LDL cholesterol, mmol/L	14	2.82 (2.16, 3.39)	4	3.27 (2.81, 3.69)
Triglycerides, mmol/L	15	0.93 (0.61, 2.00)	4	1.00 (0.68, 1.60)
Total cholesterol, mmol/L	15	4.4 (3.84, 5.20)	4	4.88 (4.38, 5.55)
Venous blood gas				
pH	13	7.36 (7.33, 7.38)	2	7.39 (7.38, 7.41)
pCO ₂ , mmHg	13	50.4 (42.5, 53.8)	2	44.1 (41.8, 46.4)
Bicarbonates (HCO ₃), mmol	13	27.6 (25.4, 28.3)	2	26.4 (25.9, 26.8)

^aAwake ambulatory blood pressure measurements >120 mmHg systolic or >80 mmHg diastolic, *Different from the term control group using Mann-Whitney-Wilcoxon test (continuous variables) or Fisher's exact test (categorical variables) with *P* < .05.

Table 3. Anthropometric data and blood biochemistry before and after the 14-week exercise intervention program

TERM GROUP		Pre-intervention	Post-intervention	Difference	P-value
Anthropometric data	<i>n</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	
Weight, kg	22	72.6 (66.1, 81.9)	73 (66.0, 81.7)	0.5 (-0.2, 1.0)	0.230
Body mass index (BMI), kg.m ⁻²	22	24.8 (22.3, 28.2)	24.4 (22.7, 27.9)	0.1 (-0.1, 0.4)	0.424
Waist-to-hip ratio	22	0.84 (0.78, 0.88)	0.87 (0.81, 0.90)	0.01 (0, 0.06)*	0.017
Office blood pressure					
Office SBP, mmHg	22	113 (106, 121)	113 (111, 118)	-2 (-4, 4)	0.824
Office DBP, mmHg	22	63 (61, 71)	63 (59, 66)	-3 (-7, 2)	0.064
Resting Heart Rate, bpm	22	80 (71, 87)	73 (64, 77)	-4 (-13, 3)*	0.023
Blood biochemistry					
Fasting blood glucose, mmol/L	21	5 (4.8, 5.2)	4.9 (4.7, 5.2)	-0.1 (-0.3, 0.2)	0.421
Fasting blood insulin, pmol/L	15	44.9 (36.3, 69.35)	43.3 (29.35, 54.95)	-7 (-13.55, 1.1)	0.100
Hemoglobin, g/L	22	138 (132, 148)	137 (129, 148)	-1 (-6, 2)	0.250
Blood lipids					
HDL cholesterol, mmol/L	22	1.25 (1.1, 1.44)	1.34, 1.18, 1.55)	0.07 (-0.04, 0.13)	0.102
LDL cholesterol, mmol/L	21	2.59 (2.23, 3.13)	2.6 (2.33, 3.11)	-0.11 (-0.24, 0.1)	0.532
Triglycerides, mmol/L	22	1.13 (0.58, 1.48)	0.94 (0.61, 1.31)	-0.11 (-0.31, 0.04)	0.106
Total cholesterol, mmol/L	22	4.62 (3.99, 5.13)	4.53 (4.26, 4.97)	-0.03 (-0.47, 0.53)	0.884
Venous blood gas					
pH	16	7.36 (7.34, 7.37)	7.36 (7.34, 7.39)	0 (-0.01, 0.02)	0.669
pCO ₂ , mmHg	16	46.9 (42.7, 51.5)	45.3 (41.8, 50.8)	0.9 (-1.0, 3.9)	0.660
Bicarbonates (HCO ₃), mmol	16	25.3 (24.3, 27.2)	25.5 (24.8, 26.5)	0.7 (-0.7, 1.0)	0.469

(continued)

PRETERM GROUP		Pre-intervention	Post-intervention	Difference	P-value
Anthropometric data	<i>n</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	
Weight, kg	12	60.4 (56.0, 70.8)	61.4 (54.8, 69.1)	-0.4 (-1.6, 0.7)	0.622
Body mass index (BMI), kg.m ⁻²	12	23.27 (20.04, 26.66)	22.64 (20.84, 26.7)	-0.11 (-0.65, 0.22)	0.519
Waist-to-hip ratio	12	0.84 (0.82, 0.89)	0.81 (0.80, 0.84)	-0.03 (-0.04, -0.01)*	0.007
Office blood pressure					
Office SBP, mmHg	12	114.5 (103, 124)	111 (105, 118)	-2 (-8, 6)	0.824
Office DBP, mmHg	12	67 (65, 70)	66 (61, 69)	-1 (-4, 3)	0.609
Resting Heart Rate, bpm	12	81 (77, 86)	74 (72, 77)	-8 (-11, -3)*	0.003
Blood biochemistry					
Fasting blood glucose, mmol/L	11	4.8 (4.45, 5)	4.8 (4.6, 5.1)	0.3 (-0.2, 0.3)	0.527
Fasting blood insulin, pmol/L	8	65.6 (48.65, 71.17)	53.05 (47.98, 61.5)	-13.45 (-25.52, 19.08)	0.461
Hemoglobin, g/L	11	138 (127, 142)	137 (126, 142)	-1 (-5, 2)	0.307
Blood lipids					
HDL cholesterol, mmol/L	10	1.67 (1.54, 1.77)	1.58 (1.54, 1.78)	0.05 (-0.19, 0.07)	1
LDL cholesterol, mmol/L	10	2.66 (2.4, 2.88)	2.46 (2.2, 3.05)	-0.09 (-0.3, 0.11)	0.275
Triglycerides, mmol/L	11	0.71 (0.57, 1.16)	0.94 (0.7, 1.29)	0.11 (-0.03, 0.19)	0.240
Total cholesterol, mmol/L	11	4.87 (4.33, 4.96)	4.57 (4.3, 5.04)	-0.08 (-0.2, 0.08)	0.365
Venous blood gas					
pH	6	7.36 (7.35, 7.38)	7.36 (7.35, 7.36)	-0.01 (-0.03, 0.02)	0.844
pCO ₂ , mmHg	6	42.0 (41.9, 49.0)	47.2 (42.9, 49.5)	3.9 (-4.0, 8.0)	0.844
Bicarbonates (HCO ₃), mmol	6	24.4 (23.5, 24.9)	25.9 (24.1, 26.2)	1.7 (-1.1, 2.7)	0.438

*Difference pre- vs. post-intervention statistically different from 0 using Wilcoxon signed rank test with $P < .05$. SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

Table 4. ABPM, angiogenic markers and arterial stiffness before and after the 14-week exercise intervention program

TERM GROUP		Pre-intervention	Post-intervention	Difference	P-value
24h ABPM	<i>n</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	
SBP, mmHg	14	112 (108, 116)	112 (104, 116)	0 (-4, 3)	0.858
DBP, mmHg	14	65 (62, 68)	64 (61, 67)	-1 (-2, 1)	0.607
Heart rate, bpm	14	69 (64, 76)	71 (64, 77)	1 (-3, 4)	0.637
SBP load, %	14	8 (3, 22)	7 (2, 25)	0 (-2, 6)	0.756
DBP load, %	14	9 (4, 16)	8 (5, 15)	-1 (-5, 3)	0.625
Awake ABPM					
SBP, mmHg	16	118 (113, 121)	119 (111, 123)	1 (-2, 3)	0.425
DBP, mmHg	16	68 (66, 74)	69 (66, 75)	0 (-2, 2)	0.900
heart rate, bpm	16	70 (66, 79)	72 (64, 78)	-1 (-4, 3)	0.593
SBP load, %	16	10 (2, 17)	8 (2, 16)	0 (-5, 8)	0.616
DBP load, %	16	8 (5, 26)	8 (5, 17)	-2 (-5, 3)	0.460
BP category ^a					
Normal, n (%)	16	10 (63)	8 (50)	-	-
Elevated, n (%)	16	5 (31)	7 (44)	-	-
Stage 1, n (%)	16	0 (0)	0 (0)	-	-
Stage 2, n (%)	16	1 (6)	1 (6)	-	-
Sleep ABPM					
SBP, mmHg	14	106 (100, 108)	100 (97, 105)	-4 (-6, -1)	0.683
DBP, mmHg	14	58 (55, 61)	54 (52, 57)	-2 (-5, 0)*	0.272
Heart rate, bpm	14	64 (55, 69)	65 (61, 71)	4 (1, 7)	0.514
SBP load, %	14	12 (4, 37)	0 (0)	0 (-5, 0)	0.3433
DBP load, %	14	14 (0, 23)	10 (1, 14)	0 (-12, -2)	0.307
SBP dipping, %	14	10 (7, 13)	15 (11, 15)	4 (1, 5)*	0.383
DBP dipping, %	14	19 (14, 21)	22 (18, 25)	3 (-1, 9)	0.058
Angiogenic biomarkers					
Soluble Endoglin, ng/mL	22	5.53 (4.45, 6.31)	5.64 (4.45, 7.10)	0.24 (0.02, 0.57)*	0.013
Soluble Flt-1, pg/mL	22	356.3 (316.5, 435.7)	395.1 (339.0, 412.1)	-8.4 (-27.8, 45.1)	1
VEGFA, pg/mL	22	183.16 (135.29, 227.51)	210.71 (135.86, 251.12)	0.51 (-26.2, 47.48)	0.633
Arterial stiffness					
PWV	22	5.55 (4.82, 6.05)	5.10 (4.84, 5.30)	-0.12 (-0.60, 0.08)	0.126
Augmentation Index	21	7 (2.5, 17)	8 (5, 11.5)	-0.5 (-11.2, 8.0)	0.702

(continued)

PRETERM GROUP		Pre-intervention	Post-intervention	Difference	P-value
24h ABPM	<i>n</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	
SBP, mmHg	9	120 (108, 123)	110 (107, 118)	-6 (-10, -1)	0.183
DBP, mmHg	9	72 (66, 75)	71 (65, 72)	-3 (-4, -1)	0.191
Heart rate, bpm	9	76 (74, 81)	76 (66, 77)	-6 (-7, 0)*	0.042
SBP load, %	9	32 (2, 55)	8 (6, 25)	-16 (-26, -2)	0.098
DBP load, %	9	29 (9, 42)	28 (4, 33)	-8 (-12, 2)	0.359
Awake ABPM					
SBP, mmHg	9	122 (112, 130)	113 (111, 127)	-6 (-9, -1)	0.123
DBP, mmHg	9	75 (70, 78)	73 (70, 77)	-2 (-4, -1)	0.256
heart rate, bpm	9	81 (80, 84)	80 (70, 83)	-5 (-6, -1)	0.075
SBP load, %	9	18 (0, 47)	2 (0, 3)	-17 (-18, 0)	0.272
DBP load, %	9	22 (9, 36)	25 (5, 29)	3 (-9, 4)	0.652
BP category ^a					
Normal, n (%)	9	3 (33)	5 (56)	-	-
Elevated, n (%)	9	3 (33)	3 (33)	-	-
Stage 1, n (%)	9	2 (22)	1 (11)	-	-
Stage 2, n (%)	9	1 (11)	0 (0)	-	-
Sleep ABPM					
SBP, mmHg	9	109 (103, 110)	103 (101, 105)	-5 (-8, 2)	0.576
DBP, mmHg	9	65 (61, 65)	61 (52, 62)	-4 (-6, 0)	0.502
Heart rate, bpm	9	68 (59, 70)	69 (57, 69)	-2 (-5, 0)	0.141
SBP load, %	9	38 (5, 67)	29 (7, 19)	-13 (-31, -5)	0.074
DBP load, %	9	42 (17, 43)	24 (3, 33)	-6 (-33, 0)	0.294
SBP dipping, %	9	13 (5, 14)	11 (6, 15)	0 (-2, 3)	0.726
DBP dipping, %	9	17 (12, 18)	21 (18, 24)	4 (1, 8)	0.098
Angiogenic biomarkers					
Soluble Endoglin, ng/mL	11	5.02 (4.10, 6.25)	5.26 (4.19, 6.25)	0.27 (-0.12, 0.45)	0.148
Soluble Flt-1, pg/mL	11	357.36 (325.47, 379.78)	356.06 (316.89, 376.05)	-9.42 (-26.89, 19.2)	0.577
VEGFA, pg/mL	11	260.83 (165.74, 358)	255.58 (176.17, 332.8)	-20.6 (-42.53, 34.23)	0.898
Arterial stiffness					
PWV	11	5.55 (5.42, 5.70)	5.4 (5.07, 5.88)	-0.20 (-0.39, 0.10)	0.577
Augmentation Index	12	11.5 (2.4, 17.4)	10.8 (7.9, 15.6)	0.5 (-7.3, 5.5)	1

^aNormal: <120 mmHg systolic and <80 mmHg diastolic, Elevated: 120-129 mmHg systolic and <80 mmHg diastolic, Stage 1: 130-134 mmHg systolic or 80-84 mmHg diastolic, Stage 2: >135 mmHg systolic or >85 mmHg diastolic. *Difference pre- vs. post-intervention statistically different from 0 using Wilcoxon signed rank test with P < .05. ABPM: Ambulatory Blood Pressure Monitoring, SBP: Systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure. Flt-1: fms-like tyrosine kinase-1, PWV: Pulse wave velocity

Table 5. Transthoracic cardiac impedance (Physioflow) data before and after the 14-week exercise intervention program

TERM GROUP		Pre-intervention	Post-intervention	Difference	P-value
Heart rate, beats/min	<i>n</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	
Baseline	19	102 (85, 110)	86 (82, 94)	-9 (-17, -2)*	0.001
Peak VO ₂	17	185 (183, 193)	186 (178, 190)	-2 (-5, 3)	0.548
SBP, mmHg					
Baseline	19	119 (115, 129)	124 (120, 130)	3 (-4, 11)	0.235
Peak VO ₂	17	167 (160, 183)	169 (161, 175)	0 (-11, 20)	0.587
Ejection fraction, %					
Baseline	19	80.3 (62.8, 87.0)	70.8 (62.6, 83.7)	-1.8 (-14.8, 7.5)	0.418
Peak VO ₂	17	81.4 (71.2, 84.9)	86.8 (67.8, 90.9)	4.3 (-0.3, 8.8)	0.174
SVi, mL/m²					
Baseline	19	39.4 (34.8, 45.5)	36.9 (33.3, 43.9)	0.9 (-5.3, 6.3)	0.984
Peak VO ₂	17	46.8 (43.0, 52.2)	55.5 (50.4, 61.4)	7.6 (2.9, 13.3)*	0.001
COi, L/min/m²					
Baseline	19	3.7 (3.3, 4.6)	3.4 (2.6, 4.0)	-0.2 (-1.2, 0.4)	0.178
Peak VO ₂	17	8.8 (8.1, 9.6)	10.4 (9.3, 11.6)	1.6 (0.8, 2.4)*	0.002
CO reserve	17	4.9 (4.6, 5.5)	7.1 (5.5, 7.7)	1.8 (1.3, 2.5)*	0.0004
Contractility index					
Baseline	19	249.8 (152.3, 341.7)	212.8 (137.7, 270.3)	-21.8 (-123.7, 62.5)	0.241
Peak VO ₂	17	278.0 (228.8, 386.6)	423.7 (165.4, 488.3)	107.4 (-27.3, 175.6)	0.638
EDVi, mL/m²					
Baseline	19	98.8 (85.8, 105.7)	103.5 (86.4, 113.4)	0.5 (-3.2, 9.1)	0.541
Peak VO ₂	17	113.9 (98.1, 133.2)	132.2 (115.4, 142.2)	13.3 (4.7, 17.3)*	0.003
SVRi, Dyn·s/cm⁵·m²					
Baseline	19	1803(1578, 2092)	1885 (1668, 2594)	170 (-258, 675)	0.332
Peak VO ₂	17	958 (838, 1048)	817 (681, 905)	-95 (-165, -32)*	0.031

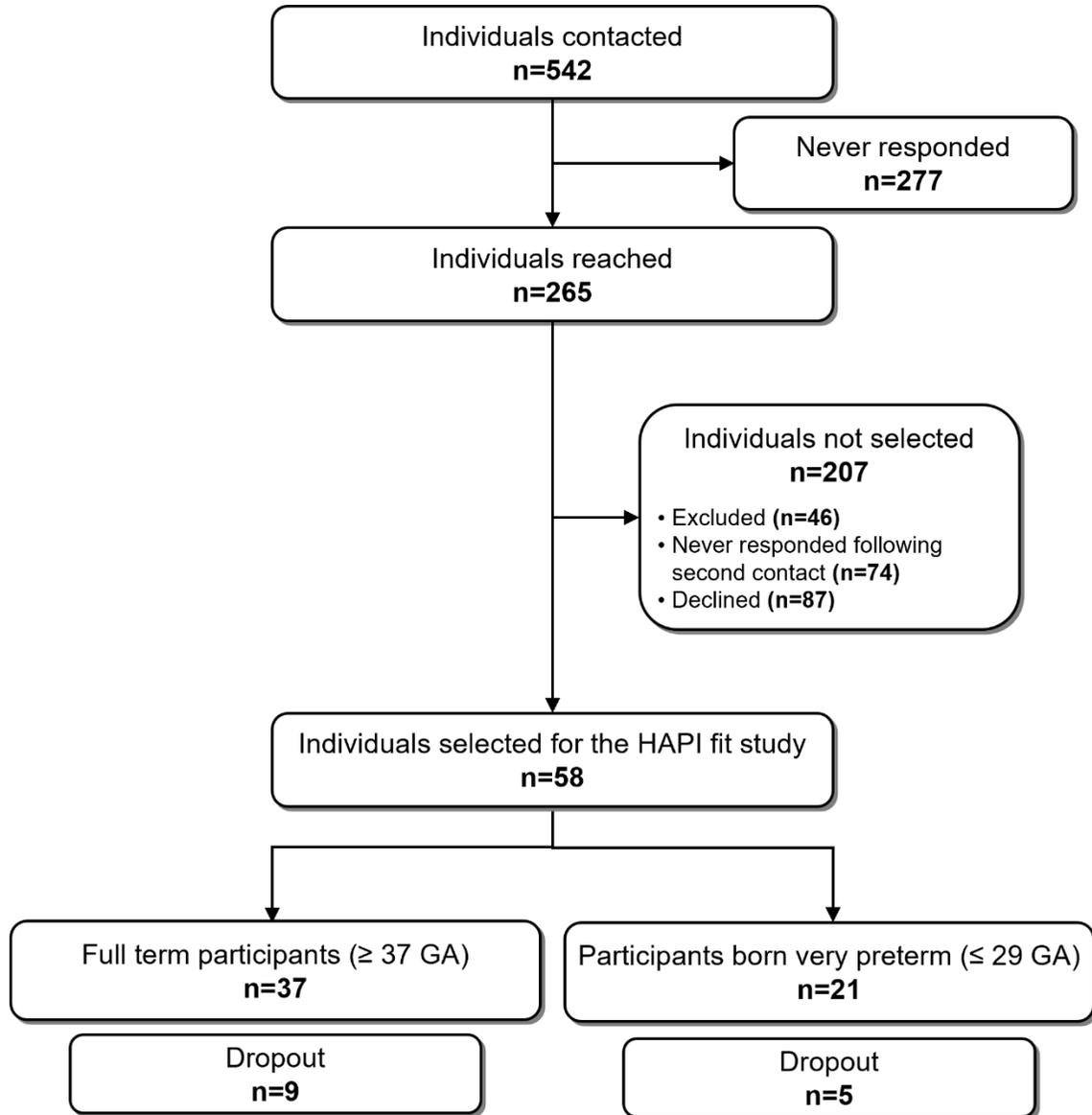
(continued)

PRETERM GROUP		Pre-intervention	Post-intervention	Difference	P-value
Heart rate, beats/min	<i>n</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	
Baseline	8	103 (98, 116)	94 (90, 101)	-7 (-12, -6)	0.109
Peak VO ₂	7	184 (176, 190)	183 (176, 193)	4 (-3, 9)	0.297
SBP, mmHg					
Baseline	8	121 (111, 142)	132 (126, 137)	6 (-11, 28)	0.383
Peak VO ₂	7	165 (163, 186)	173 (172, 200)	9 (-3, 11)	0.202
Ejection fraction, %					
Baseline	8	71.5 (48.8, 87.9)	76.5 (67.7, 89.9)	4.5 (-11.4, 31.8)	0.547
Peak VO ₂	7	71.1 (61.9, 88.9)	86.3 (75.6, 89.6)	7.2 (0.1, 10.0)	0.109
SVi, mL/m²					
Baseline	8	34.4 (24.4, 53.1)	42.6 (39.9, 46.1)	10.7 (-11.5, 21.5)	0.313
Peak VO ₂	7	47.4 (45.0, 52.1)	55.7 (52.1, 62.1)	2.7 (1.1, 15.3)	0.109
COi, L/min/m²					
Baseline	8	3.8 (2.4, 5.1)	4.3 (3.5, 4.7)	1.2 (-1.9, 2.0)	0.844
Peak VO ₂	7	8.8 (8.0, 9.3)	10.5 (9.8, 11.1)	1.0 (0.6, 3.0)	0.109
CO reserve	7	4.6 (3.5, 6.0)	5.7 (5.4, 6.9)	0.7 (0.5, 2.8)	0.109
Contractility index					
Baseline	8	259.9 (127.6, 330.3)	214.3 (185.2, 336.4)	-22.9 (-85.8, 74.0)	1
Peak VO ₂	7	444.6 (225.1, 561.9)	363.6 (262.2, 430.0)	-81.0 (-131.9, 18.7)	0.375
EDVi, mL/m²					
Baseline	8	79.2 (74.2, 101.1)	95.4 (89.6, 103.8)	2.3 (-5.2, 18.3)	0.641
Peak VO ₂	7	115.9 (98.0, 128.5)	123.0 (112.0, 133.3)	-2.4 (-8.4, 18.9)	0.813
SVRi, Dyn·s/cm⁵·m²					
Baseline	8	1799 (1381, 2710)	1815 (1446, 2461)	-308 (-1107, 944)	0.742
Peak VO ₂	7	1171 (942, 1286)	808 (775, 906)	-231 (-348, -141)*	0.031

*Difference pre- vs. post-intervention statistically different from 0 using Wilcoxon signed rank test with P < .05. ^aProduct of peak systolic blood pressure and peak VO₂. SBP: systolic blood pressure, LBM: lean body mass, SVi: stroke volume indexed to body surface area, COi: cardiac output index, EDVi: end-diastolic volume index, SVRi: systemic vascular resistance index.

6.2.11 Figures

Figure 1. Flowchart of the HAPI Fit study



6.3 Densité capillaire

6.3.1 Faisabilité

Des données de densité capillaires ont pu être obtenues à la visite pré-intervention pour 32/37 (87%) des participants nés à terme et 19/21 (91%) des participants nés prématurément. Les données manquantes étaient dues à l'acquisition de vidéo de qualité inadéquate pour l'analyse à cause d'artéfacts de mouvement ou de problèmes techniques avec le microscope. La technique d'imagerie, incluant les temps de repos, prenait environ 20 minutes lors de la journée d'évaluation. Elle avait lieu avant ou après l'acquisition des données de rigidité artérielle, lesquelles requéraient également que le participant soit en position couchée pour au moins 10 minutes avant l'évaluation. La collecte de données de rigidité artérielle n'interférait pas avec celle de la densité capillaire puisque ces premières étaient collectées sur l'hémicorps droit alors que ces dernières l'étaient sur la main gauche du participant.

Un échantillon de 4 participants, soit un total de 25 vidéos de densité basale et 24 vidéos de densité post-occlusion veineuse, a été recompté par un second examinateur (Coralie Michaud) afin de déterminer le coefficient de variation inter-observateur. Le coefficient de variation inter-observateur pour la densité basale était de 5.79% alors que celui post-occlusion était de 6.34%.

6.3.2 Densité capillaire chez le sujet né prématurément

Puisque des données de densité capillaire n'avaient pas été collectées lors de l'étude HAPI, il convient d'évaluer cette variable chez tous les participants de HAPI Fit à leur première visite d'évaluation, indépendamment de la complétion de l'intervention. Le **Tableau 6.1** détaille pour chacun des groupes les résultats obtenus pour la densité capillaire basale (ou fonctionnelle), la densité capillaire structurelle (obtenue post-occlusion veineuse) ainsi que le delta entre ces deux valeurs, exprimant le niveau de recrutement de capillaires inutilisés en situation basale. Les mêmes données sont présentées stratifiées selon le sexe des participants au **Tableau 6.2**.

Tableau 6.1 Densité capillaire pré-intervention dans la cohorte HAPI Fit

	Terme <i>n = 32</i>	Prématuré <i>n = 19</i>	P
Densité capillaire fonctionnelle, nombre/mm ²	80.4 (71.5, 94.0)	84.6 (78.7, 92.7)	0.3701
Densité capillaire structurelle, nombre/mm ²	86.3 (81.0, 96.2)	92.5 (84.1, 99.0)	0.1285
Δ densité capillaire, nombre/mm ²	5.0 (2.92, 7.85)	8.33 (5.29, 12.0)	0.0417

Les données sont présentées sous forme de médianes (Q1, Q3). La mise en forme en gras indique une valeur-P calculée avec un test de Wilcoxon-Mann-Whitney inférieure à 0.05. Nb/mm² = nombre par millimètre carré.

Tableau 6.2 Densité capillaire pré-intervention dans la cohorte HAPI Fit stratifiée par le sexe

	Terme <i>n = 18</i>	Prématuré <i>n = 14</i>	P
FEMMES			
Densité capillaire fonctionnelle, nb/mm ²	84.1 (72.6, 99.3)	84.0 (80.0, 96.0)	0.6129
Densité capillaire structurelle, nb/mm ²	90.6 (81.1, 103.2)	93.8 (84.3, 99.1)	0.4361
Δ densité capillaire, nb/mm ²	4.4 (3.4, 9.1)	7.3 (5.2, 9.8)	0.3421
HOMMES	<i>n = 14</i>	<i>n = 5</i>	
Densité capillaire fonctionnelle, nb/mm ²	78.6 (69.0, 86.3)	88.1 (70.5, 88.8)	0.853
Densité capillaire structurelle, nb/mm ²	83.1 (75.6, 86.7)	92.5 (84.0, 94.4)	0.2662
Δ densité capillaire, nb/mm ²	5.7 (-0.4, 6.7)	12.5 (6.3, 12.9)	0.0517

Les données sont présentées sous forme de médianes (Q1, Q3). La mise en forme en gras indique une valeur-P calculée avec un test de Wilcoxon-Mann-Whitney inférieure à 0.05. Nb/mm² = nombre par millimètre carré.

Nous avons également exploré avec des corrélations de Spearman le lien entre les valeurs de densité capillaire dans chaque groupe. Aucune corrélation significative n'a été détectée entre la densité capillaire fonctionnelle ou structurelle et la pression artérielle systolique, le poids de naissance ou les marqueurs angiogéniques chez les sujets nés à terme. Chez les sujets nés prématurément, une faible corrélation négative n'a été identifiée que pour le marqueur angiogénique endogline soluble avec un rho de -0.507 pour le lien avec la densité fonctionnelle (P = 0.0337) et de -0.470 pour le lien avec la densité structurelle (P = 0.0492).

6.3.3 Densité capillaire en réponse à l'intervention HAPI Fit

La réponse des valeurs de densité capillaire suite à l'intervention chez les participants ayant réalisé 70% ou plus des sessions d'entraînement est présentée stratifiée par groupe dans le

Tableau 6.3.

Tableau 6.3 Densité capillaire pré- et post-intervention chez les participants ayant réalisé $\geq 70\%$ de l'intervention, stratifiée par groupe

	Pré-intervention	Post-intervention	Différence
TERMES (n = 17)			
Densité capillaire fonctionnelle, nb/mm ²	86.3 (72.5, 95.8)	84.2 (78.2, 95)	-0.9 (-3.8, 5.0)
Densité capillaire structurelle, nb/mm ²	86.7 (81.7, 99.6)	91.0 (85.8, 100.0)	1.3 (-2.25, 4.2)
Δ densité capillaire, nb/mm ²	4.2 (3.3, 7.6)	5.0 (4.6, 9.8)	1.3 (-2.1, 5.8)
PRÉMATURÉS (n = 10)			
Densité capillaire fonctionnelle, nb/mm ²	85.7 (79.2, 92.5)	90.2 (85.2, 97.4)	4.6 (-1.6, 8.7)
Densité capillaire structurelle, nb/mm ²	90.5 (83.7, 98.2)	95.2 (91.2, 104.6)	-3.7 (-6.5, 10.4)
Δ densité capillaire, nb/mm ²	6.3 (5.5, 8.6)	6.8 (3.2, 7.4)	0.5 (-3.9, 2.3)

Les données sont présentées sous forme de médianes (Q1, Q3). La mise en forme en gras indique une valeur-P calculée avec un test de Wilcoxon des rang signés inférieure à 0.05. Nb/mm² = nombre par millimètre carré.

Chapitre 7 – Discussion générale

7.1 Résumé et contributions novatrices

La population des jeunes adultes nés très prématurément constitue une nouvelle population à risque d'un point de vue cardiovasculaire (Flahault et al., 2019). Les travaux présentés dans cette thèse viennent contribuer à la description des conséquences à long terme de la naissance prématurée, avec un focus sur la santé cardiovasculaire, ainsi qu'au bagage de connaissance nécessaire pour planifier adéquatement la prévention et l'intervention dans cette population.

7.1.1 Conséquences à long terme de la naissance prématurée

Les effets de la naissance prématurée sur les marqueurs de santé cardiovasculaire, telles la tension artérielle (Andraweera et al., 2020) ou la fonction cardiaque (Greer et al., 2021), ainsi que sur la capacité aérobie à l'exercice (Lovering et al., 2014) sont de plus en plus documentés dans la littérature. Bien qu'ils soient en réalité étroitement liés, ces deux phénomènes sont souvent étudiés séparément. Le **chapitre 3** propose entre autres de décrire la réponse hémodynamique cardiaque lors de l'exercice maximal et d'explorer les liens qui unissent ces variables à la capacité aérobie à l'effort. Contrairement à ce qui avait été publié auparavant, les résultats du **chapitre 3** ne montrent pas de différence dans la réponse hémodynamique cardiaque à l'effort chez le jeune adulte né très prématurément, et ce bien que la cohorte HAPI soit constituée de participants nés à des âges gestationnels et poids de naissances plus bas que ce qui avait été précédemment publié (sous-groupe né prématurément avec données hémodynamiques : $n = 52$, AG 27.3 ± 1.3 semaine, poids de naissance 962 ± 240 g). En effet, Huckstep et collaborateurs ont rapporté une fraction d'éjection du ventricule gauche (mesuré par échocardiographie) diminuée à 60-80% de l'intensité maximale d'effort, alors que les valeurs au repos étaient similaires dans leur cohorte (Terme : $n = 54$; Préma : $n = 47$, AG 32.8 ± 3.2 semaines, poids de naissance 1916 ± 806 g) (Huckstep et al., 2018). Il faut noter cependant que notre cohorte avait un profil de santé métabolique plus favorable (IMC, LDL et triglycérides plus bas) que la cohorte de Huckstep, ce qui pourrait se traduire en une atteinte cardiaque moindre et donc une hémodynamique cardiaque préservée. Également, l'impédance cardiaque à l'effort a déjà été utilisée pour étudier les

paramètres hémodynamiques cardiaques chez des adolescents âgés de 12-14 ans (Terme : n = 20; Préma : n = 21, AG 27.9 ± 2.1 semaines, poids de naissance 1097 ± 274 g) (Haraldsdottir et al., 2020). Contrairement à ce que nous avons observé au **chapitre 3**, cette étude avait identifié un débit cardiaque plus bas à l'effort maximal lié à un volume d'éjection réduit dans le groupe né prématurément lorsque comparé au groupe contrôle né à terme. Les auteurs expliquaient en partie leurs résultats en mentionnant qu'un volume intraventriculaire gauche plus petit a été identifié dans d'autres populations de sujets nés prématurément (Goss et al., 2020) et qu'un phénomène similaire pourrait être en cause dans leur étude. Le volume ventriculaire gauche a cependant été étudié dans notre cohorte et n'était pas diminué chez les sujets nés prématurément (Flahault et al., 2021), expliquant peut-être l'absence de différence hémodynamique entre les groupes à l'effort.

Le **chapitre 3** explore aussi les variables pouvant être associées à un VO_2 pic plus bas dans les groupes à l'étude. Au niveau néonatal, un âge gestationnel plus bas et une hospitalisation plus longue (ajustée pour l'âge gestationnel) étaient associés à un VO_2 pic réduit, alors que le nombre de jours sur support ventilatoire, le nombre de jours de supplémentation en O_2 et le diagnostic de BPD n'y étaient pas associés. Bien qu'il soit difficile étant donné leur concomitance de séparer les effets d'un âge gestationnel plus bas ou d'une longue hospitalisation de ceux de la maladie pulmonaire chronique en période néonatale, ces résultats semblent suggérer que davantage de complications en période néonatale et/ou une naissance davantage prématurée, au-delà de la présence ou absence de BPD, pourraient entraîner une capacité à l'exercice réduite plus tard dans la vie. Cette interprétation fait écho aux observations faites dans une cohorte d'adolescents, soit que les valeurs de VO_2 pic plus basses au sein du groupe né prématurément étaient médiées non pas par les valeurs de FEV_1 ou par la présence de BPD, mais par un sous-groupe de 6 individus atteints de handicaps physiques mineurs (par exemple, paralysie cérébrale légère) liés à leur prématurité (Clemm et al., 2015). De façon intéressante, dans notre cohorte l'utilisation de médication pour l'asthme était associée avec un VO_2 pic plus bas seulement chez les sujets nés à terme, suggérant qu'en effet chez les sujets nés prématurément des mécanismes autres que pulmonaires entrent en jeu dans la diminution de la capacité à l'exercice. Corroborant cette hypothèse, plusieurs variables hémodynamiques cardiaques (tension systolique, SV_i , CO_i et SVR_i)

étaient associées dans notre cohorte avec une altération des valeurs de VO₂ pic chez les sujets nés prématurément. Huckstep et collaborateurs avaient aussi observé dans leur cohorte qu'une réduction de la différence de fraction d'éjection entre le repos et l'activité modérée était corrélée à un VO₂ pic plus bas en pourcentage de la valeur prédite dans cette cohorte, suggérant un rôle potentiel de l'inadaptation cardiaque fonctionnelle à l'exercice dans la capacité réduite à l'exercice chez les adultes nés prématurément (Huckstep et al., 2020).

À la lumière des altérations somme toute modestes décrites au **chapitre 3**, il est possible de se questionner quant à l'impact des conséquences à long terme de la prématurité sur la qualité de vie liée à la santé et à la perception de la santé chez les individus nés très prématurément. Les personnes nées prématurément perçoivent-elles de façon concrète des limitations découlant des altérations de leur fonction cardiovasculaire ? Le **chapitre 4** propose de répondre à ce questionnement en utilisant des questions fermées et ouvertes afin d'en explorer les nuances (Girard-Bock, Flahault, et al., 2021). En effet, dans un contexte de soins où le patient doit consulter afin d'obtenir un suivi, il importe de savoir le ressenti des participants au sein de cette population que l'on sait à risque plus élevé de morbidité et mortalité cardiovasculaire (Crump, 2020; Crump et al., 2021). Notre étude montre que malgré le nombre plus élevé de conditions adverses liées à la santé (hypertension, intolérance au glucose, obstruction respiratoire, etc.) décrites dans la cohorte HAPI (Flahault, Paquette, et al., 2020), les participants percevaient généralement leur santé de façon similaire aux participants contrôles nés à terme. Cependant, cette perception était plus basse lorsqu'on leur demandait spécifiquement de décrire leur santé en comparaison à celle de la population générale. Également, les jeunes adultes nés prématurément étaient plus nombreux que les sujets nés à terme à rapporter des limitations physiques lors d'activité d'intensité modérée. Malgré l'importance qu'elles peuvent revêtir pour nos participants, ces subtilités ne sont pas évaluées dans les scores de qualité de vie liée à la santé tel le SF-36v2, d'où l'importance d'utiliser des questions ouvertes dans ce contexte clinique particulier. En effet, la naissance prématurée n'est pas une maladie, ce qui fait de la population des adultes nés prématurément une population à risque hétérogène et dont les atteintes peuvent être initialement silencieuses. Ainsi, ni le nombre ni la nature des conditions adverses liées à la santé qui étaient mesurées objectivement dans la cohorte HAPI ne corrôlaient avec les scores globaux

de SF-36v2. Les questions ouvertes peuvent aider le chercheur ou clinicien à mieux déceler les problématiques de santé et les besoins de cette population.

Enfin, la troisième section du **chapitre 6** présente des résultats de densité capillaire au niveau du derme chez les jeunes adultes ayant participé à la première visite d'évaluation (pré-intervention) du projet HAPI Fit. Puisque cette variable n'avait pas été collectée lors de l'étude HAPI, il s'agit des premiers résultats décrivant la microvasculature dans la population des jeunes adultes nés prématurément au Canada. Contrairement à ce qui était retrouvé dans l'étude de Lewandowski (Lewandowski et al., 2015), nous n'observons pas de la raréfaction capillaire chez les sujets nés prématurément. De plus, nous n'identifions pas de corrélation entre la densité capillaire et le poids de naissance, la tension artérielle systolique ni les marqueurs angiogéniques sFLT-1 et VEGFA. Nous avons en revanche identifié chez les sujets nés prématurément une faible corrélation négative entre le niveau d'endogline soluble et la densité capillaire fonctionnelle et basale. Cette corrélation va dans le même sens que celle qu'avait observée l'équipe de Lewandowski dans son analyse de médiation, soit que de hauts taux d'endogline solubles sont associés à une tension artérielle plus élevée et que le lien entre ces facteurs est médié par une densité capillaire plus basse (Lewandowski et al., 2015).

7.1.2 Avenues de prévention et d'intervention

7.1.2.1 Prévention

Les résultats des **chapitres 3 et 4** mettent en lumière des variables néonatales et de santé qui sont associées aux conséquences à long terme de la prématurité. L'identification de ces variables est utile dans un contexte de prévention par la possibilité de porter une attention particulière aux individus ayant un profil plus à risque. Par exemple, il pourrait être pertinent d'encourager davantage les habitudes de vie favorisant la capacité aérobie chez les individus nés prématurément dont le dossier médical indique un âge gestationnel bas ou une hospitalisation néonatale prolongée étant donné le lien identifié entre ces variables et un VO_2 pic diminué. De façon similaire, une attention particulière à la qualité de vie des individus nés prématurément qui sont atteints de paralysie cérébrale, de problèmes de santé mentale ou de douleurs chroniques pourrait permettre d'éviter une détérioration de leur état de santé.

Évidemment, un tel suivi adapté dépend de l'identification du patient comme étant né prématurément. L'utilisation similaire des services de santé dans les deux groupes de la cohorte HAPI semble indiquer qu'un suivi adapté en fonction des risques de santé plus élevés de la population prématurée n'est pas en place actuellement. En outre, les professionnels de la santé ne demandaient aux participants leur statut de naissance que dans 10% des cas. Heureusement, plus du deux tiers des participants nés prématurément de notre cohorte rapportent mentionner d'emblée leur statut de naissance aux professionnels de la santé. Cependant, seuls 50% des participants dans les deux groupes mentionnaient effectuer un suivi de santé de façon annuelle. De plus, comme discuté au **chapitre 5**, presque la moitié (47%) des participants nés prématurément ayant répondu au sondage en ligne mentionnaient ne pas être au courant d'aucun aspect de leur santé qui puisse nécessiter un suivi particulier en raison de leur statut de naissance. Plusieurs participants (33%) avaient cependant mentionné désirer un suivi adapté qui serait mené par un professionnel de la santé.

7.1.2.2 Intervention

Le **chapitre 6** décrit et présente les résultats de l'étude HAPI Fit qui a exploré la faisabilité et les effets d'une intervention de 14 semaines en activité physique sur la santé de jeunes adultes nés prématurément. La **section 6.1** montre qu'il n'y avait pas de différence significative au niveau de l'adhérence à l'intervention entre les groupes. Cependant, la lenteur du recrutement et la pandémie à coronavirus ont contribué au petit nombre de sujets nés prématurément qui ont pu être recrutés comme participant. Malgré un nombre de participants modeste, nous avons toutefois observé une amélioration significative dans les deux groupes de la capacité aérobie maximale post-intervention chez les participants ayant complété 70% ou plus du programme d'entraînement.

La **section 6.2** met elle aussi en lumière les résultats encourageants de l'étude HAPI Fit quant au potentiel d'amélioration de paramètres cardiovasculaires à la suite de l'intervention en activité physique dans la population née prématurément. Des améliorations sont aussi observées dans le groupe des sujets contrôles nés à terme, qui étaient également plus nombreux, permettant de valider le type d'intervention utilisé. Les participants nés prématurément ont vu leur fréquence cardiaque au repos, fréquence cardiaque sur 24h et leur résistance vasculaire systémique indexée

diminuer significativement post-intervention. Également, des tendances vers une amélioration des paramètres de tension artérielle ambulatoire (pourcentage de valeurs de pression systoliques au-dessus du seuil hypertensif sur 24h, pressions systoliques et diastoliques nocturnes, pourcentage de valeurs de pression systoliques au-dessus du seuil hypertensif nocturne et « dipping » diastolique) et des paramètres hémodynamiques cardiaques (fraction d'éjection au pic de l'effort, volume d'éjection indexé au pic de l'effort, débit cardiaque indexé au pic de l'effort et réserve cardiaque) ont été retrouvées chez les participants nés prématurément post-intervention.

Une analyse restreinte aux individus démontrant une pression artérielle ambulatoire diurne élevée ou hypertensive à la visite pré-intervention a aussi été réalisée. Cette analyse est justifiée par le fait qu'on ne s'attend pas à ce que la pression artérielle d'un individu dont la tension est normale soit significativement diminuée suite à une intervention en activité physique; il convient donc de retirer ces individus pour évaluer l'efficacité de l'intervention à diminuer la pression artérielle. Un total de 6 individus nés prématurément et 6 sujets contrôles nés à terme avaient une pression pré-intervention anormale (élevée : 120-129 mmHg, hypertension stade 1 : >130 mmHg ou hypertension stade 2 : >135 mmHg). Dans ce sous-groupe, les pressions systolique et diastolique ambulatories diurnes ainsi que la charge systolique diurne (pourcentage des mesures de pression systoliques diurnes au-dessus de 130 mmHg) étaient significativement diminuées post-intervention chez les sujets nés prématurément, mais pas chez les sujets contrôles. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par Williamson et al. dans un récent article présentant l'effet d'un programme d'intervention en activité physique de 14 semaines chez de jeunes adultes avec tension élevée ou hypertendue (pression sur 24h >115/75mmHg) sur les valeurs de pression artérielle ambulatoire (Williamson et al., 2022). Cette étude n'a en effet pas montré d'effet significatif de l'intervention chez les sujets nés à terme (n = 114; 53 sujets ayant réalisé l'intervention et 61 sujets contrôles), mais une diminution relative de la tension artérielle était observée chez les individus nés <32 semaines de gestation (n = 17) qui avaient participé à l'intervention (n = 8), lorsque comparée à ceux qui n'y avaient pas participé (n = 9).

Une faible augmentation du marqueur angiogénique endogline soluble a été retrouvée post-intervention dans les deux groupes, bien que statistiquement significative seulement pour les

sujets nés à terme (Terme : 0.24 (0.02, 0.57) ng/mL, P = 0.013; Préma : 0.27 (-0.12, 0.45) ng/mL ; P = 0.148). À notre connaissance, aucune étude n'a évalué à ce jour les niveaux sériques d'endogline soluble avant et après un programme d'intervention en activité physique.

Le nombre restreint de participants nés prématurément pour qui nous avons des données valides d'impédance cardiaque à l'effort (n = 7) ne nous permet pas d'explorer le lien entre l'amélioration de ces variables et l'amélioration concomitante de la capacité aérobie maximale.

Nous n'avons pas observé d'effet de l'intervention en activité physique sur la densité capillaire au niveau du derme dans aucun des groupes (section **6.3.3**). Dans une population de jeunes adultes diabétique de type 1, une augmentation de la densité capillaire au niveau du derme avait été rapportée à la suite d'une intervention en activité physique de 12 semaines (de Moraes et al., 2016). Il s'agissait cependant de patients qui avaient un diabète depuis au moins 6 ans, maladie connue comme délétère au niveau microvasculaire. En contraste, nous n'avons pas détecté d'atteinte microvasculaire évidente dans notre population de jeunes adultes nés prématurément.

7.2 Forces et limitations

7.2.1 Forces

Plusieurs éléments viennent renforcer la robustesse des résultats présentés dans cette thèse. D'abord, l'utilisation de la cohorte HAPI pour les résultats des **chapitres 3, 4 et 5** est particulièrement intéressante d'un point de vue scientifique par le nombre élevé de participants qu'elle comporte et par le recrutement des sujets contrôles parmi les contacts du sujet né prématurément. Ce dernier point a permis de recruter des sujets contrôles ayant un haut degré d'appariement pour le statut socioéconomique, l'origine ethnique et le statut tabagique par exemple. En effet, comme les sujets nés prématurément sont surreprésentés parmi les personnes au statut socioéconomique faible (Smith et al., 2007), au sein de certaines communautés ethniques (Ananth et al., 2005) et parmi les enfants de mères fumeuses (Cnattingius, 2004), il importe de recruter des sujets contrôles de populations similaires afin de ne pas attribuer à la prématurité des conséquences qui dériveraient plutôt d'une inégalité au niveau des déterminants sociaux de la santé entre les groupes.

Également, les évaluations exhaustives effectuées dans les cohortes HAPI et HAPI Fit permettent de phénotyper avec plus de détails les différents paramètres de santé et d'explorer les relations entre les systèmes étudiés. Entre autres, l'évaluation par densitométrie osseuse de la masse maigre (Xie et al., 2019) a permis au **chapitre 3** d'interpréter plus adéquatement les valeurs de VO₂ pic. De plus, l'identification lors de l'étude HAPI de marqueurs de santé (Flahault, Paquette, et al., 2020) nous permet au **chapitre 4** d'explorer les liens entre la perception de la santé et le niveau de santé évalué objectivement. Les dossiers néonataux ont également été révisés en profondeur par des professionnels qualifiés afin d'en extraire les informations pertinentes. Également, l'ajout des données d'impédance cardiaque à l'effort dans notre évaluation des résultats des tests d'effort cardiopulmonaire nous permet de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent les variations de capacité aérobie maximale.

Au **chapitre 4**, l'utilisation de questions ouvertes dans l'étude de la perception de la santé permet d'apporter des nuances qui n'étaient pas détectées par le questionnaire quantitatif SF-36v2. Comme discuté en lien avec les **chapitres 4 et 5**, l'utilisation de questions ouvertes permet de mieux identifier les éléments qui importent aux participants et constitue une force de ces études.

Enfin, l'étude HAPI Fit présentée au **chapitre 6** a comme force son utilisation de multiples marqueurs de santé cardiovasculaires pour évaluer l'effet de l'intervention tels les mesures de pression artérielle ambulatoires sur 24h (qui constituent l'étalon d'or pour l'évaluation de la pression artérielle), les mesures de marqueurs angiogéniques, le profil biochimique complet, l'évaluation de la rigidité artérielle et l'impédance cardiaque à l'effort. Également, l'inclusion dans l'analyse des participants ayant effectué au moins 70% de l'intervention permet d'augmenter la probabilité que les effets observés soient bien dus à l'intervention en activité physique.

7.2.2 Limitations

Bien que nos études aient plusieurs forces, il faut également reconnaître leurs limitations. Ainsi, aussi extensive fut l'évaluation de la santé objective des participants de l'étude HAPI, plusieurs variables restent auto-rapportées (utilisation des services de santé, médication, conditions de santé chroniques, etc.) et n'ont pas été contrevalidées à l'aide de bases de données administratives. Également, une certaine hétérogénéité quant aux pratiques cliniques lors de la

période néonatale dans les cohortes HAPI et HAPI Fit découle de l'introduction des surfactants exogènes au début des années 1990, ce qui peut nous limiter dans notre analyse de l'impact des facteurs néonataux sur divers paramètres de santé adulte.

Le sondage en ligne de perception de la santé a pour lacune d'avoir été rempli par moins de 50% de la cohorte HAPI et en majorité par des sujets de sexe féminin. Le choix de recruter au sein de la cohorte HAPI (n = 101) et non dans la banque complète de participants potentiels ayant été retracés (n = 245) s'explique d'une part par une considération pratique, soit que nous avons les adresses courriels des participants de HAPI alors que notre banque d'information de contact pour les participants potentiels était majoritairement téléphonique et qu'il s'agissait souvent du contact d'un des parents et non de l'individu lui-même. D'autre part, le sondage en ligne a été développé pour la cohorte HAPI dans l'optique d'ensuite apparier les réponses aux données précédemment collectées lors de l'étude HAPI comme les données de santé objectives et les résultats au sondage SF-36. D'ailleurs, le recrutement au sein de la cohorte HAPI a pu introduire un biais pour des individus déjà informés des conséquences à long terme liées à la prématurité. En effet, les participants du projet HAPI avaient reçu un bilan à la suite de la journée d'évaluation et avaient été référé au besoin vers les ressources de santé appropriées. Leur perception de leur santé et leur utilisation des services de santé pourrait donc différer de celles de leurs pairs nés prématurément qui n'ont pas participé au projet HAPI.

L'étude HAPI Fit comportait elle aussi davantage de sujets de sexe féminin, particulièrement au sein du groupe né prématurément. Ainsi, il n'est pas possible de savoir si les résultats encourageants qui sont observés post-intervention seraient applicables aux sujets de sexe masculin. D'ailleurs, le petit nombre de participants nés prématurément ayant effectué 70% ou plus de l'intervention ne permet pas de généraliser les résultats. De plus, des considérations au niveau des ressources disponibles pour réaliser l'étude et au niveau de l'éthique de ne pas offrir l'intervention à tous les participants font en sorte que nous n'avons pas de groupe contrôle n'ayant pas effectué l'intervention. Il ne nous est donc pas possible d'exclure que l'effet observé soit dû à autre chose qu'à l'intervention en activité physique, un changement saisonnier par exemple.

7.3 Perspectives et avenues de recherche future

La population des adultes nés prématurément est hétérogène et ses caractéristiques se modifient au fil des avancées en médecine néonatale. Du fait de ces mêmes avancées, elle est néanmoins en constante augmentation en nombre puisque les taux de survie restent similaires ou augmentent avec un nombre de naissance croissant dans le monde (Blencowe et al., 2013). Il faut noter également que plusieurs complications de la naissance prématurée ne diminuent pas malgré ces avancées, par exemple, les taux de dysplasie bronchopulmonaire sont stables dans le temps (Borghesi et al., 2013). Ainsi, il importe de mieux décrire les risques associés à la prématurité en regard de la santé cardiovasculaire afin d'agir et de mitiger leurs conséquences à long terme (Flahault et al., 2019). Dans cette optique, une part importante de la description des risques cardiovasculaires est d'améliorer notre compréhension de la physiopathologie sous-tendant ces risques accrus.

En effet, certains processus physiopathologiques entraineront des lésions fixes, par exemple un certain niveau de fibrose cardiaque ou pulmonaire, alors que d'autres entraineront des lésions dites modifiables, ou dont l'effet peut être mitigé ou renversé. Une meilleure compréhension des facteurs entrainant des lésions fixes permet le développement de mesures qui visent à empêcher la lésion initiale ou à en diminuer l'ampleur. La physiopathologie de ces lésions et les avenues de traitement sont souvent étudiées initialement dans des modèles animaux. Un modèle courant de conditions périnatales délétères associées à la prématurité est l'exposition néonatale à l'hyperoxie chez le rat, ce dernier étant à la naissance à terme aux mêmes stades de développement pulmonaire qu'un nouveau-né prématuré. L'étude de ce modèle a permis d'identifier de la fibrose et une architecture altérée au niveau des tissus pulmonaires (Buczynski et al., 2013; O'Reilly et Thebaud, 2014) et cardiaques (Bertagnolli et al., 2014; Zydorczyk et al., 2008). Diverses avenues ont été explorées afin de diminuer ces conséquences adverses en s'attaquant à leur source probable, soit le stress oxydant lié à l'hyperoxie.

Une avenue particulièrement prometteuse est la médecine régénérative via l'injection de cellules progénitrices. Ces cellules sont isolées de sang de cordon et ne sont pas complètement différenciées, elles peuvent donc contribuer à soutenir et régénérer les tissus soumis au stress

oxydant. De telles cellules ont été trouvées efficaces pour réduire les manifestations histologiques similaires à celles retrouvées dans la BPD dans des modèles murins d'exposition néonatale à l'oxygène (Alphonse et al., 2014; Augustine et al., 2017). Ce type de thérapie régénérative est d'ailleurs à différents stades d'essais cliniques dans le monde pour la prévention de la BPD (Ahn et al., 2021; Lim et al., 2018; Powell et Silvestri, 2019). Les résultats d'études cliniques à long terme seront particulièrement intéressants par rapport à la prévention des risques cardiovasculaires liés à la prématurité. En effet, bien que ces essais cliniques aient pour focus la santé pulmonaire, il y a raison de croire que la santé cardiovasculaire pourrait également en bénéficier. D'une part, l'étude histologique du cœur de rats ayant été exposés à l'hyperoxie néonatale puis injectés de cellules progénitrices a révélé des résultats prometteurs quant à l'atténuation des lésions cardiaques avec cette thérapie (Girard-Bock et al., 2018). D'autre part, tel que souligné dans cette thèse, il existe d'étroits liens entre la fonction pulmonaire et cardiaque, ainsi une amélioration de cette première pourrait entraîner une amélioration de la seconde soit directement par une meilleure oxygénation des tissus par exemple ou secondairement via une meilleure tolérance à l'exercice facilitant le suivi des recommandations en activité physique.

Il importe toutefois davantage pour les populations actuelles d'enfants et adultes nés prématurément de savoir s'il est possible, une fois la fenêtre d'intervention en période néonatale passée, d'atténuer les effets néfastes à long terme de la prématurité sur la santé cardiovasculaire. Les résultats présentés au **Chapitre 6** semblent indiquer que ce soit le cas et qu'une intervention en activité physique permette à l'individu né prématurément d'améliorer sa capacité aérobie maximale et de diminuer sa tension artérielle lorsque cette dernière s'avérait initialement trop élevée. Des tendances vers une amélioration de divers paramètres hémodynamiques sont également notés post-intervention. Des études additionnelles devront être réalisées afin de confirmer ce qui a été observé dans l'étude HAPI Fit et de potentiellement guider des recommandations en activité physique adaptées à cette nouvelle population à risque. Un nombre plus élevé de participants permettrait également de stratifier les effets de l'intervention selon différents paramètres, l'âge gestationnel, les complications néonatales, le sexe, etc., et de mieux en comprendre les effets.

La réussite d'une intervention visant la modification des habitudes de vie dans le but de prévenir un risque de santé donné est conditionnelle à certains facteurs. Il faut d'abord que le clinicien reconnaisse le patient comme faisant partie d'un groupe à risque nécessitant un suivi particulier, tel que plaidé au **Chapitre 5**. Ensuite, le patient doit être prêt à effectuer un changement dans ses habitudes de vie, doit avoir un niveau de motivation suffisant et doit avoir confiance en ses capacités à effectuer le changement (Bourbeau et al., 2021). Pour réunir ces conditions, il faut évidemment que le risque soit réel et qu'il soit perçu comme tel par le clinicien et par le patient. En ce sens, des initiatives de sensibilisation et de formation médicale continue s'adressant aux cliniciens et de vulgarisation scientifique s'adressant aux individus nés prématurément et à leurs proches devront être implémentées afin que les savoirs présentés dans cette thèse puissent réellement bénéficier à sa population cible.

Conclusion

Pour conclure, cette thèse, qui a pour sujet la prévention des risques cardiovasculaires à long terme associés à la naissance prématurée, décrit ces risques et explore comment intervenir auprès de cette nouvelle population à risque. Divers facteurs expliquant la diminution de capacité aérobie maximale à l'effort chez le jeune adulte né prématurément, incluant des paramètres hémodynamiques cardiaques, y sont décrits. La perception de la santé y est explorée de façon extensive, ce qui revêt un grand intérêt dans la planification de moyens de prévention en identifiant si un risque de santé lié à la prématurité est perçu dans cette population. Cette dernière est également questionnée afin de mieux comprendre ses besoins en termes de suivi médical à long terme. Enfin, les résultats d'un programme d'intervention en activité physique laissent présager une réversibilité du moins partielle des effets de la prématurité sur la santé cardiovasculaire. Au-delà des études additionnelles qui seront nécessaires afin de confirmer ces résultats, une attention particulière devra être apportée leur dissémination auprès des individus nés prématurément, de leurs proches et de leurs soignants.

Références bibliographiques

- Ahn, S. Y., Chang, Y. S., Lee, M. H., Sung, S. I., Lee, B. S., Kim, K. S., . . . Park, W. S. (2021). Stem cells for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A randomized controlled phase II trial. *Stem Cells Transl Med*, *10*(8), 1129-1137. doi: 10.1002/sctm.20-0330
- Alanne, S., Roine, R. P., Räsänen, P., Vainiola, T. et Sintonen, H. (2015). Estimating the minimum important change in the 15D scores. *Qual Life Res*, *24*(3), 599-606. doi: 10.1007/s11136-014-0787-4
- Alphonse, R. S., Vadivel, A., Fung, M., Shelley, W. C., Critser, P. J., Ionescu, L., . . . Thebaud, B. (2014). Existence, functional impairment, and lung repair potential of endothelial colony-forming cells in oxygen-induced arrested alveolar growth. *Circulation*, *129*(21), 2144-2157. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009124
- American Thoracic Society, A. J. R. C. C. M. (2002). ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *166*(1), 111-117. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
- Ananth, C. V., Getahun, D., Peltier, M. R., Salihu, H. M. et Vintzileos, A. M. (2006). Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, *195*(3), 643-650. doi: 10.1016/j.ajog.2006.05.022
- Ananth, C. V., Joseph, K. S., Oyelese, Y., Demissie, K. et Vintzileos, A. M. (2005). Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol*, *105*(5 Pt 1), 1084-1091. doi: 10.1097/01.AOG.0000158124.96300.c7
- Ananth, C. V. et Vintzileos, A. M. (2008). Medically Indicated Preterm Birth: Recognizing the Importance of the Problem. *Clinics in Perinatology*, *35*(1), 53-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2007.11.001>
- Andraweera, P. H., Condon, B., Collett, G., Gentilcore, S. et Lassi, Z. S. (2020). Cardiovascular risk factors in those born preterm – systematic review and meta-analysis. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 1-16. doi: 10.1017/S2040174420000914
- Augustine, S., Avey, M. T., Harrison, B., Locke, T., Ghannad, M., Moher, D. et Thébaud, B. (2017). Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Review

- and Meta-Analysis of Preclinical Studies. *Stem Cells Transl Med*, 6(12), 2079-2093. doi: 10.1002/sctm.17-0126
- Aukland, S. M., Rosendahl, K., Owens, C. M., Fosse, K. R., Eide, G. E. et Halvorsen, T. (2009). Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth. *Thorax*, 64(5), 405-410. doi: 10.1136/thx.2008.103739
- Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., . . . Milani, R. V. (2010). Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 122(2), 191-225. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69
- Bårdsen, T., Røksund, O. D., Benestad, M. R., Hufthammer, K. O., Clemm, H. H., Mikalsen, I. B., . . . Vollsæter, M. (2022). Tracking of lung function from 10 to 35 years after being born extremely preterm or with extremely low birth weight. *Thorax*, thoraxjnl-2021-218400. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-218400
- Barker, D. J. et Osmond, C. (1986). Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*, 1(8489), 1077-1081. doi: 10.1016/s0140-6736(86)91340-1
- Bates, M. L., Levy, P. T., Nuyt, A. M., Goss, K. N., Lewandowski, A. J. et McNamara, P. J. (2020). Adult Cardiovascular Health Risk and Cardiovascular Phenotypes of Prematurity. *J Pediatr*, 227, 17-30. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.09.019
- Batsvik, B., Vederhus, B. J., Halvorsen, T., Wentzel-Larsen, T., Graue, M. et Markestad, T. (2015). Health-related quality of life may deteriorate from adolescence to young adulthood after extremely preterm birth. *Acta Paediatr*, 104(9), 948-955. doi: 10.1111/apa.13069
- Baumann, N., Bartmann, P. et Wolke, D. (2016). Health-related quality of life into adulthood after very preterm birth. *Pediatrics*, 137(4), e20153148. doi: 10.1542/peds.2015-3148
- Baumgardt, M., Bucher, H. U., Mieth, R. A. et Fauchere, J. C. (2012). Health-related quality of life of former very preterm infants in adulthood. *Acta Paediatr*, 101(2), e59-63. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02422.x

- Beaudoin, S., Tremblay, G. M., Croitoru, D., Benedetti, A. et Landry, J. S. (2013). Healthcare utilization and health-related quality of life of adult survivors of preterm birth complicated by bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*, 102(6), 607-612. doi: 10.1111/apa.12217
- Bennett, H., Parfitt, G., Davison, K. et Eston, R. (2016). Validity of Submaximal Step Tests to Estimate Maximal Oxygen Uptake in Healthy Adults. *Sports Medicine*, 46(5), 737-750. doi: 10.1007/s40279-015-0445-1
- Bensley, J. G., Stacy, V. K., De Matteo, R., Harding, R. et Black, M. J. (2010). Cardiac remodelling as a result of pre-term birth: implications for future cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 31(16), 2058-2066. doi: 10.1093/eurheartj/ehq104
- Bertagnolli, M., Huyard, F., Cloutier, A., Anstey, Z., Huot-Marchand, J. E., Fallaha, C., . . . Nuyt, A. M. (2014). Transient neonatal high oxygen exposure leads to early adult cardiac dysfunction, remodeling, and activation of the renin-angiotensin system. *Hypertension*, 63(1), 143-150. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01760
- Bertagnolli, M., Xie, L. F., Paquette, K., He, Y., Cloutier, A., Fernandes, R. O., . . . Nuyt, A. M. (2018). Endothelial Colony-Forming Cells in Young Adults Born Preterm: A Novel Link Between Neonatal Complications and Adult Risks for Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*, 7(14). doi: 10.1161/jaha.118.009720
- Bjorkqvist, J., Hovi, P., Pesonen, A. K., Raikkonen, K., Heinonen, K., Jarvenpaa, A. L., . . . Kajantie, E. (2018). Adults who were born preterm with a very low birth weight reported a similar health-related quality of life to their term-born peers. *Acta Paediatr*, 107(2), 354-357. doi: 10.1111/apa.14143
- Blázquez-Medela, A. M., García-Ortiz, L., Gómez-Marcos, M. A., Recio-Rodríguez, J. I., Sánchez-Rodríguez, A., López-Novoa, J. M. et Martínez-Salgado, C. (2010). Increased plasma soluble endoglin levels as an indicator of cardiovascular alterations in hypertensive and diabetic patients. *BMC Med*, 8, 86. doi: 10.1186/1741-7015-8-86
- Blencowe, H., Cousens, S., Chou, D., Oestergaard, M., Say, L., Moller, A. B., . . . Born Too Soon Preterm Birth Action, G. (2013). Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*, 10 Suppl 1, S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2

- Boardman, H., Birse, K., Davis, E. F., Whitworth, P., Aggarwal, V., Lewandowski, A. J. et Leeson, P. (2016). Comprehensive multi-modality assessment of regional and global arterial structure and function in adults born preterm. *Hypertens Res*, 39(1), 39-45. doi: 10.1038/hr.2015.102
- Boivin, A., Luo, Z. C., Audibert, F., Masse, B., Lefebvre, F., Tessier, R. et Nuyt, A. M. (2012). Pregnancy complications among women born preterm. *CMAJ*, 184(16), 1777-1784. doi: 10.1503/cmaj.120143
- Boivin, A., Luo, Z. C., Audibert, F., Mâsse, B., Lefebvre, F., Tessier, R. et Nuyt, A. M. (2015). Risk for preterm and very preterm delivery in women who were born preterm. *Obstet Gynecol*, 125(5), 1177-1184. doi: 10.1097/aog.0000000000000813
- Bonamy, A. K., Martin, H., Jörneskog, G. et Norman, M. (2007). Lower skin capillary density, normal endothelial function and higher blood pressure in children born preterm. *J Intern Med*, 262(6), 635-642. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01868.x
- Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*, 14(5), 377-381.
- Borghesi, A., Cova, C., Gazzolo, D. et Stronati, M. (2013). Stem cell therapy for neonatal diseases associated with preterm birth. *J Clin Neonatol*, 2(1), 1-7. doi: 10.4103/2249-4847.109230
- Boscarino, G., Conti, M. G., Gasparini, C., Onestà, E., Faccioli, F., Dito, L., . . . Terrin, G. (2021). Neonatal Hyperglycemia Related to Parenteral Nutrition Affects Long-Term Neurodevelopment in Preterm Newborn: A Prospective Cohort Study. *Nutrients*, 13(6). doi: 10.3390/nu13061930
- Bourbeau, J., Seden, M., Li, P. Z., Troosters, T., Hamilton, A., De Sousa, D., . . . Lavoie, K. L. (2021). Mechanisms associated with increased physical activity in patients undergoing self-management behaviour modification in the randomised PHYSACTO trial. *ERJ Open Res*, 7(1). doi: 10.1183/23120541.00533-2020
- Breeman, L. D., van der Pal, S., Verrips, G. H. W., Baumann, N., Bartmann, P. et Wolke, D. (2017). Neonatal treatment philosophy in Dutch and German NICUs: health-related quality of life in adulthood of VP/VLBW infants. *Quality of Life Research*, 26(4), 935-943. doi: 10.1007/s11136-016-1410-7

- Buczynski, B. W., Maduekwe, E. T. et O'Reilly, M. A. (2013). The Role of Hyperoxia in the Pathogenesis of Experimental BPD. *Seminars in perinatology*, 37(2), 69-78. doi: 10.1053/j.semperi.2013.01.002
- Canada, S. (2016, 2016-10-26). Preterm live births in Canada, 2000 to 2013. Repéré le 2021-07-06 2021 à <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-625-x/2016001/article/14675-eng.htm>
- Caskey, S., Gough, A., Rowan, S., Gillespie, S., Clarke, J., Riley, M., . . . McGarvey, L. (2016). Structural and Functional Lung Impairment in Adult Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Ann Am Thorac Soc*, 13(8), 1262-1270. doi: 10.1513/AnnalsATS.201509-578OC
- Centers for Disease Control and Prevention, C. (2018, 2018-10-31). HRQOL Concepts. Repéré le 2021-06-28 2021 à <https://www.cdc.gov/hrqol/concept.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention, C. (2021, 2021-06-16). Health-Related Quality of Life (HRQOL). Repéré le 2021-06-28 2021 à <https://www.cdc.gov/hrqol/index.htm>
- Charloux, A., Lonsdorfer-Wolf, E., Richard, R., Lampert, E., Oswald-Mammosser, M., Mettauer, B., . . . Lonsdorfer, J. (2000). A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the "direct" Fick method. *Eur J Appl Physiol*, 82(4), 313-320. doi: 10.1007/s004210000226
- Chawanpaiboon, S., Vogel, J. P., Moller, A. B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D., . . . Gulmezoglu, A. M. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*, 7(1), e37-e46. doi: 10.1016/s2214-109x(18)30451-0
- Clemm, H. H., Vollaeter, M., Røksund, O. D., Eide, G. E., Markestad, T. et Halvorsen, T. (2014). Exercise capacity after extremely preterm birth. Development from adolescence to adulthood. *Ann Am Thorac Soc*, 11(4), 537-545. doi: 10.1513/AnnalsATS.201309-311OC
- Clemm, H. H., Vollaeter, M., Røksund, O. D., Eide, G. E., Markestad, T. et Halvorsen, T. (2014). Exercise capacity after extremely preterm birth. Development from adolescence to adulthood. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(4), 537-545.

- Clemm, H. H., Vollsaeter, M., Roksund, O. D., Markestad, T. et Halvorsen, T. (2015). Adolescents who were born extremely preterm demonstrate modest decreases in exercise capacity. *Acta Paediatr*, 104(11), 1174-1181. doi: 10.1111/apa.13080
- Cnattingius, S. (2004). The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res*, 6 Suppl 2, S125-140. doi: 10.1080/14622200410001669187
- Cooke, R. W. I. (2004). Health, lifestyle, and quality of life for young adults born very preterm. *Archives of disease in childhood*, 89(3), 201-206. doi: 10.1136/adc.2003.030197
- Creswell, J. W. et Clark, V. L. P. (2017). *Designing and conducting mixed methods research*. Sage publications.
- Crump, C. (2020). Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol*, 40(6), 833-843. doi: 10.1038/s41372-019-0563-y
- Crump, C., Groves, A., Sundquist, J. et Sundquist, K. (2021). Association of Preterm Birth With Long-term Risk of Heart Failure Into Adulthood. *JAMA Pediatr*, 175(7), 689-697. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0131
- Crump, C., Sundquist, J. et Sundquist, K. (2020). Risk of hypertension into adulthood in persons born prematurely: a national cohort study. *Eur Heart J*, 41(16), 1542-1550. doi: 10.1093/eurheartj/ehz904
- D'Agata, A. L., Kelly, M., Green, C. E. et Sullivan, M. C. (2022). Molding influences of prematurity: Interviews with adults born preterm. *Early Hum Dev*, 166, 105542. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2022.105542>
- Darlow, B. A., Horwood, L. J., Pere-Bracken, H. M. et Woodward, L. J. (2013). Psychosocial outcomes of young adults born very low birth weight. *Pediatrics*, 132(6), e1521-1528. doi: 10.1542/peds.2013-2024
- Darlow, B. A., Martin, J. et Horwood, L. J. (2019). Unrecognised and unmet physical health problems in a national cohort of very low birthweight young adults and controls. *J Prim Health Care*, 11(1), 32-38. doi: 10.1071/hc18044

- Dartora, D. R., Flahault, A., Luu, T. M., Cloutier, A., Simoneau, J., White, M., . . . Nuyt, A. M. (2021). Association of bronchopulmonary dysplasia and right ventricle systolic function in young adults born preterm. *Chest*. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.079
- Day, J. R., Rossiter, H. B., Coats, E. M., Skasick, A. et Whipp, B. J. (2003). The maximally attainable VO₂ during exercise in humans: the peak vs. maximum issue. *J Appl Physiol (1985)*, 95(5), 1901-1907. doi: 10.1152/jappphysiol.00024.2003
- de Moraes, R., Van Bavel, D., Gomes, M. B. et Tibiriçá, E. (2016). Effects of non-supervised low intensity aerobic excise training on the microvascular endothelial function of patients with type 1 diabetes: a non-pharmacological interventional study. *BMC cardiovascular disorders*, 16, 23. doi: 10.1186/s12872-016-0191-9
- De Mul, A., Parvex, P., Wilhelm-Bals, A. et Saint-Faust, M. (2020). Renal follow-up in pediatrician practice after discharge from neonatology units: about a survey. *European Journal of Pediatrics*. doi: 10.1007/s00431-020-03652-1
- Debbabi, H., Bonnin, P. et Levy, B. I. (2010). Effects of blood pressure control with perindopril/indapamide on the microcirculation in hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 23(10), 1136-1143. doi: 10.1038/ajh.2010.115
- Ding, X., Liang, M., Wu, Y., Zhao, T., Qu, G., Zhang, J., . . . Sun, Y. (2021). The impact of prenatal stressful life events on adverse birth outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 287, 406-416. doi: 10.1016/j.jad.2021.03.083
- Dorling, J., Hewer, O., Hurd, M., Bari, V., Bosiak, B., Bowler, U., . . . Juszcak, E. (2020). Two speeds of increasing milk feeds for very preterm or very low-birthweight infants: the SIFT RCT. *Health Technol Assess*, 24(18), 1-94. doi: 10.3310/hta24180
- Doupis, J., Papanas, N., Cohen, A., McFarlan, L. et Horton, E. (2016). Pulse Wave Analysis by Applanation Tonometry for the Measurement of Arterial Stiffness. *The open cardiovascular medicine journal*, 10, 188-195. doi: 10.2174/1874192401610010188
- Doyle, L. W., Faber, B., Callanan, C., Freezer, N., Ford, G. W. et Davis, N. M. (2006). Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics*, 118(1), 108-113. doi: 118/1/108 [pii]
- 10.1542/peds.2005-2522

- Duijts, L., van Meel, E. R., Moschino, L., Baraldi, E., Barnhoorn, M., Bramer, W. M., . . . Pijnenburg, M. W. (2020). European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *European Respiratory Journal*, *55*(1), 1900788. doi: 10.1183/13993003.00788-2019
- Edwards, M. O., Kotecha, S. J., Lowe, J., Watkins, W. J., Henderson, A. J. et Kotecha, S. (2015). Effect of preterm birth on exercise capacity: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*, *50*(3), 293-301. doi: 10.1002/ppul.23117
- El-Khuffash, A., Jain, A., Lewandowski, A. J. et Levy, P. T. (2020). Preventing disease in the 21st century: early breast milk exposure and later cardiovascular health in premature infants. *Pediatric Research*, *87*(2), 385-390. doi: 10.1038/s41390-019-0648-5
- Flahault, A., Altit, G., Sonea, A., Gervais, A.-S., Mian, M. O. R., Wu, R., . . . Nuyt, A. M. (2021). Left Ventricle Structure and Function in Young Adults Born Very Preterm and Association with Neonatal Characteristics. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(8), 1760.
- Flahault, A., Fernandes, R. O., Meulemeester, J. D., Dartora, D. R., Cloutier, A., Gyger, G., . . . Nuyt, A. M. (2020). Arterial Structure and Stiffness Are Altered in Young Adults Born Preterm. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *40*(10), 2548-2556. doi: doi:10.1161/ATVBAHA.120.315099
- Flahault, A., Girard-Bock, C., Fernandes, R. O., Cloutier, A., Pastore, Y. D., Luu, T. M. et Nuyt, A. M. (2020). Duration of neonatal oxygen supplementation, erythropoiesis and blood pressure in young adults born preterm. *Thorax*, *75*(6), 494-502. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214307
- Flahault, A., Luu, T. M. et Nuyt, A. M. (2019). Cardiovascular risk in adults born preterm: Time to act. *JAMA Pediatrics*, *173*(8), 720-721. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.1324
- Flahault, A., Oliveira Fernandes, R., De Meulemeester, J., Ravizzoni Dartora, D., Cloutier, A., Gyger, G., . . . Nuyt, A. M. (2020). Arterial Structure and Stiffness Are Altered in Young Adults Born Preterm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *Atvbaha120315099*. doi: 10.1161/atvbaha.120.315099
- Flahault, A., Paquette, K., Fernandes, R. O., Delfrate, J., Cloutier, A., Henderson, M., . . . group*, H. c. (2020). Increased Incidence but Lack of Association Between Cardiovascular Risk

- Factors in Adults Born Preterm. *Hypertension*, 75(3), 796-805. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14335
- Gäddlin, P. O., Finnström, O., Sydsjö, G. et Leijon, I. (2009). Most very low birth weight subjects do well as adults. *Acta Paediatr*, 98(9), 1513-1520. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01368.x
- Gervais, A. S., Flahault, A., Chan, T., Bastien-Tardif, C., Al-Simaani, A., Cloutier, A., . . . Nuyt, A. M. (2020). Electrocardiographic features at rest and during exercise in young adults born preterm below 30 weeks of gestation. *Pediatr Res*, 88(2), 305-311. doi: 10.1038/s41390-020-0814-9
- Gibson, A. M., Reddington, C., McBride, L., Callanan, C., Robertson, C. et Doyle, L. W. (2014). Lung function in adult survivors of very low birth weight, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. doi: 10.1002/ppul.23093
- Girard-Bock, C., de Araujo, C. C., Bertagnolli, M., Mai-Vo, T. A., Vadivel, A., Alphonse, R. S., . . . Nuyt, A. M. (2018). Endothelial colony-forming cell therapy for heart morphological changes after neonatal high oxygen exposure in rats, a model of complications of prematurity. *Physiol Rep*, 6(22), e13922. doi: 10.14814/phy2.13922
- Girard-Bock, C., Flahault, A., Bernard, É., Bourque, C. J., Fallaha, C., Cloutier, A., . . . Luu, T. M. (2021). Health perception by young adults born very preterm. *Acta Paediatr*. doi: 10.1111/apa.16056
- Girard-Bock, C., Janvier, A., Nuyt, A. M. et Luu, T. M. (2021). Advocating for lifelong follow-up after preterm birth. *Acta Paediatr*(110), 2675– 2677. doi: 10.1111/apa.16004
- Goldenberg, R. L., Cliver, S. P., Mulvihill, F. X., Hickey, C. A., Hoffman, H. J., Klerman, L. V. et Johnson, M. J. (1996). Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol*, 175(5), 1317-1324. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70048-0
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D. et Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 371(9606), 75-84.
- Goloba, M., Raghuraman, R., Botros, N., Khan, U., Klein, M., Brown, A., . . . Antonios, T. F. (2019). Early Life Microcirculatory Plasticity and Blood Pressure Changes in Low Birth Weight

- Infants Born to Normotensive Mothers: A Cohort Study. *American Journal of Hypertension*, 32(6), 570-578. doi: 10.1093/ajh/hpz034
- Goss, K. N., Haraldsdottir, K., Beshish, A. G., Barton, G. P., Watson, A. M., Palta, M., . . . Eldridge, M. W. (2020). Association Between Preterm Birth and Arrested Cardiac Growth in Adolescents and Young Adults. *JAMA Cardiology*. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1511
- Gough, A., Linden, M., Spence, D., Patterson, C. C., Halliday, H. L. et McGarvey, L. P. (2014). Impaired lung function and health status in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*, 43(3), 808-816. doi: 10.1183/09031936.00039513
- Greer, C., Troughton, R. W., Adamson, P. D. et Harris, S. L. (2021). Preterm birth and cardiac function in adulthood. *Heart (British Cardiac Society)*, heartjnl-2020-318241. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318241
- Guazzi, M., Adams, V., Conraads, V., Halle, M., Mezzani, A., Vanhees, L., . . . American Heart, A. (2012). EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*, 126(18), 2261-2274. doi: 10.1161/CIR.0b013e31826fb946
- Haas, J. S., Fuentes-Afflick, E., Stewart, A. L., Jackson, R. A., Dean, M. L., Brawarsky, P. et Escobar, G. J. (2005). Prepregnancy Health Status and the Risk of Preterm Delivery. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 159(1), 58-63. doi: 10.1001/archpedi.159.1.58
- Haraldsdottir, K., Watson, A. M., Pegelow, D. F., Palta, M., Tetri, L. H., Levin, T., . . . Eldridge, M. M. (2020). Blunted cardiac output response to exercise in adolescents born preterm. *European Journal of Applied Physiology*, 120(11), 2547-2554. doi: 10.1007/s00421-020-04480-9
- Harris, C., Lunt, A., Bisquera, A., Peacock, J. et Greenough, A. (2020). Lung function and exercise capacity in prematurely born young people. *Pediatr Pulmonol*, 55(9), 2289-2295. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.24918>
- Harris, S. L., Bray, H., Troughton, R., Elliott, J., Frampton, C., Horwood, J. et Darlow, B. A. (2020). Cardiovascular Outcomes in Young Adulthood in a Population-Based Very Low Birth Weight Cohort. *J Pediatr*, 225, 74-79 e73. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.023

- Harwood, R. H., Rogers, A., Dickinson, E. et Ebrahim, S. (1994). Measuring handicap: the London Handicap Scale, a new outcome measure for chronic disease. *Qual Health Care*, 3(1), 11-16. doi: 10.1136/qshc.3.1.11
- Health Utilities Inc, H. (2018, April 2018). Health Utilities Index Questionnaires. Repéré le 2021-06-28 2021 à <http://www.healthutilities.com/>
- Hendler, I., Goldenberg, R. L., Mercer, B. M., Iams, J. D., Meis, P. J., Moawad, A. H., . . . Sorokin, Y. (2005). The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 192(3), 882-886. doi: 10.1016/j.ajog.2004.09.021
- Higgins, R. D., Jobe, A. H., Koso-Thomas, M., Bancalari, E., Viscardi, R. M., Hartert, T. V., . . . Raju, T. N. K. (2018). Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *The Journal of Pediatrics*, 197, 300-308. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043
- Hooker, S. A. (2013). SF-36. Dans M. D. Gellman & J. R. Turner (dir.), *Encyclopedia of Behavioral Medicine* (p. 1784-1786). New York, NY: Springer New York.
- Horsman, J., Furlong, W., Feeny, D. et Torrance, G. (2003). The Health Utilities Index (HUI®): concepts, measurement properties and applications. *Health and quality of life outcomes*, 1(1), 54. doi: 10.1186/1477-7525-1-54
- Hovi, P., Turanlahti, M., Strang-Karlsson, S., Wehkalampi, K., Järvenpää, A. L., Eriksson, J. G., . . . Andersson, S. (2011). Intima-media thickness and flow-mediated dilatation in the Helsinki study of very low birth weight adults. *Pediatrics*, 127(2), e304-311. doi: 10.1542/peds.2010-2199
- Hsieh, H.-F. et Shannon, S. E. (2005). Three approaches to qualitative content analysis. *Qualitative health research*, 15(9), 1277-1288. doi: 10.1177/1049732305276687
- Huckstep, O. J., Burchert, H., Williamson, W., Telles, F., Tan, C. M. J., Bertagnolli, M., . . . Lewandowski, A. J. (2020). Impaired myocardial reserve underlies reduced exercise capacity and heart rate recovery in preterm-born young adults. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. doi: 10.1093/ehjci/jeaa060
- Huckstep, O. J., Williamson, W., Telles, F., Burchert, H., Bertagnolli, M., Herdman, C., . . . Lewandowski, A. J. (2018). Physiological Stress Elicits Impaired Left Ventricular Function

- in Preterm-Born Adults. *J Am Coll Cardiol*, 71(12), 1347-1356. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.046
- Husby, I. M., Stray, K. M.-T., Olsen, A., Lydersen, S., Indredavik, M. S., Brubakk, A.-M., . . . Evensen, K. A. I. (2016). Long-term follow-up of mental health, health-related quality of life and associations with motor skills in young adults born preterm with very low birth weight. *Health and quality of life outcomes*, 14, 56. doi: 10.1186/s12955-016-0458-y
- Irving, R. J., Shore, A. C., Belton, N. R., Elton, R. A., Webb, D. J. et Walker, B. R. (2004). Low birth weight predicts higher blood pressure but not dermal capillary density in two populations. *Hypertension*, 43(3), 610-613. doi: 10.1161/01.HYP.0000116029.85706.5f
- Jackson, R. A., Gibson, K. A., Wu, Y. W. et Croughan, M. S. (2004). Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 103(3), 551-563. doi: 10.1097/01.Aog.0000114989.84822.51
- Jaworski, M., Janvier, A., Lefebvre, F. et Luu, T. M. (2018). Parental perspectives regarding outcomes of very preterm infants: Toward a balanced approach. *J Pediatr*, 200, 58-63 e51. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.03.006
- Jensen, E. A., Dysart, K., Gantz, M. G., McDonald, S., Bamat, N. A., Keszler, M., . . . DeMauro, S. B. (2019). The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med*, 200(6), 751-759. doi: 10.1164/rccm.201812-2348OC
- Jobe, A. H. et Bancalari, E. (2001). Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(7), 1723-1729. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060
- Kajantie, E., Strang-Karlsson, S., Hovi, P., Raikkonen, K., Pesonen, A. K., Heinonen, K., . . . Andersson, S. (2010). Adults born at very low birth weight exercise less than their peers born at term. *J Pediatr*, 157(4), 610-616, 616 e611. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.002
- Kapur, N. K., Morine, K. J. et Letarte, M. (2013). Endoglin: a critical mediator of cardiovascular health. *Vasc Health Risk Manag*, 9, 195-206. doi: 10.2147/vhrm.S29144
- Karvonen, R., Sipola, M., Kiviniemi, A., Tikanmäki, M., Järvelin, M. R., Eriksson, J. G., . . . Kajantie, E. (2019). Cardiac Autonomic Function in Adults Born Preterm. *J Pediatr*, 208, 96-103.e104. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.12.061

- Kaseva, N., Martikainen, S., Tammelin, T., Hovi, P., Jarvenpaa, A. L., Andersson, S., . . . Kajantie, E. (2015). Objectively measured physical activity in young adults born preterm at very low birth weight. *J Pediatr*, *166*(2), 474-476. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.10.018
- Kaseva, N., Wehkalampi, K., Strang-Karlsson, S., Salonen, M., Pesonen, A. K., Raikkonen, K., . . . Kajantie, E. (2012). Lower conditioning leisure-time physical activity in young adults born preterm at very low birth weight. *PLoS One*, *7*(2), e32430. doi: 10.1371/journal.pone.0032430
- Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Maki, M., Yachi, Y., Asumi, M., . . . Ohashi, Y. (2009). Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *Jama*, *301*(19), 2024-2035.
- Kotecha, S. J., Gibbons, J. T. D., Course, C. W., Evans, E. E., Simpson, S. J., Watkins, W. J. et Kotecha, S. (2022). Geographical Differences and Temporal Improvements in Forced Expiratory Volume in 1 Second of Preterm-Born Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.1990
- Kowalski, R. R., Beare, R., Doyle, L. W., Smolich, J. J. et Cheung, M. M. (2016). Elevated Blood Pressure with Reduced Left Ventricular and Aortic Dimensions in Adolescents Born Extremely Preterm. *J Pediatr*, *172*, 75-80 e72. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.020
- Kowalski, R. R., Beare, R., Mynard, J. P., Cheong, J. L. Y., Doyle, L. W., Smolich, J. J. et Cheung, M. M. H. (2018). Increased aortic wave reflection contributes to higher systolic blood pressure in adolescents born preterm. *J Hypertens*. doi: 10.1097/hjh.0000000000001719
- Landgraf, J., Abetz, L. et Ware, J. (1999). The CHQ: A User's Manual (2nd printing). *Boston, MA: HealthAct, 1996*.
- Lang, J. J., Wolfe Phillips, E., Hoffmann, M. D. et Prince, S. A. (2020). Establishing modified Canadian Aerobic Fitness Test (mCAFT) cut-points to detect clustered cardiometabolic risk among Canadian children and youth aged 9 to 17 years. *Appl Physiol Nutr Metab*, *45*(3), 311-317. doi: 10.1139/apnm-2019-0303

- Larson, R., Cantrell, G., Ade, C., Farrell Iii, J., Lantis, D., Barton, M. et Larson, D. (2015). Physiologic Responses to Two Distinct Maximal Cardiorespiratory Exercise Protocols. *International journal of sports and exercise medicine*, 1. doi: 10.23937/2469-5718/1510013
- Laurent, S. et Boutouyrie, P. (2015). The Structural Factor of Hypertension. *Circulation Research*, 116(6), 1007-1021. doi: doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303596
- Leavy, P., Violeta Prina, M., Martinez Caceres, M. J. et Bauer, G. (2015). Social representations of premature birth from the perspective of individuals born preterm in the 1990s. *Arch Argent Pediatr*, 113(1), 6-11. doi: 10.5546/aap.2015.6
- Leung, A. A., Nerenberg, K., Daskalopoulou, S. S., McBrien, K., Zarnke, K. B., Dasgupta, K., . . . Rabi, D. M. (2016). Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can J Cardiol*, 32(5), 569-588. doi: 10.1016/j.cjca.2016.02.066
- Levy, B. I., Ambrosio, G., Pries, A. R. et Struijker-Boudier, H. A. J. (2001). Microcirculation in Hypertension. *Circulation*, 104(6), 735-740. doi: doi:10.1161/hc3101.091158
- Lewandowski, A. J., Augustine, D., Lamata, P., Davis, E. F., Lazdam, M., Francis, J., . . . Leeson, P. (2013). Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation*, 127(2), 197-206. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126920
- Lewandowski, A. J., Bradlow, W. M., Augustine, D., Davis, E. F., Francis, J., Singhal, A., . . . Leeson, P. (2013). Right ventricular systolic dysfunction in young adults born preterm. *Circulation*, 128(7), 713-720. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002583
- Lewandowski, A. J., Davis, E. F., Yu, G., Digby, J. E., Boardman, H., Whitworth, P., . . . Leeson, P. (2015). Elevated Blood Pressure in Preterm-Born Offspring Associates With a Distinct Antiangiogenic State and Microvascular Abnormalities in Adult Life. *Hypertension*, 65(3), 607-614. doi: doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04662
- Lewandowski, A. J., Lamata, P., Francis, J. M., Piechnik, S. K., Ferreira, V. M., Boardman, H., . . . Lucas, A. (2016). Breast Milk Consumption in Preterm Neonates and Cardiac Shape in Adulthood. *Pediatrics*, 138(1). doi: 10.1542/peds.2016-0050

- Lewandowski, A. J., Raman, B., Bertagnolli, M., Mohamed, A., Williamson, W., Pelado, J. L., . . . Leeson, P. (2021). Association of Preterm Birth With Myocardial Fibrosis and Diastolic Dysfunction in Young Adulthood. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(7), 683-692. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.053>
- Lim, R., Malhotra, A., Tan, J., Chan, S. T., Lau, S., Zhu, D., . . . Wallace, E. M. (2018). First-In-Human Administration of Allogeneic Amnion Cells in Premature Infants With Bronchopulmonary Dysplasia: A Safety Study. *Stem Cells Transl Med*, 7(9), 628-635. doi: 10.1002/sctm.18-0079
- Lipner, H. S. et Huron, R. F. (2018). Developmental and Interprofessional Care of the Preterm Infant: Neonatal Intensive Care Unit Through High-Risk Infant Follow-up. *Pediatric Clinics of North America*, 65(1), 135-141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.08.026>
- Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., . . . Black, R. E. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*, 388(10063), 3027-3035. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31593-8
- Lockwood, P. A., Yoder, J. E. et Deuster, P. A. (1997). Comparison and cross-validation of cycle ergometry estimates of VO₂max. *Med Sci Sports Exerc*, 29(11), 1513-1520. doi: 10.1097/00005768-199711000-00019
- Lorenz, M. W., Markus, H. S., Bots, M. L., Rosvall, M. et Sitzer, M. (2007). Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 115(4), 459-467. doi: 10.1161/circulationaha.106.628875
- Lovering, A. T., Elliott, J. E., Laurie, S. S., Beasley, K. M., Gust, C. E., Mangum, T. S., . . . Duke, J. W. (2014). Ventilatory and sensory responses in adult survivors of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia with reduced exercise capacity. *Ann Am Thorac Soc*, 11(10), 1528-1537. doi: 10.1513/AnnalsATS.201312-466OC
- Lovering, A. T., Laurie, S. S., Elliott, J. E., Beasley, K. M., Yang, X., Gust, C. E., . . . Gladstone, I. M. (2013a). Normal pulmonary gas exchange efficiency and absence of exercise-induced arterial hypoxemia in adults with bronchopulmonary dysplasia. *J Appl Physiol* (1985), 115(7), 1050-1056. doi: 10.1152/jappphysiol.00592.2013

- Lovering, A. T., Laurie, S. S., Elliott, J. E., Beasley, K. M., Yang, X., Gust, C. E., . . . Gladstone, I. M. (2013b). Normal pulmonary gas exchange efficiency and absence of exercise-induced arterial hypoxemia in adults with bronchopulmonary dysplasia. *J Appl Physiol* (1985), 115(7), 1050-1056. doi: <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00592.2013>
- Ludwig, R. J., Grunau, R. E., Chafkin, J. E., Hane, A. A., Isler, J. R., Chau, C. M. Y., . . . Myers, M. (2021). Preterm infant heart rate is lowered after Family Nurture Intervention in the NICU: Evidence in support of autonomic conditioning. *Early Hum Dev*, 161, 105455. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105455
- Lund, L. K., Vik, T., Lydersen, S., Løhaugen, G. C., Skranes, J., Brubakk, A. M. et Indredavik, M. S. (2012). Mental health, quality of life and social relations in young adults born with low birth weight. *Health and quality of life outcomes*, 10, 146. doi: 10.1186/1477-7525-10-146
- Luu, T. M., Katz, S. L., Leeson, P., Thébaud, B. et Nuyt, A.-M. (2016). Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 188(10), 736-746. doi: 10.1503/cmaj.150450
- Luu, T. M., Katz, S. L., Leeson, P., Thebaud, B. et Nuyt, A. M. (2016). Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *CMAJ*, 188(10), 736-746. doi: 10.1503/cmaj.150450
- Malleske, D. T., Chorna, O. et Maitre, N. L. (2018). Pulmonary sequelae and functional limitations in children and adults with bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Respir Rev*, 26, 55-59. doi: 10.1016/j.prrv.2017.07.002
- Markopoulou, P., Papanikolaou, E., Analytis, A., Zoumakis, E. et Sihanidou, T. (2019). Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pediatrics*, 210, 69-80.e65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.041>
- Marlow, N., Hoy, S., Peacock, A. et Kamphuis, J. (2020). Outcomes from the other side. *Semin Fetal Neonatal Med*, 25(3), 101125. doi: 10.1016/j.siny.2020.101125
- MartinezAguirre-Betolaza, A., Mujika, I., Fryer, S. M., Corres, P., Gorostegi-Anduaga, I., Arratibel-Imaz, I., . . . Maldonado-Martín, S. (2020). Effects of different aerobic exercise programs on cardiac autonomic modulation and hemodynamics in hypertension: data from EXERDIET-HTA randomized trial. *J Hum Hypertens*. doi: 10.1038/s41371-020-0298-4

- Mathieu, M. E., Brochu, M. et Béliveau, L. (2008). DiabetAction: changes in physical activity practice, fitness, and metabolic syndrome in type 2 diabetic and at-risk individuals. *Clin J Sport Med*, 18(1), 70-75. doi: 10.1097/JSM.0b013e31815c1d68
- McCormick, M. C., Brooks-Gunn, J., Buka, S. L., Goldman, J., Yu, J., Salganik, M., . . . Casey, P. H. (2006). Early intervention in low birth weight premature infants: results at 18 years of age for the Infant Health and Development Program. *Pediatrics*, 117(3), 771-780. doi: 10.1542/peds.2005-1316
- Melamed, N., Murphy, K., Barrett, J., Asztalos, E., McDonald, S. D., Yoon, E. W., . . . the Canadian Neonatal Network, C. P. B. N. I. (2021). Benefit of antenatal corticosteroids by year of birth among preterm infants in Canada during 2003–2017: a population-based cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 128(3), 521-531. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16511>
- Mercer, B. M., Goldenberg, R. L., Moawad, A. H., Meis, P. J., Iams, J. D., Das, A. F., . . . McNellis, D. (1999). The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*, 181(5 Pt 1), 1216-1221. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70111-0
- Mezzani, A. (2017). Cardiopulmonary Exercise Testing: Basics of Methodology and Measurements. *Ann Am Thorac Soc*, 14(Supplement_1), S3-S11. doi: 10.1513/AnnalsATS.201612-997FR
- Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., . . . Wanger, J. (2005). Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, 26(2), 319-338. doi: 26/2/319 [pii] 10.1183/09031936.05.00034805
- Miyamura, M. et Honda, Y. (1972). Oxygen intake and cardiac output during maximal treadmill and bicycle exercise. *J Appl Physiol*, 32(2), 185-188.
- Mohamed, A., Marciniak, M., Williamson, W., Huckstep, O. J., Lapidaire, W., McCance, A., . . . Lewandowski, A. J. (2021). Association of Systolic Blood Pressure Elevation With Disproportionate Left Ventricular Remodeling in Very Preterm-Born Young Adults: The

- Preterm Heart and Elevated Blood Pressure. *JAMA Cardiology*, 6(7), 821-829. doi: 10.1001/jamacardio.2021.0961
- Morgan, D. L. (1998). Practical strategies for combining qualitative and quantitative methods: applications to health research. *Qualitative health research*, 8(3), 362-376. doi: 10.1177/104973239800800307
- Morgan, J., Young, L. et McGuire, W. (2015). Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(10). doi: 10.1002/14651858.CD001241.pub6
- Narang, I., Bush, A. et Rosenthal, M. (2009). Gas transfer and pulmonary blood flow at rest and during exercise in adults 21 years after preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med*, 180(4), 339-345. doi: 10.1164/rccm.200809-1523OC
- Narang, I., Rosenthal, M., Cremonesini, D., Silverman, M. et Bush, A. (2008). Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med*, 178(1), 74-80. doi: 10.1164/rccm.200705-701OC
- Naumburg, E. et Söderström, L. (2019). Increased risk of pulmonary hypertension following premature birth. *BMC pediatrics*, 19(1), 288. doi: 10.1186/s12887-019-1665-6
- Neggers, Y. et Goldenberg, R. L. (2003). Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome. *J Nutr*, 133(5 Suppl 2), 1737s-1740s. doi: 10.1093/jn/133.5.1737S
- Ni, Y., O'Reilly, H., Johnson, S., Marlow, N. et Wolke, D. (2021). Health-Related Quality of Life from Adolescence to Adulthood Following Extremely Preterm Birth. *The Journal of Pediatrics*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.04.005>
- Nixon, P. A., Shaltout, H. A., South, A. M., Jensen, E. T., O'Shea, T. M., Brown, C. L. et Washburn, L. K. (2019). Antenatal Steroid Exposure, Aerobic Fitness, and Physical Activity in Adolescents Born Preterm with Very Low Birth Weight. *J Pediatr*, 215, 98-106 e102. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.08.010
- Nordhov, S. M., Rønning, J. A., Ulvund, S. E., Dahl, L. B. et Kaarsen, P. I. (2012). Early Intervention Improves Behavioral Outcomes for Preterm Infants: Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*, 129(1), e9-e16. doi: 10.1542/peds.2011-0248

- O'Reilly, M. et Thebaud, B. (2014). Animal models of bronchopulmonary dysplasia. The term rat models. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 307(12), L948-958. doi: 10.1152/ajplung.00160.2014
- Odberg, M. D. et Elgen, I. B. (2011). Low birth weight young adults: quality of life, academic achievements and social functioning. *Acta Paediatr*, 100(2), 284-288. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02096.x
- Organization, W. H. (1996). WHOQOL-BREF: introduction, administration, scoring and generic version of the assessment: field trial version, December 1996: World Health Organization.
- Paquette, K., Fernandes, R. O., Xie, L. F., Cloutier, A., Fallaha, C., Girard-Bock, C., . . . Nuyt, A. M. (2018). Kidney Size, Renal Function, Ang (Angiotensin) Peptides, and Blood Pressure in Young Adults Born Preterm. *Hypertension*, 72(4), 918-928. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11397
- Park, J. B. et Schiffrin, E. L. (2001). Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *Journal of Hypertension*, 19(5), 921-930.
- Park, J. J., Park, J.-B., Park, J.-H. et Cho, G.-Y. (2018). Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(18), 1947-1957. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.064>
- Parkinson, J. R., Hyde, M. J., Gale, C., Santhakumaran, S. et Modi, N. (2013). Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 131(4), e1240-1263. doi: 10.1542/peds.2012-2177
- Perez, A., Thiede, L., Ludecke, D., Ebenebe, C. U., von dem Knesebeck, O. et Singer, D. (2020). Lost in transition: health care experiences of adults born very preterm - A qualitative approach. *Front Public Health*, 8, 605149. doi: 10.3389/fpubh.2020.605149
- Poole, K. L., Islam, U. A., Schmidt, L. A., Missiuna, C., Saigal, S., Boyle, M. H. et Van Lieshout, R. J. (2017). Childhood Motor Function, Health Related Quality of Life and Social Functioning among Emerging Adults Born at Term or Extremely Low Birth Weight. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 29(3), 369-383. doi: 10.1007/s10882-016-9530-0

- Powell, S. B. et Silvestri, J. M. (2019). Safety of Intratracheal Administration of Human Umbilical Cord Blood Derived Mesenchymal Stromal Cells in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. *J Pediatr*, 210, 209-213.e202. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.02.029
- R Core Team. (2016) R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria. Repéré à <https://www.R-project.org/>.
- Raghuraman, R. P., Duffy, D., Carroll, V. A., Manyonda, I. et Antonios, T. F. (2020). Oxygen therapy in premature low birth weight infants is associated with capillary loss and increases in blood pressure: a pilot study. *J Hum Hypertens*, 34(4), 278-285. doi: 10.1038/s41371-019-0211-1
- Raju, T. N. K., Buist, A. S., Blaisdell, C. J., Moxey-Mims, M. et Saigal, S. (2017). Adults born preterm: a review of general health and system-specific outcomes. *Acta Paediatr*, 106(9), 1409-1437. doi: 10.1111/apa.13880
- Ratner, V., Slinko, S., Utkina-Sosunova, I., Starkov, A., Polin, R. A. et Ten, V. S. (2009). Hypoxic stress exacerbates hyperoxia-induced lung injury in a neonatal mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*, 95(4), 299-305. doi: 10.1159/000178798
- Richard, R., Lonsdorfer-Wolf, E., Charloux, A., Doutreleau, S., Buchheit, M., Oswald-Mammosser, M., . . . Lonsdorfer, J. (2001). Non-invasive cardiac output evaluation during a maximal progressive exercise test, using a new impedance cardiograph device. *Eur J Appl Physiol*, 85(3-4), 202-207. doi: 10.1007/s004210100458
- Risnes, K., Bilsteen, J. F., Brown, P., Pulakka, A., Andersen, A.-M. N., Opdahl, S., . . . Sandin, S. (2021). Mortality Among Young Adults Born Preterm and Early Term in 4 Nordic Nations. *JAMA Network Open*, 4(1), e2032779-e2032779. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.32779
- Rizzoni, D., Agabiti-Rosei, C. et Agabiti-Rosei, E. (2017). Hemodynamic Consequences of Changes in Microvascular Structure. *American Journal of Hypertension*, 30(10), 939-946. doi: 10.1093/ajh/hpx032
- Rizzoni, D., Porteri, E., Ciuceis, C. D., Sleiman, I., Rodella, L., Rezzani, R., . . . Rosei, E. A. (2005). Effect of Treatment With Candesartan or Enalapril on Subcutaneous Small Artery

- Structure in Hypertensive Patients With Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Hypertension*, 45(4), 659-665. doi: doi:10.1161/01.HYP.0000153308.91043.97
- Roberts, G., Burnett, A. C., Lee, K. J., Cheong, J., Wood, S. J., Anderson, P. J. et Doyle, L. W. (2013). Quality of life at age 18 years after extremely preterm birth in the post-surfactant era. *J Pediatr*, 163(4), 1008-1013.e1001. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.05.048
- Romero, R., Espinoza, J., Kusanovic, J. P., Gotsch, F., Hassan, S., Erez, O., . . . Mazor, M. (2006). The preterm parturition syndrome. *Bjog*, 113 Suppl 3(Suppl 3), 17-42. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x
- Rosenbaum, P., Paneth, N., Leviton, A., Goldstein, M., Bax, M., Damiano, D., . . . Jacobsson, B. (2007). A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*, 109, 8-14.
- Saigal, S. (2016). In their own words: Life at adulthood after very premature birth. *Semin Perinatol*, 40(8), 578-583. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.010
- Saigal, S., Ferro, M. A., Van Lieshout, R. J., Schmidt, L. A., Morrison, K. M. et Boyle, M. H. (2016). Health-related quality of life trajectories of extremely low birth weight survivors into adulthood. *J Pediatr*, 179, 68-73 e61. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.018
- Saigal, S., Stoskopf, B., Pinelli, J., Streiner, D., Hout, L., Paneth, N. et Goddeeris, J. (2006). Self-perceived health-related quality of life of former extremely low birth weight infants at young adulthood. *Pediatrics*, 118(3), 1140-1148. doi: 10.1542/peds.2006-0119
- Schittny, J. C. (2017). Development of the lung. *Cell and Tissue Research*, 367(3), 427-444. doi: 10.1007/s00441-016-2545-0
- Scoggins, J. F. et Patrick, D. L. (2009). The use of patient-reported outcomes instruments in registered clinical trials: evidence from ClinicalTrials.gov. *Contemporary clinical trials*, 30(4), 289-292. doi: 10.1016/j.cct.2009.02.005
- Serné, E. H., Gans, R. O., ter Maaten, J. C., Tangelder, G. J., Donker, A. J. et Stehouwer, C. D. (2001). Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension*, 38(2), 238-242. doi: 10.1161/01.hyp.38.2.238

- Sheppard, A. J., Shapiro, G. D., Bushnik, T., Wilkins, R., Perry, S., Kaufman, J. S., . . . Yang, S. (2017). Birth outcomes among First Nations, Inuit and Métis populations. *Health Rep*, 28(11), 11-16.
- Shibuya, M. (2013). Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem*, 153(1), 13-19. doi: 10.1093/jb/mvs136
- Shore, A. C. (2000). Capillaroscopy and the measurement of capillary pressure. *Br J Clin Pharmacol*, 50(6), 501-513. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00278.x
- Singh, D., Agustí, A., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., . . . Vogelmeier, C. (2019). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*, 53(5), 1900164. doi: 10.1183/13993003.00164-2019
- Singhal, A., Cole, T. J. et Lucas, A. (2001). Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet*, 357(9254), 413-419. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04004-6
- Smith, L. K., Draper, E. S., Manktelow, B. N., Dorling, J. S. et Field, D. J. (2007). Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 92(1), F11-14. doi: 10.1136/adc.2005.090308
- Spittle, A. et Treyvaud, K. (2016). The role of early developmental intervention to influence neurobehavioral outcomes of children born preterm. *Semin Perinatol*, 40(8), 542-548. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.006
- Stanojevic, S., Wade, A., Stocks, J., Hankinson, J., Coates, A. L., Pan, H., . . . Cole, T. J. (2008). Reference ranges for spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med*, 177(3), 253-260. doi: 10.1164/rccm.200708-1248OC
- Starekova, J., Thottakara, T., Lund, G. K., Welsch, G. H., Brunner, F. J., Muellerleile, K., . . . Tahir, E. (2020). Increased myocardial mass and attenuation of myocardial strain in professional male soccer players and competitive male triathletes. *Int J Cardiovasc Imaging*, 36(11), 2187-2197. doi: 10.1007/s10554-020-01918-1

- Stoll, B. J., Hansen, N. I., Bell, E. F., Walsh, M. C., Carlo, W. A., Shankaran, S., . . . Higgins, R. D. (2015). Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *Jama*, *314*(10), 1039-1051. doi: 10.1001/jama.2015.10244
- Synnes, A., Gillone, J., Majnemer, A., Lodha, A., Creighton, D., Moddemann, D. et Shah, P. S. (2019). Preterm children with suspected cerebral palsy at 19 months corrected age in the Canadian neonatal follow-up network. *Early Hum Dev*, *136*, 7-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.06.009>
- Telles, F., McNamara, N., Nanayakkara, S., Doyle, M. P., Williams, M., Yaeger, L., . . . Lewandowski, A. J. (2020). Changes in the Preterm Heart From Birth to Young Adulthood: A Meta-analysis. *Pediatrics*, *146*(2). doi: 10.1542/peds.2020-0146
- Terrin, G., Boscarino, G., Gasparini, C., Di Chiara, M., Faccioli, F., Onestà, E., . . . De Curtis, M. (2021). Energy-enhanced parenteral nutrition and neurodevelopment of preterm newborns: A cohort study. *Nutrition*, *89*, 111219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111219>
- Terrin, G., De Nardo, M. C., Boscarino, G., Di Chiara, M., Cellitti, R., Ciccarelli, S., . . . De Curtis, M. (2020). Early Protein Intake Influences Neonatal Brain Measurements in Preterms: An Observational Study. *Frontiers in neurology*, *11*, 885-885. doi: 10.3389/fneur.2020.00885
- Tikanmäki, M., Tammelin, T., Kaseva, N., Sipola-Leppänen, M., Matinolli, H. M., Hakonen, H., . . . Kajantie, E. (2017). Objectively measured physical activity and sedentary time in young adults born preterm-The ESTER study. *Pediatr Res*, *81*(4), 550-555. doi: 10.1038/pr.2016.262
- Tremblay, M. S., Warburton, D. E., Janssen, I., Paterson, D. H., Latimer, A. E., Rhodes, R. E., . . . Duggan, M. (2011). New Canadian physical activity guidelines. *Appl Physiol Nutr Metab*, *36*(1), 36-46; 47-58. doi: 10.1139/h11-009
- Trivel, D., Calmels, P., Léger, L., Busso, T., Devillard, X., Castells, J. et Denis, C. (2004a). Validity and reliability of the Huet questionnaire to assess maximal oxygen uptake. *Can J Appl Physiol*, *29*(5), 623-638. doi: 10.1139/h04-040

- Trivel, D., Calmels, P., Léger, L., Busso, T., Devillard, X., Castells, J. et Denis, C. (2004b). Validity and reliability of the Huet questionnaire to assess maximal oxygen uptake. *Canadian journal of applied physiology*, 29(5), 623-638.
- Ulrich, M., Mortensen, E. L., Jensen, C. et Kamper, J. (2013). On the well-being of adult expremies in Denmark. *Acta Paediatrica*, 102(6), 602-606. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.12196>
- Um-Bergström, P., Hallberg, J., Pourbazargan, M., Berggren-Broström, E., Ferrara, G., Eriksson, M. J., . . . Sköld, C. M. (2019). Pulmonary outcomes in adults with a history of Bronchopulmonary Dysplasia differ from patients with asthma. *Respir Res*, 20(1), 102. doi: 10.1186/s12931-019-1075-1
- van der Pal, S., Steinhof, M., Grevinga, M., Wolke, D. et Verrips, G. (2020). Quality of life of adults born very preterm or very low birth weight: A systematic review. *Acta Paediatrica*, 109(10), 1974-1988. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15249>
- van Lunenburg, A., van der Pal, S. M., van Dommelen, P., van der Pal – de Bruin, K. M., Bennebroek Gravenhorst, J. et Verrips, G. H. W. (2013). Changes in quality of life into adulthood after very preterm birth and/or very low birth weight in the Netherlands. *Health and quality of life outcomes*, 11(1), 51. doi: 10.1186/1477-7525-11-51
- Vanhaverbeke, K., Slaats, M., Al-Nejar, M., Everaars, N., Snoeckx, A., Spinhoven, M., . . . Verhulst, S. (2021). Functional respiratory imaging provides novel insights into the long-term respiratory sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *European Respiratory Journal*, 57(6), 2002110. doi: 10.1183/13993003.02110-2020
- Vederhus, B. J., Eide, G. E., Natvig, G. K., Markestad, T., Graue, M. et Halvorsen, T. (2015). Health-related quality of life and emotional and behavioral difficulties after extreme preterm birth: developmental trajectories. *PeerJ*, 3, e738. doi: 10.7717/peerj.738
- Venkatesha, S., Toporsian, M., Lam, C., Hanai, J., Mammoto, T., Kim, Y. M., . . . Karumanchi, S. A. (2006). Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*, 12(6), 642-649. doi: 10.1038/nm1429
- Versmissen, J., Mirabito Colafella, K. M., Koolen, S. L. W. et Danser, A. H. J. (2019). Vascular Cardio-Oncology: Vascular Endothelial Growth Factor inhibitors and hypertension. *Cardiovasc Res*, 115(5), 904-914. doi: 10.1093/cvr/cvz022

- Vignati, C. et Cattadori, G. (2017). Measuring Cardiac Output during Cardiopulmonary Exercise Testing. *Ann Am Thorac Soc*, 14(Supplement_1), S48-S52. doi: 10.1513/AnnalsATS.201611-852FR
- Vollsæter, M., Clemm, H. H., Satrell, E., Eide, G. E., Røksund, O. D., Markestad, T. et Halvorsen, T. (2015). Adult respiratory outcomes of extreme preterm birth. A regional cohort study. *Ann Am Thorac Soc*, 12(3), 313-322. doi: 10.1513/AnnalsATS.201406-285OC
- Vrijlandt, E. J., Gerritsen, J., Boezen, H. M., Grevink, R. G. et Duiverman, E. J. (2006). Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med*, 173(8), 890-896. doi: 10.1164/rccm.200507-1140OC
- Ware, J., Snoww, K., Ma, K. et Bg, G. (1993). SF36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. *Lincoln, RI: Quality Metric, Inc, 1993, 30.*
- Ware, J. E. (2007). *User's manual for the SF-36v2 Health Survey*. Quality Metric.
- Webbe, J., Brunton, G., Ali, S., Longford, N., Modi, N., Gale, C. et Core Outcomes in Neonatology Project Steering, G. (2018). Parent, patient and clinician perceptions of outcomes during and following neonatal care: a systematic review of qualitative research. *BMJ paediatrics open*, 2(1), e000343-e000343. doi: 10.1136/bmjpo-2018-000343
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Himmelfarb, C. D., . . . Wright, J. T. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 71(6), e13-e115. doi: doi:10.1161/HYP.0000000000000065
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Jr., Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., . . . Wright, J. T., Jr. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 71(6), e13-e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065

- Whipp, B. (2010). The peak versus maximum oxygen uptake issue. *CPX International Inc*, 1–9.
- WHO, W. H. O. (2011). Waist circumference and waist-hip ratio *Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: 8-11 December 2008* (p. 39): World Health Organization.
- WHO, W. H. O. (2018, 2018-02-19). Preterm birth. Repéré le 2021-07-06 2021 à <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- Williamson, W., Foster, C., Reid, H., Kelly, P., Lewandowski, A. J., Boardman, H., . . . Leeson, P. (2016). Will Exercise Advice Be Sufficient for Treatment of Young Adults With Prehypertension and Hypertension? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*, *68*(1), 78-87. doi: 10.1161/hypertensionaha.116.07431
- Williamson, W., Huckstep, O. J., Frangou, E., Mohamed, A., Tan, C., Alsharqi, M., . . . Leeson, P. (2018). Trial of exercise to prevent HypeRtension in young adults (TEPHRA) a randomized controlled trial: study protocol. *BMC cardiovascular disorders*, *18*(1), 208-208. doi: 10.1186/s12872-018-0944-8
- Williamson, W., Lewandowski, A. J., Huckstep, O. J., Lapidaire, W., Ooms, A., Tan, C., . . . Leeson, P. (2022). Effect of moderate to high intensity aerobic exercise on blood pressure in young adults: The TEPHRA open, two-arm, parallel superiority randomized clinical trial. *eClinicalMedicine*, *48*, 101445. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101445>
- Williford, H. N., Sport, K., Wang, N., Olson, M. S. et Blessing, D. (1994). The prediction of fitness levels of United States Air Force officers: validation of cycle ergometry. *Mil Med*, *159*(3), 175-178.
- Wong, P., Murray, C., Louw, J., French, N. et Chambers, D. (2011). Adult bronchopulmonary dysplasia: computed tomography pulmonary findings. *J Med Imaging Radiat Oncol*, *55*(4), 373-378. doi: 10.1111/j.1754-9485.2011.02285.x
- Wong, P. M., Lees, A. N., Louw, J., Lee, F. Y., French, N., Gain, K., . . . Chambers, D. C. (2008). Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*, *32*(2), 321-328. doi: 10.1183/09031936.00127107
- Xie, L. F., Alos, N., Cloutier, A., Beland, C., Dubois, J., Nuyt, A. M. et Luu, T. M. (2019). The long-term impact of very preterm birth on adult bone mineral density. *Bone Rep*, *10*, 100189. doi: 10.1016/j.bonr.2018.100189

- Yingchoncharoen, T., Agarwal, S., Popović, Z. B. et Marwick, T. H. (2013). Normal Ranges of Left Ventricular Strain: A Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 26(2), 185-191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.10.008>
- Youn, J.-C. et Kang, S.-M. (2015). Cardiopulmonary Exercise Test in Patients with Hypertension: Focused on Hypertensive Response to Exercise. *Pulse (Basel, Switzerland)*, 3(2), 114-117. doi: 10.1159/000431107
- Yzidorczyk, C., Comte, B., Cambonie, G., Lavoie, J. C., Germain, N., Ting Shun, Y., . . . Nuyt, A. M. (2008). Neonatal oxygen exposure in rats leads to cardiovascular and renal alterations in adulthood. *Hypertension*, 52(5), 889-895. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.116251

Annexes

Annexe A. Approbation éthique : sondage HAPI



Le 24 octobre 2018

Docteure Anne-Monique Nuyt
CHU Sainte-Justine

Objet	Approbation de modifications - CÉR
	MP-21-2015-687, 3901 Risque de maladies chroniques chez les jeunes adultes nés prématurément: relation avec des biomarqueurs d'inflammation et de stress oxydatif (HAPI) Co-chercheure: Thuy Mai Luu

Docteur,

Votre demande de modifications concernant le protocole de recherche, l'ajout d'un sondage, d'un courriel ainsi que les documents suivants ont été approuvés par le comité d'éthique de la recherche en date du 22 octobre 2018:

- Protocole de recherche modifié daté du 24 septembre 2018
- Questionnaire - Sondage_HAPI daté du 24 septembre 2018 (version 2)
- Courriel non daté (version 1)

Veuillez prendre note que ces modifications s'appliquent également aux établissements suivants :

- Hôpital Général J. J. Sir Mortimer B. Davis, D^{re} Ermelinda Pelusa
- CUSM, D^{re} Andreea Gorgos

A noter que :

- Le Comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine (numéro FW/00021692) est désigné par le gouvernement du Québec (MSSS).
- La composition de ce comité d'éthique pour la recherche satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
- Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités d'une manière conforme aux Bonnes pratiques cliniques, à l'Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des être humains, au Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique, aux lois et règlements applicables au Québec et au Canada, ainsi qu'aux standards américains énoncés par le Code of Federal Regulations.

Nous vous prions de recevoir nos meilleures salutations.



Me Geneviève Cardinal
Présidente
Comité d'éthique de la recherche

NAGANO
www.nagano.ca

CHUSJ-Approbation de modification(s)
3175, Côte Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5 Tél. 514-345-4730 ethique@recherche-ste-justine.qc.ca

1 / 1

Annexe B. Approbation éthique : projet HAPI Fit



Le 18 avril 2018

Docteure Anne-Monique Nuyt
CHU Sainte-Justine

Objet	Approbation éthique définitive - CÉR
	MP-21-2018-1760 Les effets d'un programme d'exercice physique sur la santé cardiovasculaire et pulmonaire des jeunes adultes nés prématurément. Co-chercheurs: Francine Lefebvre; Thuy Mai Luu; Marie-Ève Mathieu; Daniel Curnier; PhD Sylvain Deschênes; Dr Mathieu Dehaes, PhD; Matthias Friedrich; Grace Parraga; Dylan Burger; Michael Stickland

Docteur,

Le 1^{er} février 2018, le CÉR a émis une approbation éthique conditionnelle à l'autorisation de Santé Canada. Nous accusons réception de la lettre d'autorisation de Santé Canada datée du 29 mars 2018 pour l'étude citée en objet. En conséquence l'approbation éthique est maintenant définitive en date du 17 avril 2018, couvrant tous les volets de l'étude incluant les tests IRM.

Veuillez prendre note que cette décision s'applique également à l'établissement suivant :

- CUSM, Dr Matthias Friedrich

Nous vous prions de recevoir nos meilleures salutations.



Patrick A. Gogognon
Conseiller en éthique
Vice-président
Comité d'éthique de la recherche