

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives, UMR 7364

THÈSE

Présentée par

Claire KOENIG ZORES

Soutenue le : **22 juin 2018**

Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Strasbourg

Discipline : Sciences et Vie de la Santé / Spécialité : Neurosciences

Etude de la sensibilité visuelle du nouveau-né
grand prématuré à son environnement

THÈSE dirigée par :

DUFOUR André
KUHN Pierre

Professeur, CNRS/Université de Strasbourg
PU-PH, CNRS/Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

SIZUN Jacques
THIRIEZ Gérard

PU-PH, Université de Brest
PU-PH, Université de Besançon

AUTRES MEMBRES DU JURY :

POISBEAU Pierrick
LEJEUNE Fleur

Professeur, INCI/Université de Strasbourg
Chargée de cours et maître assistant,
Université de Genève

INVITEE :

SPEEG Claude

PU-PH, Université de Strasbourg

Remerciements

A vous, mes Lumières de tous les jours :

Mes trois petits rayons de soleil

*Lilian, Eline et Léandre : pour vos rires, vos câlins et
tout le bonheur que vous m'apportez tous les jours.*

*Mon grand Amour toujours là pour me soutenir, m'aider
et m'encourager.*

Et à toutes les années à venir avec vous quatre !

A Pierre KUHN, merci pour ton aide scientifique et ton soutien durant ce long parcours pour aboutir à ce projet. Merci d'avoir été là dans les périodes de doute.

A André DUFOUR qui m'a permis de mener à terme ce travail. Merci de ta patience et de ton soutien.

A Jacques SIZUN et Gérard THIRIEZ, nous partageons le souhait d'améliorer le bien-être des tous petits, merci d'apporter votre regard sur ce travail.

A Pierrick POISBEAU et Fleur LEJEUNE, merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A Claude SPEEG, merci pour notre collaboration au quotidien et merci d'avoir accepté de me faire bénéficier de vos compétences à la fois scientifiques et dans le domaine de la vision.

A toutes les personnes qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail et m'ont soutenue tout au long de ces années.

Aux membres du LNCA avec une attention toute particulière pour Thierry. Merci beaucoup pour ton aide. Sans toi, la finalisation de ce travail n'aurait pas pu être possible. Tu as toujours la solution à nos problèmes. Et tu sais transférer ton savoir avec patience et pédagogie.

A Olivier et aux Thésardes que j'ai eu le plaisir de côtoyer : entre autres Gwendoline, Delphine, Ségolène, Marjorie merci pour vos sourires et les cafés partagés.

A Véronique, Mathilde et Audrey pour votre aide salvatrice, votre bonne humeur constante et votre intérêt pour la recherche.

Aux collègues médecins (Laurence, Valérie, Claire, Erika, Jacqueline, Benoit, Oscar, Jamal et Dominique), merci pour votre aide et votre soutien.

A l'ensemble des équipes soignantes de néonatalogie pour leur participation à ces travaux et leur dévouement quotidien auprès des plus petits. De grandes aventures nous attendent encore.

Aux nouveau-nés et leurs parents qui ont accepté de participer à notre étude pour tenter de rendre le quotidien des nouveau-nés prématurés un peu moins difficile.

A mes amis qui ont suivi ce travail et m'ont soutenue lors des périodes de doutes.

A ma famille qui m'a soutenue tout au long de ce parcours, bien avant et probablement après aussi...

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières	5
Table des illustrations	10
Figures	10
Tableaux	12
Listes des abréviations	13
I. Introduction	15
II. Données Fondamentales	17
II.1 Les enjeux de la prématurité	17
II.1.1. Données épidémiologiques de morbi mortalité.....	17
II.1.2. Morbidités.....	19
II.1.2.1. Morbidité à court terme.....	19
II.1.2.2. Morbidité à moyen et long terme.....	21
II.1.2.2.1. Morbidité neurosensorielle.....	21
II.1.2.2.2. Cas particulier de la déficience visuelle.....	22
II.1.3. Etiologies médicales des troubles visuels de l'ancien prématuré.....	23
II.1.3.1. Les lésions cérébrales.....	24
II.1.3.2. La rétinopathie du prématuré.....	25
II.2. Environnement, développement et plasticité cérébrale	26
II.2.1. Développement cérébral et sensoriel.....	26
II.2.2. Période critique du développement.....	28
II.2.3. Mise en place des systèmes sensoriels.....	29
II.2.4. Importance de l'expérience prénatale.....	30
II.2.4.1. Les systèmes sensoriels tactile, chémosensoriel et auditif.....	30
II.2.4.2. Le système visuel.....	31
II.2.5. Environnement nosocomial.....	33
II.2.5.1. Environnement nosocomial multisensoriel.....	33
II.2.5.2. Environnement nosocomial visuel.....	34
II.2.5.2.1. Description.....	34
II.2.5.2.2. Déterminants.....	35
II.2.5.3. Recommandations actuelles sur l'environnement lumineux.....	36
II.3. Moyens d'évaluation de la réactivité du nouveau-né aux stimulations visuelles.	38
II.3.1. Evaluation comportementale.....	38
II.3.2. Evaluation physiologique.....	39
II.3.3. Evaluation cérébrale.....	40
II.3.3.1. Potentiels évoqués visuels (PEV).....	40
II.3.3.2. NIRS.....	41
II.3.3.3. MEG.....	45
II.3.3.4. IRM.....	45
II.3.4. Moyen d'évaluation spécifique à la fonction visuelle : ERG.....	45
II.4. Développement de la fonction visuelle	46

II.4.1. Ontogenèse du système visuel.....	46
II.4.1.1. Développement anatomique et fonctionnel des différentes structures impliquées dans la vision	46
II.4.1.1.1. Les paupières et la pupille	47
II.4.1.1.2. Les milieux antérieurs de l'œil.....	48
II.4.1.1.3. La rétine et ses photorécepteurs.....	48
II.4.1.1.4. Du nerf optique au cortex.....	52
II.4.1.1.5. Support anatomique du traitement de l'information visuelle	53
a. Différentes voies de traitement de l'information visuelle	53
b. Développement du traitement de l'information visuelle	56
II.4.1.2. Facteurs déterminant le développement visuel	57
II.4.1.2.1. Facteurs génétiques et épigénétiques.....	57
II.4.1.2.2. Stimulations endogènes	57
II.4.1.2.3. Stimulations exogènes.....	59
II.4.2. Réactivité du fœtus et du nouveau-né.....	60
II.4.2.1. Réactivité du fœtus.....	60
II.4.2.2. Réactivité des nouveau-nés prématurés et à terme.....	61
II.4.2.2.1. Réponses oculomotrices.....	62
II.4.2.2.2. Réactivité aux stimulations d'intensités lumineuses différentes	63
II.4.2.2.3. Réactivité aux stimulations de couleurs différentes	64
III. Objectifs généraux et méthodologie principale.....	67
IV. Etude 1	69
IV .1. Population d'étude	69
IV.1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion	69
IV.1.2. Caractéristiques de la population étudiée	69
IV .2. Méthode.....	70
IV.2.1. Conditions environnementales et recueil des données.....	70
IV.2.1.1. Installation	70
IV.2.1.2. Contrainte environnementale	70
IV.2.2. Données recueillies	71
IV.2.2.1. Données environnementales.....	71
IV.2.2.2. Données comportementales	72
IV.2.2.3. Données physiologiques	72
IV.2.3. Modalités de recueil des données	73
IV.2.4. Identification de la période d'étude	74
IV.2.4.1. Etude 1a.....	74
IV.2.4.2. Etude 1b.....	75
IV.2.5. Analyse statistique	76
IV.2.5.1. Etude 1a.....	76
IV.2.5.2. Etude 1b.....	76
IV.3. Ethique.....	76
IV.4. Résultats de l'étude 1a : Données physiologiques.....	77
IV.4.1. Changement du niveau lumineux	77
IV.4.2. Réponse physiologique après augmentation du niveau lumineux	78
IV.4.3. Principaux déterminants des réponses physiologiques	81
IV.4.3.1. Caractéristiques de la population.....	81

IV.4.3.2. Caractéristiques environnementales	81
IV.4.4. Synthèse des résultats	84
IV. 5. Résultats de l'étude 1 B : Données comportementales.....	84
IV.5.1. Variations lumineuses retenues.....	84
IV.5.2. Concordance de cotation	86
IV.5.3. Réveils observés dans toutes les périodes analysées	86
IV.5.4. Pourcentage moyen de réveils.....	88
IV.5.5. Déterminants principaux des réveils après pics lumineux.....	89
IV.5.5.1. Intensités des variations lumineuses.....	89
IV.5.5.2. Niveau de protection lumineuse initial.....	89
IV.5.5.2.1. PLM : protection de la couveuse par un drap simple.....	89
IV.5.5.2.2. PLH : protection de la couveuse par un couvre couveuse épais	90
IV.5.5.2.3. Comparaison des moyens de protection.....	90
IV.5.5.3. Caractéristique de la population	90
IV.5.6. Estimation de l'impact quotidien des pics lumineux sur le sommeil	91
IV.5.7. Synthèse des résultats	91
IV.6. Discussion	91
V. Etude 2	95
V.1. Population d'étude.....	96
V.1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion	96
V.1.2. Caractéristiques de la population	97
V.2. Matériel et méthodes.....	98
V.2.1. Recueil des données démographiques	98
V.2.2. Planification des enregistrements.....	99
V.2.3. Installation de l'enfant	99
V.2.4. Stimulations	100
V.2.4.1. Présentation	100
V.2.4.2. Source	101
V.2.4.3. Choix et nature des stimulations	101
V.2.4.3.1. Etude 2 a : Détection et discrimination des intensités lumineuses.....	101
V.2.4.3.2. Etude 2 b : Perception chromatique	102
V.2.5. Recueil et analyse des données	103
V.2.5.1 Recueil, traitement et analyse des données physiologiques.....	103
V.2.5.1.1. Recueil	103
V.2.5.1.2. Analyse et traitement.....	104
a. Etude 2a.....	104
b. Etude 2b	105
V.2.5.2. Recueil, analyse et traitement des données comportementales	105
V.2.5.2.1. Recueil	105
V.2.5.2.2. Analyse et traitement.....	106
V.2.5.2.3. Analyse statistique	106
V.2.5.3. Recueil, traitement et analyse des données d'hémodynamique cérébrale	107
V.2.5.3.1. Positionnement des optodes et du bonnet.....	107
a. Optodes occipitales	108
b. Optodes pariéto-occipitales	111
c. Optodes temporales	113
d. Optodes antérieures préfrontales et frontales	114

e. Protection de la lumière extérieure	117
V.2.5.3.2. Recueil des données.....	117
V.2.5.3.3. Traitement du signal.....	118
V.2.5.3.4. Analyse statistique	118
a. Etude 2a.....	119
b. Etude 2b	119
V.3. Ethique.....	119
V.4. Résultats de l'étude 2a	120
V.4.1 Réponses physiologiques	120
V.4.1.1. Population prématurée	120
V.4.1.2. Population à terme	121
V.4.1.3. Synthèse des résultats	124
V.4.2. Réponses comportementales	124
V.4.2.1. Eveils	124
V.4.2.2. Variations des Scores NFCS.....	124
V.4.2.2.1 Scores NFCS selon l'intensité.....	125
V.4.2.2.2 Scores NFCS selon l'âge gestationnel	125
V.4.2.3. Synthèse des résultats	126
V.4.3. Réponses hémodynamiques cérébrales	126
V.4.3.1. Validation du design de l'étude	127
V.4.3.2. Réponses hémodynamiques cérébrales à un stimulus lumineux blanc d'intensité 100 lux.....	128
V.4.3.3. Réponses hémodynamiques cérébrales à un stimulus lumineux blanc d'intensité 300 lux.....	132
V.4.3.4. Comparaison des profils de réponses selon l'intensité du stimulus.....	137
V.4.3.5. Comparaison des profils de réponses selon le terme.....	138
V.4.3.5.1. Le nouveau-né à terme et le prématuré à 40 semaines d'APM.....	138
a. Intensité à 100 lux	138
b. Intensité à 300 lux	140
V.4.3.5.2. Comparaison des profils de réponses des prématurés selon leur âge postnatal.....	140
a. Intensité à 100 lux	140
b. Intensité à 300 lux	140
V.4.3.6. Synthèse des résultats	142
V.5. Résultats de l'étude 2b : Réactivité des nouveau-nés à terme et des prématurés à niveau de maturation égale aux stimuli de spectre chromatique différent.....	143
V.5.1. Réponses physiologiques	143
V.5.2. Réponses corticales.....	143
V.5.3. Synthèse des résultats	148
VI. Discussion générale	149
VI.1. Environnement nosocomial visuel : un milieu atypique	149
VI.2. Capacités de détection et de discrimination des stimulations visuelles environnementales par les nouveau-nés prématurés	150
VI.3. Les stimuli visuels environnementaux ont-ils un impact sur le bien-être du nouveau-né prématuré ?	153
VI.3.1. Bien être physiologique	153
VI.3.2. Bien être comportemental.....	155
VI.3.2.1. Altération du sommeil	155

VI.3.2.1.1. Altération du sommeil et stimulations visuelles	155
VI.3.2.1.2. Altération du sommeil et autres stimulations sensorielles	157
VI.3.2.1.3. Importance de la préservation du sommeil	158
VI.3.2.2. Inconfort	159
VI.4. Maturation de l'intégration corticale	160
VI.4.1 Limites méthodologiques.....	161
VI.4.1.1. Limites liées au patient	161
VI.4.1.2. Limites liées au design de l'étude	162
VI.4.1.3. Limites liées au recueil des données	163
VI.4.1.4. Limites liées au traitement des données	164
VI.4.1.5. Limites liées à l'analyse des données	164
VI.4.2. Un début d'intégration corticale à 32 semaines d'APM	165
VI.4.3. Maturation de l'intégration corticale visuelle.....	166
VI.4.4. Amplitude des réponses hémodynamiques.....	172
VI.5. Impact de la maturation ou de l'exposition à un environnement lumineux atypique sur la perception visuelle	174
VI.5.1. Performance dans la perception de la luminosité	174
VI.5.1.1. Chez le nouveau-né à terme.....	174
VI.5.1.2 Différences observées chez le nouveau-né prématuré	175
VI.5.2. Performance dans la perception chromatique	177
VI.5.2.1. Chez le nouveau-né à terme	177
VI.5.2.2 Différences observées chez le nouveau-né prématuré	178
VI.6. Conséquences à long terme de l'exposition post natale à un environnement lumineux atypique.....	181
VI.7. Implication pour la pratique médicale ?.....	185
VII. Conclusion et Perspectives	190
VIII. Bibliographie	192
IX. Annexes	212
IX.1. Données sur les caractéristiques de la lumière.....	212
IX.2. Etude sur la cohorte d'adulte	214
IX.3. Traitement des données sur NIRSlab	216
IX.4. Traitement des données sur Octave.....	216
X. Articles et communications	218

Table des illustrations

Figures

Figure 1 : Evolution de la survie sans morbidité entre 1997 et 2011 (Ancel et al., 2015)	19
Figure 2 : Chronologie du développement des systèmes sensoriels	30
Figure 3 : Transmission lumineuse dans la cavité utérine, courbe extraite du modèle de l'équipe de Del Giudice (Del Giudice, 2011)	33
Figure 4 : Schématisation de l'acquisition du signal NIRS	43
Figure 5 : Réponse hémodynamique classique d'après Gervain (Gervain et al., 2011)	44
Figure 6 : Principales structures de l'œil d'après Graven (Graven, 2004)	47
Figure 7 : Représentation de la rétine d'après Graven (Graven 2004).	49
Figure 8 : Représentation graphique des longueurs d'onde activant les différents cônes	51
Figure 9 : Du nerf optique au cortex d'après Fitzpatrick (Fitzpatrick, 2015)	52
Figure 10 : Aires visuelles d'après Fitzpatrick (Fitzpatrick, 2015)	55
Figure 11 : Voies de traitement des informations visuelles (image à gauche d'après Milner (Milner and Goodale, 2007))	56
Figure 12 : Recueil des données environnementales (Etude 1)	71
Figure 13 : Recueil des données vidéos (Etude 1)	72
Figure 14 : Positionnement du capteur de NIRS	73
Figure 15 : Flow chart : sélection des variations lumineuses retenues (Etude 1)	77
Figure 16 : Augmentation de l'éclairage lumineux moyen dans les différents sous-groupes	78
Figure 17: Variation de la fréquence cardiaque maximale suivant le PL	80
Figure 18 : Variation de la fréquence respiratoire maximale suivant le PL	80
Figure 19: Variation de la saturation systémique en oxygène pour les PL de plus de 10 lux en fonction de la condition initiale	83
Figure 20 : Variation de la saturation cérébrale régionale en oxygène pour les PL de plus de 10 lux en fonction de la condition initiale	83
Figure 21 : Pourcentage moyen de réveils dans la période d'observation de 40 secondes	89
Figure 22 a, b, c : Installation du nouveau-né	100
Figure 23 : Source de lumière : stimulus rouge	101
Figure 24 : Photo durant un enregistrement montrant l'acquisition des données physiologiques	104
Figure 25 : Enregistrement vidéo des mouvements faciaux de l'enfant	106
Figure 26 : Positionnement des optodes occipitales (montage)	109
Figure 27 : Représentations du positionnement des optodes occipitales au niveau cérébral (a) et sur un nouveau-né de 36 Semaines d'APM (b et c).	110
Figure 28 : Positionnement des optodes pariéto-occipitales (montage)	111
Figure 29 : Représentation du positionnement des optodes pariéto-occipitales au niveau cérébral (a) et sur un nouveau-né de 36 Semaines d'APM (b)	112
Figure 30 : Positionnement des optodes temporales : montage (a) et photographie (b)	113
Figure 31 : Positionnement des optodes antérieures (montage)	115
Figure 32 : Représentation du positionnement des optodes antérieures : photographie (a) et correspondance cérébrale (b)	115
Figure 33 : Atlas cérébral. Différentes vues des aires anatomiques d'un cerveau humain d'enfant d'après Kabdebon (Kabdebon et al., 2014)	116
Figure 34 : a et b Photographies de la mise en place du bonnet isolant	117
Figure 35 : Conditions expérimentales de recueil des données	117
Figure 36 : Variation de la FC suite à une stimulation lumineuse (lumière blanche 100 vs 300 lux) dans la population des nouveau-nés à terme	121

Figure 37 : Variation du score NFCS selon la population et l'intensité	126
Figure 38 : Comparaison des profils de réponses à un stimulus visuel dans une aire visuelle et une aire auditive	128
Figure 39 : Réponses hémodynamiques à la stimulation de lumière blanche de 100 lux chez le nouveau-né à terme	130
Figure 40 : Réponses hémodynamiques à la stimulation de lumière blanche de 100 lux chez le nouveau-né prématuré à 40 semaines d'APM	131
Figure 41 : Réponses hémodynamiques à la stimulation de lumière blanche de 300 lux chez le nouveau-né à terme	135
Figure 42 : Réponses hémodynamiques à la stimulation de lumière blanche de 300 lux chez le nouveau-né prématuré à 40 Semaines d'APM	136
Figure 43 : Comparaison des profils de réponses à un stimulus d'une intensité de 100 lux (bleu) et de 300 lux (rouge) dans une aire préfrontale (pFG)	137
Figure 44 : Comparaison des profils de réponses à un stimulus d'une intensité de 100 lux (bleu) et de 300 lux (rouge) dans une aire visuelle (O ₁ G)	138
Figure 45 Comparaison des profils de réponses chez le nouveau-né à terme (bleu) et le nouveau-né prématuré à 40 semaines d'APM (rouge) à un stimulus d'une intensité de 100 lux	139
Figure 46 : Variations de l'oxyhémoglobine chez les prématurés selon leur âge postnatal suite à une stimulation lumineuse	141
Figure 47 : Comparaison de la variation de l'oxyhémoglobine chez les prématurés à 40 semaines d'APM et les nouveau-nés à terme dans canal frontal droit (canal 4)	144
Figure 48 : Réponses hémodynamiques dans l'ensemble des aires occipitales suite à une stimulation bleue	145
Figure 49 : Réponses hémodynamiques dans l'ensemble des aires frontales suite à une stimulation bleue	146
Figure 50 : Réponses hémodynamiques en POG dans la population à terme	147
Figure 51 : Réponses hémodynamiques en O ₁ D dans la population prématurée à 40 semaines d'APM	147
Figure 52 : Echelle chromatique en fonction des longueurs d'onde en nanomètres	212
Figure 53 : Diagramme CIE 1931	212
Figure 54 : Exemple de correspondance entre le niveau lumineux et les données chiffrées d'éclairément lumineux	213

Tableaux

Tableau 1 : Variation des paramètres physiologiques suivant l'intensité des PL _____	79
Tableau 2: Variations physiologiques selon le niveau de protection de l'incubateur _____	82
Tableau 3 : Nombre d'évènements ainsi que la moyenne par enfant au total et dans les différents sous-groupes _____	85
Tableau 4: Distribution globale de changement de stade de veille/sommeil pour toutes les périodes. _____	87
Tableau 5: Caractéristiques de la population d'étude _____	98
Tableau 6 : Variation de la fréquence cardiaque en fonction de la stimulation et du terme _____	122
Tableau 7: Variation de la fréquence respiratoire en fonction de la stimulation et du terme _____	123
Tableau 8 : Activation cérébrale en réponse à une stimulation lumineuse blanche de 100 lux dans les différents groupes d'APM. _____	129
Tableau 9 : Activation cérébrale en réponse à une stimulation lumineuse blanche de 300 lux dans les différents groupes d'APM _____	133
Tableau 10 : Amplitude d'oxyhémoglobine en fonction du terme suite à une stimulation lumineuse blanc de 100 et 300 lux. _____	134

Listes des abréviations

AG : Age gestationnel

APM : Age post menstruel (âge corrigé chez le prématuré par rapport au premier jour des dernières règles de la mère)

EEG : Electroencéphalogramme

ERG : Electrorétinogramme

FC : Fréquence cardiaque

FD : Frontal droit

FG : Frontal gauche

FR : Fréquence respiratoire

FTOE : Fraction d'extraction de l'oxygène

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

MEG : Magnétoencéphalographie

NIRS : Near Infra Red Spectroscopy soit Spectrométrie dans le proche Infra-Rouge

O_IG : Occipital I gauche

O_ID : Occipital I droit

O_{II}G : Occipital II gauche

O_{II}D : Occipital II droit

PEV : Potentiel évoqué visuel

pFG : PréFrontal gauche

pFD : PréFrontal droit

PL : Pic lumineux

PLH : Protection lumineuse haute (couvre couveuse épais)

PLM : Protection lumineuse modérée (drap simple)

POG : Pariéto occipital gauche

POD : Pariéto occipital droit

ROP : Rétinopathie du prématuré

rSO₂ : Saturation cérébrale régionale en Oxygène

SA : Semaines d'aménorrhée, âge gestationnel en fonction du premier jour des dernières règles chez la mère

SaO₂ : Saturation systémique en oxygène

TD : Temporal droit

TG : Temporal gauche

VEP : Visual Evoked Potential (équivalent anglais des PEV)

« On n'éprouve qu'une seule fois les émotions qu'éveillent une première vue, une première audition, garde-les bien, ô ma mémoire, conserve-en le parfum dans un flacon scellé et dépose le en un lieu sûr »

Charlotte Brontë

I. Introduction

Le développement des systèmes neurosensoriels se déroule selon un continuum trans natal et selon une chronologie progressive, spécifique à chaque modalité. Le toucher et la douleur se développent en premier, suivis du système kinesthésique, du goût et de l'odorat, de l'ouïe et pour finir de la vue. Leur bon développement repose à la fois sur des processus génétiquement déterminés, épigénétiques mais également sur l'interaction du fœtus avec son environnement. L'environnement peut modifier le développement du cerveau particulièrement au moment de périodes critiques du développement cérébral où différentes phases interviennent, notamment la synaptogénèse qui est directement sous l'influence de l'expérience. Lors d'une naissance prématurée, l'environnement hospitalier diffère beaucoup de l'environnement intra utérin. En particulier, les stimuli visuels sont atypiques et variés.

Le nouveau-né grand prématuré représente un modèle accessible de l'ontogénèse des systèmes sensoriels. La connaissance accrue de la mise en place de ces systèmes permettrait l'optimisation de l'environnement pour l'ajuster aux attentes du nouveau-né. Néanmoins, l'univers fortement médicalisé des unités de soins n'a permis pour le moment qu'une acquisition partielle de la connaissance des capacités perceptives visuelles de cette population.

Notre travail de recherche utilisant des techniques d'évaluation physiologique, comportementale et cérébrale non invasive a reposé sur deux approches complémentaires : observationnelle (étude 1) et expérimentale (étude 2).

Son objectif était de répondre aux questions suivantes : Les nouveau-nés prématurés sont-ils capables de détecter les variations d'intensité lumineuse au sein de leur incubateur ? Quel type de réponse montrent-ils à ces stimulations ? Quels sont les indicateurs et les déterminants les plus pertinents de cette réponse ? Les recommandations actuelles utilisées dans les services de soins permettent-elles de définir les caractéristiques environnementales les plus favorables au bien être des nouveau-nés prématurés ? (Étude 1)

L'intensité lumineuse et les caractéristiques chromatiques des stimulations influencent-elles la réactivité des nouveau-nés prématurés ? Comment intègrent-ils ces stimulations au niveau cérébral ? Comment ses capacités s'affirment-elles dans le temps ? Quels sont les indicateurs et les déterminants les plus pertinents de cette réponse ? L'expérience post natale atypique vécue par ces nouveau-nés influence-t-elle leur perception visuelle à l'âge du terme corrigé ? (étude 2)

Au final, quelles conséquences ces résultats pourraient-ils avoir sur l'adaptation de l'environnement hospitalier au bien-être du nouveau-né ?

Après avoir passé en revue les données de la littérature portant sur la prématurité et le développement visuel, nous exposerons les objectifs principaux, la méthodologie et les résultats de nos deux études que nous discuterons de manière conjointe.

II. Données Fondamentales

En préambule à nos travaux de recherche, nous traiterons en premier lieu des enjeux de la prématurité et du rôle de l'expérience dans la mise en place des systèmes sensoriels. Puis, nous passerons en revue les moyens d'évaluer la réactivité des nouveau-nés aux stimulations visuelles. Pour finir, nous détaillerons l'état des connaissances sur le développement de la fonction visuelle des nouveau-nés ainsi que sur leurs capacités visuelles précoces.

II.1 Les enjeux de la prématurité

Chaque année parmi les 800 000 nouveau-nés naissant en France, 8,3 % naissent prématurément (avant la 37^{ème} semaine d'aménorrhée (SA, âge gestationnel en fonction du premier jour des dernières règles chez la mère)) et 8,2 % pèsent moins de 2500 grammes à la naissance. Si le seuil de viabilité est fixé à 22 SA, la prise en charge actuelle active des nouveau-nés grands prématurés s'envisage plutôt autour de 23-24 SA.

Malgré les progrès de l'obstétrique, l'incidence de la prématurité ne cesse d'augmenter ainsi que la part de la grande prématurité (Blondel et al., 2006) avec une grande variabilité dans le monde (Wen et al., 2004) et au sein des pays européens (Field et al., 2009).

Depuis le début du vingt et unième siècle, la France connaît une reprise de la natalité de 9 % entre 2000 et 2008. Le taux de prématurité était pour les grossesses uniques de 4,5 % en 1995 et 6,0% en 2016 (INSERM and DREES, 2017). Le nombre d'enfants nés de grossesses multiples est passé d'environ 21 000 en 1996-97 à 33 000 en 2001 : ils représentent ainsi plus de 4 % des naissances. Ces deux facteurs - l'augmentation des naissances et l'augmentation des grossesses multiples - entraînent un accroissement important du nombre de naissances prématurées évalué à + 45% en 15 ans. La prématurité est donc un enjeu de santé publique.

II.1.1. Données épidémiologiques de morbi mortalité

Les avancées récentes de la réanimation néonatale ont permis une amélioration de la morbi mortalité de cette population vulnérable. Néanmoins, la prématurité reste encore responsable de 60 à 75 % de la mortalité néonatale (Marlow et al., 2005; Mercier et al., 2010). La mortalité concerne 10 % des nouveau-nés nés avant 32 semaines contre moins de 2 enfants pour 1 000 nouveau-nés nés à terme.

Le pronostic de survie peut progresser rapidement comme le montre les résultats d'EPIPAGE 2 (Etude épidémiologique sur les petits âges gestationnels). Cette étude nationale a permis de mesurer les évolutions survenues depuis l'étude EPIPAGE 1 menée en 1997 dans 9 régions françaises. EPIPAGE 2 a été menée dans 25 régions de France et a permis l'inclusion de près de 7000 enfants prématurés (mort-nés et naissances vivantes) et de comparer leur devenir à ceux de nouveau-nés à terme (Ancel et al., 2015).

Dans cette étude, trois groupes d'enfants prématurés dont le pronostic est différent ont été constitués. Les données de 2011 montraient que plus les enfants étaient nés prématurément, plus le taux de survie diminuait.

– Les **enfants extrêmement prématurés** (nés avant la fin du 6^{ème} mois de grossesse, entre 22 et 26 SA révolues) correspondaient à 0,44 % des naissances.

La survie dans ce groupe était très dépendante de l'âge gestationnel. Elle était de 75 % à 26 SA dont 48 % avait survécu sans complications néonatales graves, 60 % à 25 SA dont 30 % sans complications néonatales graves. Par contre la survie était très faible pour les plus immatures puisqu'elle était à moins de 1 % pour les moins de 24 SA. La comparaison avec les résultats d'Epipage 1 montrait une amélioration significative de la survie des enfants prématurés à partir de la 25^{ème} semaine (Ancel et al., 2015). La proportion des enfants ayant survécu sans morbidité sévère avait augmenté de 14 % chez les prématurés nés entre 25 et 29 SA et de 6 % pour les enfants nés entre 30 et 31 SA entre les deux études épidémiologiques Epipage 1 (Larroque et al., 2003, 2008a, 2008b, 2011; Marret et al., 2013) et Epipage 2 (Ancel et al., 2015) comme le

montre la *Figure 1*.



Figure 1 : Evolution de la survie sans morbidité entre 1997 et 2011 (Ancel et al., 2015)

– les **enfants grands prématurés** (nés avant la fin du 7^{ème} mois de grossesse, entre 27 et 31 SA révolues) représentaient 0,84 % des naissances avec 94 % de survie. Parmi ces survivants, 81 % de ces survivants n'avait eu aucune morbidité grave au cours de leurs premiers mois de vie.

– les **enfants modérément prématurés** (nés au début du 8^{ème} mois de grossesse, entre 32 et 34 SA révolues) représentaient 1,8 % des naissances avec 99 % de survie.

II.1.2. Morbidités

II.1.2.1. Morbidité à court terme

A court terme, du fait de l'immatunité touchant tous les organes, les nouveau-nés prématurés sont sujets à des pathologies multiples et variées. Leur incidence est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel et au poids de naissance de l'enfant. Les enfants prématurés étant à haut risque de complications néonatales, cérébrales, respiratoires et digestives en particulier, les taux de survie sans pathologie néonatale grave sont d'autant plus faibles que l'âge gestationnel de naissance est bas.

Au niveau respiratoire, la principale source de détresse respiratoire est la carence en surfactant, produit normalement synthétisé dans les alvéoles à terme, qui est à l'origine de la maladie des membranes hyalines. Cette pathologie nécessite une assistance respiratoire, la

suppléance en surfactant synthétique et l'administration d'oxygène. L'assistance respiratoire peut être invasive (ventilation mécanique) ou non invasive (pression positive nasale). Des apnées centrales, liées à l'immaturation des centres de contrôle respiratoire, requièrent, elles aussi, une thérapie adaptée avec administration de médicaments et/ou soutien ventilatoire.

Des troubles hémodynamiques peuvent être engendrés par la persistance du canal artériel qui participe à la bonne perfusion du fœtus. Sa persistance lors d'une naissance prématurée peut engendrer une mauvaise perfusion, principalement au niveau cérébral, et également un œdème pulmonaire. Son traitement, quand il est nécessaire, peut être médicamenteux ou chirurgical.

L'immaturation digestive expose au risque d'entérococolite ulcéronécrosante pouvant requérir un traitement médicamenteux et chirurgical ainsi que le recours à une nutrition parentérale prolongée. Des problèmes rénaux, hépatiques et métaboliques peuvent également se surajouter aux précédents. On citera notamment l'ictère, nécessitant la mise en place d'une photothérapie à base de lumière vive de couleur bleue.

L'immaturation immunitaire et l'utilisation de nombreux matériels prothétiques peuvent favoriser des infections potentiellement sévères dans cette population vulnérable.

Des complications cérébrales peuvent également affecter ces nouveau-nés. Les premiers jours sont marqués par le risque d'hémorragie intra ventriculaire avec parfois une extension au parenchyme cérébral. Une hémorragie sévère était retrouvée pour 6 % des enfants nés à moins de 33 SA dans Epipage 1 (Larroque et al., 2003) contre 3,7 % pour les 27-31 SA et 12,9 % pour les 23-26 SA dans Epipage 2 (Ancel et al., 2015). Après deux à trois semaines de vie, des lésions ischémiques cérébrales peuvent être mises en évidence. Il s'agit des leucomalacies périventriculaires représentant des formes sévères d'atteinte de la substance blanche. Elles pouvaient concerner 5 % des moins de 33 SA dans Epipage 1 (Larroque et al., 2003) contre 1,8 % pour les 27-31 SA à 2,4 % chez les 23-26 SA dans Epipage 2 (Ancel et al., 2015).

Des pathologies neurosensorielles comme une surdité de perception ou de transmission peuvent survenir. Des dépistages sont assurés durant l'hospitalisation et par la suite pour diminuer les conséquences de ces pathologies. La rétinopathie du prématuré (ROP) est une pathologie se caractérisant par une prolifération vasculaire anormale au niveau de la rétine (pour une revue voir O'Connor et al., 2007). Nous la traiterons plus précisément, plus loin dans un chapitre spécifique (voir II.1.3.2). Des approches préventives incluent une meilleure adaptation des apports nutritionnels aux besoins des prématurés (Hård et al., 2013; VanderVeen et al., 2013).

II.1.2.2. Morbidité à moyen et long terme

II.1.2.2.1. Morbidité neurosensorielle

Le handicap moteur et la déficience intellectuelle sont les risques les plus décrits. Les atteintes les plus sévères se traduisent par une infirmité motrice d'origine cérébrale. Dans l'étude Epicure portant sur les nouveau-nés de moins de 26 SA, près de 18 % des enfants en étaient atteints (Wood et al., 2000). Dans l'étude Epipage 2, l'incidence globale chez les moins de 33 SA atteignait 8,2 %. La moitié d'entre eux n'acquerrait pas la capacité de marcher à 2 ans. Cette incidence décroissait de 20 % entre 24 et 26 SA à 4 % à 32 SA (Pierrat et al., 2017).

En France, selon l'étude épidémiologique Epipage 1, environ 40 % des enfants nés avant 32 SA présentaient des troubles neurosensoriels et cognitifs (QI<85) à l'âge de 5 ans (Larroque et al., 2008a). Ce risque était inversement proportionnel à l'âge et aux lésions de la substance blanche (Marret et al., 2013). Les résultats d'Epipage 2 ne sont pas encore disponibles pour l'évaluation à l'âge de 5 ans.

A 8 ans, plus de la moitié des enfants nés avant 32 SA présenteront des difficultés scolaires et nécessiteront des consultations spécialisées de soutien (Larroque et al., 2011).

Le devenir scolaire était altéré chez les anciens prématurés sans que l'on ait pu mettre en évidence les facteurs prédictifs de cette évolution lors de la période néonatale immédiate ou

par l'évaluation neuro développementale à 30 mois (Johnson and Marlow, 2011). A ces risques s'ajoutaient un retard d'acquisition du langage (Howard et al., 2011), des troubles émotionnels et psychologiques et des troubles du comportement à type d'hyperactivité et de troubles de l'attention (Hack, 2009; Hack and Taylor, 2000; Johnson and Marlow, 2011). Des traits autistiques ont été rapportés chez les grands prématurés (Johnson and Marlow, 2011; Limperopoulos et al., 2008).

II.1.2.2.2. Cas particulier de la déficience visuelle

Une déficience visuelle modérée était présente chez 6 % des nouveau-nés nés prématurément avant 27 SA (Moore et al, 2012). En France, un handicap visuel grave était retrouvé chez 1 % des grands prématurés (Marret et al., 2013). La cause de ces déficiences visuelles est multifactorielle. Elles sont principalement secondaires à des lésions dues à la ROP. Une partie des déficiences visuelles peut également être secondaire à des troubles de la réfraction (myopie, astigmatisme, strabisme) ou à des séquelles corticales.

A moyen et long termes, un lien entre prématurité et difficultés visuelles et perceptives a été identifié chez des enfants d'âge scolaire nés prématurément (Marlow et al., 2005, 2007; Wood et al., 2000). La moitié des enfants nés prématurés avait une forme de dysfonction visuelle, ce qui était beaucoup plus élevé que dans une population contrôle née à terme (O'Connor and Fielder, 2008; O'Connor et al., 2007). Heureusement, la cécité totale était rare car seulement 0,8% des prématurés ont une acuité visuelle inférieure à 1/10ème à 3 ans et demi (Holmström et al., 1998). Celle-ci touchait particulièrement les enfants de poids de naissance inférieur à 1500 grammes (Crofts et al., 1998).

La prématurité peut affecter les fonctions visuelles telles que la vision des couleurs et la perception du contraste et contribuer à des altérations ophtalmologiques comme les troubles de la réfraction et les déficits du champ visuel (Birch and O'Connor, 2001; Dowdeswell et al.,

1995; O'Connor and Fielder, 2008; O'Connor et al., 2007). Les enfants de faible poids de naissance avaient une moins bonne vision des couleurs surtout dans les bleus et les jaunes (Dobson et al., 1980). Des anomalies de la fonction oculomotrice, telles que le strabisme et le nystagmus étaient également surreprésentées chez les enfants nés prématurément (Holmström et al., 1998, O'Connor and Fielder, 2008; O'Connor et al., 2002). Enfin, des anomalies des fonctions cognitives nécessaires au bon fonctionnement visuel (Edmond and Foroozan, 2006) telles que la discrimination visuelle et la recherche visuelle, ou les capacités visuo-constructives (assemblage des puzzles et des blocs) ont été décrites (Hård et al., 2000; Waber and McCormick, 1995).

Néanmoins, on a noté sur les trente dernières années une réduction des séquelles neurodéveloppementales du prématuré, y compris pour la cécité (Doyle et al., 2005).

En résumé, la prématurité s'accompagne de troubles neurocognitifs et psychiatriques accrus. La prévention des anomalies du développement est donc un enjeu majeur de leur prise en charge. L'origine des troubles neurosensoriels est multiple. Des causes médicales sont clairement établies comme les désordres de l'homéostasie principalement liés aux troubles respiratoires, hémodynamiques, infectieux ainsi que les lésions cérébrales. Plus récemment, des causes environnementales incluant des stimulations sensorielles inadaptées aux capacités du nouveau-né ont aussi été incriminées (Als et al., 2004; Anand and Scalzo, 2000; Graven, 1997).

Nous discutons ensuite des étiologies médicales spécifiques des troubles visuels de l'ancien prématuré puis des liens complexes entre environnement et développement cérébral.

II.1.3. Etiologies médicales des troubles visuels de l'ancien prématuré

Plusieurs éléments de l'histoire de la prématurité sont potentiellement impliqués dans la genèse de ces troubles sensoriels spécifiques (O'Connor et al., 2002) . Des facteurs associés

à la prématurité elle-même sont retrouvés comme l'hypoxie, la dysplasie broncho-pulmonaire, l'entérocolite, le canal artériel persistant, l'ictère et le sepsis (Dowdeswell et al., 1995; Robaei et al., 2006), ainsi que le petit poids de naissance (moins de 1000 grammes) (O'Connor et al., 2002; Stephenson et al., 2007).

Les deux causes principales sont les lésions cérébrales et la rétinopathie du prématuré qui sont détaillées dans les sous chapitres suivants. Les causes environnementales, également incriminées, seront discutées ultérieurement. Tous ces facteurs sont interdépendants.

II.1.3.1. Les lésions cérébrales

Le terme déficit visuel d'origine cérébrale (*cerebral visual impairment*) fait référence à l'impact sur la fonction visuelle de lésions cérébrales. La symptomatologie de ces lésions peut varier, allant de l'absence de perception lumineuse à une acuité visuelle normale mais avec dysfonction visuelle cognitive. Dans ce cas, la symptomatologie consiste en une interprétation inadaptée du monde vu (détermination de ce qu'est l'objet vu ou de sa situation).

L'enfant né de faible poids de naissance est à risque de développer des lésions neurologiques et des altérations neurocognitives, certaines étant visuelles, dans le courant de son développement. La leucomalacie, pathologie ischémique cérébrale du nouveau-né prématuré se localisant au niveau périventriculaire, est associée à des dysfonctions visuelles (Cioni et al., 2000; O'Connor et al., 2007). Les hémorragies intraventriculaires de stades 3 et 4 augmentent le risque de troubles de la vision (Sherlock et al., 2005). Comme c'est au sein de la substance blanche périventriculaire que passent les radiations optiques et d'autres voies (Edmond and Foroozan, 2006; Hoyt, 2003), des altérations de la vision d'origine cérébrale surviennent souvent chez les enfants prématurés ayant des lésions cérébrales. Certains dysfonctionnements visuels pouvaient cependant exister, même en l'absence de lésions cérébrales visualisables (Hou et al., 2011).

II.1.3.2. La rétinopathie du prématuré

La ROP est une des principales causes d'altération visuelle sévère chez les enfants de faible poids de naissance. Elle peut être en grande partie prévenue et traitée (injection d'anti VEGF ou traitement par laser) pour réduire ces effets. Les causes de ROP sont connues. Outre le terme (<30-32 SA), le poids de naissance (< 1250-1500g), c'est la ventilation artificielle avec l'oxygénothérapie qui était incriminée le plus directement. Les complications précoces de la prématurité telles que l'entérocolite, le sepsis, ou le recours à des traitements (corticothérapie postnatale, cardiotoniques) semblaient aussi constituer des facteurs de risque (van Sorge et al., 2013).

Dans une étude en Grande Bretagne, la ROP était responsable d'environ 5% des handicaps d'origine visuelle chez l'enfant (Rahi et al., 2003). La ROP modérée de stades 1 et 2 n'a pas de conséquence sur l'acuité visuelle : elle régresse spontanément et ne s'associe pas à des dysfonctionnements plus importants ou plus fréquents que ceux retrouvés dans les populations n'ayant pas de ROP identifiée. La ROP sévère de stade 3 ou plus peut modifier l'acuité visuelle, même traitée, et est associé à un devenir visuel très varié allant d'une acuité visuelle normale à une cécité (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, 2001).

En dehors des causes médicales que nous avons détaillées pour le cas spécifique des troubles visuels, des stimulations sensorielles inadaptées peuvent aussi être en cause dans les troubles neurosensoriels du prématuré. Historiquement, c'est à partir de la question de la prévention de la ROP que s'est posée celle de l'innocuité de l'exposition postnatale des nouveau-nés prématurés à la lumière vive. Les données disponibles soulignent que la réduction de la lumière ne réduirait pas l'incidence globale de la ROP mais elles ne permettent pas de conclure sur l'impact à long terme de cette exposition par ailleurs (Jorge et al., 2013).

Néanmoins, adapter au mieux l'environnement aux capacités sensorielles du nouveau-né nécessite une meilleure connaissance de ces capacités perceptives sensorielles.

II.2. Environnement, développement et plasticité cérébrale

Le nouveau-né est affecté par son environnement, qui influence directement son développement moteur, cognitif et psychologique, et ainsi son comportement et ses émotions (Warren, 2002). Nous résumons les principales étapes du développement cérébral et en discutons les périodes sensibles où l'expérience sensorielle semble déterminante.

II.2.1. Développement cérébral et sensoriel

Le développement cérébral résulte de la réalisation de programmes génétiques successifs aux différentes étapes ontogéniques qui ont été bien résumés (Gressens and Mezger, 2014). Le développement cérébral débute avec l'individualisation de la plaque neurale au début de la 3^{ème} semaine conceptionnelle et s'achève en grande partie à l'adolescence. Les grandes étapes du développement cérébral se résument par :

- L'induction du neurectoderme
- La formation du tube neural puis du télencéphale
- La neurogénèse

Le nombre total de neurones générés dans un cerveau humain est estimé entre trois et cent milliards.

- La migration neuronale

Il y a plusieurs vagues de migration neuronale. La première va former la plaque corticale primitive. La seconde vague survenant vers la 7^{ème} semaine de grossesse va finir sa migration dans la sous plaque, structure transitoire au cours du développement cérébral. Les vagues consécutives de neurones migratoires vont ensuite dépasser la sous plaque et vont aller former

les différentes couches corticales selon un gradient interne-externe. Cette migration semble aboutir au terme de la grossesse (Xu et al., 2011). Dès lors une naissance prématurée pourrait avoir un impact sur cette migration tardive (Leviton and Gressens, 2007). Ces neurones qui reçoivent des connexions des structures corticales et sous corticales jouent un rôle important durant le développement cérébral. Ils produisent des axones qui guideront ensuite la migration des neurones dans les différentes couches corticales entre 25 et 32 SA. Ils produisent des axones pour le corps calleux et constituent une zone d'attente pour les axones thalamo corticaux. Les neurones de la sous plaque peuvent être détruits chez les nouveau-nés prématurés présentant des lésions de la substance blanche péri ventriculaire (Sarnat and Flores-Sarnat, 2001) induisant des anomalies des connections thalamo corticales mises en évidence en imagerie par résonance magnétique (IRM) et participant aux troubles cognitifs et ou moteurs (Ball et al., 2013).

- La mort neuronale programmée

Selon la région cérébrale considérée, entre 15 et 50% des neurones produits vont mourir par un processus d'apoptose. Environ 70 % de ces neurones semblent disparaître entre 28 et 41 semaine de grossesse. La mort cellulaire est un processus complexe. Sous l'influence d'une combinaison de facteurs endogènes et exogènes des programmes génétiques sont activés et sont capables de déborder les mécanismes de défense naturelle du neurone.

- La production des neurites (axones et dendrites)

Cette étape ontogénique survient majoritairement durant la deuxième moitié de la grossesse. Des programmes génétiques contrôlent les mécanismes moléculaires. Mais l'expérience et l'environnement vont ensuite sculpter les connections définitives : c'est la plasticité cérébrale.

- L'élimination des neurites excédentaires

- La synaptogénèse

Cette étape est largement déterminée par des processus génétiques.

- L'élimination et stabilisation sélectives des synapses,

Cette étape est fortement influencée par des stimuli environnementaux et l'expérience.

- La gliogénèse (productions des astrocytes et des oligodendrocytes),

Il existe un pic de prolifération astrocytaires vers 24 à 28 semaines de grossesse. Les précurseurs de préoligodendrocytes, variété prédominante chez l'enfant prématuré, sont très vulnérables au stress oxydatif.

- La myélinisation et l'angiogénèse.

II.2.2. Période critique du développement

Ces différentes étapes sont contrôlées par des facteurs intrinsèques (génétiquement déterminés) et modulées par des facteurs environnementaux, ces derniers pouvant mettre en jeu des mécanismes épigénétiques. Ainsi, l'environnement, et son expérience par le sujet, peuvent moduler le patron initial génétiquement programmé pour rendre le cerveau plus adapté à son environnement par des phénomènes de plasticité cérébrale. A l'inverse, l'environnement peut aussi avoir des effets délétères sur la maturation cérébrale.

On parle de périodes critiques du développement car la perturbation du déroulement de l'une ou l'autre des différentes étapes peuvent conduire à une insuffisance de croissance cérébrale dont les conséquences dépendront de l'étape développementale concernée. Le respect des périodes critiques du développement est crucial pour toutes les modalités sensorielles afin d'assurer un développement sensori-moteur et cognitif normal de l'enfant (Bullinger A, 2006; Lagercrantz et al., 2010).

L'importance d'une adéquation entre les stimulations environnementales et les attentes et capacités des nouveau-nés prématurés durant des périodes critiques du développement cérébral a été démontrée chez l'animal (Gressens et al., 2001; Lickliter, 2000). Au niveau du système visuel, chez le chat, une privation sensorielle au cours d'une période clé du

développement pouvait aboutir à l'involution de la fonction sensorielle (Wiesel and Hubel, 1965). Cette involution était retrouvée de manière similaire dans l'espèce humaine pour les nouveau-nés porteurs de cataracte congénitale. Une prise en charge trop tardive de l'opacification du cristallin pouvait induire par absence d'exposition de la rétine à des stimuli lumineux une cécité même après correction de l'organe sensoriel (Bisley, 1964; Sedan et al., 1957). Par ailleurs, les stimuli inadaptés pouvaient être source de stress voire de douleur pour le nouveau-né dont les conséquences néfastes à long terme sont maintenant connues chez le prématuré (Anand and Scalzo, 2000; Ranger et al., 2014; Smith et al., 2011).

De ce fait, la pratique soignante a évolué vers une humanisation et une attention plus soutenue au bien-être du nouveau-né, en particulier prématuré. De nouvelles stratégies de soins nommées soins de développement ont été progressivement mises en place. Leur but est d'adapter au mieux l'environnement aux capacités du nouveau-né et ainsi de favoriser son développement harmonieux dans ces composantes physiologiques, neurologiques, comportementales et relationnelles. Cette stratégie permet à la fois d'améliorer le confort de l'enfant, d'optimiser sa maturation (synaptogénèse, migration neuronale) et de diminuer la durée de séjour et ainsi les coûts liés à la prise en charge de ces enfants vulnérables (Symington and Pinelli, 2006).

Cette approche présuppose une connaissance précise du développement des systèmes sensoriels.

II.2.3. Mise en place des systèmes sensoriels

Les capacités perceptives de l'environnement dépendent de l'ontogénèse des différents systèmes sensoriels qui se développent selon un ordre chronologique avec un continuum trans natal. Ce développement a été étudié par plusieurs auteurs (pour une revue voir (Lecanuet and Schaal, 1996).

Il est le même chez l'ensemble des mammifères et débute par le système somesthésique pour s'achever avec le système visuel. La chronologie du développement des systèmes sensoriels et des réponses comportementales et physiologiques observées est schématisée sur la *figure 2* (Koenig Zores and Kuhn, 2016).

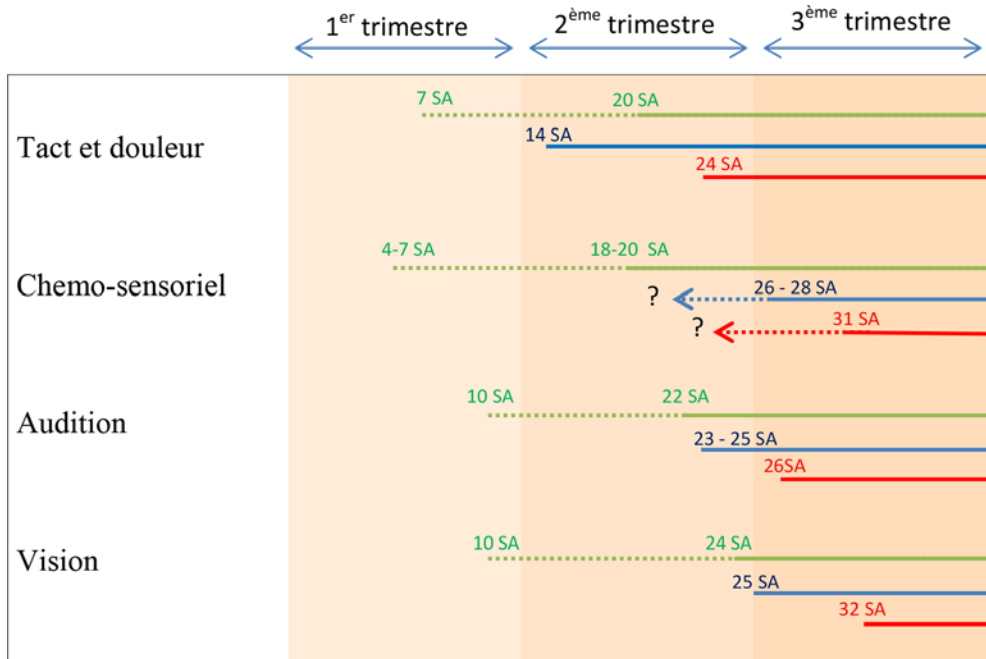


Figure 2 : Chronologie du développement des systèmes sensoriels

En pointillés : formes incomplètes

En bleu : réponses comportementales/ physiologiques

En vert : formes complètes

En rouge : activation cérébrale

Le fonctionnement des systèmes sensoriels débute ainsi avant la naissance et les expériences sensorielles prénatales peuvent influencer leur développement post natal.

II.2.4. Importance de l'expérience prénatale

II.2.4.1. Les systèmes sensoriels tactile, chémosensoriel et auditif

In utero, les expériences sont multi sensorielles. Ainsi, les sensibilités tactile et vestibulaire peuvent être sollicitées de façon atténuée par le liquide amniotique, les parois utérines et les tissus maternels. Les stimuli tactiles sont apportés par les mouvements maternels et fœtaux, le contact du fœtus avec son propre corps ou contre la paroi utérine. Le « bain » sensoriel dans lequel le fœtus se trouve peut influencer ses préférences ultérieures.

Les stimulations gustatives et olfactives ont un stimulus commun représenté par le liquide amniotique. L'odeur de ce liquide dont la composition change au cours de la grossesse est fade. Il est teinté de saveurs (sensations olfactives et gustatives combinées) modifiées par l'alimentation de la mère. Au fur et à mesure de la grossesse, le fœtus avale de plus en plus de liquide amniotique, expérimentant ainsi très tôt des sensations gustatives. Cette expérience peut engendrer des préférences gustatives ultérieures ; ainsi, une exposition en fin de grossesse à un régime alimentaire riche en ail, anis ou carottes créait une préférence du nouveau-né pour l'aliment auquel il a été exposé *in utero* (Mennella et al., 2001). De plus, le liquide amniotique présente une similarité olfactive avec l'odeur du sein ce qui permet au nouveau-né une reconnaissance et une quête du sein de sa mère (Varendi et al., 1994, 1996).

Certaines stimulations, notamment d'origine maternelle, jouent un rôle privilégié. L'environnement sonore du fœtus dépend à la fois des bruits internes liés à la physiologie maternelle et des bruits externes atténués par les tissus maternels et le liquide amniotique. Tous ces signaux sont de basse fréquence, l'utérus agit comme un filtre atténuant les sons de haute fréquence. Les sons enregistrés les plus intenses sont ceux de fréquence inférieure à 60 Hz (70 à 97 dB). L'intensité est de 28 à 65 dB pour les bruits d'origine organique correspondant aux autres fréquences (Gerhardt and Abrams, 2000). Le fœtus perçoit les composantes basses fréquences de la parole pour des intensités d'au moins 60 dB. La perception d'une conversation est ainsi accessible au fœtus. Son intelligibilité augmente avec l'intensité du stimulus et avec le caractère grave de la voix (Granier-Deferre and Busnel, 2011). Cet apprentissage anténatal explique sa capacité à modifier son comportement pour entendre préférentiellement la voix de sa mère (DeCasper and Fifer, 1980).

II.2.4.2. Le système visuel

Les stimulations visuelles prénatales sont évidemment très limitées mais la lumière externe va tout de même pouvoir modifier la luminosité intra utérine en fonction de sa puissance et de l'épaisseur des tissus maternels. Pour une meilleure compréhension de la description de l'environnement intra-utérin, nous rappelons dans *l'Annexe IX.1. (Données sur les caractéristiques de la lumière)* les principales caractéristiques physiques de la lumière. Deux modèles ont tenté d'évaluer l'ambiance lumineuse présente *in utero*.

Le premier modèle s'appuie sur les données animales à l'aide de capteurs lumineux intra utérins. Parraguez, Sales et leurs collègues ont ainsi étudié l'impact de la lumière solaire chez la brebis gestante (Parraguez et al., 1998). La transmission de lumière augmentait avec l'âge gestationnel et la luminosité intra utérine représentait 0,2 % à 57 % de celle mesurée sur les flancs maternels. Elle pouvait donc atteindre un niveau supérieur à 50 lux, soit celui d'une rue moyennement éclairée artificiellement la nuit. Chez le rongeur, on a montré que la transmission d'une lumière blanche augmentait avec la longueur d'onde. Ainsi seulement 2 % des lumières de longueurs d'onde inférieures à 550 nm étaient transmises *in utero*, alors que pour celles aux alentours de 650 nm, correspondant aux couleurs rouges, la transmission était de 10 % (Jacques et al., 1987).

Le second modèle s'appuyait sur l'utilisation d'un modèle physique qui a permis de confirmer la possibilité d'un passage lumineux assez intense, permettant une stimulation visuelle du fœtus *in utero*. La transmission lumineuse dans la cavité utérine était estimée entre 0,1 % à 2 % (Del Giudice, 2011). Comme le montre la courbe extraite du modèle de l'équipe de Del Giudice (voir *Figure 3*), les conditions d'épaisseur de la paroi abdominale ainsi que le niveau de luminosité extérieure modulaient le passage transabdominal de la luminosité extérieure. Les faibles coefficients de transmission de la lumière dans les tissus biologiques n'empêchent pas la vision intra utérine lorsque le système visuel est suffisamment mature. Ce modèle confirme également que les longueurs d'ondes les mieux transmises sont les rouges,

qui sont justement celles pour lesquelles le système visuel immature possède les meilleures capacités discriminatives (Adams et al., 1994). De plus, le fonctionnement du système visuel immature serait optimal à des niveaux de luminosité relativement faibles autour de 50 lux, le seuil minimal de perception de luminosité chez le fœtus étant estimé à 10 lux (Banks M.S. and Shannon E., 1993, Glass P, 2002)

Figure 3 : Transmission lumineuse dans la cavité utérine, courbe extraite du modèle de l'équipe de Del Giudice (Del Giudice, 2011)

Cependant le prématuré n'est plus exposé à l'environnement fœtal mais à celui de l'hôpital.

II.2.5. Environnement nosocomial

II.2.5.1. Environnement nosocomial multisensoriel

Sensibilité tactile et vestibulaire : Les stimulations tactiles rencontrées par l'enfant prématuré au cours de ses soins sont nombreuses. Une étude épidémiologique multicentrique française concernant 430 nouveau-nés admis en réanimation en 2005–2006 a montré que les nouveau-nés prématurés sont très exposés à des gestes douloureux et stressants avec un nombre moyen de 16 par jour (Carbajal et al., 2008), données confirmées récemment à l'échelle européenne (Carbajal et al., 2015).

Sensibilité olfactive : Il existe de nombreuses stimulations olfactives au sein de l'incubateur. Leur complexité rend difficile leur analyse sensorielle, mais la plupart seraient connotées négativement par une cohorte d'adultes (Marlier et al., 2007). Aux odeurs naturelles

s'ajoutent des odeurs artificielles : produits cosmétiques destinés aux soins corporels de l'enfant, compresses et pansements imprégnés par les processus de stérilisation, mais également odeurs plus irritantes comme les solutions hydro alcooliques utilisées pour la désinfection des mains, les produits de lubrification des sondes et les dissolvants. Les enfants nés à 28 SA pouvaient être exposés durant leur hospitalisation près de 3 500 fois à des odeurs nosocomiales, et ceux nés à 32 SA plus de 2 000 fois. Près des deux tiers de ces stimulations étaient des odeurs irritantes ou potentiellement irritantes (Kuhn et al., 2011).

Sensibilité auditive : L'environnement auditif est également bien différent. En effet, le nouveau-né reçoit des stimuli auditifs nombreux et intenses marqués par leur caractère chaotique, imprédictible et non écologique. Ils sont inhabituels à la fois en termes d'intensité, de latence et d'enveloppe spectrale. Ils sont en grande partie dus à l'activité humaine et au matériel lié aux soins. De nombreux auteurs se sont intéressés à cet environnement sonore, montrant des niveaux sonores élevés (55 à 75 dB avec des pics sonores pouvant aller jusqu'à 100 dB) (Philbin, 2000).

II.2.5.2. Environnement nosocomial visuel

II.2.5.2.1. Description

A la naissance, les nouveau-nés prématurés sont baignés dans un environnement illuminé 24h sur 24. L'ambiance lumineuse est différente de celle rencontrée *in utero* aussi bien par l'intensité de la lumière que les caractéristiques spectrales de la lumière émise. Durant toute leur hospitalisation les nouveau-nés prématurés sont exposés à un niveau de luminosité de 70 lux en moyenne (10^{ème} et 90^{ème} percentiles 21 et 138 lux) (Lasky and Williams, 2009). L'exposition lumineuse moyenne augmentait avec l'âge des enfants, d'environ 3,7 lux par semaine (IC 95 % 1,55 - 5,78 lux).

Le niveau d'éclairage lumineux s'accroissait d'autant plus qu'il y avait présence dans la chambre de plusieurs sources de lumière (Stevens et al., 2007). La principale source de lumière était l'emploi de la photothérapie. Son initiation conduisait à des pics lumineux de 2400 à 3400 lux (Ayyash et al., 1987) et des niveaux d'éclairage lumineux moyen de 809 lux (704 à 1399) soit au moins 20 fois supérieurs à l'éclairage moyen mesuré en l'absence de photothérapie (médiane 40 lux (22-76)) (Lasky and Williams, 2009).

De plus, la lumière émise était également atypique en termes de longueurs d'onde. L'analyse spectrale de la lumière des services de soins de néonatalogie montrait que les lumières artificielles pouvaient émettre jusqu'à 40 % de leur énergie dans des longueurs d'onde en dehors du spectre normal. Majoritairement, cela était dû à l'usage de la photothérapie (Robinson and Fielder, 1992) dont la lumière était représentée par de courtes longueurs d'ondes entre 425 et 470 nm, proche des ultraviolet, dépendant bien entendu du type de photothérapie employé (Ayyash et al., 1987). Les lunettes de photothérapie, moyen de protection oculaire, permettent de réduire de 90 % la lumière incidente.

II.2.5.2.2. Déterminants

Le premier paramètre semblant jouer un rôle dans les caractéristiques environnementales était l'architecture même du service (Glotzbach et al., 1993). En premier lieu, l'orientation semblait modifier grandement l'éclairage de la pièce (Robinson et al., 1990). D'autre part, le niveau d'éclairage lumineux apparaît inférieur en cas de chambres familiales par rapport aux chambres multiples avec, des niveaux lumineux médians respectivement de 48 lux [67- 95] vs 191 lux [166 à 206] (Stevens et al., 2007) .

On notait également des disparités en fonction du nyctémère et de la météo. L'étude à grande échelle LIGHT-ROP montrait un éclairage moyen de 399 lux à 447 lux sans disparité

dans la journée (Reynolds et al., 1998). A l'inverse, plusieurs autres études montraient une variation au courant de la journée. La nuit, le niveau moyen était de 34 à 348 lux, avec de grandes disparités entre les différentes unités. La journée, l'éclairage moyen était de 184 lux à 470 lux [236-905] influencé par la météo. De 524 lux (+/- 94) par temps ensoleillé, il passait à 417 lux (+/-74) par temps ombrageux ou pluvieux (Bullough et al., 1996, Robinson et al., 1990).

Les variations lumineuses dépendent également des pratiques de soins et de leur lourdeur. Ainsi, en réanimation, la luminosité était supérieure (300 lux) à celle retrouvée dans le service de soins intensifs (162 lux). Elle ne se trouvait quasiment jamais en deçà de 100 lux, 5% du temps en réanimation contre 45 % du temps en soins intensifs (Glotzbach et al., 1993).

Le matériel influe aussi sur la luminosité ambiante. En lit ouvert, le niveau d'éclairage lumineux moyen semble supérieur à celui des incubateurs quelle qu'en soit la marque (Lasky and Williams, 2009). Le niveau lumineux apparaît corrélé positivement à l'importance de l'aide ventilatoire apportée au nouveau-né (Lasky and Williams, 2009).

Le positionnement de l'enfant au sein de la couveuse interfère grandement avec la lumière incidente atteignant l'œil du nouveau-né (Robinson et al., 1990). Plusieurs études ont montré que la position de la tête tournée vers le matelas (ou les yeux tournés vers le bas) diminuait à 25 % [0 à 78 %] la perception de la lumière extérieure alors que la position, yeux ouverts orientés vers le haut, faisait augmenter la lumière perçue à 86 % [57-100%] (Fielder and Moseley, 2000).

Ces variations importantes ont tout naturellement conduit à l'édiction de recommandations de bonnes pratiques concernant l'adaptation de la lumière dans les services de néonatalogie.

II.2.5.3. Recommandations actuelles sur l'environnement lumineux

Des recommandations existent pour le nouveau-né et des réglementations régissent aussi l'environnement de travail des soignants. Toutes deux impactent l'environnement lumineux hospitalier.

L'Association Américaine de Pédiatrie préconise de respecter un seuil d'éclairement lumineux de moins de 646 lux au sein des structures de soins intensifs (recommandations AAP 2002). Ces niveaux sont le plus souvent respectés si le nouveau-né est placé dans un incubateur fermé (99 % du temps), mais elles sont un peu plus difficiles à respecter dans le cas où le nouveau-né prématuré est placé en incubateur ouvert (le niveau d'éclairement lumineux dépasse le seuil préconisé 2 % du temps) (Lasky and Williams, 2009). La récente tendance à maintenir une lumière cyclique a été confortée par les recommandations de l'AAP prodiguant en plus l'usage d'une lumière de 10 à 20 foot candles (soit environ 100 à 200 lux) et le filtrage des lumières dans l'ultra-violet (recommandations AAP 2002).

Un groupe d'expert a proposé des recommandations plus précises (White et al., 2013). Une lumière individuelle devrait exister pour chaque nouveau-né permettant d'ajuster la lumière en cas de soin sans déranger les autres nouveau-nés de la pièce. La lumière doit être choisie afin de minimiser le taux de lumière directe, être réglable en termes d'intensité et de lieu d'exercice tout en permettant d'être optimale pour un travail minutieux. Une source de lumière naturelle extérieure devrait être présente au niveau de chaque pièce mais l'équipement doit permettre de minimiser la lumière incidente.

En résumé le nouveau-né, même dans les limites des recommandations, reste néanmoins exposé à des seuils de luminosité élevés. Ces données posent la question de l'évaluation de la réactivité des nouveau-nés prématurés à ces stimulations. Pour répondre à cette question, plusieurs méthodes d'évaluation du développement fonctionnel de la vision sont utilisables chez le nouveau-né. Leurs performances et leurs limites éventuelles sont présentées et discutées ci-dessous.

II.3. Moyens d'évaluation de la réactivité du nouveau-né aux stimulations visuelles.

II.3.1. Evaluation comportementale

L'évaluation de la vision chez le nouveau-né bien portant se base sur sa réactivité évaluée lors d'un examen clinique. La vision s'apprécie sur un nouveau-né calme, éveillé et yeux ouverts et fait partie de l'examen effectué chez tout nouveau-né. L'acuité visuelle est limitée à environ 30 cm et le champ visuel est peu étendu. Le nouveau-né est attiré par une lumière douce, une poursuite oculaire peut être observée par l'intermédiaire d'un objet très coloré ou d'une cible contrastée alternant des traits de couleurs noirs et blanches. Un accrochage du regard peut être effectué par le visage de l'examineur ou celui de sa mère. Cette interaction semble être innée, sans apprentissage préalable. Un réflexe de clignement à la lumière forte est observé.

Un des moyens d'évaluation comportementale préconisée est le regard préférentiel (Fantz, 1964) qui est basée sur la présentation concomitante de deux stimuli visuels et la mesure du temps que passe l'enfant à regarder l'une et l'autre des deux présentations. Le regard préférentiel semble exister dès 32 SA (Brown and Yamamoto, 1986) mais nécessite une installation particulière et ne peut être recherché que chez un enfant éveillé.

Les réponses à une stimulation peuvent aussi être mesurées par les changements de l'état de vigilance et des stades de veille-sommeil du nouveau-né. La mise en évidence de stades de sommeil clairement identifiables est possible à 27 SA chez le prématuré avec une prédominance du sommeil actif sur le sommeil calme (Curzi-Dascalova et al., 1993). Prechtl, en 1974, a décrit différents états comportementaux (Prechtl, 1974a).

Stade 1 : Le sommeil calme est caractérisé par une respiration régulière et une absence de mouvements oculaires et corporels.

Stade 2 : Le sommeil agité est caractérisé par des mouvements oculaires rapides (ou REM : rapide eye movement), des myoclonies et une respiration irrégulière.

Stade 3 : La veille calme est caractérisée par un nouveau-né calme, les yeux ouverts, attentifs à son environnement.

Stade 4 : La veille agitée est caractérisée par un nouveau-né aux yeux ouverts qui bouge ses bras, ses jambes, et sa tête.

Stade 5 : Le stade 5 est caractérisé par un nouveau-né qui pleure et s'agite.

Des scores d'évaluation de l'inconfort et de la douleur du nouveau-né à terme ou prématuré sont utilisés en pratique clinique pour un geste ou lors d'un soin. Dans l'hypothèse d'un inconfort ou de comportement de retrait liés à une stimulation visuelle, ces échelles même si elles ne sont validées que pour l'évaluation de la douleur, pourraient être utilisées. Parmi elles, deux échelles sont facilement utilisables en clinique, l'échelle Douleur Aigue du Nouveau-né (DAN) (Carbajal et al., 1997) et l'échelle Neonatal Facial Coding System (NFCS) (Grunau et al., 1998). Cette dernière est basée sur l'existence (score =1) ou l'absence (score =0) de quatre comportements : sourcils froncés, paupières serrées, sillon naso-labial accentué, ouverture des lèvres. Les méthodes comportementales ont des limites liées entre autres au caractère subjectif des hétéro-évaluations, à la nécessaire formation à leur pratique, et à des variations de leur reproductibilité.

Aucune échelle/méthode comportementale ne peut donc spécifiquement évaluer les réponses des nouveau-nés prématurés à une stimulation visuelle. L'intérêt s'est donc porté vers les évaluations physiologiques, plus objectives et faciles à recueillir du fait de la surveillance clinique monitorée des enfants.

II.3.2. Evaluation physiologique

L'évolution des différents paramètres physiologiques permet d'évaluer la réactivité autonome des nouveau-nés à une modification environnementale. Le monitoring permet de recueillir la fréquence cardiaque des enfants (FC), la fréquence respiratoire (FR) et la saturation systémique en oxygène (satO₂). Les variations des paramètres cardio-respiratoires sont utilisées depuis longtemps comme indices de réponses à différents stimuli sensoriels. Cependant, elles ne sont pas spécifiques d'une modalité sensorielle. Le niveau de maturation du système nerveux autonome influe sur la nature et l'amplitude des réponses mesurées qui sont d'autant plus présentes que l'enfant est immature. Ces limites ont stimulé l'intérêt pour des évaluations neurophysiologiques et d'imagerie cérébrale fonctionnelle.

II.3.3. Evaluation cérébrale

II.3.3.1. Potentiels évoqués visuels (PEV)

Inventée en 1929, l'électrophysiologie représente une technique de choix pour l'étude du système nerveux central. La principale mesure électrophysiologique utilisée pour étudier le développement de la vision chez l'humain est le potentiel évoqué visuel (PEV). Il s'agit de réponses neuronales associées à des événements sensoriels visuels dont le moyennage permet d'isoler des ondes cérébrales.

Les potentiels évoqués visuels sont une réponse du cortex occipital aux stimulations lumineuses. Les « transient light flash VEP » sont un ensemble de réponse composé de multiples pics positifs et négatifs. Typiquement les réponses consistent en deux ondes négatives (N75 et N135) et une onde positive (P1 ou P100). Ces ondes sont enregistrées au moyen d'électrodes placées sur le lobe occipital Oz, O₁ et O₂ (Odom et al., 2010). Afin d'accéder de façon plus certaine à une réponse corticale, la technique de reversal VEP est utilisée. Ses composants sont générés par les projections corticales de la macula. Ces reversal VEP ne sont

pas décrits chez les enfants où la fonction du cortex strié ou extra strié est altérée. On peut donc en déduire qu'ils peuvent attester la présence d'une intégration corticale.

Cette méthode possède de nombreux avantages : elle est non-invasive, possède une excellente résolution temporelle, est peu coûteuse, facile d'utilisation et ne requiert pas de participation active de la part du participant. Elle constitue donc une méthode de choix dans l'étude du développement visuel cérébral chez les jeunes enfants. Il s'agit d'une technique d'exploration possible même chez les nouveau-nés de faibles poids de naissance du fait d'une miniaturisation du matériel. Cette technique n'a pas été retenue dans notre étude car elle présente des difficultés techniques dans son utilisation dans les services de soins fortement médicalisés où les interférences liées à l'appareillage nécessaire sont nombreuses. De plus, les études en électrophysiologie sont basées sur l'utilisation de stimulations répétées à haute fréquence ce qui n'est pas représentatif de l'environnement dans les services de soin dont nous souhaitons évaluer l'impact.

II.3.3.2. NIRS

La NIRS ou « *Near-Infrared Spectroscopy* » mesure l'oxygénation tissulaire en utilisant les propriétés de l'absorption lumineuse dans le spectre du proche infra-rouge par les tissus traversés.

Cette technique non invasive permet l'étude de la réactivité des nouveau-nés à leur environnement. Elle est utilisée en pratique clinique à des fins de surveillance hémodynamique en service de néonatalogie. La spectroscopie dans le proche infra-rouge permet d'évaluer l'activité cérébrale de l'aire corticale explorée en mesurant les variations d'oxygénation cérébrale liées à l'activité corticale selon le principe du couplage neuro-vasculaire.

La technique de la NIRS est basée sur les lois de spectrophotométrie appliquée à l'hémoglobine, loi de Beer Lambert. Le coefficient d'extinction de l'hémoglobine varie en

fonction de la longueur d'onde dans la zone du proche infrarouge et de la nature de l'hémoglobine. La fixation de l'oxygène sur l'hème modifie son spectre d'absorption. Cette propriété permet d'individualiser 2 courbes différentes du coefficient d'extinction pour l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine. La plus grande différence entre ces courbes se situe autour de 650 nm et les courbes se croisent à 810 nm. En utilisant au moins deux longueurs d'ondes, il est possible de calculer un ratio entre l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine dans un tissu donné.

La NIRS utilise un émetteur de source lumineuse, et un ou plusieurs récepteurs pour mesurer la lumière arrivante. Les photons émis vont se disperser dans les tissus traversés, mais certains vont être réfléchis dans les tissus pour revenir vers la surface (mesure dite par réflectance). Le trajet de ces photons dessine artificiellement une forme dite en « banane » voir *Figure 4*. La distance entre sources et détecteurs a un impact considérable sur la profondeur de pénétration de la lumière dans le cortex. Plus un détecteur est éloigné de la source, plus la lumière qu'il recueillera aura traversé une grande distance dans le cortex sondant ainsi des couches corticales plus profondes. La profondeur moyenne de la mesure est le tiers de la distance entre l'émetteur et le récepteur, ce qui représente une mesure entre 0,5 et 1,5 cm en fonction des électrodes utilisées. Ceci permet d'étudier le cortex cérébral chez les nouveau-nés et a rendu cette technique très utile pour l'évaluation en neurosciences de l'activation corticale dans un territoire donné. Son caractère non invasif et utilisable au lit du malade la rend très utile dans la population des nouveau-nés prématurés.

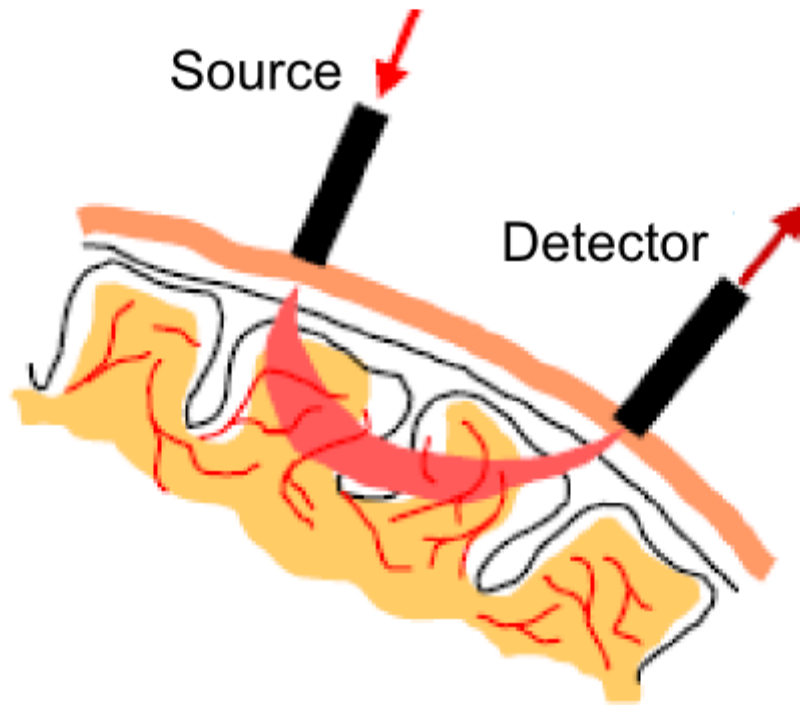


Figure 4 : Schématisation de l'acquisition du signal NIRS

Les optodes sont placées de façon non invasive en regard des aires étudiées. Les tissus cérébraux traversés contiennent des artères, des veines et des capillaires. On estime que dans le tissu cérébral 70% du sang est veineux.

La principale utilisation clinique de la NIRS est la mesure de la saturation régionale en oxygène (rSO_2). La valeur normale est de $70 \pm 10\%$, sans asymétrie, mais baisse avec l'âge. L'activité neuronale entraîne une augmentation de l'oxygénation du sang dans le cerveau. Elle permet également le calcul de la fraction d'extraction en oxygène (FOE ou FTOE) qui correspond à $(SaO_2 - rSO_2) / SaO_2$ dont la valeur normale pour un nouveau-né en bonne santé, non anémique est de 0,23 à 0,47 ou l'index d'oxygénation tissulaire cérébral (cTOI) : $oxyHb / (oxyHb + desoxyHb \times 100)$ correspondant à la balance entre oxygène délivré et consommé.

La NIRS fonctionnelle permet d'évaluer l'activité neuronale qui entraîne une augmentation de l'oxygénation sanguine dans le cerveau. Des dispositifs multicanaux permettent avec l'augmentation du nombre d'optodes d'explorer avec une plus grande résolution spatiale un plus grand nombre d'aires cérébrales. En recueillant les données

d'oxyhémoglobine et de la désoxyhémoglobine, le signal NIRS prend en charge l'évaluation en temps réel des valeurs liées permettant la mesure de l'activation cérébrale avec une très bonne résolution temporelle. La réponse classiquement retrouvée en cas d'activation cérébrale est une augmentation d'oxyhémoglobine et une diminution de la désoxyhémoglobine comme le montre la *Figure 5*.

Figure 5 : Réponse hémodynamique classique d'après Gervain (Gervain et al., 2011)

En rouge : variation de l'oxyhémoglobine

En bleu : variation de la désoxyhémoglobine

II.3.3.3. MEG

La magnétoencéphalographie (MEG) est une technique basée sur la mesure des champs magnétiques induits par l'activité électrochimique des neurones du cerveau lors de la circulation de l'information. On obtient après traitement des données, une image instantanée de l'activité cérébrale. Les champs magnétiques sont extrêmement faibles mais nécessitent la réalisation de l'examen dans une pièce isolée. Cette technique est utilisée pour l'évaluation de la maturation du système nerveux chez le fœtus mais pas chez le nouveau-né.

II.3.3.4. IRM

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique de diagnostic médical puissante qui fournit des images tridimensionnelles et en coupe de grande précision anatomique. Elle a une implication particulière également en recherche car elle apporte des données d'activation cérébrale avec une très bonne résolution spatiale. L'IRM est une technique radiologique récente, non invasive et sans effets secondaires connus. Néanmoins, l'usage de cette technique impose un déplacement des enfants au sein de l'appareil, ce qui constitue une difficulté importante compte tenu de la lourdeur médicale des enfants prématurés. De plus, la résolution temporelle n'est pas très bonne.

II.3.4. Moyen d'évaluation spécifique à la fonction visuelle : ERG

Les électrorétinogrammes (ERG) représentent le signal enregistré lors de la stimulation de la rétine après dilatation pupillaire. Le signal est recueilli par des électrodes placées au niveau des paupières. La rétine est stimulée par un flash lumineux délivré à toute la surface rétinienne. L'ERG offre la possibilité, par cette réponse rétinienne, de détecter la fonctionnalité des photorécepteurs et/ ou des voies ON et /ou OFF, de manière variable selon les conditions

de stimulation, la situation clinique et les variations des ondes de l'ERG recueillies. Le caractère invasif de cette technique nous a fait écarter cette technique d'exploration.

Ces différents outils ont apporté des connaissances sur le développement de la fonction visuelle.

II.4. Développement de la fonction visuelle

II.4.1. Ontogenèse du système visuel

Le développement du système visuel a fait l'objet de nombreuses études. Nous aborderons tour à tour le développement anatomique et fonctionnel du système visuel et les différents facteurs qui le modulent. Les structures anatomiques de l'œil se mettent en place sous l'influence de facteurs génétiques, tandis que le développement de la fonction visuelle dépend davantage de l'activité cérébrale endogène et de stimulations visuelles exogènes (Graven, 2004).

II.4.1.1. Développement anatomique et fonctionnel des différentes structures impliquées dans la vision

Deux revues de la littérature ont été publiées et concernent le développement anatomique et fonctionnel des structures impliquées dans la vision (Birch and O'Connor, 2001 et Graven, 2004). Elles nous permettent de revenir sur les principales connaissances acquises.

Les rayons lumineux pénètrent à l'intérieur de l'œil, par l'ouverture des paupières et de la pupille. Ils traversent les milieux antérieurs : la cornée, le cristallin, l'humeur aqueuse et le corps vitré. Ceux-ci sont composés d'un certain nombre de dioptries¹ et assurent la réfraction des rayons lumineux. Les rayons atteignent ensuite la rétine comme le montre la *Figure 6*.

¹Dioptrie : surface séparant deux milieux transparents homogènes et isotropes, d'indices de réfraction différents



Figure 6 : Principales structures de l'œil d'après Graven (Graven, 2004)

II.4.1.1.1. Les paupières et la pupille

Les paupières et la pupille de l'iris ont pour fonction de réguler l'incidence de la lumière sur la rétine. Elles permettent de limiter l'entrée du flux lumineux dans l'enceinte interne de l'œil ; pour les paupières par le biais de ses mouvements d'ouverture et de fermeture et, pour l'iris, par le biais d'une constriction de la pupille (myosis). *In utero*, les paupières sont formées mais fines et restent fusionnées jusqu'au terme de 23 à 24 SA. Chez l'enfant né prématuré, le temps d'ouverture des paupières évoluait avec l'âge gestationnel : en moyenne les nouveau-nés prématurés les ouvraient 26% du temps (Robinson et al., 1989). Les paupières restent très fines jusqu'à 36 SA, ce qui limite les possibilités à réduire les rayons lumineux incidents, particulièrement dans le rouge. En effet, chez les adultes, 14% de la lumière est transmise à travers les paupières à 700 nm contre 21 % chez le prématuré. Chez ce dernier, moins de 3 % de la lumière était transmise pour les longueurs d'onde plus faibles, de moins de 580 nm (Robinson et al., 1991). Les principaux éléments de la pupille semblent être en place dès 14 SA (Robinson et al., 1989, 1991). Le réflexe pupillaire ne semble apparaître que vers 30 SA et présente une fonctionnalité variable jusqu'à 32 à 34 SA (Isenberg et al., 1990). Le diamètre

pupillaire est de l'ordre de 4 mm chez les prématurés de moins de 31 SA. Les grands prématurés n'ont donc que peu de moyens de moduler l'entrée du flux lumineux jusqu'à 34 voire 36 SA.

Ainsi, l'immatunité des paupières et du réflexe pupillaire à la lumière rend les prématurés particulièrement sensibles aux stimuli visuels notamment dans les longueurs d'onde élevées.

II.4.1.1.2. Les milieux antérieurs de l'œil

Les milieux antérieurs de l'œil sont constitués de la cornée, du cristallin, de l'humeur aqueuse et du corps vitré. Ils se modifient de façon importante au cours du troisième trimestre de la grossesse. Le diamètre oculaire mesuré *in utero* croît par poussées plutôt que linéairement. La première poussée de croissance survient entre 16 et 20 SA, la deuxième entre 28 et 32 SA et la dernière après 37 SA (Harayama et al., 1981). Le diamètre de la cornée s'accroît progressivement durant le dernier trimestre de grossesse parallèlement à une diminution de son incurvation (Donzis et al., 1985).

Sur le plan fonctionnel, le segment antérieur de l'œil absorbe naturellement la lumière de courtes longueurs d'onde (UV). Chez le nouveau-né prématuré, le segment antérieur de l'œil est structurellement et fonctionnellement immature. Cette immaturité accentue la perméabilité aux courtes longueurs d'ondes.

II.4.1.1.3. La rétine et ses photorécepteurs

L'œil est une sphère remplie de liquide et entourée de trois couches de tissus. Seule la couche la plus interne de l'œil, la rétine, contient des neurones sensibles à la lumière et est capable de transmettre les signaux visuels aux centres encéphaliques. C'est au cours du développement embryonnaire que la rétine se forme à partir de la vésicule optique qui s'invagine pour constituer la cupule optique. La croissance de la rétine se fait de façon parallèle

à celle de l'œil. Elle est la matrice neurologique de l'œil. Toutes les cellules de la rétine dérivent d'une partie de la couche neuroblastique embryonnaire (Provis et al., 1985). D'une simple couche, elle se différencie ensuite en huit groupes de cellules (voir *Figure 7*). Toutes les cellules rétiniennes apparaissent progressivement selon un gradient centro-périphérique durant le développement foetal pour s'achever en périphérie vers 29 SA. Initialement en superficie, elles doivent migrer secondairement et se différencier. Parallèlement à la croissance de la rétine les cellules se densifient au niveau central et se raréfient en périphérie de la rétine.

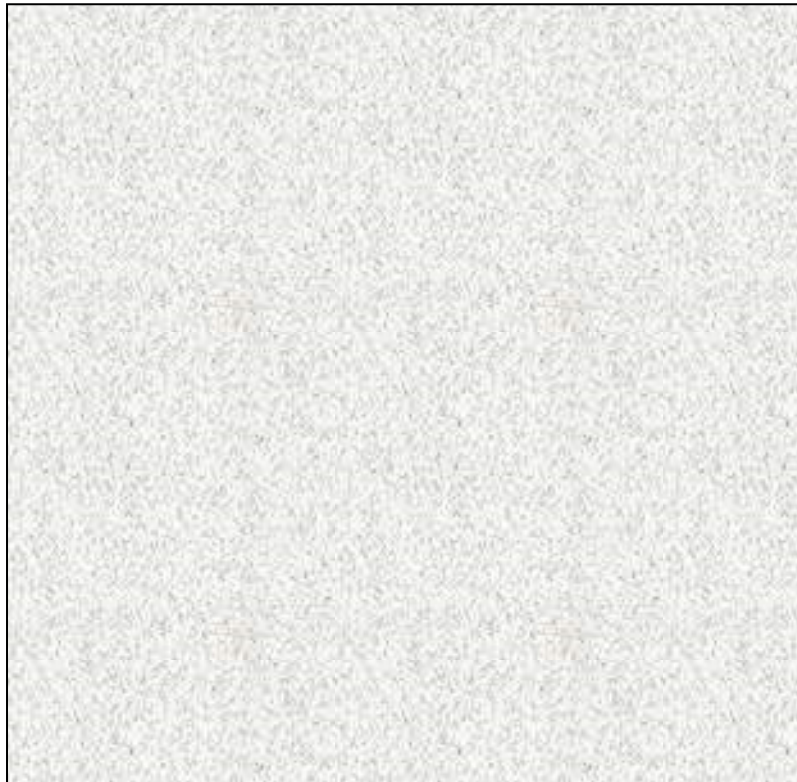


Figure 7 : Représentation de la rétine d'après Graven (Graven 2004).

Les photorécepteurs (cellules à bâtonnets et cellules à cônes), les cellules bipolaires, les cellules ganglionnaires dont les axones constituent le nerf optique, les cellules horizontales et les cellules amacrines constituent les cinq types de neurones de la rétine. Une chaîne de trois neurones - cellules photoréceptrices, cellules bipolaires et cellules ganglionnaires - assure la transmission des informations.

Les fonctions des cellules photoréceptrices (cellules à bâtonnets et les cellules à cônes) est l'absorption de la lumière par le pigment du segment externe (la rhodopsine) de ces cellules qui déclenche une cascade d'évènements. Elles modifient le potentiel de membrane du récepteur et la quantité de neurotransmetteur que libère la terminaison des photorécepteurs. Cette étape est appelée phototransduction. Les deux types de cellules, cellules à cônes et à bâtonnets, se distinguent par leur forme (comme l'indique leur nom), par le type de pigment photosensible, par leur distribution au sein de la rétine et par l'organisation de leurs connexions synaptiques. Ces deux systèmes ont aussi des fonctions distinctes : les cellules à bâtonnets sont extrêmement sensibles à la lumière et ont une résolution spatiale faible. Elles assurent la perception de la luminosité. Au niveau d'éclairement le plus bas, la perception visuelle est due uniquement à l'activation de ces cellules. Ce système est appelée système scotopique (vision nocturne). Il se développe au cours de la dernière partie de vie fœtale et est opérationnel à terme. En vision scotopique seuls les gros objets peuvent être perçus mais dans de bonnes conditions de contraste.

Les cellules à cônes, constituées de trois sous-types, permettent la vision des couleurs. La vision des couleurs est aussi appelée vision photopique (vision de jour) ; elle est liée à l'activation différentielle des cellules à cônes selon la longueur d'onde incidente. Cette activation est possible à des intensités lumineuses élevées et permet dès lors une discrimination des couleurs. Les trois types de cônes, qui présentent chacun une sensibilité spectrale à une couleur particulière, sont : les cônes S sensibles à la lumière bleue, les cônes M à la lumière verte, et les cônes L à la lumière rouge. Bien que ces régions soient centrées sur les trois couleurs primaires, elles se chevauchent de manière importante. Les trois types de cônes sont stimulés à des degrés divers par une couleur donnée comme le montre *Figure 8*.

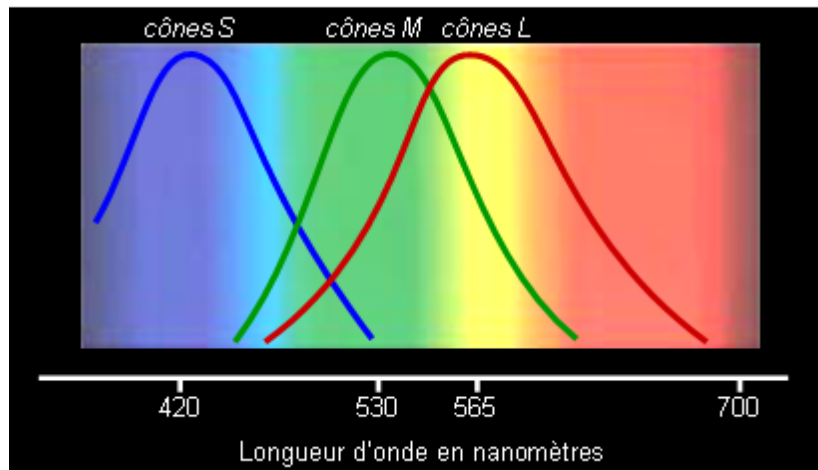


Figure 8 : Représentation graphique des longueurs d'onde activant les différents cônes

Le système photopique n'arrive à maturité fonctionnelle pour la vision des couleurs que vers 3 mois post terme en cas de naissance à terme (Graven, 2011).

La vision mésopique intervient aux intensités lumineuses auxquelles cônes et bâtonnets sont actifs, au crépuscule par exemple. Elle est une combinaison de la vision photopique et scotopique dans les situations de faible éclairage.

Les photorécepteurs trouvent leur localisation au niveau de la rétine centrale à 19-24 SA et vers la 28^{ème} semaine au niveau de la rétine périphérique. Cette migration ne nécessite pas de stimulation visuelle. Les cellules à bâtonnets et à cônes commencent leur différenciation au niveau central et intermédiaire à 22 SA. A 24 SA, la rétine ne présente qu'une seule couche de neurone (Yuodelis and Hendrickson, 1986). La concentration des cellules à cônes dans le centre de la rétine et ses connexions aux cellules bipolaires et ganglionnaires apparaissent plus tard que celles des bâtonnets (concentration maximale des cellules à cônes aux environ de 24 SA versus 20-21 SA pour les cellules à bâtonnets) (Diaz-Araya and Provis, 1992). La fovéa, permettant la vision précise, est extrêmement riche en cellules à cônes. Sa maturation ne semble s'achever que vers la 57^{ème} SA pour les structures de base, et vers 4 ans de manière plus précise (Yuodelis and Hendrickson, 1986).

D'autres types de cellules rétiniennes existent. Les cellules horizontales sont de deux types. Le type C est nécessaire à la visualisation d'une image et contribue à la visualisation des couleurs. Le type L permet le contraste entre différents niveaux de luminosité. Elles deviennent fonctionnelles à partir de 40 SA (Graven, 2004, 2011). Les cellules amacrines, permettant d'affiner une image ne sont fonctionnelles qu'à partir de 6 mois. Différents types de cellules ganglionnaires existent permettant la discrimination de la luminance et la perception du contraste. Les plus importantes passent par un système excitateur glutamatergique et un système inhibiteur via la glycine qui véhiculent un signal de type ON et OFF. Ces cellules ganglionnaires sont reliées aux cellules bipolaires et amacrines de type ON et OFF et poursuivent le transfert de l'information.

Ainsi, il faudra donc plus de 4 ans pour que la rétine atteigne sa structure et sa fonctionnalité définitive. Néanmoins dès 24 SA, sa structure rudimentaire permettrait déjà d'appréhender les expériences visuelles et notamment la perception de la luminosité.

II.4.1.1.4. Du nerf optique au cortex

Les structures anatomiques impliquées dans la vision du nerf optique jusqu'au cortex sont présentées dans la *Figure 9*.



Figure 9 : Du nerf optique au cortex d'après Fitzpatrick (Fitzpatrick, 2015)

Les axones des cellules ganglionnaires forment le nerf optique. Chaque nerf optique adulte contient environ un million de fibres nerveuses qui se divisent en deux groupes au niveau

du chiasma optique, l'un se terminant au niveau du ganglion dorsal géniculé latéral homolatéral et l'autre du côté controlatéral de telle sorte que les informations du champ visuel gauche sont d'abord traitées par l'hémisphère droit et inversement. Durant le deuxième trimestre de grossesse, chacun de ces nerfs contient environ 2,85 millions de fibres nerveuses optiques. Les fibres surnuméraires sont éliminées durant le troisième trimestre en coordination avec la segmentation du noyau géniculé latéral (Rakic and Riley, 1983). La myélinisation des fibres optiques est incomplète à terme et continue de progresser jusqu'à l'âge de 2 ans (Magoon and Robb, 1981). La mise en place des fibres nerveuses définitives passe par un mécanisme de feedback qui semble très important dans le développement du système visuel (Graven, 2004).

Le contingent principal des fibres du nerf optique atteint ensuite le corps géniculé latéral. Les fibres ne rejoignant pas le corps géniculé latéral se dirigent directement vers le colliculus supérieur, participant à la coordination des mouvements de la tête et des yeux vers des cibles visuelles, à l'orientation du regard et aux mouvements de la tête et également à l'intégration d'informations émanant des systèmes auditif et tactile, du pretectum, et des noyaux supra chiasmatiques (rythme circadien). Les cellules du corps géniculé latéral vont rejoindre le cortex visuel primaire (aussi appelé cortex strié ou V1 ou aire 17 de Brodmann), qui est situé sur la face médiane de chaque hémisphère, autour de la scissure calcarine dans la partie la plus postérieure du lobe occipital du cerveau. Le cortex visuel est issu de neurones qui prennent naissance dans la zone germinative cérébrale. Ces cellules migrent secondairement au niveau occipital au sein de ce qui formera le cortex visuel. Cette migration neuronale est sous l'influence de processus génétiques. La définition des aires visuelles corticales et leur carte précise proviennent d'études sur l'animal.

II.4.1.1.5. Support anatomique du traitement de l'information visuelle

a. Différentes voies de traitement de l'information visuelle

L'information visuelle captée par l'œil gagne le cerveau en passant par plusieurs systèmes successifs de traitement de l'information. Chaque système traite un aspect différent de l'information, avec un degré de spécialisation d'autant plus grand que l'information s'éloigne de l'œil. Le cortex est divisé en aires corticales (une trentaine) spécialisées et hiérarchisées. Elles travaillent toutes de manière complémentaire pour élaborer une image unique et nette. Mais seul le rôle de quelques-unes est bien compris à l'heure actuelle.

Les messages visuels, transmis sous forme d'activité neuronale, sont tout d'abord dirigés dans le premier étage du traitement cortical, l'aire V1, où les informations recueillies (forme, couleur, mouvement) sont analysées puis distribuées aux autres aires (voir *Figure 10*). Les neurones de V1 s'organisent en une multitude de colonnes. Les neurones de chaque colonne répondent à la même caractéristique d'un stimulus visuel (forme, couleur, orientation,...) Ces colonnes forment donc ainsi une unité fonctionnelle disposée perpendiculairement à la surface corticale. Il existe une alternance de bandes cellulaires correspondant respectivement aux projections issues de l'œil gauche et de l'œil droit. Il s'agit de colonnes de dominance (Horton and Adams, 2005). V1 envoie une majorité de ses connexions vers V2, qui bénéficie d'une organisation similaire. Les étages supérieurs, constitués d'aires fonctionnelles, permettent d'extraire différents paramètres simultanément. La deuxième aire, V2, trie de façon encore plus fine les nombreuses informations reçues de V1. Elle joue un rôle très important dans la perception des contours mais elle traite également l'orientation, les textures et les couleurs. Les autres aires sont ensuite stimulées ; chacune ayant sa spécialité. L'aire V3 analyse les formes en mouvement et les distances tandis que V4 s'occupe du traitement des couleurs et des formes immobiles. Enfin, V5 joue un rôle dans la perception des mouvements (direction, vitesse). En plus des aires V1, V2, V3, V4, V5, la vision demande l'activation du cortex pariétal postérieur pour l'attention visuelle et du champ oculaire frontal qui contrôle le mouvement des yeux.



Figure 10 : Aires visuelles. D'après Fitzpatrick (Fitzpatrick, 2015)

La séparation du système visuel en deux voies distinctes débute au niveau de la rétine, où se trouvent différentes cellules ganglionnaires ; les deux principaux types étant les cellules M (magnocellulaires) et les cellules P (parvocellulaires) qui à elles seules représentent 90% de la totalité de ces cellules (Tovee, 2008). Les premières (M) sont de larges cellules avec une conduction rapide et sont sensibles aux basses fréquences spatiales, alors que les secondes (P) répondent davantage aux hautes fréquences spatiales. Elles sont plus petites et, de ce fait, conduisent l'information plus lentement (Tovee, 2008). Au niveau du corps géniculé latéral les terminaisons nerveuses se répartissent en 6 couches d'origine alternante ipsi et controlatérale. Ces couches sont composées de différentes cellules, soit M ou P, dont les caractéristiques sont les mêmes que celles des cellules ganglionnaires M ou P de qui elles reçoivent leurs informations respectives. Pour la suite du traitement de l'information visuelle, les deux voies principales se poursuivent. Leur organisation est schématisée sur la *Figure 11*.

La voie parvocellulaire encore appelée voie ventrale se termine dans le lobe temporal. Elle comprend les neurones répondant à des caractéristiques importantes pour l'identification d'un objet. Ils sont sensibles aux détails d'un objet tels que sa couleur, sa forme et sa texture ou d'une personne permettant de l'identifier (« what ? ») (Livingstone and Hubel, 1988, Tovee, 2008).

La voie magnocellulaire encore appelée voie dorsale se termine dans le lobe pariétal. Elle est impliquée dans la perception visuelle de l'espace et est constituée de neurones répondant préférentiellement à la direction et au mouvement de stimuli (where ?) (Livingstone and Hubel, 1988, Tovee, 2008).

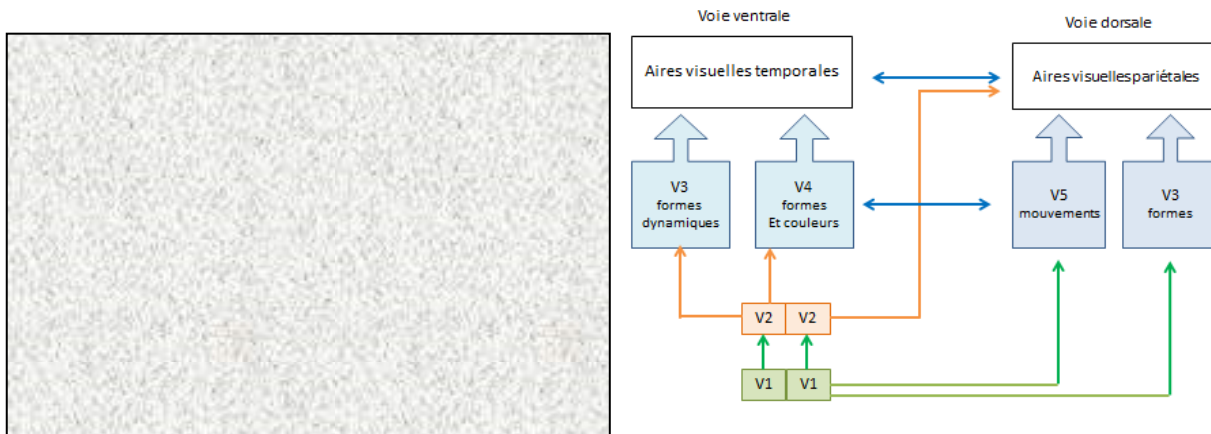


Figure 11 : Voies de traitement des informations visuelles (image à gauche d'après Milner (Milner and Goodale, 2007))

b. Développement du traitement de l'information visuelle

Le principal modèle de développement du cortex visuel est celui du singe. Durant la fin de la gestation et la période postnatale précoce se produit chez le singe une augmentation rapide des connexions synaptiques. Une diminution de ces connexions survient ensuite, et cela jusqu'à la puberté (Garey, 1984; Huttenlocher and de Courten, 1987). Cette période initiale de maturation corticale semble sensible aux influences de l'environnement et en particulier à des expériences visuelles inhabituelles ou inadaptées (Bourgeois et al., 1989; Frégnac and Imbert, 1984; Wiesel, 1982). Les modifications du cortex cérébral secondaires à des stimulations visuelles atypiques semblent passer principalement par un mécanisme d'élimination ou de modification de connexions synaptiques.

Chez l'homme, les connexions corticales vers d'autres aires (sensorielles, motrices, mémoire,...) se mettent en place durant l'enfance, dès les premiers mois, pour être

majoritairement formées vers l'âge de 5 à 6 ans. Ces connexions se font par le biais de l'expérience visuelle et permettront la mise en place de fonctions plus fines telles que la reconnaissance, la discrimination, la mémoire visuelle, etc. (Graven, 2004).

Ainsi, en résumé, l'organisation du cortex prendra plusieurs années pour arriver à son terme, néanmoins des connexions corticales rudimentaires semblent exister très tôt dans la vie. Le développement du système visuel est sous la dépendance de plusieurs facteurs.

II.4.1.2. Facteurs déterminant le développement visuel

Le développement de la fonction visuelle est sous la dépendance de trois principaux facteurs : les facteurs génétiques et épigénétiques, les stimulations endogènes et stimulations exogènes.

II.4.1.2.1. Facteurs génétiques et épigénétiques

La première partie du développement consiste en la multiplication, la différenciation et la migration des cellules rétiniennes. Elle semble être régie par des déterminants génétiques. Ces étapes ne sont pas sous la dépendance de stimuli extérieurs et ne semblent pas perturbées par une naissance prématurée. Des processus épigénétiques peuvent néanmoins interférer avec le développement physiologique : les caractéristiques du milieu intra utérin, l'exposition à des toxiques, à des catécholamines, à des endotoxines ou à un stress prolongé et important, sont autant de facteurs qui pourraient influencer l'expression des gènes impliqués (Graven, 2011).

La mise en place de ces connexions est imprécise et des stimulations externes et internes permettent de les affiner.

II.4.1.2.2. Stimulations endogènes

Il existe des périodes cruciales du développement où la bonne mise en place des structures ne peut se faire que sous l'influence de stimuli endogènes adéquats, très dépendante de la préservation du sommeil paradoxal et des mouvements oculaires rapides. Cela est vrai tout particulièrement pour la mise en place des structures de la rétine pour la vision scotopique médiée par les cellules à bâtonnets et du noyau géniculé latéral (Hogan et al., 2001). Ces stimulations sont générées par des cellules neuronales déchargeant spontanément et qui semblent émaner de différentes parties du cerveau : noyau géniculé latéral, cortex, hippocampe, thalamus, colliculus supérieur et de la moelle épinière. Certaines de ces stimulations semblent arriver pendant une période de vie bien précise. Cette période se situe durant les 12 à 14 dernières semaines de la vie fœtale et les premiers mois de vie (Graven, 2011). Les cellules ganglionnaires de la rétine semblent les premières à décharger. Ceci est nécessaire à la croissance et au guidage des axones des cellules ganglionnaires jusqu'aux noyaux. Elles paraissent également importantes à la maturation des cellules amacrines (entre 24 et 29 semaines de gestations). Ces ondes alternent entre les deux yeux et participent à l'organisation topographique du noyau géniculé latéral et au développement des colonnes de dominance oculaire et d'orientation dans le cortex visuel permettant ainsi de créer un alignement topographique. Les ondes synchrones des cellules ganglionnaires sont coordonnées avec les ondes ponto-géniculo-occipitales du pont (tronc cérébral) et les ondes thêta issues de l'hippocampe.

Ces ondes synchrones apparaissent uniquement dans les phases de sommeil à mouvements oculaires rapides. Tout processus perturbant le sommeil avec mouvements oculaires rapides ou la stimulation spontanée des cellules rétinienne ganglionnaires *in utero* et dans les premiers mois de vie causent une interférence significative avec le développement visuel aboutissant à la perte des relations topographiques entre la rétine, le noyau géniculé latéral et le cortex visuel primaire. Protéger le sommeil paradoxal avec mouvements oculaires

rapides doit donc être une priorité afin de permettre un développement optimal du système visuel (Graven, 2011).

L'usage de drogues qui peuvent altérer la survenue de ces stimulations endogènes, est aussi potentiellement délétère. Les ondes synchrones rétiniennes et les connexions visuelles étant de nature cholinergique, ces processus sont inhibés ou interrompus par les drogues anticholinergiques ou la nicotine. Les connexions jonctionnelles (gap junction) sont inhibées ou interrompues par l'alcool. La combinaison nicotine et alcool peut interrompre à la fois les connexions des cellules amacrines et des cellules ganglionnaires (Graven, 2004). La période de 30 à 32 semaines d'âge post menstruel (APM, âge corrigé chez le prématuré par rapport au premier jour des dernières règles de la mère) est une période particulièrement sensible à l'usage des drogues car il s'agit du moment de la mise en place des ondes rétiniennes et de la structuration du sommeil.

II.4.1.2.3. Stimulations exogènes

Des études animales permettent d'approcher indirectement les effets de stimulations exogènes sur le développement visuel. Des stimuli intenses - bruit, douleur, lumières excessives - pourraient interférer avec la mise en place des connexions synaptiques, soit par interférence avec les mouvements oculaires rapides soit en supprimant directement l'activité neuronale (Penn AA and Shatz CJ, 1999). Ces stimuli intenses pourraient alors altérer la mise en place des structures du cortex visuel.

Le développement des principaux réseaux de la rétine pourrait être altéré par une exposition à une stimulation lumineuse intense. Celle-ci provoque une activation des photorécepteurs avant même que les cellules bipolaires ne se soient développées. Dans ces conditions, le signal ne peut donc cheminer de façon naturelle jusqu'au cortex. Cela pourrait

désorganiser la structure rétinienne et le système visuel immature et même interférer avec d'autres systèmes sensoriels tels que l'audition (Lickliter, 2000).

Graven a étudié les besoins du système visuel à partir de 38 semaines d'APM et en a fait une synthèse (Graven, 2004). Après 38-40 semaines d'APM, le système visuel est activé par la lumière et requiert une expérience visuelle pour continuer son développement.

Pour un développement visuel normal, un enfant au-delà de 40 semaines d'APM a besoin de lumière sur les objets et non directement sur lui, d'une stimulation visuelle focalisée, d'attention visuelle, de changement, de mouvement et de couleurs un peu plus tardivement, au-delà de 2 à 3 mois. Le visage maternel semblerait prendre une place importante. Une exposition visuelle anormale peut interférer avec le bon développement des cellules horizontales et amacrines et ainsi avec leur rôle dans le système visuel. L'impact d'une exposition lumineuse atypique lors du développement de la rétine semble toucher à sa bonne fonctionnalité plus qu'à la structure même de la rétine (Graven, 2004). Graven, cependant ne s'est pas intéressé à l'impact de l'expérience visuelle à des âges plus précoces, avant le terme de la grossesse.

Ce développement anatomique et fonctionnel permet au fœtus et au nouveau-né de réagir à l'environnement visuel.

II.4.2. Réactivité du fœtus et du nouveau-né

II.4.2.1. Réactivité du fœtus

La réactivité fœtale à différents stimuli sensoriels a été résumée (Granier-Deferre and Busnel, 2011). Plusieurs études ont montré que, dans des conditions expérimentales la lumière extra utérine serait suffisante pour activer la rétine fœtale. Les données sont parfois contradictoires, du fait des différentes procédures d'étude utilisées et probablement par l'absence de prise en compte du stade de veille sommeil du fœtus. Une réactivité était présente

principalement en sommeil actif et en veille active et de façon moindre en sommeil calme (Kiuchi et al., 2000).

Les premières explorations de la réactivité du fœtus aux stimulations lumineuses ont été conduites par Polishuk dans les années 1970. Cette équipe a montré l'existence de mouvements fœtaux après stimulation lumineuse dès 26 SA (Polishuk et al., 1975). Une accélération du rythme cardiaque fœtal suite à une stimulation lumineuse a été retrouvée après 38 SA (Peleg and Goldman, 1980) avec une réactivité plus accrue avec l'avancée en âge gestationnel (Tatsumura, 1991). La magnéto encéphalographie fœtale a confirmé plus tard une perception visuelle *in utero* suite à des stimulations lumineuses intenses à 8800 lux dans le spectre chromatique rouge (Eswaran et al., 2002). Plus récemment, la question de l'existence d'une activation corticale secondaire à des stimulations visuelles s'est posée. Une étude en IRM fonctionnelle (IRMf) a montré l'existence d'une activation chez 5 des 8 fœtus observés à plus de 36 SA (Fulford et al., 2003).

Néanmoins, la réactivité du fœtus aux variations lumineuses « naturelles » essentiellement constituées par les différences de luminosité de l'environnement extérieur modulées par le climat, les saisons, le style de vie et les activités des mères n'a pas été explorée.

En résumé, il existe *in utero* une vision rudimentaire permettant une réactivité du fœtus aux stimulations visuelles expérimentales et à haute intensité.

II.4.2.2. Réactivité des nouveau-nés prématurés et à terme

Les données concernant la réactivité des nouveau-nés à terme à une modification de leur environnement visuel sont pauvres, la littérature s'intéressant préférentiellement aux âges gestationnels inférieurs.

Des réponses périphériques, rétiniennes (ERG) ont été enregistrées dès 29 SA (Ricci B, 1983) et de façon plus large à partir de 34 SA (Kriss and Russell-Eggitt, 1992). Des réponses

plus centrales, électrophysiologiques, ont été observées à partir de 24 SA (Taylor et al., 1987), même s'il n'existe qu'un seul pic négatif avec une longue latence à ce stade. Le profil de réponse se complexifiera avec l'avancée en âge gestationnel. Des réponses comportementales à des tests précis d'oculomotricité ont été recherchées dans la population des nouveau-nés prématurés et à terme.

Nous envisageons par la suite la mise en place de ces compétences de motricité oculaire puis spécifiquement leurs réactivités aux variations d'intensité lumineuse et aux variations de couleur.

II.4.2.2.1. Réponses oculomotrices

Les études de Dubowitz et Ricci (Ricci et al., 2008b, 2008a) se basent sur la pratique d'une batterie de tests visuels simples à différents âges gestationnels et comparativement au nouveau-né né à terme.

La mobilité oculaire spontanée conjointe et la fixation d'une cible d'une façon binoculaire sont des capacités qui ne semblaient être acquises de façon homogène qu'au terme de 31-33 semaines d'APM. On notait néanmoins des épisodes de nystagmus (mouvements oscillatoires involontaires et saccadés) et de strabisme (défaut de vision lié à une perte du parallélisme de l'axe visuel des yeux) un peu plus fréquents dans les âges gestationnels les plus bas. Cette caractéristique semblait disparaître au fur et à mesure de l'avancée de l'âge gestationnel.

Les capacités à fixer une cible noire et blanche semblaient être présentes dès 31-33 semaines d'APM, avec une vision instable dans les âges plus précoces. Le suivi horizontal de cette cible était acquis précocement, tout comme le suivi vertical (90 % de réussite chez les 31-33 semaines d'APM). Lorsque la cible se déplaçait en arc de cercle, le suivi ne semblait cependant s'acquérir que vers 33 semaines d'APM, voire plus tard. L'expérience post natale

semblait jouer un rôle potentialisateur des acquis pour le suivi vertical et le suivi en arc de cercle ; ceci a été suggéré par le fait que d'anciens prématurés réussissaient mieux ces tests comparativement à des nouveau-nés à terme testés au même âge gestationnel (Ricci et al., 2008a, 2008b).

La perception du contraste de couleur (cible de couleur) semblait nécessiter des connexions cortico-sous corticales plus matures. Le taux d'échec chez les grands prématurés était très élevé. Cette capacité de perception du contraste en couleur ne semblait présente, indépendamment de l'âge de naissance, que vers 40 semaines d'APM.

Le dernier aspect testé était l'attention à distance. On testait ici jusqu'à quelle distance le nouveau-né pouvait fixer une cible. La distance de 30 cm semblait acquise depuis 31-33 semaines d'APM et restait similaire chez le nouveau-né à terme.

II.4.2.2.2. Réactivité aux stimulations d'intensités lumineuses différentes

Les variations de luminosité modifient le comportement du nouveau-né. Prechtl indique que la réactivité des nouveau-nés prématurés aux stimulations lumineuses était plus importante dans les stades d'éveil calme que dans les stades de sommeil (Prechtl, 1974).

Une diminution de la luminosité produisait une ouverture immédiate des paupières de l'enfant avec poursuite de cette ouverture si la luminosité est maintenue à un seuil bas (Robinson et al., 1989). La diminution prolongée du niveau de luminosité permettait d'augmenter la stabilité respiratoire de l'enfant, de diminuer les fréquences cardiaque et respiratoire, l'agitation motrice et la tension artérielle (Shiroiwa et al., 1986).

Une détection de variations d'intensité élevée (plus de 1000 lux) est présente chez le grand prématuré. Elle est attestée par la présence de variation physiologique constatée dans deux études différentes. L'étude de 27 nouveau-nés âgés de 2 à 56 jours soit 26 à 37 semaines d'APM a montré qu'une variation du seuil de luminosité de 54 à 1076 lux produit une

diminution de la saturation en oxygène, d'autant plus que le nouveau-né a un âge gestationnel précoce et qu'il est soumis à des stimulations simultanées dans d'autres modalités sensorielles (Shogan and Schumann, 1993). Une autre étude sur 8 prématurés âgés de 29 à 31 semaines d'APM a démontré qu'une augmentation importante de la luminosité produit une augmentation de la FC (Ozawa et al., 2010).

II.4.2.2.3. Réactivité aux stimulations de couleurs différentes

Les principales études cherchant à identifier le début de la mise en place de la perception des couleurs se sont intéressées au nouveau-né à terme et sont comportementales. Banks en a fait un relevé (Banks and Bennett, 1988). L'ensemble des résultats est en accord avec une vision trichromatique clairement établie à 3 mois. Celle-ci apparaît comme probable à 2 mois (Adams et al., 1994; Banks and Bennett, 1988) mais il n'existe que des rudiments de discrimination chromatique avant cet âge. Vers l'âge de quatre semaines certains auteurs ont décrit une réactivité pour les longueurs d'onde plus élevées (rouge). Adams a étudié 36 nouveau-nés à terme. Ils présentaient à terme une capacité à discriminer le rouge d'un fond achromatique dans 74 % des cas, 14 % pour le bleu, 36 % pour le vert et 25 % pour le jaune. L'étude à un mois (n=34) a confirmé la plus grande facilité à discriminer le rouge par rapport aux autres couleurs (Adams et al., 1994).

La discrimination des couleurs entre elles a également fait l'objet de publication. Les sujets âgés d'un mois ont montré des signes de discrimination du rouge (650 nm) par rapport au vert (545 nm). Mais, ils ne distinguaient aucune d'entre elles de la couleur jaune (585 nm). À 2 mois, les nourrissons discriminaient le vert du jaune. Mais c'est seulement à 3 mois, qu'ils semblaient discriminer le rouge du jaune (Adams and Courage, 1995).

La naissance prématurée (6 semaines en avance) permettrait une accélération de la mise en place de la fonction visuelle avec une discrimination chromatique plus performante au même âge corrigé que celle d'un nouveau-né à terme (Bosworth and Dobkins, 2009).

Les réponses des nouveau-nés prématurés à des variations d'intensité lumineuse ou de couleur n'ont été évaluées qu'à travers leurs réactivités comportementales et physiologiques et n'ont jamais portées sur les variations spontanées en milieu écologique de soins. Par ailleurs, les capacités d'intégration corticale de ces variations spontanées n'ont pas été évaluées chez le nouveau-né prématuré alors même qu'il existe des preuves d'intégration corticale d'une stimulation visuelle à partir de 30 SA mesurable en rVEP (Gross J et al., 1989 ; Harding et al., 1989) et plus tard en IRMf (Erberich et al., 2003).

Par ailleurs, les stimulations exogènes pourraient avoir une répercussion sur le développement visuel comme le suggère les différences de compétences sur certaines fonctions visuelles entre les nouveau-nés à terme et les nouveau-nés prématurés arrivés au terme corrigé. L'ensemble de ces constatations rend nécessaire la poursuite de travaux de recherche pour optimiser les connaissances sur :

- Le développement de la sensibilité visuelle du nouveau-né grand prématuré aux variations d'intensité lumineuse et de couleur de son environnement
- L'impact de l'expérience post natale atypique sur le développement de ces capacités.

Ces données sont essentielles pour améliorer l'environnement visuel du nouveau-né prématuré à l'hôpital et ainsi soutenir son développement neurosensoriel.

III. Objectifs généraux et méthodologie principale

Ce travail de recherche avait pour objectif global d'évaluer les capacités de perception visuelle du nouveau-né grand prématuré et son profil évolutif jusqu'à l'âge du terme normal de la grossesse.

Les objectifs spécifiques des différentes études ont été :

- De décrire et d'analyser les modifications de l'environnement lumineux du nouveau-né grand prématuré au sein de son incubateur.
- De déterminer ses capacités de détection des variations lumineuses dans son environnement hospitalier.
- D'identifier les indicateurs les plus pertinents et les principaux déterminants de sa réactivité : amplitude de variation lumineuse, condition de luminosité ambiante préexistante, caractéristiques inhérentes aux patients (âge gestationnel ou de vie, poids, sexe,...).
- D'évaluer l'impact des stimulations lumineuses sur son bien être physiologique et comportemental.
- D'évaluer la maturation post natale du système visuel du nouveau-né grand prématuré.
- D'évaluer l'impact de l'expérience post-natale sur les réponses des nouveau-nés prématurés comparativement, à niveau de maturation égale, à une cohorte de nouveau-nés nés à terme.

La réactivité des nouveau-nés a été évaluée par l'analyse :

- de leurs réponses physiologiques : variations des fréquences cardiaque et respiratoire, saturation systémique et saturation régionale en oxygène.
- de leurs réponses comportementales : modifications de stade de veille / sommeil et du score NFCS secondaires aux variations de l'environnement lumineux.
- des données d'activation cérébrale par l'étude des variations d'oxyhémoglobine et de désoxyhémoglobine acquises par NIRS multi canal.

Dans une première partie, nous avons effectué une étude observationnelle qui a permis d'évaluer en situation écologique les variations lumineuses auxquelles était soumis de manière usuelle le nouveau-né prématuré dans les services de soins. La réactivité des nouveau-nés prématurés a été explorée à la fois sur des critères comportementaux et physiologiques.

Cette première partie s'est prolongée par une seconde étude visant à évaluer de façon plus précise la réactivité des nouveau-nés prématurés à des stimuli visuels calibrés. Une évaluation comportementale, physiologique et des données d'intégration corticale ont été recueillies à différents âges post-menstruels et ces données ont été comparées à celles issues d'une cohorte de nouveau-né à terme.

IV. Etude 1

L'objectif spécifique de cette étude était d'évaluer l'impact des variations de l'environnement lumineux sur le bien-être physiologique (étude 1a) et comportemental (étude1b) du nouveau-né grand prématuré et d'évaluer les seuils de détection des variations de l'environnement lumineux.

Cette étude s'est déroulée à l'hôpital de Hautepierre du CHU de Strasbourg dans les services de réanimation néonatale et de soins intensifs – Pédiatrie- pôle médico-chirurgical de pédiatrie entre avril 2008 et juillet 2009.

IV.1. Population d'étude

Nous avons étudié une cohorte de 27 nouveau-nés grands prématurés (naissance \leq 32 SA).

IV.1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Tout enfant né avant 32 SA et hospitalisé dans les services de soins sus nommés étaient éligibles à l'étude.

Ont été exclus de l'étude, les enfants présentant des anomalies congénitales majeures, une hémorragie intra ventriculaire $>$ grade II selon la classification de Papile et / ou présentant des anomalies du parenchyme cérébral (leucomalacie périventriculaire), une rétinopathie de stade $>$ 2. De même ont été exclus les enfants ayant bénéficié de thérapeutiques analgésiques / sédatives durant les 48 heures précédant la période d'étude.

IV.1.2. Caractéristiques de la population étudiée

Sur l'ensemble de la population, 17 étaient des garçons. La médiane de l'âge gestationnel à la naissance étaient de 28 SA [extrêmes : 26 - 31] avec un poids médian de 1160 [631 - 1560] grammes. Les enfants avaient, au moment de l'étude, 17 [4 - 50] jours soit un âge

médian au moment de l'inclusion de 31 [29 - 34] semaines d'APM.

En accord avec les courbes de références d'Audipog (Mamelle et al., 1996), 7 nouveau-nés étaient considérés comme hypotrophes (poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile) et 20 étaient considérés comme normotrophes (poids de naissance \geq au 10^{ème} percentile).

Le soutien respiratoire au moment de l'observation était une aide ventilatoire non invasive de type CPAP nasale pour 8 enfants, une aide ventilatoire invasive pour 9. Dix nouveau-nés ne nécessitaient pas de support ventilatoire.

Aucune anomalie sévère au fond d'œil, examen de dépistage systématique de la rétinopathie du prématuré, n'a été détectée dans notre population, confirmant les critères d'inclusion.

IV.2. Méthode

IV.2.1. Conditions environnementales et recueil des données

IV.2.1.1. Installation

Tous les nouveau-nés étaient installés dans un incubateur de type « Draeger SC incubators » (Draeger Medical, Lübeck, Germany). Les enfants étaient en décubitus dorsal ou latéral. Des soins de développement « de base » étaient prodigués durant l'étude correspondant à la pratique habituelle dans nos services. Cela incluait des mesures générales de diminution des stimuli environnementaux (bruit, lumière) et l'installation du nouveau-né dans des contours constitués de linge afin de maintenir le positionnement physiologique et le confort du nouveau-né prématuré : la tête placée en couronne et le corps soutenu par un linge enveloppant « en hamac » permettant une liberté de mouvements.

IV.2.1.2. Contrainte environnementale

Les chambres de réanimation néonatale permettaient d'accueillir 2 à 4 incubateurs, celles des soins intensifs 3. La lumière naturelle pénétrait par des fenêtres qui recouvraient un

pan de mur. Sur celles-ci étaient fixés des stores extérieurs de type vénitien permettant de moduler la lumière incidente. Des volets pouvaient être abaissés ou ouverts. Les incubateurs étaient disposés parallèlement aux fenêtres.

La lumière artificielle était constituée d'un plafonnier situé au centre de la pièce dépourvu de variateur d'intensité. Par ailleurs, auprès de chaque incubateur se trouvait une lampe individuelle dont l'orientation pouvait être ajustée.

IV.2.2. Données recueillies

IV.2.2.1. Données environnementales

Les variations de l'environnement lumineux étaient enregistrées grâce à un luxmètre (Digital light meter RS180-7133, RS Components, Northants, UK) placé dans le sens du regard du nouveau-né à la hauteur de ses yeux (*Figure 12 a et b*). Une distance de 5 à 10 cm entre les yeux et le luxmètre a été respectée. La luminosité a été mesurée en lux. Une valeur a été enregistrée toutes les 2 secondes. Une mesure du niveau sonore au sein de l'incubateur a été effectuée en continu par l'intermédiaire d'un sonomètre (MS6701-PRO Digital sound level meter, Mastech, Pittsburgh, PA USA) et d'un microphone (*Figure 12c*).

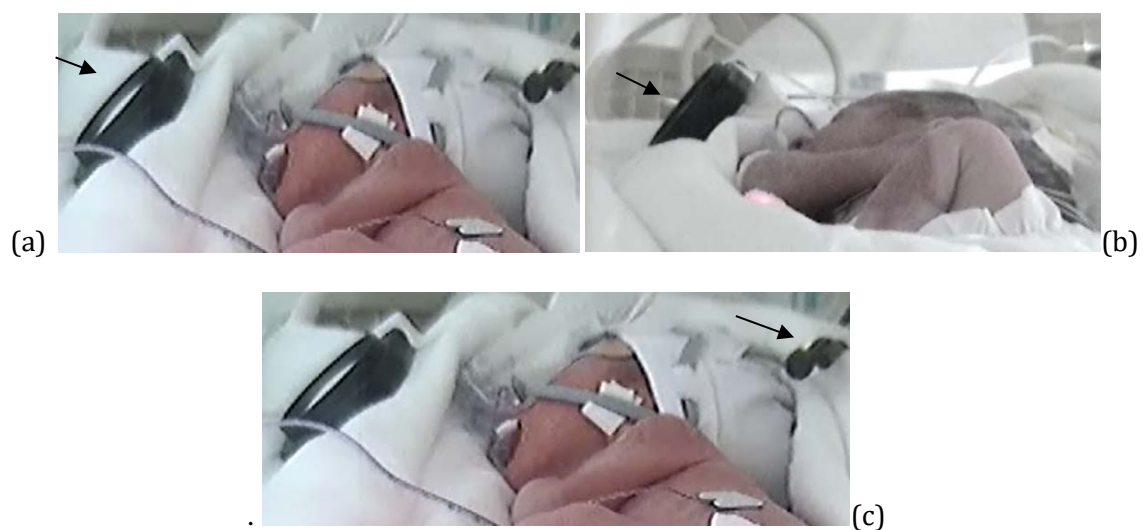


Figure 12 : Recueil des données environnementales (Etude 1)

a et b : flèche montrant le luxmètre dans le sens du regard de l'enfant
c : flèche montrant le sonomètre

IV.2.2.2. Données comportementales

Deux caméras, placées en dehors de l'incubateur, enregistraient en continu les données comportementales de l'enfant. Une première caméra centrée sur le visage permettait de mettre en évidence les mouvements de la face. Une seconde placée au pied de l'incubateur permettait de définir la source des variations de lumière et la motricité générale comme le montre la *Figure 13*.



Figure 13 : Recueil des données vidéos (Etude 1)

IV.2.2.3. Données physiologiques

La FC, la FR et la SaO₂ étaient recueillies directement au niveau du scope de surveillance de l'enfant par l'intermédiaire d'un logiciel adapté (*Dataplore CMS, ixellence GmbH Wildau, Germany*).

Une mesure de la saturation cérébrale régionale en oxygène (rSO₂) était réalisée à l'aide de la Spectrométrie dans le proche Infra-Rouge (Near Infra Red Spectroscopy (NIRS)). L'appareil INVOS™ Cerebral Oximeters (*INVOS 4100, Somanetics-Covidien, Paris, France*),

déjà utilisé chez le nouveau-né, permettait cette mesure en NIRS grâce à un petit capteur cutané facilement placé sur le front du nouveau-né, sans contraintes pour lui (*Figure 14*).



Figure 14 : Positionnement du capteur de NIRS

IV.2.3. Modalités de recueil des données

La période d'étude était identique pour chaque nouveau-né et s'est déroulée sur une durée de 10 heures. Durant la 1^{ère} moitié de l'enregistrement, chaque incubateur était recouvert par un couvre-couveuse, et durant l'autre moitié par un simple drap.

Toutes ces données étaient recueillies de façon concomitante sur une unité informatique centrale permettant une datation horaire précise et ainsi leur analyse sur une échelle temporelle unique identique pour tous les paramètres. Le nombre et la nature des évènements étaient marqués (sonnerie d'alarmes, ouverture des hublots ou portes de l'incubateur, interventions directes auprès de l'enfant, modifications des paramètres de ventilation et/ou d'oxygénation, retrait du couvre-couveuse). Ces marquages permettaient de relever les actions ou incidents pouvant modifier les paramètres physiologiques de l'enfant ou donner lieu à une réaction.

IV.2.4. Identification de la période d'étude

IV.2.4.1. Etude 1a

Après recueil des différentes données physiologiques sur une même échelle temporelle, les données ont été moyennées par intervalle de 5 secondes.

Toutes les périodes où une modification de l'environnement lumineux de plus de 10 lux ont été identifiées. Ces évènements ont été ensuite analysés séparément. La durée et la vitesse du niveau d'éclairement pouvant varier d'un évènement à l'autre, nous avons retenu comme début de la stimulation le moment de la variation maximale de luminosité qui a été appelée pic lumineux (PL). Toute modification de l'environnement lumineux dans la minute suivant le PL a été exclue car considérée comme faisant partie du même évènement.

Pour ne conserver que les variations des paramètres physiologiques secondaires aux seules variations du niveau lumineux, une lecture manuelle des données et un visionnage des enregistrements vidéo sont effectués. L'analyse vidéo a permis d'enlever les périodes de contact direct avec l'enfant (soins de l'enfant, ...) ou son entourage (ouverture de l'incubateur,...). L'identification de l'état comportemental du nouveau-né dans la période précédant le PL a été effectuée par un opérateur spécifiquement formé et a permis d'exclure toutes les stimulations se produisant lorsque l'enfant présentait un stade > 3 selon Prechtl. Toutes les variations environnementales se surajoutant à la variation de l'ambiance lumineuse (les périodes où une variation sonore concomitante de plus de 5 dB était identifiée, modifications du support ventilatoire, mouvements du nouveau-né, mauvaise réceptivité des données, ...) ont été retirées de l'analyse finale.

La période d'étude des évènements retenus s'est étendue de - 20 secondes (période basale) à + 50 secondes autour du PL retenu. Les changements de l'ambiance lumineuse ont été analysés ensemble puis en sous-groupe :

- Selon l'intensité de la variation : variation de ≥ 50 lux *versus* 10 à 50 lux

- Selon la condition initiale : protection de l'incubateur par un couvre couveuse opaque (protection lumineuse haute : PLH) et par un drap simple (protection lumineuse modérée : PLM)

IV.2.4.2. Etude 1b

Pour cette partie de l'étude ayant consisté à l'étude des réveils de l'enfant, seules les périodes où l'enfant présentait un stade ≤ 2 selon Prechtl avant le PL ont été retenues. Pour les périodes retenues, afin de maintenir l'aveugle sur les modifications de luminosité, le point de départ fixé pour débiter l'identification de l'état comportemental par les opérateurs a été placé deux secondes après le début du pic lumineux. L'état comportemental du nouveau-né a été évalué selon la classification de Prechtl toutes les 10 secondes pendant 40 secondes.

Les périodes post PL ont été appariées à des périodes témoins dont le nombre était similaire au nombre total d'événements par condition et par nouveau-né. Ces périodes permettaient d'évaluer les changements spontanés de stade veille/sommeil. Ces périodes témoins se situaient dans un intervalle de +/- 2 minutes autour du PL. Seules ont été retenues les périodes témoins où l'enfant dormait au début de la séquence vidéo ce qui a conduit à l'analyse initiale d'un nombre supérieur de période témoin.

Ces analyses ont été réalisées par deux opérateurs différents ayant bénéficié d'une formation spécifique. Elles ont été faites en aveugle de la nature des stimulations.

Les changements comportementaux suite aux variations de l'ambiance lumineuse ont été comparés à ceux « spontanés » (période contrôle) d'une façon globale puis analysées en sous-groupe :

- Selon l'intensité de la variation : ≥ 50 lux *versus* 10 à 50 lux
- Selon la condition initiale : PLH *versus* PLM
- Selon le stade de sommeil préalable.

IV.2.5. Analyse statistique

IV.2.5.1. Etude 1a

Les données de la période basale ont été comparées aux valeurs post PL (une valeur par 5 secondes) pour chaque paramètre physiologique (ANOVA pour mesures répétées).

En cas d'absence de significativité et afin de limiter l'effet de la durée de la variation lumineuse, mais également d'une différence interindividuelle du profil de réponse, les données ont été regroupées en trois périodes post stimulation : période a (0-20 secondes), b (20-40 secondes) et c (40-50 secondes). La minimale et la maximale de ces trois périodes ont été comparées à la moyenne des 4 données basales.

Une analyse post hoc a été effectuée pour les résultats statistiquement significatifs grâce au test de Newman-Keuls. Une différence de $p < 0,05$ a été retenue pour valider la significativité.

IV.2.5.2. Etude 1b

Le pourcentage moyen de réveils (état de Precht ≥ 3) au cours des 40 secondes suivant les PL a été comparé à ceux survenant dans les périodes contrôles en utilisant le test de Wilcoxon pour tenir compte de la violation de la normalité fréquemment observée avec des pourcentages. Les proportions moyennes des réveils ont été comparées dans les sous-groupes de genre, d'âge postmenstruel et d'âge postnatal en utilisant le test U de Mann-Whitney.

IV.3. Ethique

Conformément à la loi en vigueur, l'étude a été validée par le comité éthique de Nancy en Avril 2008 et un consentement parental écrit a été recueilli préalablement à l'étude après information éclairée des parents.

IV.4. Résultats de l'étude 1a : Données physiologiques

Publication voir chapitre X : *Very preterm infants can detect small variations in light levels in incubators, Acta Paediatrica, 2015 (Zores et al., 2015).*

IV.4.1. Changement du niveau lumineux

L'intensité lumineuse moyenne était de 9 lux (+/- 9 lux) lorsque les moyens de protection mis en place au-dessus de l'incubateur étaient importants (PLH) et de 78 lux (+/-62 lux) dans les conditions de protection plus légère (PLM). Un total de 4313 évènements a été retrouvé. Seuls 332 PL étaient retenus pour analyse. Nous présentons les différents évènements exclus sur la *Figure 15*. La moyenne de PL par enfant était de 3 évènements +/-2 par heures en dehors de tout soin.

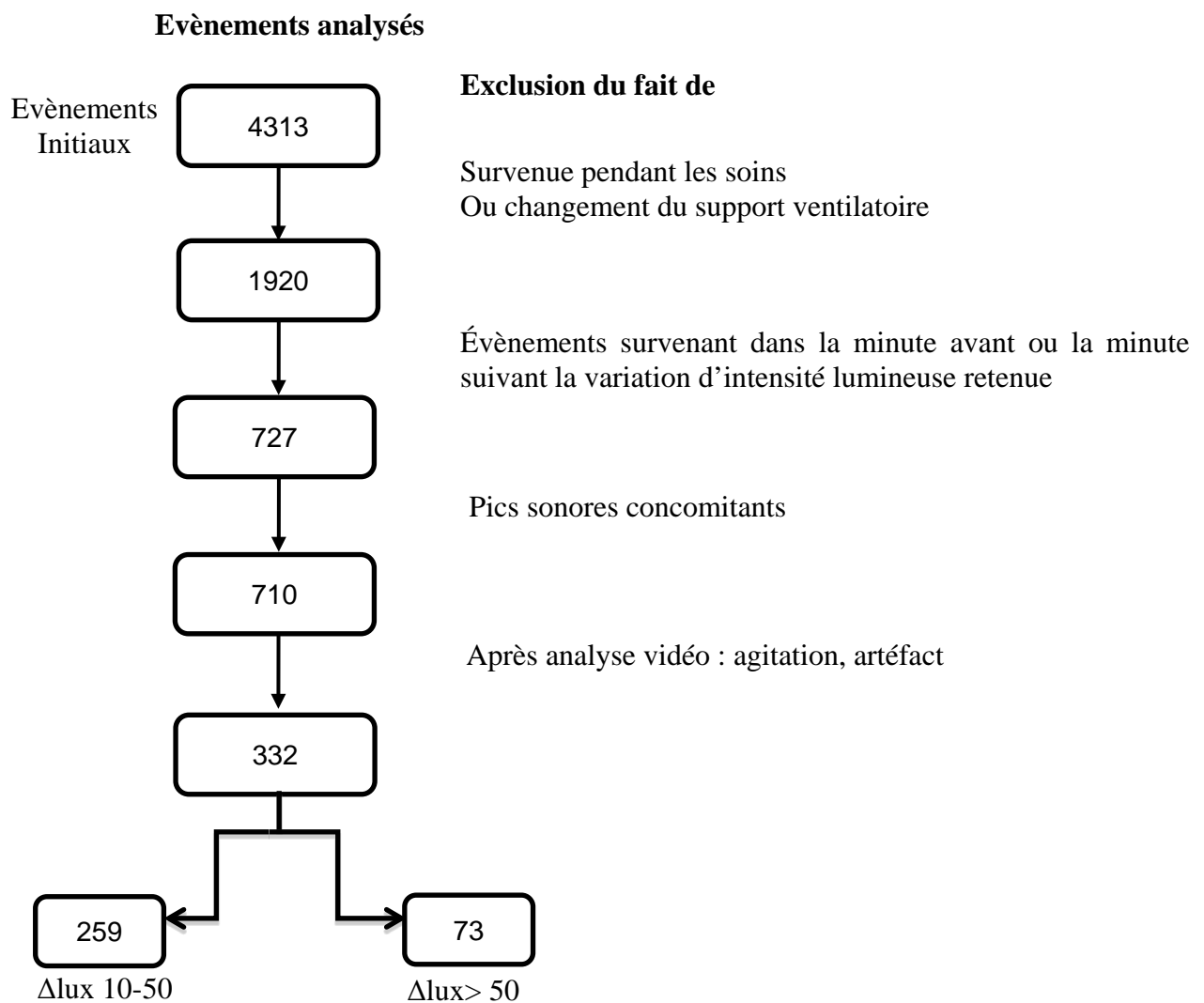


Figure 15 : Flow chart : sélection des variations lumineuses retenues (Etude 1)

Sur les 332 évènements retenus, 73 évènements étaient de plus de 50 lux et concernaient 19 nouveau-nés grands prématurés et 259 survenaient chez 24 enfants dans la fourchette 10-50 lux.

Dans la condition PLM, 117 évènements (chez 17 enfants) étaient relevés contre 215 dans la condition PLH (19 enfants).

L'augmentation moyenne de l'éclairage lumineux en fonction de ces différentes conditions est illustrée sur la *Figure 16*.

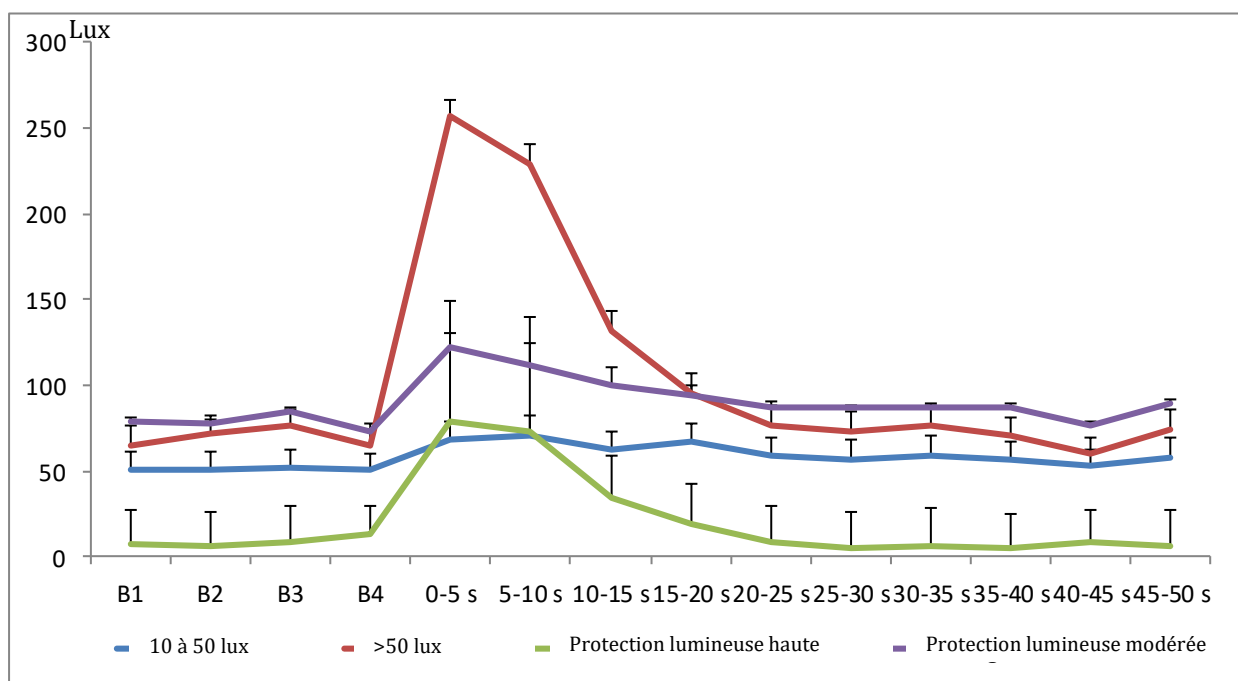


Figure 16 : Augmentation de l'éclairage lumineux moyen dans les différents sous-groupes

IV.4.2. Réponse physiologique après augmentation du niveau lumineux

L'analyse par ANOVA pour mesures répétées sur l'ensemble des périodes mettait en évidence une variation significative que pour un seul des paramètres étudiés : diminution de la FR après une augmentation de 10-50 lux ($p < 0,05$). Lorsqu'on a effectué l'analyse sur les 4 périodes (périodes basales et périodes a, b et c) on a observé une variation significative de différents paramètres (détails dans le *Tableau 1*).

Ainsi, on a constaté lors d'une augmentation de 10 à 50 lux :

- une absence de modification de la FC (*Figure 17*) et de la SaO₂.
- une diminution de la FR (*Figure 18*),
- une réponse biphasique de la rSO₂

Au contraire, lors d'une augmentation de plus de 50 lux, on a observé :

- une augmentation de la FC (*Figure 17*)
- une augmentation de la FR (*Figure 18*)
- une ascension de la rSO₂.

Les augmentations de plus de 100 lux, induisaient une diminution de la SaO₂ significative ($F_{(13, 286)}=1,81$; $p=0,04$) avec une diminution d'amplitude maximale de 1,5 % [extrême : -7,6% à + 0,5%].

Tableau 1 : Variation des paramètres physiologiques suivant l'intensité des PL

	10 to 50 lux			> 50 lux		
	Variation (ANOVA)	p (post hoc)	Variation Mediane maximum [extrême]	Variation (ANOVA)	p (post hoc)	Variation Mediane maximum [extrême]
FC (Btts/min)	NS	-	-	$\uparrow p = 0,01$	0,02 (a) 0,01 (b)	+ 3,8 [-2,6 ; +12,6]
FR (Cycles/min)	$\downarrow p < 0,01$	$< 0,01$ (a, b and c)	- 8,4 [-28,6 ; -0,4]	$\uparrow p < 0,01$	$< 0,01$ (a) $< 0,01$ (b)	+ 6,0 [-1,5 ; +26]
SaO ₂ (%)	NS	-	-	$\downarrow p = 0,08$	0,10 (a)	- 1,0 [-5,7 ; +0,5]
rSO ₂ (%)	$\uparrow p < 0,01$ $\downarrow p < 0,05$	$< 0,01$ (a) $< 0,05$ (c) $< 0,01$ (b) $< 0,05$ (c)	+ 0,5 [-0,3 ; +3,7] - 0,6 [-4,4 ; +0,9]	$\uparrow p < 0,05$	$< 0,05$ (a)	+ 1,1 [-0,5 ; +3,9]

La flèche indique le sens de la variation au sein de l'ANOVA
Période a (0-20 secondes), b (20-40 secondes) et c (40-50 secondes)

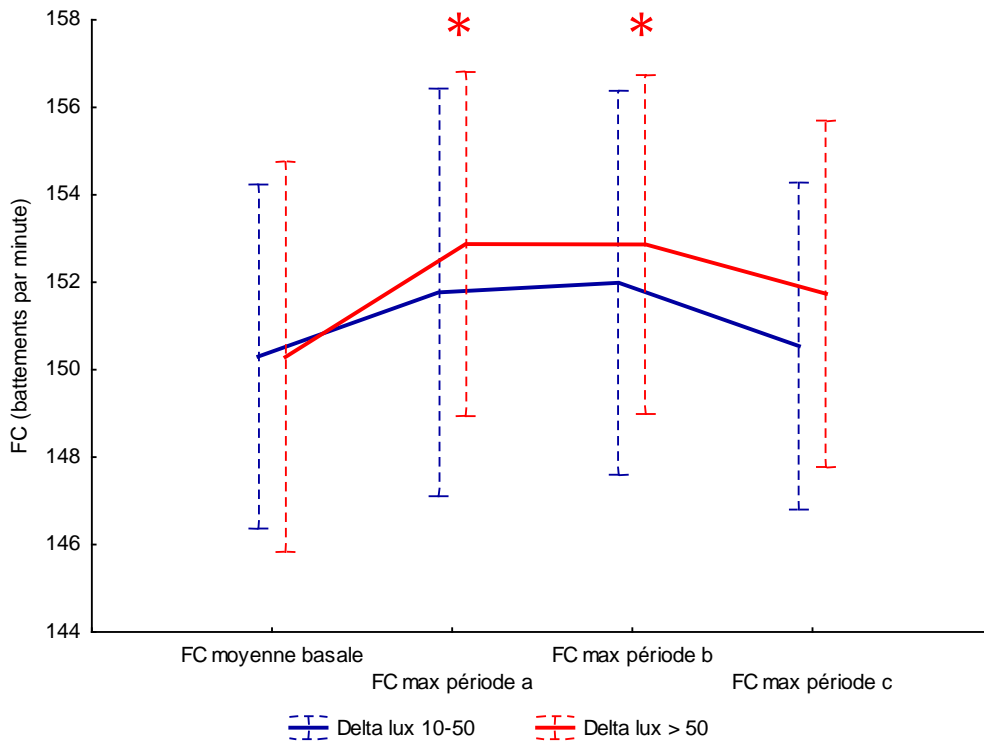


Figure 17: Variation de la fréquence cardiaque maximale suivant le PL

Période a (0-20 secondes), b (20-40 secondes) et c (40-50 secondes)

*Test post hoc $p < 0,05$ par rapport à la valeur basale

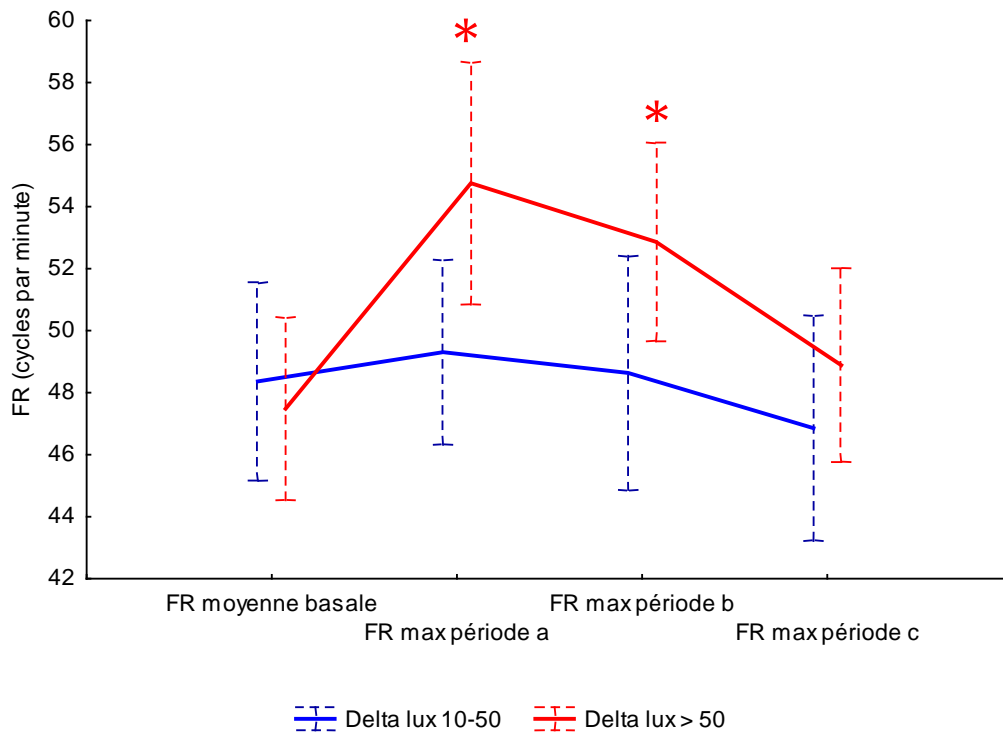


Figure 18 : Variation de la fréquence respiratoire maximale suivant le PL

Période a (0-20 secondes), b (20-40 secondes) et c (40-50 secondes)

*Test post hoc $p < 0,05$ par rapport à la valeur basale

IV.4.3. Principaux déterminants des réponses physiologiques

IV.4.3.1. Caractéristiques de la population

L'analyse du profil de réponse en fonction du sexe, de l'âge gestationnel (< 32 *versus* ≥ 32 SA), de l'âge postnatal (≤ 15 *versus* > 15 jours de vie), de la trophicité (normotrophes *vs* hypotrophes) et du type de ventilation n'a pas révélé de différence significative mis à part une diminution plus importante de la saturation cérébrale chez les nouveau-nés de moins de 32 SA et pour les variations de plus de 50 lux ($F_{(3, 42)} = 2,83$; $p = 0,049$).

IV.4.3.2. Caractéristiques environnementales

On a observé une diminution de la FC et une diminution de la saturation systémique et cérébrale uniquement en cas de protection avec un simple drap (PLM). Les résultats sont décrits dans le *Tableau 2*. Les variations de saturations systémique et cérébrale en fonction du niveau d'éclairement initial sont présentées sur les figures ci-dessous (*Figure 19* et la *Figure 20*).

Tableau 2: Variations physiologiques selon le niveau de protection de l'incubateur

	<i>PLH : Couvre couveuse épais</i>			<i>PLM : Drap simple</i>		
	Variation (ANOVA)	p post hoc	Mediane de la variation Maximale [extrêmes]	Variation (ANOVA)	p post hoc	Mediane de la variation Maximale [extrêmes]
FC (Btts/min)	NS	-	-	↑ $p = 0,02$	0,03	+ 3,0 [0 ; +13,0]
FR (Cycles/min)	↓ $p = 0,02$	-	- 4,5 [-26,0 ; +0,5]	↓ $p = 0,13$	-	- 5,6 [-28,0 ; +1,6]
SaO ₂ (%)	NS	-	-	↓ $p = 0,02$	-	- 0,6 [-5,7 ; +0,4]
rSO ₂ (%)	NS	-	-	↓ $p < 0,01$	< 0,01	- 1,2 [-6,4 ; +0,5]

La flèche indique le sens de la variation au sein de l'ANOVA

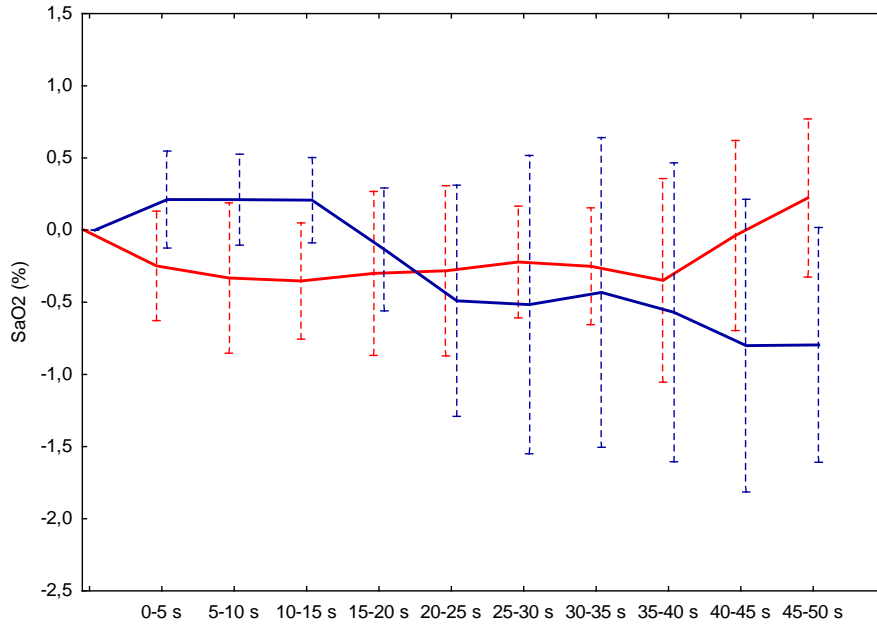


Figure 19: Variation de la saturation systémique en oxygène pour les PL de plus de 10 lux en fonction de la condition initiale

PLH : couvre couveuse opaque en rouge ; PLM : drap simple en bleu

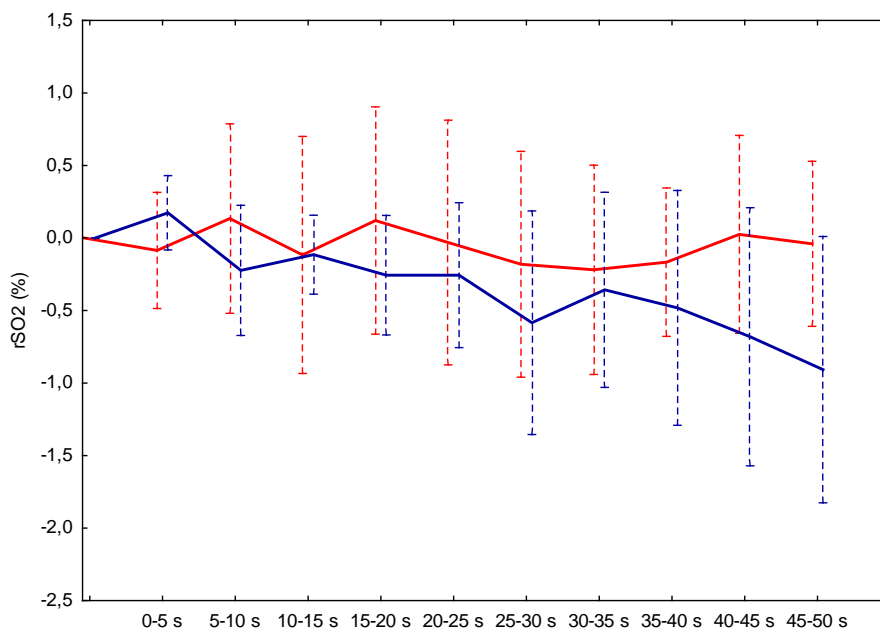


Figure 20 : Variation de la saturation cérébrale régionale en oxygène pour les PL de plus de 10 lux en fonction de la condition initiale

PLH : couvre couveuse opaque en rouge ; PLM : drap simple en bleu

IV.4.4. Synthèse des résultats

Les résultats de cette première étude ont montré que les nouveau-nés grands prématurés présentaient des réponses physiologiques à des variations isolées et faibles d'éclairage lumineux au sein de leur incubateur. Ils ont indiqué ainsi que les nouveau-nés grands prématurés étaient capables de détecter ces variations d'intensité lumineuse. On a constaté un impact certain de la variation de l'intensité lumineuse si celle-ci dépassait 50 lux. Celui-ci était moins marqué pour des variations de moins de 50 lux. Le niveau initial d'intensité lumineuse a semblé jouer le rôle le plus important pour déterminer la réactivité des nouveau-nés grands prématurés.

IV. 5. Résultats de l'étude 1 B : Données comportementales

Publication voir chapitre X : Observational study found that even small variations in light can wake up very preterm infants in a neonatal intensive care unit, Acta Paediatrica, février 2018 (Zores et al., 2018).

IV.5.1. Variations lumineuses retenues

Sur les 332 PL présentés dans l'étude précédente, seulement 275 PL ont été retenus pour celle-ci. Les périodes retenues pour cette sous partie étaient celles où un pic lumineux survenait lorsque l'enfant était en sommeil calme ou agité. De plus, si l'angle de vue de la caméra ne permettait pas, lors de l'enregistrement vidéo, d'identifier de façon certaine l'état comportemental dans les 40 secondes suivant l'événement, le PL était exclu. Le nombre d'événements sélectionnés et leur répartition selon les deux conditions, l'intensité de changement de lumière et le nombre d'évènement sont présentés dans le *Tableau 3*.

Tableau 3 : Nombre d'évènements ainsi que la moyenne par enfant au total et dans les différents sous-groupes

	PLM protection lumineuse modérée		PLH protection lumineuse haute		Total	
	Nb d'évènements (nb d'enfants concernés)	Moyenne par nouveau-né (+/-SD)	Nb d'évènements (nb d'enfants concernés)	Moyenne par nouveau-né (+/-SD)	Nb d'évènements (nb d'enfants concernés)	Moyenne par nouveau-né (+/-SD)
>50 lux	32 (n=11)	2,9 +/-2,1	20 (n=14)	2,0 +/-2,4	52 (n=17)	3,0 +/-2,5
< 50 lux	158 (n=18)	8,7 +/-8,3	65 (n=10)	4,6 +/-3,3	223 (n=23)	9,6 +/-7,7
Total = control	190 (n=18)	10,5 +/-9,5	85 (n=15)	5,7 +/-4,6	275 (n=24)	11,4 +/-9,2

IV.5.2. Concordance de cotation

Les deux observateurs étaient en accord pour 522 des 550 (95 %) périodes (260 /275 PL et 262/275 des périodes contrôles). Pour les 28 évènements présentant des différences de cotation, une troisième personne formée à l'étude du comportement des nouveau-nés a également évalué le comportement à partir de l'enregistrement vidéo et a permis de définir l'état comportemental retenu pour analyse.

IV.5.3. Réveils observés dans toutes les périodes analysées

Le réveil a été défini comme une modification de l'état comportemental dans la période d'étude avec un stade selon Prechtl ≥ 3 . Le tableau montre la distribution globale des changements d'état veille/sommeil pour toutes les périodes analysées (Périodes après PL et périodes contrôles) selon la classification de Prechtl : l'éveil (stades 3 et 4) ; l'agitation ou pleurs (stade 5) et le total d'éveil (stades de 3 à 5) pour tous les événements.

Tableau 4: Distribution globale de changement de stade de veille/sommeil pour toutes les périodes.

Changement de stade dans les 40 sec suivant PL ou période contrôle		Reste endormi Stade 1 et/ou 2	Transition vers un stade 3 ou 4	Transition vers un stade 5	Total des réveils
PLH	PL n = 85	77 (90,6%)	4 (4,7%)	4 (4,7%)	8 (9,4%)
	Contrôle n =85	80 (94,1%)	2 (2,4%)	3 (3,5%)	5 (5,9%)
PLM	PL n = 190	149 (78,5%)	8 (4,2%)	33 (17,3%)	41 (21,5%)
	Contrôle n =190	170 (89,5%)	7 (3,7%)	136 (6,8%)	20 (10,5%)
> 50 lux	n=52	41 (78,9%)	3 (5,8%)	8 (15,4%)	11 (21,2%)
< 50 lux	n= 223	185 (83,0%)	9 (4,0%)	29 (13,0%)	38 (17,0%)
Total	n = 275	226 (82,2%)	12 (4,4%)	37 (13,4%)	49 (17,8%)
Control	n =275	250 (90,9%)	9 (3,3%)	16 (5,8%)	25 (9,1%)

Un total de 99 PL a été observé lorsque les enfants étaient en stade 2 de sommeil (84 en PLM et 15 en condition PLH). Un réveil a été identifié dans 22/99 événements (22,9%), 19/84 en PLM (22,6%) et 3/15 en PLH (20,0%)

Un total de 176 PL a été observé en sommeil calme (stade1). 106 en PLM et 70 en PLH. Un réveil a été identifié dans 27/176 événements (27,0 %), 22/106 en PLM (20,7%) et 5/70 en PLH (7,1%).

IV.5.4. Pourcentage moyen de réveils

La proportion moyenne d'éveil par nouveau-nés après changements de niveau lumineux a été de 16,3% (IC à 95% 7,8 à 24,9%). Ces éveils correspondaient majoritairement à des pleurs (stade 5) : 12,1% (IC 95% 5,1 à 19,1%), le changement vers un stade 3 ou 4 (éveil) était moins fréquent : 4,3% (IC 95% 1,4 à 7,0%).

Un réveil s'était produit dans 11% (IC 95% 1,8 à 20,2%) des périodes contrôles étudiées avec la répartition suivante : changement vers un stade 3 et 4 : 6,3% (IC 95% 2,4 à 15,1%) et changement vers un stade 5 : 4,7% (IC 95% 0,6 à 8,9%).

La différence entre les proportions moyennes d'éveil pendant les périodes contrôles et après changements de niveau lumineux a été de 5,3% (IC 95 % 0 à 16,5%) et était significative ($Z = 2,20$, $p = 0,03$). Cela était particulièrement présent pour les changements des stades 1-2 au stade 5 : 7,4% (IC 95% 2,1 à 12,7%) ($Z = 2,83$; $p = 0,005$).

La *Figure 21* montre les pourcentages moyens des éveils ou de la persistance du sommeil pour l'ensemble des périodes étudiées (après PL et contrôles).

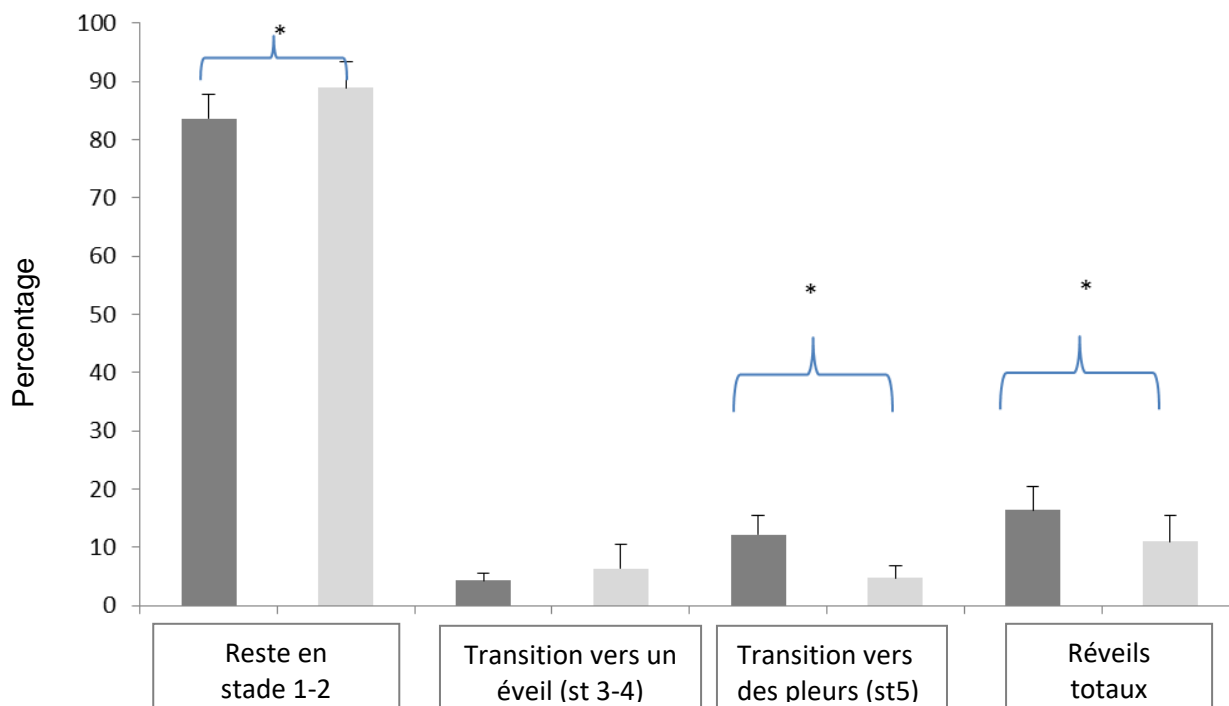


Figure 21 : Pourcentage moyen de réveils dans la période d'observation de 40 secondes

Période contrôlée (gris clair) et suivant une variation d'intensité lumineuse (gris foncé)

Les barres verticales représentent le standard errors * $p < 0,05$ (Wilcoxon signed rank test for dependant variable)

Le stade de sommeil préalable à la variation de lumière n'avait pas influencé le pourcentage d'éveil. Les proportions d'éveil après la variation du niveau lumineux lorsque le nouveau-né était un sommeil calme était de 16,5% (IC 95% ; 5,3 à 27,8%) et en sommeil actif était de 20,8% (IC 95% ; 7,4 à 34%), différence non significative (test de Wilcoxon).

IV.5.5. Déterminants principaux des réveils après pics lumineux

IV.5.5.1. Intensités des variations lumineuses

Le taux de réveils après PL de 10 à 50 lux et ≥ 50 lux n'était pas significativement différent ($Z = 0,39$, $p = 0,69$).

IV.5.5.2. Niveau de protection lumineuse initial

IV.5.5.2.1. PLM : protection de la couveuse par un drap simple.

Pour tous les évènements, indépendamment du nombre d'occurrences chez un même sujet, un éveil a été constaté dans 41 sur 190 (21,6%) des PL comparativement à 20 sur 190 (10,5%) dans les périodes contrôles.

Après moyennage par nouveau-né, l'incidence des réveils après PL a été significativement plus élevée que dans les périodes contrôles : 25,6% (IC 95% 9,2 à 42,0%) vs 6,7% (IC à 95% 0,9 à 10,6%) ($Z = 2,60$; $p = 0,01$).

IV.5.5.2.2. PLH : protection de la couveuse par un couvre couveuse épais

Si l'on considère l'ensemble des périodes étudiées, indépendamment du nombre d'occurrence chez un même enfant, un réveil a été observé dans 8 des 85 PL contre 5 sur 85 dans les périodes contrôle. Après moyennage par nouveau-né, l'incidence des réveils après PL a été de 9,1% (IC 95% 2,9 à 15,4%) et n'a pas été significativement plus élevée que dans les périodes contrôles.

IV.5.5.2.3. Comparaison des moyens de protection

La proportion d'éveil constatée n'a pas été significativement différente dans ces deux conditions ($Z = 1,14$; $p = 0,14$).

IV.5.5.3. Caractéristique de la population

Il n'y avait aucun effet significatif du sexe, de l'âge corrigé ou du nombre de jours de vie sur la réactivité des nouveau-nés suite à une modification de leur environnement lumineux (test U de Mann-Whitney, $p > 0,05$ pour toutes les comparaisons entre les sous-groupes).

IV.5.6. Estimation de l'impact quotidien des pics lumineux sur le sommeil

Dans cette étude, nous avons observé 275 PL pour l'ensemble des nouveau-nés sur 10 heures qui survenaient lors du sommeil du nouveau-né. Un total de 49 PL avait conduit à l'éveil de l'enfant (17,8%).

Rapporté à l'échelle d'une journée, cela représentait en dehors de tout soin et pour une stimulation lumineuse isolée, une moyenne de 4,7 éveils par jour par nouveau-né.

IV.5.7. Synthèse des résultats

Au total, ces résultats avaient indiqué qu'une variation modérée de l'environnement lumineux peut-être une source significative de réveil pour le nouveau-né prématuré. Ces données ont attesté de la réactivité de l'enfant à ces variations. Le principal déterminant de cette réactivité a semblé être le niveau de protection lumineuse qui a influencé le niveau de luminosité basale dans l'incubateur.

IV.6. Discussion

Dans cette première étude nous avons évalué la sensibilité visuelle des nouveau-nés grands prématurés aux variations de l'éclairage lumineux dans leur environnement « écologique » de proximité. Cette évaluation a reposé sur l'examen systématique et minutieux de leur réactivité physiologique et comportementale à ces variations de leur environnement.

Cette étude représente une tentative de réponse à des questions non résolues concernant les réactivités de ces nouveau-nés à leur environnement dans une gamme d'intensité lumineuse incluse dans les recommandations actuelles de l'AAP.

Nos résultats procurent des données inédites sur les habilités perceptives visuelles des nouveau-nés prématurés et indiquent que :

- Les nouveau-nés grands prématurés peuvent détecter des faibles variations lumineuses au sein de leur incubateur. Cette donnée est attestée par leur réactivité physiologique (notamment des variations de leur FR) et comportementale (modification de stade de vigilance selon Prechtl). Les variations des paramètres physiologiques sont des indicateurs pertinents et sensibles de leur réactivité.
- L'évaluation non invasive par NIRS des variations d'oxygénation cérébrale est un complément intéressant mais cette donnée ne renseigne pas sur les capacités d'intégration corticale des stimulations lumineuses. Elle mérite d'être explorée de façon plus précise.
- Ces stimulations peuvent altérer le bien être des nouveau-nés (perturbation du sommeil de l'enfant).
- Il semble exister une réactivité plus importante lorsque les intensités lumineuses dépassent un certain seuil (en valeur absolue) comme l'atteste une réactivité plus importante lorsque les moyens de protection extérieure sont les plus faibles (couveuse recouverte d'un drap simple).
- L'intensité lumineuse préexistante semble être un déterminant plus important pour la réactivité des nouveau-nés que les caractéristiques liées au sujet lui-même (âge de vie, âge corrigé,...). Pourtant la question de l'impact de la maturation (âge gestationnel ou post-menstruel) et de la durée de l'expérience post-natale sur la sensibilité visuelle du nouveau-né grand prématuré mérite d'être adressée plus précisément.

Malgré les bénéfices de l'approche écologique observationnelle, celle-ci ne permet pas d'examiner plus en détail la réactivité particulière aux intensités lumineuses. Par ailleurs, elle permet difficilement d'appréhender l'évolution dans le temps des performances visuelles des mêmes enfants alors que leur maturation mériterait d'être précisée. De même, cette approche observationnelle ne nous a permis d'évaluer ni les capacités d'intégration corticale des stimuli lumineux ni l'impact d'une exposition visuelle atypique sur les capacités visuelles à l'équivalent du terme de la grossesse.

L'ensemble de ces limites nous a amené à poursuivre nos investigations par une approche expérimentale. Cette dernière est nécessaire pour confirmer les résultats observés et explorer plus avant les questions soulevées par l'étude 1.

V. Etude 2

Cette étude a fait l'objet d'un projet de recherche déposé aux HUS portant sur la « maturation du système visuel du nouveau-né grand prématuré : de la sensibilité visuelle à la multisensorialité (N IDRCB : 2015-A000753-46 ; PRI 2015 HUS n° 6123).

Les objectifs de l'étude 2a ont été :

- De vérifier la constance des réponses physiologiques, comportementales et hémodynamiques cérébrales aux stimulations visuelles.
- D'évaluer la capacité de détection par le nouveau-né des stimulations de différentes intensités et d'évaluer leur capacité de discrimination.
- D'évaluer le degré de maturation / ontogénie du système visuel au long de la progression en âge post-natal à différents âges post menstuels (32, 36 et 40 semaines d'APM).

Les objectifs de l'étude 2b ont été :

- D'évaluer l'impact d'une naissance prématurée et de l'exposition visuelle atypique sur la mise en place du système visuel chez les nouveau-nés prématurés à 40 semaines d'APM et les nouveau-nés à terme.
- D'évaluer l'impact d'une exposition postnatale précoce sur la sensibilité et le traitement des signaux visuels de couleur en comparant à maturation égale la réactivité à des stimuli colorés dans la population prématurée et à terme.

Les moyens d'étude généraux des réponses à des stimulations visuelles calibrées ont été :

- Une analyse des profils de réponses de chaque variable physiologique (fréquences cardiaque et respiratoire et saturation systémique en oxygène) et la comparaison de leurs valeurs entre la période basale et les périodes per et post-stimulation

- Une étude des réponses comportementales appréciée par les variations du score NFCS (Neonatal Facial Coding System) entre la période pré et post stimulation.
- Une étude des variations d'oxyhémoglobine et de désoxyhémoglobine au cours des différentes périodes, selon la théorie du couplage neuro-vasculaire, pouvant témoigner d'une activation corticale dans les régions cérébrales d'intérêt pour la vision : augmentation de l'oxyhémoglobine et diminution concomitante de la désoxyhémoglobine dans un territoire donné.

Cette étude s'est déroulée à l'hôpital de Hautepierre du CHU de Strasbourg Réanimation et médecine du nouveau-né- Pédiatrie2- pôle médico-chirurgical de pédiatrie entre septembre 2016 et juin 2017.

V.1. Population d'étude

V.1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les sujets répondants aux critères d'inclusion suivants ont été éligibles pour l'étude : les nouveau-nés grands prématurés d'Age Gestationnel inférieur à 33 SA, hospitalisés dans le service de Pédiatrie 2 de l'Hôpital de Hautepierre ou les nouveau-nés à terme séjournant dans la maternité de Hautepierre, avec un consentement obtenu des deux parents, ou des titulaires de l'autorité parentale.

Les critères de non inclusion suivants ont été retenus : malformations connues, lésions cérébrales à l'échographie cérébrale (hémorragies intra-ventriculaires de grade III ou IV de la classification de Papile, leucomalacies périventriculaires), état clinique instable, rétinopathie de stade > à 2 ou touchant la zone 1, existence d'antécédents familiaux d'anomalie de la vision des couleurs.

Les critères de sortie d'étude suivants ont été retenus : retrait du consentement parental, décision de l'investigateur sur l'instabilité clinique ou la découverte secondaire d'une anomalie.

V.1.2. Caractéristiques de la population

L'ensemble des caractéristiques de la population est détaillée dans le *Tableau 5*.

Tableau 5: Caractéristiques de la population d'étude

	Nouveau-nés à terme n = 25	Nouveau-nés prématurés n =27		
Corticoïdes anténataux	0	n = 23 dont 16 cures complètes		
Mode d'accouchement				
Voie basse	n = 22		n = 6	
Césarienne	n = 3		n = 21	
Poids (g) médiane [extrêmes]	3180 [2610 - 4190]	1107 [795 - 1572]		
PC (cm) médiane [extrêmes]	34 [32 - 38]	25,5 [22.4 - 30]		
Age médian en semaines [extrêmes]	39 [36 - 41]	28 [26 - 33]		
Apgar 1 min médiane [extrêmes]	10 [6 - 10]	5,5 [0 - 10]		
Apgar 5 min médiane [extrêmes]	10 [10 - 10]	9 [5 - 10]		
Rétinopathie stade 1-2 (n)	0	3		
Anomalie ETF HIV stade 1 ou 2 (n)	0	2		
Au moment de la visite				
	Nouveau-né à terme n = 25	40 SA n =21	36 SA n =23	32 SA n =21
Sexe (garçon/fille)	8/17	12/9	11/12	9/12
Age post-menstruel (semaines) médiane [extrêmes]	40 [36 - 42]	39 [39 - 42]	36 [35 - 36]	32 [32 - 33]
Poids (g) médiane [extrêmes]	3160 [2495 - 3730]	2845 [1680 - 3150]	1970 [1415 - 2720]	1356 [1040 - 1858]
PC (cm) médiane [extrêmes]	34 [32 - 38]	33,5 [31 - 36]	31 [30 - 33]	26 [19 - 28]

V.2. Matériel et méthodes

V.2.1. Recueil des données démographiques

Les données démographiques ont été anonymisées au sein d'un eCRF et hébergées dans une base de données sécurisée [CLEANWEB®] commercialisée par Télémedecine Technologies S.A.S.

V.2.2. Planification des enregistrements

Afin de déterminer s'il existe une maturation progressive de la réactivité aux stimuli nous avons enregistré les nouveau-nés prématurés à trois périodes distinctes : 32 semaines d'APM +/-1 semaine, 36 semaines d'APM +/-1 semaine, 40 semaines d'APM +/-1 semaine. Les nouveau-nés à terme n'ont été évalués qu'une seule fois lors de leur séjour en maternité (40 semaines d'APM +/- 1 semaine).

V.2.3. Installation de l'enfant

Le nouveau-né était installé dans une chambre individuelle au sein de l'unité, spécifiquement réservée à la recherche, afin d'assurer la reproductibilité de l'environnement entre les différentes sessions. L'éclairage lumineux initial a été mesuré à chaque début d'enregistrement. Il a été ajusté (augmentation/diminution de l'intensité du plafonnier, ajustement de la fermeture des volets, ...) afin d'être à 70 lux.

Le nouveau-né était installé en berceau ou en incubateur ouvert chauffant en fonction de ses besoins thermiques. L'installation en décubitus dorsal était privilégiée avec la tête maintenue dans l'axe du corps par un lange placé en couronne. Leur corps était soutenu par un lange enveloppant « en hamac » permettant une flexion spontanée des membres dont les mouvements restent libres mais contenus dans un « cocon ». Une attention toute particulière a été portée au confort du nouveau-né. Il a été placé sous sa tête une poche à eau ainsi qu'un coussin à bille afin qu'il ne ressente pas d'inconfort lié aux optodes notamment occipitales (*Figure 22*).



a



b



c

Figure 22 a, b, c : Installation du nouveau-né

V.2.4. Stimulations

V.2.4.1. Présentation

Les stimulations ont été présentées de façon standardisée et dans un ordre aléatoire pour une durée de 5 secondes et chez un enfant en état de sommeil calme (stade 1) ou agité (stade 2) sans mouvements oculaires rapides. L'enregistrement a eu lieu à distance d'un repas et d'une période de soins.

V.2.4.2. Source

Les stimuli lumineux ont été présentés par l'intermédiaire d'un panneau lumineux (voir *Figure 23*) confectionné par l'ingénierie du CNRS et situé à 50 cm de l'enfant. Les leds employés ont été de référence OSRAM LRTB GFTG ® et CLM1B-BKW-CTBUB453 ®. L'intensité a été calibrée grâce à un luxmètre de référence TESTO 540 ®. Le matériel utilisé a respecté les normes d'hygiène en vigueur.



Figure 23 : Source de lumière : stimulus rouge

V.2.4.3. Choix et nature des stimulations

V.2.4.3.1. Etude 2 a : Détection et discrimination des intensités lumineuses

Nous avons d'abord choisi des stimulations par une lumière blanche (CIE 1931 1/3,1/3) (*diagramme en annexe IX.1. Données sur les caractéristiques de la lumière*). Des niveaux d'intensité équivalents à ceux identifiés dans l'étude 1 comme réactogènes (Zores et al., 2015) sont utilisés dans cette seconde étude. L'intensité 100 lux a été choisie car c'est celle qui a entraîné une réponse physiologique dans l'ensemble des paramètres physiologiques étudiés. L'intensité à 300 lux a été conservée car correspondant à la moyenne des intensités de plus de

50 lux testées dans notre première étude. Ces intensités respectent les seuils recommandés par l'AAP.

En cas de réponse comportementale visible au moment de l'enregistrement empêchant le recueil de données d'activation cérébrale satisfaisant, la stimulation a été répétée après un intervalle libre et après endormissement du nouveau-né pour un maximum de 3 fois. L'intervalle entre deux stimulations dépendait de la réaction de l'enfant et a été au minimum de 90 secondes.

Une intensité plus basse a été ajoutée et choisie arbitrairement pour correspondre aux données de la première étude situées dans l'intervalle 10 à 50 lux. Une troisième stimulation en lumière blanche a donc été délivrée à 34 lux au-dessus du niveau ambiant.

V.2.4.3.2. Etude 2 b : Perception chromatique

Nous avons choisi la couleur rouge de longueur d'onde 630 nm CIE 1931 (x0,72 ; y0,27) car il s'agit de la lumière dont la longueur d'onde est la mieux transmise à travers la paroi utérine (10 % de transmission in utéro). Ensuite, nous y avons associé la couleur bleue de longueur d'onde 465 nm CIE 1931 (x0,14 ; y0,02 ; z 0,82) pour sa pertinence écologique dans les services de soins de néonatalogie puisqu'il s'agit de la longueur d'onde permettant la dégradation de la bilirubine utilisée par les lampes de photothérapie. La lumière verte de 528 nm CIE 1931 (1/3,1/3) a été retenue car cette longueur d'onde permet la stimulation du dernier type de cellule à cône.

Les différentes couleurs n'étant pas perçues par l'œil humain d'une manière identique à un seuil d'intensité physique équivalent, nous avons pratiqué une calibration basée sur une première évaluation par des adultes afin de définir le seuil lumineux à délivrer aux nouveau-nés. Cette étude est détaillée en annexe (IX. *Etude sur la cohorte d'adulte*). Cette stratégie a déjà été utilisée par d'autres auteurs qui ont extrapolé à l'enfant les luminances perçues par des

adultes (Bosworth and Dobkins, 2009; Bosworth et al., 2013; Dobkins and Teller, 1996; Teller and Palmer, 1996).

Ainsi, les lumières dans les différents spectres chromatiques ont été calibrées de façon à apparaître isoluminantes par rapport à la couleur de référence blanc à 100 lux sur la base de l'évaluation par un panel d'adultes. La lumière rouge a ainsi été délivrée à une intensité de 36 lux, le bleu à une intensité de 34 lux et le vert à une intensité de 90 lux.

V.2.5. Recueil et analyse des données

Les données physiologiques, comportementales et hémodynamiques cérébrales du nouveau-né ont été recueillies de façon concomitante par deux unités informatiques avec un horodatage simultané des données qui a permis leur analyse ultérieure sur une échelle temporelle unique identique pour tous les paramètres.

V.2.5.1 Recueil, traitement et analyse des données physiologiques

V.2.5.1.1. Recueil

La FR, la FC et la SaO₂ ont été recueillies directement au niveau du scope de surveillance de l'enfant (*Figure 24*) en utilisant un logiciel spécifique (RECAM ®, Lyon, France) compatible avec les moniteurs Philips utilisés dans notre service. Ce logiciel a permis l'enregistrement d'une donnée par seconde pour les différents paramètres physiologiques étudiés. Ce logiciel permet un marquage automatisé du début de la stimulation afin de définir la période d'intérêt. Il a été amélioré pour permettre la correction d'un éventuel décalage temporel inhérent au scope.

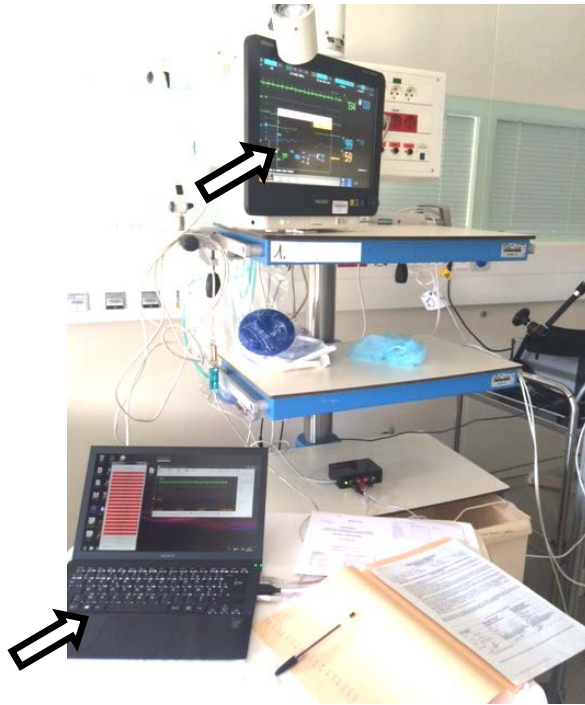


Figure 24 : Photo durant un enregistrement montrant l'acquisition des données physiologiques

V.2.5.1.2. Analyse et traitement

Pour l'analyse des données physiologiques, nous avons retenu une période de 20 secondes précédant la stimulation à 60 secondes après. Un logiciel spécifique a été conçu afin de moyenniser les données par 5 secondes.

Pour s'affranchir des variations possibles sur la période basale et favoriser la compréhension graphique, nous avons moyenné entre elles les 4 données de la période basale pour chaque session après s'être assuré que celles-ci ne présentaient pas de variations significatives entre elles. Cette valeur a été appelée « basale ».

a. Etude 2a

Pour chaque stimulation, dans chaque groupe de population (32, 36, 40 semaines d'APM et nouveau-nés à terme), le profil de réponse depuis cette valeur « basale » et dans les 12 données post stimulation (une donnée par 5 secondes) sur une durée de 60 secondes a été évalué par

ANOVA pour mesures répétées pour attester d'une capacité de détection du signal. De plus, pour tenir compte d'éventuels profils de réponses individuels, les données ont été regroupées sur trois périodes post stimulation : période a (0-20 secondes), b (20-40 secondes) et c (40-60 secondes). La minimale et la maximale de ces trois périodes ont été comparées à la valeur basale par ANOVA pour mesures répétées. Une analyse post hoc a été effectuée pour localiser les réponses significatives par rapport à la basale par un test de Newman-Keuls. Afin d'évaluer une différence de réactivité dans les groupes différents d'enfants et selon la nature de la stimulation, nous avons aussi comparé les profils de courbes de réponses selon l'âge gestationnel et la stimulation délivrée.

b. Etude 2b

Afin d'évaluer l'impact de l'expérience visuelle post natale sur les capacités de détection des nouveau-nés, à niveau de maturation égale, nous n'avons retenu pour cette partie que les nouveau-nés à terme et les prématurés à 40 semaines d'APM. Pour chaque stimulation (rouge, vert, bleu), nous avons évalué les profils de réponses cardiaques depuis la valeur « basale » jusqu'aux 12 données post stimulation par ANOVA pour mesures répétées. Nous avons comparé le profil de réponse entre les deux populations pour chaque stimulation.

V.2.5.2. Recueil, analyse et traitement des données comportementales

V.2.5.2.1. Recueil

Une caméra (Canon, legria FS200) a été centrée sur le visage de l'enfant afin d'analyser les mouvements faciaux et d'évaluer le comportement de l'enfant sur les périodes d'intérêt (voir *Figure 25*).



Figure 25 : Enregistrement vidéo des mouvements faciaux de l'enfant

V.2.5.2.2. Analyse et traitement

Une infirmière puéricultrice spécifiquement formée à l'analyse du comportement a visionné l'enregistrement vidéo *a posteriori* sur une période s'étendant de 10 secondes précédant la stimulation jusqu'à 60 secondes suivant le début de la stimulation. L'état comportemental des enfants a été défini toutes les 10 secondes : 1 évaluation pré stimulation et 6 post stimulations.

Le score NFCS (neonatal facial coding system) a été évalué durant cette période (Grunau et al., 1998). Il est basé sur l'existence (score =1) ou l'absence (score =0) de quatre paramètres (sourcils froncés, paupières serrées, sillon naso labial accentué, ouverture des lèvres). La somme de ces quatre paramètres a permis de donner le score final qui a donc été un chiffre entre 0 et 4. Le score maximal de NFCS sur la période de 60 secondes post stimulation a été retenu et a été comparé au score NFCS déterminé lors de l'évaluation avant la stimulation. Cette analyse n'a concerné que l'étude 2a.

V.2.5.2.3. Analyse statistique

L'impact des stimulations sur le comportement du nouveau-né (NFCS) a été évalué au moyen d'un test statistique T de Student comparant les scores NFCS entre la période

basale/témoin et la période post-stimulation. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée significative.

V.2.5.3. Recueil, traitement et analyse des données d'hémodynamique cérébrale

Nous avons mesuré les variations d'oxyhémoglobine et de désoxyhémoglobine par Spectrométrie dans le proche Infra-Rouge à l'aide de l'appareil NIRx (Medical Technologies, LLC) dans les zones cérébrales d'intérêt grâce à des petites optodes disposées à l'aide d'un bonnet spécifiquement conçu pour être adapté au périmètre crânien des enfants.

V.2.5.3.1. Positionnement des optodes et du bonnet

Le positionnement des optodes a été basé sur l'atlas de Kabdedon d'après la correspondance avec la classification EEG 10-20 (Klem et al., 1999) et les zones d'intérêt repérées en IRM (Kabdebon et al., 2014).

Chaque canal permet d'explorer l'activité d'une aire corticale donnée. Le canal est l'emplacement situé entre une optode émettrice (source) et une optode réceptrice (détecteur). Une distance interoptode de 2 à 4 cm est recommandée (Gervain et al., 2011). Pour tenir compte des variations de périmètre crânien liées à l'âge post natal des nouveau-nés on a retenu une distance interoptode de 2,5 cm pour les bonnets de 28 cm de périmètre, de 3,5 cm pour le bonnet de 36 cm, et de 3,0 cm pour les tailles intermédiaires.

Les régions d'intérêt étaient situées au niveau occipital, pariéto-occipital, temporal, frontal et préfrontal. A la suite, a été détaillée la localisation précise des optodes dans chaque région d'intérêt.

a. Optodes occipitales

Quatre positionnements correspondant à la localisation des aires visuelles primaires (analyse des signaux visuels) et des aires visuelles associatives (intégrations des informations visuelles) ont été choisis (Kabdebon et al., 2014; Kandel et al.2000; Rovati et al., 2007).

Nous avons exploré la région d'intérêt du gyrus occipital moyen et supérieur (n° 34 et 35 sur la *Figure 33*) par la mise en place de deux canaux nommés « Occipital I » :

- Le canal 8 (s6-d7) situé entre O1 et PO9 correspond à Occipital I gauche (O_IG).
- Le canal 12 (s8-d8) situé entre O2 et PO10 correspond à Occipital I droit (O_ID).

Pour l'exploration de la région d'intérêt correspondant à une partie du gyrus occipital moyen et inférieur (n° 34 et n° 33 sur la *Figure 33*) et la partie externe de la scissure calcarine (n° 38 sur la *Figure 33*), nous avons positionné les canaux nommés Occipital II :

- Le canal 9 (s7-d7) situé entre Oz et PO9 : occipital II gauche (O_{II}G).
- Le Canal 10 (s7-d8) situé entre Oz et PO10 : occipital II droit (O_{II}D).

Nous présentons la répartition des sources et des détecteurs sur la *Figure 26* et une photographie du placement des optodes un nouveau-né de 36 semaines d'APM sur la *Figure 27*.

.

Channels of interest



- S 48 = Source (48)
- D 32 = Detector (32)
- EEG (32)
- = Data ch. of interest

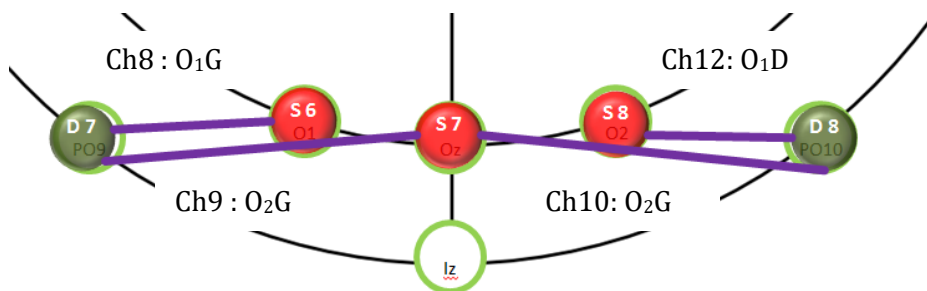
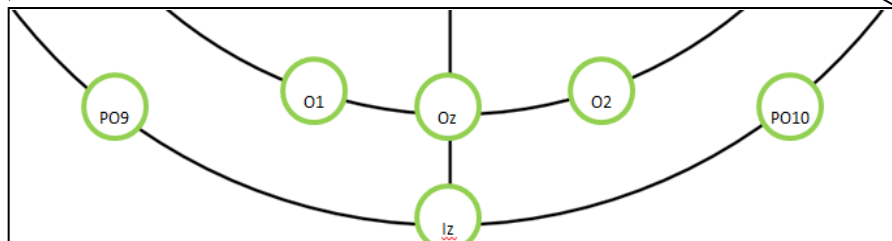
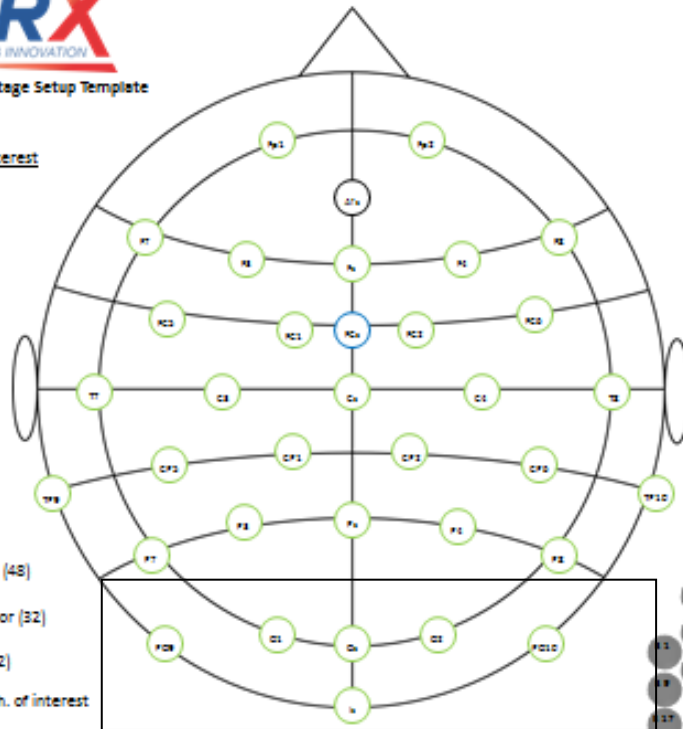
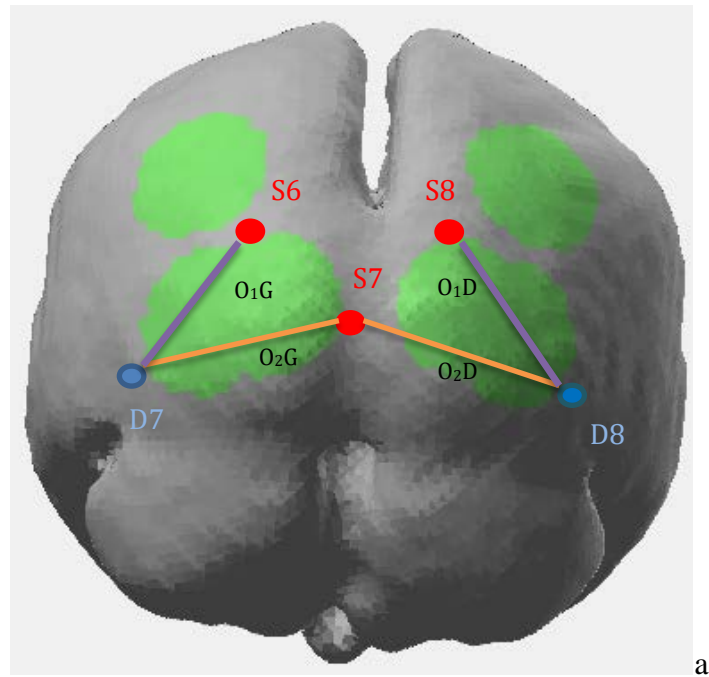


Figure 26 : Positionnement des optodes occipitales (montage)



b.

c.

Figure 27 : Représentations du positionnement des optodes occipitales au niveau cérébral (a) et sur un nouveau-né de 36 Semaines d'APM (b et c).

24a : en rouge, le positionnement des optodes « sources », et en bleu, positionnement des optodes « détecteurs »
 24c : en violet, positionnement du canal 8 (s6-d7) correspond à Occipital I gauche (O₁G) entre O₁ et P09 et en orange le canal 9 (s7-d7) à l'occipital II gauche (O₁₁G) entre Oz et P09.

b. Optodes pariéto-occipitales

Deux canaux correspondant à la localisation du cortex sensoriel associatifs permettant une assimilation et une intégration des messages sensoriels, ont été placés pour explorer la zone pariéto-occipitale (analyse des signaux visuels) et une partie des aires visuelles associatives (intégrations des informations visuelles).

Ainsi, les régions d'intérêt du gyrus angulaire et une partie du gyrus occipital moyen (n° 19 et 34 sur la *Figure 33*) sont explorés par les canaux nommés « Pariéto-occipital » :

- Le Canal 7 (s6-d5) situé entre O1 et P3 correspond au Pariéto occipital gauche (POG).
- Le Canal 11 (s8-d6) situé entre O2 et P2 correspond au Pariéto occipital droit (POD).

Nous présentons leur positionnement sur la *Figure 28* et la *Figure 29*.

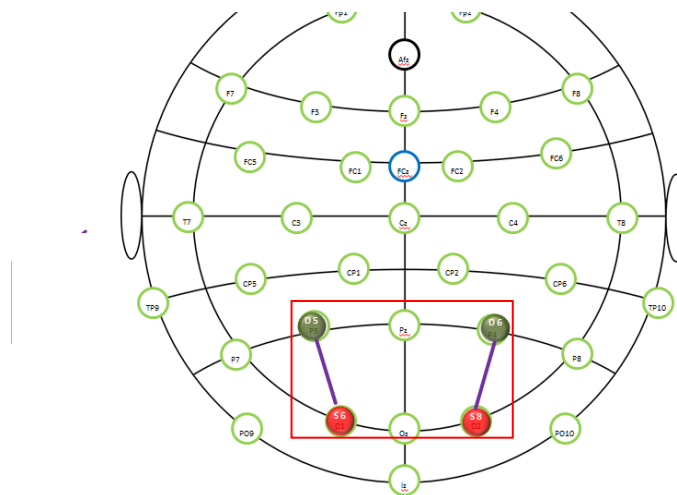


Figure 28 : Positionnement des optodes pariéto-occipitales (montage)

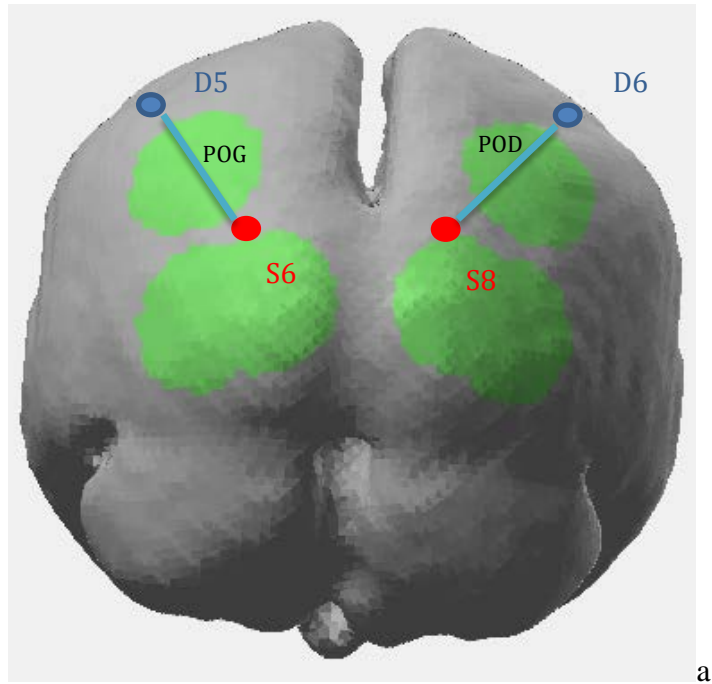


Figure 29 : Représentation du positionnement des optodes pariéto-occipales au niveau cérébral (a) et sur un nouveau-né de 36 Semaines d'APM (b)

a : en rouge, le positionnement des optodes « source » et en bleu, positionnement des optodes « détecteurs »
 b : en bleu, positionnement du canal 7 (s6-d5) Pariéto occipital gauche (POG) entre O1 et P3

c. Optodes temporales

Deux canaux correspondant à la localisation du cortex auditif ont été choisis permettant d'explorer ainsi la zone temporale (analyse des signaux auditifs). Ainsi, les régions d'intérêt du gyrus temporal moyen, d'une partie du gyrus temporal inférieur et supérieur (n° 24, 25 et 26 respectivement sur la *Figure 33*) sont explorées par les canaux nommés « Temporal »:

- Le Canal 6 (s5-d4) situé entre T8 et C4 : Temporal droit (TD)
- Le Canal 5 (s4-d3) situé entre T7 et C3 : Temporal gauche (TG)

Nous présentons leurs positionnements sur la *Figure 30* a et b

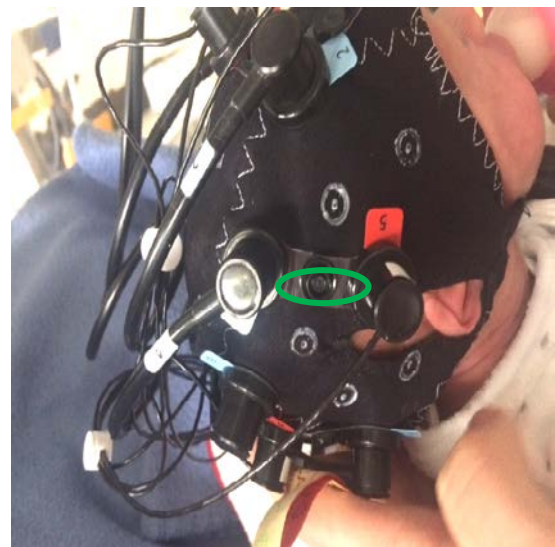
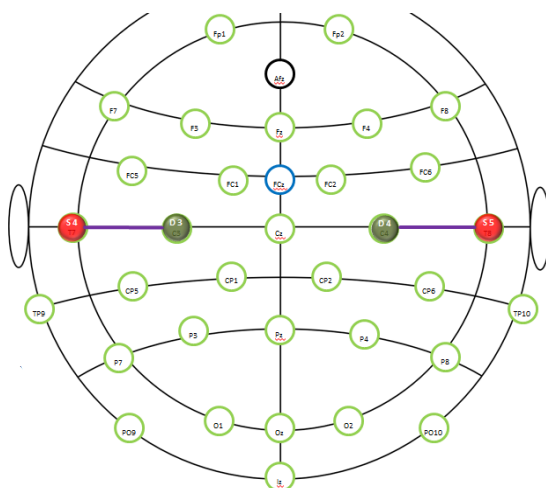


Figure 30 : Positionnement des optodes temporales : montage (a) et photographie (b)

30a : en rouge, le positionnement des optodes « source » et en bleu, positionnement des optodes « détecteurs »
30b : en vert, positionnement du canal 6 (s5-d4) Temporal droit (TD) entre T3 et C4

d. Optodes antérieures préfrontales et frontales

Quatre positionnements antérieurs ont été choisis pour explorer les aires cérébrales impliquées dans l'intégration de messages sensoriels plus complexes, et correspondants aux fonctions cognitives supérieures.

La région d'intérêt du gyrus frontal moyen (n° 5 sur la *Figure 33*) a été explorée par les canaux nommés « Frontal » :

- Le Canal 3 (s3-d1) situé entre Fz et F3 : Frontal gauche (FG)
- Le canal 4 (s3-d2) situé entre Fz et F4 : Frontal droit (FD).

Une seconde localisation, au niveau préfrontal, correspondant à la partie inférieure du gyrus frontal moyen, la partie antérieure du gyrus orbitaire moyen, inférieur et supérieur (n° 5, 13, 12, 14 respectivement sur la *Figure 33*) a été explorée par les canaux nommés « pré-Frontal »:

- Le canal 1 (s1-d1) situé entre Fp1 et F3 : PréFrontal gauche (pFG)
- Le canal 2 (s2-d2) situé entre Fp2 et F4 : PréFrontal droit (pFD)

Nous présentons la répartition des sources et des détecteurs sur la *Figure 31* et *Figure 32*.

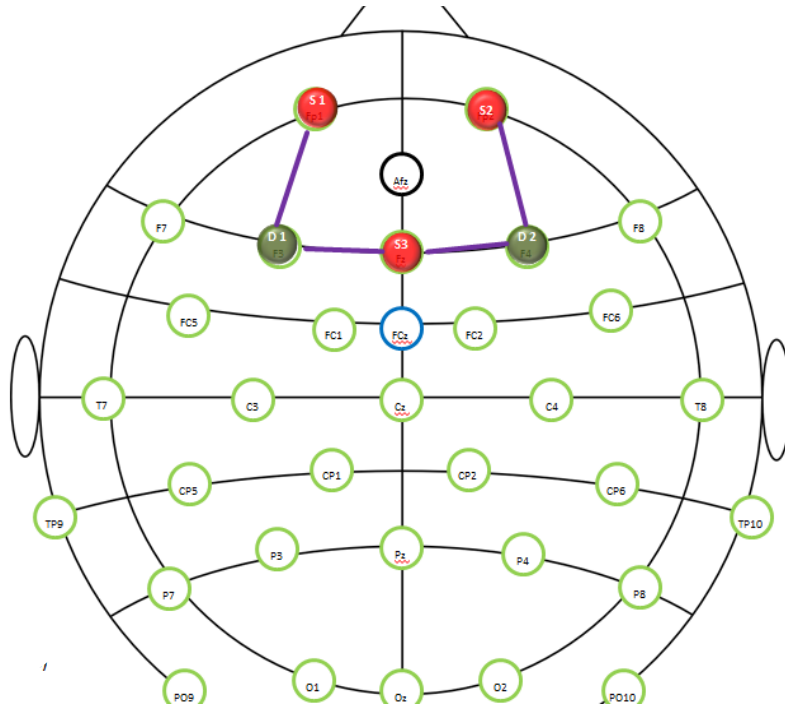
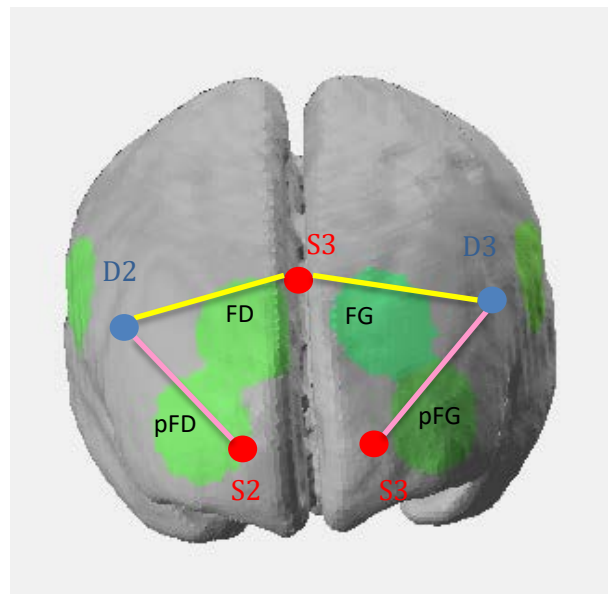


Figure 31 : Positionnement des optodes antérieures (montage)



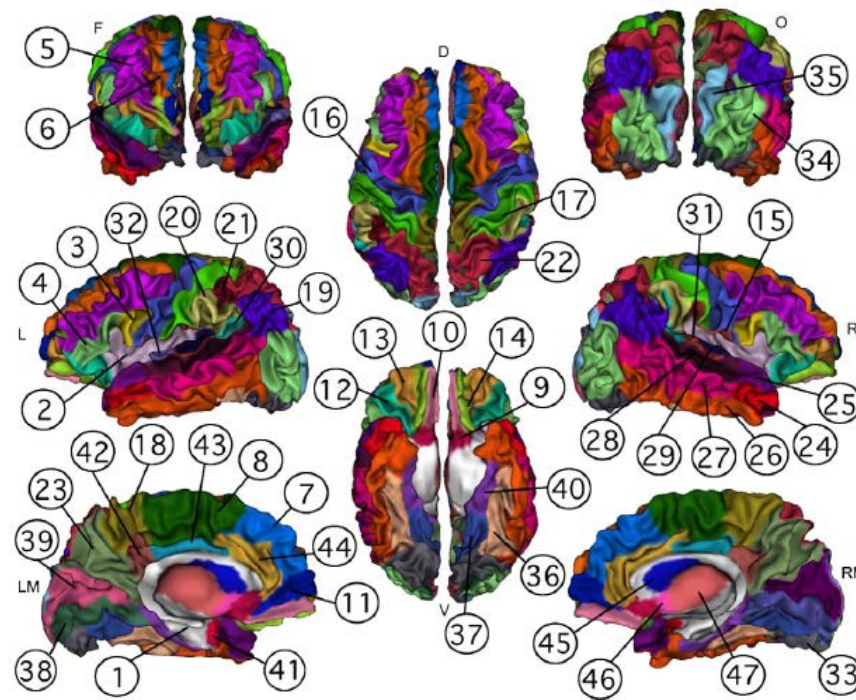
a



b

Figure 32 : Représentation du positionnement des optodes antérieures : photographie (a) et correspondance cérébrale (b)

32a : en rouge, le positionnement des optodes « sources », et en bleu, le positionnement des optodes « détecteurs »
 32b : en jaune, positionnement Canal 3 (s3-d1) correspond au frontal gauche (FG) entre Fz et F3 et en rose positionnement du canal 1 (s1-d1) nommé PréFrontal gauche (pFG) entre Fp1 et F3



Region	Label
Lateral ventricle and remaining tissues	1
Insula	2
Frontal	
Lateral surface	
Inferior frontal gyrus, opercular part	3
Inferior frontal gyrus, triangular part	4
Middle frontal gyrus	5
Superior frontal gyrus	6
Medial surface	
Medial superior frontal gyrus	7
Supplementary motor area	8
Orbital surface	
Olfactory bulb	9
Gyrus rectus	10
Orbitary frontal medial	11
Orbitary inferior frontal gyrus	12
Orbitary middle frontal gyrus	13
Orbitary superior frontal gyrus	14
Central	
Lateral surface	
Rolandic operculum	15
Precentral gyrus	16
Postcentral gyrus	17
Medial surface	
Paracentral lobule	18
Parietal	
Lateral surface	
Angular gyrus	19
Supramarginal gyrus	20
Inferior parietal gyrus	21
Superior parietal gyrus	22
Medial surface	
Precuneus	23
Temporal	
Middle temporal pole	24
Superior temporal pole	25
Inferior temporal gyrus	26
Middle temporal gyrus	27
Superior temporal gyrus	28
Heschl gyrus	29
Planum parietale	30
Planum temporale	31
Planum polare	32
Occipital	
Lateral surface	
Inferior occipital gyrus	33
Middle occipital gyrus	34
Superior occipital gyrus	35
Medial surface	
Fusiform gyrus	36
Lingual gyrus	37
Calcarine sulcus	38
Cuneus	39
Limbic	
Parahippocampal gyrus	40
Amygdala	41
Posterior cingulate gyrus	42
Middle cingulate gyrus	43
Anterior cingulate gyrus	44
Nuclei	
Putamen	45
Caudate	46
Thalamus	47

Figure 33 : Atlas cérébral. Différentes vues des aires anatomiques d'un cerveau humain d'enfant d'après Kabdebon (Kabdebon et al., 2014)

(d'en haut à en bas et de gauche à droite : frontal - latéral gauche - medial gauche ; dorsal - ventral ; occipital, latéral droite, médial droite)

e. Protection de la lumière extérieure

Afin de limiter les artefacts issus des modifications environnementales lumineuses, un bonnet opaque a été placé au-dessus des optodes pour chaque enregistrement (*Figure 34*).



Figure 34 : a et b Photographies de la mise en place du bonnet isolant

V.2.5.3.2. Recueil des données

Les données ont été recueillies sur un ordinateur permettant un marquage manuel des stimulations et pour une analyse ultérieure par le logiciel NIRSLab (*Figure 35*).



Figure 35 : Conditions expérimentales de recueil des données

V.2.5.3.3. Traitement du signal

Après acquisition et enregistrement, les données obtenues par l'appareil NIRx ont été traitées. L'ensemble de ce traitement est détaillé en *annexe (IX.3 : Traitement des données sur NIRSlab)*. Le premier traitement des données s'est fait au sein du logiciel NIRSlab. Pour en faire un résumé, ce traitement a consisté d'abord en la réjection des canaux présentant des défauts de contact. Nous avons ensuite effectué un traitement automatisé des discontinuités. Le rejet des artefacts a été effectué suivant des critères stricts et détaillés en annexe. A la fin de ce prétraitement, nous avons appliqué un filtre et adapté les données selon notre population d'étude (distances interoptodes et longueurs d'onde adaptées). Les changements d'oxy et de désoxyhémoglobine ont été ensuite calculés à partir des données brutes en utilisation la loi de Beer Lambert. Ces données ont été exportées.

Un deuxième traitement a été effectué dont les grandes règles sont énumérées ci-dessous et dont le déroulement complet est détaillé en *Annexe (IX.4. Traitement des données sur Octave)*. Ce traitement a consisté tout d'abord à un moyennage des données pour obtenir deux données par secondes, puis un centrage des données par rapport à la période basale. Ensuite, une suppression de toutes les périodes où la variation d'oxyhémoglobine a été $> 10 \mu\text{mol/L}$ a été effectuée, car une telle variation n'est pas compatible avec une activation corticale mais est suspecte d'être liée à des artefacts de mouvements. Pour finir, une analyse individuelle de toutes les périodes de variations de $> 5 \mu\text{mol/L}$ a été effectuée afin de supprimer les données où le sens de la variation de la désoxyhémoglobine et de l'oxyhémoglobine étaient identiques et celles concomitantes d'un mouvement de l'enfant sur l'analyse de la vidéo.

V.2.5.3.4. Analyse statistique

Après rejet des artéfacts, les profils de réponses des données « nettoyées » ont été analysés par ANOVA pour mesures répétées sur la période de – 10 secondes à 25 secondes autour de la stimulation pour chaque stimulation.

a. Etude 2a

Nous avons comparé les profils de réponses entre les différentes conditions traitées (différence d'intensité lumineuse) et au sein des différents groupes de nouveau-né (nouveau-nés à terme et nouveau-nés prématurés à 40 semaines d'APM, nouveau-nés prématurés aux différents APM). Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

b. Etude 2b

Les profils de réponses hémodynamiques cérébrales aux stimulations visuelles chromatiques les plus réactogènes au niveau physiologique ont été analysés. Pour cette étude, tout d'abord nous avons sélectionné la couleur induisant la plus grande différence en termes de réactivité physiologique entre les nouveau-nés à terme et prématurés à 40 semaines d'APM. Puis nous avons comparé pour cette stimulation chromatique, les profils de réponses hémodynamiques cérébrales dans les deux groupes de nouveau-nés. Afin d'avoir une vision « intégrée » et globale du traitement cérébral de cette stimulation nous avons fait la somme des variations d'oxyhémoglobine enregistrées dans les aires visuelles et dans les aires frontales. Puis nous avons comparé deux à deux les profils de réponse « globaux » ainsi obtenus dans ces deux populations. Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

V.3. Ethique

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP- EST IV) le 9/07/2015, et de l'autorisation auprès de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) le 27/05/2015. La recherche a été menée en conformité avec les principes de la Déclaration d'Helsinki et les Bonnes Pratiques Cliniques. Le CHU de Strasbourg a soumis

la recherche au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et l'a déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

V.4. Résultats de l'étude 2a

V.4.1 Réponses physiologiques

Les résultats des réponses physiologiques sont présentés dans le *Tableau 6* et le *Tableau 7*.

V.4.1.1. Population prématurée

Une diminution de la FC était mise en évidence à 32 semaines d'APM suite à un stimulus d'intensité de 100 lux. Cependant, on n'observait pas de variation significative de la FC au même terme pour une intensité de 300 lux. L'analyse individuelle des courbes nous a permis de noter deux profils de réponse : augmentation de la FC chez certains enfants et diminution chez d'autres, pouvant expliquer l'absence de réponse significative unidirectionnelle sur l'ensemble de la population à ce terme. La FR diminuait de façon significative quel que soit l'intensité du stimulus dans la population à 32 semaines d'APM mais ne s'accompagnait pas d'une diminution de la saturation.

Pour la population d'enfants à 36 semaines d'APM, on notait une tendance à l'augmentation de la FC à partir de 100 lux puis une augmentation significative pour une intensité supérieure s'accompagnant d'une diminution de la saturation -0,8 % [IC95 %, -1,6 à 0] ($F_{(12, 228)}=1,85$; $p=0,04$).

Dans le groupe d'enfants âgés de 40 semaines d'APM, une tendance à l'augmentation de la FC apparaissait à partir de 100 lux mais pas pour des niveaux d'intensité inférieurs.

Le profil de réponse n'était pas différent quel que soit le paramètre physiologique étudié entre les différentes intensités ou les différents âges gestationnels.

V.4.1.2. Population à terme

Les nouveau-nés à terme présentaient une augmentation significative de leur FC dès 34 lux. Pour l'intensité à 300 lux, on notait une variation significative également de la FR qui augmentait durant la stimulation puis diminuait secondairement. Cette variation ne s'accompagnait pas de modification de la saturation systémique. Le profil de réponse était significativement différent entre 100 et 300 lux pour la FC ($F_{(12,252)} = 2,03$; $p=0,02$) mais pas pour la FR et la saturation (voir *Figure 36*).

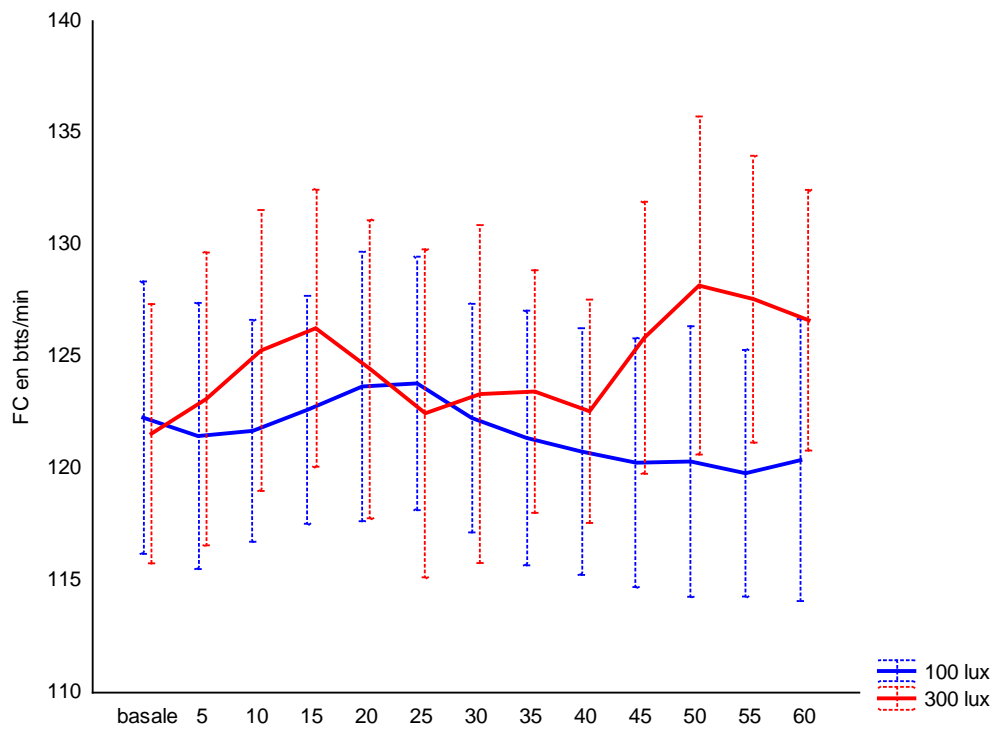


Figure 36 : Variation de la FC suite à une stimulation lumineuse (lumière blanche 100 vs 300 lux) dans la population des nouveau-nés à terme

Tableau 6 : Variation de la fréquence cardiaque en fonction de la stimulation et du terme

		Terme	Prématurés à 40 SA	Prématurés à 36 SA	Prématurés à 32 SA
Blanc 34 lux	Sens de la variation Variation maximale moyenne ANOVA	↑ +15,0 (IC95% 5,9 à 24,2) $F_{(12, 216)} = 3,65 ; p < 0,001$	-	-	-
Blanc 100 lux	Sens de la variation Variation maximale moyenne ANOVA	↑ + 9,1 (IC 95 % 2,2 à 14,8) $F_{(3, 69)} = 3,63 ; p = 0,017$	↑ + 9,5 (IC95 %, 5,5 à 14,2) $F_{(3, 60)} = 2,57 ; p = 0,06$	↑ + 5,7 (IC95 %, 1,2 à 12,9) $F_{(3, 51)} = 2,49 ; p = 0,07$	↓ -8,0 (IC95 %, -12,7 à -3,3) $F_{(12, 216)} = 1,99 ; p = 0,027$
Blanc 300 lux	Sens de la variation Variation maximale moyenne ANOVA	↑ + 16,2 (IC95 %, 10,8 à 21,5) $F_{(12, 264)} = 2,04 ; p = 0,021$	↑ + 6,9 (IC95 %, 1,6 à 15,4) $F_{(12, 216)} = 1,72 ; p = 0,064$	↑ + 8,1 (IC95 %, 3,1 à 15,2) $F_{(12, 204)} = 2,91 ; p < 0,001$	-

Les résultats de FC sont indiqués en battements/ min

La flèche montre le sens de variation de l'ANOVA

En bleu : résultat de l'ANOVA sur l'ensemble des 12 périodes d'étude : $p < 0,05$ (en bleu foncé) et $p < 0,1$ (en bleu clair)

En gris : résultat de l'ANOVA sur le regroupement en 3 périodes en cas d'absence de significativité sur l'ensemble des 12 périodes : $p < 0,05$ (en gris foncé), $p < 0,1$ (en gris clair)

Tableau 7: Variation de la fréquence respiratoire en fonction de la stimulation et du terme

		Terme	Prématurés à 40 SA	Prématurés à 36 SA	Prématurés à 32 SA
Blanc 34 lux	Sens de la variation Variation maximale moyenne ANOVA	-	-	-	↓ -16,9 (IC95 %, -21,5 à -12) $F_{(12, 216)} = 2,73 ; p = 0,002$
Blanc 100 lux	Sens de la variation Variation maximale moyenne ANOVA	-	↓ -15,7 (IC95%, -20,1 à -11,3) $F_{(12, 240)} = 1,63 ; p = 0,083$	-	↓ -13,4 (IC95 %, -18,3 ; -8,4) $F_{(12, 144)} = 2,40 ; p = 0,007$
Blanc 300 lux	Sens de la variation Variation maximale moyenne ANOVA	↑ + 9.7 (IC95 %, 5,9 à 13,5) puis ↓ - 13 (IC95 %, -15,6 à -8,3) $F_{(12, 276)} = 2,07, p = 0,019$ Post hoc (2 vs 13)	-	-	↓ -12,9 (IC95%, -15,4; -10,5) $F_{(12, 204)} = 2,19 ; p = 0,013$

Les variations de FR sont indiquées en cycles/min

La flèche montre le sens de variation de l'ANOVA.

En bleu : résultat de l'ANOVA sur l'ensemble des 12 périodes d'étude : $p < 0,05$ (en bleu foncé) et $p < 0,1$ (en bleu clair)

V.4.1.3. Synthèse des résultats

Nos résultats indiquent qu'une réponse autonome était présente dès qu'une stimulation lumineuse atteignait ou dépassait une intensité de 100 lux et ce quel que soit le terme. Pour les intensités les plus faibles de 34 lux, les réponses sont inconstantes et on observait uniquement une réponse respiratoire à 32 SA et une réponse cardiaque chez les nouveau-nés à terme.

V.4.2. Réponses comportementales

V.4.2.1. Eveils

Pour obtenir des réponses interprétables pour les 503 stimulations attendues chez les 52 enfants inclus, nous avons dû délivrer 143 stimulations supplémentaires. Ainsi, 143 stimulations sur les 503 (soit 28,4%) ont induit un réveil de l'enfant et n'ont pas été conservées pour les analyses. Ces éveils se sont produits principalement pour les stimulations à 100 lux où un réveil a été observé 36 fois et les stimulations à 300 lux où un réveil a été présent 47 fois, ceci indépendamment de l'âge gestationnel.

V.4.2.2. Variations des Scores NFCS

Nous avons observé une augmentation significative des scores NFCS moyens de la période pré-stimulation jusqu'à la période post-stimulation, représentée par la moyenne des scores maximaux des périodes post stimulations. Cela était noté quelle que soit l'intensité de la stimulation et quel que soit l'âge gestationnel. Nous présentons l'ensemble de ces résultats dans la *Figure 37*. A la suite, nous présentons aussi des comparaisons des réponses comportementales selon la nature de la stimulation, puis entre les différents groupes d'enfants.

V.4.2.2.1 Scores NFCS selon l'intensité

Chez les nouveau-nés prématurés à 40 semaines d'APM, on observait des scores NFCS moyens significativement plus élevés à 100 lux ($T_{(36)} = 2,9$; $p = 0,006$) et à 300 lux ($T_{(36)} = 2,8$; $p = 0,009$) comparativement à ceux succédant à la stimulation de 34 lux : respectivement 1,6 (+/- 1,0) et 1,6 (+/- 1,1) vs 0,72 (+/- 0,83) pour 34 lux. On retrouvait cette même différence chez les prématurés à 32 semaines d'APM. En effet le score moyen NFCS à 34 lux était de 1,2 +/- 0,9 contre 1,8 +/- 0,9 à 100 lux ($T_{(36)} = 2,3$; $p=0,02$) ou encore 1,9 +/- 0,9 à 300 lux ($T_{(37)} = 2,3$; $p=0,02$).

Chez les nouveau-nés à terme et les prématurés à 36 semaines d'APM, il n'a pas été retrouvé de différence entre les scores moyens post stimulation selon les intensités.

V.4.2.2.2 Scores NFCS selon l'âge gestationnel

Le score NFCS moyen était significativement plus élevé chez les nouveau-nés à terme comparativement aux prématurés à 40 semaines d'APM pour la stimulation lumineuse à 34 lux ; 1,6 (+/-1,4) versus 0,7 (+/-0,8) ($T_{(35)} = 2,2$; $p = 0,04$).

Le score NFCS moyen était significativement plus élevé chez les prématurés à 32 semaines d'APM comparativement aux prématurés à 36 semaines d'APM pour une stimulation lumineuse à 100 lux : 1,9 (+/-0,8) vs 1 (+/-1,1) ($T_{(40)} = 2,8$; $p = 0,04$). Ceci a été retrouvé également pour le score moyen NFCS post stimulation lumineuse à 300 lux où il était de 1,9 (+/-0,9) à 32 semaines d'APM contre 1,2 (+/-1,2) à 36 semaines d'APM ($T_{(42)} = 2,0$; $p = 0,05$)

* * *

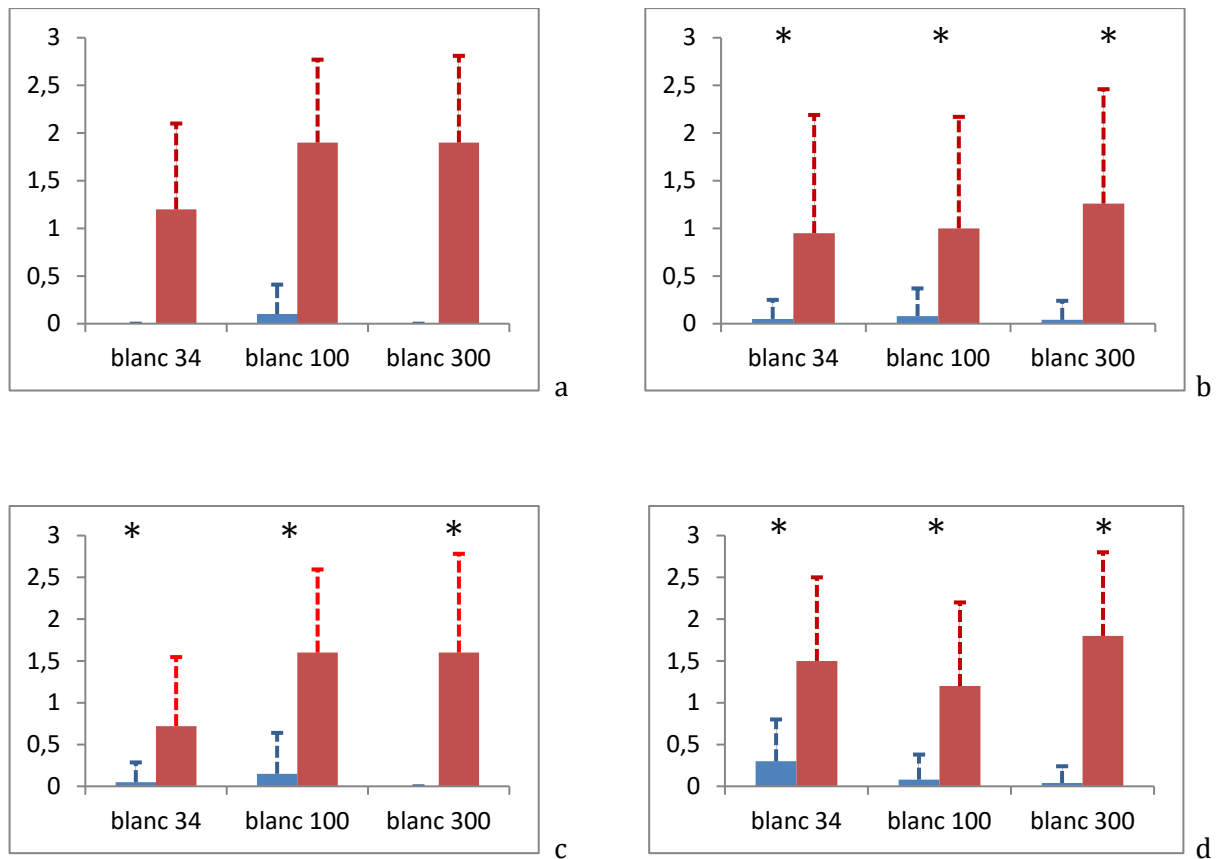


Figure 37 : Variation du score NFCS selon la population et l'intensité

32 semaines d'APM (a), 36 semaines d'APM (b), 40 semaines d'APM (c) et nouveau-né à terme (d)

En bleu : score NFCS moyen avant stimulation. En rouge : score NFCS moyen après stimulation.

Les barres verticales représentent la déviation standard. * $p < 0,05$, test T de Student par rapport à l'état basal

V.4.2.3. Synthèse des résultats

On a observé une réaction comportementale constante pour les différentes stimulations lumineuses. Elle est attestée par une variation significative du score NFCS quelle que soit la stimulation lumineuse, l'âge des nouveau-nés et la stimulation.

V.4.3. Réponses hémodynamiques cérébrales

Nous avons dû rejeter pour l'analyse 696 périodes sur les 6480 périodes totales (nombre de stimulations délivrées au total sur l'ensemble des nouveau-nés et des sessions sur les 12 canaux), soit un peu plus de 10 % des données. La grande majorité a dû être retirée

secondairement à des artefacts de mouvements (froncement des sourcils, soupir, gémississements).

V.4.3.1. Validation du design de l'étude

Pour vérifier la pertinence du design de l'étude nous avons fait l'hypothèse qu'au terme corrigé (population prématurée à 40 semaines d'APM et nouveau-nés à terme), il devait exister dans les aires visuelles une réponse pour les stimulations visuelles, qui ne pourrait être présente dans une aire cérébrale contrôle non impliquée dans la perception visuelle, *i.e.* l'aire temporale activée par une stimulation auditive. Nous avons ainsi fait la moyenne des réponses de l'ensemble des stimulations lumineuses (100, 300 lux et couleurs) dans chaque aire cérébrale explorée. Puis nous avons comparé deux à deux les profils de variation de l'oxyhémoglobine dans chacune des aires visuelles à celle d'une aire auditive *i.e.* l'aire temporale droite (canal 6) choisie arbitrairement comme contrôle, à l'aide d'une ANOVA pour mesures répétées. Notre hypothèse a été confirmée dans l'ensemble des aires visuelles (POG, POD, O_IG, O_ID, O_{II}G, O_{II}D) avec la mise en évidence d'un profil de réponse significativement différent de celui de l'aire contrôle. Dans l'aire temporale droite nous n'avons retrouvé aucune variation hémodynamiquement significative en réponse aux stimulations visuelles. A titre d'exemple, nous présentons dans la figure ci-dessous les variations d'oxyhémoglobine en pariéto occipital et en occipital I gauche comparativement aux variations au niveau temporal.

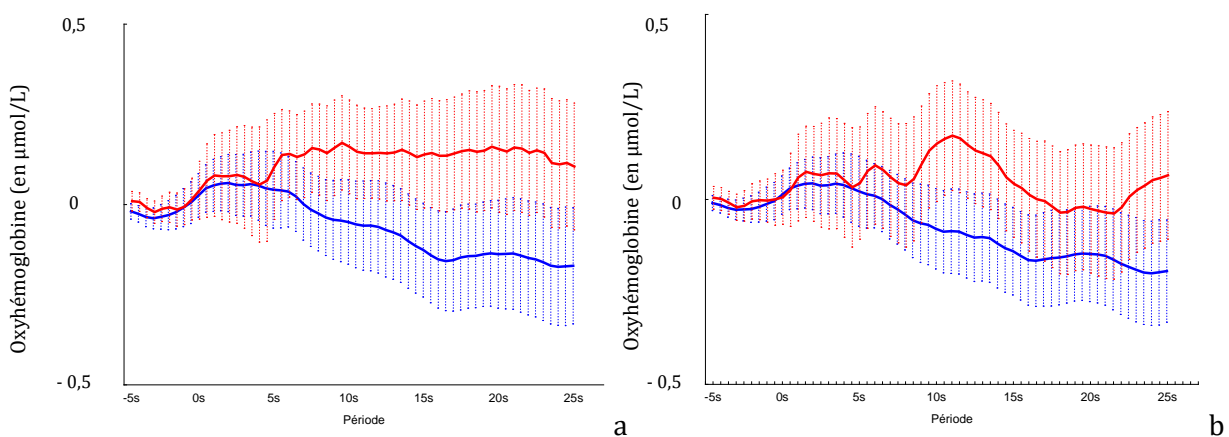


Figure 38 : Comparaison des profils de réponses à un stimulus visuel dans une aire visuelle et une aire auditive

En bleu : variation de l'oxyhémoglobine dans le canal 6 temporal droit.

En rouge variation de l'oxyhémoglobine en (a) POD, (b) O₁G

V.4.3.2. Réponses hémodynamiques cérébrales à un stimulus lumineux blanc d'intensité 100 lux

Les résultats de l'analyse statistique (ANOVA pour mesures répétées) sur la période s'étendant de 10 secondes précédant la stimulation à 25 secondes après le début de la stimulation à 100 lux sont résumés dans le *Tableau 8*. Nous présentons l'amplitude d'augmentation de l'oxyhémoglobine dans les différentes aires cérébrales dans le *Tableau 9*. Nous présentons les profils moyens des variations de l'oxyhémoglobine et de la désoxyhémoglobine dans la population des nouveau-nés à terme et des prématurés à 40 semaines d'APM dans les différentes aires étudiées dans *Figure 39* et la *Figure 40*.

On a noté une augmentation significative de l'oxyhémoglobine dans les aires visuelles dès 36 semaines d'APM chez les nouveau-nés grands prématurés. Celle-ci a été également retrouvée chez les enfants nés à terme. Cette augmentation n'était pas présente à 32 semaines d'APM. D'autre part, on a noté une augmentation de l'oxyhémoglobine dans les aires frontales uniquement chez les nouveau-nés prématurés étudiés à 40 semaines d'APM.

Tableau 8 : Activation cérébrale en réponse à une stimulation lumineuse blanche de 100 lux dans les différents groupes d'APM.

				Terme	P 40	P 36	P 32
Aires frontales	Préfrontal	G	Ch1 S1d1	-	↑ $F_{(69, 1104)} = 1,48 ; p < 0,01$		-
		D	Ch2 S2d2	-	-	-	-
	Frontal	G	Ch3 S3d1	-	↑ $F_{(69, 1104)} = 2,54 ; p < 0,01$	-	-
		D	Ch4 S3d2	-	↑ $F_{(69, 897)} = 1,39 ; p = 0,02$	-	-
Aires occipitales	Pariéto occipital	G	Ch7 S6d5	-	-	-	↑ $F_{(69, 828)} = 1,63 ; p < 0,01$
		D	Ch11 S8d6	↑ $F_{(69, 828)} = 1,93 ; p < 0,01$	↑ $F_{(69, 759)} = 1,56 ; p < 0,01$	↑ puis ↓ $F_{(69, 1173)} = 2,40 ; p < 0,01$	-
	Occipital I	G	Ch8 S6d7	↑ $F_{(69, 897)} = 2,38 ; p < 0,01$	-	-	-
		D	Ch12 S8d8	↑ $F_{(69, 828)} = 2,34 ; p < 0,01$	↑ $F_{(69, 690)} = 1,67 ; p < 0,01$	↑ $F_{(69, 759)} = 1,34 ; p = 0,04$	-
	Occipital II	G	Ch9 S7d7	-	-	↑ $F_{(69, 1173)} = 1,50 ; p < 0,01$	-
		D	Ch10 S7d8	↑ $F_{(69, 828)} = 1,34 ; p = 0,04$	-	↑ $F_{(69, 1035)} = 2,35 ; p < 0,01$	-

P40, P36, P32 : nouveau-nés prématurés respectivement à 40, 36 et 32 semaines d'APM

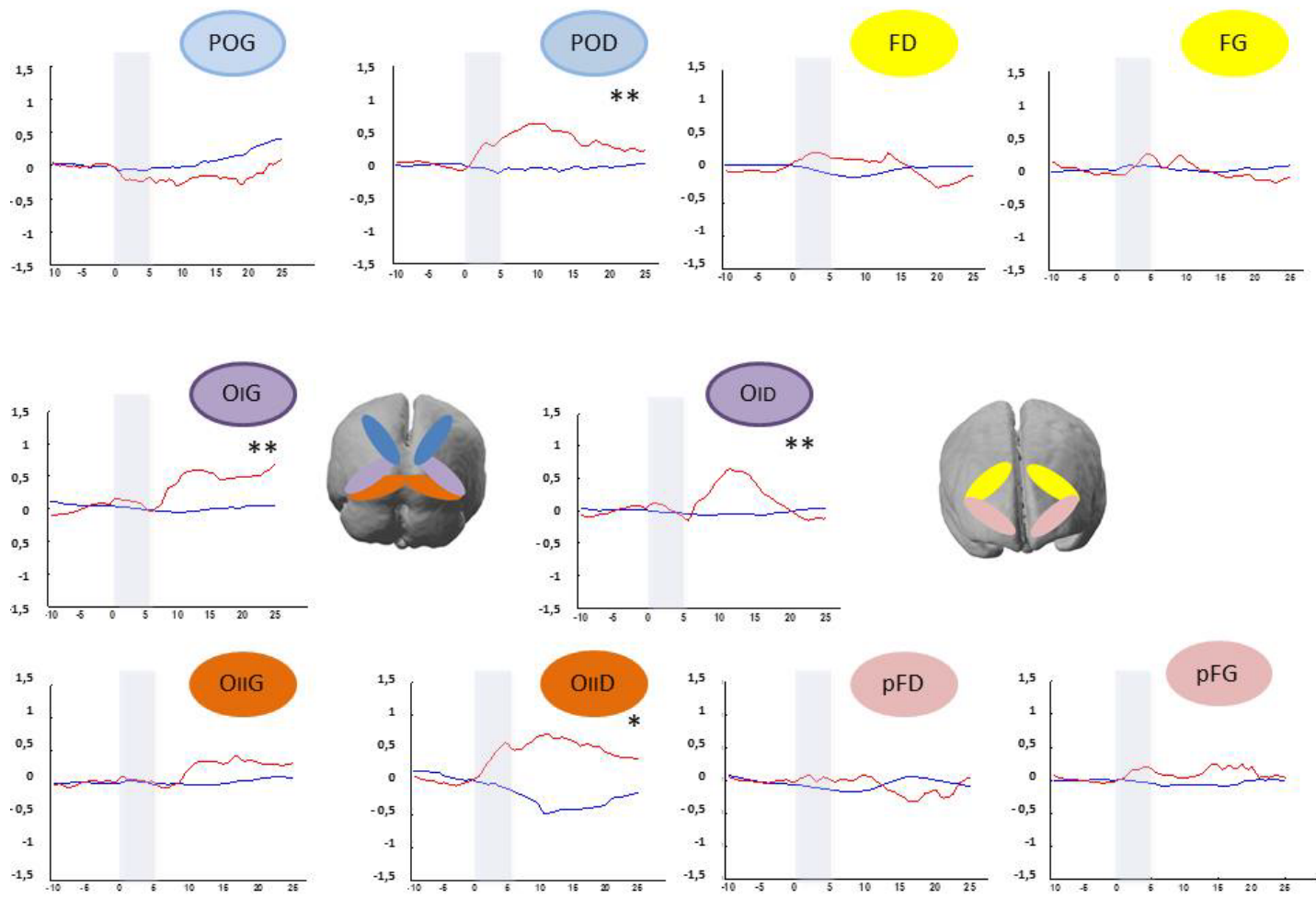


Figure 39 : Réponses hémodynamiques à la stimulation de lumière blanche de 100 lux chez le nouveau-né à terme
 Variation de l'oxyhémoglobine en rouge et de la désoxyhémoglobine en bleu en fonction du temps en $\mu\text{mol/L}$
 ** $p < 0,01$ et * $p < 0,05$ pour la variation de l'oxyhémoglobine (ANOVA)

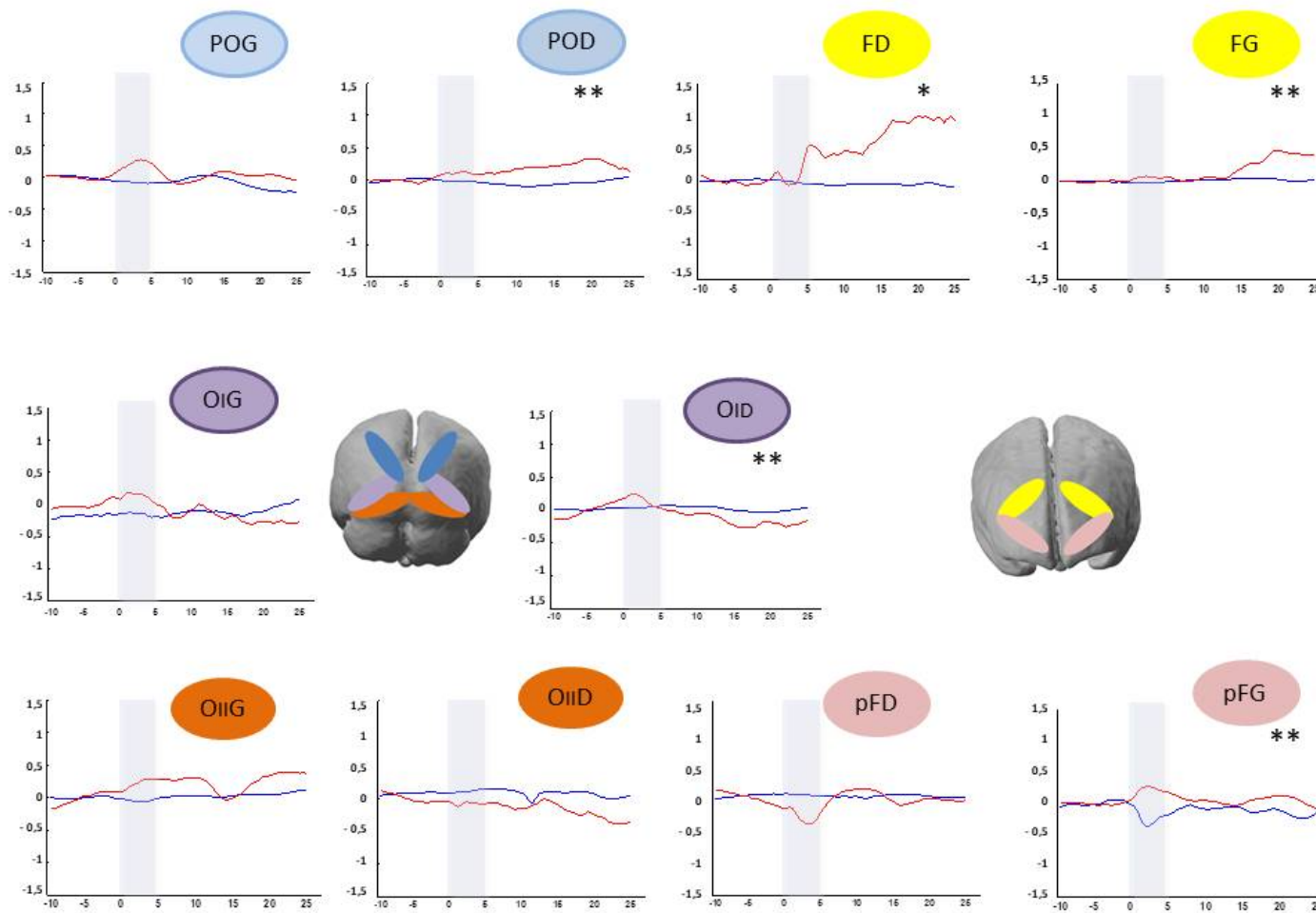


Figure 40 : Réponses hémodynamiques à la stimulation de lumière blanche de 100 lux chez le nouveau-né prématuré à 40 semaines d'APM

Variation de l'oxyhémoglobine en rouge et de la désoxyhémoglobine en bleu en fonction du temps en $\mu\text{mol/L}$

** $p < 0,01$ et * $p < 0,05$ pour la variation de l'oxyhémoglobine (ANOVA)

V.4.3.3. Réponses hémodynamiques cérébrales à un stimulus lumineux blanc d'intensité 300 lux

Les résultats de l'analyse statistique (ANOVA pour mesures répétées) sur la période s'étendant de 10 secondes précédant la stimulation à 25 secondes après le début de la stimulation à 300 lux sont résumés dans le *Tableau 9*. Nous présentons l'amplitude d'augmentation de l'oxyhémoglobine dans les différentes aires cérébrales dans le *Tableau 10*.

Nous présentons le profil moyen des variations de l'oxyhémoglobine et de la désoxyhémoglobine dans la population à terme et les prématurés 40 semaines d'APM dans les différentes aires cérébrales étudiées sur la *Figure 41* et la *Figure 42*.

Nos résultats ont montré la présence d'une activation cérébrale dès 32 semaines d'APM dans les aires frontales et préfrontales et dans les aires occipitales à partir de 36 semaines d'APM. De plus, pour la stimulation de 300 lux, on a mis en évidence une diminution significative de l'oxyhémoglobine dans certaines régions d'intérêt comme on le voit au niveau d'O_{II}D chez les prématurés à 40 semaines d'APM ou encore en frontal gauche chez les prématurés à 36 semaines d'APM.

Tableau 9 : Activation cérébrale en réponse à une stimulation lumineuse blanche de 300 lux dans les différents groupes d'APM

				Terme	P 40	P 36	P 32
Aires frontales	Préfrontal	G	Ch1 S1d1	↑ $F_{(69, 1035)} = 1,90 ; p < 0,01$	-	↑ $F_{(69, 552)} = 1,64 ; p < 0,01$	↑ $F_{(69, 690)} = 3,56 ; p < 0,01$
		D	Ch2 S2d2	↑ $F_{(69, 1035)} = 3,01 ; p < 0,01$	↑ $F_{(69, 1035)} = 2,67 ; p < 0,01$	↓ $F_{(69, 828)} = 2,27 ; p < 0,01$	↑ puis ↓ $F_{(69, 621)} = 1,43 ; p < 0,01$
	Frontal	G	Ch3 S3d1	↑ puis ↓ $F_{(69, 966)} = 3,32 ; p < 0,01$	-	-	↑ puis ↓ $F_{(69, 483)} = 1,65 ; p < 0,01$
		D	Ch4 S3d2	-	-	↑ puis ↓ $F_{(69, 828)} = 2,33 ; p < 0,01$	↑ $F_{(69, 552)} = 1,23 ; p = 0,10$
Aires occipitales	Pariéto occipital	G	Ch7 S6d5	↑ $F_{(69, 828)} = 1,39 ; p = 0,02$	↓ $F_{(69, 1173)} = 1,67 ; p < 0,01$	-	-
		D	Ch11 S8d6	-	↑ puis ↓ $F_{(69, 1104)} = 1,77 ; p < 0,01$	↑ puis ↓ $F_{(69, 897)} = 1,30 ; p = 0,05$	-
	Occipital I	G	Ch8 S6d7	-	-	↑ puis ↓ $F_{(69, 828)} = 2,02 ; p < 0,01$	-
		D	Ch12 S8d8	-	↑ puis ↓ $F_{(69, 1035)} = 1,86 ; p < 0,01$	↑ $F_{(69, 1104)} = 2,93 ; p < 0,01$	-
	Occipital II	G	Ch9 S7d7	↑ $F_{(69, 828)} = 1,24 ; p = 0,09$	-	↑ $F_{(69, 690)} = 1,27 ; p = 0,07$	-
		D	Ch10 S7d8	↑ $F_{(69, 759)} = 1,73 ; p < 0,01$	↓ $F_{(69, 1035)} = 1,42 ; p = 0,01$	↑ $F_{(69, 759)} = 1,88 ; p < 0,01$	-

Les flèches indiquent le sens de la variation significative de l'ANOVA.

Les aires où une activation est présente d'une façon certaine (augmentation de l'oxyhémoglobine et $p < 0,05$) sont coloriées en bleu

P40, P36, P32 : nouveau-nés prématurés respectivement à 40, 36 et 32 semaines d'APM

Tableau 10 : Amplitude d'oxyhémoglobine en fonction du terme suite à une stimulation lumineuse blanc de 100 et 300 lux.

				100 lux				300 lux				
				Terme	P 40	P 36	P 32	Terme	P 40	P 36	P 32	
Aires frontales	Préfrontal	G	Ch1 S1d1	-	+ 0,5 (IC95% 0,2 à 0,9)	-	-	+ 1,1 (IC95 % 0,5 à 1,6)	-	+ 0,9 (IC95 % 0,1 à 1,7)	+ 0,9 (IC95 % 0,5 à 1,1)	
		D	Ch2 S2d2	-	-	-	-	+ 1,0 (IC95 % 0,5 à 1,5)	+ 0,9 (IC95 % 0,5 à 1,2)	-	+ 0,7 (IC 95 % 0,5 à 1,0)	
	Frontal	G	Ch3 S3d1	-	+ 0,9 (IC95% 0,4 à 1,3)	-	-	+ 1,0 (IC95 % 0,4 à 1,7)	-	-	+ 0,7 (IC95 % 0,4 à 1,1)	
		D	Ch4 S3d2	-	+ 0,7 (IC 95 % 0,1 à 1,4)	-	-	-	-	+ 0,3 (IC95% 0,2 à 0,5)	+ 0,8 (IC95% 0,3 à 1,3)	
Aires occipitales	Pariéto occipital	G	Ch7 S6d5	-	-	-	+ 1,1 (IC95% 0,3 à 1,9)	+ 1,3 (IC95% 0,5 à 2,4)	-	-	-	
		D	Ch11 S8d6	+ 1,4 (IC95% 0,6 à 2,2)	+ 0,3 (IC95% 0,3 à 1,0)	+ 0,5 (IC95% 0,2 à 0,7)	-	-	+ 0,4 (IC95% 0,2 à 0,6)	+ 0,7 (IC95% 0,4 à 1,0)	-	
	Occipital I	G	Ch8 S6d7	+ 1,4 (IC95% 0,6 à 2,1)	-	-	-	-	-	-	+ 0,6 (IC95% 0,6 à 0,9)	-
		D	Ch12 S8d8	+ 1,1 (IC95% 0,7 à 1,5)	+ 0,6 (IC95% 0,3 à 0,9)	+ 0,8 (IC95% 0,5 à 1,0)	-	-	+ 0,9 (IC95% 0,4 à 1,4)	+ 1,3 (IC95% 0,8 à 1,9)	-	-
	Occipital II	G	Ch9 S7d7	-	-	+ 0,8 (IC95% 0,4 à 1,1)	-	-	+ 2,7 (IC95% 1,1 à 4,1)	-	+ 0,6 (IC95% 0,3 à 0,9)	-
		D	Ch10 S7d8	+ 1,4 (IC95% 0,6 à 2,2)	-	+ 1,0 (IC95% 0,3 à 1,8)	-	-	+ 1,4 (IC95% 0,3 à 2,5)	-	+ 1,2 (IC95% 0,1 à 2,3)	-

Le chiffre indique l'augmentation moyenne maximale d'oxyhémoglobine post stimulation (IC à 95%) en $\mu\text{mol/l}$.

Les chiffres sont notés en noir lorsque l'ANOVA est significative et en gris et italique quand il s'agit uniquement d'une tendance

P40, P36, P32 : nouveau-nés prématurés respectivement à 40, 36 et 32 semaines d'APM

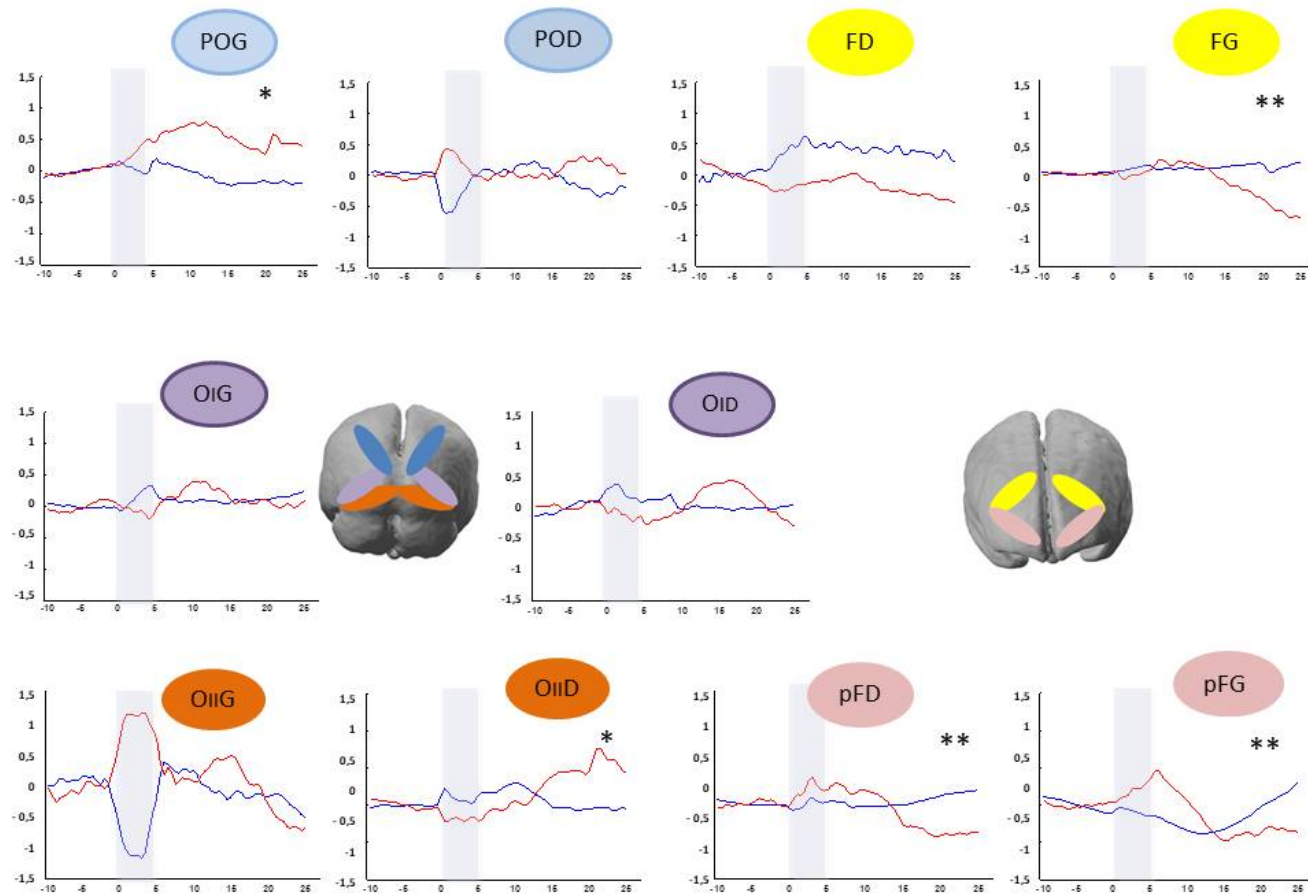


Figure 41 : Réponses hémodynamiques à la stimulation de lumière blanche de 300 lux chez le nouveau-né à terme

** p<0,01 et * p<0,05 pour la variation de l'oxyhémoglobine (ANOVA)

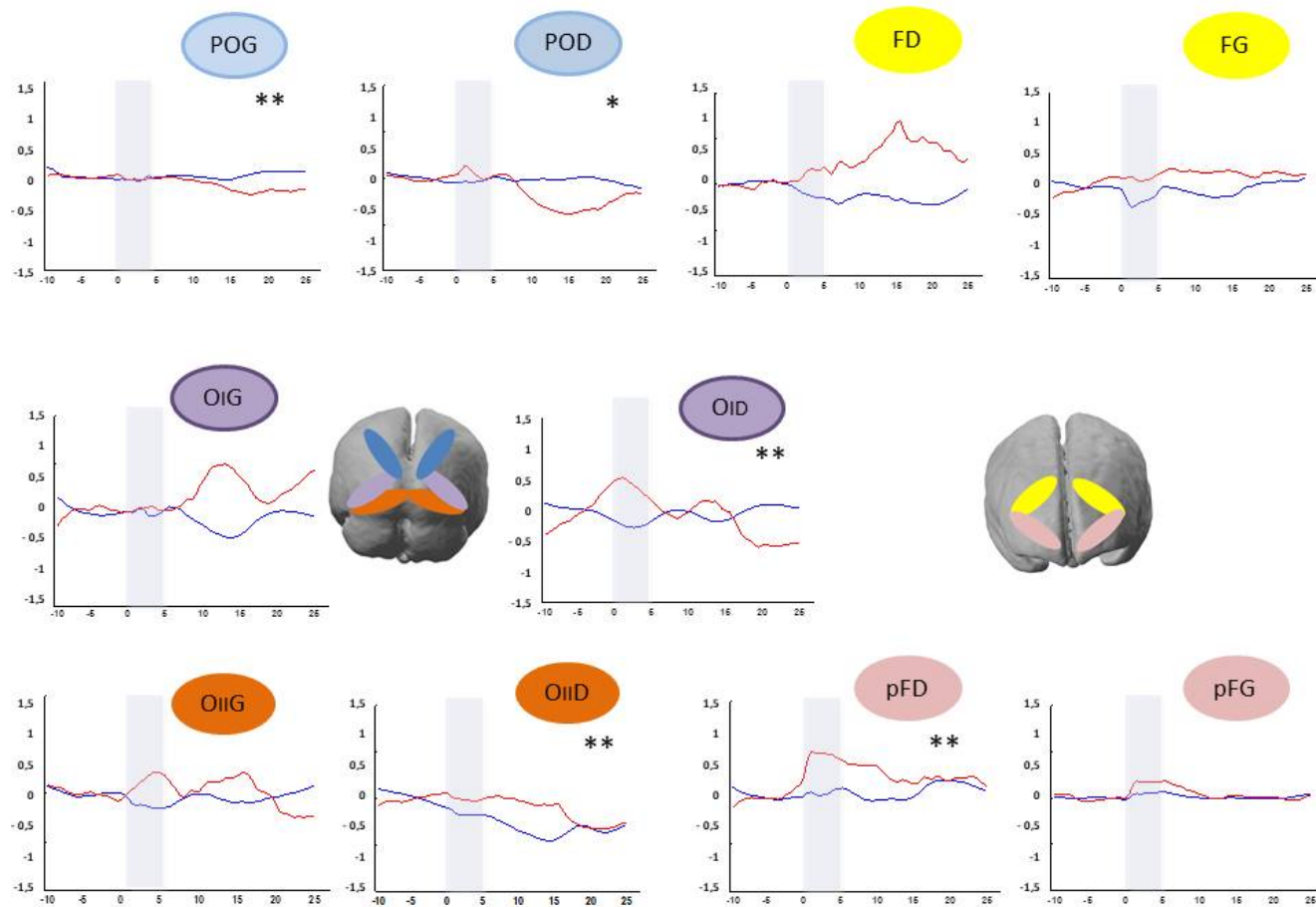


Figure 42 : Réponses hémodynamiques à la stimulation de lumière blanche de 300 lux chez le nouveau-né prématuré à 40 Semaines d'APM

** $p < 0,01$ et * $p < 0,05$ pour la variation de l'oxyhémoglobine (ANOVA)

V.4.3.4. Comparaison des profils de réponses selon l'intensité du stimulus

Les variations d'oxyhémoglobine suite à un stimulus de 100 lux d'intensité présentaient un profil de réponse significativement différent de celui obtenu à 300 lux dans cinq régions d'intérêts. Ainsi, on retrouvait un profil de réactivité différent en préfrontal gauche ($F_{(69, 7935)} = 1,87$; $p < 0,01$) comme le montre la *Figure 43* , en préfrontal droit ($F_{(69, 8211)} = 1,95$; $p < 0,01$), en frontal gauche ($F_{(69, 7659)} = 1,81$; $p < 0,01$), en occipital I droit ($F_{(69, 7314)} = 1,64$; $p < 0,01$) et en occipital II gauche ($F_{(69, 6762)} = 1,69$; $p < 0,01$) comme le montre la *Figure 44*.

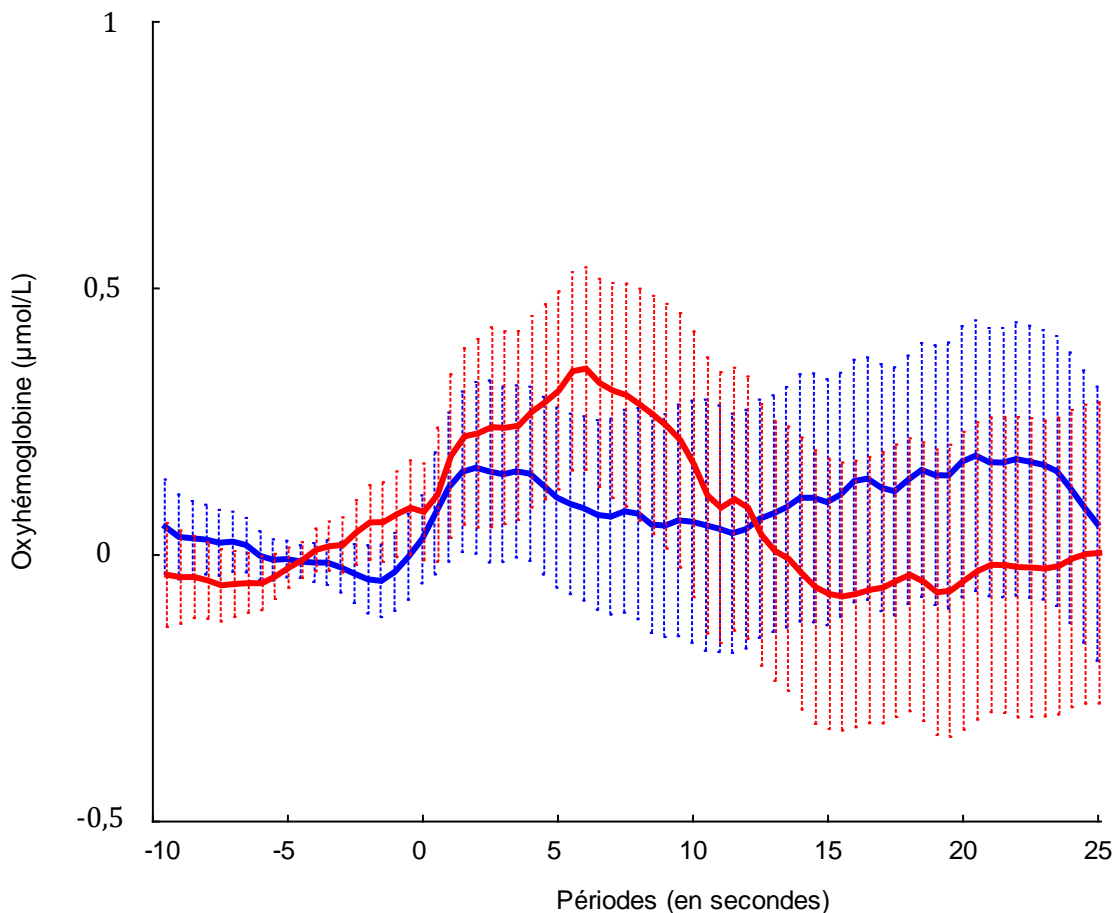


Figure 43 : Comparaison des profils de réponses à un stimulus d'une intensité de 100 lux (bleu) et de 300 lux (rouge) dans une aire préfrontale (pFG)

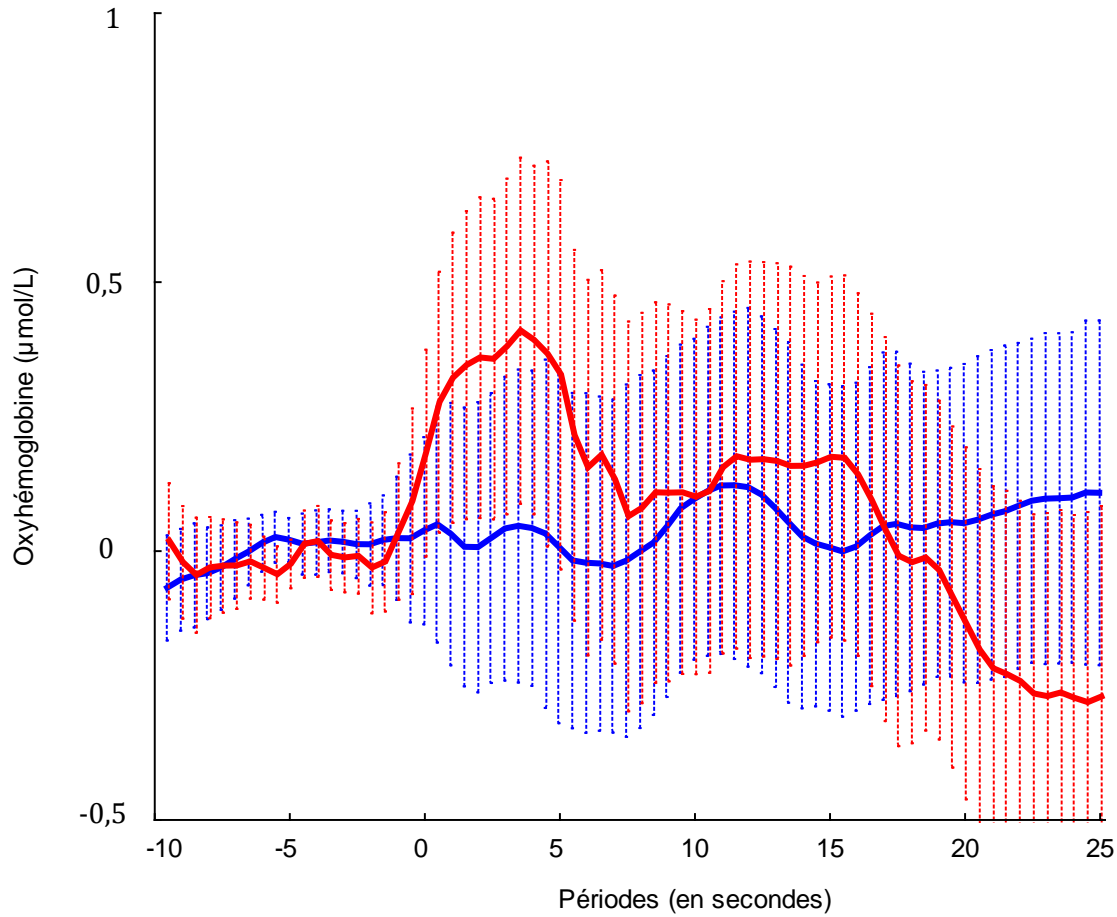


Figure 44 : Comparaison des profils de réponses à un stimulus d'une intensité de 100 lux (bleu) et de 300 lux (rouge) dans une aire visuelle ($O_{11}G$)

V.4.3.5. Comparaison des profils de réponses selon le terme

V.4.3.5.1. Le nouveau-né à terme et le prématuré à 40 semaines d'APM

a. Intensité à 100 lux

Le profil de réponse cérébrale était significativement différent pour le nouveau-né à terme et le prématuré arrivé à terme dans cinq aires pour la stimulation de 100 lux à la fois dans des aires visuelles et des aires frontales.

Il était significativement différent dans les aires frontales : aires frontales FG ($F_{(69, 2244)} = 1,70$; $p < 0,01$) et FD ($F_{(69, 2001)} = 2,45$; $p < 0,01$). Les variations d'oxyhémoglobine en frontal droit suite à une stimulation à 100 lux dans ces deux populations sont représentées *Figure 45a*.

On retrouvait une réponse cérébrale différente également dans les aires visuelles : en O_ID ($F_{(69, 1587)} = 1,93$; $p < 0,01$) voir *Figure 45b*, O_IG ($F_{(69, 1863)} = 2,47$; $p < 0,01$) voir *Figure 45c* et O_{II}D ($F_{(69, 1794)} = 1,90$; $p < 0,01$). Il n'existe pas de constance dans les différences observées en termes d'amplitude ou de sens de variations de l'oxyhémoglobine.

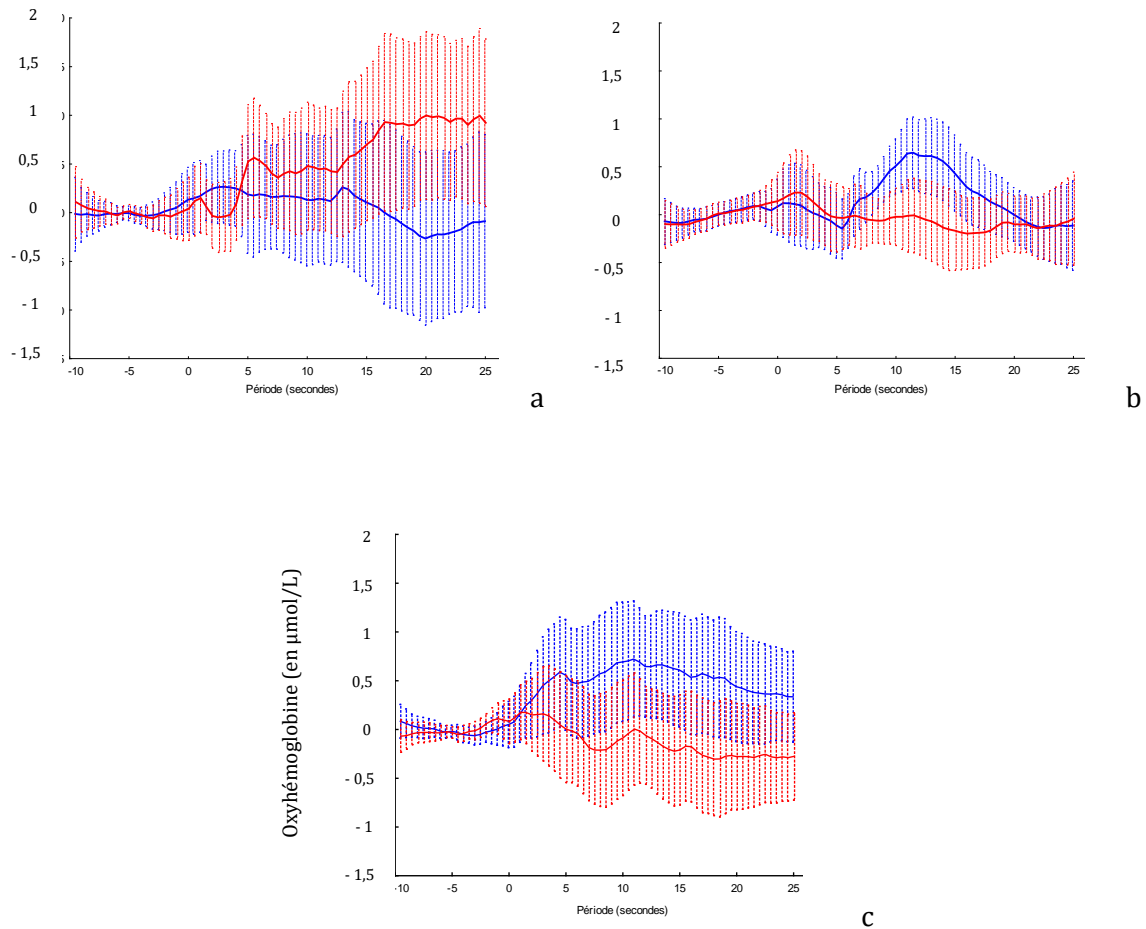


Figure 45 Comparaison des profils de réponses *chez le nouveau-né à terme (bleu)* et le *nouveau-né prématuré à 40 semaines d'APM (rouge)* à un stimulus d'une intensité de 100 lux

- (a) au niveau frontal droit (canal 4)
- (b) au niveau occipital I droit (canal 12)
- (c) au niveau occipital I gauche (canal 8)

b. Intensité à 300 lux

Nous avons retrouvé un profil de réponse différent également entre les nouveau-nés à terme et les prématurés à 40 semaines d'APM suite à une stimulation lumineuse à 300 lux à la fois dans les régions visuelles et les régions frontales.

Le profil de variation de l'oxyhémoglobine était significativement différent également dans cinq régions : pFD, FD, O_ID, O_{II}D et POG (respectivement $F_{(69, 2070)}=1,95$; $p<0,01$ ensuite $F_{(69, 1932)}=1,45$; $p<0,01$ et $F_{(69, 1820)}=1,56$; $p<0,01$ puis $F_{(69, 1794)}=3,25$ et $p<0,01$ et pour finir $F_{(69, 2001)}=2,24$; $p<0,01$).

V.4.3.5.2. Comparaison des profils de réponses des prématurés selon leur âge postnatal

a. Intensité à 100 lux

Le profil de réponse cérébral était significativement différent entre les différents âges post nataux pour l'intensité de 100 lux dans certaines aires visuelles et une aire frontale (ANOVA pour mesures répétées). Ainsi, nous avons retrouvé une différence dans le profil de réponse au niveau de l'aire frontale droite ($F_{(138, 2898)}=1,24$; $p=0,03$) mais également dans les aires visuelles : POG, O_{II}D et une tendance en O_ID (respectivement $F_{(138, 3036)}=1,60$; $p<0,001$ puis $F_{(138, 2760)}=1,72$; $p<0,001$ et $F_{(138, 2484)}=1,19$; $p=0,07$). Nous présentons le profil moyen de réponses selon l'âge gestationnel pour une stimulation d'intensité 100 lux dans une région occipitale sur la *Figure 46a*.

b. Intensité à 300 lux

Le profil de réponse cérébral était significativement différent entre les différents âges post nataux pour l'intensité 300 lux dans la majorité des aires frontales et une aire visuelle (ANOVA pour mesures répétées). Ainsi, on a retrouvé un profil de réponse cérébral significativement différent dans les aires POG, pFG, pFD et FD (respectivement $F_{(138, 2553)}=1,95$; $p<0,01$, puis $F_{(138, 2346)}=2,56$; $p<0,01$, et $F_{(138, 2484)}=1,50$; $p<0,01$, pour finir $F_{(138,$

$t_{2484}=1,57, p<0,01$). Nous présentons le profil moyen de réponses selon l'âge gestationnel pour une stimulation d'intensité 300 lux dans une région préfrontale sur la *Figure 46b*.

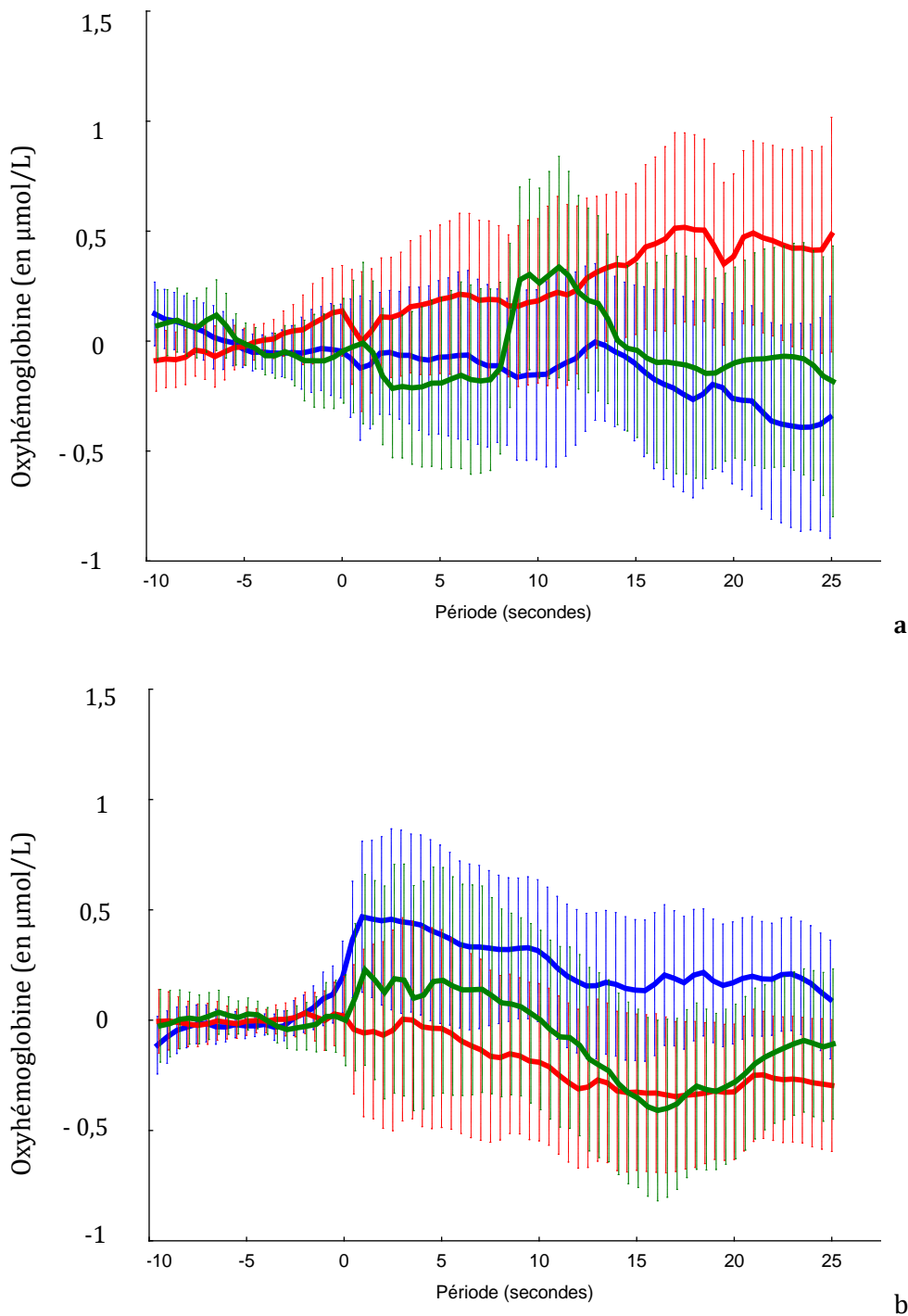


Figure 46 : Variations de l'oxyhémoglobine chez les prématurés selon leur âge postnatal suite à une stimulation lumineuse

Courbe bleu : prématuré à 40 Semaines d'APM, courbe rouge prématuré à 36 Semaines d'APM et courbe verte prématuré à 32 Semaines d'APM

- (a) stimulation à 100 lux en occipital II droit (canal 10)
- (b) stimulation à 300 lux en préfrontal gauche (canal 2)

V.4.3.6. Synthèse des résultats

Nous avons mis en évidence des réponses hémodynamiques cérébrales, inconstantes mais présentes dans au moins une aire visuelle chez les nouveau-nés à terme et dès 36 semaines d'âge corrigé dans la population prématurée, pour un stimulus visuel de 100 et 300 lux. En effet, une augmentation de l'oxyhémoglobine (de 0,6 à 1,4 $\mu\text{mol/L}$) significative ($p < 0,01$) a été mesurée dans les régions d'intérêt correspondant aux aires visuelles.

Le nouveau-né prématuré à 32 SA a montré une activation cérébrale plus inconstante, plus modérée et moins diffuse. Elle est principalement retrouvée pour les intensités plus élevées

Le profil d'activation cérébrale pour une même stimulation était variable dans les différents groupes d'âges corrigés. Cette différence a porté principalement sur la localisation de l'activation qui devient plus diffuse au fur et à mesure de l'avancée de l'âge post natal.

Une intégration plus complexe du signal visuel pourrait être évoquée par une augmentation significative de l'oxyhémoglobine dans les régions préfrontales à partir de 100 lux pour les nouveau-nés prématurés à 40 SA et d'une façon plus systématique dans les différents âges testés pour une intensité supérieure (300 lux) ($p < 0,05$).

Entre le nouveau-né à terme et le nouveau-né prématuré à niveau de maturation égale, nous avons retrouvé un profil de variations d'oxyhémoglobine différent à la fois dans les aires visuelles et les aires frontales d'intégration de stimulus sensoriels complexes (ANOVA pour mesures répétées, $p < 0,05$).

V.5. Résultats de l'étude 2b : Réactivité des nouveau-nés à terme et des prématurés à niveau de maturation égale aux stimuli de spectre chromatique différent

V.5.1. Réponses physiologiques

La variation de la FC étant le marqueur le plus pertinent d'une détection d'une stimulation visuelle dans l'étude 2a, nous nous sommes intéressés uniquement à ce paramètre pour la perception des couleurs.

Nous n'avons pas observé de variations significatives de la FC suite à une stimulation rouge quel que soit la population étudiée.

Pour la couleur verte, nous avons observé une augmentation significative de la FC dans les deux populations. La moyenne des augmentations maximales dans la population à terme est de + 13.2 (IC95 % 6,5 à 19,6) bttms/min ($F_{(12, 264)}=2,42$; $p=0,005$) et dans la population des prématurés à 40 semaines d'APM de + 10,3 (IC95 % 2,0 à 18,4) bttms/min ($F_{(12, 240)}=2,68$; $p=0,002$). Les profils de réponses des deux groupes d'enfants n'étaient pas significativement différents.

Pour la couleur bleue, nous avons observé une augmentation significative de la FC pour la population à terme de 13.3 (IC95 % 7,4 à 19,3) bttms/ min ($F_{(12, 276)}=2,05$; $p=0,02$) qui n'existe pas dans la population prématurée.

V.5.2. Réponses corticales

Une stimulation de couleur bleue induisant des profils de réactivité physiologique différents dans la population à terme et prématuré, nous nous sommes intéressés spécifiquement à l'intégration de ce signal au niveau cortical.

On a observé un profil de réponse corticale significatif dans au moins une aire visuelle pour la couleur bleue dans les deux populations. Chez le nouveau-né à terme, une augmentation significative de l'oxyhémoglobine étaient retrouvés en O1D et en FD (respectivement $F_{(69, 1104)}$)

=1,36 ; $p=0,03$ et $F_{(69, 966)}=2,62$; $p<0,01$). Chez le nouveau-né prématuré, nous avons observé une augmentation significative d'oxyhémoglobine en O_{II}G, O_ID et une diminution en FD (respectivement $F_{(69, 897)}=3,05$; $p<0,01$ et $F_{(69, 966)}=1,77$, $p<0,01$ puis $F_{(69, 1104)}=3,75$, $p<0,01$).

En comparant deux à deux les différentes réponses, nous avons identifié trois régions d'intérêt où le profil de variation de l'oxyhémoglobine était significativement différent entre le nouveau-né à terme et le prématuré à 40 semaines d'APM : O_{II}G ($F_{(69, 1656)}=2,51$; $p<0,001$), pFG ($F_{(69, 2415)}=3,44$; $p<0,001$) et FD ($F_{(69, 2070)}=1,73$; $p<0,001$). Nous présentons le profil de réponse hémodynamique suite à une stimulation bleue en frontal droit dans la *Figure 47*.

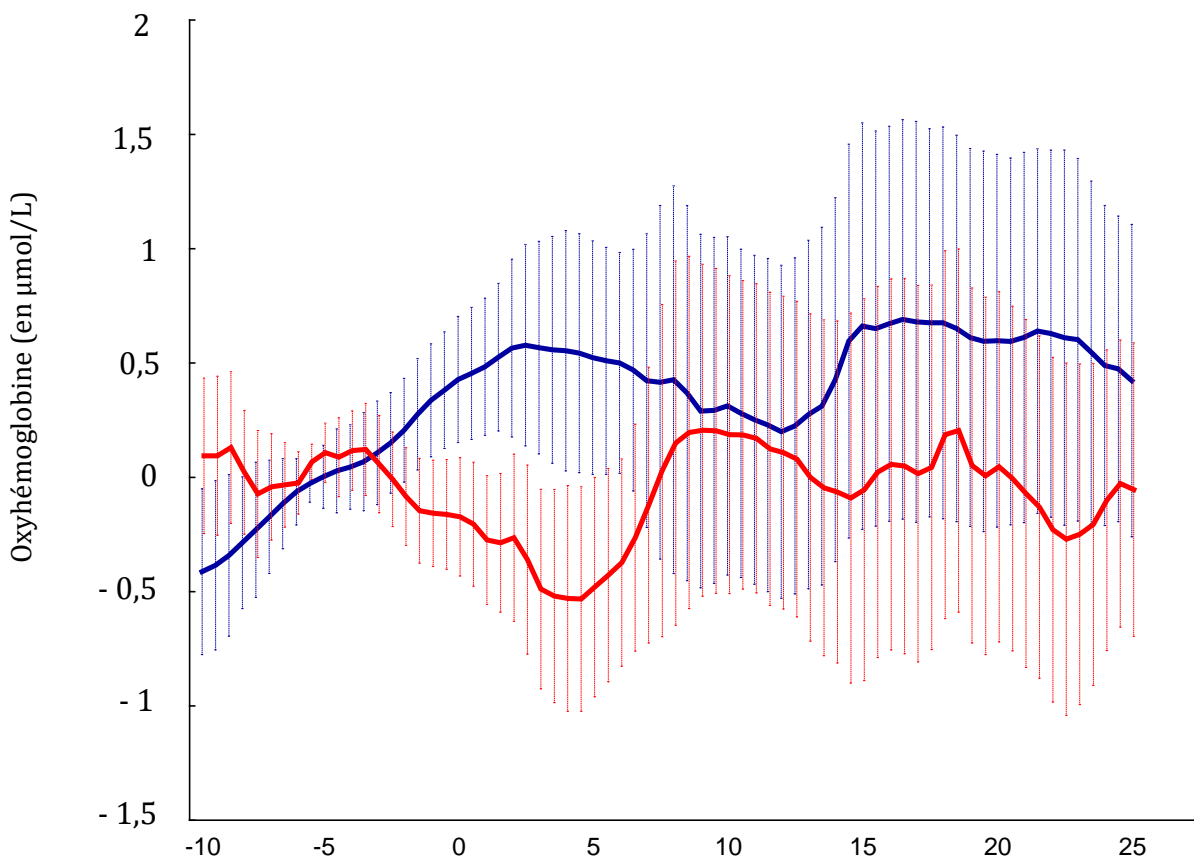


Figure 47 : Comparaison de la variation de l'oxyhémoglobine chez les prématurés à 40 semaines d'APM et les nouveau-nés à terme dans canal frontal droit (canal 4)

Pour avoir une vision plus globale des éventuelles différences entre ces deux populations de nouveau-nés, nous avons additionné les variations d'oxyhémoglobine retrouvées dans les régions d'intérêt frontales et occipitales et nous les avons comparées deux à deux. Il existait un

profil significativement différent à la fois en frontal ($F_{(69, 8349)}=1,74$; $p<0,001$) et en occipital ($F_{(69,12972)}=1,92$; $p<0,001$) dans ces deux groupes, leurs représentations graphiques est présentée ci-dessous (*Figure 48* et *Figure 49*).

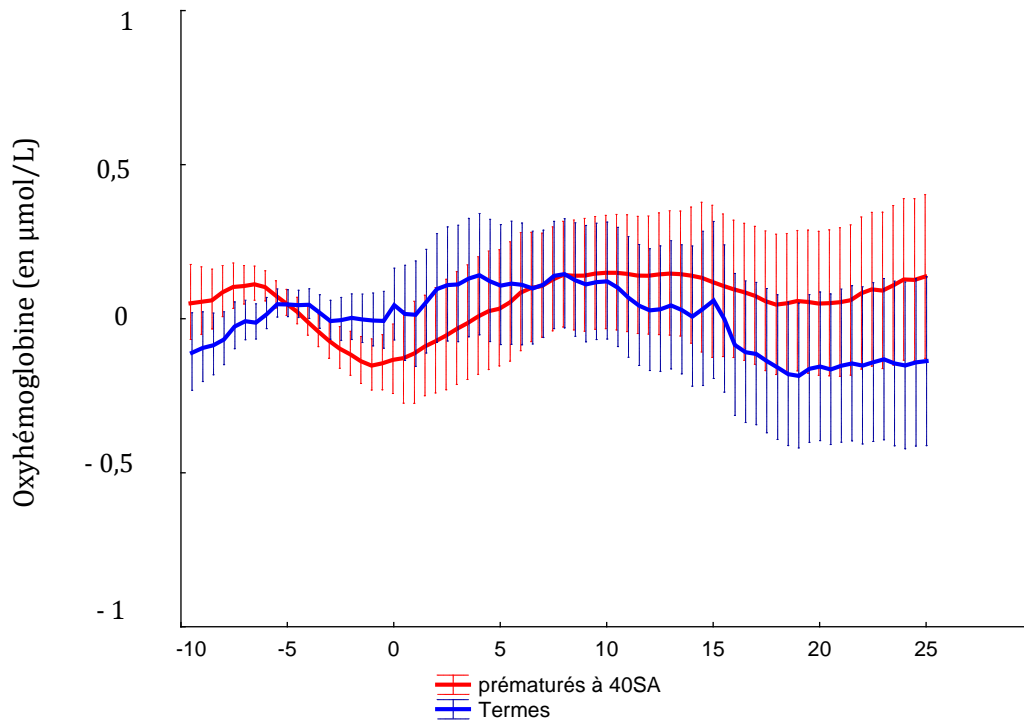


Figure 48 : Réponses hémodynamiques dans l'ensemble des aires occipitales suite à une stimulation bleue

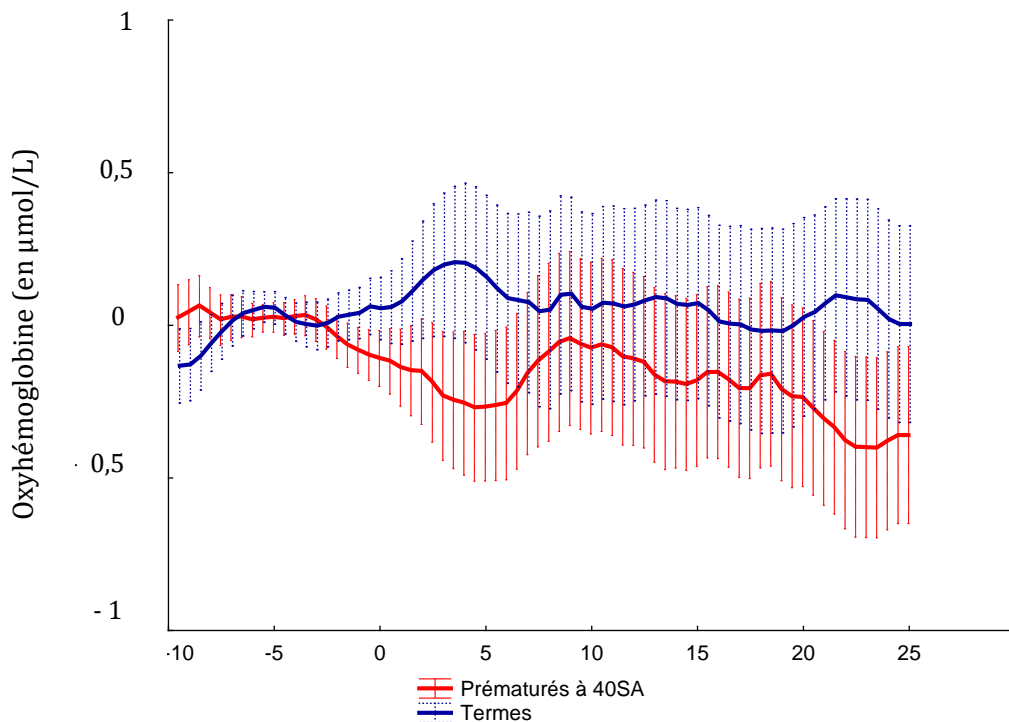


Figure 49 : Réponses hémodynamiques dans l'ensemble des aires frontales suite à une stimulation bleue

Lorsque l'on compare les réponses observées pour le bleu aux réponses obtenues pour le blanc comme témoin d'une discrimination de ces deux couleurs au niveau cortical, nous observons des différences à la fois dans la population à terme et dans la population de nouveau-nés prématurés à 40 semaines d'APM. Chez le nouveau-né à terme les profils de réponse à la couleur bleue sont significativement différents de ceux obtenus après stimulation isoluminante blanche dans les territoires FD, POG, POD, O_{II}D (respectivement $F_{(69, 1932)}=1,75$; $p<0,01$ et $F_{(69, 2070)}=1,30$; $p=0,05$ puis $F_{(69, 1794)}=1,46$; $p=0,01$ et pour finir $F_{(69, 1863)}=1,33$, $p=0,04$). Chez le nouveau-né prématuré arrivé à terme, les mêmes différences sont notées dans les territoires pFD, FG, FD, O_ID (respectivement $F_{(69, 2139)}=1,93$; $p<0,01$ et $F_{(69, 2046)}=2,09$; $p<0,01$ puis $F_{(69, 2139)}=1,4$; $p=0,01$ et $F_{(69, 1725)}=1,55$, $p<0,01$). Nous présentons les profils de variations d'oxyhémoglobine suite à une stimulation bleue et blanche isoluminante en POG chez les nouveau-nés à terme *Figure 50* et en O_{II}D chez le prématuré à 40 semaines d'APM *Figure 51*.

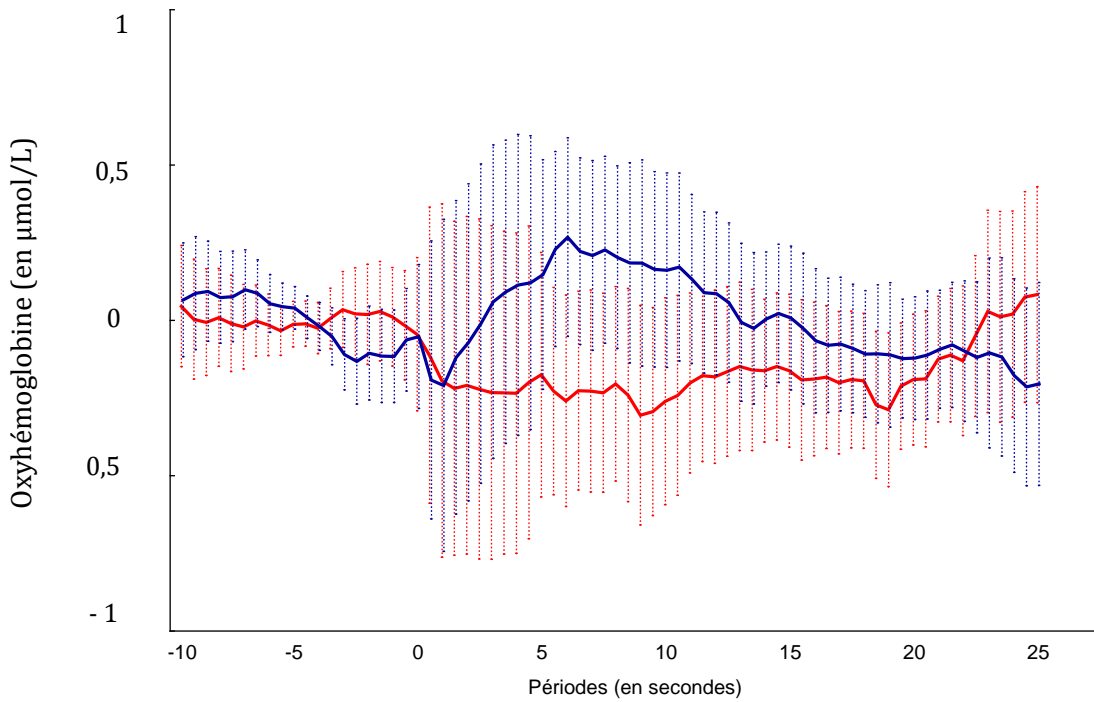


Figure 50 : Réponses hémodynamiques en POG dans la population à terme

En bleu : suite à une stimulation bleue

En rouge : suite à une stimulation blanche de 100 lux

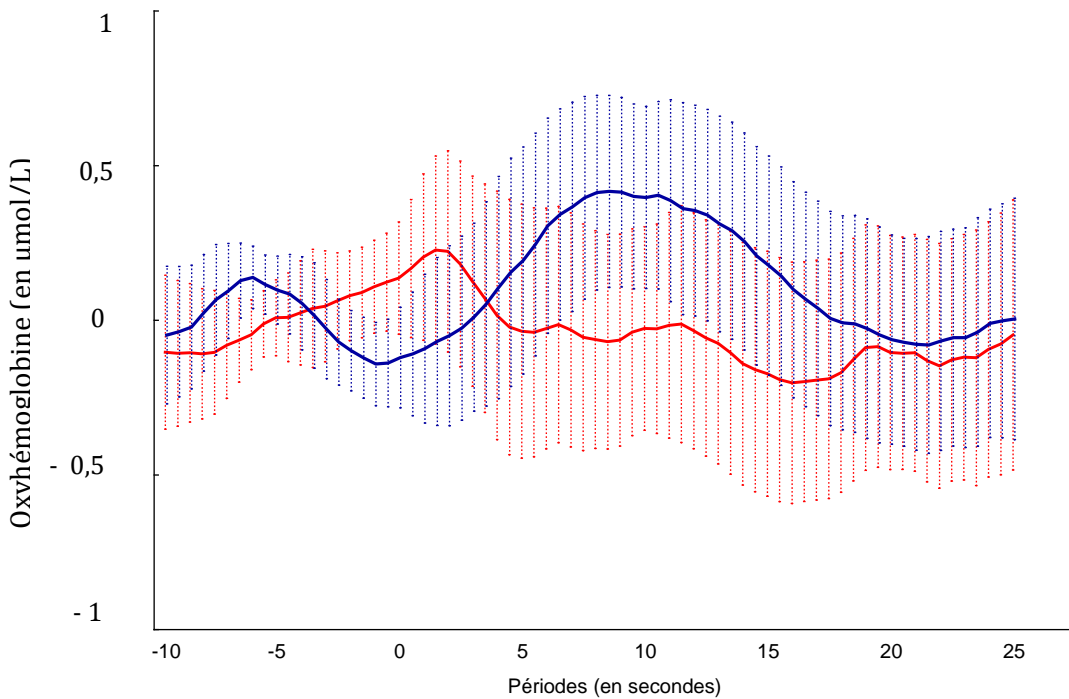


Figure 51 : Réponses hémodynamiques en O₁D dans la population prématurée à 40 semaines d'APM

En bleu : suite à une stimulation bleue

En rouge : suite à une stimulation blanche de 100 lux

V.5.3. Synthèse des résultats

Une réactivité cardiaque a été observée chez les prématurés et les nouveau-nés à terme pour le vert et le bleu mais pas pour le rouge. La couleur bleue a induit une réactivité cardiaque différente dans les deux populations de nouveau-nés à terme et prématurés, à niveau de maturation égal.

Il existe une modification significative du taux d'oxyhémoglobine dans au moins une aire visuelle dans les deux populations pour la couleur bleue qui atteste de sa détection au niveau cortical.

Les différences de profil de réponses corticales observées entre la stimulation bleue et blanche chez les nouveau-nés à terme et prématurés à 40 semaines d'APM suggère aussi la présence d'une discrimination de ces deux couleurs à l'étage cortical dans ces deux populations.

Pour finir, il existe aussi une différence significative dans les profils de réponses d'oxyhémoglobine entre les deux populations au niveau des aires visuelles et frontales pour la couleur bleue

VI. Discussion générale

L'ensemble de notre travail permet d'aborder de manière transversale plusieurs aspects de l'expérience et de la sensibilité visuelle des nouveau-nés grands prématurés et des nouveau-nés à terme.

VI.1. Environnement nosocomial visuel : un milieu atypique

Nos résultats, concordant avec ceux d'autres études (Lasky and Williams, 2009), confirment que l'environnement visuel expérimenté par les prématurés en service de soin est différent de celui qu'ils auraient rencontrés *in utero*. Lorsque des couvre-couveuses opaques sont employés, l'éclairage lumineux auquel est exposé le nouveau-né au sein de son incubateur est abaissé artificiellement à 9 lux, ce qui le rapproche de l'environnement intra-utérin dont l'intensité maximale estimée est à 50 lux (Del Giudice, 2011; Parraguez et al., 1998). Néanmoins, cela n'est plus vrai en cas d'utilisation d'un drap simple où l'éclairage moyen est de 78 lux.

Nos résultats procurent des données supplémentaires. Les mesures environnementales obtenues durant notre première étude montrent que les nouveau-nés grands prématurés sont exposés à des sources de lumière de survenue aléatoire et fréquente. Tout comme dans d'autre étude (Lasky and Williams, 2009), ces variations de lumière respectent cependant les recommandations de l'AAP en vigueur dans les services de néonatalogie (valeurs inférieures à 646 lux). Nous n'avons identifié que 73 événements de plus de 50 lux sur les 332 pics lumineux relevés. Leur niveau moyen est d'environ 300 lux. L'exposition atypique en terme de spectre chromatique n'a pu être confirmée par absence de mesure des longueurs d'onde émises lors de l'étude observationnelle. Néanmoins, elle peut être suggérée par la présence de lumière artificielle (néon) et de la lumière de photothérapie dont les longueurs d'ondes sont plus élevées que celles majoritairement transmises *in utero*.

Les variations de lumière mesurées sont sous évaluées par rapport à celles auxquelles est effectivement exposé le nouveau-né. Nous avons exclu volontairement les périodes de soins de l'analyse or l'intensité lumineuse est d'autant plus importante que la lourdeur et la précision des soins sont importantes (Glotzbach et al., 1993). Le code du travail préconise 600 à 1000 lux pour effectuer d'une manière optimale des gestes minutieux, ce qui est le cas par exemple lors de la réalisation d'une prise de sang chez un nouveau-né de faible poids. Même si une protection individuelle est parfois appliquée pour effectuer ces soins précis, elle n'est malheureusement pas systématique et n'est parfois pas forcément adaptée pour filtrer au mieux la lumière incidente (simple compresse fine).

En cas de naissance prématurée, le système visuel est donc sollicité de manière atypique et précoce par rapport à la période fœtale. Ce système sensoriel n'est pas le seul à être stimulé puisque les stimulations auditives sur la même cohorte de nouveau-nés étaient encore plus nombreuses (Kuhn et al., 2012, 2013). Enfin, ces stimulations visuelles et auditives s'additionnent à celles déjà connues dans d'autres modalités sensorielles : nociceptive, somesthésique (Carbajal et al., 2008) et olfactive (Kuhn et al., 2011; Schaal et al., 2004).

VI.2. Capacités de détection et de discrimination des stimulations visuelles environnementales par les nouveau-nés prématurés

La présence de réponses comportementales et physiologiques significatives par rapport à la période basale précédant une stimulation témoigne des capacités de détection par l'enfant de cette stimulation. Nous avons observé qu'à partir de 31 semaines d'APM en moyenne, les nouveau-nés réagissent aux modifications de leur environnement visuel, même pour des variations d'intensité lumineuse conformes aux recommandations de l'AAP.

Nous observons des réponses différentes selon l'intensité des variations de luminosités. Pour les intensités les plus faibles, de moins de 50 lux, il n'y a pas de variations significatives de la FC et de la SaO₂. Une diminution de la FR est, par contre, rencontrée à la

fois dans l'étude observationnelle et l'étude expérimentale pour la population la plus immature (32 semaines d'APM). Cependant, cette variation pourrait être également liée aux changements du rythme respiratoire retrouvés naturellement dans les phases de sommeil, ceux-ci étant d'autant plus marqués que l'enfant est jeune. Cette hypothèse semble soutenue par le fait que les nouveau-nés prématurés d'un âge plus avancé ne présentent pas de variations des différents paramètres physiologiques pour une intensité de 34 lux.

Pour les variations d'intensité de plus de 100 lux, les réponses physiologiques sont plus marquées avec une variation de FR et de la FC témoignant d'une détection de cette variation d'éclairement. La diminution de la FC observée chez les plus prématurés (32 semaines d'APM) pourrait être secondaire à l'immaturité sympathique encore présente à ce terme (Hunt, 2006). Une accélération de la FC est retrouvée chez les nouveau-nés plus âgés.

Une détection de l'augmentation de l'éclairement avait déjà été décrite et attestée par une diminution de la SaO₂ chez 27 nouveau-nés prématurés de 26 à 37 SA (Shogan and Schumann, 1993) et par une augmentation significative de la FR chez 8 autres prématurés d'un âge gestationnel moyen de 30,3 +/- 0,1 SA (Ozawa et al., 2010). L'évolution de la FC n'avait pas été recherchée dans ces deux études. Mais néanmoins on retrouve, chez les fœtus proche du terme, une augmentation de la FC suite à une exposition lumineuse durant une amnioscopie ou encore suite à 30 secondes de flashes lumineux correspondant à une intensité lumineuse estimée *in utero* de 150 lux (Kiuchi et al., 2000; Peleg and Goldman, 1980). Cette accélération de la FC a été également décrite comme modalité principale de réponses à des stimulations dans d'autres modalités sensorielles (Cardoso et al., 2015; Field, 2017; Kuhn et al., 2012). Les performances visuelles observées chez les grands prématurés de notre étude sont en accord également avec le développement anatomique et fonctionnel connu du système visuel. Plusieurs études dont certaines déjà citées ont montré que le système visuel est au moins partiellement fonctionnel dès l'âge de 30 semaines d'APM et même probablement avant (Gross J et al.;

Harding et al., 1989; Hollenberg and Spira, 1972; Ozawa et al., 2010; Ricci et al., 2008a, 2010; Shogan and Schumann, 1993; Taylor et al., 1987) et voir chapitre (II.4. Développement de la fonction visuelle). Il est donc possible d'attester qu'une variation de l'intensité lumineuse de plus de 100 lux est détectée dès 31 semaines d'APM.

Pour 300 lux, on observe une augmentation de la FC à partir de 36 semaines d'APM, alors qu'à 32 semaines, elle ne varie pas de manière significative. Néanmoins, l'analyse individuelle des courbes conduit à penser qu'une réactivité physiologique existe mais qu'elle peut se traduire sous forme d'une diminution ou d'une augmentation de la FC selon le sujet. Nous n'avons pas identifié le(s) déterminant(s) expliquant cette réaction inverse. Une variation de la FR est notée suite à une stimulation à 300 lux uniquement à 32 semaines d'APM, une diminution de la SaO₂ à 36 semaines d'APM.

Malgré des profils de réponses qui semblent différents, la réactivité physiologique n'est pas statistiquement différente entre les deux intensités (100 et 300 lux) aux trois âges testés dans la population prématurée, ce qui ne permet ainsi pas de conclure sur les capacités de discrimination de ces intensités lumineuses.

La réponse physiologique à des stimulations lumineuses ne semble pas varier selon l'âge post natal. Ceci peut être évoqué devant l'absence d'évolution significative des profils de réponses physiologiques à travers les âges.

Par ailleurs, afin d'évaluer les capacités de détection, nous avons aussi évalué les réponses comportementales du nouveau-né aux différentes stimulations lumineuses mais ce point est abordé plus loin, avec la discussion de l'impact des stimulations visuelles sur le bien-être du nouveau-né.

VI.3. Les stimuli visuels environnementaux ont-ils un impact sur le bien-être du nouveau-né prématuré ?

Même si les variations d'intensité lumineuse respectent les recommandations actuelles (moins de 646 lux), elles semblent pouvoir altérer le bien-être des nouveau-nés.

VI.3.1. Bien être physiologique

Des variations modérées et isolées de l'éclairage lumineux ne semblent pas altérer le bien être physiologique chez tous les nouveau-nés prématurés de façon commune.

La nature des réponses physiologiques : variations suivant le stimulus lumineux des fréquences respiratoire et cardiaque et leur apparition dans les 20 premières secondes suggèrent une réaction du tronc cérébral de manière similaire à celle retrouvée chez le fœtus ou le nouveau-né prématuré dans d'autres modalités sensorielles (Lagercrantz et al., 1990; Wharrad and Davis, 1997).

Malgré les modifications des différents paramètres physiologiques, ceux-ci restent le plus souvent dans des niveaux physiologiques acceptables. Pour les variations d'intensités lumineuses de plus de 100 lux, une diminution de la saturation en oxygène est tout de même observée chez les enfants les plus immatures (étude 1). Ces stigmates de stress peuvent être rapprochés de ce qui a été observé pour des variations de lumières plus élevées (au-delà de 1000 lux), surtout si elles sont rapides (Ozawa et al., 2010; Shogan and Schumann, 1993). Ces études ont mis en évidence une rupture de l'homéostasie physiologique des nouveau-nés prématurés se traduisant par des désaturations systémiques pouvant empêcher la bonne oxygénation tissulaire.

Néanmoins de tels effets ne sont pas observés dans notre approche expérimentale (étude 2) où seule une diminution significative mais modérée (baisse de 1 %) de la SaO₂ est enregistrée dans la population étudiée à 36 semaines d'APM. Cependant, des intensités lumineuses plus

importantes n'ont volontairement pas été testées pour des raisons éthiques évidentes au vu des données précédemment citées, mais aussi d'absence de pertinence écologique car ces fortes intensités ne sont pas retrouvées de façon commune en dehors des périodes de soins dispensés à l'enfant. Par ailleurs, dans l'étude 2, les nouveau-nés étaient moins immatures et moins « malades » puisque la première évaluation de l'enfant se faisait à 32 semaines d'APM avec au maximum un soutien respiratoire léger. On ne peut donc exclure la possibilité d'une réactivité accrue chez des enfants plus immatures et vulnérables avec instabilité respiratoire.

Pour finir, comme nos études ont porté uniquement sur une stimulation dans une modalité sensorielle unique, nous ne pouvons conclure pour les situations où l'enfant est exposé à des sollicitations multi-sensorielles, notamment lors des soins. Or, ces enfants sont exposés au sein de leur incubateur à des stimuli sensoriels d'origine multiples, de sources et de durées variables qui comme les différentes interventions médicales nécessaires à leur prise en charge peuvent moduler leurs paramètres physiologiques et/ou modifier leur réactivité.

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude s'intéressant à la réactivité des nouveau-nés grands prématurés à des stimuli visuels dans leur milieu écologique. La réactivité à des stimuli auditifs chez la même population a fait l'office de travaux parallèles et publiés (Kuhn et al. 2012, 2013).

Ainsi, un déséquilibre de l'homéostasie physiologique n'est pas retrouvé de façon commune dans l'ensemble de la population prématurée suite à une variation de l'éclairement. Les variations de l'environnement lumineux en cours d'hospitalisation apparaissent ainsi moins délétères pour la stabilité physiologique de l'enfant grand prématuré que celles de son environnement sonore (Kuhn et al 2012). Cela n'exclue pas qu'une altération du bien être physiologique puisse exister chez des enfants plus immatures, plus instables et en cas de stimulations associées dans d'autres modalités sensorielles. Cette observation amène aussi à

discuter l'impact des variations de l'environnement lumineux sur le bien être comportemental de l'enfant, à savoir son sommeil et son confort.

VI.3.2. Bien être comportemental

VI.3.2.1. Altération du sommeil

VI.3.2.1.1. Altération du sommeil et stimulations visuelles

Notre évaluation observationnelle de l'impact comportemental de l'exposition aux stimulations lumineuses nosocomiales a surtout envisagé leurs effets sur le sommeil de l'enfant. Nous observons la présence de ruptures de sommeil significativement plus importantes au décours des variations lumineuses que lors de périodes contrôles. Les réveils sont significativement et temporellement corrélés à l'augmentation de luminosité. On constate 16% de réveils suite à un changement de luminosité survenant lorsqu'un couvre couveuse épais est en place et ce chiffre s'élève à 25 % lors de la mise en place de draps simples. Ainsi, des variations d'éclairement lumineux même faibles (dès 10 lux) peuvent être préjudiciables au sommeil du nouveau-né, ce d'autant plus que les moyens de prévention sont faibles. Contrairement aux stimulations auditives (Kuhn et al., 2013) où le stade de sommeil de l'enfant semble prédisposer à un réveil plus important en sommeil actif, cet effet n'a pas été retrouvé pour des variations lumineuses.

Cet impact négatif sur le sommeil est confirmé en approche expérimentale (étude 2) où un nombre important de réveils est survenu en réponse aux stimulations lumineuses et a nécessité la répétition des stimulations. Dans cette étude, les conditions expérimentales ont pu interférer avec la qualité du sommeil du nouveau-né. Ainsi notamment, la position du nouveau-né en décubitus dorsal et le bonnet muni d'optodes placées en position postérieure ont aussi pu interférer avec le sommeil du nouveau-né indépendamment des stimulations lumineuses présentées. Afin de vérifier cette hypothèse plausible et de déterminer précisément l'impact réel

des stimulations lumineuses sur le sommeil, il faudrait évaluer le pourcentage spontané de réveils dans des périodes contrôles sans stimulation lumineuse à l'instar de la méthodologie utilisée dans l'étude 1. Cela n'a pas été réalisé.

Peu d'études se sont intéressées à l'impact des variations lumineuses sur le comportement du nouveau-né prématuré. Les études à grandes échelles retrouvées dans la littérature ont évalué soit l'impact de la lumière sur l'incidence de la rétinopathie (Jorge et al., 2013) soit l'effet de la cyclisation sur les nouveau-nés hospitalisés (Morag and Ohlsson, 2011). Une seule étude a examiné l'effet de variations de lumière sur l'ouverture des paupières et l'état comportemental des nouveau-nés prématurés (Moseley et al., 1988). Les résultats diffèrent des nôtres puisqu'ils suggèrent qu'une luminosité accrue réduirait le temps pendant lequel les paupières sont ouvertes et donc où les nouveau-nés sont éveillés. Une variation brutale de lumière produirait une augmentation transitoire de l'ouverture de la paupière ne s'accompagnant pas d'un changement significatif de l'état de veille/sommeil. Néanmoins, la conception expérimentale de cette étude dans laquelle l'éclairage habituel a été modifié rend les résultats difficiles à généraliser à l'environnement des services de néonatalogie.

Les limites de cette seule étude répertoriée nous ont poussé à utiliser une approche observationnelle pour examiner les effets des variations modérées de l'environnement lumineux des nouveau-nés sur leur sommeil. Nous avons tenté de minimiser les facteurs confondants potentiels. Nous n'avons qu'un faible nombre de nouveau-nés inclus mais cependant nous avons évalué un grand nombre de pics lumineux survenant pendant des périodes de sommeil identifiées sur des critères comportementaux (Prechtl, 1974). Nous avons comparé les réveils succédant à un pic lumineux à ceux survenant spontanément pendant des périodes contrôles appariées grâce à l'observation de deux observateurs indépendants et spécialement formés. Des études antérieures ont utilisé des techniques différentes mais ces autres méthodes ont certaines contraintes techniques. La polysomnographie est la méthode de référence pour

l'étude du sommeil, mais elle est difficile à utiliser chez les prématurés cliniquement instables. L'EEG est reconnu pour être un meilleur indicateur des stades de veille/sommeil (Curzi-Dascalova et al., 1993; Graven, 2006). Néanmoins, il existe des réserves relatives à l'interprétation neurophysiologique des stades de veille/sommeil chez l'enfant prématuré. En particulier, il est nécessaire pour interpréter correctement le stade de veille/sommeil de prendre en compte son APM du fait des changements maturationnels dans les patterns EEG et il est recommandé de réaliser plusieurs enregistrements plutôt qu'un seul (Scher et al., 1996). L'actigraphie peut également détecter les modèles de sommeil-éveil chez les nouveau-nés. Cependant, des recherches récentes ont rapporté un appariement faible des données de polysomnographie et d'actigraphie chez des nouveau-nés prématurés sains et à terme, enregistrés quelques jours après la naissance (Rioualen et al., 2015). Ainsi, compte tenu des difficultés techniques de ces deux autres techniques, nous avons utilisé l'analyse vidéo, qui a également l'avantage d'être une procédure non invasive permettant une approche écologique du nouveau-né sans perturber son sommeil. Pour finir, on peut affirmer que s'il est difficile de différencier les stades de sommeil (stade 1 et 2 ou indifférencié), il est aisé avec cette technique d'analyse, de distinguer ces phases de sommeil des phases d'éveils, d'agitation ou de pleurs comme nous l'avons réalisé (Lehtonen and Martin, 2004).

VI.3.2.1.2. Altération du sommeil et autres stimulations sensorielles

Les interruptions de sommeil que nous observons après des pics lumineux apportent des preuves supplémentaires des effets potentiellement délétères des variations de l'environnement sur le sommeil des nouveau-nés prématurés. Ces effets ont déjà été démontrés pour d'autres modalités sensorielles. Ainsi, l'architecture et la durée du sommeil des enfants dans leurs incubateurs peuvent être altérées par le bruit (Kuhn et al., 2013; Zahr and Balian, 1995), la température ambiante (Bach et al., 2002), la position du nouveau-né, avec un temps de sommeil

calme accru et moins de réveils en décubitus ventral qu'en décubitus dorsal (Goto et al., 1999). Bien sûr, les interventions humaines et les pratiques de soins sont aussi des déterminants importants des cycles veille/sommeil, du temps de sommeil total et de la durée du sommeil actif et calme (Bertelle et al., 2007; Ludington-Hoe et al., 2006; Zahr and Balian, 1995). Au sein de l'incubateur et dans la même population, les pics lumineux induisent moins de réveils que les pics sonores (Kuhn et al 2013).

VI.3.2.1.3. Importance de la préservation du sommeil

Quels que soient les facteurs environnementaux en cause, la préservation du sommeil est cruciale pour la croissance et le développement cérébral normal de l'enfant grand prématuré (Graven, 2006; Laudert et al., 2007; Tarullo et al., 2011). En effet, le sommeil des nouveau-nés grands prématurés subit des évolutions maturationnelles dépendantes essentiellement de l'âge (Graven, 2006; Holditch-Davis et al., 2004). Le sommeil calme joue un rôle dans la restauration de l'énergie et la maturation cérébrale, en particulier dans le développement des voies thalamocorticales et corticales et de la synaptogénèse. Il permet la stabilisation des connexions neuronales, l'augmentation de la synthèse des protéines et la libération de l'hormone de croissance. Le sommeil actif est caractérisé par un haut niveau d'activité neuronale endogène. Il contribue à la maturation du système nerveux central et à la consolidation de la mémoire et des connexions axonales, notamment entre la rétine et le cerveau, et s'accompagne de mouvements oculaires rapides (Graven, 2006; Tarullo et al., 2011, Bonan et al., 2015). La perturbation du sommeil peut donc avoir un impact négatif sur les nouveau-nés prématurés (Bonan et al., 2015). Même en l'absence de complications néonatales majeures, la prématurité elle-même peut modifier la structure du sommeil et donc influencer sur le développement ultérieur (Scher et al., 1996).

Ainsi, les variations modérées de l'ambiance lumineuse induisent une augmentation du pourcentage des réveils objectivés par rapport à des périodes contrôles. Les ruptures de sommeil

ne sont pas les seules altérations mesurables du comportement de l'enfant en réponse aux variations lumineuses dans l'incubateur. Celles-ci peuvent aussi altérer le confort de l'enfant.

VI.3.2.2. Inconfort

Dans notre deuxième étude, nous avons mesuré l'impact des variations de l'environnement lumineux sur le confort du nouveau-né grâce au score NFCS. Ce score a l'intérêt d'être coté sur une vidéo du visage uniquement et est un des meilleurs indicateurs d'inconfort chez le nouveau-né prématuré (Holsti et al., 2006). Nous constatons une augmentation significative du score NFCS après stimulation par rapport à la période basale quelle que soit l'intensité lumineuse et l'âge des nouveau-nés. Elle est en accord avec les réponses physiologiques observées après stimulation d'au moins 100 lux.

Cependant des intensités mêmes faibles (34 lux) s'accompagnent de signes d'inconfort alors même qu'elles n'entraînent pas de variations des paramètres physiologiques. Ces résultats sont surprenants et sans facteurs explicatifs évidents. Une hypothèse clinique peut cependant être formulée : une activation réflexe des muscles du visage (froncement des sourcils) lors d'une stimulation visuelle pourrait expliquer l'élévation du score NFCS observée à tous les termes sans réponse physiologique significative.

La présence de réponses comportementales plus intenses à 32 semaines d'APM par rapport à 36 semaines d'APM pour les stimulations à 100 et 300 lux pourrait suggérer qu'elles soient plus inconfortables au terme le plus bas. Cependant, il est connu que des stimulations sensorielles non nociceptives peuvent induire des réponses comportementales similaires à celles de la douleur (allodynie) sans que cela ne s'accompagne de réponses corticales dans les aires somato-sensorielles et les autres aires impliquées dans la nociception (Cornelissen et al., 2013; Hartley et al., 2015, 2016). Les discordances possibles entre les données

comportementales et l'activation corticale chez le nouveau-né prématuré invitent à la prudence sur l'interprétation et la signification des réponses comportementales (Slater et al., 2008).

Les réponses comportementales observées dès 32 semaines d'APM, non associées à une activation corticale (comme nous le discuterons plus tard) pourraient être médiées par le tronc cérébral. En effet, dans la modalité visuelle, une réaction comportementale pourrait être initiée au niveau du tronc cérébral et en particulier du colliculus supérieur où s'effectue les intégrations sensori-motrices chez l'adulte (Nolte, 1993). Mais cela n'est qu'une hypothèse.

L'ensemble des réponses physiologiques et comportementales observées témoignent donc des habiletés perceptives visuelles au changement d'éclairement des nouveau-nés grands prématurés. Elles sont présentes dès un âge de 29 semaines d'APM et se complexifient avec la maturation cérébrale. Ces capacités contribuent largement à permettre au nouveau-né très grand prématuré d'atteindre un niveau de conscience basique et de perception minimale des variations de son environnement (Lagercrantz, 2009). Elles peuvent représenter un premier pas vers la conscience de soi. La perception consciente implique l'activation d'aires corticales. Il est donc intéressant de discuter maintenant le développement postnatal de l'intégration corticale des stimuli visuels chez le nouveau-né grand prématuré.

VI.4. Maturation de l'intégration corticale

L'intégration corticale des signaux lumineux est appréciée par les données d'oxyhémoglobine obtenues en spectroscopie dans le proche infra-rouge. Nous nous sommes intéressés aux variations suite à des stimulations de plus de 100 lux, celles-ci s'accompagnant d'une variation significative de paramètres physiologiques attestant de la certitude d'une détection de ces signaux. Suite à une stimulation, une augmentation de l'oxyhémoglobine associée à une diminution de la désoxyhémoglobine est reconnue comme étant un témoin d'une activation cérébrale (Gervain et al., 2011).

Au total, nos résultats montrent la présence d'au moins une réponse corticale à une stimulation lumineuse à partir de 32 semaines d'APM avec une maturation progressive aux âges ultérieurs testés. Cette évolution touche surtout la localisation de l'activation. Néanmoins, ces variations du taux d'oxyhémoglobine présentent une amplitude parfois plus faible que celle retrouvée dans la littérature. Ces réponses sont aussi inconstantes dans leur localisation et cela soulève la question de leur réalité. Nous discutons dans ce chapitre ces différents aspects : avec tour à tour les limites méthodologiques inhérentes à la technique NIRS et au design de notre étude, puis la nature des réponses enregistrées dès 32 semaines d'APM et leur développement ultérieur.

VI.4.1 Limites méthodologiques

Afin d'évaluer la pertinence de notre méthodologie, nous nous sommes appuyés sur l'article publié par l'équipe d'Espina décrivant les principales erreurs méthodologiques possibles lors de l'usage de la NIRS (Orihuela-Espina et al., 2010) ainsi que ceux de Judith Gervain qui sont une référence (Issard and Gervain, 2018, Gervain et al., 2011).

VI.4.1.1. Limites liées au patient

La population incluse n'est pas répartie également pour le genre de l'enfant. Mais le sexe ne semble pas influencer la réponse hémodynamique cérébrale chez le nouveau-né (Orihuela-Espina et al., 2010). Nous n'avons pas tenu compte de l'origine ethnique des nouveau-nés inclus. Si la quantité de mélanine contenue dans la peau n'est pas retenue comme un facteur de confusion dans l'analyse des résultats de NIRS, la quantité et la coloration des cheveux sont connues comme pouvant biaiser l'acquisition du signal. Pour éviter ce phénomène nous avons ajusté les cheveux afin d'améliorer le signal lorsque celui-ci n'était pas optimal durant la phase de calibration jusqu'à l'obtention d'un signal satisfaisant.

VI.4.1.2. Limites liées au design de l'étude

Certaines caractéristiques du design expérimental peuvent avoir un effet sur la réponse hémodynamique.

La première caractéristique est le mode de présentation des stimulations. Il existe deux façons « standard » de présentation des stimulations en NIRS. La première consiste comme dans notre étude en une longue et unique stimulation (« simple event »). D'autres études utilisent le « block designs » qui consiste à la présentation d'une même stimulation plusieurs fois de manière plus courte sur une durée totale de plusieurs secondes. Si l'ordre des différentes conditions est randomisé, il ne semble pas y avoir de différence entre ces deux design (Issard and Gervain, 2018). Nous avons préféré utiliser une stimulation lumineuse unique sur 5 secondes car cela correspond aux conditions écologiques rencontrées par le nouveau-né.

La deuxième caractéristique pouvant impacter les résultats est la répétition d'un même stimulus, surtout en cas de présentation groupée non aléatoire. En cas de répétitions, deux types de réponses opposées peuvent être observées : suppression ou augmentation des réponses hémodynamiques. Ces réponses sont dépendantes également de la complexité de la stimulation (Issard and Gervain, 2018). Nous n'avons volontairement pas effectué de répétition de la même tâche afin de nous soustraire de cet aléa. Notre motivation tient aussi à notre volonté de ne pas exposer ces enfants fragiles, de façon répétée à une stimulation potentiellement stressante.

Des stimulations trop rapprochées pouvant influencer les résultats (Gervain et al., 2016), nous avons également respecté un intervalle libre permettant un retour à un état basal. La stabilisation basale a été minutieusement vérifiée avant chaque stimulation.

Enfin, nous avons choisi de délivrer les stimulations lumineuses lors du sommeil des enfants car il s'agit de leur état comportemental le plus fréquent. L'état de veille/sommeil pourrait influencer la réponse hémodynamique à une stimulation visuelle. Mais celle-ci reste

cependant présente et mesurable par NIRS quel que soit le stade de veille/ sommeil chez le jeune enfant (Kusaka et al., 2004).

VI.4.1.3. Limites liées au recueil des données

Un des biais principaux de l'exploration par NIRS, et de notre étude, est l'absence de vérification individuelle par imagerie cérébrale de la bonne localisation topographique des optodes. Malgré toutes les précautions prises, nous n'avons pu contrôler les variations individuelles notamment liées à la forme du crâne. Pour la population prématurée, la lourdeur des soins de réanimation, et en particulier l'usage de traitement de support ventilatoire (et de leur moyen de fixation nécessaire), durant plusieurs jours ou semaines pour certains, peuvent modifier la forme du crâne qui devient plus ovalaire. Il en va de même du positionnement des enfants dans l'incubateur. De plus, les conditions même de naissance peuvent aussi modifier la forme du crâne du nouveau-né. Ces déformations, plus ou moins prononcées selon les enfants, pourraient influencer sur la localisation précise de l'enregistrement des données de NIRS qui pourrait ne pas être adéquate. De plus, il existe une modification des volumes cérébraux décrits chez les nouveau-nés prématurés arrivés à terme (Padilla et al., 2014), même si cela semble être un facteur mineur au vu de la taille des aires cérébrales explorées avec la distance inter-optode utilisée. Il aurait fallu idéalement effectuer une exploration en IRM afin de s'assurer de la position exacte des optodes. Néanmoins, cela est quasiment impossible en pratique et source d'inconfort pour l'enfant. Nous avons donc, comme la quasi-totalité des auteurs, utilisé la classification de positionnement EEG 10-20 pour localiser les aires cérébrales avec l'atlas de Kabdebon (Kabdebon et al., 2014). De plus, nous avons prêté une particulière vigilance à la confection de bonnet marqué et de taille adaptée à chaque nouveau-né. Nous avons fait varier la distance inter optode de 2,5 cm à 3,5 cm pour tenir compte de la croissance du périmètre crânien aux différents âges et ainsi pour être sûr d'explorer les zones d'intérêts souhaitées.

Nous avons veillé à isoler les optodes des stimulations lumineuses extérieures qui auraient pu artificiellement induire des réponses au niveau des canaux frontaux situés face au panneau lumineux. Pour cela nous avons utilisé un bonnet opaque lors de chaque enregistrement. En cas de doute, lors de la lecture des données, nous avons volontairement rejeté la stimulation après visualisation de la vidéo.

VI.4.1.4. Limites liées au traitement des données

Comme une réaction comportementale peut modifier les tracés de manière artéfactuelle, nous avons été particulièrement méticuleux sur les critères de rejet d'artefact. Après un pré traitement systématique à travers le logiciel NIRsLAB, nous avons effectué un traitement supplémentaire d'identification et de rejet des artefacts importants (valeurs exagérées). Nous avons ensuite effectué une dernière vérification avec une analyse individuelle de toutes les données présentant des valeurs limites incluant une analyse vidéo afin d'identifier un éventuel artefact de mouvements.

Néanmoins, une réponse physiologique peut également influencer le couplage neurovasculaire au niveau cérébral, ce qui pourrait modifier la réponse corticale enregistrée. Nous n'avons pas pu éliminer entièrement ce biais mais les modifications physiologiques enregistrées restent au sein des valeurs physiologiques et ne devraient donc pas influencer de manière trop importante la réponse cérébrale.

VI.4.1.5. Limites liées à l'analyse des données

La méthode d'analyse de la réponse hémodynamique peut impacter la significativité des résultats. D'autres auteurs ont utilisé des moyens moins rigoureux d'analyse et ont ainsi obtenus plus de résultats significatifs. Certains ont comparés les valeurs moyennes de l'oxyhémoglobine basale aux valeurs moyennes per ou post-stimulation (Aoyama et al., 2010;

Biallas et al., 2012; Karen et al., 2008; Sakatani et al., 1999). D'autres ont utilisé l'aire sous la courbe pour authentifier une réponse hémodynamique significative (Mahmoudzadeh et al., 2013, 2017). Pour finir, certains se sont intéressés à la valeur maximale d'oxyhémoglobine et ont comparé son timing et son amplitude entre différentes conditions (Nakamura et al., 2017).

Nous avons utilisé une ANOVA pour mesures répétées qui permet avec précision d'évaluer le profil de réponse. Cette stratégie a été utilisée par d'autres auteurs (Bartocci et al., 2001a, 2006; Frie et al., 2017) qui ont trouvé comme nous des résultats parfois inconstants dans tous les territoires explorés. Ainsi, l'utilisation de critères moins stricts nous aurait peut-être permis de trouver des réponses significatives plus homogènes dans l'ensemble des aires visuelles mais avec cependant la persistance d'un doute quant à la réalité de ces réponses. Cette hypothèse est soutenue par le fait que le profil de réponse montre parfois des courbes qui évoquent une augmentation de l'oxyhémoglobine sans être pour autant toujours significatives dans les régions occipitales.

Ainsi, nous ne pouvons exclure la présence de problèmes liés à notre méthodologie et à la technique NIRS qui pourraient expliquer l'inconstance des réponses que nous observons et ainsi l'absence de réponse significative dans certains territoires. Néanmoins, la particulière rigueur avec laquelle nos analyses ont été menées rend très probables et fiables les réponses significatives que nous avons observées et nous permet donc de les discuter plus avant.

VI.4.2. Un début d'intégration corticale à 32 semaines d'APM

Nos résultats montrent que l'intégration corticale des stimulations visuelles évaluée sur des réponses hémodynamiques est possible dès 32 semaines d'APM et prend la forme attendue d'une augmentation de l'oxyhémoglobine.

Lors d'une stimulation à 100 lux une activation dans certaines aires corticales est observée. La variation significative de l'oxyhémoglobine mesurée en pariéto-occipital gauche

à ce terme peut constituer un début d'activation des aires visuelles même s'il ne s'agit pas de la localisation typique habituellement rapportée dans la littérature. En effet, chez le nouveau-né à terme, exploré en IRMf, une activation plus postérieure, autour de la scissure calcarine, succède à une stimulation lumineuse dans les 7 premières semaines (Yamada et al., 1997, 2000). Cette technique est difficilement utilisable chez le nouveau-né prématuré et il n'y a pas de données disponibles à cet âge. Mais la présence, dans notre étude, d'augmentations significatives de l'oxyhémoglobine au niveau frontal et préfrontal pour une stimulation de 300 lux confirme l'existence d'un traitement cérébral de l'information dès cet âge.

L'hypothèse d'une activation cérébrale dès 32 semaines d'APM est en accord avec les données de la littérature utilisant d'autres moyens d'étude. Une activation corticale secondaire à des stimulations visuelles est retrouvée chez 5 des 8 fœtus observés à plus de 36 SA en imagerie par résonance magnétique (Fulford et al., 2003). Ces résultats sont également en accord avec l'activité cérébrale enregistrée par magnétoencéphalographie (MEG) chez les fœtus humains de 28 à 36 SA (Eswaran et al., 2002). En post natal, des études en électrophysiologie (rVEP) ont montré par une intégration corticale à partir de 30 à 32 semaines d'APM (Harding et al., 1989).

VI.4.3. Maturation de l'intégration corticale visuelle

Nous avons comparé les profils de variation de l'oxyhémoglobine dans les différentes régions d'intérêt à 32, 36 et 40 semaines d'APM. Très majoritairement, nous avons enregistré une activation classique avec augmentation significative du taux d'oxyhémoglobine. On constate une maturation de l'intégration corticale, que ce soit pour les stimulations à 100 lux ou à 300 lux, à la fois au niveau des aires visuelles (occipitales et pariéto-occipitales) mais également au niveau des aires d'intégration de messages plus complexes (aires frontales et préfrontales). Ce résultat est en accord avec les données anatomiques et électrophysiologiques

connues sur la mise en place du système visuel (Birch and O'Connor, 2001; Brown and Yamamoto, 1986; Gross J et al.; Harding et al., 1989; Ricci et al., 2008a, 2008b; Shogan and Schumann, 1993; Taylor et al., 1987). La maturation semble s'effectuer particulièrement en termes de diversification des localisations des réponses hémodynamiques.

Au moins une activation dans les aires occipitales et pariéto-occipitales (considérées comme des aires visuelles de prédilection) est présente à 36 et 40 semaines d'APM aussi bien pour des stimulations à 100 et 300 lux. Il y a des différences plus marquées au niveau frontal où l'activation semble dépendre de l'intensité du stimulus. On constate peu d'activation frontale pour 100 lux avant 40 semaines d'APM, et une activation plus marquée pour 300 lux dès 36 semaines d'APM, voire même dès 32 semaines d'APM. Le traitement de l'information visuelle pourrait impliquer des voies différentes selon l'intensité du stimulus visuel et l'âge de l'enfant.

Pour 100 lux, l'activation corticale semble très localisée ne touchant qu'une aire visuelle à 32 semaines d'APM. Elle apparaît plus diffuse et est retrouvée dans presque toutes les aires visuelles explorées à 36 semaines d'APM. Les réponses hémodynamiques sont observées à ce terme au niveau du cortex occipital, au pourtour de la scissure calcarine, témoignant d'une activation certaine des aires visuelles. Ces résultats sont en accord avec les données obtenues en IRM fonctionnelle après une stimulation visuelle, où une augmentation du signal BOLD, dans des localisations similaires, est retrouvée chez les enfants dans les premières semaines de vie (Yamada et al., 1997, 2000). Cette activation occipitale se complète, dans notre étude, par une activation dans les régions d'intérêts frontales à 40 semaines d'APM.

Pour 300 lux, l'activation corticale est localisée dans les aires frontales et préfrontales à 32 semaines d'APM, sans activation dans les aires occipitales et pariéto-occipitales. À 36 et 40 semaines d'APM, elle apparaît plus diffuse et est présente dans presque toutes les aires frontales et occipitales explorées.

Ainsi, contrairement aux réponses comportementales et physiologiques, chez les nouveau-nés prématurés, le traitement d'informations visuelles d'intensités différentes semble varier à l'étage cortical. Entre les stimulations de 100 et 300 lux, on observe une différence d'activation des zones d'intérêt occipitales et surtout frontales, avec la possibilité d'une activation frontale sans activation occipitale. Les interactions entre les aires frontales et occipitales après une stimulation visuelle peuvent être complexes. Ainsi, une activation frontale similaire, indépendante de celle des aires visuelles, a été décrite en réponse à une stimulation visuelle à la fois chez le fœtus proche du terme et le nouveau-né. En IRMf un aspect atypique avec activation frontale mais pas occipitale est observée chez les fœtus proches du terme après stimulation lumineuse (Fulford et al., 2003). Des résultats similaires ont également été retrouvés en NIRS. Les variations d'oxyhémoglobine et de déoxyhémoglobine chez seize nouveau-nés entre 36 à 41 SA ont été enregistrées au niveau frontal et occipital suite à des flashes lumineux répétés. Parmi eux 11 enfants sont répondeurs, dont 4 ont présenté une activation occipitale seule, 5 en occipital et en frontal et 2 uniquement en frontal, suggérant ainsi, dès la naissance, la possibilité de processus d'intégration différent de même signaux visuels (Taga et al., 2003).

La signification de cette participation des aires frontales dans le traitement visuel n'est pas claire, car des activations préfrontales sont également rencontrées lors de stimulations dans d'autres modalités sensorielles, comme l'audition (Sakatani et al., 1999). La présence de réponses hémodynamiques préfrontales suite à des stimulations sensorielles indique que le cortex frontal peut déjà contribuer à certaines fonctions en période néonatale avant le terme normal de la grossesse. Une hypothèse serait que le cortex préfrontal pourrait, comme chez l'adulte, contribuer à diriger et maintenir l'attention en cas de stimulation visuelle (Lafontaine and Lippé, 2011; Lafontaine et al., 2013). Ce processus permettrait d'orienter la perception visuelle vers les stimuli pertinents. Le cortex préfrontal a un rôle dans l'apprentissage en orientant l'attention vers ce qui est important. Il peut aussi être responsable de l'inhibition des

réactions aux facteurs environnementaux non pertinents (Lafontaine and Lippé, 2011). Son activation pour les intensités les plus élevées pourrait s'expliquer par le fait que la stimulation visuelle est assez intense et assez rare pour solliciter l'attention du nouveau-né et ainsi ses fonctions supérieures.

Les résultats d'activation corticale sont à interpréter avec prudence. Car, contrairement à ce qui était attendu, nous n'enregistrons pas une réponse dans l'ensemble des aires occipitales analysées. Nous avons déjà tenté d'en expliquer les causes méthodologiques possibles. Nous allons discuter aussi les processus physiologiques pouvant soutenir cette observation et formuler différentes hypothèses, soutenues par la littérature existante.

- Une première hypothèse serait la présence de réponses hémodynamiques altérées, voire inversées, aux stimuli, comme cela a déjà été observée à plusieurs reprises en période néonatale. La réponse hémodynamique classique correspond à une augmentation de l'oxyhémoglobine associée à une diminution de la désoxyhémoglobine. Une réponse inversée (diminution de l'oxyhémoglobine) a déjà été rapportée (Issard and Gervain, 2018). Ce type de réponse est plus difficile d'interprétation. Elle est plus souvent observée chez les jeunes enfants et les nouveau-nés (Issard and Gervain, 2018). Si une réponse classique a été observé chez les nouveau-nés prématurés et à terme suite à des stimulations visuelles (Meek et al., 1998; Taga et al., 2003), il est possible d'observer une réponse inversée dans certaines conditions, comme en cas de durée de stimulation plus courte (Issard and Gervain, 2018). Dans d'autres modalités sensorielles, les mêmes phénomènes sont décrits. Dans la modalité somesthésique, lorsque la demande en oxygène est supérieure à la perfusion locale cérébrale, il est noté localement une diminution du taux d'oxygène alors même qu'il existe une activation cérébrale (Nakamura et al., 2017). De même, dans la modalité olfactive, une diminution de l'oxyhémoglobine est constatée lors d'une odeur déplaisante et une augmentation lors d'une stimulation plaisante (colostrum) (Bartocci et al., 2001). Ceci indique que le caractère hédonique de la stimulation

pourrait, en tout cas dans le domaine olfactif, modifier la direction des réponses hémodynamiques. Cependant, des données plus récentes indiquent, chez des nouveau-nés plus immatures, la présence de réponses hémodynamiques positives dans les régions olfactives même pour des produits odorants agressifs (Frie et al., 2017). Une inversion des réponses peut aussi être retrouvée sans explications. Dans le cerveau adulte, l'augmentation de l'activité neurale conduit à une augmentation du flux sanguin local. Dans les modèles animaux, la vasodilatation dans une aire cérébrale normalement stimulée n'est pas présente durant les stades précoces du développement cérébral postnatal et apparaît progressivement au fur et à mesure de l'établissement de la connectivité corticale (Kozberg et al., 2016). Les auteurs suggèrent que l'activité neurale, en conséquence, épuise l'oxygène local en dessous des niveaux de base au début du développement. Ce phénomène pourrait expliquer que les aires visuelles ne présentent pas d'augmentation significative de l'oxyhémoglobine alors même qu'elles sont sollicitées. Cette demande métabolique non satisfaite au cours du développement du réseau neuronal pose de nouvelles questions sur les mécanismes du développement du couplage neurovasculaire et de son rôle dans le développement normal et anormal du cerveau. Cette hypothèse est d'autant plus intéressante que nous observons dans certaines aires (rares) une diminution des taux d'oxyhémoglobine. Outre les études déjà mentionnées utilisant la NIRS, des données d'IRMf confortent aussi cette hypothèse. En effet, une partie seulement du cortex visuel peut présenter une réponse positive suite à une stimulation visuelle (Born et al., 2000, 1998; Martin et al., 1999). Le cortex visuel primaire chez le nouveau-né, notamment, ne semble pas répondre de la même manière que chez l'adulte (Born et al., 2000, 1998; Martin et al., 1999). On observe une diminution du signal BOLD qui peut être due à une augmentation proportionnellement plus élevée de l'extraction d'oxygène par rapport à l'augmentation du débit sanguin cérébral pendant l'activation. Cela peut s'expliquer plus simplement par des zones qui se « désactivent » au profit des autres aires situées à proximité. Un positionnement décalé d'une optode par rapport à la

zone d'intérêt aurait pu mettre en évidence une diminution du signal d'une zone adjacente à la zone d'intérêt, tout comme il est possible de voir un signal BOLD en décroissance, souvent de position plus antérieure et plus latérale que celle présentant une augmentation (Born et al., 2000, 1998; Martin et al., 1999) . Les différents profils de réponse entre les jeunes enfants et les adultes peuvent refléter des différences de développement ou de comportement (Born et al., 1998) qui semblent être liés à l'âge. Ainsi, l'équipe de Muramoto rapporte une réponse inverse chez les enfants lors des périodes de formation rapide des synapses dans la substance blanche (Muramoto et al., 2002). Dans son étude, les nouveau-nés de plus de 8 semaines ont montré une diminution du signal Bold liée au stimulus visuel dans le cortex visuel, alors que les nouveau-nés plus jeunes ont montré une augmentation du signal. Cette inversion de la réponse chez les nourrissons suggère un changement dans la consommation d'oxygène pendant l'activation neuronale, qui pourrait être liée à la fois à la formation rapide de synapses et à l'augmentation du métabolisme (Muramoto et al., 2002; Yamada et al., 1997). Ceci pourrait être également le cas de certains des enfants testés dans notre étude, notamment les prématurés, qui arrivés à l'âge du terme corrigé, sont déjà âgés de 8 semaines.

- Une deuxième hypothèse peut être formulée. L'absence d'activation dans l'ensemble des régions visuelles d'intérêt pourrait être due à un défaut de sensibilité de la NIRS pour les stimulations visuelles. L'étude de Biallas a mis en évidence une moindre sensibilité de la NIRS (61,5%), comparée au PEV (96,3%), pour détecter une réponse hémodynamique suite à une stimulation lumineuse (Biallas et al., 2012). Cette étude a été menée sur 14 nouveau-nés nés à terme et sains.

- Un dernier élément explicatif pourrait être que les aires activées sont différentes chez les adultes et les nouveau-nés. En effet, les mesures en IRMf montrent que les distributions spatiales d'activation par photostimulation chez les enfants (3 à 48 mois) et les adultes sont différentes (Born et al., 1996, 1998). Chez les adultes, la zone d'activation correspond à toute

la longueur du pourtour de la scissure calcarine. En revanche, chez les enfants, la zone d'activation est limitée à la partie antérolatérale de la scissure, ce qui rend son étude plus difficile. Une plus faible amplitude d'augmentation d'oxyhémoglobine pourrait être liée à une profondeur accrue de la zone d'activation.

Ainsi, l'absence d'activation globale des aires occipitales pourraient résulter d'une altération de la vasodilatation cérébrale responsable d'un épuisement de l'oxygène local, de stimulations insuffisamment intenses et/ou d'une variation anatomique des zones en charge de l'intégration des stimuli visuels.

Nous discutons dans un chapitre spécifique, par la suite, la question de l'amplitude de variation des taux d'oxyhémoglobine.

VI.4.4. Amplitude des réponses hémodynamiques

Nous constatons des amplitudes moyennes maximales d'augmentation d'oxyhémoglobine faibles, entre 0,5 et 1,5 $\mu\text{mol/L}$. Les augmentations d'oxyhémoglobine suite à des stimulations sensorielles dans d'autres modalités sont plus importantes. En effet, suite à un stimulus douloureux (pic au talon), l'augmentation moyenne des concentrations totales d'oxyhémoglobine dans le cortex somatosensoriel va de 3,9 $\mu\text{mol/l}$ (Bartocci et al., 2006) à 7,74 $\mu\text{mol/l}$, et sont proportionnelles à l'âge post menstruel des enfants (Slater et al., 2006). L'odeur de vanille a déclenché une réponse hémodynamique moyenne de 2,2 $\mu\text{mol/l}$ (Bartocci et al., 2000) à 5 $\mu\text{mol/l}$ chez les prématurés (Bartocci et al., 2001). L'enregistrement des réponses hémodynamiques lors d'une ponction veineuse réalisée chez des nourrissons prématurés de 30 semaines d'APM a montré une augmentation d'oxyhémoglobine entre 2 et 9 $\mu\text{mol/l}$ (Olsson et al., 2016). Certaines études menées chez les nouveau-nés ont utilisé d'autres unités, notamment $\text{mmol} \times \text{mm}$, ce qui rend difficile la comparaison entre les études (Bembich et al., 2015;

Bouchon et al., 2015; Mahmoudzadeh et al., 2013). Nous ne pouvons comparer nos résultats qu'à ceux obtenus dans la même population de prématurés et utilisant une présentation similaire des données.

Notre faible amplitude de réponse pourrait être expliquée par une localisation plus profonde de la zone d'intérêt, comme évoqué précédemment, et également par la méthodologie employée. Cependant, l'augmentation maximale moyenne dans notre étude est voisine de celle retrouvée par une autre équipe, qui a montré une augmentation moyenne de 0,98 $\mu\text{mol/L}$ dans les aires occipitales pour les nouveau-nés après stimulations visuelles (Karen et al., 2008). Ce résultat a été obtenu uniquement à partir des données des patients répondeurs, présentant donc une augmentation d'oxyhémoglobine, tandis que nous avons étudié l'ensemble de la population, quelle que soit le sens de variation de l'oxyhémoglobine. De plus, le protocole expérimental de l'étude de Karen différait du notre : il s'agissait uniquement de nouveau-nés à terme et les stimulations étaient répétées de façon rapide (flash). Or, la répétition de la stimulation ou sa durée peuvent induire une activation plus importante qu'une stimulation unique (Orihuela-Espina et al., 2010). Il serait donc possible d'observer une activation corticale plus importante avec des flashes répétés qu'avec une stimulation lumineuse prolongée.

Lorsque nous observons les profils individuels de réponse hémodynamique, il existe des profils de réponse opposés chez certains enfants. Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence le(s) possible(s) déterminant(s) de ces réponses opposées qui ont déjà été discutées précédemment pour expliquer l'inconstance des réponses. Ainsi, quelques réponses avec décroissance de l'oxyhémoglobine pourraient minorer l'amplitude de la réponse moyenne observée pour un groupe d'enfant présentant majoritairement une réponse classique

Ainsi, il existe des facteurs explicatifs aux réponses hémodynamiques d'amplitude plus faibles que nous observons et qui restent voisines de celles rapportées chez le nouveau-né

après stimulation visuelle (Karen et al., 2008). Au-delà de la maturation de la perception des stimulations visuelles avec l'âge, des facteurs environnementaux, liés à l'exposition précoce à un environnement différent, peuvent impacter les réponses aux stimuli visuels.

VI.5. Impact de la maturation ou de l'exposition à un environnement lumineux atypique sur la perception visuelle

L'analyse des réponses obtenues nous permet d'aborder la question de la part respective de l'inné, sous déterminisme génétique, et de l'acquis dans le développement de la sensibilité visuelle des nouveau-nés grands prématurés. Pour évaluer la part de l'environnement dans le développement, nous avons comparé notre cohorte de nouveau-nés prématurés arrivés à terme à une cohorte de nouveau-nés à terme, au même âge corrigé (40 semaines d'APM). Plusieurs aspects particuliers peuvent être discutés. A la suite, nous abordons successivement leurs compétences perceptives de l'intensité puis des caractéristiques chromatiques des stimulations lumineuses. Dans chaque chapitre nous discutons les résultats obtenus dans la cohorte de nouveau-né à terme, puis leur comparaison à ceux obtenus chez leurs pairs prématurés.

VI.5.1. Performance dans la perception de la luminosité

VI.5.1.1. Chez le nouveau-né à terme

Les nouveau-nés à terme détectent une variation d'intensité lumineuse dès qu'elle dépasse 34 lux. Ce constat est soutenu par la présence d'une augmentation significative de la FC suite à cette stimulation. Les nouveau-nés à terme présentent une réaction comportementale quelle que soit la variation d'éclairement, attestée par une augmentation significative du score NFCS post stimulation. Si l'importance de la réaction comportementale n'est pas corrélée à l'intensité de la stimulation, la réponse physiologique cardiaque est plus marquée pour les intensités plus élevées.

L'activation cérébrale a été évaluée dans cette population uniquement pour les stimulations à 100 et 300 lux. On observe une augmentation significative du taux d'oxyhémoglobine, localisée dans presque l'ensemble des régions occipitales, suite à une stimulation visuelle de 100 lux, qui suggère un traitement cognitif de l'information visuelle dans les aires visuelles pour cette intensité. Pour une intensité plus élevée, cette activation se complète avec une réponse hémodynamique enregistrée aussi au niveau frontal.

VI.5.1.2 Différences observées chez le nouveau-né prématuré

Nos résultats suggèrent une réactivité physiologique différente pour les intensités les plus faibles (34 lux) entre les nouveau-nés à terme et leurs pairs nés prématurés qui n'y répondent pas. On ne constate pas de différence significative pour les intensités plus élevées qui semblent provoquer les mêmes réponses physiologiques. Ces résultats suggèrent une sensibilité accrue aux variations faibles d'éclairement chez le nouveau-né à terme. Les réactions comportementales sont identiques dans les deux groupes.

A l'étage cortical, la première constatation est qu'il existe une différence entre les nouveau-nés à terme et prématurés, dans le traitement d'un même signal visuel à niveau de maturation égal, pour les stimulations blanches d'intensité 100 et 300 lux. De façon synthétique, une activation occipitale est plus largement présente chez le nouveau-né à terme alors que les prématurés activent plus leurs aires frontales. Ces différences sont surtout présentes pour la stimulation de 100 lux. Des profils de réponses dans ces aires sont significativement différents lorsqu'on les compare dans ces deux groupes aussi bien à 100 lux qu'à 300 lux. On ne trouve pas de facteurs explicatifs simples à ces différences. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées :

- La première serait que le nouveau-né à terme a une sensibilité visuelle accrue. Dans ce sens, l'activation plus marquée dans les aires visuelles occipitales semble logique au vu de

leur réactivité physiologique pour des variations d'intensités lumineuses plus faibles. Cependant cette hypothèse n'est pas soutenue par les réponses comportementales observées dans les deux groupes d'enfants.

- Ces différences pourraient aussi résulter d'un phénomène d'habituation. Une habituation à un stimulus se produit après que celui-ci a été présenté pendant une longue période ou plusieurs courtes périodes (Leader et al., 1982; Thompson and Spencer, 1966). La réaction à ce stimulus sera alors diminuée, car il est considéré comme non pertinent (Castillo et al., 2014; Dumont et al., 2017; Kavšek and Bornstein, 2010). Les capacités d'habituation peuvent influencer sur le traitement de l'information. D'après notre étude observationnelle, l'enfant prématuré est souvent exposé à des sources lumineuses de 100 lux, mais beaucoup plus rarement à des stimuli lumineux d'intensités plus élevées. Ces caractéristiques environnementales et l'habituation qui en résulterait, pourraient expliquer une moindre activation des aires occipitales chez le nouveau-né prématuré à 40 semaines d'APM comparativement au nouveau-né à terme pour un stimulus identique. De même, cela pourrait expliquer que les faibles intensités (34 lux) n'induisent pas de réaction chez le nouveau-né prématuré arrivé à terme, alors qu'une réponse est retrouvée chez le nouveau-né né à terme. Une habituation est décrite pour les stimulations auditives, olfactives et visuelles chez les nouveau-nés prématurés rendant les stimulations les plus faibles moins réactogènes (Allen and Capute, 1986; Freedman et al., 2013).

- Une dernière hypothèse est que ces différences seraient le témoin d'une plasticité cérébrale précoce. L'expérience engendrée par un environnement différent pourrait modifier la trajectoire de développement du traitement d'un signal visuel à âge gestationnel équivalent. Cela pourrait reposer sur le développement d'un câblage neuronal différent, directement sous l'influence de l'expérience (Knudsen, 2004). Des phénomènes similaires ont déjà été décrits dans d'autres modalités sensorielles. Ainsi, des grands prématurés arrivés au terme corrigé, activent des aires cérébrales différentes que des sujets contrôles à terme après exposition à des

odeurs de l'environnement hospitalier (Frie et al., 2017). Cela pourrait être en lien avec les modifications anatomiques structurelles, notamment dans les aires visuelles occipitales rapportées chez les extrêmes prématurés arrivés à terme comparativement à des enfants nés à terme (Padilla et al., 2014). Les variations de perfusion obtenue entre la population née à terme et née prématurément mises en évidence en IRMf dans l'ensemble des aires cérébrales, y compris visuelles, chez 202 enfants sont également en faveur de cette hypothèse (Bouyssi-Kobar et al., 2018).

VI.5.2. Performance dans la perception chromatique

VI.5.2.1. Chez le nouveau-né à terme

Les nouveau-nés à terme semblent détecter un stimulus de couleur vert et bleu délivré à une intensité isoluminante par rapport à une stimulation blanche de 100 lux. Ce constat est soutenu par la présence d'une augmentation significative de la FC suite à ces deux stimulations.

Nous ne retrouvons pas de variation physiologique suite à une stimulation rouge. La couleur rouge semble donc être moins réactogène alors même qu'elle serait la première perçue par les nouveau-nés (Adams et al., 1994). Nous ne retrouvons pas d'explication claire pour ce résultat. Trois hypothèses pourraient être évoquées :

- La première hypothèse serait celle d'un phénomène d'habituation, notion déjà avancée précédemment (*VI.5.1.2 Différences observées chez le nouveau-né prématuré*). En effet, les nouveau-nés à terme ont été explorés dans les premiers jours suivant la naissance, très tôt après la fin de la période fœtale où ils étaient exposés majoritairement à la lumière rouge (Jacques et al., 1987).

- Deuxièmement, nous ne pouvons pas exclure que l'immaturation de la fovéa qui présente un nombre et une densité de cônes faibles à ce terme, ne soit en cause. Par ailleurs, même si les cônes sont présents, le segment externe de ces photorécepteurs présente un défaut

d'efficacité à la naissance produisant une absorption diminuée de la lumière (Allen et al., 1993). L'absorption ne serait que l'équivalent de 4 à 9 % de celle de l'adulte à la naissance (Banks and Bennett, 1988). Néanmoins, si cette hypothèse pourrait expliquer l'absence de réactivité à la couleur rouge, elle est réfutée par la présence d'une réactivité à la couleur verte et bleue. Il serait possible que l'efficacité des différents photorécepteurs puisse varier dans le temps de façon indépendante et ce même dans les premières semaines de vie. Mais ceci n'est qu'une hypothèse.

- La dernière hypothèse, sans doute la plus probable, pourrait être liée à notre méthodologie. Nous avons délivré la lumière rouge à faible intensité en se basant sur les évaluations de la cohorte d'adulte. Une stimulation à une longueur d'onde élevée (630nm pour le rouge) pourrait nécessiter une intensité plus importante pour induire une réactivité physiologique à ce terme. Même si notre design aurait pu induire un biais, les nouveau-nés à terme présentent une réactivité physiologique à une stimulation blanche à 34 lux, il aurait dû en être de même pour une intensité délivrée quasi similaire dans le rouge (36 lux).

Malgré ces limites nos résultats sont originaux et soulèvent de nouvelles questions qui devront être abordées dans des études spécifiques avec peut être un design différent.

VI.5.2.2 Différences observées chez le nouveau-né prématuré

Nous observons le même profil de réactivité physiologique dans la population prématurée et à terme pour la couleur rouge et la couleur verte. Ces résultats s'appuient sur l'absence de différence entre les profils de réponse cardiaque comparés deux à deux.

Dans la population prématurée, nous n'observons pas de variation significative de la FC suite à une stimulation rouge. Les mêmes hypothèses que pour la population à terme pourraient être avancées. La possibilité d'une habitude est plausible chez le nouveau-né prématuré qui est exposé de façon prolongée à la lumière rouge diffusée par son capteur de saturation en

oxygène. Ce capteur, placé le plus souvent sur la main, est très proche des yeux des enfants qui le portent pendant plusieurs semaines.

Dans la population prématurée tout comme dans celle à terme, on constate une augmentation de la FC suite à une stimulation verte. L'intensité utilisée pour délivrer ce signal lumineux, proche de 100 lux, pourrait expliquer en soit son caractère réactogène. La lumière verte est aussi une couleur atypique dans les deux groupes de nouveau-nés. Elle n'est présente ni dans les services de soins ni pendant la période fœtale et n'a donc pas pu induire d'habituation.

La réactivité à la couleur bleue est sans doute la plus pertinente à discuter car le niveau d'exposition environnementale des nouveau-nés prématurés et à terme diffère grandement. Cette couleur est fréquemment présente dans les services de soins lors de l'usage de la photothérapie mais n'est pas rencontrée habituellement par les nouveau-nés sains nés à terme. La lumière bleue semble induire une réponse différente dans ces deux populations. Une augmentation significative de la FC est présente uniquement dans la population née à terme, mais absente dans la population prématurée. Cette différence pourrait relever d'une habituation chez le nouveau-né prématuré.

La lumière bleue semble être associée à des différences de traitement au niveau cortical. Le profil de réponse d'oxyhémoglobine paraît surtout différent dans les aires frontales.

Ainsi, nous retrouvons tout comme dans le traitement de signaux lumineux de couleur blanche un traitement cognitif différent qui pourrait relever des mêmes mécanismes déjà discutés plus haut (*voir VI.5.1.2 Différences observées chez le nouveau-né prématuré*). Les différences observées dans la couleur bleue soutiennent encore plus l'hypothèse d'une plasticité cérébrale adaptative et d'une possible empreinte de l'environnement lumineux néonatal dans le développement de la sensibilité visuelle du nouveau-né prématuré. Les modifications du câblage neuronal du système visuel lié à l'environnement pourraient donc être plus importantes

car le traitement d'une information visuelle chromatique et de luminance n'emprunte pas tout à fait le même type de neurone. Le contraste de couleur serait traité uniquement par les neurones de la voie parvocellulaire tandis que le contraste d'intensité serait traité préférentiellement, mais pas uniquement, par les neurones de la voie magno-cellulaire. Il a aussi été suggéré que la voie magnocellulaire serait plus vulnérable que la voie parvocellulaire (Birtles et al., 2007) car elle présenterait une maturation plus lente ce qui pourrait la rendre plus sensible à l'expérience visuelle. Ces données sont principalement appuyées par des études électrophysiologiques (Feng et al., 2011; Hammarrenger et al., 2007). Cette vulnérabilité semble persister chez les anciens prématurés dans les mois suivant la naissance (Sayeur, 2014). Néanmoins, cette hypothèse est controversée dans des études avec une population et un design différents (Jandó et al., 2012; Leaf et al., 1995; O'Reilly et al., 2010; Roy et al., 1995).

Ces modifications du traitement de l'information visuelle que nous observons, ont-elles un impact sur la fonction visuelle du grand prématuré ? La plupart des études montrent une vulnérabilité de la population prématurée dans le développement des différentes fonctions visuelles, mais d'autres ont avancé qu'une naissance prématurée représenterait un potentiel avantage sur une naissance à terme, permettant d'accélérer le développement visuel (Braddick and Atkinson, 2011), ainsi que les mécanismes attentionnels et de visuo-motricité (Hunnius et al., 2008). L'équipe de Bosworth a montré que les capacités de discrimination chromatique (rouge/vert) pourraient être améliorées par l'expérience post natale (Bosworth and Dobkins, 2009). Ainsi, les 25 nouveau-nés, nés en moyenne 6 semaines avant le terme, présentaient des résultats similaires à leurs 77 pairs nés à terme avec une avance de presque 4 semaines. Ces différences étaient observées dans les 4 à 5 premiers mois de la vie. Sur ces bases, nous avons avancé l'hypothèse d'une accélération de la maturation de la perception des couleurs par l'expérience postnatale plus précoce du prématuré. Celle-ci reste plausible au vue des différences de traitement cortical d'une stimulation bleue et d'une stimulation blanche

observées chez les nouveau-nés prématurés à 40 semaines d'APM. Mais ces indices de discrimination étant aussi présents chez le nouveau-né à terme il est difficile de parler d'accélération de maturation. Ainsi nous ne pouvons pas conclure sur la nature de l'impact de l'environnement nosocomial sur la fonctionnalité visuelle du nouveau-né grand prématuré dans leur perception de la luminosité et des couleurs. Nos données soutiennent simplement l'idée d'une modification de trajectoire du développement visuel lié à une expérience différente. Pour des tâches visuelles plus complexes comme la reconnaissance des visages, un impact « négatif » pourrait même exister (Frie et al., 2016). En effet, les prématurés extrêmes semblent présenter, un défaut d'activation corticale au niveau fronto-temporal droit dans l'aire spécifiquement impliquée dans cette capacité, comparativement à des sujets contrôles nés à terme, alors qu'ils étaient au même âge post-natal corrigé entre 6 et 10 mois.

En résumé, les nouveau-nés prématurés par rapport à leurs pairs nés à terme présentent un schéma différent dans la maturation de leur processus de traitement cortical des informations visuelles. Ces différences sont apparentes dès l'âge du terme prévu de la grossesse aussi bien lors de la présentation de stimuli blancs d'intensité différente que lors de présentation de stimuli colorés. Des causes environnementales à ces différences sont plausibles parmi les différents facteurs causals possibles.

VI.6. Conséquences à long terme de l'exposition post natale à un environnement lumineux atypique.

L'intégrité du système visuel est une condition essentielle au développement et à l'efficacité des fonctions cognitives telles que les habiletés visuo perceptives, visuo-spatiales et visuo-motrices (Braddick et al., 2003; O'Reilly et al., 2010). La vision est cruciale pour le développement des habiletés sociales, en particulier des interactions.

De plus en plus d'études s'intéressent aux impacts néfastes d'une naissance prématurée sur le développement visuel (Feng et al., 2011; Hammarrenger et al., 2007; O'Connor and Fielder, 2008; Taylor et al., 2004). Des données suggèrent que les enfants prématurés sont plus à risque de développer des problèmes visuels et que ces troubles peuvent à moyen terme évoluer vers des déficits visuo-perceptuels pouvant affecter leur quotidien. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans des études s'intéressant à des populations cliniques présentant des particularités sociales et/ou cognitives inclus dans une pathologie plus globale (X fragile, autisme, ...) (Greenaway et al., 2013; Kéri and Benedek, 2009; Rivest et al., 2013). Une meilleure compréhension de ces troubles visuels permettrait de les déceler et d'intervenir tôt dans la vie de l'enfant et potentiellement, de prévenir l'apparition des troubles sociaux et cognitifs associés. De telles recherches revêtent une importance capitale au sein de cette population chez qui l'incidence d'atteintes sensorielles et neurologiques est plus élevée (Larroque et al., 2008a, 2008b, 2011; Marret et al., 2013).

Certaines études n'ont pas mis en évidence de différence dans le fonctionnement visuel entre les enfants prématurés et ceux nés à terme (Odd et al., 2012; O'Reilly et al., 2010; Tideman, 2000). D'autres ont identifié un retard de maturation chez les prématurés. Sayeur a comparé 43 nouveau-nés prématurés et 44 nouveau-nés à terme à l'âge de 12-24-36 mois lors de l'exposition à des stimuli visuels complexes. Des différences électro-physiologiques sont observées à 12 mois mais plus à 24 mois (Sayeur et al., 2015). Cela donne à penser que les enfants nés avant terme rattrapent leurs homologues à terme à peu près entre 12 et 24 mois. Ces résultats semblent refléter un retard de maturation chez les enfants prématurés dans le traitement visuel durant au moins la petite enfance.

La grande majorité des études est plus inquiétante. Des retards, voire des déficits des fonctions supérieures sont mis en évidence chez les enfants prématurés comparativement à leurs pairs nés à terme. Plusieurs auteurs rapportent un développement différent de la structure, de la

fonction et des comportements dépendants entre autres du cortex préfrontal. Celui-ci engendre des troubles des fonctions exécutives (pour une revue voir (Mulder et al., 2009)) et peut toucher plus spécifiquement certaines fonctions visuelles dont les capacités visuo spatiale (Baron et al., 2009, 2012).

Les risques cognitifs des enfants nés prématurément sont bien caractérisés, avec des risques accrus de déficits de mémoire, d'attention, de rapidité de traitement et des fonctions exécutives. Cependant, on sait peu de choses sur les déficits qui apparaissent dans les 12 premiers mois, et comment ces déficits précoces contribuent aux résultats ultérieurs. Pour sonder les déficits fonctionnels de l'attention visuelle, des nourrissons prématurés (n=54 moyenne 31-32 SA à la naissance) et à terme (n=54) ont été testés à 5 et 10 mois avec une tâche IOWA (Infant Orienting With Attention). Il s'agit d'une tâche d'orientation visuelle qui implique l'attention dirigée après l'application d'un indice concordant ou non avec la localisation de la cible. Les prématurés âgés de 5 mois ont montré des déficits significatifs de la vitesse d'orientation et des erreurs liées aux tâches. Cependant, les nouveau-nés prématurés âgés de 10 mois ne présentaient que des déficits sélectifs de l'attention spatiale, en particulier des réponses orientées réflexives, et des réponses nécessitant une certaine inhibition (Ross-Sheehy et al., 2017). Une autre étude sur 22 nouveau-nés à terme et prématurés évoque une altération du traitement de certaines spécificités de la fonction visuelle chez les nouveau-nés prématurés (Agyei et al., 2016). L'enregistrement de PEV à 4 et 12 mois suite à des stimulations visuelles impliquant du mouvement (voie dorsale) montrent que les enfants nés à terme améliorent leur réponse aux deux âges étudiés mais pas les prématurés. Au sein de l'atteinte des fonctions supérieures, les capacités visuo-spatiales semblent être particulièrement sensibles à la naissance prématurée même modérée (Baron et al., 2009). Si les enfants d'âge préscolaire nés prématurés modérés à tardifs (32-36 semaines de gestation) montrent des écarts plus faibles dans le développement des fonctions exécutives, cet écart est tout de même présent et retrouvé

dès les premiers mois de vie. Les enfants prématurés présentaient une mémoire moins performante (test d'accoutumance) à 9 mois, et plus l'âge gestationnel était faible plus les performances étaient mauvaises dans les tests. Ces résultats indiquent que même dans le contexte de faible risque médical et environnemental, les nouveau-nés issus d'une prématurité modérée à tardive subissent de subtiles altérations d'aptitudes cognitives présumées dépendre du cortex préfrontal. Ces altérations sont détectables avant l'âge de 9 mois (Hodel et al., 2017) et se confirment pour les prématurés en âge préscolaires (Borradori Tolsa et al., 2014).

A l'âge de 4 ans, des anomalies des fonctions exécutives et notamment des anomalies des tests de perceptions visuelles ou d'intégration visuo-motrice ont été mises en évidence (Caravale et al., 2005). Les études de suivi oculaire à partir de scènes montrant des expressions faciales différentes chez 47 nouveau-nés prématurés montrent des résultats divergents. Certains enfants répondent comme une cohorte d'enfants sains nés à terme mais certains ont des résultats se rapprochant de ceux d'enfants présentant des troubles autistiques, se traduisant par des difficultés à regarder les visages de scènes dynamiques. Ceux présentant des difficultés à faire cette tâche avaient déjà des troubles de l'attention et des troubles du comportement similaires à ceux d'enfants autistes (Sekigawa-Hosozawa et al., 2017).

A l'âge scolaire, les nouveau-nés prématurés ont comparativement à leurs pairs nés à terme plus de troubles de la fonction exécutive (Aarnoudse-Moens et al., 2009), ainsi que de troubles de l'attention et du comportement (van Baar et al., 2009).

Ce risque persiste à l'adolescence avec plus de troubles des fonctions exécutives à l'âge de 16 ans et notamment de mémoire visuo-spatiale chez les anciens prématurés (Luu et al., 2011).

Cette différence semble même encore présente à l'âge adulte puisque une étude comparant les sous-mécanismes attentionnels des adultes nés avant ($n = 33$) et à terme ($n = 32$) a montré en IRMf des déficiences spécifiques de la capacité de la mémoire visuelle à court

terme tandis que d'autres sous-mécanismes tels que la vitesse de traitement ou la pondération attentionnelle étaient inchangés. De plus, il a été retrouvé une modification de la connectivité fonctionnelle dans les réseaux intrinsèques visuels et ceux liés à l'attention au sein de la population anciennement prématurée. Ces modifications permettent de s'adapter aux conséquences néfastes de la prématurité sur le développement de la capacité visuelle de stockage à court terme (Finke et al., 2015). Des processus adaptatifs existent mais ceux-ci ne permettent pas un rattrapage total des acquis.

Au sein de l'ensemble de ces troubles, les conséquences plus spécifiquement liées à l'exposition à des variations lumineuses répétées, atypiques et impropres sont difficiles à évaluer. Des études chez l'animal ont montré qu'une expérience visuelle anormale peut perturber la maturation cérébrale (Bourgeois et al., 1989; Frégnac and Imbert, 1984; Wiesel and Hubel, 1965). Chez les singes, une expérience visuelle prématurée modifie le cortex visuel, principalement en renforçant, en modifiant ou en éliminant les synapses déjà formées (Bourgeois et al., 1989). On en sait moins sur les effets neuro-développementaux ultérieurs de l'expérience visuelle précoce chez les prématurés humains mais les études précédentes en évoquent le possible impact, au moins en partie, dans le développement visuel et visuo-cognitif.

VI.7. Implication pour la pratique médicale ?

Au vu des effets néfastes à court terme des stimulations lumineuses atypiques lors du parcours de soin et de leurs possibles répercussions à long terme, il apparaît pleinement justifié que chaque équipe de soins s'attache à réduire au maximum l'exposition des nouveau-nés hospitalisés, particulièrement les plus immatures, à des intensités lumineuses élevées.

Ces efforts font partie intégrante des soins de développement dont le programme NIDCAP est la forme la plus aboutie. Nos travaux aident à définir de nouvelles recommandations et cherchent à concilier le bien-être du nouveau-né avec celui du soignant.

Ces travaux s'ancrent au sein d'une réflexion plus générale visant à optimiser l'environnement des services de soins néonataux. Un groupe de travail a été créé à cet effet au sein de la Société Française de Néonatalogie. Il s'agit du GREEN (Groupe de Réflexion et d'Evaluation de l'Environnement des Nouveau-nés).

Nos résultats soutiennent les recommandations édictées par ce groupe de travail concernant l'ambiance lumineuse dans les services de soins. Les principales recommandations sont décrites ci-après et concernent en premier lieu la réduction des intensités lumineuses auxquelles sont exposés les enfants, puis l'importance d'une protection à la lumière bleue, et pour finir l'importance de ne pas induire de carence de stimulations.

Nous développerons également les stratégies qui peuvent être mises en place pour adapter au mieux l'environnement visuel nosocomial.

Ainsi, il convient d'éviter les sources lumineuses naturelles ou artificielles de trop fortes intensités et en particulier de plus de 1000 lux. Les sources lumineuses nécessaires aux gestes fins sont une source d'exposition aux fortes intensités lumineuses. Nos travaux montrent que les intensités de 300 lux activent particulièrement le cortex frontal. Afin d'allier, bien être des nouveau-nés et ambiance lumineuse assurant à la fois le confort visuel des soignants et l'optimisation de leur capacité en cas de gestes fins, différentes stratégies peuvent être proposées. Une protection temporaire peut être nécessaire dans certaines situations telle qu'un examen de fond d'œil avec dilatation de la pupille (lunettes, couvre couveuse pendant plusieurs heures), ou lors d'un soin précis nécessitant une luminosité plus importante (lunettes, tissus épais, mains des soignants et/ou des parents).

Une autre source de lumière de forte intensité est la photothérapie. L'exposition à une lumière bleue à terme s'associe à un traitement cognitif différent chez les nouveau-nés prématurés précédemment exposés par rapport aux nouveau-nés à terme non exposés. De plus, des effets potentiellement délétères à long terme de la lumière bleue ont été décrits. En effet,

les études cellulaires (Arnault et al., 2013) et animales (Wielgus et al., 2010) évoquent la possibilité d'une toxicité accrue de la lumière bleue et particulièrement dans le spectre 415 nm – 455 nm qui pourrait déclencher des processus apoptotiques au niveau rétinien. Cette exposition est incriminée dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge et commence à être mise en avant dans le développement des cataractes. Ces résultats posent la question de l'innocuité de la photothérapie (longueur d'onde très proche 458 nm) tant pour les nouveau-nés que pour les familles et le personnel soignant. Une protection adaptée constante est obligatoire lors de l'usage de la photothérapie pour tout enfant (protection oculaire directe) directement ou indirectement exposé et est recommandée pour l'entourage.

Néanmoins, il n'existe aucun argument en faveur d'un isolement sensoriel visuel total des nouveau-nés prématurés, quel que soit leur âge gestationnel. Il est important donc de ne pas être dans l'excès inverse et les lunettes protectrices devraient être réservées à des situations spécifiques, afin d'éviter d'entraver les interactions visuelles entre l'enfant et ses parents/soignants. La lumière doit être adaptée lors de l'éveil des enfants car comme on l'a vu au sein de ce travail, le système visuel a besoin d'expérience visuelle pour se développer correctement : il faut apporter des stimulations pertinentes à des moments adéquats.

En pratique, pour les nouveau-nés de moins de 32 SA d'âge corrigé dont le système de défense est encore immature, l'usage de protections face aux sources lumineuses est recommandée. Il convient d'apporter une particulière précaution à la limitation des stimulations inutiles lors du sommeil des enfants. Les personnes intervenant auprès de l'enfant (parents, famille, soignants) doivent être vigilantes également à la position du nouveau-né par rapport aux sources lumineuses auxquelles il est exposé car il ne peut modifier sa position par lui-même. L'usage de couvre-couveuses opaques permet d'atténuer le niveau de luminosité dans l'incubateur, ce qui permet une meilleure protection du sommeil des nouveau-nés à l'exposition de variations lumineuses et semble donc être le plus adapté aux nouveau-nés immatures. Au

niveau de l'aménagement architectural, mobilier et technique, des volets et des stores devraient être installés aux fenêtres intérieures et extérieures des chambres ; leur fermeture doit être modifiée en fonction de l'incidence variable des rayons lumineux au courant de la journée, des variateurs de lumière doivent être utilisés pour limiter le niveau global d'illumination des chambres, et dans les couloirs et espaces communs s'ils illuminent indirectement les chambres par des vitres. Le recours à des lumières individuelles et indirectes dans les chambres permet de limiter les niveaux de luminosité atteignant l'enfant. Une adaptation individuelle, basée sur les réponses comportementales du nouveau-né à l'exposition à la lumière lors des différents soins ou lors de séances de peau à peau est indiquée. Pour s'adapter à la maturation progressive de l'enfant, un ajustement est possible par l'usage d'un couvre couveuse moins opaque (drap) ou par la levée progressive d'un ou de plusieurs pans du couvre couveuse, jusqu'à son retrait. Cette protection doit être adaptée individuellement et basée sur l'analyse des variations de stade veille/sommeil et des réponses comportementales de l'enfant.

L'environnement hospitalier peut être plus adapté au développement du nouveau-né en cas d'implantation de stratégies de soins de développement qui visent à préserver l'enfant des stimulations hospitalières délétères dans toutes les modalités sensorielles, respecter la dyade mère-enfant et ajuster les stimulations aux réponses de l'enfant. L'une des stratégies la plus bénéfique est le peau-à-peau qui permet de limiter la discontinuité sensorielle liée à la naissance prématurée et de restaurer une familiarité sensorielle bénéfique. Lors de la pratique du peau à peau, une lumière indirecte ou une lumière naturelle tamisée est nécessaire pour protéger l'enfant de la surexposition lumineuse tout en permettant des interactions visuelles.

VII. Conclusion et Perspectives

Nos données témoignent de l'existence chez le nouveau-né prématuré d'un niveau de conscience minimale de son environnement visuel dès un âge de 31 semaines d'APM. Notre travail a permis d'en préciser quelques facettes (seuil minimal de sensibilité), d'en explorer de nouvelles (réactivité en fonction de l'intensité, perception chromatique) et d'examiner la chronologie de leur développement ainsi que de comparer ses performances avec une cohorte de nouveau-nés à terme à niveau de maturation égal.

L'expérience postnatale visuelle atypique et précoce des nouveau-nés prématurés semble modifier le développement de leur sensibilité visuelle. C'est ce que suggèrent les différences de réponses observées aux niveaux physiologique et cortical, à maturation égale entre les nouveau-nés prématurés et à terme, dans le traitement des caractéristiques des signaux visuels. Ainsi, nos travaux aux résultats originaux, suggèrent que la trajectoire développementale de la fonction visuelle peut être affectée par l'environnement du nouveau-né, ce qui témoignerait alors de l'existence d'une plasticité cérébrale adaptative avant le terme normal de la grossesse. Ce travail offre un rationnel scientifique soutenant un ajustement et une maîtrise par les soignants de l'environnement visuel des nouveau-nés grands prématurés à l'hôpital. Il permettra aussi de sensibiliser plus avant les intervenants auprès du nouveau-né aux nuisances lumineuses pouvant affecter les plus vulnérables. Il permet aussi d'envisager des adaptations de l'environnement hospitalier pour améliorer le confort du nouveau-né tout en ne mettant pas en difficulté le personnel soignant.

Nos résultats ouvrent aussi d'autres perspectives de recherche pour mieux comprendre les phénomènes observés et surtout tenter de se rapprocher de l'exposition sensorielle atypique quotidienne du nouveau-né hospitalisé. Le nouveau-né est rarement exposé à une stimulation sensorielle unique mais est baigné dans une expérience multi-sensorielle encore peu explorée pour le moment. L'étude de la réactivité des nouveau-nés prématurés à une sollicitation multi-

sensorielle concomitante est importante, ce d'autant qu'il est reconnu que cette dernière peut entraver le bon fonctionnement d'une perception sensorielle (Lejeune et al., 2016; Lickliter, 2000, 2011). Le développement de la perception multi-sensorielle et notamment de la perception auditivo-visuelle mérite d'être évalué.

Une autre voie de recherche serait l'exploration de la participation de l'expérience visuelle précoce dans les troubles du développement neuro-visuel du nouveau-né prématuré en suivant de manière longitudinale notre cohorte de nouveau-nés et en les explorant à des âges clés du développement. La mise en évidence de troubles ultérieurs permettrait de tenter de les corréler à leurs patterns de réponses aux stimulations visuelles à la période néonatale.

VIII. Bibliographie

American Academy of Pediatrics (2002). American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care. 5th ed.

Aarnoudse-Moens, C.S.H., Smidts, D.P., Oosterlaan, J., Duivenvoorden, H.J., and Weisglas-Kuperus, N. (2009). Executive function in very preterm children at early school age. *J Abnorm Child Psychol* 37, 981–993.

Adams, R.J., and Courage, M.L. (1995). Development of chromatic discrimination in early infancy. *Behav. Brain Res.* 67, 99–101.

Adams, R.J., Courage, M.L., and Mercer, M.E. (1994). Systematic measurement of human neonatal color vision. *Vision Res.* 34, 1691–1701.

AAgyei, S.B., van der Weel, F.R.R., and van der Meer, A.L.H. (2016). Longitudinal study of preterm and full-term infants: High-density EEG analyses of cortical activity in response to visual motion. *Neuropsychologia* 84, 89–104.

Allen, M.C., and Capute, A.J. (1986). Assessment of early auditory and visual abilities of extremely premature infants. *Dev Med Child Neurol* 28, 458–466.

Allen, D., Banks, M.S., and Norcia, A.M. (1993). Does chromatic sensitivity develop more slowly than luminance sensitivity? *Vision Res.* 33, 2553–2562.

Als, H., Duffy, F.H., McAnulty, G.B., Rivkin, M.J., Vajapeyam, S., Mulkern, R.V., Warfield, S.K., Huppi, P.S., Butler, S.C., Conneman, N., et al. (2004). Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics* 113, 846–857.

Anand, K.J., and Scalzo, F.M. (2000). Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol. Neonate* 77, 69–82.

Ancel, P.-Y., Goffinet, F., EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn, P., Langer, B., Matis, J., Hernandorena, X., Chabanier, P., Joly-Pedespan, L., Lecomte, B., et al. (2015). Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 169, 230–238.

Aoyama, S., Toshima, T., Saito, Y., Konishi, N., Motoshige, K., Ishikawa, N., Nakamura, K., and Kobayashi, M. (2010). Maternal breast milk odour induces frontal lobe activation in neonates: a NIRS study. *Early Hum. Dev.* 86, 541–545.

Arnault, E., Barrau, C., Nanteau, C., Gondouin, P., Bigot, K., Viénot, F., Gutman, E., Fontaine, V., Villette, T., Cohen-Tannoudji, D., et al. (2013). Phototoxic action spectrum on a retinal pigment epithelium model of age-related macular degeneration exposed to sunlight normalized conditions. *PLoS ONE* 8, e71398.

Ayyash, H., Hadjigeorgiou, E., Sofatzis, J., Chatziioannou, A., Nicolopoulos, D., and Sideris, E. (1987). Green light phototherapy in newborn infants with ABO hemolytic disease. *J. Pediatr.* 111, 882–887.

- van Baar, A.L., Vermaas, J., Knots, E., de Kleine, M.J.K., and Soons, P. (2009). Functioning at school age of moderately preterm children born at 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics* *124*, 251–257.
- Bach, V., Telliez, F., and Libert, J.P. (2002). The interaction between sleep and thermoregulation in adults and neonates. *Sleep Med Rev* *6*, 481–492.
- Ball, G., Boardman, J.P., Aljabar, P., Pandit, A., Arichi, T., Merchant, N., Rueckert, D., Edwards, A.D., and Counsell, S.J. (2013). The influence of preterm birth on the developing thalamocortical connectome. *Cortex* *49*, 1711–1721.
- Banks, M.S., and Bennett, P.J. (1988). Optical and photoreceptor immaturities limit the spatial and chromatic vision of human neonates. *J Opt Soc Am A* *5*, 2059–2079.
- Banks M.S., and Shannon E. (1993). Spatial and chromatic visual efficiency in human neonates. 1–46.
- Baron, I.S., Erickson, K., Ahronovich, M.D., Coulehan, K., Baker, R., and Litman, F.R. (2009). Visuospatial and verbal fluency relative deficits in “complicated” late-preterm preschool children. *Early Hum. Dev.* *85*, 751–754.
- Baron, I.S., Brandt, J., Ahronovich, M.D., Baker, R., Erickson, K., and Litman, F.R. (2012). Selective deficit in spatial location memory in extremely low birth weight children at age six: the PETIT study. *Child Neuropsychol* *18*, 299–311.
- Bartocci, M., Winberg, J., Ruggiero, C., Bergqvist, L.L., Serra, G., and Lagercrantz, H. (2000). Activation of olfactory cortex in newborn infants after odor stimulation: a functional near-infrared spectroscopy study. *Pediatr. Res.* *48*, 18–23.
- Bartocci, M., Winberg, J., Papendieck, G., Mustica, T., Serra, G., and Lagercrantz, H. (2001). Cerebral hemodynamic response to unpleasant odors in the preterm newborn measured by near-infrared spectroscopy. *Pediatr. Res.* *50*, 324–330.
- Bartocci, M., Bergqvist, L.L., Lagercrantz, H., and Anand, K.J.S. (2006). Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain* *122*, 109–117.
- Bembich, S., Cont, G., Baldassi, G., Bua, J., and Demarini, S. (2015). Maternal holding vs oral glucose administration as nonpharmacologic analgesia in newborns: a functional neuroimaging study. *JAMA Pediatr* *169*, 284–285.
- Bertelle, V., Sevestre, A., Laou-Hap, K., Nagahapitiye, M.C., and Sizun, J. (2007). Sleep in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Neonatal Nurs* *21*, 140–148; quiz 149–150.
- Biallas, M., Trajkovic, I., Hagmann, C., Scholkmann, F., Jenny, C., Holper, L., Beck, A., and Wolf, M. (2012). Multimodal recording of brain activity in term newborns during photic stimulation by near-infrared spectroscopy and electroencephalography. *J Biomed Opt* *17*, 086011–086011.
- Birch, E.E., and O'Connor, A.R. (2001). Preterm birth and visual development. *Semin Neonatol* *6*, 487–497.

- Birtles, D.B., Braddick, O.J., Wattam-Bell, J., Wilkinson, A.R., and Atkinson, J. (2007). Orientation and motion-specific visual cortex responses in infants born preterm. *Neuroreport* 18, 1975–1979.
- Bisley, G. (1964). Some aspects in the prevention and treatment of blindness in Kenya. *Trans Ophthalmol Soc U K*.
- Blondel, B., Supernant, K., Du Mazaubrun, C., Bréart, G., and pour la Coopération nationale des Enquêtes Nationales Périnatales (2006). [Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 35, 373–387.
- Bonan, K.C.S. de C., Pimentel Filho, J. da C., Tristão, R.M., Jesus, J.A.L. de, and Campos Junior, D. (2015). Sleep deprivation, pain and prematurity: a review study. *Arq Neuropsiquiatr* 73, 147–154.
- Born, A.P., Miranda, M.J., Rostrup, E., Toft, P.B., Peitersen, B., Larsson, H.B., and Lou, H.C. (2000). Functional magnetic resonance imaging of the normal and abnormal visual system in early life. *Neuropediatrics* 31, 24–32.
- Born, P., Rostrup, E., Leth, H., Peitersen, B., and Lou, H.C. (1996). Change of visually induced cortical activation patterns during development. *Lancet* 347, 543.
- Born, P., Leth, H., Miranda, M.J., Rostrup, E., Stensgaard, A., Peitersen, B., Larsson, H.B., and Lou, H.C. (1998). Visual activation in infants and young children studied by functional magnetic resonance imaging. *Pediatr. Res.* 44, 578–583.
- Borradori Tolsa, C., Barisnikov, K., Lejeune, F., and Hüppi, P. (2014). [Development of executive functions in preterm children]. *Arch Pediatr* 21, 1035–1040.
- Bosworth, R.G., and Dobkins, K.R. (2009). Chromatic and luminance contrast sensitivity in fullterm and preterm infants. *J Vis* 9, 15.1-16.
- Bosworth, R., Robbins, S.L., Granet, D.B., and Dobkins, K. (2013). Delayed Luminance and Chromatic Contrast Sensitivity in Infants with Spontaneously Regressed Retinopathy of Prematurity. *Doc Ophthalmol* 127, 57–68.
- Bouchon, C., Nazzi, T., and Gervain, J. (2015). Hemispheric Asymmetries in Repetition Enhancement and Suppression Effects in the Newborn Brain. *PLoS ONE* 10, e0140160.
- Bourgeois, J.P., Jastreboff, P.J., and Rakic, P. (1989). Synaptogenesis in visual cortex of normal and preterm monkeys: evidence for intrinsic regulation of synaptic overproduction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86, 4297–4301.
- Bouyssi-Kobar, M., Murnick, J., Brossard-Racine, M., Chang, T., Mahdi, E., Jacobs, M., and Limperopoulos, C. (2018). Altered Cerebral Perfusion in Infants Born Preterm Compared with Infants Born Full Term. *J. Pediatr.* 193, 54-61.e2.
- Braddick, O., and Atkinson, J. (2011). Development of human visual function. *Vision Res.* 51, 1588–1609.

- Braddick, O., Atkinson, J., and Wattam-Bell, J. (2003). Normal and anomalous development of visual motion processing: motion coherence and “dorsal-stream vulnerability.” *Neuropsychologia* 41, 1769–1784.
- Brown, A.M., and Yamamoto, M. (1986). Visual acuity in newborn and preterm infants measured with grating acuity cards. *Am. J. Ophthalmol.* 102, 245–253.
- Bullinger A (2006). *Le développement sensori-moteur de l’enfant et ses avatars*, ed. (Eres)
- Bullough, J., Rea, M.S., and Stevens, R.G. (1996). Light and magnetic fields in a neonatal intensive care unit. *Bioelectromagnetics* 17, 396–405.
- Caravale, B., Tozzi, C., Albino, G., and Vicari, S. (2005). Cognitive development in low risk preterm infants at 3-4 years of life. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 90, F474-479.
- Carbajal, R., Paupe, A., Hoenn, E., Lenclen, R., and Olivier-Martin, M. (1997). [APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants]. *Arch Pediatr* 4, 623–628.
- Carbajal, R., Rousset, A., Danan, C., Coquery, S., Nolent, P., Ducrocq, S., Saizou, C., Lapillonne, A., Granier, M., Durand, P., et al. (2008). Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 300, 60–70.
- Carbajal, R., Eriksson, M., Courtois, E., Boyle, E., Avila-Alvarez, A., Andersen, R.D., Sarafidis, K., Polkki, T., Matos, C., Lago, P., et al. (2015). Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 3, 796–812.
- Cardoso, S.M.S., Kozłowski, L. de C., de Lacerda, A.B.M., Marques, J.M., and Ribas, A. (2015). Newborn physiological responses to noise in the neonatal unit. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 81, 583–588.
- Castillo, M.U., Barros, M.C. de M., and Guinsburg, R. (2014). Habituation responses to external stimuli: is the habituation of preterm infants at a postconceptual age of 40 weeks equal to that of term infants? *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 99, F402-407.
- Cioni, G., Bertuccelli, B., Boldrini, A., Canapicchi, R., Fazzi, B., Guzzetta, A., and Mercuri, E. (2000). Correlation between visual function, neurodevelopmental outcome, and magnetic resonance imaging findings in infants with periventricular leucomalacia. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 82, F134-140.
- Cornelissen, L., Fabrizi, L., Patten, D., Worley, A., Meek, J., Boyd, S., Slater, R., and Fitzgerald, M. (2013). Postnatal temporal, spatial and modality tuning of nociceptive cutaneous flexion reflexes in human infants. *PLoS ONE* 8, e76470.
- Crofts, B.J., King, R., and Johnson, A. (1998). The contribution of low birth weight to severe vision loss in a geographically defined population. *Br J Ophthalmol* 82, 9–13.
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (2001). Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch. Ophthalmol.* 119, 1110–1118.

- Curzi-Dascalova, L., Figueroa, J.M., Eiselt, M., Christova, E., Virassamy, A., d'Allest, A.M., Guimarães, H., Gaultier, C., and Dehan, M. (1993). Sleep state organization in premature infants of less than 35 weeks' gestational age. *Pediatr. Res.* *34*, 624–628.
- DeCasper, A.J., and Fifer, W.P. (1980). Of human bonding: newborns prefer their mothers' voices. *Science* *208*, 1174–1176.
- Del Giudice, M. (2011). Alone in the dark? Modeling the conditions for visual experience in human fetuses. *Dev Psychobiol* *53*, 214–219.
- Diaz-Araya, C., and Provis, J.M. (1992). Evidence of photoreceptor migration during early foveal development: a quantitative analysis of human fetal retinae. *Vis. Neurosci.* *8*, 505–514.
- Dobkins, K.R., and Teller, D.Y. (1996). Infant motion: detection (M:D) ratios for chromatically defined and luminance-defined moving stimuli. *Vision Res.* *36*, 3293–3310.
- Dobson, V., Mayer, D.L., and Lee, C.P. (1980). Visual acuity screening of preterm infants. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* *19*, 1498–1505.
- Donzis, P.B., Insler, M.S., and Gordon, R.A. (1985). Corneal curvatures in premature infants. *Am. J. Ophthalmol.* *99*, 213–215.
- Dowdeswell, H.J., Slater, A.M., Broomhall, J., and Tripp, J. (1995). Visual deficits in children born at less than 32 weeks' gestation with and without major ocular pathology and cerebral damage. *Br J Ophthalmol* *79*, 447–452.
- Doyle, L.W., Anderson, P.J., and Victorian Infant Collaborative Study Group (2005). Improved neurosensory outcome at 8 years of age of extremely low birthweight children born in Victoria over three distinct eras. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* *90*, F484–488.
- Dumont, V., Bulla, J., Bessot, N., Gonidec, J., Zabalia, M., Guillois, B., and Roche-Labarbe, N. (2017). The manual orienting response habituation to repeated tactile stimuli in preterm neonates: Discrimination of stimulus locations and interstimulus intervals. *Developmental Psychobiology* *59*, 590–602.
- Edmond, J.C., and Foroozan, R. (2006). Cortical visual impairment in children. *Curr Opin Ophthalmol* *17*, 509–512.
- Erberich, S.G., Friedlich, P., Seri, I., Nelson, M.D., Jr, and Blüml, S. (2003). Functional MRI in neonates using neonatal head coil and MR compatible incubator. *Neuroimage* *20*, 683–692.
- Eswaran, H., Wilson, J., Preissl, H., Robinson, S., Vrba, J., Murphy, P., Rose, D., and Lowery, C. (2002). Magnetoencephalographic recordings of visual evoked brain activity in the human fetus. *Lancet* *360*, 779–780.
- Fantz, R.L. (1964). Visual experience in infants: decreased attention to familiar patterns relative to novel ones. *Science* *146*, 668–670.
- Feng, J.-J., Xu, X., Wang, W.-P., Guo, S., and Yang, H. (2011). Pattern visual evoked potential performance in preterm preschoolers with average intelligence quotients. *Early Hum. Dev.* *87*, 61–66.

- Field, T. (2017). Preterm newborn pain research review. *Infant Behav Dev* 49, 141–150.
- Field, D., Draper, E.S., Fenton, A., Papiernik, E., Zeitlin, J., Blondel, B., Cuttini, M., Maier, R.F., Weber, T., Carrapato, M., et al. (2009). Rates of very preterm birth in Europe and neonatal mortality rates. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 94, F253-256.
- Fielder, A.R., and Moseley, M.J. (2000). Environmental light and the preterm infant. *Semin. Perinatol.* 24, 291–298.
- Finke, K., Neitzel, J., Bäuml, J.G., Redel, P., Müller, H.J., Meng, C., Jaekel, J., Daamen, M., Scheef, L., Busch, B., et al. (2015). Visual attention in preterm born adults: specifically impaired attentional sub-mechanisms that link with altered intrinsic brain networks in a compensation-like mode. *Neuroimage* 107, 95–106.
- Fitzpatrick, D. (2015). Sensibilité et traitements sensoriels, in *Neurosciences* (Deboeck Universiy).
- Freedman, K.G., Radhakrishna, S., Escanilla, O., and Linster, C. (2013). Duration and specificity of olfactory nonassociative memory. *Chem. Senses* 38, 369–375.
- Frégnac, Y., and Imbert, M. (1984). Development of neuronal selectivity in primary visual cortex of cat. *Physiol. Rev.* 64, 325–434.
- Frie, J., Padilla, N., Ådén, U., Lagercrantz, H., and Bartocci, M. (2016). Extremely Preterm-Born Infants Demonstrate Different Facial Recognition Processes at 6-10 Months of Corrected Age. *J. Pediatr.* 172, 96-102.e1.
- Frie, J., Bartocci, M., Lagercrantz, H., and Kuhn, P. (2017). Cortical Responses to Alien Odors in Newborns: An fNIRS Study. *Cereb. Cortex* 1–12.
- Fulford, J., Vadeyar, S.H., Dodampahala, S.H., Moore, R.J., Young, P., Baker, P.N., James, D.K., and Gowland, P.A. (2003). Fetal brain activity in response to a visual stimulus. *Hum Brain Mapp* 20, 239–245.
- Garey, L.J. (1984). Structural development of the visual system of man. *Hum Neurobiol* 3, 75–80.
- Gerhardt, K.J., and Abrams, R.M. (2000). Fetal exposures to sound and vibroacoustic stimulation. *J Perinatol* 20, S21-30.
- Gervain, J., Mehler, J., Werker, J.F., Nelson, C.A., Csibra, G., Lloyd-Fox, S., Shukla, M., and Aslin, R.N. (2011). Near-infrared spectroscopy: a report from the McDonnell infant methodology consortium. *Dev Cogn Neurosci* 1, 22–46.
- Gervain, J., Werker, J.F., Black, A., and Geffen, M.N. (2016). The neural correlates of processing scale-invariant environmental sounds at birth. *Neuroimage* 133, 144–150.
- Glass P (2002). Development of the visual system and implications for intervention. *Infant Young Children* 15(1), 1–10.

- Glotzbach, S.F., Rowlett, E.A., Edgar, D.M., Moffat, R.J., and Ariagno, R.L. (1993). Light variability in the modern neonatal nursery: chronobiologic issues. *Med. Hypotheses* 41, 217–224.
- Goto, K., Mirmiran, M., Adams, M.M., Longford, R.V., Baldwin, R.B., Boeddiker, M.A., and Ariagno, R.L. (1999). More awakenings and heart rate variability during supine sleep in preterm infants. *Pediatrics* 103, 603–609.
- Granier-Deferre, C., and Busnel, M.-C. (2011). *L'aube des sens 2*, ed. (Eres)
- Graven, S. (2006). Sleep and brain development. *Clin Perinatol* 33, 693–706, vii.
- Graven, S.N. (1997). Clinical research data illuminating the relationship between the physical environment & patient medical outcomes. *J Healthc Des* 9, 15–19; discussion 21–24.
- Graven, S.N. (2004). Early neurosensory visual development of the fetus and newborn. *Clin Perinatol* 31, 199–216.
- Graven, S.N. (2011). Early visual development: implications for the neonatal intensive care unit and care. *Clin Perinatol* 38, 671–683.
- Greenaway, R., Davis, G., and Plaisted-Grant, K. (2013). Marked selective impairment in autism on an index of magnocellular function. *Neuropsychologia* 51, 592–600.
- Gressens, P., and Mezger, V. (2014). Le développement cérébral et l'environnement : périodes critiques, p 3-15, Dans *Soins de Développement En Période Néonatale*, J. Sizun, B. Guillois, C. Casper, G. Thiriez, P. Kuhn, ed. (Springer).
- Gressens, P., Mesples, B., Sahir, N., Marret, S., and Sola, A. (2001). Environmental factors and disturbances of brain development. *Semin Neonatol* 6, 185–194.
- Gross J, Harding G, and Wilton A The maturation of pattern reversal VEP and flash ERG in pre-term infants. *Clin Vis Sci* 1989;4:239–246.
- Grunau, R.E., Oberlander, T., Holsti, L., and Whitfield, M.F. (1998). Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain* 76, 277–286.
- Hack, M. (2009). Adult outcomes of preterm children. *J Dev Behav Pediatr* 30, 460–470.
- Hack, M., and Taylor, H.G. (2000). Perinatal brain injury in preterm infants and later neurobehavioral function. *JAMA* 284, 1973–1974.
- Hammarrenger, B., Roy, M.-S., ElleMBERG, D., Labrosse, M., Orquin, J., Lippe, S., and Lepore, F. (2007). Developmental delay and magnocellular visual pathway function in very-low-birthweight preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 49, 28–33.
- Harayama, K., Amemiya, T., and Nishimura, H. (1981). Development of the eyeball during fetal life. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 18, 37–40.

- Hård, A.L., Niklasson, A., Svensson, E., and Hellström, A. (2000). Visual function in school-aged children born before 29 weeks of gestation: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 42, 100–105.
- Hård, A.-L., Smith, L.E., and Hellström, A. (2013). Nutrition, insulin-like growth factor-1 and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 18, no. 3:136–142.
- Harding, G.F., Grose, J., Wilton, A., and Bissenden, J.G. (1989). The pattern reversal VEP in short-gestation infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 74, 76–80.
- Hartley, C., Goksan, S., Poorun, R., Brotherhood, K., Mellado, G.S., Moultrie, F., Rogers, R., Adams, E., and Slater, R. (2015). The relationship between nociceptive brain activity, spinal reflex withdrawal and behaviour in newborn infants. *Sci Rep* 5, 12519.
- Hartley, C., Moultrie, F., Gursul, D., Hoskin, A., Adams, E., Rogers, R., and Slater, R. (2016). Changing Balance of Spinal Cord Excitability and Nociceptive Brain Activity in Early Human Development. *Curr. Biol.* 26, 1998–2002.
- Hodel, A.S., Senich, K.L., Jokinen, C., Sasson, O., Morris, A.R., and Thomas, K.M. (2017). Early executive function differences in infants born moderate-to-late preterm. *Early Hum. Dev.* 113, 23–30.
- Hogan, D., Roffwarg, H.P., and Shaffery, J.P. (2001). The effects of 1 week of REM sleep deprivation on parvalbumin and calbindin immunoreactive neurons in central visual pathways of kittens. *J Sleep Res* 10, 285–296.
- Holditch-Davis, D., Scher, M., Schwartz, T., and Hudson-Barr, D. (2004). Sleeping and waking state development in preterm infants. *Early Hum. Dev.* 80, 43–64.
- Hollenberg, M.J., and Spira, A.W. (1972). Early development of the human retina. *Can. J. Ophthalmol.* 7, 472–491.
- Holmström, M., el Azazi, M., and Kugelberg, U. (1998). Ophthalmological long-term follow up of preterm infants: a population based, prospective study of the refraction and its development. *Br J Ophthalmol* 82, 1265–1271.
- Holsti, L., Grunau, R.E., Whifield, M.F., Oberlander, T.F., and Lindh, V. (2006). Behavioral responses to pain are heightened after clustered care in preterm infants born between 30 and 32 weeks gestational age. *Clin J Pain* 22, 757–764.
- Horton, J.C., and Adams, D.L. (2005). The cortical column: a structure without a function. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 360, 837–862.
- Hou, C., Norcia, A.M., Madan, A., Tith, S., Agarwal, R., and Good, W.V. (2011). Visual cortical function in very low birth weight infants without retinal or cerebral pathology. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 9091–9098.
- Howard, K., Roberts, G., Lim, J., Lee, K.J., Barre, N., Treyvaud, K., Cheong, J., Hunt, R.W., Inder, T.E., Doyle, L.W., et al. (2011). Biological and environmental factors as predictors of language skills in very preterm children at 5 years of age. *J Dev Behav Pediatr* 32, 239–249.
- Hoyt, C.S. (2003). Visual function in the brain-damaged child. *Eye (Lond)* 17, 369–384.

- Hunnius, S., Geuze, R.H., Zweens, M.J., and Bos, A.F. (2008). Effects of preterm experience on the developing visual system: a longitudinal study of shifts of attention and gaze in early infancy. *Dev Neuropsychol* 33, 521–535.
- Hunt, C.E. (2006). Ontogeny of autonomic regulation in late preterm infants born at 34-37 weeks postmenstrual age. *Semin. Perinatol.* 30, 73–76.
- Huttenlocher, P.R., and de Courten, C. (1987). The development of synapses in striate cortex of man. *Hum Neurobiol* 6, 1–9.
- INSERM, and DREES (2017). Enquête nationale périnatale Synthèse du rapport 2016. http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf
- Isenberg, S.J., Molarte, A., and Vazquez, M. (1990). The fixed and dilated pupils of premature neonates. *Am. J. Ophthalmol.* 110, 168–171.
- Issard, C., and Gervain, J. (2018). Variability of the hemodynamic response in infants: Influence of experimental design and stimulus complexity. *Dev Cogn Neurosci.*
- Jacques, S.L., Weaver, D.R., and Reppert, S.M. (1987). Penetration of light into the uterus of pregnant animals. *Photochem. Photobiol.* 45, 637–641.
- Jandó, G., Mikó-Baráth, E., Markó, K., Hollódy, K., Török, B., and Kovacs, I. (2012). Early-onset binocularity in preterm infants reveals experience-dependent visual development in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109, 11049–11052.
- Johnson, S., and Marlow, N. (2011). Preterm birth and childhood psychiatric disorders. *Pediatr. Res.* 69, 11R-8R.
- Jorge, E.C., Jorge, E.N., and El Dib, R.P. (2013). Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 8, CD000122.
- Kabdebon, C., Leroy, F., Simmonet, H., Perrot, M., Dubois, J., and Dehaene-Lambertz, G. (2014). Anatomical correlations of the international 10-20 sensor placement system in infants. *Neuroimage* 99, 342–356.
- Kandel, E., Schwartz, J., Jessel, T., Spiegelbaum, S., and Hudspeth, A.J. *Principles of Neural Science* (McGraw-Hill/Appleton & Lange).
- Karen, T., Morren, G., Haensse, D., Bauschatz, A.S., Bucher, H.U., and Wolf, M. (2008). Hemodynamic response to visual stimulation in newborn infants using functional near-infrared spectroscopy. *Hum Brain Mapp* 29, 453–460.
- Kavšek, M., and Bornstein, M.H. (2010). Visual Habituation and Dishabituation in Preterm Infants: A Review and Meta-analysis. *Res Dev Disabil* 31, 951–975.
- Kéri, S., and Benedek, G. (2009). Visual pathway deficit in female fragile X premutation carriers: a potential endophenotype. *Brain Cogn* 69, 291–295.

- Kiuchi, M., Nagata, N., Ikeno, S., and Terakawa, N. (2000). The relationship between the response to external light stimulation and behavioral states in the human fetus: how it differs from vibroacoustic stimulation. *Early Hum. Dev.* 58, 153–165.
- Klem, G.H., Lüders, H.O., Jasper, H.H., and Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52, 3–6.
- Knudsen, E.I. (2004). Sensitive periods in the development of the brain and behavior. *J Cogn Neurosci* 16, 1412–1425.
- Koenig Zores, C., and Kuhn, P. (2016). Les unités de néonatalogie, un environnement inhospitalier ? Perceptions et attentes sensorielles du nouveau-né prématuré hospitalisé. *Rev. med. Perinat*, 141–148.
- Kozberg, M.G., Ma, Y., Shaik, M.A., Kim, S.H., and Hillman, E.M.C. (2016). Rapid Postnatal Expansion of Neural Networks Occurs in an Environment of Altered Neurovascular and Neurometabolic Coupling. *J. Neurosci.* 36, 6704–6717.
- Kriss, A., and Russell-Eggitt, I. (1992). Electrophysiological assessment of visual pathway function in infants. *Eye (Lond)* 6 (Pt 2), 145–153.
- Kuhn, P. (2012). Etude de la sensibilité auditive du nouveau-né prématuré aux stimuli sonores issus de son environnement. Thèse de doctorat d'Université, Université de Strasbourg.
- Kuhn, P., Astruc, D., Messer, J., and Marlier, L. (2011). Exploring the olfactory environment of premature newborns: a French survey of health care and cleaning products used in neonatal units. *Acta Paediatr.* 100, 334–339.
- Kuhn, P., Zores, C., Pebayle, T., Hoeft, A., Langlet, C., Escande, B., Astruc, D., and Dufour, A. (2012). Infants born very preterm react to variations of the acoustic environment in their incubator from a minimum signal-to-noise ratio threshold of 5 to 10 dBA. *Pediatr. Res.* 71, 386–392.
- Kuhn, P., Zores, C., Langlet, C., Escande, B., Astruc, D., and Dufour, A. (2013). Moderate acoustic changes can disrupt the sleep of very preterm infants in their incubators. *Acta Paediatr.* 102, 949–954.
- Kusaka, T., Kawada, K., Okubo, K., Nagano, K., Namba, M., Okada, H., Imai, T., Isobe, K., and Itoh, S. (2004). Noninvasive optical imaging in the visual cortex in young infants. *Hum Brain Mapp* 22, 122–132.
- Lafontaine, M.P., and Lippé, S. (2011). Le cortex préfrontal et le processus d'apprentissage : caractérisation d'un rôle critique. *Revue de Neuropsychologie* 3(4), 267–271.
- Lafontaine, M.P., Théoret, H., Gosselin, F., and Lippé, S. (2013). Transcranial Direct Current Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Repetition Suppression to Unfamiliar Faces: An ERP Study. *PLoS One* 8.
- Lagercrantz, H. (2009). The birth of consciousness. *Early Hum. Dev.* 85, S57-58.

- Lagercrantz, H., Edwards, D., Henderson-Smart, D., Hertzberg, T., and Jeffery, H. (1990). Autonomic reflexes in preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 79, 721–728.
- Lagercrantz, H., Hanson, M.A., Ment, L.R., and Peebles, D.M. (2010). *The Newborn Brain: Neuroscience and Clinical Applications*, ed (Cambridge).
- Larroque, B., Marret, S., Ancel, P.-Y., Arnaud, C., Marpeau, L., Supernant, K., Pierrat, V., Rozé, J.-C., Matis, J., Cambonie, G., et al. (2003). White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J. Pediatr.* 143, 477–483.
- Larroque, B., Ancel, P.-Y., Marret, S., Marchand, L., André, M., Arnaud, C., Pierrat, V., Rozé, J.-C., Messer, J., Thiriez, G., et al. (2008a). Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 371, 813–820.
- Larroque, B., Delobel, M., Arnaud, C., Marchand, L., and Groupe Epipage (2008b). [Outcome at 5 and 8 years of children born very preterm]. *Arch Pediatr* 15, 589–591.
- Larroque, B., Ancel, P.-Y., Marchand-Martin, L., Cambonie, G., Fresson, J., Pierrat, V., Rozé, J.-C., Marpeau, L., Thiriez, G., Alberge, C., et al. (2011). Special care and school difficulties in 8-year-old very preterm children: the Epipage cohort study. *PLoS ONE* 6, e21361.
- Lasky, R.E., and Williams, A.L. (2009). Noise and light exposures for extremely low birth weight newborns during their stay in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 123, 540–546.
- Laudert, S., Liu, W.F., Blackington, S., Perkins, B., Martin, S., Macmillan-York, E., Graven, S., Handyside, J., and NIC/Q 2005 Physical Environment Exploratory Group (2007). Implementing potentially better practices to support the neurodevelopment of infants in the NICU. *J Perinatol* 27 *Suppl* 2, S75-93.
- Leader, L.R., Baillie, P., Martin, B., and Vermeulen, E. (1982). The assessment and significance of habituation to a repeated stimulus by the human fetus. *Early Hum. Dev.* 7, 211–219.
- Leaf, A.A., Green, C.R., Esack, A., Costeloe, K.L., and Prior, P.F. (1995). Maturation of electroretinograms and visual evoked potentials in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 37, 814–826.
- Lecanuet, J., and Schaal, B. (1996). Fetal sensory competencies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 68 : 1–23
- Lehtonen, L., and Martin, R.J. (2004). Ontogeny of sleep and awake states in relation to breathing in preterm infants. *Semin Neonatol* 9, 229–238.
- Lejeune, F., Parra, J., Berne-Audéoud, F., Marcus, L., Barisnikov, K., Gentaz, E., and Debillon, T. (2016). Sound Interferes with the Early Tactile Manual Abilities of Preterm Infants. *Sci Rep* 6, 23329.
- Leviton, A., and Gressens, P. (2007). Neuronal damage accompanies perinatal white-matter damage. *Trends Neurosci.* 30, 473–478.

- Lickliter, R. (2000). The role of sensory stimulation in perinatal development: insights from comparative research for care of the high-risk infant. *J Dev Behav Pediatr* 21, 437–447.
- Lickliter, R. (2011). The integrated development of sensory organization. *Clin Perinatol* 38, 591–603.
- Limperopoulos, C., Bassan, H., Sullivan, N.R., Soul, J.S., Robertson, R.L., Moore, M., Ringer, S.A., Volpe, J.J., and du Plessis, A.J. (2008). Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics* 121, 758–765.
- Livingstone, M., and Hubel, D. (1988). Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* 240, 740–749.
- Ludington-Hoe, S.M., Johnson, M.W., Morgan, K., Lewis, T., Gutman, J., Wilson, P.D., and Scher, M.S. (2006). Neurophysiologic assessment of neonatal sleep organization: preliminary results of a randomized, controlled trial of skin contact with preterm infants. *Pediatrics* 117, e909-923.
- Luu, T.M., Ment, L., Allan, W., Schneider, K., and Vohr, B.R. (2011). Executive and memory function in adolescents born very preterm. *Pediatrics* 127, e639-646.
- Magoon, E.H., and Robb, R.M. (1981). Development of myelin in human optic nerve and tract. A light and electron microscopic study. *Arch. Ophthalmol.* 99, 655–659.
- Mahmoudzadeh, M., Dehaene-Lambertz, G., Fournier, M., Kongolo, G., Goudjil, S., Dubois, J., Grebe, R., and Wallois, F. (2013). Syllabic discrimination in premature human infants prior to complete formation of cortical layers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 4846–4851.
- Mahmoudzadeh, M., Dehaene-Lambertz, G., and Wallois, F. (2017). Electrophysiological and hemodynamic mismatch responses in rats listening to human speech syllables. *PLoS ONE* 12, e0173801.
- Mamelle, N., Munoz, F., and Grandjean, H. (1996). [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 25, 61–70.
- Marlier, L., Gaugler, C., Astruc, D., and Messer, J. (2007). [The olfactory sensitivity of the premature newborn]. *Arch Pediatr* 14, 45–53.
- Marlow, N., Wolke, D., Bracewell, M.A., and Samara, M. (2005). Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N. Engl. J. Med.* 352, 9–19.
- Marlow, N., Hennessy, E.M., Bracewell, M.A., Wolke, D., and EPICure Study Group (2007). Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth. *Pediatrics* 120, 793–804.
- Marret, S., Marchand-Martin, L., Picaud, J.-C., Hascoet, J.-M., Arnaud, C., Roze, J.-C., Truffert, P., Larroque, B., Kaminski, M., Ancel, P.-Y., et al. (2013). Brain Injury in Very Preterm Children and Neurosensory and Cognitive Disabilities during Childhood: The EPIPAGE Cohort Study. *PLoS One* 8 (5): e62683

- Martin, E., Joeri, P., Loenneker, T., Ekatodramis, D., Vitacco, D., Hennig, J., and Marcar, V.L. (1999). Visual processing in infants and children studied using functional MRI. *Pediatr. Res.* *46*, 135–140.
- Meek, J.H., Firbank, M., Elwell, C.E., Atkinson, J., Braddick, O., and Wyatt, J.S. (1998). Regional Hemodynamic Responses to Visual Stimulation in Awake Infants. *Pediatr Res* *43*, 840–843.
- Mennella, J.A., Jagnow, C.P., and Beauchamp, G.K. (2001). Prenatal and Postnatal Flavor Learning by Human Infants. *Pediatrics* *107*, e88–e88.
- Mercier, C.E., Dunn, M.S., Ferrelli, K.R., Howard, D.B., and Soll, R.F. (2010). Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. *Neonatology* *97*, 329–338.
- Milner, D., and Goodale, M. (2007). *The Visual Brain in Action*. Oxford psychology series. Edition OUP Oxford
- Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, Marlow N (2012). Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006 : The EPICure studies. *BMJ* 2012;345e7961
- Morag, I., and Ohlsson, A. (2011). Cycled light in the intensive care unit for preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD006982.
- Moseley, M.J., Thompson, J.R., Levene, M.I., and Fielder, A.R. (1988). Effects of nursery illumination on frequency of eyelid opening and state in preterm neonates. *Early Hum. Dev.* *18*, 13–26.
- Mulder, H., Pitchford, N.J., Hagger, M.S., and Marlow, N. (2009). Development of executive function and attention in preterm children: a systematic review. *Dev Neuropsychol* *34*, 393–421.
- Muramoto, S., Yamada, H., Sadato, N., Kimura, H., Konishi, Y., Kimura, K., Tanaka, M., Kochiyama, T., Yonekura, Y., and Ito, H. (2002). Age-dependent change in metabolic response to photic stimulation of the primary visual cortex in infants: functional magnetic resonance imaging study. *J Comput Assist Tomogr* *26*, 894–901.
- Nakamura, S., Walker, D.W., and Wong, F.Y. (2017). Cerebral haemodynamic response to somatosensory stimulation in neonatal lambs. *J. Physiol. (Lond.)* *595*, 6007–6021.
- Nolte, J. (1993). *The Human Brain : An Introduction to its Functional Anatomy*.
- O'Connor, A., and Fielder, A.R. (2008). Long term ophthalmic sequelae of prematurity. *Early Hum. Dev.* *84*, 101–106.
- O'Connor, A.R., Stephenson, T., Johnson, A., Tobin, M.J., Moseley, M.J., Ratib, S., Ng, Y., and Fielder, A.R. (2002). Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics* *109*, 12–18.
- O'Connor, A.R., Wilson, C.M., and Fielder, A.R. (2007). Ophthalmological problems associated with preterm birth. *Eye* *21*, 1254–1260.

- Odd, D.E., Emond, A., and Whitelaw, A. (2012). Long-term cognitive outcomes of infants born moderately and late preterm. *Dev Med Child Neurol* 54, 704–709.
- Odom, J.V., Bach, M., Brigell, M., Holder, G.E., McCulloch, D.L., Tormene, A.P., and Vaegan, null (2010). ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc Ophthalmol* 120, 111–119.
- Olsson, E., Ahlsén, G., and Eriksson, M. (2016). Skin-to-skin contact reduces near-infrared spectroscopy pain responses in premature infants during blood sampling. *Acta Paediatr.* 105, 376–380.
- O'Reilly, M., Vollmer, B., Vargha-Khadem, F., Neville, B., Connelly, A., Wyatt, J., Timms, C., and de Haan, M. (2010). Ophthalmological, cognitive, electrophysiological and MRI assessment of visual processing in preterm children without major neuromotor impairment. *Dev Sci* 13, 692–705.
- Orihuela-Espina, F., Leff, D.R., James, D.R.C., Darzi, A.W., and Yang, G.Z. (2010). Quality control and assurance in functional near infrared spectroscopy (fNIRS) experimentation. *Phys Med Biol* 55, 3701–3724.
- Ozawa, M., Sasaki, M., and Kanda, K. (2010). Effect of procedure light on the physiological responses of preterm infants. *Jpn J Nurs Sci* 7, 76–83.
- Padilla, N., Alexandrou, G., Blennow, M., Lagercrantz, H., and Adén, U. (2014). Brain Growth Gains and Losses in Extremely Preterm Infants at Term. *Cereb. Cortex*.
- Parraguez, V.H., Sales, F., Valenzuela, G.J., Vergara, M., Catalán, L., and Serón-Ferré, M. (1998). Diurnal changes in light intensity inside the pregnant uterus in sheep. *Anim. Reprod. Sci.* 52, 123–130.
- Peleg, D., and Goldman, J.A. (1980). Fetal heart rate acceleration in response to light stimulation as a clinical measure of fetal well-being. A preliminary report. *J Perinat Med* 8, 38–41.
- Penn AA, and Shatz CJ (1999) Principles of endogenous and sensory activity-dependent brain development : The visual system. p.147-162 dans *The Newborn Brain: Neuroscience and Clinical Applications*, Lagercrantz H, Hanson MA, Ment LR, Peebles DM, 2nd ed (Cambridge).
- Philbin, M.K. (2000). The influence of auditory experience on the behavior of preterm newborns. *J Perinatol* 20, S77-87.
- Pierrat, V., Marchand-Martin, L., Arnaud, C., Kaminski, M., Resche-Rigon, M., Lebeaux, C., Bodeau-Livinec, F., Morgan, A.S., Goffinet, F., Marret, S., et al. (2017). Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ* 358, j3448.
- Polishuk, W.Z., Laufer, N., and Sadovsky, E. (1975). [Fetal reaction to external light]. *Harefuah* 89, 395–396.
- Prechtl, H.F. (1974). The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Res.* 76, 185–212.

- Provis, J.M., van Driel, D., Billson, F.A., and Russell, P. (1985). Development of the human retina: patterns of cell distribution and redistribution in the ganglion cell layer. *J. Comp. Neurol.* *233*, 429–451.
- Rahi, J.S., Cable, N., and British Childhood Visual Impairment Study Group (2003). Severe visual impairment and blindness in children in the UK. *Lancet* *362*, 1359–1365.
- Rakic, P., and Riley, K.P. (1983). Regulation of axon number in primate optic nerve by prenatal binocular competition. *Nature* *305*, 135–137.
- Ranger, M., Synnes, A.R., Vinall, J., and Grunau, R.E. (2014). Internalizing behaviours in school-age children born very preterm are predicted by neonatal pain and morphine exposure. *Eur J Pain* *18*, 844–852.
- Reynolds, J.D., Hardy, R.J., Kennedy, K.A., Spencer, R., van Heuven, W.A., and Fielder, A.R. (1998). Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N. Engl. J. Med.* *338*, 1572–1576.
- Ricci, D., Romeo, D.M.M., Haataja, L., van Haastert, I.C., Cesarini, L., Maunu, J., Pane, M., Gallini, F., Luciano, R., Romagnoli, C., et al. (2008b). Neurological examination of preterm infants at term equivalent age. *Early Hum. Dev.* *84*, 751–761.
- Ricci, D., Cesarini, L., Romeo, D.M.M., Gallini, F., Serrao, F., Groppo, M., De Carli, A., Cota, F., Lepore, D., Molle, F., et al. (2008a). Visual function at 35 and 40 weeks' postmenstrual age in low-risk preterm infants. *Pediatrics* *122*, e1193-1198.
- Ricci, D., Cesarini, L., Gallini, F., Serrao, F., Leone, D., Baranello, G., Cota, F., Pane, M., Brogna, C., De Rose, P., et al. (2010). Cortical visual function in preterm infants in the first year. *J. Pediatr.* *156*, 550–555.
- Ricci B (1983). Development of the main electroretinographic components in premature infants during the first week of life. *Arch Soc Oftal Optom* *17*, 159–165.
- Rioualen, S., Roué, J.-M., Lefranc, J., Gouillou, M., Nowak, E., Alavi, Z., Dubourg, M., and Sizun, J. (2015). Actigraphy is not a reliable method for measuring sleep patterns in neonates. *Acta Paediatr.* *104*, e478-482.
- Rivest, J.B., Jemel, B., Bertone, A., McKerral, M., and Mottron, L. (2013). Luminance- and texture-defined information processing in school-aged children with autism. *PLoS ONE* *8*, e78978.
- Robaei, D., Kifley, A., Gole, G.A., and Mitchell, P. (2006). The impact of modest prematurity on visual function at age 6 years: findings from a population-based study. *Arch. Ophthalmol.* *124*, 871–877.
- Robinson, J., and Fielder, A.R. (1992). Light and the immature visual system. *Eye (Lond)* *6* (Pt 2), 166–172.
- Robinson, J., Moseley, M.J., Thompson, J.R., and Fielder, A.R. (1989). Eyelid opening in preterm neonates. *Arch. Dis. Child.* *64*, 943–948.

- Robinson, J., Moseley, M.J., and Fielder, A.R. (1990). Illuminance of neonatal units. *Arch. Dis. Child.* *65*, 679–682.
- Robinson, J., Bayliss, S.C., and Fielder, A.R. (1991). Transmission of light across the adult and neonatal eyelid in vivo. *Vision Res.* *31*, 1837–1840.
- Ross-Sheehy, S., Perone, S., Macek, K.L., and Eschman, B. (2017). Visual orienting and attention deficits in 5- and 10-month-old preterm infants. *Infant Behav Dev* *46*, 80–90.
- Rovati, L., Salvatori, G., Bulf, L., and Fonda, S. (2007). Optical and electrical recording of neural activity evoked by graded contrast visual stimulus. *Biomed Eng Online* *6*, 28.
- Roy, M.S., Barsoum-Homsy, M., Orquin, J., and Benoit, J. (1995). Maturation of binocular pattern visual evoked potentials in normal full-term and preterm infants from 1 to 6 months of age. *Pediatr. Res.* *37*, 140–144.
- Sakatani, K., Chen, S., Lichty, W., Zuo, H., and Wang, Y.P. (1999). Cerebral blood oxygenation changes induced by auditory stimulation in newborn infants measured by near infrared spectroscopy. *Early Hum. Dev.* *55*, 229–236.
- Sarnat, H.B., and Flores-Sarnat, L. (2001). A new classification of malformations of the nervous system: an integration of morphological and molecular genetic criteria as patterns of genetic expression. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* *5*, 57–64.
- Sayeur, M.S. (2004) Le développement visuel et cognitif chez les enfants nés à terme ou prématurément. Thèse universitaire. Département de psychologie Faculté des arts et des sciences.
- Sayeur, M.S., Vannasing, P., Lefrançois, M., Tremblay, E., Lepore, F., Lassonde, M., McKerral, M., and Gallagher, A. (2015). Early childhood development of visual texture segregation in full-term and preterm children. *Vision Res.* *112*, 1–10.
- Schaal, B., Hummel, T., and Soussignan, R. (2004). Olfaction in the fetal and premature infant: functional status and clinical implications. *Clin Perinatol* *31*, 261–285, vi–vii.
- Scher, M.S., Steppe, D.A., and Banks, D.L. (1996). Prediction of lower developmental performances of healthy neonates by neonatal EEG-sleep measures. *Pediatr. Neurol.* *14*, 137–144.
- Scholkmann, F., and Wolf, M. (2013). General equation for the differential pathlength factor of the frontal human head depending on wavelength and age. *J Biomed Opt* *18*, 105004.
- Sedan, J., Jayle, G., Malbran, J., Francois, J., and Calamandrei, G. (1957). *Thérapeutique médicale oculaire*.
- Sekigawa-Hosozawa, M., Tanaka, K., Shimizu, T., Nakano, T., and Kitazawa, S. (2017). A group of very preterm children characterized by atypical gaze patterns. *Brain Dev.* *39*, 218–224.
- Sherlock, R.L., Anderson, P.J., Doyle, L.W., and Victorian Infant Collaborative Study Group (2005). Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early Hum. Dev.* *81*, 909–916.

- Shiroiwa, Y., Kamiya, Y., Uchibori, S., Inukai, K., Kito, H., Shibata, T., and Ogawa, J. (1986). Activity, cardiac and respiratory responses of blindfold preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Early Hum. Dev.* *14*, 259–265.
- Shogan, M.G., and Schumann, L.L. (1993). The effect of environmental lighting on the oxygen saturation of preterm infants in the NICU. *Neonatal Netw* *12*, 7–13.
- Slater, R., Cantarella, A., Gallella, S., Worley, A., Boyd, S., Meek, J., and Fitzgerald, M. (2006). Cortical Pain Responses in Human Infants. *J. Neurosci.* *26*, 3662–3666.
- Slater, R., Cantarella, A., Franck, L., Meek, J., and Fitzgerald, M. (2008). How well do clinical pain assessment tools reflect pain in infants? *PLoS Med.* *5*, e129.
- Smith, G.C., Gutovich, J., Smyser, C., Pineda, R., Newnham, C., Tjoeng, T.H., Vavasseur, C., Wallendorf, M., Neil, J., and Inder, T. (2011). Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. *Ann. Neurol.* *70*, 541–549.
- van Sorge, A.J., Schalijs-Delfos, N.E., Kerkhoff, F.T., van Rijn, L.J., van Hillegersberg, J.L. a. M., van Liempt, I.L.A., Peer, P.G.M., Simonsz, H.J., and Termote, J.U.M. (2013). Reduction in screening for retinopathy of prematurity through risk factor adjusted inclusion criteria. *Br J Ophthalmol* *97*, 1143–1147.
- Stephenson, T., Wright, S., O'Connor, A., Fielder, A., Johnson, A., Ratib, S., and Tobin, M. (2007). Children born weighing less than 1701 g: visual and cognitive outcomes at 11-14 years. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* *92*, F265-270.
- Stevens, D.C., Akram Khan, M., Munson, D.P., Reid, E.J., Helseth, C.C., and Buggy, J. (2007). The impact of architectural design upon the environmental sound and light exposure of neonates who require intensive care: an evaluation of the Boekelheide Neonatal Intensive Care Nursery. *J Perinatol* *27 Suppl 2*, S20-28.
- Symington, A., and Pinelli, J. (2006). Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD001814.
- Taga, G., Asakawa, K., Hirasawa, K., and Konishi, Y. (2003). Hemodynamic responses to visual stimulation in occipital and frontal cortex of newborn infants: a near-infrared optical topography study. *Early Hum. Dev.* *75 Suppl*, S203-210.
- Tarullo, A.R., Balsam, P.D., and Fifer, W.P. (2011). Sleep and Infant Learning. *Infant Child Dev* *20*, 35–46.
- Tatsumura, M. (1991). [Studies on features of fetal movement and development of human fetus with use of fetal actogram]. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* *43*, 864–873.
- Taylor, H.G., Minich, N., Bangert, B., Filipek, P.A., and Hack, M. (2004). Long-term neuropsychological outcomes of very low birth weight: associations with early risks for periventricular brain insults. *J Int Neuropsychol Soc* *10*, 987–1004.
- Taylor, M.J., Menzies, R., MacMillan, L.J., and Whyte, H.E. (1987). VEPs in normal full-term and premature neonates: longitudinal versus cross-sectional data. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* *68*, 20–27.

- Teller, D.Y., and Palmer, J. (1996). Infant color vision: motion nulls for red/green vs luminance-modulated stimuli in infants and adults. *Vision Res.* 36, 955–974.
- Thompson, R.F., and Spencer, W.A. (1966). Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychol Rev* 73, 16–43.
- Tideman, E. (2000). Longitudinal follow-up of children born preterm: cognitive development at age 19. *Early Hum. Dev.* 58, 81–90.
- Tovee, M.J. (2008). *An Introduction to the Visual System*, Second Edition.
- VanderVeen, D.K., Martin, C.R., Mehendale, R., Allred, E.N., Dammann, O., Leviton, A., and ELGAN Study Investigators (2013). Early nutrition and weight gain in preterm newborns and the risk of retinopathy of prematurity. *PLoS ONE* 8, e64325.
- Varendi, H., Porter, R.H., and Winberg, J. (1994). Does the newborn baby find the nipple by smell? *Lancet* 344, 989–990.
- Varendi, H., Porter, R.H., and Winberg, J. (1996). Attractiveness of amniotic fluid odor: evidence of prenatal olfactory learning? *Acta Paediatr.* 85, 1223–1227.
- Waber, D.P., and McCormick, M.C. (1995). Late neuropsychological outcomes in preterm infants of normal IQ: selective vulnerability of the visual system. *J Pediatr Psychol* 20, 721–735.
- Warren, I. (2002). Facilitating infant adaptation: the nursery environment. *Semin Neonatol* 7, 459–467.
- Wen, S.W., Smith, G., Yang, Q., and Walker, M. (2004). Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 9, 429–435.
- Wharrad, H.J., and Davis, A.C. (1997). Behavioural and autonomic responses to sound in pre-term and full-term babies. *Br J Audiol* 31, 315–329.
- White, R.D., Smith, J.A., Shepley, M.M., and Committee to Establish Recommended Standards for Newborn ICU Design (2013). Recommended standards for newborn ICU design, eighth edition. *J Perinatol* 33 *Suppl* 1, S2-16.
- Wielgus, A.R., Collier, R.J., Martin, E., Lih, F.B., Tomer, K.B., Chignell, C.F., and Roberts, J.E. (2010). Blue light induced A2E oxidation in rat eyes--experimental animal model of dry AMD. *Photochem. Photobiol. Sci.* 9, 1505–1512.
- Wiesel, T.N. (1982). Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. *Nature* 299, 583–591.
- Wiesel, T.N., and Hubel, D.H. (1965). Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J. Neurophysiol.* 28, 1029–1040.
- Wood, N.S., Marlow, N., Costeloe, K., Gibson, A.T., and Wilkinson, A.R. (2000). Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N. Engl. J. Med.* 343, 378–384.

Xu, G., Broadbelt, K.G., Haynes, R.L., Folkerth, R.D., Borenstein, N.S., Belliveau, R.A., Trachtenberg, F.L., Volpe, J.J., and Kinney, H.C. (2011). Late development of the GABAergic system in the human cerebral cortex and white matter. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 70, 841–858.

Yamada, H., Sadato, N., Konishi, Y., Kimura, K., Tanaka, M., Yonekura, Y., and Ishii, Y. (1997). A rapid brain metabolic change in infants detected by fMRI. *Neuroreport* 8, 3775–3778.

Yamada, H., Sadato, N., Konishi, Y., Muramoto, S., Kimura, K., Tanaka, M., Yonekura, Y., Ishii, Y., and Itoh, H. (2000). A milestone for normal development of the infantile brain detected by functional MRI. *Neurology* 218-23.

Yuodelis, C., and Hendrickson, A. (1986). A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. *Vision Res.* 26, 847–855.

Zahr, L.K., and Balian, S. (1995). Responses of premature infants to routine nursing interventions and noise in the NICU. *Nurs Res* 44, 179–185.

Zores, C., Dufour, A., Pebayle, T., Langlet, C., Astruc, D., and Kuhn, P. (2015). Very preterm infants can detect small variations in light levels in incubators. *Acta Paediatr.* 104, 1005–1011.

Zores, C., Dufour, A., Pebayle, T., Dahan, I., Astruc, D., and Kuhn, P. (2018). Observational study found that even small variations in light can wake up very preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr. Feb.* [Epub ahead of print]

IX. Annexes

IX.1. Données sur les caractéristiques de la lumière

Quelques données traitant des caractéristiques de la lumière sont détaillées ci-dessous.

Une échelle chromatique permettant de visualiser la correspondance entre la couleur et la longueur d'onde.

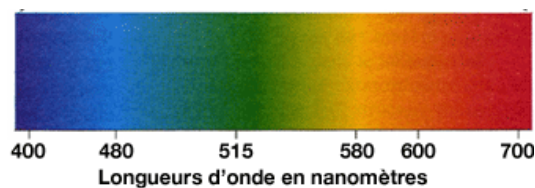


Figure 52 : Echelle chromatique en fonction des longueurs d'onde en nanomètres

Le diagramme de chromaticité est une des représentations des couleurs la plus répandue. L'intérieur du diagramme dans le plan (x, y) représente toutes les chromaticités perceptibles et permet de caractériser les couleurs.

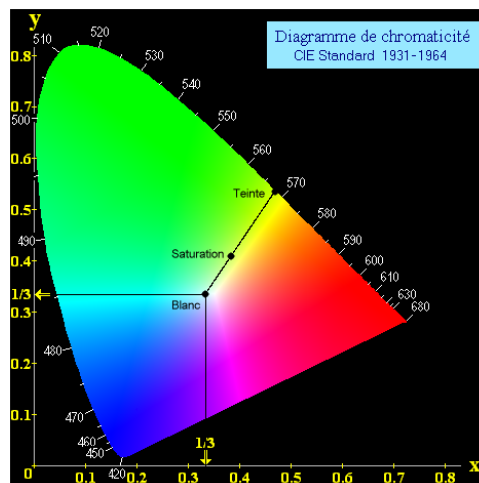


Figure 53 : Diagramme CIE 1931

Afin de comprendre plus précisément les données physiques de la lumière, voici également quelques définitions. Le lux mesure l'éclairement lumineux. Il s'agit d'une surface qui reçoit uniformément un flux lumineux de 1 lumen par mètre-carré. Le foot-candle souvent retrouvé

dans la littérature est une unité d'éclairement lumineux du système d'unités de mesure américaines dont la correspondance avec les normes françaises est $1 \text{ foot candles} = 10,8 \text{ lux}$.

A titre illustratif sont présentés ci-dessous quelques exemples de correspondance entre niveau lumineux et données chiffrées d'éclairement lumineux.



Figure 54 : Exemple de correspondance entre le niveau lumineux et les données chiffrées d'éclairement lumineux

La dernière donnée physique employée est la luminance. La luminance est une intensité lumineuse d'une source divisée par la surface apparente. Il s'agit d'une grandeur photométrique qui dépend de la sensation visuelle et donc de la sensibilité de l'œil.

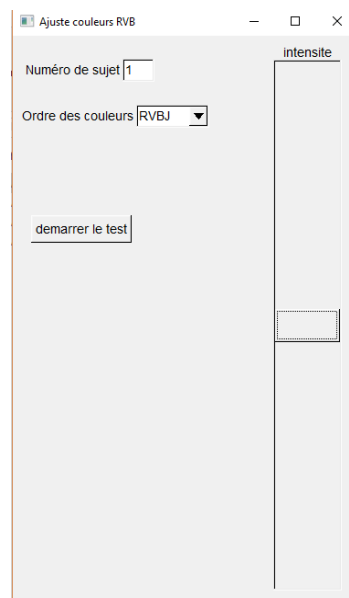
IX.2. Etude sur la cohorte d'adulte

La population adulte étaient composée de 27 personnes volontaires, âgées de 28 ans en médiane (min : 22 ans ; max 39 ans), 16 présentaient un trouble de la vision minime (corrections < 1,5 dioptries) et portaient leur correction au moment du test. Ils étaient indemnes d'antécédents personnels et familiaux d'anomalie des visions des couleurs. Le taux de luminosité moyen était de 72 lux au début de l'étude.

Le sujet était placé face à un panneau lumineux avec un ordinateur sur les genoux. La distance entre le panneau et le sujet était de 50 cm.



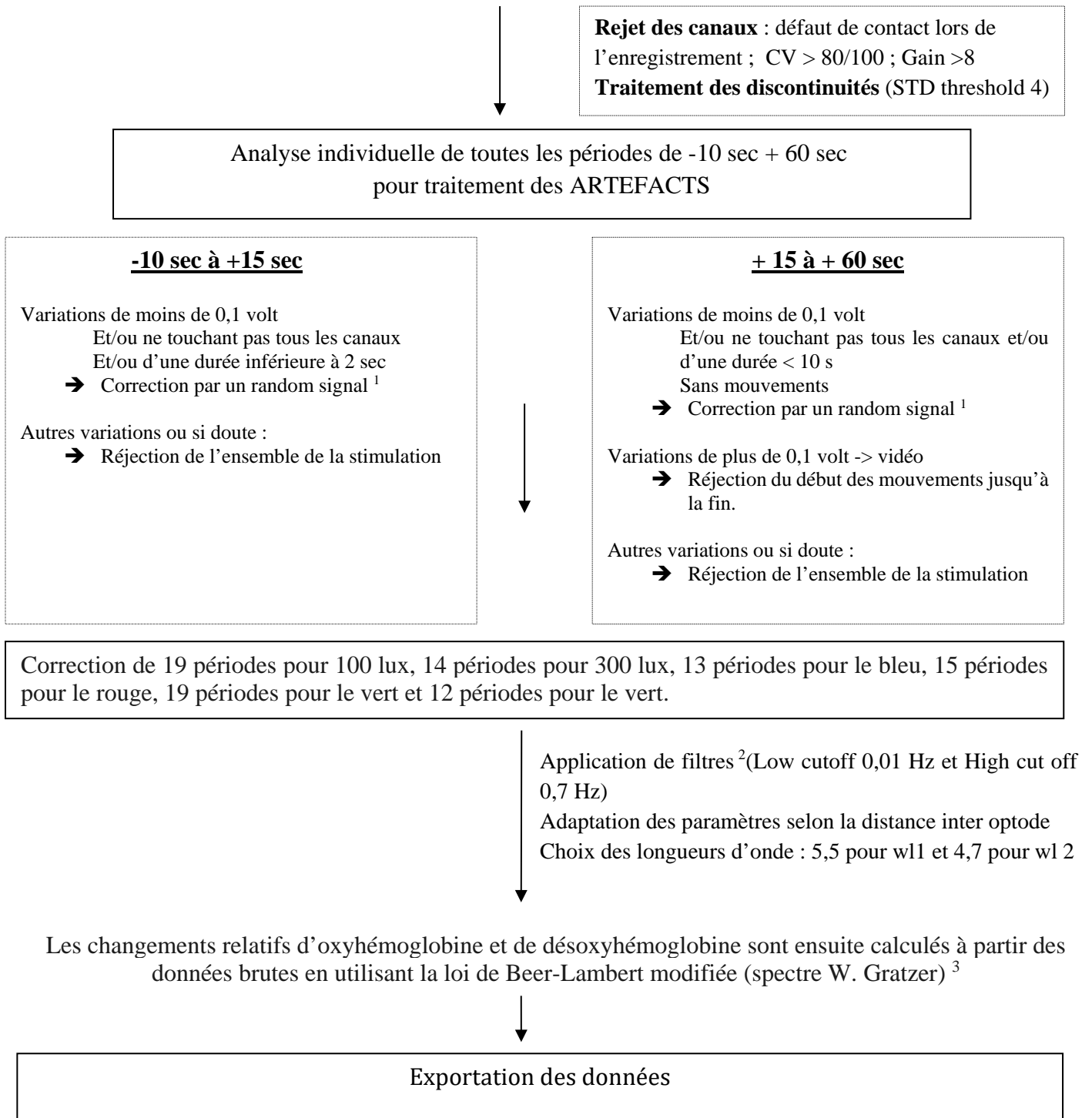
La tâche consistait en l'adaptation grâce à un curseur de la luminosité ressentie par le sujet des différentes couleurs (bleu, vert, rouge) avec la couleur blanche (calibrée à 100 lux).



Le sujet pouvait réajuster l'intensité de la couleur testée pour qu'elle lui paraisse isoluminante (même intensité perçue) que la lumière blanche. Les deux couleurs clignotaient au niveau du panneau toutes les secondes. Chaque appui sur le pavé numérique modifiait l'intensité lumineuse de la couleur de 2 lux (intensité préalablement calibrée). Quand le sujet pensait que la luminosité était équivalente, il validait définitivement sa réponse. Le sujet disposait du temps nécessaire à répondre. Il était libre également de prendre le temps d'une pause pour ne pas « saturer » l'œil. L'expérience était faite dans un ordre aléatoire de couleur : blanc/bleu ; blanc/rouge ; blanc/vert et était répétée trois fois de suite à chaque fois dans un ordre différent. La moyenne des trois résultats par couleur et par sujet était calculée. A été retenu pour les stimulations chez le nouveau-né le résultat médian (min ; max) de l'ensemble de la population. Les résultats retrouvés étaient pour le vert 90 lux (36 ; 140), pour le rouge 36 lux (8 ; 100) et pour le bleu 34 lux (10 ; 56).

IX.3. Traitement des données sur NIRSlab

Acquisition des données : travail sur NIRSLAB (NIR× Medizintechnik GmbH) :



1 La correction est effectuée par un remplacement des données par une moyenne du signal (random signal) définie par le logiciel lui-même.

2 selon la publication de J Gervain (Gervain et al., 2011). Application de deux filtres afin de supprimer le bruit haute fréquence, le signal cardiaque et de tenir compte de la dérive du signal.

3 résultats correspondant au résultat propre à notre population obtenu à partir de la modélisation du differential pathlength factor (DPF) (Scholkmann and Wolf, 2013)

IX.4. Traitement des données sur Octave

Exportation des données : traitement sous Octave

Moyennage des données pour obtenir au lieu de 7.8 données par secondes (acquisition standard de NIRx) deux données par secondes,
Reclassement des données en fonction de la stimulation et de l'âge des enfants
Centrage de données par rapport à la période basale

Analyse individuelle de toutes les périodes : second traitement d'artefacts

Suppressions de toutes les périodes où variations d'oxyhémoglobine $> 10 \mu\text{mol/L}$
85 périodes pour le blanc 100 lux, 78 périodes pour le 300 lux blanc, 78 périodes pour le bleu, 77 périodes pour le rouge, 87 périodes pour le vert et 78 périodes pour le blanc 34 lux

Analyse individuelle de toutes les périodes où variations $> 5 \mu\text{mol/L}$ grâce à une interface graphique où sont visualisées les données d'oxyhémoglobine et de désoxyhémoglobine

Suppression :

- de toute variation $> 5 \mu\text{mol/L}$ entre -10 sec à +15 sec
- si variation de la désoxyhémoglobine dans un sens identique à l'oxyhémoglobine
- si variation survenant sur une période travaillée sur NIRSLAB
- Aspect atypique de la courbe (dents de scie, ondulatoire) trahissant un problème de recueil de données

Si entre + 15 sec à 60 sec et si durée > 2 sec

→ Vidéo

si mouvements suppression à partir du début du mouvement
si pas de mouvements suppression selon l'aspect de la courbe

Si entre + 15 sec à 60 sec et variation brutale (< 2 sec)

→ interpolation linéaire

Correction de 24 périodes pour le blanc 100 lux, 23 périodes pour le blanc 300 lux, 16 périodes pour le bleu, 9 périodes pour le rouge, 14 périodes pour le vert et 30 périodes pour le blanc 34 lux

Conservation pour analyse finale de la période de -10 à + 25 sec

Suppression de 5 périodes supplémentaires devant l'existence de courbes traduisant des problèmes de recueil du signal (courbe en toit d'usine), ou période basale non stable ou mouvements sur l'analyse vidéo.

Analyse statistique

X. Articles et communications

Etude de la sensibilité visuelle du nouveau-né grand prématuré à son environnement

L'environnement hospitalier diffère du milieu intra-utérin et contribue aux séquelles neurosensorielles menaçant le grand prématuré (GP). Sa sensibilité visuelle méconnue est évaluée par l'analyse de sa réactivité physiologique, comportementale et hémodynamique cérébrale (NIRS) aux stimuli visuels. La présence d'une réponse physiologique et comportementale montre que le GP réagit aux variations faibles d'éclairement qui peuvent altérer son bien-être, principalement en cas de protection lumineuse faible. Il existe une maturation progressive de l'intégration corticale des stimulations lumineuses de 32 SA (activation cérébrale inconstante) jusqu'au terme. Les différences de réponses observées à maturation égale entre les GP et les nouveau-nés à terme suggèrent que l'expérience postnatale pourrait modifier la trajectoire développementale de la fonction visuelle. Ces résultats plaident pour un ajustement de l'environnement visuel des GP à l'hôpital.

Mots clés : cerveau, développement visuel, environnement, NIRS, nouveau-né, prématuré

The environment of very preterm infant (VPI) greatly differs from intrauterine environment and contributes to his risk of altered neurodevelopment. Little is known about the visual sensitivity of VPI. It is evaluated through their physiological and behavioural responsiveness and cortical haemodynamic responses to visual stimuli. As shown by their physiological and behavioural responses, moderate light level variation can induce a VPI's response and could alter its well-being, especially when light protection is insufficient. Cortical integration of visual stimuli matures from 32 weeks post menstrual age to term. At term corrected age, differences in responses between VPI and term newborn suggest that postnatal experience can alter the developmental pathway of the visual function. Based on these results, VPI's visual environment must be adjusted to the expectations and sensory capabilities of preterm infants.

Keywords : Brain, environment, newborn, NICU, NIRS, preterm, visual development