

Neurodevelopmental outcome at 5 years among children born preterm: The EPIPAGE-2 cohort study

Véronique Pierrat, Laetitia Marchand-Martin, Stéphane Marret, Catherine Arnaud, Valérie Benhammou, Gilles Cambonie, Thierry Debillon, Marie-Noëlle Dufourg, Catherine Gire, François Goffinet, Monique Kaminski, Alexandre Lapillonne, Andrei Scott Morgan, Jean-Christophe Rozé, Sabrina Twilhaar, Marie-Aline Charles, Pierre-Yves Ancel, for the EPIPAGE-2 writing group.

BMJ, May 2021

Réseau Naître et Devenir. 14 Décembre 2021

Contexte

- **Les enfants nés prématurément peuvent développer des difficultés dans de nombreux domaines du développement avec des conséquences sur leurs apprentissages, le comportements et des inquiétudes parentales associées ¹⁻²**
- **A l'âge de l'entrée en école primaire, les difficultés neuro développementales sont souvent décrites avec un critère composite associant paralysie cérébrale, déficiences sensorielles et difficultés cognitives ³⁻⁶**
- **Les difficultés associées comme les troubles neuro développementaux de la coordination ou les troubles du comportement sont rarement rapportés chez les enfants décrits sans ou avec des difficultés mineures**

1. Johnson S, Marlow N. *Archives of Disease in Childhood* 2017;102:97–102. 2. Allotey J, Zamora J, Cheong-See F, et al. *BJOG* 2018;125:16–25. 3. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, et al. *N Engl J Med* 2005;352:9–19. 4. Larroque B, Ancel P-Y, Marret S, et al. *The Lancet* 2008;371:813–20. 5. Serenius F, Ewald U, Farooqi A, et al. *JAMA Pediatr* 2016;170:954-963. 6. Cheong JLY, Anderson PJ, Burnett AC, et al. *Pediatrics* 2017;139:e20164086.

Contexte

- Les parents d'enfants nés prématurément décrivent le devenir de leur enfant de façon contrastée ¹

Thèmes positifs: personnalité des enfants, joie de vivre, progrès dans le développement,

Inquiétudes parentales: langage et comportement, santé, croissance et nutrition

1. Jaworski M, Janvier A, Lefebvre F, et al. J of Ped, *The Journal of Pediatrics* 2018;**200**:58-63.

Buts de l'étude

- **Décrire le neuro développement à l'âge de 5 ½ ans en incluant les paralysies cérébrales, les déficiences sensorielles, les difficultés cognitives, mais aussi les troubles neuro développementaux de la coordination ou les troubles du comportement**
- **Décrire l'insertion scolaire et les prises en charge ¹ pour mieux apprécier le retentissement familial et sociétal de la prématurité**
- **Décrire les inquiétudes parentales sur le développement**

1. Brenner M, Kidston C, Hilliard C, *et al.* *Eur J Pediatr* 2018;177:1641–52.

Méthodes

Population

N= 5567 enfants éligibles nés vivants à 22-34 semaines

24-26 semaines: enfants nés extrêmement prématurés (*1 seul survivant à 23 semaines*)

27-31 semaines: enfants nés très grands prématurés

32-34 semaines: enfants nés modérément prématurés

N= 4441 survivants éligibles pour le suivi

504 refus de participation/ 854 perdus de vus

N= 3083 (69%) évalués à 5 ½ ans
(365 (12%) questionnaire postal)

N= 18 329 inclus à la naissance (\geq 33 semaines)

N = 1405 invités à participer à 5 ½ ans (singletons/ 37-41 semaines/ nés entre Sept-Dec 2011)

237 refus de participation/ 8 consentements non conformes

N = 592 évalués à 5 ½ ans

Charles MA, Thierry X, Lanoe J-L, et al.. *Int J Epidemiol* 2020;49:368–369j.



- Avoir une population de référence pour la cohorte EPIPAGE-2
- Pour des raisons financières et d'organisation, l'évaluation à 5 ans ½ n'a pu être proposée qu'à 600 enfants de la cohorte ELFE
- La précision de la mesure pour les différents outils utilisés, en se basant sur les moyennes et déviations standards connues était de

QI total 100: 95%CI (98.8-101.2)

MABC-2: 10 95%CI (9.8-10.2)

SDQ: 10 95%CI (9.6-10.4)

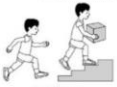




Charles MA, Thierry X, Lanoe J-L, *et al.*. *Int J Epidemiol* 2020;49:368–369j

CLASSIFICATION DES SOUS-TYPES DE PARALYSIE CEREBRALE (PC) - SURVEILLANCE OF CEREBRAL PALSY IN EUROPE -

Toutes les paralysies cérébrales ont en commun des troubles du mouvement et de la posture

PC spastique	Spastique bilatérale (membres atteints des 2 côtés du corps)	Reflexes pathologiques : - Augmentation du reflexe tonique d'étirement - Exagération des réflexes tendineux
	Spastique unilatérale (membre(s) atteint(s) d'un seul côté du corps)	Se traduisant par des troubles du mouvement/de la posture, et s'accompagnant de signes pyramidaux
PC dyskinétique	Dystonique	Mouvements involontaires, incontrôlés, récurrents et parfois stéréotypés, coexistant avec une tonicité musculaire fluctuante.
	Choréo-athétosique	
PC ataxique	Défaut de coordination motrice volontaire tel que le mouvement est effectué avec une force, un rythme ou une précision anormale.	

Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:816–24.

CLASSIFICATION DU NIVEAU DE FONCTION MOTRICE GLOBALE - GROSS MOTOR FUNCTION CLASSIFICATION SYSTEM		
Niveau I	Marche à l'intérieur et à l'extérieur, monte les escaliers sans limitation. Peut courir, sauter, mais avec une limitation de la vitesse et de la coordination.	 GMFCS Level I
Niveau II	Marche à l'intérieur et à l'extérieur, monte un escalier en s'aidant d'une rampe, mais la marche est limitée en terrain accidenté ou incliné, dans la foule. La course et le saut sont limités.	 GMFCS Level II
Niveau III	La marche à l'intérieur et à l'extérieur, en terrain plat est assistée. Monter un escalier est possible en s'aidant d'une rampe. Suivant les fonctions supérieures, il est possible de se déplacer en fauteuil roulant manuel, les longs déplacements à l'extérieur ou en terrain accidenté nécessitent un transport aidé.	 GMFCS Level III
Niveau IV	Les déplacements sont possibles en fauteuil roulant à l'intérieur et à l'extérieur pour les parcours connus.	 GMFCS Level IV
Niveau V	Le maintien de la posture est difficile, toutes les fonctions motrices sont limitées et incomplètement compensées par des aides, les déplacements autonomes en fauteuil roulant sont pratiquement impossibles et ne peuvent se faire qu'en fauteuil électrique.	 GMFCS Level V

Ghassabian A, Sundaram R, Bell E, *et al. Pediatrics* 2016;138:e20154372–e20154372.

Domaine sensoriel

- Vision: Acuité visuelle. ¹ Degré de déficience visuelle ²
- Audition: Entretien avec les parents. Sévérité de la perte auditive/nécessité d'appareillage³

Classification des déficiences

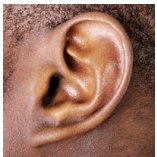
Modérées-Sévères = acuité visuelle binoculaire <3.2/10

Mineures = acuité visuelle binoculaire \geq 3.2/10 - < 5/10



Modérées-Sévères = surdité (> 40 dB) non corrigée ou partiellement corrigée avec un appareillage

Mineures = surdité \leq 40 dB



1. Zanlonghi X, Avital S, Sander MS, *et al.* Comparaison de deux échelles logarithmique d'acuité visuelle de loin pour l'enfant: Rossano et Sander-Zanlonghi. *Journal Français d'orthoptique* 1999; 31: 199-216.

2. Vision impairment and blindness. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment> (accessed 8 Nov 2020).

3. Developmental follow-up of children and young people born preterm. NICE guidelines 2017. <https://www.nice.org.uk/search?q=follow+up> (accessed 8 Nov 2020).

Cognition



Version française de l'échelle Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-
Fourth edition ¹

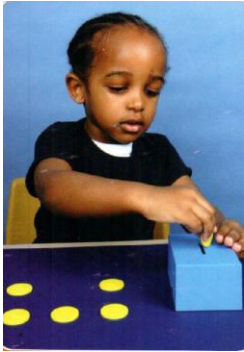
Cinq domaines (compréhension verbale, indices visuo-spatial, raisonnement fluide, mémoire de travail, vitesse de travail)

QI total (FSIQ) qui reflète le niveau global d'intelligence. Seuils de distribution déterminés sur le groupe de référence †

Classification

Déficiência cognitive	QI total (WPPSI-IV)
Severe	QIT <66 (< -3 déviations standard †)
Moderée	QIT 66-78 (-3 to < -2 déviations standard †)
Mineure	QIT 79-92 (-2 to < -1 déviations standard †)
Aucune	QIT 93-119 (-1 to +1 déviations standard †) or ≥ 120 ($\geq +1$ déviation standard †)

1. WPPSI-IV - Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants - 4ème édition. Pearson Clinical & Talent Assessment.
<https://www.pearsonclinical.fr/wppi-iv-echelle-dintelligence-de-wechsler-pour-la-periode-pre-scolaire-et-primaire-quatrieme-edition> (accessed 11 Nov 2020).



Dextérité manuelle



Epreuves de balles

Equilibre

Brown T. Movement Assessment Battery for Children: 2nd Edition (MABC-2). In: Volkmar FR, ed. *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. New York, NY: Springer New York 2013. 1925–39.

Classification des difficultés du neurodéveloppement

Sévère	Au moins une sévère: paralysie cérébrale, sensorielle (visuelle ou auditive), cognitive
Modérée	Au moins une modérée: paralysie cérébrale, sensorielle (visuelle ou auditive), cognitive
Mineure	Au moins une mineure: paralysie cérébrale, sensorielle (visuelle ou auditive), cognitive, difficultés de coordination, du comportement
Aucune	Aucune difficulté dans les domaines explorés

Scolarisation, prises en charge, inquiétudes parentales

- **Scolarisation / type de scolarité**
- **Prises en charge ¹: au moins deux visites, au cours des 12 mois précédents l'examen. Psychologue/psychiatre, orthoptiste, orthophoniste, psychomotricien, ergothérapeute, kinésithérapeute, ou prise en charge dans un centre de rééducation**
- **Inquiétudes parentales: langage, coordination, apprentissages, comportement**

1. Brenner M, Kidston C, Hilliard C, *et al.*. *Eur J Pediatr* 2018;177:1641–52.

Analyse statistique

- Enfants nés prématurément: imputation multiple pour les données manquantes et pourcentages pondérés pour tenir compte des modalités de recrutement
- Enfants nés à terme: pourcentages pondérés pour tenir compte du design de l'étude et du recrutement à 5 ans

Résultats

Paralysie cérébrale et déficiences sensorielles

	24-26 sem n=543	27-31 sem n=2710	32-34 sem n=1187	Trend Pvalue	Groupe de reference né à terme
Paralysie cérébrale					
Total	12.4 (9.1-15.7)	5.9 (4.8-7.1)	2.4 (1.3-3.5)	<.001	0.0 (-)
GMFCS niveau -1	5.7	1.7	1.1	<.001	
GMFCS niveau-2	2.8	2.0	0.8		
GMFCS niveau-3	1.0	0.7	0.1		
GMFCS niveau -4/5	2.9	1.6	0.4		
Déficiência visuelle					
Moderée/sévère	1.8 (0.0-4.1)	1.0 (0.1-1.9)	0.6 (0.0-1.4)	0.13	0.7 (0.0-4.0)
Déficiência auditive					
Moderée/sévère	2.3 (0.7-3.9)	1.0 (0.4-1.6)	0.8 (0.0-1.7)	0.083	0.8 (0.1-2.5)

Difficultés cognitives

	24-26 sem n=543	27-31 sem n=2710	32-34 sem n=1187	Trend Pvalue	Groupe de reference né à terme
QI total *					
Moyenne (DS)	89.6 (16.6)	93.6 (15.7)	97.3 (15.0)	<.001	105.9 (13.6)
Par catégories †					
> 120 (> +1 DS)	2.5	4.1	6.4	<.001	16.9
[93-120[(+1 -1DS)	43.9 (39.2-48.7)	51.7 (49.4-54.0)	57.1 (53.3-60.8)		70.1 (64.6-75.2)
[79-93[(-1 -2 DS)	28.7	27.8	25.8		10.2
[66-79[(-2 -3 DS)	15.2	11.1	8.1		2.2
<66 (<-3 DS)	9.7	5.4	2.6		0.6

* QI total évalué avec Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-fourth edition (WPPSI-IV)

† Seuils de distribution définis à partir du groupe de référence né à terme

Difficultés de comportement / troubles neuro développement de la coordination

	24-26 sem n=543	27-31 sem n=2710	32-34 sem n=1187	Trend Pvalue	Groupe de reference né à terme
Comportement					
Score SDQ ≥ 90 percentile*	12.0 (8.6-15.5)	10.6 (9.3-12.0)	8.2 (6.3-10.2)	0.021	10.4 (6.6-15.3)
Coordination					
M-ABC2 score ≤ 5 percentile*†	18.8 (14.1-23.5)	8.5 (6.9-10.0)	5.0 (3.2.-6.8)	<.001	5.7 (2.8-9.9)

*Seuils de la distribution définis à partir du groupe de reference né à terme

† seuils définis à partir du groupe de reference né à terme chez les enfants sans paralysie cérébrale, difficultés modérées ou sévères, et un QI total > - 2DS

Difficultés globales du neurodéveloppement

	24-26 sem n=543	27-31 sem n=2710	32-34 sem n=1187	Trend Pvalue	Groupe de reference né à terme
Sévère	11.9 (8.6-15.3)	6.7 (5.5-8.0)	3.0 (1.7-4.4)	<.001	1.1 (0.2-3.6)
Modérée	15.8	12.0	8.6		3.9
Mineure	38.5	35.7	33.8		23.7)
Aucune	33.7 (29.2-38.2)	45.5 (43.1-48.0)	54.6 (50.6-58.7)		71.3 (65.3-76.9)

Scolarisation

	24-26 sem n=543	27-31 sem n=2710	32-34 sem n=1187	Trend Pvalue	Groupe de reference né à terme
Scolarisation	99.3 (97.9-100)	99.2 (97-100)	99.7 (97.3-100)	0.05	99.9 (99.2-100)
Type d'école					
Ecole ordinaire sans soutien	72.7 (68.3-77.1)	86.0 (84.1-87.9)	93.3 (91.0-95.6)	<.001	97.3 (93.9-99.1)
Ecole ordinaire avec soutien	24.0	12.6	6.0		2.5
Ecole spécialisée	3.3 (1.5-5.1)	1.3 (0.7-2.0)	0.7 (0.0-1.5)		0.1 (0.0-0.9)
<i>Soutien ou école spécialisée si difficultés</i>					
<i>sévères</i>	84.8	67.5	73.8		12.6
<i>modérées</i>	54.3	31.3	38.4		19.2
<i>mineures</i>	19.9	7.7	10.5		4.5
<i>si absence</i>	3.6	1.4	1.9		0.0

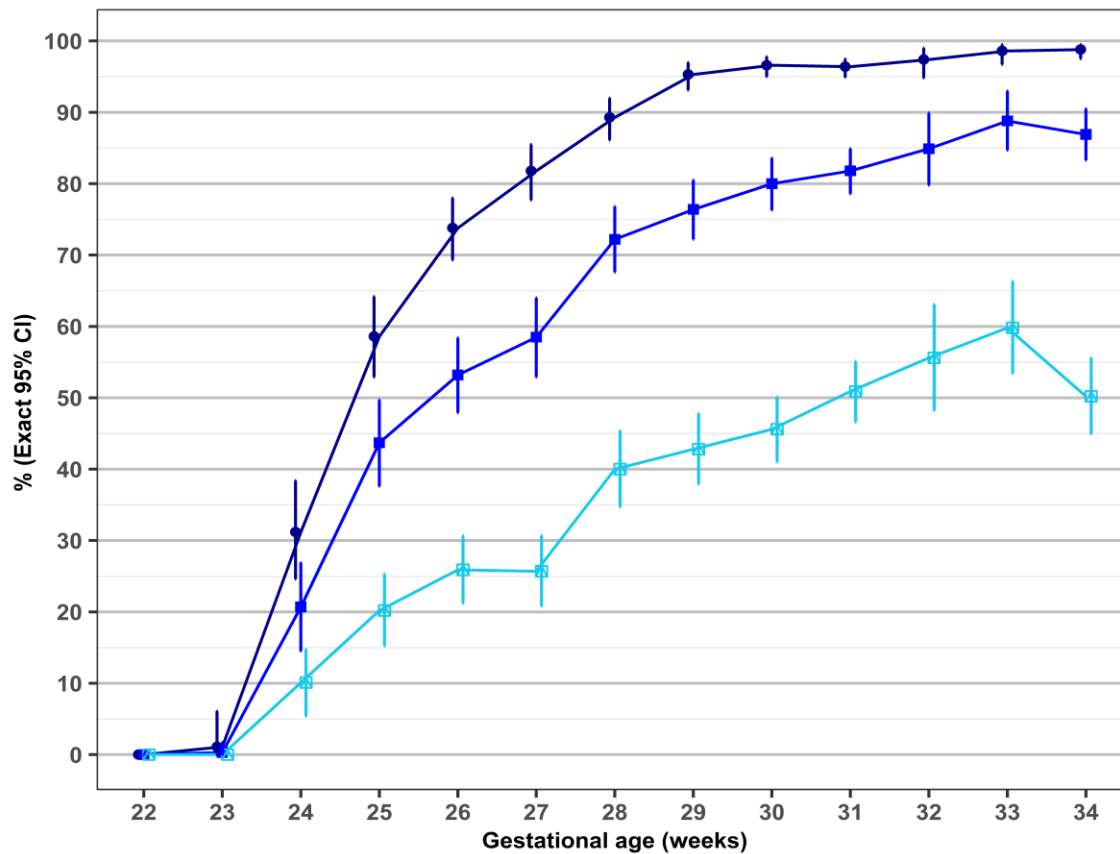
Prises en charge complexes

	24-26 sem n=543	27-31 sem n=2710	32-34 sem n=1187	Trend Pvalue	Groupe de reference né à terme
Prise en charge complexe	51.9 (46.4-57.3)	33.3 (30.3-36.2)	25.6 (21.8-29.4)	<.001	24.7 (19.6-30.4)
Psychologue/ psychiatre	19.9	15.1	11.7	<.001	8.8
Orthoptiste	14.9	9.3	6.3	<.001	4.8
Orthophoniste	34.3	19.4	17.1	<.001	13.9
Psychomotorien.ne	29.9	15.4	7.0	<.001	3.3
Kinésithérapeute	10.2	7.3	4.0	<.001	1.2
<i>Au moins une, si difficultés</i>					
<i>sévères</i>	77.5	71.6	60.0		79.0
<i>modérées</i>	65.9	56.2	35.1		60.1
<i>mineures</i>	54.2	34.3	32.0		43.3
<i>si absence</i>	33.6	20.8	18.3		15.8
MDPH	31.1 (25.9-36.2)	17.1 (14.8-19.3)	7.8 (5.4-10.2)		6.0 (3.1-10.4)

Inquiétudes parentales sur le développement

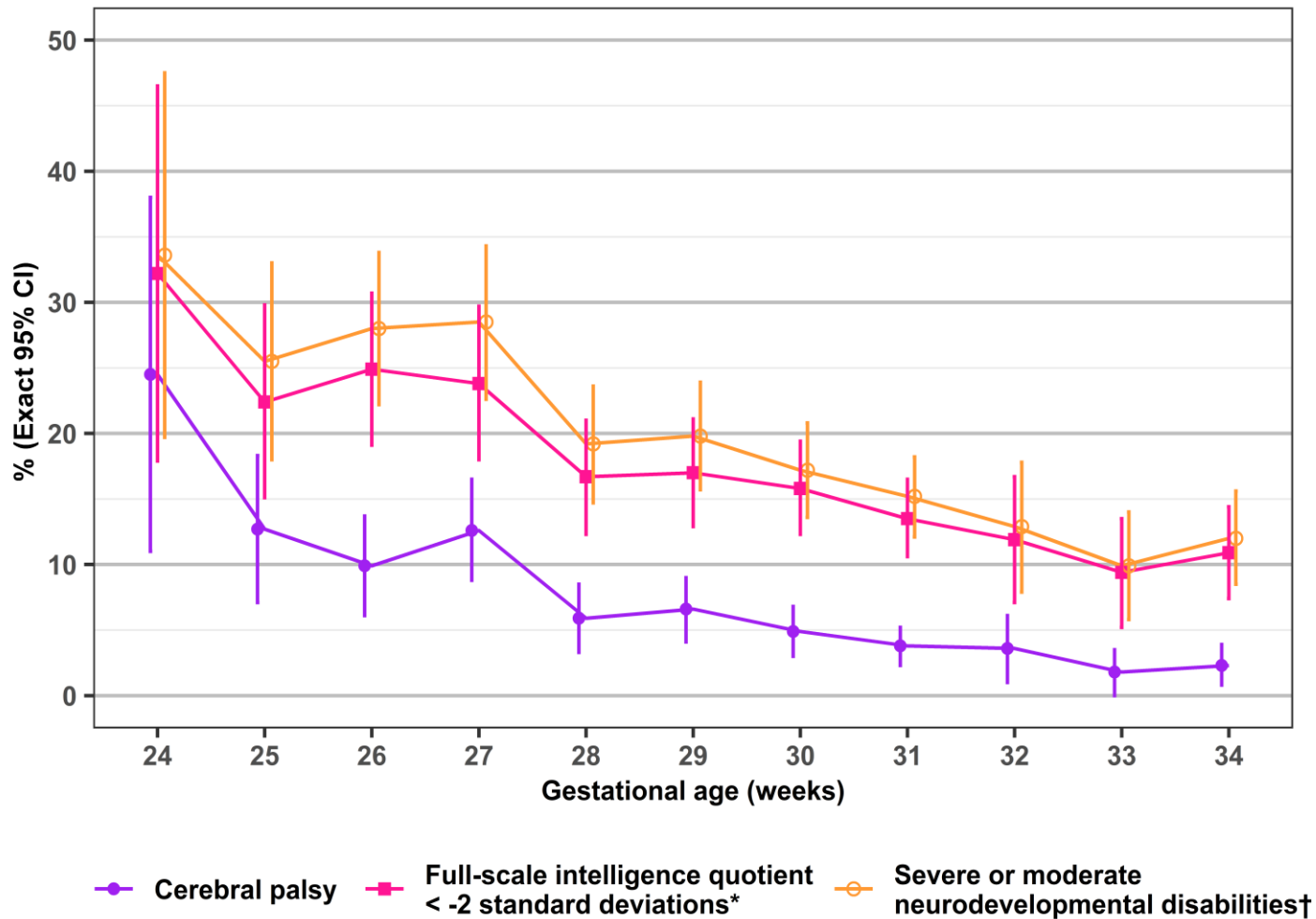
	24-26 sem n=543	27-31 sem n=2710	32-34 sem n=1187	Trend Pvalue	Groupe de reference né à terme
Langage	24.1	17.5	15.6	0.002	14.9
Coordination	17.6	12.4	5.4	<.001	4.4
Apprentissages	28.6	20.4	11.1	<.001	9.7
Comportement	44.5	31.6	23.2	<.001	25.4
Au moins une,	57.4 (52.6-62.2)	42.8 (40.4-45.2)	32.9 (29.3-36.5)	<.001	32.8 (27.1-39.0)
<i>selon les difficultés</i>					
<i>sévères</i>	<i>88.0</i>	<i>82.7</i>	<i>84.0</i>		<i>100</i>
<i>modérées</i>	<i>79.9</i>	<i>66.9</i>	<i>68.6</i>		<i>56.4</i>
<i>mineures</i>	<i>60.5</i>	<i>52.5</i>	<i>50.2</i>		<i>48.5</i>
<i>si absence</i>	<i>32.6</i>	<i>24.0</i>	<i>24.1</i>		<i>18.6</i>

Parmi les naissances vivantes



- Survival
- Survival without severe or moderate neurodevelopmental disabilities*
- Survival without any neurodevelopmental disabilities†

Parmi les survivants à 5½ ans



	ELFE Cohorte totale Weigthed %	ELFE groupe référence Weigthed %	2010 ENP %
A la naissance			
Age mère			
<25 ans	12.7	12.4	13.9
25-34 ans	65.6	67.0	64.5
≥ 35 ans	21.8	20.6	21.6
Primipare	44.4	44.8	43.1
Mère née en France	81.4	81.6	81.3
Niveau education de la mère			
≤ Baccalauréat	25.3	22.0	27.8
Baccalauréat	20.0	21.2	19.9
> Baccalauréat	54.1	56.5	52.3
Vie en coupe	92.7	93.9	92.7
A 5 ans			
Comportement			
Total SDQ score, mean (sd)	8.8 (4.9)	10.1 (5.6)	
Prises en charge			
Psychologique	9.0	10.4	
Orthophonie	15.2	17.1	
Psychomotricité	3.8	5.0	

	ELFE	ELFE
	Cohorte totale	Groupe référence *
	Pondéré %	Pondéré %
Santé de l'enfant (parents)		
Bonne santé	78.8	74.9
Plutôt bonne	19.5	24.3
Plutôt mauvaise	0.6	0.1
Mauvaise santé	0.2	0.7
Donnée manquante	1.0	0.0

* Groupe de référence (592 enfants évalués à 5 ½ ans)

Discussion

Forces

- Etude en population
- Prématurité extrême, grande, modérée
- Description fine du neuro développement
- Evaluations standardisées
- Impact des difficultés sur la scolarisation et les prises en charge
- Groupe de référence contemporain

Limites

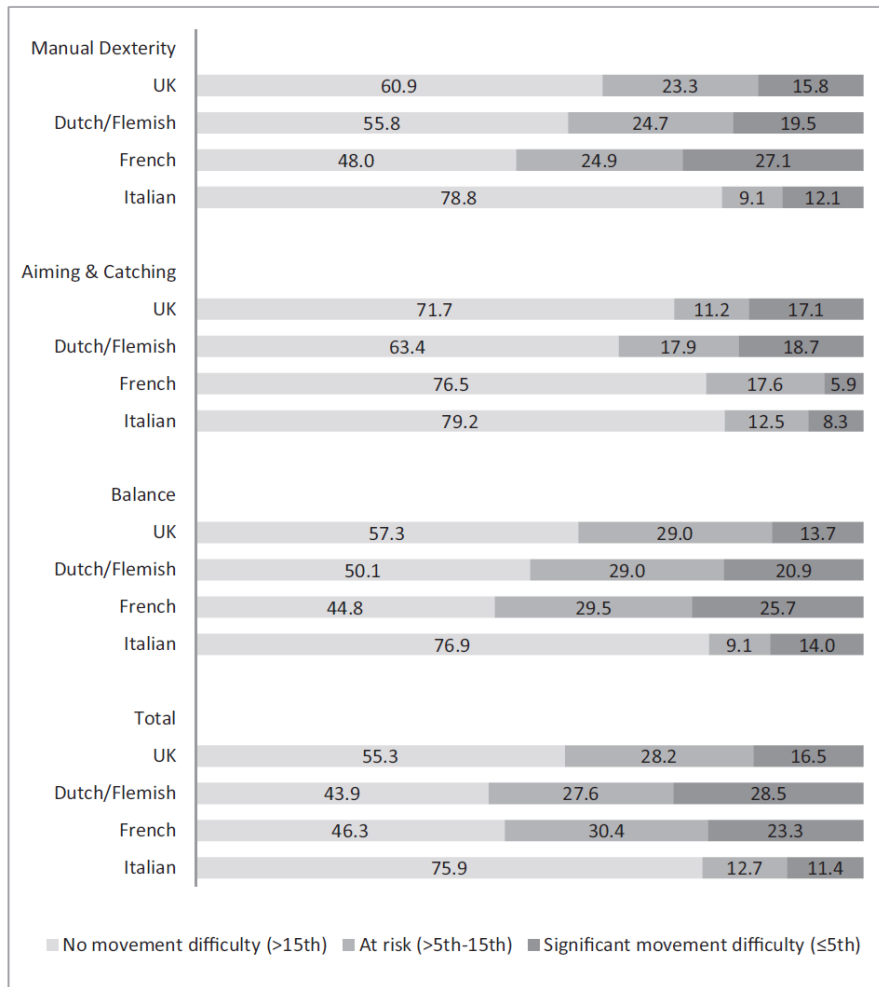
- Biais de sélection pour les deux groupes
- *N'affecte pas l'interprétation des tendances entre les différents groupes d'AG chez les enfants nés prématurément*
- *Les différences entre enfants nés prématurément et à terme sont potentiellement sous-estimées*

Normes Françaises pour la WPPSI-IV et M-ABC2

	WPPSI-IV	M-ABC2	ELFE reference sample
Année de recueil	2012-2013	2014-2016	
Echantillonnage	1005 enfants 2ans 6 mois- 7ans 7 mois Plan d'échantillonnage (âge, sexe, région et niveau d'études des parents)	626 enfants 3 ans- 16 ans 11 mois Plan d'échantillonnage (âge , sexe)	
N total dans la tranche d'âge 5-6 ans	N =202 (101 boys / 101 girls)	N=86 (39 boys / 47 girls)	
Niveau d'étude parents			
Primaire	59.1%	28.3%	22.0%
Secondaire	15.9%	21.9%	21.2%
> Baccalauréat	24.9%	49.8%	56.5%

Normes européennes MABC-2

Fig. 2. Percentage of cases classified as having no movement difficulty, at risk and with significant movement difficulty according to four national norms.



Résultats au MABC-2 sur la cohorte portugaise selon les normes UK, Hollande, France et Italie

Costa R, Johnson S, Cuttini et al. Early Hum Dev, 2020 Jul;146:105056.

Preterm Birth Information for Education Professionals

Welcome to the Preterm Birth Information for Education Professionals home page. These five learning resources have been developed to improve your knowledge and confidence in supporting prematurely born children in the classroom.

Please navigate through the resources by selecting each image below.



1. What is preterm birth? [↗](#) [\[opens in new window\]](#)

Learning outcomes:

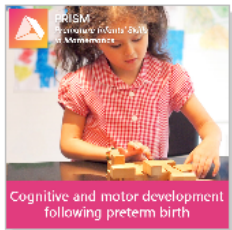
- To define preterm birth
- To understand that the more preterm a baby is born, the greater the risk of developmental problems later in life



2. Educational outcomes following preterm birth [↗](#) [\[opens in new window\]](#)

Learning outcomes:

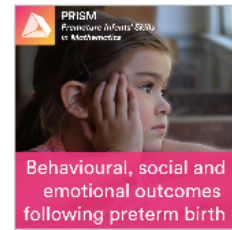
- To understand that children born preterm are at risk of special educational needs and poor academic attainment
- To identify which school subjects children born preterm are most likely to struggle with



3. Cognitive and motor development following preterm birth [↗](#) [\[opens in new window\]](#)

Learning outcomes:

- To understand that children born preterm may have difficulties with IQ, processing speed, working memory, and hand-eye coordination
- To understand how these difficulties may impact on learning



4. Behavioural, social and emotional outcomes following preterm birth [↗](#) [\[opens in new window\]](#)

Learning outcomes:

- To understand that children born preterm may be withdrawn, anxious, and inattentive, and have difficulties developing relationships with their peers
- To understand that children born preterm don't tend to be disruptive so their needs may be overlooked in the classroom

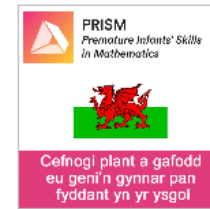


5. How can education professionals support preterm children? [↗](#) [\[opens in new window\]](#)

Learning outcomes:

- To understand what kind of strategies might be helpful for supporting children born preterm
- To understand that preterm birth is a risk factor and an individual assessment is always necessary to provide appropriate support

Download this poster to let others know about this resource [↗](#)
(English and Welsh versions available below)
[\[opens in new window\]](#)



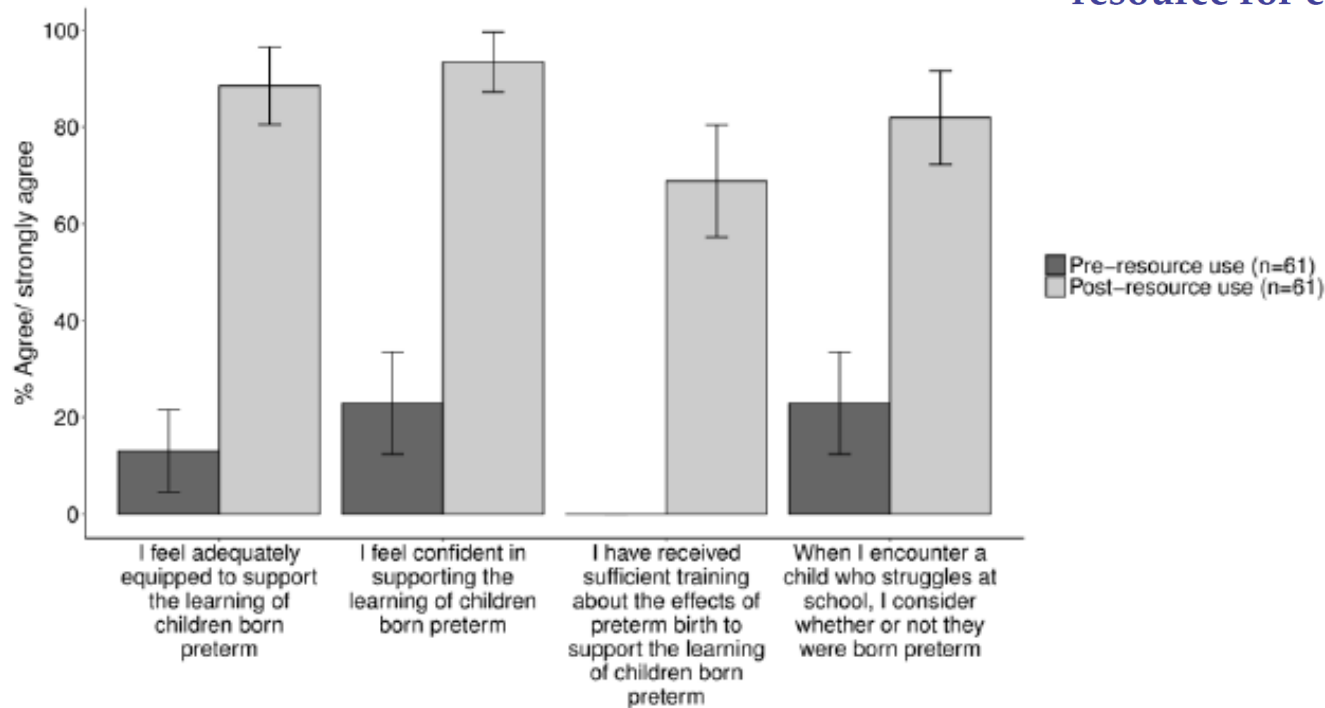


Figure 1 Proportion of participants who agreed with statements about confidence in supporting the learning of children born preterm before and after using the e-learning resource (n=61). Error bars represent 95% CIs.

Johnson S, et al. BMJ open 2019; 9:e029720

Conclusion

- En France, en 2011, quelque soit l'AG, la prématurité reste associée à un risqué élevé de difficultés neuro développementales modérées ou sévères
- Intégrer les difficultés du comportement et de la coordination dans la définition des difficultés mineures permet de décrire plus finement la complexité des difficultés auxquelles doivent faire face les enfants et les familles.
- Quelque soit l' AG, des proportions non négligeables d'enfants avec des difficultés sévères ou modérées n'ont pas d'aide a l'école ni de prises en charge

Remerciements

Les familles des enfants des cohortes EPIPAGE-2 et ELFE

Les unités néonatales en France qui ont participé à la collecte des données

Les coordinateurs et coordinatrices scientifiques et régionaux

Les associations de parents pour leur soutien et leur implication dans la diffusion des résultats.

Le groupe d'étude d'EPIPAGE-2 pour sa contribution à la conception, au design de l'étude et à l'acquisition des données



Financements

- 1) The French Institute of Public Health Research/Institute of Public Health and its partners: the French Health Ministry, the National Institute of Health and Medical Research (INSERM), the National Institute of Cancer, and the National Solidarity Fund for Autonomy (CNSA).
- 2) The National Research Agency through the French EQUIPEX program of investments in the future (reference ANR-11-EQPX-0038).
- 3) The PREMUP Foundation
- 4) Fondation de France (reference 11779)
- 5) Fondation pour la Recherche Médicale (SPF20160936356)
- 6) Programme Hospitalier de Recherche Clinique Epinutri (DGOS13-040)

The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.



Impact des données manquantes sur les variables étudiées

	24-26 sem	27-31 sem	32-34 sem
% participation parmi les survivants	70%	71%	65%
Paralysie cérébrale %(95% CI)			
<i>Cas Complets</i>	8.8 (6.1-12.1)	5.3 (4.3-6.4)	2.4 (1.4-3.7)
Imputation multiple	12.4 (9.1-15.7)	5.9 (4.8-7.1)	2.4 (1.3-3.5)
QI Total Mean (SD)			
<i>Cas complets</i>	93.3 (15.9)	96.1 (15.0)	100.1 (14.1)
Imputation multiple	89.6 (16.6)	93.6 (15.7)	97.3 (15.0)
Déficiences cognitives modérées/ sévères %(95% CI)			
<i>Cas complets</i>	16.1 (12.3-20.6)	11.5 (10.0-13.1)	6.3 (4.6-8.5)
Imputation multiple	24.9 (20.5-29.2)	16.4 (14.6-18.3)	10.7 (8.2-13.1)