

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle
Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

PROPOSITION DE SUJET DE THESE

SIGLE ET NOM DU LABORATOIRE : CRESS

NOM DE L'EQUIPE : EPOPE

DIRECTEUR DE THESE : PY ANCEL

ADRESSE : EQUIPE EPOPE, CRESS – 123 BOULEVARD DE PORT-ROYAL 75014 PARIS

**TITRE DE LA THESE : DEVENIR DEVELOPPEMENTAL, SANTE, PRISE EN CHARGE ET SOCIALIZATION DES ENFANTS PREMATURES
NES ENTRE 32 ET 36 SEMAINES D'AMENORRHEE**

CO-ENCADRANT EVENTUEL : MA CHARLES

EQUIPE DU CO-ENCADRANT : EQUIPE EAROH

LABORATOIRE : CRESS

PRESENTATION DU SUJET

Contexte

La prématurité est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme la survenue d'une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (SA). On distingue habituellement la prématurité tardive (naissances entre 34 et 36 SA révolues), la prématurité modérée (32 à 33 SA), la grande prématurité (28 à 31 SA) et l'extrême prématurité (<28 SA). Parmi les enfants nés à terme, on distingue les enfants 'à terme précoce (early term)' (37-38 SA) des enfants nés à terme (full term)' 39 - 41 SA.

En France, l'Enquête Nationale Périnatale de 2021 relevait que le taux de prématurité (âge gestationnel à la naissance inférieur à 37 SA (mort-nés et naissances vivantes)) est stable à 7,0% répartis en 4,8% entre 34 et 36 SA, 1,1% entre 32 et 33 SA et 1,2% avant 32 SA. En Europe, le taux de prématurité avant 37 SA en 2019 variait de 5.3% à 11.3% avec une médiane à 6.9% (France 6.9%) (Cinelli et al, Euro-peristat).

Que sait-on du pronostic des enfants prématurés modérés et tardifs ?

Les problèmes de santé et troubles du développement sont fréquents chez les enfants nés très prématurément (<32 semaines d'aménorrhée (SA) révolues) comme en attestent les études récentes (Pierrat et al, Cheong et al). Si les enfants grands prématurés ont un risque élevé de séquelles et posent des problèmes spécifiques de prise en charge, les conséquences d'une prématurité modérée (32-33 SA) et tardive (34-36 SA) ne doivent pas être minimisées. Paradoxalement, peu de données épidémiologiques existent sur la prise en charge et la morbidité dans cette tranche d'âge gestationnel.

Ecole Doctorale 393
Centre Biomédical des Cordeliers
15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris
<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
ÉPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

Des données maintenant un peu anciennes montrent que la mortalité néonatale demeure élevée après 30 SA, au moins 4 à 6 fois plus élevée à 32-36 que chez les enfants nés à terme. On estime que la prématurité modérée et tardive serait responsable de 5 à 10% des décès en période néonatale (Marret et al, Teune et al).

Sur le plan neuro-développemental, Les données des registres montrent que la prévalence des paralysies cérébrales restait 7 fois plus élevée à 32-36 SA qu'à terme (1 p. 1 000) (Himmelmann et al.) Ces enfants représentent 20% des enfants atteints d'une paralysie cérébrale, soit à peine moins que les grands prématurés. Ces études rapportent aussi un excès de retards intellectuels associées à la prématurité modérée et tardive. Le risque de retard mental est doublé pour les enfants de 31-33 SA et multiplié par 1,6 pour les enfants de 34-36 SA par rapport aux enfants nés à terme (Moster et al, Lindström et al, Petrini et al).

Parmi les répercussions de la prématurité autres que neurosensorielles, on retrouve une fréquence plus élevée des symptômes respiratoires dans l'enfance : infections respiratoires, asthme, anomalies des EFR notamment (Vrijlandt et al, Jaakkola et al).

Prise en charge des enfants prématurés

À la sortie de l'hôpital, les enfants grands ou extrêmement prématurés rentrent, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), dans le cadre des enfants dits « vulnérables », à risque élevé de troubles du neurodéveloppement (ref HAS). Leur suivi et celui de leurs familles est organisé grâce à des réseaux de suivi des enfants vulnérables (RSEV), coordonnés à l'échelle nationale au sein de la Fédération Française des Réseaux de Santé en Périnatalité (FFRSP). Les RSEV jouent un rôle essentiel dans l'identification et la prise en charge des difficultés de santé et de développement qui peuvent apparaître après la sortie d'hospitalisation néonatale. Ils ont pour objectif non seulement d'évaluer la santé et le développement des enfants, mais aussi d'informer, guider, et soutenir les familles. Le suivi organisé au sein des RSEV a aussi pour objectif de permettre des soins opportuns et coordonnés, de faciliter l'accès aux interventions précoces qui, à leur tour, peuvent améliorer le développement psychomoteur dans la petite enfance, éventuellement les résultats cognitifs à long terme, et le bien-être des parents. Contrairement à ce qui est organisé avant 32 SA, les enfants prématurés modérés ou tardifs ne rentrent pas dans ces réseaux de suivis.

Questions posées

Le bilan de la littérature fait apparaître plusieurs éléments importants concernant la prématurité modérée ou tardive. Premièrement, le pronostic s'améliore avec l'élévation de l'âge gestationnel, témoignant de l'importance du degré de maturation de l'enfant à la naissance. Il est donc indispensable de regarder le devenir de ces enfants de manière très précise et ne pas considérer cette population comme parfaitement homogène. Deuxièmement, ce pronostic reste moins bon que celui d'un enfant né à terme. Troisièmement, l'impact de la prématurité modérée et tardive est important car ces naissances sont nombreuses. Quatrièmement, peu de données récentes sont disponibles, en particulier sur certains indicateurs du développement, de la santé ou de l'intégration sociale des enfants. Par conséquent, les questions concernant ces populations de naissances demeurent d'actualité.

Dans ce contexte les objectifs de la thèse sont :

1. Analyser le devenir développemental et en santé à 10 ans des enfants nés entre 32 et 36 SA par une approche outcome-wide en comparaison aux enfants nés à terme ;
2. Analyser l'intégration des enfants nés entre 32 et 36 SA à 10 ans dans leur environnement en caractérisant leur qualité de vie, sociabilité et implication dans la vie familiale ;
3. Etudier l'adéquation entre les difficultés développementales et en santé de cette population d'enfants prématurés et les prises en charge effectives aux différents âges de la vie

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers

15, rue de l'École de Médecine 75006 Paris

<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle
Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

Sources de données

Le projet associera deux grandes études de cohortes contemporaines et complémentaires dans le recrutement. Les cohortes Epipage 2 et Elfe, lancées en France en 2011, ont pour objectif commun de comprendre comment les conditions périnatales, l'environnement dans ses différentes dimensions affectent, de la période intra utérine à l'adolescence, le développement, la santé et la socialisation des enfants

EPIPAGE 2 (Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels) est une étude de cohorte prospective nationale consacrée à la prématurité. Elle a pour objectif l'étude du pronostic des enfants grands (22-31 semaine d'aménorrhée (SA)) et modérément prématurés (32-34 SA) nés en France en 2011 au regard des évolutions de la prise en charge ces dernières années. Au total, 7 804 naissances (mort-nés et naissances vivantes) et interruptions médicales de grossesse ont été incluses en 2011. Sur les 5567 enfants nés vivants (1206 enfants à 32-34 SA), 4467 (1193 à 32-34 SA) sont sortis vivants des services de néonatalogie, 4290 ont été inclus dans le suivi. Les enfants ont été suivis à 2 ans (3600 suivis, dont 885 à 32-34 SA), 5 ans ½ (3083 suivis à 5 ans ½, dont 764 à 32-34 SA) et 10 ans (Lorthe et al).

A deux ans, les données ont été collectées par auto-questionnaires, l'un auprès des parents, l'autre auprès du médecin traitant. L'auto-questionnaire parental a permis d'évaluer le développement des enfants à partir d'échelles standardisées et validées (Ages and Stages Questionnaire (ASQ)) et test Mac Arthur pour le langage et M-Chat. L'auto-questionnaire médical a permis d'identifier les enfants porteurs de déficiences motrices (paralysie cérébrale), sensorielles (surdité, cécité), ainsi que les problèmes de santé présentés par ces enfants, en particulier respiratoires (Asthme, ...).

A 5 ans ½, les enfants ont bénéficié d'un bilan complet de l'état de santé incluant un examen médical et une évaluation neuro-psychologique organisés pour les besoins de l'étude.

A 10 ½ ans, une étape de suivi totalement mutualisée entre EPIPAGE 2 et Elfe, le suivi a compris une enquête téléphonique et une visite à domicile effectuée par un enquêteur formé. L'examen physique comprenait des mesures anthropométriques, de la pression artérielle, une spirométrie (sur un sous-groupe d'enfants), un comptage des grains de beauté, des tests de la condition physique et des capacités motrices. Des tests cognitifs ont également été réalisés (test des matrices (version WISC V)), Test Peabody, tests des puzzles (version WISC V) ; un test de lecture.

On disposait également à chaque âge des éléments relatifs à la scolarisation (lieu, classe, aide à l'école), ainsi qu'aux parcours de soins et prises en charge spécialisées (psychologues, psychiatres, orthophonistes, kinésithérapie, ...) ou en centres spécialisés.

Elfe (Etude longitudinale française depuis l'enfance) est la première cohorte nationale d'enfants (Charles et al). Elle a débuté en 2011 de façon simultanée à la cohorte EPIPAGE 2 et a inclus à leur naissance 18 329 enfants nés après 33 semaines d'aménorrhée dans un échantillon représentatif des maternités de France métropolitaine. Les enfants ont été suivis à différents âges et en particulier comme pour Epipage2 à 2 ans, 5 ans ½ et 10 ans ½. L'étape de suivi à 10 ½ ans a été entièrement mutualisée pour les enfants Elfe et EPIPAGE 2. A deux ans, le suivi a consisté en un questionnaire parental (téléphonique) incluant les tests de Mac Arthur et M-Chat et un examen par le médecin traitant permettant d'évaluer le développement, les déficits sensoriels et les autres problèmes de santé. A 5 ½ ans, le suivi consistait essentiellement en un questionnaire parental mais un sous-groupe des enfants Elfe a participé à l'examen neuropsychologique organisé pour la cohorte EPIPAGE 2. Chaque questionnaire parental incluait comme pour Epipage2 des questions sur la scolarisation et les recours aux soins.

Ecole Doctorale 393
Centre Biomédical des Cordeliers
15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris
<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle
Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

Méthodes

Dans un premier temps, les enfants suivis seront comparés aux enfants perdus de vue ou ceux dont les parents ont refusé le suivi sur leurs caractéristiques (sexe, petit pour l'âge gestationnel) et celles de leur mère à la naissance (âge, pays de naissance, statut de cohabitation, niveau d'éducation et statut socio-économique des parents).

Les analyses principales compareront les groupes des enfants prématurés modérés et tardifs aux enfants à terme « précoce » 37-38 SA et au terme de référence (39-41 SA).

Pour les objectifs 1 et 2, l'analyse sera centrée sur l'évaluation à 10 ½ commune entre les deux cohortes.

Les prévalences d'enfants non scolarisés ou nécessitant une scolarisation en institution spécialisée seront décrits dans chaque groupe ainsi que les handicaps à l'origine de cette situation.

Ils seront exclus des analyses ultérieures qui se concentreront sur les enfants scolarisés hors institution spécialisée qui ne bénéficient pas d'un suivi médical attentif dans le cadre de la prise en charge d'un handicap majeur.

L'objectif 1 évaluera l'ensemble des problèmes de santé rencontrés par ces enfants avec une approche outcome-wide. Cette approche consiste à analyser de façon simultanée avec une méthodologie commune (en particulier en matière de stratégie d'ajustement) un ensemble de conséquences liées à une exposition (ici la prématurité modérée et tardive) de façon à les appréhender de façon globale et à mieux anticiper l'effet d'interventions potentielles.

Les différents aspects de la santé étudiés seront la croissance de la taille, la maigreur et le surpoids, le stade pubertaire, la pression artérielle, l'asthme, l'eczéma et les allergies alimentaires et respiratoires, la santé digestive, la santé mentale, les troubles du sommeil et les hospitalisations et leurs motifs dans les 4 dernières années ainsi que les résultats des tests cognitifs.

L'objectif 2 se concentrera sur les conséquences de la prématurité pour la socialisation et la vie quotidienne du point de vue des enfants. Il portera différents aspects de leur vie évalués lors du questionnaire posé aux enfants lors de la visite à domicile : classe suivie et aides éventuelles, qualité de vie (questionnaire standardisé VSPA), activités préférées par l'enfant en dehors de l'école, activités extrascolaires pratiquées par l'enfant, participation aux tâches domestiques.

Nous présenterons les résultats pour les cas complets et après imputations multiple pour tenir compte des enfants perdus de vue et des informations manquantes lors du suivi. Ces imputations seront réalisées selon la règle de Rubin.

Si l'objectif principal est d'estimer la fréquence des différents événements en fonction de l'âge gestationnel chez les prématurés modérés et tardifs, les résultats seront également présentés, pour les événements suffisamment fréquents ou analysés en continu, en comparant 4 groupes : prématurés modérés, prématurés tardifs, terme précoce, terme.

Pour l'objectif 3, la prévalence des prises en charge spécialisées à 2 ans, 5 ½ et 10 ½ ans sera comparée entre grands prématurés et prématurés modérés et tardifs et enfants à terme pour un même niveau de difficulté développementale.

Les analyses des différents objectifs seront ajustées sur les principaux facteurs sociodémographiques associés à la fois à la prématurité et à la santé et au mode de vie ultérieur des enfants (niveau d'études, catégorie socioprofessionnelle, situation familiale, lieu de naissance des parents, vie en couple, nb de frères et sœurs)

Puissance de l'étude/nombre de sujets

Le Tableau 1 ci-dessous indique le nombre d'enfants en fonction de l'âge gestationnel à la naissance inclus aux différentes étapes de suivis pour lesquels des informations sont disponibles dans Elfe et EPIPAGE 2. Au total, nous aurons à l'âge de 10

Ecole Doctorale 393
Centre Biomédical des Cordeliers
15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris
<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

ans ½, 351 enfants prématurés modérés, 682 enfants prématurés tardifs, 1866 enfants nés à un « terme précoce » (37-38 SA).

Tableau 1. Répartitions des enfants suivis en fonction de l'âge gestationnel (Epipage+Elfe) pour les âges gestationnels communs

	Enfants éligibles pour le suivi	2 ans	5 ans ½	10 ans
29-31 SA	1982	1727	1397	966
32 SA	266	219	175	136
33 SA	435	339	270	215
34 SA	739	565	441	342
35 SA	242	155	115	111
36 SA	497	341	253	229
37 SA	1137	799	612	554
38 SA	2593	1792	1559	1312
≥ 39 SA	13221	9969	8396	7206

Ce tableau montre qu'avec les effectifs d'enfants prématurés modérés (N=351) nous aurons la puissance pour montrer une augmentation du risque de 50% de pathologies dont la fréquence de base est de 10% chez les enfants nés à terme précoce ou à terme, au risque d'erreur alpha de 5%. La puissance sera de 90% pour une augmentation de 50% du risque chez des enfants prématurés tardifs par rapport aux enfants nés à terme (précoce).

Références

- Charles MA, Thierry X, Lanoe JL, Bois C, Dufourg MN, Popa R, Cheminat M, Zaros C, Geay B, "Cohort Profile: The French National cohort of children ELFE: birth to 5 years", International Journal of Epidemiology, 2020; 49 : 368-9.
- Cheong JLY, Anderson PJ, Burnett AC, et al. Changing Neurodevelopment at 8 Years in Children Born Extremely Preterm Since the 1990s. Pediatrics. Jun 2017;139(6)doi:10.1542/peds.2016-4086
- Cinelli Hélène NL, Le Ray Camille. Enquête nationale périnatale 2021. Les naissances, le suivi à deux mois, et les établissements: Situation et évolution depuis 2016. 2021.
- Euro-Peristat project. European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe from 2015 to 2019 2022.
- Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique, troubles du neurodéveloppement: Repérage et orientation des enfants à risque. Paris: Haute Autorité de Santé (HAS); 2020. https://www.has-santefr/upload/docs/application/pdf/2020-03/fs_tnd_synthese_v2pdf.2020
- Himmelman K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998. Acta Paediatr 2005 ; 94 : 287-294.
- J. J. K. Jaakkola, P. Ahmed, A. Ieromnimon, P. Goepfert, E. Laiou, R. Quansah, et M. S. Jaakkola, « Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis », J. Allergy Clin. Immunol., vol. 118, no 4, p. 823-830, oct. 2006.
- K. Lindström, B. Winblad, B. Haglund, et A. Hjern, « Preterm infants as young adults: a Swedish national cohort study », Pediatrics, vol. 120, no 1, p. 70-77, juill. 2007.
- Lorthe E, Benhammou V, Marchand-Martin L, et al. Cohort Profile: the Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels-2 (EPIPAGE-2) preterm birth cohort. Int J Epidemiol. Nov 10 2021;50(5):1428-1429m. doi:10.1093/ije/dyaa282
- S. Marret, P.-Y. Ancel, L. Marpeau, L. Marchand, V. Pierrat, B. Larroque, L. Foix-L'Hélias, G. Thiriez, J. Fresson, C. Alberge, J.-C. Rozé, J. Matis, G. Bréart, M. Kaminski, et Epipage Study Group, « Neonatal and 5-year outcomes after birth at 30-34 weeks of gestation », Obstet. Gynecol., vol. 110, no 1, p. 72-80, juill. 2007.

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers

15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris

<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

-D. Moster, R. T. Lie, et T. Markestad, « Long-term medical and social consequences of preterm birth », N. Engl. J. Med., vol. 359, no 3, p. 262-273, juill. 2008.

-J. R. Petrini, T. Dias, M. C. McCormick, M. L. Massolo, N. S. Green, et G. J. Escobar, « Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants », J. Pediatr., vol. 154, no 2, p. 169-176, févr. 2009.

-Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S, et al. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. Bmj. Apr 28 2021;373:n741. doi:10.1136/bmj.n741

-M. J. Teune, S. Bakhuizen, C. Gyamfi Bannerman, B. C. Opmeer, A. H. van Kaam, A. G. van Wassenaer, J. M. Morris, et B. W. J. Mol, « A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm », Am. J. Obstet. Gynecol., vol. 205, no 4, p. 374.e1-9, oct. 2011.

-E. J. L. E. Vrijlandt, J. M. Kerstjens, E. J. Duiverman, A. F. Bos, et S. A. Reijneveld, « Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term », Am. J. Respir. Crit. Care Med., vol. 187, no 11, p. 1234-1240, juin 2013.

Calendrier prévisionnel et articles prévus

Semestre 1 : bibliographie, description de l'échantillon d'étude à 10 ans en fonction de l'âge gestationnel, comparaison des sujets inclus et perdus de vue, sélection et harmonisation des variables des cohortes Elfe et Epipage2 en maternité, 2 ans, 5 ans nécessaires aux analyses

Semestre 2 : analyses pour les objectifs 1 et 2

Semestre 3 : rédaction du **premier article sur la santé des enfants prématurés modérés et tardifs scolarisés à 10 ans** en comparaison avec les enfants nés à terme, début des analyses pour l'objectif 3

Semestre 4 : rédaction de **l'article 2 sur la qualité de vie des enfants prématurés modérés et tardifs scolarisés à 10 ans** en comparaison avec les enfants nés à terme, poursuite des analyses pour l'objectif 3

Semestre 5 : rédaction de **l'article 3 sur la prise en charge des difficultés développementales des enfants prématurés modérés et tardifs** et réponses aux reviewers pour les articles 1 et 2

Semestre 6 : rédaction de la thèse

PREREQUIS, FORMATION :

MASTER 2 EN EPIDEMIOLOGIE

CONTACT POUR CE SUJET : PIERRE-YVES ANCEL

EMAIL : PIERRE-YVES.ANCEL@INSERM.FR

TELEPHONE :

SPECIALITE DE LA THESE

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Santé publique - Epidémiologie | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Santé publique - Epidémiologie clinique | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Epidémiologie sociale | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Epidémiologie génétique | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Biostatistique | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Biomathématiques | <input type="checkbox"/> |

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers

15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris

<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

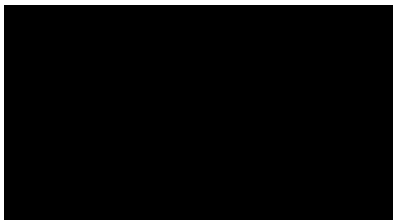
ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

- | | |
|---|--------------------------|
| Santé publique - Biostatistique et Biomathématiques | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Informatique médicale | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Imagerie biomédicale | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Bioinformatique | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Recherches sur les services de santé | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Economie de la santé | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Science des données | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique – Prévention et promotion de la santé | <input type="checkbox"/> |

**SIGNATURE DU. DE LA DIRECTEUR.TRICE
DE THESE**



**VISA DU. DE LA DIRECTEUR.TRICE DU
LABORATOIRE
(DEROGATION DE SIGNATURE NON ACCEPTEE)**

AVIS FAVORABLE

