



**HAL**  
open science

# Maturation visuelle des nouveau-nés grands prématurés au terme corrigé de la prématurité en fonction des facteurs ayant pu influencer son développement

Maëlle Wirth

## ► To cite this version:

Maëlle Wirth. Maturation visuelle des nouveau-nés grands prématurés au terme corrigé de la prématurité en fonction des facteurs ayant pu influencer son développement. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01947192

**HAL Id: hal-01947192**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01947192>**

Submitted on 21 Nov 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

## **THÈSE**

pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle  
de Médecine Spécialisée

par

**Maëlle WIRTH**

le 02 juin 2017

**Maturation visuelle des nouveau-nés grands prématurés  
au terme corrigé de la prématurité en fonction des facteurs  
ayant pu influencer son développement**

Membres du jury :

Président : M. le Professeur J-M. HASCOËT

Juges : M. le Professeur F. MARCHAL  
M. le Professeur J-P. BERROD  
M. le Docteur G. CAPUTO  
Mme le Docteur P. BEAUJEUX

16 février 2017



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE  
**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER  
**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER  
*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT  
*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY  
*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER  
*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN  
*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT  
*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PACES :* Dr Chantal KOHLER  
*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP  
*International :* Pr Jacques HUBERT

=====  
**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER Professeur Henry COUDANE

=====  
**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY – Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER – Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ – Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT – Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER – Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET – Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇ  
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER –  
Professeur François KOHLER - Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU –  
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles  
GROSDIDIER – Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN -  
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC -  
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel  
CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER 2<sup>ème</sup> sous-  
section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL 4<sup>ème</sup> sous-  
section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER 3<sup>ème</sup> sous-  
section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur  
Frédéric MARCHAL 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO 4<sup>ème</sup> sous-section :  
(*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur

Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)  
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL - Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME - Professeur Roland JAUSSAUD - Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)** Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE **3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)** Docteure Véronique - DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteur Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET

=====  
**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES** Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE  
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## *Remerciements*

**A notre Président du jury et Directeur de thèse,  
Monsieur le Professeur Jean-Michel HASCOËT,  
Professeur de Pédiatrie,**

Nous sommes honorée que vous présidiez notre jury de thèse.

Nous vous sommes très reconnaissante de votre encadrement sur ce travail parmi tant d'autres et nous espérons avoir répondu à vos attentes.

Nous vous remercions de votre soutien, votre disponibilité et votre bienveillance. Il nous a été vraiment agréable de travailler à vos côtés, avec rigueur et efficacité.

Nous mesurons notre chance de pouvoir continuer à évoluer à vos côtés et nous réjouissons de rejoindre votre équipe, de pouvoir continuer à profiter de la transmission de vos connaissances et de votre expérience dans l'apprentissage de la Néonatalogie et de la recherche.

Veillez recevoir l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

**A notre Juge,  
Monsieur le Professeur François Marchal,  
Professeur de Physiologie,**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail et espérons qu'il vous donnera satisfaction.

Veillez recevoir l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre Juge,  
Monsieur le Professeur Jean-Paul Berrod,  
Professeur d'Ophtalmologie,**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Nous espérons que ce travail sera digne d'intérêt pour vous.

Veillez recevoir l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre Juge,  
Monsieur le Docteur Georges Caputo,  
Docteur en Ophtalmologie,**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Nous vous sommes très reconnaissante de nous avoir accueillie si chaleureusement au sein de votre équipe et de la transmission de vos connaissances et de votre expérience dans notre apprentissage de l'Ophtalmo-pédiatrie.

Nous vous remercions pour vos conseils et vos encouragements dans nos projets, ainsi que pour vos enseignements et votre bienveillance.

Nous espérons pouvoir continuer à évoluer en collaboration avec vous pour la pratique médicale et la recherche.

Veillez recevoir l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre Juge,  
Madame le Docteur Pauline Beaujeux,  
Docteur en Ophtalmologie,**

Bien plus qu'une juge, une amie.

Merci d'avoir accepté de juger ma thèse.

C'est avec plaisir que j'ai pu découvrir et apprendre l'Ophtalmo-Pédiatrie à tes côtés.

Je te remercie pour tes précieux conseils, la transmission de tes connaissances et de ton expérience. Merci également pour ton soutien et ta disponibilité, tant sur le plan professionnel que personnel.

A tous nos moments partagés et ceux qui restent à venir.

Reçois dans ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon amitié.

## **Aux personnes qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail,**

A Madame le Docteur Aurélie Naud et Madame le Docteur Emmanuelle Schmitt pour leur implication dans l'analyse des imageries cérébrales,

A Madame Sabine Guignon pour m'avoir assistée lors des évaluations visuelles,

A Madame Sylvie Voirin pour l'aide à la saisie des données,

« Aux filles de la consultation », Mélanie, Véronique et Laetitia sans qui les lundis matin n'auraient pas si bien tourné,

A Monsieur François Vital-Durand, pour sa transmission de connaissances dans le domaine de l'ophtalmologie néonatale et pédiatrique, son accueil et ses enseignements.

A Raphaëlle et Garance pour m'avoir prêté la poupée qui figure sur les photos.

## **Aux personnes qui m'ont appris tout au long de mon internat,**

Aux patients et leurs familles, qui nous apprennent chaque jour un peu plus.

A l'équipe médicale et paramédicale de Pédiatrie de Forbach où tout a commencé. Avec une pensée particulière pour Audrey qui m'a fait découvrir et aimer la Néonatalogie.

A Cécile, ton enthousiasme, ta spontanéité, ton caractère passionné et à toute l'équipe paramédicale du STM sans qui ce semestre d'onco-hématologie n'aurait pas été aussi enrichissant.

A l'équipe médicale, paramédicale et aux secrétaires de Néonatalogie de Metz. En particulier au Dr Pinaud, au Dr Kneib, à Gaëlle et Margaux. Mais aussi à Marie, Sophie, Emilie, Lara des bois de la forêt, Jeanne de Bretagne, Laetitia, Béa, FicFic et toutes les autres, pour nos journées et nos nuits de folie (Non, je n'ai pas la poisse !).

A l'équipe médicale et paramédicale de Médecine Infantile. Avec une pensée particulière pour Julie et le Dr Bonnemains, pour votre aide dans la rédaction de mon premier article.

A l'équipe d'Allergologie pédiatrique. Merci à Pascale et Amandine pour vos enseignements, toujours dans la joie, le calme et la bonne humeur.

A toute l'équipe du service d'Ophtalmologie pédiatrique de la Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, pour tout ce que vous m'avez appris tant en théorie qu'en pratique, votre bienveillance, votre gentillesse et votre disponibilité. Une pensée particulière pour Ana, Amandine, Amaya et Catherine, pour notre amitié, votre soutien et nos soirées parisiennes. Sans oublier le secrétariat de choc !

A l'équipe médicale de Réanimation pédiatrique pour tout ce que vous avez pu m'apprendre de cette discipline en si peu de temps et pour votre soutien dans ce semestre si particulier pour moi. Merci particulièrement à Florent pour tes enseignements de qualité, ta bienveillance et la justesse de tes propos. Merci également à la formidable équipe paramédicale pour votre qualité de travail.

A toute l'équipe médicale, paramédicale, aux secrétaires et assistantes de recherche de Néonatalogie de la Maternité de Nancy. C'est un plaisir de travailler avec vous. Je suis heureuse de pouvoir continuer cette aventure à vos côtés.

Avec des pensées particulières pour :

Madame le Docteur Hamon, pour votre encadrement et votre bienveillance.

Monsieur le Professeur Vert, pour vos enseignements riches et de qualité.

Jean-Marc, pour ton aide et ton encadrement sur mon mémoire de Pédiatrie.

Valérie et notre passion commune pour les intubations...entre autres !

Audrey et Emilie, ça a été un réel plaisir de vous avoir comme chef et d'avoir pu apprendre sur votre chemin. Merci pour votre soutien.

Marion, pour ton soutien et tes enseignements.

Emily, merci pour ce que tu m'as appris, mais surtout pour ton soutien en toute circonstance, ton amitié et nos soirées filles.

Apolline (Mon Tranxène en toute circonstance !), pour ton amitié avant tout, nos soirées filles, la qualité de ton travail. Je suis très heureuse de poursuivre cette aventure à tes côtés.

Emmeline, pour ton amitié et ton soutien. J'aurais aimé être ta co-chef. Je te souhaite un bel épanouissement professionnel et personnel dans le chemin que tu as pris.

Stéphanie, pour ton amitié et ton soutien. Et parce que tes « tu sauras me passer le sel », « tantôt » etc. vont me manquer !

Aurélié, merci pour ton amitié, pour ton soutien, pour la qualité de ton travail, pour ton aide sur ce travail et sur notre projet en cours. Je suis très heureuse de poursuivre mon chemin en Néonatalogie à tes côtés.

Isabelle, on a commencé notre internat ensemble, on a fait du chemin depuis, merci pour ton amitié et ton soutien. C'est avec un grand plaisir que je te retrouverai en novembre.

A Christine Janin, cette femme extraordinaire, et à « A Chacun son Everest », parce que la médecine s'étend au-delà de l'hôpital.

## **A ma famille,**

A mes parents, pour votre amour et votre soutien.

A mon frère, qui reste présent malgré la distance, merci pour ton soutien dans chaque moment, pour nos fou-rires et tous ces moments partagés passés et à venir.

A ma grand-mère, pour ton admiration sans faille et ton soutien.

A mon grand-père, pour ta présence malgré la distance, ton soutien et pour me permettre de m'éclipser si facilement à la mer.

A Claire, pour ta présence, ton soutien, tes apéro-thérapies dans les meilleurs et les moins bons moments, nos discussions de filles et tes conseils toujours affutés.

A Sylvain, pour ton soutien, tes mots justes et ta présence malgré la distance.

A mes oncles et tantes, Loïc, Patou, Gwenaëlle, Anne, Denis, Denise, Mimi et Pascal, pour votre soutien.

A mes cousins et cousines, en particulier Karen et nos discussions de filles, Laurianne et notre goût commun de l'évasion, Thomas et Marine pour nos formidables soirées.

A ma filleule, Raphaëlle, mon petit soleil. Tu m'épates de plus en plus chaque jour. Ton sourire et ta malice rendent tout tellement plus agréable... Avec tout mon amour...

## **A mes amis,**

A notre promo: Mathilde, Tara, Clémence, Isabelle M, Isabelle J, Aurélie, Anne, Stéphanie, Karen, Perrine.

Et à Arnaud, merci pour notre collaboration complémentaire et fonctionnelle à la tête de l'AJP Nancy, pour ton accompagnement dans notre internat à rallonge, ton amitié et ton soutien.

A la Caputo's team : Pauline, Sarah, Perrine, Chacha et aux petits bonheurs passés, présents et à venir !!

Aux copains pédiatres et moins pédiatres: Lucie-Marie, PH, Philippe, Romain, Hélène, Lorraine, Mathilde M, Laurélia, Lucile, Clément, Jérémy, Laurianne C, Manue, Alex, Elodie, Aurélien,...

A Maud pour ton amitié, ton aide, ta bienveillance et ton soutien. Mon binôme !!

A Xavier et son concept des couches postales. Merci pour ta présence, ton soutien et ces moments agréables passés ensemble.

A Julien, Fifi et Ols, notre quatuor et nos aventures musicales locales et italiennes. A Thomas qui m'a remplacée avec brio. A nous 5 et notre grande famille avec Céline, Garance, Raphaëlle, Nono et Hélène. Merci pour votre présence, votre amitié, votre soutien, nos fous rires, tous nos moments partagés et tous ceux à venir.

A Céline K, pour ton amitié, ton soutien, tes mots toujours justes et francs dans les moments où personne d'autre n'aurait osé les dire. Je ne te remercierai jamais assez pour ça.

A Walter Bonnati, Edward Whymper, Gaston Rébuffat et tous ces autres qui ont su transmettre cet engouement de la montagne et de l'aventure. A Florian, Guillaume, Brice, Valentin pour le partage de cette passion. Une pensée particulière pour Pierre-Louis, pour nos ascensions communes qu'on peut désormais lister et surtout notre première ascension du Mont Blanc. A tous les projets à venir, les moins sages comme les plus fous !

A Magali, pour notre amitié qui dure depuis trop longtemps pour compter les années ! Quand je pense que tu as préféré Dijon à Grenoble... !!

A toutes les personnes que je n'ai pas citées mais avec qui j'ai passé des formidables moments de vie,

A cette Bretagne qui fait partie de moi,

A la montagne et la liberté, la patience, le dépassement de soi et l'éblouissement qui en résultent,

Aux voyages qui nous apprennent tellement de nous-mêmes, des autres et du monde,

A la musique,

A la vie qui fait si bien les choses,

Au moment présent,

Et à toutes les belles choses à venir...

# SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# Table des matières

<b>PRÉSENTATION DU SUJET .....</b>	<b>22</b>
1.Epidémiologie .....	23
2.Développement visuel .....	25
3.Particularités chez le prématuré .....	32
4.Objectifs du travail .....	34
5.Matériel et Méthodes.....	34
<b>ARTICLE.....</b>	<b>41</b>
Abstract .....	43
Introduction .....	44
Methods.....	44
Results .....	46
Discussion .....	50
Acknowledgements .....	53
References .....	54
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>56</b>
1.Acuité Visuelle.....	57
2.Autres paramètres de développement visuel.....	58
3.Développement visuel et rétinopathie de la prématurité.....	60
4.Rôle des thérapeutiques périnatales .....	60
5.Etude de suivi .....	61
<b>BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE .....</b>	<b>62</b>

## *Présentation du sujet*

## 1. Epidémiologie

On constate une altération de la fonction visuelle chez 3 % des prématurés de moins de 37 semaines d'aménorrhée (SA), avec une atteinte sévère dans 1 % des cas. Les causes principales de ces anomalies sont la rétinopathie du prématuré, les erreurs de réfraction, le strabisme et l'atteinte du cortex visuel. Le strabisme touche 3,1 % des nouveau-nés prématurés non affectés par une rétinopathie du prématuré à l'âge de 6 mois et, d'une manière générale, 57 % des enfants nés prématurément avant 28 SA à l'âge de 5 ans (A). Les atteintes de la fonction visuelle sont donc importantes dans cette population et méritent d'être prises en considération, d'autant plus qu'elles contribuent à l'altération du bon développement psychomoteur des enfants les plus immatures.

Par rapport aux enfants nés à terme, les nouveau-nés prématurés sont plus à risque de baisse d'acuité visuelle avec une altération de la vision des couleurs, de la sensibilité aux contrastes, une fréquence plus importante de strabismes et d'erreurs de réfraction (B). Or, un mauvais développement de l'acuité visuelle durant les 2 premières années de vie entraîne 5,5 fois plus de risque d'anomalies à long terme concernant cette acuité visuelle (C). Il est donc impératif de s'y intéresser dès le plus jeune âge. O'Connor a étudié, par exemple, 505 nouveau-nés de moins de 1701 g chez lesquels la morbidité ophtalmologique était de 46 % lorsqu'il n'y avait pas de rétinopathie du prématuré (ROP) contre 48,9 % en cas de ROP stade 1, 58,8 % en cas de ROP stade 2 et 100 % en cas de ROP stades 3 et 4. L'acuité visuelle de près et de loin était diminuée chez les enfants nés prématurés, avec un petit poids de naissance, en vision monoculaire et binoculaire. Cette diminution était majorée par la présence d'une rétinopathie, d'autant plus qu'elle était sévère. La sensibilité au contraste ne semblait pas dépendre de la sévérité de la rétinopathie dans cette population. La rétinopathie diagnostiquée en période néonatale n'était pas un bon élément prédictif de la fonction visuelle à 10-12 ans. Le strabisme était plus important chez les enfants de petit poids de naissance et son incidence augmentait avec la présence d'une rétinopathie du prématuré ainsi qu'avec la sévérité de celle-ci. La stéréo-acuité était également moins bonne chez les enfants nés avec un petit poids de naissance (D). Les autres facteurs de risque de baisse d'acuité visuelle décrits, outre la rétinopathie du prématuré, sont les erreurs de réfraction, les strabismes, les nystagmus, les glaucomes et l'hypoplasie du nerf optique (A).

Les erreurs de réfraction surviennent quand il n'y a pas de concordance entre la longueur axiale de l'œil et les composants optiques (puissance du cristallin, incurvation de la cornée). Les nouveau-nés à terme présentent le plus souvent une hypermétropie transitoire qui va se normaliser avec la croissance. A l'inverse, les nouveau-nés prématurés sont plus à risque de myopie malgré une diminution de la longueur axiale. Cette myopie est associée à la dysplasie broncho-pulmonaire, le petit poids de naissance, la gestation courte ainsi que la rétinopathie du prématuré et son traitement par cryothérapie (A). A l'extrême, on l'appelle parfois *myopie du prématuré*, de progression rapide. Différentes étiologies sont évoquées : d'une part, le nouveau-né prématuré présenterait un déficit de minéralisation osseuse entraînant une déformation dolicocephalique du crâne et des orbites, à l'origine d'erreurs dans le processus d'emmétropisation. D'autre part, il semblerait que la rétinopathie du prématuré soit une cause de myopie avec risque de nystagmus et de décollement de la rétine. Il y a plus du double de myopie chez les enfants de petit poids de naissance par rapport aux nouveau-nés à terme. La prévalence de l'astigmatisme et de l'anisométrie est également plus importante chez le nouveau-né prématuré (A).

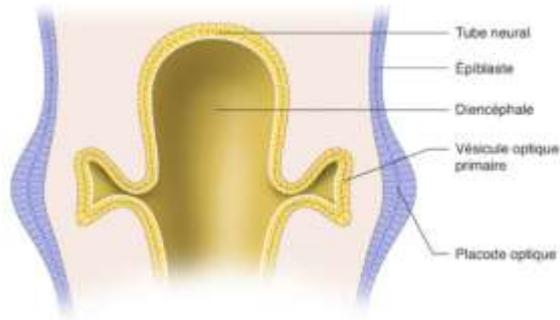
La détérioration du cortex visuel est fréquente chez le nouveau-né prématuré, en association avec des infections congénitales, des malformations, une asphyxie périnatale, une hémorragie intra-ventriculaire, une leucomalacie péri-ventriculaire ou d'autres désordres neurologiques. L'hémorragie intra-ventriculaire sévère augmente fortement le risque de baisse d'acuité visuelle. Denis et al (E) ont retrouvé comme facteurs de risque d'ésotropie précoce : l'hérédité, la prématurité surtout chez les moins de 28 SA et moins de 1035 g, les lésions neurologiques telles que la leucomalacie péri-ventriculaire et l'hémorragie intra-ventriculaire, l'amétropie, le microstrabisme et plusieurs facteurs environnementaux (Prise d'antibiotiques, d'alcool, de tabac, de toxiques durant la grossesse, irradiation et infection durant la grossesse, menace d'accouchement prématuré, toxémie gravidique, hypoxie néonatale, césarienne, ictère néonatal). L'étude de Holm (F) concernant des enfants nés avant 28 SA montre une association entre un déficit de la fonction visuelle à l'âge de 2 ans et une prise d'aspirine durant la grossesse. Il en va de même, lorsque l'enfant est né avant 27 SA, présente une acidémie durant les 3 premiers jours de vie, une ventriculomégalie, un stade pré-seuil de ROP et une bronchodysplasie sévère nécessitant une ventilation au-delà de 36 SA. Dans cette étude, 6,4 % des enfants nés avant 28 SA présentaient un déficit visuel à 2 ans de vie. Cette étude suggère également qu'il y aurait plus de déficit visuel à l'âge de 2 ans lorsque la mère a

présenté une infection durant la grossesse, a reçu des médicaments, présente un surpoids (IMC= 25-30 kg/m<sup>2</sup>), lorsque le poids de naissance est bas, lorsque le placenta est colonisé par des germes anaérobies ou à tropisme dermatologique, lorsque l'enfant a reçu du surfactant, des corticoïdes anténataux, des analgésiques et des sédatifs dans le premier mois de vie. Des transfusions dans le premier mois de vie et des antibiotiques dans la première semaine de vie seraient également associés à une augmentation du risque de déficit visuel (F). Plus de déficits visuels seraient également observés chez les enfants ayant présenté un pneumothorax, un emphysème pulmonaire, une hémorragie pulmonaire, une dysfonction pulmonaire précoce et persistante, une entérocolite ulcéro-nécrosante traitée chirurgicalement, une rétinopathie stade 3 avec stade plus ainsi que les stades seuil et pré-seuil. On observe également que les anciens prématurés nés avant 28 SA présentant un déficit visuel à l'âge de 2 ans ont plus souvent un retard psychomoteur (Gross Motor Function Classification System  $\geq$  à II, Mental Development Index <55, Psychomotor Development Index <55) par rapport à ceux ne présentant pas de déficit visuel (F).

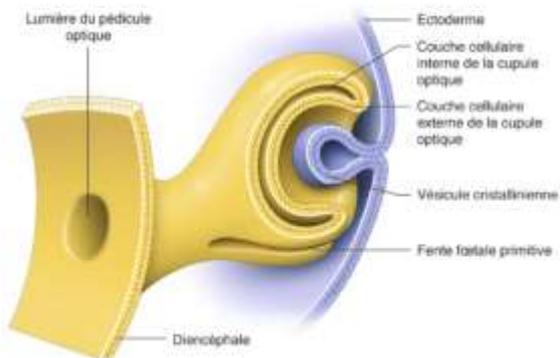
Ces deux dernières études retrouvent de nombreux facteurs de risque, situations émaillant très souvent l'évolution néonatale précoce des nouveau-nés prématurés. Il est bien sûr difficile d'identifier des facteurs spécifiques car nombre d'entre eux sont en fait intriqués. La prématurité est de toute évidence un facteur de vulnérabilité auquel toute situation pathologique va entraîner un risque accru de perturbation du développement visuel.

## 2. Développement visuel

Le développement visuel se fait en 3 étapes (G). La première étape est la formation anatomique de l'œil, influencée par la génétique et surtout le gène PAX6 (H), la seconde correspond à l'expérience visuelle selon la stimulation endogène in utero, et la troisième, l'expérience visuelle par stimulation exogène après la naissance (G).

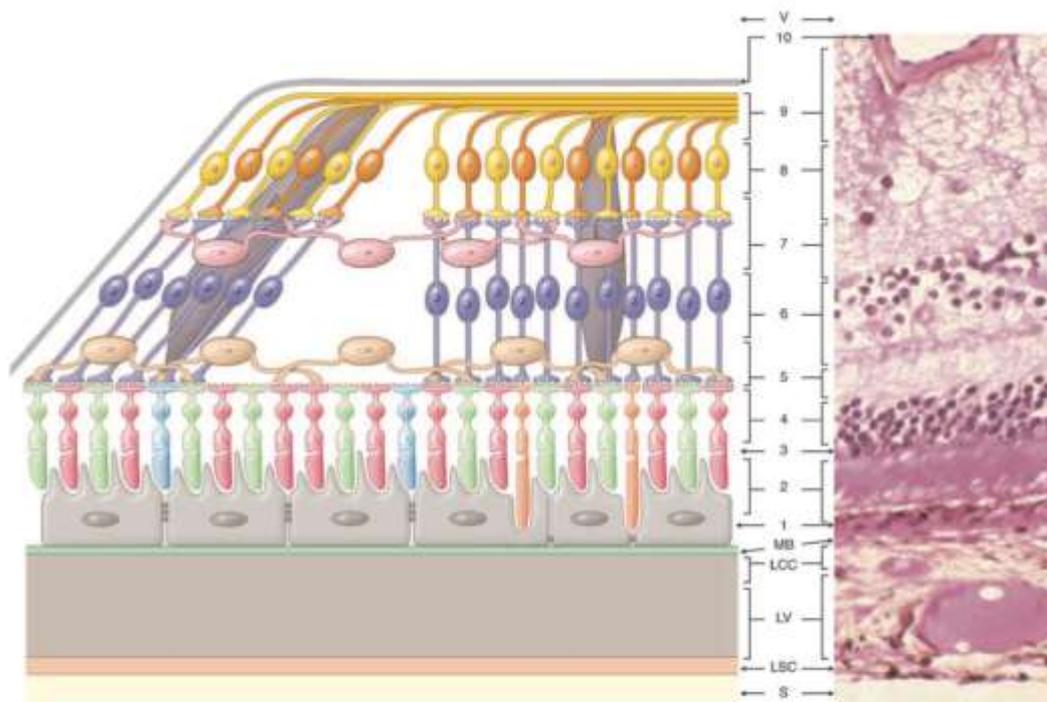


*Embryogénèse du système oculaire,  
Première étape du développement visuel.  
Rapport SFO 2014.*



La stimulation endogène est réalisée par des phénomènes neuronaux de stimulation, compétition et feedback. Lors du 3<sup>o</sup> trimestre de grossesse, l'association au sommeil paradoxal est indispensable pour préparer le système visuel à recevoir l'expérience visuelle (H). La stimulation endogène développe une première topographie grossière et des connexions fonctionnelles nécessaires pour un affinement secondaire. Elle prépare le système visuel à une stimulation d'activités plus spécifiques, la stimulation exogène (G). Les connexions intercellulaires peuvent être interrompues par les substances anticholinergiques, la nicotine, l'alcool, les drogues et médicaments entraînant une dépression du système nerveux central, les interruptions du sommeil paradoxal, l'absence de période d'obscurité ou, au contraire, les stimuli forts et continus lumineux et auditifs (H). Les enfants nés prématurément sont donc à haut risque de vulnérabilité du développement visuel car la deuxième étape du développement, qui se produit normalement in utero, est au minimum raccourcie voire absente du fait de la naissance trop précoce.

Au plan fonctionnel, les cellules rétiniennes se développent du centre vers la périphérie avec un arrêt de mitose à 14 SA au niveau de la fovéa et une poursuite autour de celle-ci jusqu'à 29 SA. Les voies neurologiques de la rétine sont *a priori* actives entre 22 et 40 SA et peuvent commencer à fonctionner avant l'obtention de l'organisation du sommeil. Lorsque celle-ci apparaît, vers 28-30 SA, elles s'organisent petit à petit lors des périodes de sommeil, dans l'obscurité (G). Chez le singe, seuls les bâtonnets continuent à être générés en rétine périphérique après 3 semaines de vie, ce qui correspond à 1 mois d'âge post-natal chez l'homme. La rétine des mammifères adultes contient des cellules souches en périphérie (A). Les récepteurs visuels rétiniens sont les cônes et les bâtonnets. Il existe trois types de cônes (rouges, verts et bleus) permettant une large étendue d'intensité lumineuse et de longueurs d'onde (G). Les cônes du nouveau-né sont 350 fois moins efficaces que ceux des adultes pour capter la lumière (I). Les bâtonnets, récepteurs visuels de la pénombre, sont capables de capter un signal photonique seul par cellule. On dénombre 20 bâtonnets pour 1 cône. Ils sont mélangés avec des distributions topographiques différentes et la rétine centrale, la fovéa, ne contient que des cônes permettant ainsi une vision précise (A).

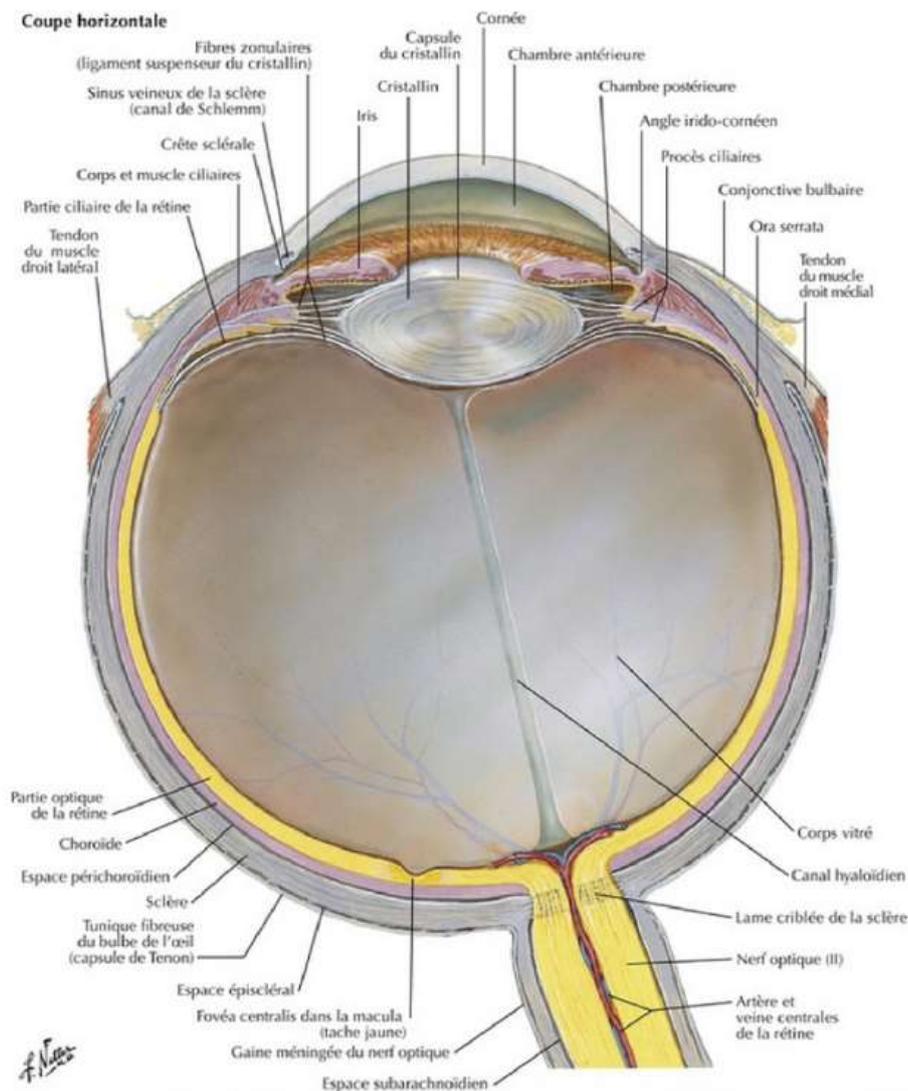


**Fig. 2-3 Couches rétiniennes et distribution des principales cellules rétiniennes.**  
 1. Épithélium pigmentaire rétinien. 2. Artères externes des photorécepteurs. 3. Membrane limitante externe. 4. Couche nucléaire externe (corps cellulaires des photorécepteurs). 5. Couche plexiforme externe. 6. Couche nucléaire interne. 7. Couche plexiforme interne. 8. Couche des noyaux des cellules ganglionnaires. 9. Couche des axones des cellules ganglionnaires. 10. Limitante interne.  
 Nature des cellules rétiniennes : épithélium pigmentaire, unistratifié et jointif (gris-noir) ; photorécepteurs : cônes (rouge, vert, bleu ciel) et bâtonnets (orange) ; cellules horizontales (jaune) ; cellules bipolaires (autre couleur que orange mais alternance clair et foncé) ; cellules amacrines (rose) ; cellules ganglionnaires (bleu clair et bleu foncé) ; cellules de Müller (brun).  
 Sur la droite, une distribution verticale des cellules gliales (cellules de Müller), bipolaires et ganglionnaires est représentée, correspondant à la rétine périphérique et, à gauche du schéma, il existe une disposition oblique de ces cellules gliales et neuronales de deuxième et troisième ordres, ce qui correspond au bord de la fovéola.  
 S, sclère ; SC, couche suprachoroïdienne ; C, choroïde ; CC, couche choriocapillaire ; MB, membrane de Bruch ; V, vitré.  
 (Cliché : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHR de Reims, Pr M. Fluot.)

La migration des cônes et les mouvements des cellules ganglionnaires dans la fovéa ne sont complets que bien au-delà de 57 semaines d'âge post-conceptionnel. Les cônes fovéolaires mûrissent jusqu'à l'âge de 4 ans. Ces photorécepteurs contiennent de la rhodopsine, protéine de la transduction, captant le signal lumineux pour le transformer en signal électrique (G). Vers 22 SA, un début de différenciation entre les cônes et les bâtonnets a lieu alors que les photorécepteurs sont encore en mitose en périphérie (A). Les photorécepteurs permettent une synchronisation entre d'une part les rythmes endogènes basés sur les variations lumineuses cycliques de l'environnement (alternance jour-nuit) et sur une horloge biologique interne générant des oscillations sur 24h au niveau de l'hypothalamus et, d'autre part, les systèmes effecteurs qui aboutissent à la régulation temporelle des rythmes physiologique via la glande pinéale (H). Chez le nouveau-né, les stimuli temporeux sont mieux détectés qu'en nasal. Le champ visuel du nouveau-né est horizontal allant à 30° de chaque côté du point de fixation (H). Il atteint ses dimensions définitives à l'âge de 1 an (H). Tous ces éléments du développement visuel, qui se déroulent en continuité avant et après la naissance, sont susceptibles d'être altérés en cas de survenue d'évènements pathologiques tels que décrits plus haut en association avec la prématurité.

Au plan anatomique du développement de l'œil, les paupières sont fusionnées jusque vers 24 SA. Elles sont fermées durant 55 % du temps chez les moins de 26 SA, 93 % du temps vers 28 SA et 60 % vers 34 SA. Cette fermeture s'assimile à un filtre rouge, permettant la transmission uniquement de grandes longueurs d'onde (transmission de plus de 50 % de lumière rouge par rapport à l'adulte) (A,B). Chez les moins de 32 SA, il est peu probable de pouvoir limiter l'entrée de la lumière dans l'œil, les paupières étant fines et souvent ouvertes (G). Il n'y a pas de réflexe photomoteur avant 30 S et des réponses variables entre 32 et 34 SA (B,G,H). En lumière faible, la pupille des enfants prématurés mesure 4 mm de diamètre avant 31 SA.

La croissance du globe oculaire n'est pas linéaire et s'effectue entre 16 et 20 SA, puis 28 et 32 SA, enfin après 37 SA. La vitesse de croissance est différente selon que l'enfant naît prématuré ou à terme (A). Concernant sa longueur axiale, la vitesse de croissance augmente rapidement jusqu'à 4-5 mois de vie puis diminue chez l'enfant à terme alors qu'elle est linéaire chez le prématuré (A).

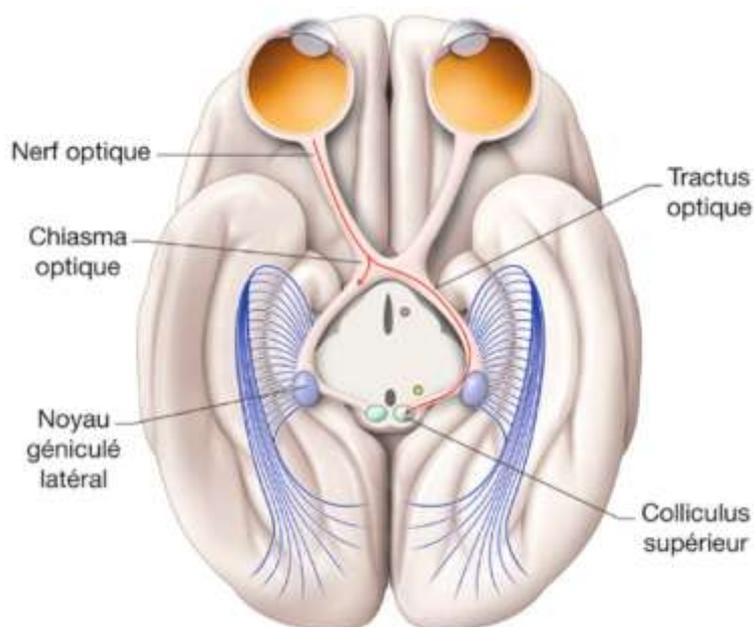


Le nouveau-né prématuré présente une incurvation de cornée diminuée, qui est sensée augmenter durant les dernières semaines de gestation. La courbure de cornée est ainsi plus raide chez les petits poids de naissance par rapport aux nouveau-nés à terme (A). La chambre antérieure mesure 2 à 2,4 mm à 40 SA. La pression intraoculaire est normale chez les nouveau-nés prématurés (A). Le cristallin est en place à 14 SA (A). Concernant la sécrétion lacrymale, le prématuré est capable de sécréter des larmes mais de quantité moindre par rapport à l'enfant à terme (A).

Au niveau cortical, on dénombre un axone de cellule ganglionnaire pour un récepteur dans le noyau géniculé latéral, arrangé selon une distribution topographique (G). Au second trimestre de grossesse, chaque nerf optique contient 2,85 millions de fibres optiques (alors qu'il n'y en a plus que 1 million chez l'adulte). Les fibres surnuméraires sont éliminées au

cours du 3<sup>o</sup> trimestre de grossesse. Un nerf voit la moitié de ses fibres se diriger vers le ganglion géniculé latéral ipsilatéral et l'autre moitié vers le ganglion géniculé latéral controlatéral. La myélinisation des nerfs et du tractus optique est incomplète à terme et se poursuit jusqu'à 2 ans d'âge post-natal (A). Il existe des interconnexions entre les aires corticales. Les connexions entre les neurones du cortex visuel primaire et les autres aires cérébrales se développent avec l'expérience visuelle. Les premières connexions apparaissent dès les premiers mois de vie. La majeure partie de ces connexions se font entre la naissance et 5-6 ans (G). Les premiers mois de vie sont donc primordiaux pour l'établissement de ces connexions (H).

Le développement neurosensoriel visuel et l'expérience visuelle commencent autour du terme lorsque les voies optiques sont capables de recevoir les différentes stimulations visuelles, comme les formes, l'orientation et le mouvement (H). L'expérience visuelle se développe dans les 5 premières années de vie afin d'obtenir une précision et une puissance suffisante pour le traitement de l'information visuelle. Cette phase est altérée par la lumière intense directe, l'obscurité totale ou l'absence de lumière adéquate en phase d'éveil, le manque d'objets et de modèles, le manque d'attention, le manque de changement, l'habituation, le manque de mouvements, la sédation, l'absence de stimulation visuelle, des forts stimuli auditifs et douloureux. Cette phase nécessite un nourrisson bien éveillé, des objets variés, bien éclairés et animés dans un champ de vision central à une trentaine de centimètres. L'enfant reconnaît visuellement le visage de sa mère à l'âge de 3 mois (H).



**Fig. 5-9** Anatomie macroscopique de la voie rétino-colliculaire et du système optique accessoire en coupe axiale passant par les noyaux géniculés latéraux.

Le système visuel est immature chez un enfant né à terme ou prématuré mais l'enfant né à terme a un système visuel prêt à recevoir la lumière et les expériences visuelles avec des récepteurs visuels et des voies neurologiques corticales visuelles fonctionnels. L'expérience visuelle est essentielle pour poursuivre le développement du système visuel. La période critique pour celui-ci s'étend de la fin du 2<sup>o</sup> trimestre de grossesse jusqu'à 2-3 ans de vie et correspond à la période de plasticité cérébrale (G). Des liens ont également été mis en évidence avec l'audition, le toucher, la douleur et les stimuli de mouvements (G). Les lésions pourraient être dues à un changement de production synaptique en interférant avec le processus d'élimination du surnombre synaptique et en interrompant la différenciation des neurones ou des connexions (A). En cas de restriction de l'expérience visuelle, il n'y a pas de formation des colonnes directionnelles au niveau cérébral (G).

Une situation particulière est l'hyper-bilirubinémie néonatale. La bilirubine libre est neurotoxique et un taux trop élevé peut être associé à une encéphalopathie hyperbilirubinémique avec ictère nucléaire. Ce syndrome peut être permanent ou transitoire selon les taux et la durée d'exposition, avec une variabilité individuelle (J,K). Il apparaît lorsque le taux de bilirubine dépasse les capacités de défense neurologique du patient, entraînant les lésions neuronales des ganglions basaux, des voies périphériques de l'audition, de l'hippocampe, du diencéphale, des noyaux sub-thalamiques et du cervelet ainsi que des noyaux du pont, des noyaux du tronc cérébral de l'oculomotricité, de la respiration, de la régulation neuro-hormonale et électrolytique (J,L). Il peut également être à l'origine de troubles neuromoteurs, oculomoteurs, auditifs, du langage, de la mémoire et de la parole. Une étude comparant les potentiels évoqués visuels (PEV) de balayage chez des enfants de 3 mois ayant des antécédents d'ictère néonatal à des enfants sans antécédent d'ictère a montré une forte corrélation entre la baisse d'acuité visuelle et l'augmentation de la bilirubinémie avec une altération des fonctions visuelles persistante bien au-delà de la période d'exposition. Les examens ont montré que la bilirubine a une action généralisée sur le cortex. Les résultats des PEV montrent notamment une diminution du signal d'amplitude, correspondant aux maladies avec atteinte du cortex et des voies visuels. Il semblerait également que la bilirubine ait un effet toxique direct sur la rétine. Compte-tenu de la plasticité cérébrale importante à cet âge, l'effet néfaste de l'exposition à la bilirubine peut toutefois être atténué (J).

Par ailleurs, en cas de photothérapie, le risque de kératite diminue de plus de 90 % avec le port correct des lunettes de protection, mais celles-ci se déplacent dans plus de la moitié des cas selon les études (B). En cas de photothérapie, il y a un risque de phototraumatisme

rétinien, le cristallin du nouveau-né étant dépourvu du pigment jaune qui permet de filtrer la lumière bleue (H).

### 3. Particularités chez le prématuré

La chronologie de l'adaptation des voies rétiniennes pour l'action spécifique des cellules ganglionnaires est inconnue chez le prématuré et on ne sait pas si la naissance prématurée influence effectivement ce timing de transition. Le nouveau-né prématuré a besoin de lumière pour la mise en place de son horloge biologique (G). Celle-ci doit être suffisante, respectant les rythmes veille-sommeil, mais non excessive.

In utero, le fœtus n'est a priori pas exposé à la lumière (passage de 2 % de la lumière (B)). En cas de naissance prématurée, le système visuel est retiré de l'environnement intra-utérin alors qu'il est en pleine période de maturation, comme nous l'avons développé ci-dessus. Ce système visuel immature est soumis à des stimulations visuelles extérieures précoces et les tissus ne peuvent plus utiliser la nutrition trans-placentaire pour poursuivre la maturation et le développement. De plus, un enfant prématuré présente une immaturité globale, ce qui majore le risque au niveau du pronostic visuel. L'expérience visuelle post-natale et la nutrition modifient la structure et la fonction du système visuel (A).

Chez le singe prématuré, la stimulation visuelle n'affecte ni le taux d'accroissement synaptique ni la surproduction qui est plutôt en rapport avec l'âge post-conceptionnel que post-natal. La taille, le type et la distribution des synapses sont différents entre prématurés et nés à terme. L'expérience visuelle des prématurés modifie le cortex visuel primaire par renforcement ou élimination de synapses déjà formées plutôt que par régulation du taux de production synaptique (A).

La mise en place des connexions, qui se produit normalement lors du 3<sup>o</sup> trimestre de gestation, est supprimée chez les prématurés par la sédation profonde, l'interruption du sommeil paradoxal, l'absence de période d'obscurité ainsi que les stimuli forts et continus lumineux et auditifs (H).

Chez l'enfant prématuré, il y a une maturation rapide des cônes en période périnatale pour atteindre un aspect similaire à l'adulte à 57 semaines d'âge post-conceptionnel. La maturation des bâtonnets est plus lente avec, à 34-36 SA, une amplitude basse à 2 % de l'amplitude adulte et, à 57 semaines d'âge post-conceptionnel, une amplitude atteignant 23 % de celle d'un adulte. La sensibilité et la photoréponse saturée maximales des bâtonnets évoluent durant la période périnatale mais la sensibilité atteint celle d'un niveau adulte plus tôt que la photoréponse maximale (A). L'acuité visuelle se développe aussi plus lentement chez le prématuré (A,I). L'acuité visuelle du prématuré est inférieure à celle du nouveau-né à terme mais cet effet disparaît quand on tient compte de l'âge post-conceptionnel (I).

En pratique, l'exposition lumineuse précoce de la rétine n'accélère pas ni ne retarde le développement visuel normal. Une des tendances de prise en charge des prématurés est de diminuer le niveau de luminosité et d'introduire des cycles lumineux dans l'environnement des nouveau-nés prématurés. L'arrivée de la lumière à la rétine dépend de l'ouverture des yeux, du diamètre pupillaire et de l'état des milieux transparents. A noter que la dilatation pupillaire pour la réalisation d'un fond d'œil entraîne une augmentation du passage lumineux de plusieurs heures. La radiance rétinienne est de 530  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  à 24 SA puis 240  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  à 32 SA. Diminuer la luminosité environnementale des prématurés permet une meilleure ouverture des yeux et une meilleure stabilité clinique. A noter que l'augmentation du bruit est pourvoyeuse de déstabilisation. La réalisation de cycles jour/nuit entraîne des bénéfices sur la tolérance digestive de l'alimentation, la prise pondérale et le sommeil. Des études proposant le port de lunettes de protection lumineuse n'ont pas retrouvé de bénéfice quant à la prise pondérale, l'apparition d'hémorragies intra-ventriculaires, la durée de l'oxygénothérapie, la durée de ventilation et la durée d'hospitalisation. En revanche, les soins et les gestes médicaux entraînent une désorganisation du comportement des prématurés (B).

Il faut enfin souligner l'importance de la qualité de la nutrition chez le nouveau-né. Le nouveau-né prématuré ne peut plus bénéficier de la nutrition trans-placentaire. Plusieurs éléments comme la taurine, la vitamine A et la vitamine E interviennent directement dans le développement visuel. Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne et le DHA ont également un rôle significatif dans le fonctionnement rétinien. On sait que les laits pour prématuré pauvres en DHA sont associés à une plus faible acuité visuelle, d'où l'importance de l'allaitement maternel ou d'un enrichissement en acides gras polyinsaturés (A). Il semblerait

en effet que l'enrichissement de l'alimentation chez les enfants prématurés, notamment en acides gras polyinsaturés à longue chaîne oméga 3 favorise le développement visuel (M).

#### 4. Objectifs du travail

L'objectif principal de cette étude était de décrire, au terme corrigé de la prématurité, le niveau de maturation visuelle des prématurés.

L'objectif secondaire était de rechercher, à travers une approche exploratoire, les facteurs associés à un niveau de maturation visuelle altéré.

#### 5. Matériel et Méthodes

L'étude Prémavision était une étude prospective exploratoire, observationnelle et monocentrique réalisée de février à juin 2016 au sein du service de Néonatalogie du CHRU de Nancy et de l'unité EA-3450 Développement, Adaptation, Handicap.

- *Population de l'étude*

Les critères d'inclusion étaient les enfants nés prématurés avant 32 semaines d'aménorrhée, quel que soit le sexe, et hospitalisés au CHRU de Nancy.

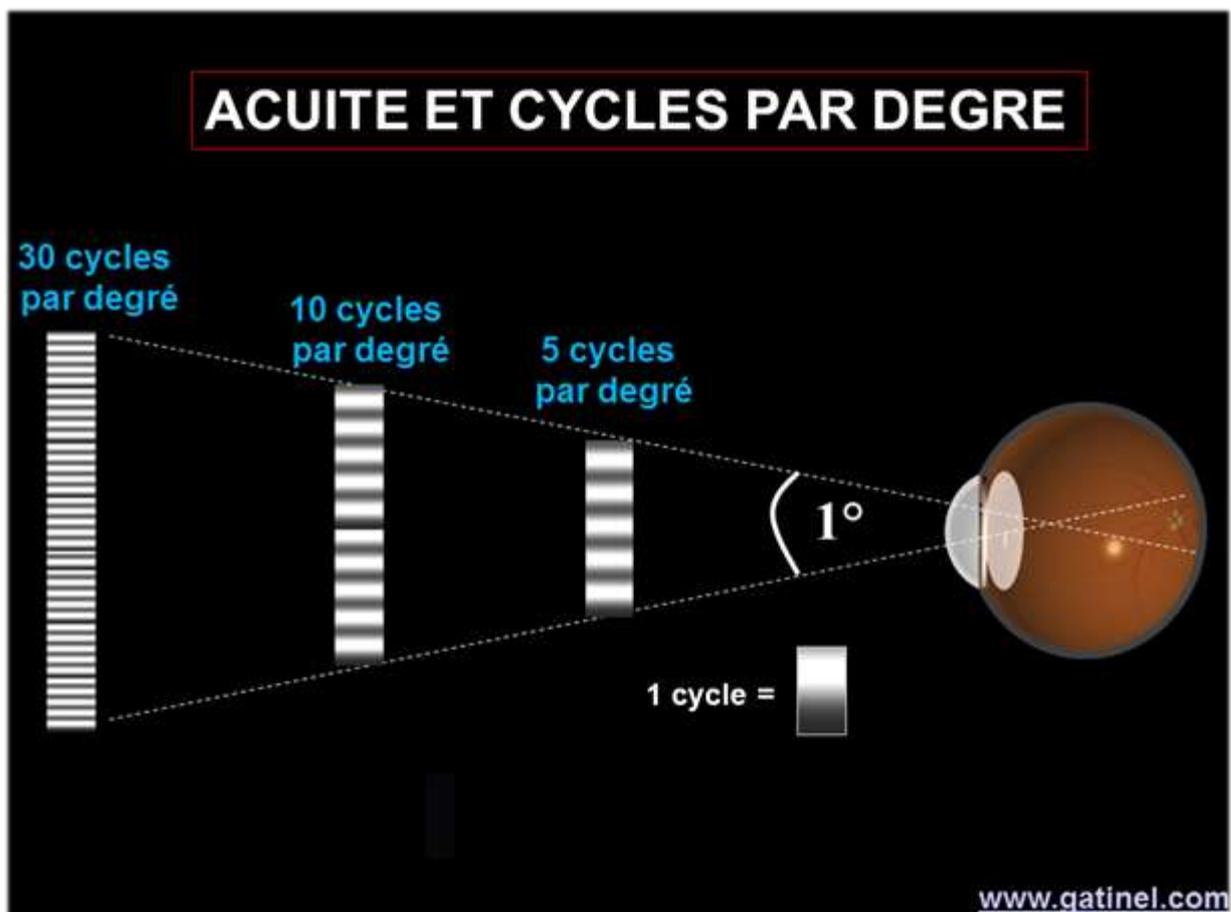
Les critères de non-inclusion étaient l'opposition parentale, la présence de malformations ou d'anomalie génétique.

- *Critère de jugement principal*

Le critère de jugement principal était la mesure de l'acuité visuelle au terme corrigé de la prématurité. À cet âge précoce, il est impossible de mesurer l'acuité visuelle morphoscopique. Les évaluations portent donc sur la résolution spatiale minimale visible par les enfants et sont réalisées par la technique du regard préférentiel.

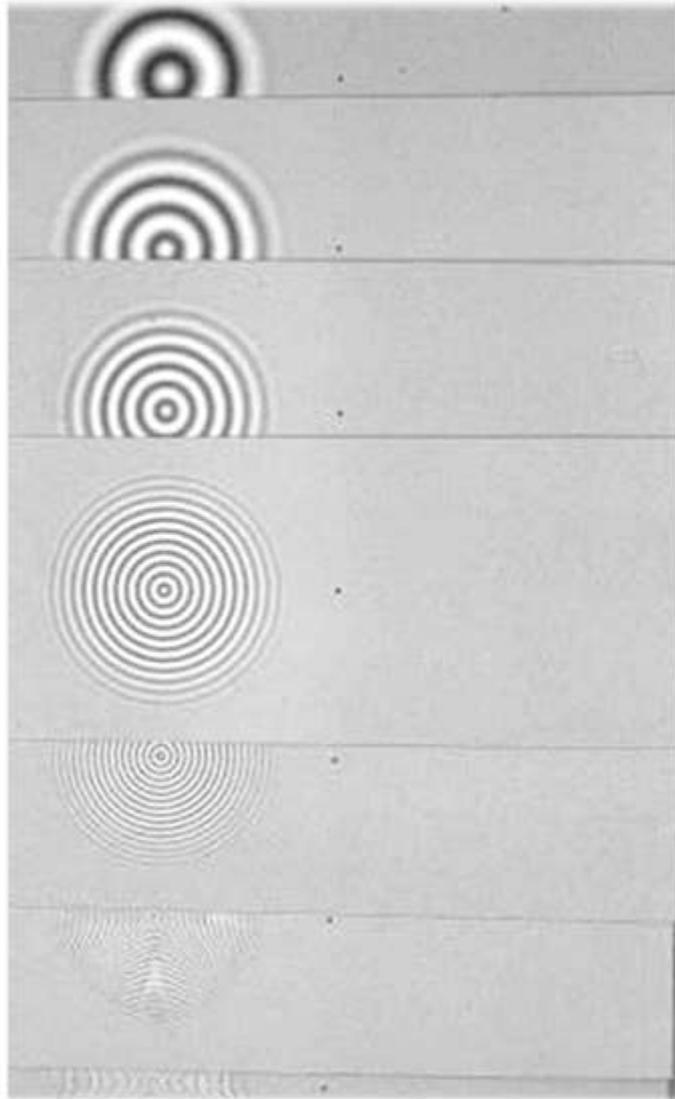
Plusieurs types de cartes de mesure d'acuité visuelle discriminative ont été développées, les plus connues étant les cartes de Teller. La régularité de l'intervalle des fréquences spatiales entre les cartes qui existent dans le Bébé-Vision lui assure une meilleure résolution dans la détermination de l'acuité visuelle.

Les cartes de Bébé-Vision sont des cartons gris, rectangulaires, de 25 cm sur 55 cm de côté, numérotées de 1 à 13. Chaque carte présente sur la même face deux éléments : d'un côté, le test structuré ou réseau constitué d'une alternance de cercles concentriques noirs et blancs, sur fond gris et de l'autre côté un fond gris uniforme. Le réseau a la même luminance que le fond uniforme de la carte. L'ensemble des cercles constitue et chaque carte est caractérisée par un fréquence spatiale au nombre de cycles par centimètre (c/cm). L'intervalle entre les cartes est de 1/3 d'octave, une octave correspondant au double de la fréquence spatiale. Les cartes sont présentées à une distance variable selon l'âge de l'enfant permettant de convertir les c/cm en cycles/deg (c/deg) et ainsi déterminer une acuité visuelle angulaire correspondant à chaque carte.



L'enfant est assis sur les genoux d'un adulte, l'examineur lui présente une série de cartes. La distance de l'examen varie selon l'âge. Dans notre étude, nous nous sommes placés à 40 centimètres de l'enfant puisque les enfants ont moins de 4 mois. L'examen a été réalisé en vision binoculaire. Il commençait avec une carte de basse fréquence spatiale et se poursuivait dans la série jusqu'à l'errance du regard.

La réponse était positive lorsque le réseau était perçu par l'enfant. Une réponse négative ou douteuse amenait l'examineur à représenter la carte précédente jusqu'à obtention de la carte la plus élevée. L'acuité visuelle retenue était celle pour laquelle au moins trois réponses sur quatre étaient obtenues.



[www.tropique.fr](http://www.tropique.fr)

❖ *Critères de jugement secondaires*

❖ *Fond d'œil*

Réalisation du fond d'œil avec acquisition des images par Retcam® permettant une évaluation longitudinale dans le cadre du suivi de la rétinopathie du prématuré. Ce fond d'œil réalisé à terme en âge corrigé nous a permis en outre d'évaluer la vascularisation rétinienne, la présence d'une rétinopathie du prématuré, l'aspect papillaire avec notamment la caractérisation de l'excavation papillaire.



❖ *Réfraction sous cycloplégie*

La réfraction a permis de donner les caractéristiques sphériques, cylindriques et angulaires des yeux. Afin de neutraliser le pouvoir accommodatif du cristallin, elle a été réalisée sous cycloplégie par Tropicamide 0.5%. Malgré le fait que l'on sait que l'atropine donne les résultats les plus fiables pour la mesure de la réfraction, elle n'a pas été utilisée ici compte-tenu des potentiels risques, notamment digestifs, dans cette population et à cet âge précoce. La mesure de la réfraction a été réalisée par autoréfractomètre (Rétinomax 3).



### ❖ *Examen ophtalmologique*

Cet examen avait pour but d'évaluer l'anatomie oculaire : aspect des globes oculaires, reflets pupillaires, aspect cornéen, aspect palpébral, aspect des sclérotiques, des conjonctives et de l'iris.

L'oculomotricité a été évaluée en binoculaire.

Différents réflexes ont été recherchés :

- Réflexe d'attraction du regard à la lumière douce
- Réflexe photomoteur direct et consensuel
- Réflexe de fermeture des paupières à l'éblouissement
- Réflexe de fixation (déplacement de l'œil en réponse à un stimulus)
- Réflexe de clignement à la menace
- Réflexe de poursuite oculaire
- Réflexe de convergence

La recherche de signes d'appel de déficit visuel a été réalisée :

- Existence d'un strabisme et caractéristiques de celui-ci
- Défense à l'occlusion
- Présence d'un nystagmus
- Présence d'un torticollis
- Présence d'un trouble comportemental (Manque d'intérêt aux stimuli visuels, absence de clignement à la lumière, pauvreté de la mimique, absence de sourire, plafonnement ou errance du regard, signe oculo-digital).

### ❖ *Imagerie par Résonance Magnétique cérébrale*

Les éléments d'anormalités de l'IRM cérébrale réalisée au terme corrigé de la prématurité ont été recherchés sur la globalité de l'IRM cérébrale et plus particulièrement en occipital.

Des indicateurs linéaires du développement cérébral ont été réalisés par 2 opérateurs indépendants (N).

❖ *Données environnementales*

Les facteurs ayant pu altérer la maturation visuelle des anciens grands prématurés ont été recherchés dans les dossiers médicaux des patients et à l'interrogatoire des parents :

- Antécédents ophtalmologiques familiaux
- Prise maternelle de toxique durant la grossesse
- Infection congénitale
- Age gestationnel à la naissance avec mensurations de naissance et adaptation néonatale
- Atteinte neurologique à l'échographie trans-fontanelle en période néonatale
- Atteinte respiratoire en période néonatale
- Atteinte hémodynamique en période néonatale
- Atteinte infectieuse en période néonatale
- Atteinte auditive en période néonatale
- Atteinte digestive en période néonatale
- Ictère en période néonatale
- Rétinopathie de la prématurité en période néonatale
- Thérapeutiques périnatales (coricothérapie anté- et post-natale, traitements neurotropes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques, antibiotiques, traitements de l'immaturation cardio-respiratoire, amines vasopressives, transfusions)
- Alimentation en période néonatale
- Durée d'hospitalisation néonatale.

# *Article*

# **Visual maturation at term equivalent age in very premature infants according to factors influencing its development**

Maëlle Wirth<sup>1,2</sup>, Aurélie Naud<sup>1</sup>, Emmanuelle Schmitt<sup>3</sup>, Isabelle Clerc-Urmès<sup>4</sup>, Jean-Michel Hascoët<sup>1,2</sup>

1. Department of Neonatology, Maternité Régionale, CHRU, Nancy, France.
2. EA3450 – DevAH, University of Lorraine, Nancy, France.
3. Department of Neuroradiology, CHRU, Nancy, France.
4. PARC Clinical Research Support Facility, CHRU, Vandoeuvre les Nancy, France.

## **Abstract**

**Purpose:** This study describes visual maturation at term equivalent age (TEA) and investigates factors associated with impaired visual maturation.

**Methods:** This observational exploratory prospective study was carried out from February to June 2016. Infants born before 32 weeks' gestation (GA) were hospitalized in our level III NICU and evaluated at TEA (routine brain MRI, visual acuity, refraction, fundus, and clinical eye examination). Environmental factors were collected in the infants' files.

**Results:** Fifty-four infants (GA  $29.5 \pm 1.7$  weeks, birth weight  $1194 \pm 288$  g) were studied at  $42.3 \pm 1.6$  weeks post-menstrual age. Visual acuity was higher in premature infants at TEA than in term newborns at birth ( $1.54 \pm 0.67$  vs.  $0.99 \pm 0.40$  cycles/degree;  $p=0.008$ ). No relationship was found between visual acuity and actual or corrected age. In multivariate analysis, abnormal brain MRI was the only factor associated with visual acuity ( $r^2=0.203$ ;  $p=0.026$ ). Retinal vascularization was complete at TEA for 24/54 premature newborns. Incomplete retinal vascularization was associated with MRI abnormalities of the posterior fossa ( $p=0.027$ ) and a larger refractive sphere difference between both eyes ( $1.2 \pm 0.8$  vs.  $0.6 \pm 0.4$  diopters;  $p=0.0005$ ). Retinopathy of prematurity in premature newborns was associated with indices of smaller cerebral volume ( $p=0.035$ ).

**Conclusions:** Higher visual acuity in premature infants at TEA than in term newborns at birth may be related to the longer exogenous visual experience from birth. Thus, a critical period for the onset of visual maturation is suggested in premature infants. Retinal angiogenesis and the brain visual pathway seem to play important roles in visual maturation.

## **Introduction**

Visual impairment is observed in 3% of preterm infants born before 37 weeks' gestation (GA). The main causes are retinopathy of prematurity (ROP), refractive ametropia, strabismus, and visual cortex involvement. The risk of visual impairment is higher when the prematurity is more important. For example, strabismus is present in 57% of 5-year-old children born before 28 weeks GA.<sup>1</sup>

Visual development occurs in three steps. The first step is the anatomical formation of the eye, which is influenced by genetics; the second step is the visual experience related to endogenous stimulation in utero; and the third step is the visual experience by exogenous stimulation after birth.<sup>2</sup> Thus, very preterm infants (VPI) are at high risk of visual development vulnerabilities because the second step of development is curtailed and the third step begins in an immature system. Moreover, at 2 years of age, VPI born before 28 weeks GA with visual impairment have more psychomotor delay than those without visual impairment.<sup>3</sup> Therefore, visual maturation and factors influencing its development are important in this population and have to be taken into consideration. However, the normal visual development of premature infants and the impact of the factors that influence it are poorly understood.

The aim of this study was to describe visual maturation of VPI at term equivalent age (TEA) and to investigate factors associated with impaired visual maturation.

## **Methods**

### **Subjects**

In our level III NICU, all preterm infants born before 32 weeks GA undergo routine magnetic resonance imaging (MRI) and an ophthalmological evaluation at TEA as part of their follow-up. Infants with a MRI scheduled between February and June 2016 were included in the present study. Infants with a genetic syndrome, ocular abnormality, facial malformation, or craniosynostosis were excluded.

### **Data acquisition**

The primary outcome was the measurement of visual acuity at TEA. Given the early age of the infants, we measured discriminative visual acuity in cycles/degree using the preferential looking method and Baby-Vision<sup>®</sup> acuity cards (Tropique, France).<sup>4</sup> The infants sat on the lap

of an adult as the examiner presented them with a series of cards. As appropriate for the age of the infants, the distance of the examination was 40 cm from the child. All examinations were carried out in the same quiet room with a bright and monotonous visual environment.

The examination was performed in binocular vision. The exam began with a low-frequency spatial acuity card and continued until the wandering glance. The answer was considered positive when the cards were perceived by the child. In response to a negative or doubtful answer, the examiner showed the previous cards again until the highest card was acknowledged. The visual acuity was that for which at least three of four responses were obtained.

The clinical eye examination evaluated the ocular anatomy (appearance of the eyeballs, pupillary reflections, corneal aspect, palpebral aspect, appearance of sclera, conjunctiva, and iris). Signs of visual deficit were sought. Ocular motricity was evaluated in binocular vision.

Different reflexes were evaluated, including attraction to light, direct and consensual photomotor reflex, reflex of closing the eyelids to glare, fixation reflex, reflex of blinking to the threat, eye pursuit, reflex of convergence). Refraction was measured by an autorefractometer (Retinomax 3®, Righton, USA) under cycloplegia using 0.5% tropicamide drops. A retinal camera (RetCam Shuttle®, Clarity Medical Systems, USA) was used for fundus examination (FE) as part of a longitudinal evaluation in the context of the routine screening and follow-up of ROP and allowed the maturation of the retinal vascularization, the presence of ROP, and papillary excavation to be evaluated.

Prior to undergoing MRI, each infant was fed, wrapped in a blanket, and placed (not sedated) in a 1.5 Tesla Vantage Titan® of Toshiba tunnel with cardiac frequency and oxygen saturation monitoring. MRI was categorized as “MRI globally normal” or “MRI globally abnormal” when lesions were present, such as supra-tentorial injury (sequelae of germinal matrix hemorrhage, subependymal hemorrhage, and diffuse or cystic periventricular leukomalacia) and sub-tentorial or fossa posterior lesions. The following indices of cerebral volume were measured: Cortex Skull Index (CSI) and Volume Slice Area (VSA).<sup>5</sup>

### **Clinical and pharmacological data**

Data related to the perinatal period were collected from the infants’ medical files in a standardized manner. The characteristics of the infants (gestational age, gender, Apgar score, anthropometrics), the therapies used and the major complications of prematurity (patent ductus arteriosus (PDA), intraventricular hemorrhage (IVH) diagnosed by intracranial ultrasound and defined according to Papiles’ classification,<sup>6</sup> c-PVL diagnosed by MRI,

bronchopulmonary dysplasia (BPD) defined by Jobe,<sup>7</sup> ROP according to the international classification,<sup>8</sup> necrotizing enterocolitis defined by Bell,<sup>9</sup> early and late onset sepsis), nutrition, and the duration of neonatal hospitalization were recorded.

### **Statistical analysis**

Visual acuity and secondary outcomes were described first. Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD), or median and interquartile range (IQR). Next, visual acuity was compared to reference data for children born at term using non-parametric tests after verification of the conditions of application. Bivariate and multivariate linear regression analyses were performed to determine which variables were associated with visual acuity. In addition, we examined the individual relationships between the elements of visual evaluation and the perinatal environment. Parametric (Student's T, ANOVA, chi square) and non-parametric tests (Mann and Whitney, Kruskal Wallis, Fisher exact) were used when appropriate. The threshold for significance was set at 5%. These analyses were performed by the clinical research support facility of the Nancy CHRU (Unit of Methodology, Data Management, and Statistics) using SAS v9.4 software (SAS Institute).

### **Ethics**

This prospective observational study was approved by our institutional research board (DRI, CHRU Nancy: PSS2016/PREMAVISION) and registered with the Commission Nationale Informatique et Libertés (number: R2016-02) and ClinicalTrials.gov (number: NCT02890251). Both parents were informed that the data will be used for research purposes and their consent obtained in writing and signed. The research followed the tenets of the Declaration of Helsinki.

### **Results**

#### **Population characteristics**

Fifty-four infants (GA  $29.5 \pm 1.7$  weeks, birth weight  $1194 \pm 288$  g, birth head circumference  $26.4 \pm 1.9$  cm) were studied. The characteristics of our population in the neonatal period and at TEA evaluation are presented in Tables 1 and 2, respectively. The duration of neonatal hospitalization was  $68.5 \pm 21.8$  days.

**Table 1. Neonatal characteristics of the study population (N=54)**

Variable	N	%
Male	26	48.1
Intraventricular hemorrhage	8	14.8
Mechanical ventilation	50	92.6
Bronchopulmonary dysplasia	28	51.9
Mild	12	42.9
Moderate	13	46.4
Severe	3	10.7
Surgery for patent ductus arteriosus	5	9.3
Early onset infection	4	7.4
Late onset infection	16	29.6
Blood inflammation	16	29.6
Jaundice	45	83.3
Necrotizing enterocolitis, all stages	8/53	15.1
ROP, all stages	13/52	25.0
Maternal smoking during pregnancy	16/53	30.2
Maternal consumption of alcohol during pregnancy	2/53	3.8
Exclusive breastfeeding	18	33.3
Exclusive artificial feeding	1	1.9
Mixed feeding	35	64.8

**Table 2. Characteristics of the study population at evaluation**

	N	%	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
Age (days)	54		90	15	89	81	95	64	133
Corrected age (weeks GA)	54		42.3	1.6	42.4	41.3	43.3	38.9	47.6
Weight (g)	54		3381	535	3370	2980	3780	2120	4400
Head circumference (cm)	54		35.8	1.4	36.0	35.0	36.8	32.0	38.5
Ophthalmologic family history	37/52	71.2							
Closure of the eyelids to glare	53/54	98.1							
Reflex of blinking to the threat	49/53	92.5							
Reflex of convergence	8/53	15.1							
Eyelid anomalies	47/54	13.0							
Binocular visual acuity (cycles/degree)	52		1.5	0.7	1.6	0.8	1.9	0.5	2.4
Refraction, sphere, right eye (D)	54		3.5	1.7	3.4	2.8	4.5	-1.0	7.5
Refraction, cylinder, right eye (D)	54		-1.5	1.0	-1.3	-2.3	-0.5	-4.3	-0.3
Refraction, sphere, left eye (D)	54		3.3	1.7	3.1	2.3	4.3	-0.8	8.5
Refraction, cylinder, left eye (D)	54		-1.4	0.9	-1.3	-1.8	-0.8	-4.3	0.0
Sphere difference between the 2 eyes (D)	54		0.9	0.7	0.7	0.5	1.3	0.0	2.7
Cylinder difference between the 2 eyes (D)	54		0.8	0.7	0.7	0.3	1.0	0.0	3.0
Complete retinal vascularization	24/53	45.3							
ROP at TEA	5/53	9.4							
Pathological MRI	17/54	31.5							
Subtentorial or fossa posterior lesions	7/54	13.0							
VSA	54		7285	595	7263	6958	7612	5908	8642
CSI	54		1.0	0.0	1.0	1.0	1.0	0.9	1.0

## **Visual acuity**

Visual acuity was higher in premature infants at TEA than in term newborns 3 days after birth ( $1.54\pm 0.67$  vs.  $0.99\pm 0.40$  cycles/degree;  $p=0.008$ ). No relationship was found between visual acuity and actual age or corrected age in VPI. Bivariate analyses showed a tendency of association between higher visual acuity and the following factors: absence of maternal alcohol consumption ( $1.6\pm 0.7$  vs.  $0.8\pm 0.0$ ;  $p=0.111$ ), no intraventricular hemorrhage ( $1.6\pm 0.7$  vs.  $1.2\pm 0.6$ ;  $p=0.150$ ), no early onset infection ( $1.6\pm 0.7$  vs.  $0.9\pm 0.4$ ;  $p=0.060$ ), weight at the time of evaluation ( $r=0.0003$ ,  $p=0.139$ ), normal MRI ( $1.6\pm 0.7$  vs.  $1.3\pm 0.3$ ;  $p=0.065$ ), normal occipital region on MRI ( $1.6\pm 0.7$  vs.  $1.1\pm 0.5$ ;  $p=0.157$ ), higher cerebral VSA ( $r=0.003$ ,  $p=0.068$ ), and smaller CSI ( $r=-15.061$ ,  $p=0.176$ ). The refraction of the two eyes in combined analysis did not reveal an impact of the sphere, but it did reveal an impact of the cylinder (right eye  $r=0.031$ , left eye  $r=0.219$ ;  $p=0.004$ ).

No significant relationship ( $p>0.20$ ) was found between visual acuity and the following factors: gestational age, head circumference at birth, reflex of convergence, complete retinal vascularization, vascular tortuosity on FE, difference in sphere and cylinder between both eyes on refractive measurements, family history of ophthalmological involvement, pulmonary bronchodysplasia, late onset infection, blood inflammation, abnormal auditory evoked potentials, ROP in the neonatal period, ROP at the time of the evaluation, necrotizing enterocolitis, surgery for persistent ductus arteriosus, maternal tobacco consumption, duration of hospitalization in the neonatal period, presence of posterior or sub-tentorial abnormalities on cerebral MRI, and food in the neonatal period.

In multivariate analysis, abnormal brain MRI was the only factor associated with visual acuity ( $r^2=0.203$ ,  $p=0.026$ ).

## **Other visual development parameters**

No infant had signs of visual impairment. Among the observed palpebral abnormalities, 6 infants had bilateral port wine stains and 1 had a left eyelid hydrocystoma. No other morphological abnormalities were found. Eye pursuit was normal in all patients. FE revealed vascular tortuosity in 3 cases. No infant had papillary excavation, with a cup/disk ratio  $\leq 0.2$  in all cases.

Retinal vascularization at TEA was completed in only 24 of the premature infants. Incomplete retinal vascularization was associated with MRI abnormalities of the posterior fossa ( $p=0.027$ ) and a larger refractive sphere difference between both eyes ( $1.2\pm 0.8$  vs.  $0.6\pm 0.4$  diopters;  $p=0.0005$ ). The Spearman correlation test did not demonstrate a correlation between head

circumference at birth and the refractive measurements, or between head circumference at TEA and refractive measurements. However, a correlation of  $r=0.306$  ( $p=0.024$ ) was measured between head circumference at birth and at TEA, and a correlation of  $r=0.275$  ( $p=0.044$ ) between head circumference at birth and the refractive sphere difference between both eyes at TEA. Palpebral abnormalities were not significantly related to the refractive data. The blink reflex to the threat appeared to be associated with an absence of ROP at TEA ( $p=0.042$ ). We did not find any significant correlation between the glare reflex and environmental factors. The convergence reflex was related to the actual age at the time of the assessment; it was present at an average age of  $99.1\pm 18$  days and absent at an average age of  $88\pm 13.7$  days ( $p=0.0495$ ). No significant relationship was found with environmental factors.

## **ROP**

Thirteen of our patients had ROP in the neonatal period; they were born more premature ( $27.5\pm 1.6$  vs.  $30.0\pm 1.5$  weeks GA,  $p<0.001$ ) and with a lower birth weight ( $1002\pm 315$  vs.  $1248\pm 256$  g;  $p=0.007$ ). In addition, they had longer duration of mechanical ventilation ( $11.4\pm 10.8$  vs.  $4.1\pm 5.4$  days;  $p=0.002$ ), more moderate and severe bronchodysplasia (80% vs. 29.4% and 20% vs. 5.9%, respectively;  $p=0.001$ ), more surgery for PDA (30.8% vs. 2.6%,  $p=0.011$ ), and more late onset infection (53.8% vs. 20.5%,  $p=0.034$ ). The maximum ROP stage, with both eyes combined, was stage 1 in 7.7% of infants, stage 2 in 61.5% of infants, and stage 3 in 30.8% of infants. The most severe zone reached with both eyes combined was zone II in 69.2% of cases and zone III in 30.8% of cases. For the five cases of ROP observed at TEA, the maximum stage was stage 1 in 1 infant and stage 2 in 4 infants. The most severe zone was zone II in 1 infant and zone III in 4 infants. Asymmetry of the ROP between both eyes was noted. No ROP treatment was necessary in our population. ROP in VPI was significantly associated with indicators of smaller cerebral volume (VSA= $6981.1\pm 606.2$  vs.  $7387.7\pm 579.0$ ;  $p=0.035$ ).

## **Discussion**

Visual acuity was higher in premature infants at TEA than in term newborns at birth when we compared our results to the Vital-Durand study.<sup>10</sup> This study had few patients (12 infants) but is relevant for a comparison with our population because of the comparability of the measurement of visual acuity by the preferential looking method and because published data

on visual acuity at birth in term newborns is scarce. This result may be related to a longer exogenous visual experience from birth.

We did not find an effect of the actual age at TEA on visual parameters in our population. A critical period for the onset of visual maturation is suggested in VPI. The neurological pathways of the retina are active between 22 and 40 weeks GA and may begin to function before the organization of sleep, which appears at approximately 28-30 SA. Their organization occurs during sleep in the dark.<sup>2</sup> However, total permanent darkness is deleterious for visual development; visual experience in the first months of life is essential for the development of visual function.<sup>11</sup> Newborns exposed to a day and night luminous rhythm open their eyes more than those exposed to continuous light stimulation.<sup>12</sup> The entry of light into the eye is likely not limited in premature infants before 32 weeks PMA, as the eyelids are thin and often open.<sup>2</sup> In our unit, we cover the incubators with a cloth in order to reduce the ambient brightness, especially direct exposure of the retina to strong light, which is known to be toxic.<sup>13</sup> In addition, the ambient lights are softened at night to facilitate sleep/wake rhythms. Thus, when the eyelids are closed, the children may have better darkness, which could lead to better organization of the retinal neurological pathways. The eyelids are closed for 55% of the time among those under 26 weeks GA, 93% of the time at 28 weeks GA, and 60% of the time at 34 weeks GA.<sup>12,14</sup> Therefore, the beginning of the critical period of visual maturation is likely around 28 weeks PMA. The number of patients is insufficient to show this developmental threshold effect at an intermediate age between 24 and 32 weeks, but this point should be taken into consideration in subsequent studies.

We only found an association between a lower visual acuity and abnormal cerebral MRI, without a significant specific link with the occipital area. This may be due to the small size of our population and lack of power. Padilla et al.<sup>15</sup> reported significant global reductions in the brain tissue of premature infants born before 27 weeks GA but observed specific increases in cortical gray and white matter involving vision-related brain areas.

Cerebral imaging is interesting for assessing the development of vision.<sup>5,15,16</sup> We were not able to evaluate the measurements of optical radiation, particularly because of the poor quality of the diffusion images. It would be interesting to evaluate the occipital area specifically, particularly by fractional anisotropy measurements<sup>16</sup> or functional brain imaging.<sup>15</sup> The cerebral volume indices<sup>5</sup> seem interesting for prognosis in visual development. VSA, which is a standardized spherical surface area calculation,<sup>5</sup> was significantly associated with visual acuity in the multivariate analysis. Given the interest of the VSA and the link between the development of the posterior fossa and the retina, it would be helpful to develop an indicator

of occipital brain volume development. Beyond the usefulness of the VSA in physiological visual maturation, this indicator seems to provide meaningful information in pathological situations, as it is significantly lower with ROP, and is an easy to measure indicator in routine MRI. Thus, it would be interesting to evaluate the VSA in a larger ROP population.

None of our patients showed signs of visual impairment at TEA. Although strabismus is more frequent in VPI<sup>17</sup> the absence of strabismus in our population at TEA may be due to the too young actual age of our infants. Strabismus is an abnormality of binocular vision, which is set up between 3 to 5 months of life<sup>13,17</sup>; thus, being able to diagnose it prior to that age is unlikely.

The convergence reflex usually appears after 4 months. The timing of the appearance of visual reflexes in VPI is not documented in the literature. Our results suggest that visual reflexes appear according to the actual age and not the corrected age because the convergence reflex tends to appear when approaching 4 months of real age and not corrected age.

Angiogenesis of the retina and brain visual pathway seems to play an important role in visual maturation. Retinal vascularization is never strictly symmetrical, as in the asymmetry of ROP. The impact of retinal angiogenesis on volume development in the eyes of VPI would be interesting to evaluate. The incomplete retinal vascularization of VPI at TEA seems to be predictive of anisometropia.

Contrary to the results of Good et al.,<sup>18</sup> we did not find a link between visual maturation at TEA and jaundice. This can be explained by the fact that none of our jaundice patients exceeded the neurotoxic threshold and were all treated with phototherapy.

The visual acuity at TEA was not different when ROP was present in the neonatal period. Because the macula is the precise vision area containing the largest number of cones and located in zone I, and none of the ROP in our population was in this zone, our finding seems to be consistent with previous data. Nevertheless, it would be interesting to evaluate the visual field at a later age.

Our study has some limitations. First, the number of patients was rather small. Even though we found a number of significant associations, the non-significant trends we observed may be due to a lack of statistical power. Second, cycloplegia was performed using tropicamide due to contraindications at this age and the toxicity of other cycloplegic drugs in the context of prematurity. Tropicamide may be a less reliable cycloplegic drug and does not allow the establishment of optical correction at the age of our population. Whether the refraction performed at TEA by tropicamide can be predictive of abnormalities confirmed by a more

reliable cycloplegic drug in follow-up would be interesting to assess, as it would allow greater vigilance and implementation of earlier treatment for the prevention of amblyopia.

The critical period of onset of visual maturation of VPI remains to be defined. Evaluating the continuation of visual maturation in these VPI in order to obtain reference values for this population is important, as well as following the evolution of the visual parameters and defining any predictive elements of future amblyopia in order to improve care. A follow-up of our cohort is planned.

### **Acknowledgements**

We thank Dr. Caputo for his assistance with the study methodology.

## References

1. Birch EE, O'Connor AR. Preterm birth and visual development. *Semin Neonatol.* 2001;6:487-97.
2. Graven SN. Early neurosensory visual development of the fetus and newborn. *Clin Perinatol.* 2004;31:199-216.
3. Holm M, Msall ME, Skranes J, Dammann O, Allred E, Leviton A. Antecedents and correlates of visual field deficits in children born extremely preterm. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19:56-63.
4. Vital-Durand F, Cottard M. [The preferential looking technic: material and procedure for testing baby vision]. *J Fr Ophtalmol.* 1985;8:267-72.
5. Naud A, Schmitt E, Wirth M, Hascoet JM. Determinants of Indices of Cerebral Volume in Former Very Premature Infants at Term Equivalent Age. *PLOS ONE.* 2017;12:e0170797.
6. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92:529-34.
7. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723-9.
8. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:991-9.
9. Bell MJ. Neonatal necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 1978;298:281-2.
10. Vital-Durand F. Acuity card procedures and the linearity of grating resolution development during the first year of human infants. *Behav Brain Res.* 1992;49:99-106.
11. Maurer D, Lewis TL. Visual acuity: the role of visual input in inducing postnatal change. *Clin Neurosci Res.* 2001;1:239-47.
12. Robinson J, Moseley MJ, Thompson JR, Fielder AR. Eyelid opening in preterm neonates. *Arch Dis Child.* 1989;64:943-8.
13. Niessen F. [Neurosensory visual development of the foetus and newborn and neonatal intensive care units]. *Arch Pediatr.* 2006;13:1178-84.
14. Fielder AR, Moseley MJ. Environmental light and the preterm infant. *Semin Perinatol.* 2000;24:291-8.
15. Padilla N, Alexandrou G, Blennow M, Lagercrantz H, Ådén U. Brain Growth Gains and Losses in Extremely Preterm Infants at Term. *Cereb Cortex.* 2015;25:1897-905.

16. Chau V, Taylor MJ, Miller SP. Visual function in preterm infants: visualizing the brain to improve prognosis. *Doc Ophthalmol.* 2013;127:41–55.
17. Denis D, Wary P, Fogliarini C, Bernard C, Benso C. [Risk factors for early congenital esotropia]. *J Fr Ophtalmol.* 2006;29:103–9.
18. Good WV, Hou C. Visuocortical bilirubin-induced neurological dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20:37–41.

## *Conclusion et perspectives*

## 1. Acuité Visuelle

L'acuité visuelle du grand prématuré au terme corrigé de la prématurité est meilleure que celle du nouveau-né à terme au moment de la naissance, si l'on compare nos résultats à ceux de l'étude de Vital-Durand (O). Cette étude comporte un effectif assez faible (12 patients) mais il semble pertinent de confronter notre population à celle-ci compte-tenu de la comparabilité de mesure de l'acuité visuelle de la méthode du regard préférentiel, très rarement réalisée par ailleurs chez l'enfant à terme au moment de sa naissance. Cette technique de mesure de l'acuité visuelle par la méthode du regard préférentiel est la seule méthode cliniquement utilisable mais elle n'est pas complètement fiable compte-tenu du caractère hétéro-évaluatif et de la possibilité de distraction par l'environnement.

Le fait que l'acuité visuelle des grands prématurés au terme corrigé de la prématurité soit meilleure que celle des nouveau-nés nés à terme à leur naissance, donc au même âge post-conceptionnel, peut être expliqué par un âge réel plus important et donc une expérience visuelle exogène plus longue.

Cependant, nous n'avons pas retrouvé d'effet de l'âge réel sur l'acuité visuelle au terme corrigé de la prématurité dans notre population. Il semblerait donc qu'il existe un âge gestationnel critique entre 24 et 32 SA à partir duquel l'acuité visuelle commence à se développer. Les voies neurologiques de la rétine, a priori actives entre 22 et 40 SA, peuvent commencer à fonctionner avant l'obtention de l'organisation du sommeil, qui apparaît vers 28-30 SA, où elles s'organisent lors des périodes de sommeil, dans l'obscurité. En dehors de l'obscurité ambiante imposée par le rythme jour/nuit, il y a peu de probabilité de limiter l'entrée de la lumière dans l'œil chez les moins de 32 SA, les paupières étant fines et souvent ouvertes (G). Les nouveau-nés exposés à un rythme lumineux jour/nuit ouvrent plus les yeux que ceux exposés à une stimulation lumineuse continue (P). Dans notre service, nous couvrons les incubateurs avec un linge afin d'atténuer la luminosité ambiante et surtout de diminuer l'exposition directe de la rétine à lumière forte, connue pour être toxique. De plus, les lumières ambiantes sont tamisées la nuit pour faciliter la mise en place des rythmes veille / sommeil. Ainsi, les enfants peuvent avoir, une fois les paupières fermées, une meilleure mise en obscurité, ce qui pourrait être à l'origine d'une meilleure organisation des voies neurologiques rétinienne. Les paupières sont fermées durant 55 % du temps chez les moins de 26 SA, 93 % du temps vers 28 SA et 60 % vers 34 SA (A,B,P). Il est donc probable que le début de la période critique de maturation visuelle se situe vers 28 SA. Nos effectifs sont

insuffisants pour mettre en évidence cet «effet seuil » de développement, à un âge intermédiaire entre 24 et 32 semaines, mais ce point devra être pris en considération pour des études ultérieures.

Le pourcentage d'antécédents familiaux est important dans notre population mais ceux-ci ne semblent pas impacter l'acuité visuelle à terme.

L'indice de développement cérébral VSA qui est un calcul de surface de tranche de sphère standardisée, index de volume cérébral (N), semble également lié à l'acuité visuelle, d'autant plus que si l'on regarde l'analyse multivariée avec l'acuité visuelle convertie en dixièmes, il ressort significativement associé ( $p=0,0308$ ).

## 2. Autres paramètres de développement visuel

L'imagerie cérébrale semble intéressante dans l'évaluation du développement de la vision (Q,R). L'indicateur de développement cérébral VSA (N) semble intéressant en terme pronostique sur le développement visuel. Les indicateurs linéaires spécifiques de la zone occipitale BOI et PPI ne se sont pas révélés exploitables dans l'évaluation du développement visuel et des anomalies de la fosse postérieure à l'IRM. Compte-tenu de l'intérêt du VSA et du lien entre le développement de la fosse postérieure et de la rétine, il semble intéressant de mettre au point un indicateur de développement cérébral volumique occipital. Nous n'avons pas pu évaluer les mesures des radiations optiques, notamment à cause de la qualité médiocre des images en diffusion. Ces zones étant importantes dans le développement visuel, il semblerait intéressant de les évaluer, notamment par mesures de l'anisotropie fractionnelle (Q). L'imagerie fonctionnelle des aires visuelles semble également intéressante pour l'évaluation du développement de la fonction visuelle (R). Cela nécessite une IRM spécifique adaptée.

Aucun de nos patients ne présentait de signes d'appel de déficit visuel. Bien que les strabismes soient plus fréquents chez les anciens grands prématurés, l'absence de découverte de strabisme dans notre population peut être due au fait que les enfants sont trop jeunes en âge réel. En effet, le strabisme étant une anomalie de la vision binoculaire, et celle-ci

n'apparaissant qu'à partir de 3 mois (H), il semble cohérent de ne pas en diagnostiquer avant (en dehors des cas d'anomalies neurologiques ou ophtalmologiques congénitales).

Le réflexe de convergence apparaît à partir de 4 mois chez le nouveau-né né à terme. Le timing d'apparition des réflexes visuels chez le prématuré n'est pas documenté dans la littérature. Nos résultats permettent de suggérer que le timing d'apparition des réflexes visuels chez le grand prématuré concerne l'âge réel et non l'âge corrigé puisque le réflexe de convergence a tendance à apparaître quand on approche les 4 mois d'âge réel et non d'âge corrigé.

La vascularisation rétinienne incomplète au terme corrigé de la grande prématurité semble être un élément prédictif d'anisométrie. La vascularisation rétinienne n'est jamais strictement symétrique, comme en témoigne également l'asymétrie d'atteinte des ROP. Il serait intéressant d'évaluer l'impact de l'angiogenèse rétinienne sur le développement volumique des yeux chez les grands prématurés, notamment via le rôle du VEGF, principal facteur de croissance vasculaire oculaire.

Le grand prématuré doit bénéficier d'un suivi clinique ophtalmologique spécifique. Nos résultats concordent pour dire qu'il faut être vigilant quant à cette surveillance en cas de vascularisation incomplète au terme corrigé de la prématurité. Par ailleurs, il est nécessaire de suivre cette cohorte afin d'évaluer son évolution réfractive. D'autre part, la cycloplégie est réalisée au terme corrigé de la prématurité par tropicamide compte-tenu des contre-indications à cet âge et ce terme des autres molécules cycloplégiantes. Le tropicamide est cependant le cycloplégiant le moins fiable et ne permet pas la mise en place d'une correction optique d'emblée à cet âge dans notre population de grands prématurés. Il semblerait intéressant de voir si la réfraction réalisée au terme corrigé de la prématurité par tropicamide peut être prédictive de réelles anomalies confirmées par une molécule cycloplégiant plus fiable dans le suivi réfractif, ce qui permettrait une vigilance plus importante dans le suivi et la mise en place d'un traitement plus précoce dans la prévention de l'amblyopie.

Contrairement à l'étude de Good (J), nous n'avons pas mis en évidence de lien entre la maturation visuelle au terme corrigé de la prématurité et l'ictère. Cela peut être expliqué par le fait qu'aucun de nos patients ayant présenté un ictère n'avait dépassé le seuil neurotoxique et ont tous été traités par photothérapie.

### 3. Développement visuel et rétinopathie de la prématurité

Conformément aux données de la littérature, les nouveau-nés atteints de ROP sont plus petits en âge gestationnel et en poids de naissance (S), bénéficient d'un support ventilatoire plus important, de plus de transfusions de globules rouges. En revanche, contrairement à la littérature, ils ne sont pas plus affectés par des ECUN dans notre population (T). Cela peut être expliqué par notre faible effectif et la faible prévalence des ECUN.

L'acuité visuelle au terme corrigé de la prématurité n'est pas différente en cas de présence de ROP en période néonatale. Dans la mesure où la macula, zone de la vision précise contenant le plus grand nombre de cônes, se situe dans la zone I et qu'aucune des ROP de notre population n'a touché cette zone, cela semble concordant. Il serait en revanche intéressant d'évaluer le champ visuel à un âge plus avancé dans le suivi de cette cohorte. De la même façon, l'absence d'impact de la ROP sur les différents réflexes visuels semble logique étant donné que dans les stades de ROP dont étaient atteints nos patients, il s'agissait avant tout d'une atteinte vasculaire avec préservation relative de la rétine et intégrité du nerf optique.

Au-delà de l'utilité de l'indicateur de développement cérébral dans la maturation visuelle physiologique, cet indicateur semble avoir un intérêt quant aux situations pathologiques puisqu'il est significativement plus faible en cas de ROP. Il serait intéressant de l'étudier dans une population plus large de ROP, afin d'en déterminer des normes.

### 4. Rôle des thérapeutiques périnatales

L'évaluation du rôle des thérapeutiques périnatales sur l'acuité visuelle des grands prématurés et les autres éléments d'évaluation de la maturation visuelle a également été réalisée dans cette étude. Ces résultats et leurs conclusions font l'objet d'un autre article spécifique.

## 5. Etude de suivi

Il paraît important d'évaluer la poursuite de la maturation visuelle chez ces anciens grands prématurés afin d'obtenir des valeurs de références pour cette population mais également de suivre l'évolution des paramètres visuels des enfants par rapport aux résultats obtenus dans l'étude Prémavision.

Les recommandations ANAES de 2002 (U) préconisent d'une part un bilan visuel systématique entre 9 et 15 mois chez les enfants sans signes d'appel et ne présentant pas de risque personnel ou familial d'apparition de facteur amblyogène et d'autre part un examen ophtalmologique, si possible entre 3 et 12 mois, chez les enfants présentant une pathologie ou des antécédents personnels ou familiaux favorisant l'apparition d'un facteur amblyogène, tel que la prématurité avant 32 semaines d'aménorrhée. Elles préconisent également un bilan visuel à l'âge verbal, idéalement entre 2 ans et demi et 4 ans.

Compte-tenu de tous ces éléments et dans la mesure où notre population bénéficie de consultations de routine systématique à 18 mois d'âge corrigé, 4 ans selon le groupe d'inclusion (Groupe 1 avec visite prévue à 4 ans : âge gestationnel < 29 semaines d'aménorrhée ou poids de naissance < 1000g ; Groupe 2 sans visite prévue à 4 ans : âge gestationnel  $\geq$  29 semaines d'aménorrhée) et 7 ans, dans le cadre du réseau RAFAEL, il paraît judicieux de suivre la maturation et le développement visuels à ces âges. Cette étude permettra en outre de vérifier l'application des recommandations ANAES 2002 chez notre population de grands prématurés.

## *Bibliographie complémentaire*

- A. Birch EE, O'Connor AR. Preterm birth and visual development. *Semin Neonatol.* 2001;6:487-97.
- B. Fielder AR, Moseley MJ. Environmental light and the preterm infant. *Semin Perinatol.* 2000;24:291-8.
- C. O'Connor AR, Spencer R, Birch EE. Predicting long-term visual outcome in children with birth weight under 1001 g. *J AAPOS.* 2007;11:541-5.
- D. O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, Tobin MJ, Moseley MJ, Ratib S, et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2002;109:12-8.
- E. Denis D, Wary P, Fogliarini C, Bernard C, Benso C. [Risk factors for early congenital esotropia]. *J Fr Ophtalmol.* 2006;29:103-9.
- F. Holm M, Msall ME, Skranes J, Dammann O, Allred E, Leviton A. Antecedents and correlates of visual field deficits in children born extremely preterm. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19:56-63.
- G. Graven SN. Early neurosensory visual development of the fetus and newborn. *Clin Perinatol.* 2004;31:199-216.
- H. Niessen F. [Neurosensory visual development of the foetus and newborn and neonatal intensive care units]. *Arch Pediatr.* 2006;13:1178-84.
- I. Maurer D, Lewis TL. Visual acuity: the role of visual input in inducing postnatal change. *Clin Neurosci Res.* 2001;1:239-47.
- J. Good WV, Hou C. Visuocortical bilirubin-induced neurological dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20:37-41.
- K. Hansen TWR, Nietsch L, Norman E, Bjerre JV, Hascoet J-M, Mreihil K, et al. Reversibility of acute intermediate phase bilirubin encephalopathy. *Acta Paediatr.* 2009;98:1689-94.

- L. Hascoet J-M. Control of brain intracellular bilirubin levels. *Pediatr Res.* 2003;54:439-40.
- M. Birch EE, Birch DG, Hoffman DR, Uauy R. Dietary essential fatty acid supply and visual acuity development. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:3242-53.
- N. Naud A, Schmitt E, Wirth M, Hascoet J-M. Determinants of Indices of Cerebral Volume in Former Very Premature Infants at Term Equivalent Age. *PLOS ONE.* 2017;12:e0170797.
- O. Vital-Durand F. Acuity card procedures and the linearity of grating resolution development during the first year of human infants. *Behav Brain Res.* 1992;49:99-106.
- P. Robinson J, Moseley MJ, Thompson JR, Fielder AR. Eyelid opening in preterm neonates. *Arch Dis Child.* 1989;64:943-8.
- Q. Chau V, Taylor MJ, Miller SP. Visual function in preterm infants: visualizing the brain to improve prognosis. *Doc Ophthalmol.* 2013;127:41-55.
- R. Padilla N, Alexandrou G, Blennow M, Lagercrantz H, Ådén U. Brain Growth Gains and Losses in Extremely Preterm Infants at Term. *Cereb Cortex.* 2015;25:1897-905.
- S. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics.* 2005;115:990-6.
- T. Leviton A, Dammann O, Engelke S, Allred E, Kuban KCK, O'Shea TM, et al. The clustering of disorders in infants born before the 28th week of gestation. *Acta Paediatr.* 2010;99:1795-800.
- U. Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Dépistage précoce des troubles de la fonction visuelle chez l'enfant pour prévenir l'amblyopie. 2002.

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

**Objectif :** Décrire, au terme corrigé de la prématurité, le niveau de maturation visuelle des grands prématurés et rechercher les facteurs associés à une altération de cette maturation.

**Matériel et méthodes :** Etude observationnelle prospective d'une cohorte d'enfants nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA), réalisée de février à juin 2016. Nous avons évalué au terme corrigé de la prématurité : l'IRM cérébrale, l'acuité visuelle, la réfraction, le fond d'œil, l'examen ophtalmologique clinique et la recherche de facteurs périnataux ayant pu influencer la maturation visuelle.

**Résultats :** 54 enfants (nés à  $29,5 \pm 1,7$  SA, poids à la naissance  $1194 \pm 288$  g) ont été étudiés à  $42,3 \pm 1,6$  semaines d'âge post conceptionnel. L'acuité visuelle moyenne était plus élevée à celle des nouveau-nés à terme au moment de leur naissance ( $1,54 \pm 0,67$  vs.  $0,99 \pm 0,40$  cycles/deg,  $p = 0,008$ ). Elle n'était pas liée à l'âge réel au terme corrigé de la prématurité. Le seul facteur associé à l'acuité visuelle en analyse multivariée était l'IRM cérébrale pathologique ( $r^2 = 0,203$ ;  $p = 0,026$ ). La vascularisation rétinienne à terme n'était complète que chez enfants. La vascularisation incomplète de la rétine était associée à des anomalies de la fosse postérieure à l'IRM ( $p = 0,027$ ) et à une plus grande différence de sphère entre les deux yeux ( $1,2 \pm 0,8$  vs.  $0,6 \pm 0,4$  dioptries,  $p = 0,0005$ ). La rétinopathie de la prématurité était associée à des indices d'un volume cérébral plus petit ( $p = 0,035$ ).

**Discussion :** L'acuité visuelle au terme corrigé de la prématurité était plus élevée que celle des nouveau-nés à terme à leur naissance. Cela peut s'expliquer par une expérience visuelle exogène plus longue. Il semble exister un seuil de début de maturation visuelle du grand prématuré. L'angiogenèse des voies rétiniennes et cérébrales semble avoir un rôle important dans la maturation visuelle.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Visual maturation at term equivalent age in very premature infants according to factors influencing its development.

---

**THÈSE :** MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2017

---

**MOTS CLES :** Maturation visuelle, prématurité, acuité visuelle, IRM cérébrale, vascularisation rétinienne, rétinopathie de la prématurité.

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---