B. DESNOUS
Service de Pédiatrie
Hôpital de la Timone,
MARSEILLE.

Troubles du neurodéveloppement liés à la prématurité

Le neurodéveloppement est un processus long, continu, débutant dès la vie fœtale reposant sur une multitude de mécanismes à l'échelle moléculaire et cellulaire, interagissant étroitement entre eux [1, 2]. En postnatal, le neurodéveloppement est très fortement influencé par les perceptions sensorielles, les expériences vécues et les interactions sociales que le nourrisson établit avec son environnement [3]. Ce développement cérébral au cours des premières années de vie soutient l'acquisition de nombreuses compétences essentielles, permettant au nourrisson d'apprendre à marcher, parler, compter, lire, socialiser, entre autres. Ainsi, le neurodéveloppement précoce suit une trajectoire jalonnée d'étapes indispensables, marquées par des "points de contrôle" correspondant à des périodes critiques de vulnérabilité [4].

La prématurité illustre de façon emblématique cette vulnérabilité, elle constitue une agression développementale majeure, exposant un cerveau immature à un environnement extra-utérin inadapté et perturbant précocement le développement cérébral. Au-delà de cette inadéquation environnementale, la prématurité est également responsable de lésions cérébrales (telles que les lésions de la substance blanche ou les hémorragies intraventriculaires) et de multiples complications d'ordres respiratoire, cardiaque, métabolique, infectieux ou digestif. Le degré de prématurité, le poids de naissance et les complications néonatales associées sont les principaux facteurs de risque de troubles du neurodéveloppement en contexte de prématurité [5].

Ces altérations précoces du développement cérébral entraînent une déviation de la trajectoire neurodéveloppementale, pouvant aboutir à l'émergence de troubles du neurodéveloppement affectant la motricité, le langage, les fonctions cognitives, la mémoire, et compromettant les premiers apprentissages de l'enfant. La prématurité induit ainsi un continuum de retard qui s'étend à l'ensemble des sphères du neurodéveloppement.

Trajectoire neurodéveloppementale des prématurés

Au cours des 15 dernières années, les progrès majeurs réalisés dans la prise en soins des nouveau-nés prématurés ont profondément modifié leur pronostic neurodéveloppemental. L'optimisation des soins périnataux – corticothérapie prénatale, administration de sulfate de magnésium, amélioration de la prise en charge respiratoire, infectieuse et nutritionnelle – a permis d'augmenter la survie des grands prématurés tout en réduisant la fréquence des atteintes cérébrales majeures.

L'évolution de l'incidence des lésions de la substance blanche illustre particulièrement ces avancées. Comparant deux cohortes successives de nouveau-nés prématurés, une diminution du volume et de l'incidence des lésions a été observée, accompagnée d'une modification de leur distribution anatomique, avec un déplacement des lésions d'une localisation centrale vers une localisation plus postérieure [6]. Cette évolution est associée à une diminution des formes sévères de paralysie cérébrale et à l'émergence de profils de troubles du neurodéveloppement plus modérés. Ainsi, les atteintes motrices graves ont reculé, les troubles cognitifs, langagiers, comportementaux et émotionnels restent fréquents et peuvent altérer durablement les apprentissages et la qualité de vie. L'enjeu actuel est d'aller au-delà de la survie sans handicap majeur, en optimisant la trajectoire neurodéveloppementale par des stratégies de neuroprotection, de suivi précoce et d'intervention ciblée.

Chez les nouveau-nés et nourrissons prématurés, la déviation de la trajectoire neurodéveloppementale s'observe dès les premiers mois de vie par une atteinte du développement neuromoteur global, marquée notamment par un retard dans l'acquisition du déplacement quadrupède et de la marche autonome. Des difficultés de motricité fine sont également fréquemment rapportées. Ces enfants présentent un risque trois fois plus élevé de retard de langage, affectant principalement le versant expressif [7, 8]. Par ailleurs, près de la moitié d'entre eux développent des troubles des fonctions exécutives, avec un risque multiplié par trois de trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Le risque de troubles du spectre de l'autisme est également doublé, et la fréquence des comorbidités psychiatriques, telles que la dépression et l'anxiété, est significativement accrue [7, 8].

Au-delà de ses conséquences immédiates, la prématurité constitue un facteur de risque majeur de vulnérabilités sociale, économique et psychologique à l'âge adulte. Les anciens prématurés présentent une diminution de l'accès aux études supérieures, un taux d'emploi

Mises au point interactives – Troubles du neurodéveloppement

plus faible, des revenus moindres, ainsi que des difficultés interrelationnelles et affectives [9-12]. Sur le plan de la santé mentale, l'incidence accrue des troubles anxieux contribue à altérer durablement leur qualité de vie. Cette vulnérabilité cumulative, à la fois sociale, économique et émotionnelle, souligne que la prématurité impose une trajectoire de vie globalement plus fragile.

Face à ce constat, le défi est aujourd'hui d'améliorer, non seulement la survie des nouveau-nés prématurés, mais également leur état de santé global et leur qualité de vie future. Cela implique d'agir précocement pour soutenir les enfants les plus vulnérables et de poursuivre cet accompagnement tout au long de la vie afin de favoriser leur pleine inclusion sociale et leur bien-être à l'âge adulte.

Impact de la prématurité sur les apprentissages précoces

Les apprentissages démarrent dès la vie fœtale grâce à l'organisation du cerveau en réseaux dédiés à des apprentissages spécifiques. Le cerveau du nouveau-né a une organisation anatomique et fonctionnelle dès la naissance, comparable à celle des adultes [13,14]. Cela permet au nouveau-né et nourrisson de faire ses premières hypothèses sur le monde. Le développement de ces réseaux et leur fonctionnalité vont se moduler en fonction de l'environnement post-natal. Le nourrisson s'appuie sur des connaissances noyaux (*core knowledge*) [15] concernant les objets, les agents, le nombre, l'espace, le temps qui reposent sur des circuits précis, similaires à ceux de l'adulte. À partir de ces connaissances noyaux, il va apprendre les régularités du monde *via* l'apprentissage statistique [16]. En effet, le nourrisson a des modèles internes qu'il va projeter sur le monde extérieur, il va élaborer des prédictions et l'environnement va lui renvoyer un signal d'erreur qui va permettre au nouveau-né d'ajuster son modèle interne, de le faire évoluer [16]. Le nourrisson réalise donc des analyses statistiques couplées à un apprentissage explicite basé sur son interaction avec l'adulte qu'il identifie comme un enseignant [17, 18]. Le cerveau du bébé a une architecture anatomique et fonctionnelle, établie très précocement. La maturation des aires corticales se fait à un rythme différent, les aires sensorimotrices maturent plus tôt que les aires associatives qui se développent jusqu'à la fin de l'adolescence, début de l'âge adulte [19].

1. Les apprentissages moteurs

En IRM fonctionnelle, les cartes corticales sensorimotrices du nouveau-né prématuré sont comparables à celles de l'adulte [20]. La représentation des différentes parties du corps est déjà observée au cours du dernier trimestre de grossesse [1, 21]. Cette spécialisation existe très tôt mais est encore incomplète, elle va se raffiner au cours du développement. L'établissement de ces cartes corticales est en lien avec un certain nombre de facteurs génétiques de spécification, mais également avec des facteurs liés à l'environnement. Une équipe japonaise a ainsi modélisé l'intégration sensorimotrice néocorticale des mouvements d'un fœtus *in utero* et d'un nouveau-né prématuré dans sa couveuse [22]. Ils ont montré que la mise en place des cartes corticales du système sensorimoteur est relativement altérée chez le nouveau-né prématuré comparé au fœtus *in utero*. Le nouveau-né prématuré n'a pas le même répertoire de mouvements, la même proprioception, que le fœtus *in utero* et l'intégration de ces mouvements est altérée. Ce travail souligne l'importance des facteurs environnementaux dans la modulation du neurodéveloppement précoce et de la spécialisation fonctionnelle. Une rééducation précoce par la stimulation neuromotrice apparaît primordiale, la motricité libre va permettre d'enrichir le répertoire d'expériences du nourrisson et de renforcer son intégration sensorielle.

Les travaux de l'équipe de Murray [23] utilisant l'électro-encéphalographie ont montré que les nouveau-nés prématurés avaient une intégration corticale altérée de la stimulation tactile par rapport à un nouveau-né à terme. Ils ont également observé que ces réponses vont être modulées par les expériences tactiles postnatales positives (massage, peau à peau) avec une récupération d'une réponse corticale proche de la norme. À l'opposé, en contexte d'expérience négative (piqûre, intervention douloureuse), l'altération de la réponse corticale sera plus importante. L'apprentissage cortical précoce du nouveau-né repose sur ses premières expériences sensorielles et motrices. Ces expériences constituent les bases des premiers apprentissages neuromoteurs, essentiels à l'organisation des cartes corticales. L'enrichissement de la sensorialité, notamment par la promotion du peau-à-peau et du massage parental du nouveau-né et nourrisson, représente un levier déterminant pour soutenir la plasticité cérébrale et optimiser le développement neuromoteur.

2. Les apprentissages du langage

Un mécanisme comparable est observé dans l'apprentissage du langage. L'apprentissage statistique, défini comme la capacité à extraire des régularités au sein d'un flux d'informations, constitue un processus clé de l'acquisition langagière. L'équipe de Gislaine Dehaene a exposé des nourrissons pendant leur sommeil à un stimulus auditif constitué d'un flux de syllabes [24]. Deux conditions étaient comparées : un flux aléatoire sans structure, et un flux structuré où certaines combinaisons de syllabes formaient des mots artificiels avec des probabilités de transition élevées à l'intérieur des mots et faibles entre les mots. Pendant l'exposition, l'activité cérébrale était enregistrée à l'aide d'un EEG haute densité. L'analyse fréquentielle de l'EEG a permis de détecter une synchronisation cérébrale aux fréquences correspondant aux syllabes et aux mots. Dès la naissance, les

nouveau-nés sont donc capables de détecter les régularités statistiques de la parole, d'analyser les probabilités de transition entre les syllabes afin de segmenter la parole continue en unités linguistiques significatives et d'extraire des mots, illustrant ainsi une compétence cognitive précoce fondamentale pour l'acquisition ultérieure du langage.

Ce codage cérébral précoce des sons de la parole est une première étape essentielle dans l'apprentissage de la langue maternelle. La naissance prématurée est susceptible de perturber très précocement ce mécanisme d'apprentissage. Afin d'étudier cette question, une étude a comparé l'encodage cérébral des sons de la parole chez vingt nourrissons nés prématurément modérés et vingt nouveau-nés à terme. Les résultats ont révélé une altération spécifique du traitement des voyelles chez les prématurés modérés [25]. Cette vulnérabilité sélective dans l'encodage des voyelles pourrait constituer un biomarqueur précoce des troubles du langage chez les enfants nés prématurément.

Dans le prolongement de ces observations, la même équipe a exploré les capacités d'apprentissage linguistique, à travers l'acquisition de nouvelles associations lexicales. À cette fin, une tâche d'apprentissage associatif impliquant des paires minimales a été proposée à des enfants prématurés modérés âgés de 18 mois (26). Cette tâche comportait une phase d'habituation suivie d'une phase de test, où l'enfant devait associer des mots nouveaux à des objets visuellement distincts. Les résultats montrent que les enfants prématurés modérés présentent des performances significativement inférieures à celles des enfants nés à terme, en particulier pour la reconnaissance des nouvelles associations, indiquant une moindre sensibilité aux variations phonologiques fines. Ces données soulignent l'importance de renforcer précocement les associations entre les mots et les objets dans l'environnement quotidien de l'enfant, en impliquant activement les parents dans ce processus. L'impact majeur de l'affect sur les premiers apprentissages suggère que des interactions émotionnellement enrichies pourraient favoriser l'acquisition du langage et soutenir le développement lexical.

Suivi neurodéveloppemental et interventions précoces

Face au risque accru de troubles du neurodéveloppement chez les enfants prématurés, l'intégration systématique des nouveau-nés et nourrissons dans des réseaux de suivi en périnatalité constitue une priorité. Ce suivi structuré permet d'optimiser le dépistage précoce des déviations de trajectoire neurodéveloppementale, et d'initier rapidement des interventions précoces personnalisées et adaptées aux besoins spécifiques de chaque enfant et de sa famille.

Un élément essentiel de la réussite de ces interventions repose sur l'implication active des parents au sein du processus thérapeutique. Ceux-ci ne doivent pas être de simples observateurs, mais des acteurs pleinement investis dans le suivi et les programmes d'accompagnement précoce. La guidance parentale, le soutien affectif et pédagogique, ainsi que la prise en compte de la santé mentale parentale sont indispensables pour créer un environnement favorable au développement optimal du nourrisson. Parallèlement, l'impact de l'environnement social et économique sur la trajectoire développementale doit être reconnu et intégré dans les stratégies globales de soutien familial.

Ainsi, l'accompagnement global du nourrisson prématuré repose sur une double approche : des interventions spécifiques auprès de l'enfant et un travail étroit avec les parents, dans une perspective holistique visant à renforcer les facteurs de résilience et à atténuer les vulnérabilités précoces.

Conclusion

La prématurité expose le cerveau en développement à des perturbations majeures, entraînant une vulnérabilité accrue aux troubles du neurodéveloppement. Malgré les progrès médicaux ayant réduit les atteintes motrices sévères, les troubles cognitifs, langagiers et comportementaux demeurent fréquents et impactent durablement la qualité de vie.

Face à ces enjeux, l'intégration précoce des enfants prématurés dans des réseaux de suivi spécialisés, la détection rapide des déviations de trajectoire et l'implication active des parents constituent des leviers essentiels pour optimiser le développement.

Agir précocement et de manière globale est aujourd'hui indispensable pour renforcer les compétences émergentes, atténuer les vulnérabilités et soutenir pleinement le potentiel de chaque enfant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kostovic I, Sedmak G, Vuksic M *et al.* The relevance of human fetal subplate zone for developmental neuropathology of neuronal migration disorders and cortical dysplasia. *CNS Neurosci Ther*, 2015;21:74-82.
2. Ouyang M, Dubois J, Yu Q *et al.* Delineation of early brain development from fetuses to infants with diffusion MRI and beyond. *Neuroimage*, 2019; 185:836-50.
3. Dehaene S. Apprendre ! Les talents du cerveau, le défi des machines. Odile Jacob, 2018.
4. Cossart R, Garel S. Step by step: cells with multiple functions in cortical circuit assembly. *Nat Rev Neurosci*, 2022; 23:395-410.
5. Cheong J, Cameron KLI, Thompson D *et al.* Impact of moderate and late preterm birth on neurodevelopment, brain development and respiratory health at school age: protocol for a longitudinal cohort study (LaPrem study). *BMJ Open*, 2021;11:e044491.

Mises au point interactives – Troubles du neurodéveloppement

6. Selvanathan T, Guo T, Ufkes S *et al.* Change in volumes and location of preterm white matter injury over a period of 15 years. *J Pediatr*, 2024;272:114090.
7. Cheong JLY, Olsen JE, Lee KJ *et al.* Temporal trends in neurodevelopmental outcomes to 2 years after extremely preterm birth. *JAMA Pediatr*, 2021;175:1035-1042.
8. Johnson S, Evans TA, Draper ES *et al.* Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015;100:F301-308.
9. Ahmed AM, Pullenayegum E, McDonald SD *et al.* Association between preterm birth and economic and educational outcomes in adulthood: A population-based matched cohort study. *PLoS One*, 2024;19:e0311895.
10. Allen MC, Cristofalo E, Kim C. Preterm birth: Transition to adulthood. *Dev Disabil Res Rev*, 2010;16:323-335.
11. Bolbocean C, van der Pal S, van Buuren S *et al.* Health-related quality-of-life outcomes of very preterm or very low birth weight adults: evidence from an individual participant data meta-analysis. *Pharmacoeconomics*, 2023;41:93-105.
12. Moody GL, Horwood J, Harris SL *et al.* Mental health outcomes of a national cohort of adults born with very low birthweight. *J Clin Med*, 2024;13.
13. Deen B, Richardson H, Dilks DD *et al.* Organization of high-level visual cortex in human infants. *Nat Commun*, 2017;8:13995.
14. Rajimehr R, Young JC, Tootell RB. An anterior temporal face patch in human cortex, predicted by macaque maps. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009;106:1995-2000.
15. Alison Gopnik ANM, Patricia K Kuhl. The Scientist in the Crib: minds, brains and how children learn. *Harper Collins*, 2001.
16. Xu F, Garcia V. Intuitive statistics by 8-month-old infants. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008;105:5012-5015.
17. Egyed K, Kiraly I, Gergely G. Communicating shared knowledge in infancy. *Psychol Sci*, 2013;24:1348-1353.
18. Romeo RR, Leonard JA, Robinson ST *et al.* Beyond the 30-million-word gap: children's conversational exposure is associated with language-related brain function. *Psychol Sci*, 2018;29:700-710.
19. Dehaene-Lambertz G, Spelke ES. The infancy of the human brain. *Neuron*, 2015;88:93-109.
20. Doria V, Beckmann CF, Arichi T *et al.* Emergence of resting state networks in the preterm human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010;107:20015-20020.
21. Dall'Orso S, Steinweg J, Allievi AG *et al.* Somatotopic *mapping* of the developing sensorimotor cortex in the preterm human brain. *Cereb Cortex*, 2018;28:2507-2515.
22. Yamada Y, Kanazawa H, Iwasaki S *et al.* An embodied brain model of the human foetus. *Sci Rep*, 2016;6:27893.
23. Maitre NL, Key AP, Chorna OD *et al.* The dual nature of early-life experience on somatosensory processing in the human infant brain. *Curr Biol*, 2017;27:1048-1054.
24. Flo A, Benjamin L, Palu M *et al.* Sleeping neonates track transitional probabilities in speech but only retain the first syllable of words. *Sci Rep*, 2022;12:4391.
25. Francois C, Rodriguez-Fornells A, Teixido M *et al.* Attenuated brain responses to speech sounds in moderate preterm infants at term age. *Dev Sci*, 2021;24:e12990.
26. Francois C, Rodriguez-Fornells A, Cerda-Company X *et al.* Impact of late to moderate preterm birth on minimal pair word-learning. *Child Dev*, 2025;96:203-216.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.