



HAL
open science

Étude des déterminants d'index du volume cérébral : mesure par IRM chez des enfants nés grands prématurés au terme corrigé par leur prématurité

Aurélie Naud

► **To cite this version:**

Aurélie Naud. Étude des déterminants d'index du volume cérébral : mesure par IRM chez des enfants nés grands prématurés au terme corrigé par leur prématurité. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01931922

HAL Id: hal-01931922

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931922>

Submitted on 23 Nov 2018

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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2016

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

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

le 13 octobre 2016

par **Aurélie NAUD**

ETUDE DES DETERMINANTS D'INDEX DU VOLUME CEREBRAL, MESURES PAR IRM, CHEZ DES ENFANTS NES GRANDS PREMATURES AU TERME CORRIGE DE LEUR PREMATURITE

Examineurs de la thèse :

M. Le Professeur HASCOËT

Président

M. Le Professeur BRACARD

Juge

M. Le Professeur RAFFO

Juge

Mme Le Docteur SCHMITT

Juge



**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 CHENUUEL

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 : Dr 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 - 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 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 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^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

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

2^{ème} 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^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

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

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} 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^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

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

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

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

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

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

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

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

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET Professeur Yves JUILLIERE

- Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL - Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} 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^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN- Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

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

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} 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^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} 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^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

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

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (stagiaire)

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

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

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

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

65^{ème} 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^{ème} 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
(VIÊTNAM)

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 de thèse,
M. Le Professeur Jean-Michel HASCOËT,
Professeur de pédiatrie**

Merci pour tous vos enseignements quotidiens, du partage de votre savoir et de
votre passion pour la Néonatalogie.

Vous nous faites l'honneur de présider ce travail de thèse.

Nous vous remercions de nous avoir guidée tout au long de ce travail.

Nous sommes heureuse de pouvoir intégrer votre équipe pour poursuivre notre
formation.

**A notre juge,
M. Le Professeur Serge BRACARD,
Professeur de radiologie**

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury et de partager ainsi vos
connaissances et votre expérience en Neuroradiologie.

Nous vous remercions de l'expertise que vous apporterez grâce à vos compétences
dans ce domaine.

Nous espérons que ce travail aura su vous intéresser.

**A notre juge,
M. Le Professeur Emmanuel RAFFO,
Professeur de pédiatrie**

Nous sommes honorée de votre présence dans le jury de notre thèse.

Nous espérons que la lecture de ce travail vous aura été agréable et sommes
heureuse de pouvoir bénéficier de votre expertise en Neuropédiatrie.

**A notre juge,
Mme le Docteur Emmanuelle SCHMITT,
Praticien hospitalier de radiologie.**

Merci d'avoir accepté de collaborer à ce travail.

Merci pour nos échanges, votre soutien et vos remarques avisées depuis le début de
ce projet.

Vous nous faites l'honneur et la grande joie d'être présente ce jour pour siéger dans
ce jury.

A tous ceux sans qui je ne serai pas là aujourd'hui...

A ceux qui dès l'externat à Marseille m'ont donné le goût de la médecine...

Aux équipes (médicales et paramédicales) de Metz et Nancy pour m'avoir fait aimer la pédiatrie, notamment aux médecins du service de pédiatrie de Mercy, d'onco-hématologie (un mot en particulier pour Audrey et Ludo), de médecine infantile, de réanimation pédiatrique (CMB, Flo, Matthieu, Serge) et d'anesthésie, de radiologie (Marie-Agnès, Laurence et Bernadette ainsi que les manip).

Aux personnels de la néonatalogie...ceux de Metz (M. Pinaud et son équipe) mais surtout de la Maternité Régionale : l'équipe médicale (Isabelle, Claire, Valérie, Mahmoud, Jean-Marc, Emilie, Emily, Marion, Laetitia, Calina, Audrey (qui va me manquer), Kaci, ainsi qu'Emmeline, Prisca, Steph, Mathilde, Apo (les filles j'arrive, hâte de partager ce bureau avec vous !!!)) et l'équipe paramédicale. J'ai tellement appris, grandi à vos côtés et j'espère tellement en apprendre encore. Venue dans le service sans vraiment savoir où mon internat allait me mener, c'est grâce à chacun d'entre vous que j'ai fini par trouver ma voie. Merci de m'accueillir parmi vous, c'est avec une immense joie et une grande fierté que je partagerai avec vous cet assistanat !

A mes co-internes : tout d'abord ceux de ma promo avec qui j'ai évolué pas à pas et qui m'ont accueilli à Nancy avec toute la chaleur qu'il n'y avait pas à l'extérieur... : Perrine, Tara, Karen, Steph, Clem, Arnaud, Mathilde, Anne.

A ceux qui ont partagé un bout de leur vie professionnelle avec moi (Barbara, Florent, Anaïs, Louis-Paul, Thomas, Pierre, Léo, Maxime, Anne Charlotte, Chloé, Léa, Aurélie, Tanguy, Sibylle, la folle équipe de la mat (Mathilde, Jerem, Maud, Riri, Aurore). A mes amis d'enfance (Djo, Juju, Greg, John, Max), ceux de la fac de

Marseille (Ma Flo, Babou (zoukzouk), Terry, Juju, Aymeric, Camille, Yann, Clo). A mes amis de Nancy, de belles rencontres lorraines (ma Coco et Hugo ; Andreea, Mokthar et leurs enfants (Adam et Camille) ; Jessy, Valentin et leur Maxou !)

Une parenthèse particulière pour Maëlle, sans qui ce travail n'aurait pas été ce qu'il est : encore merci pour ton aide, je suis fière que tu sois co-auteure de cet article et future chef à mes côtés.

Sans oublier mon Isa : inséparable depuis le 2^{ème} semestre et ce n'est pas fini...Toi et ton mari (Fifi) vous m'avez tellement apporté...merci pour tout !

Merci à ma famille qui m'a toujours soutenue :

A ma Maman, Thierry et Nathan (le petit dernier) qui ont enduré les sciences humaines...merci de votre amour quotidien et de votre soutien.

A mon Papou, Laeti, Roro, Flo et Virginie. Merci pour m'avoir fait sourire dans les moments difficiles, vous avez toujours été là en toutes circonstances...mes frères, je suis si fière de vous!

A mes grands-parents, Papi et Mami qui m'ont élevée comme leur 3^{ème} enfant ; Pépé et Mémé qui compte tout autant ; et Mémé Manou.

A tonton Marc ; à ma famille corse (marraine, tonton, ma filleule, Rémi) : loin des yeux mais surtout pas du cœur.

A ma famille d'adoption : Norbert, Véro, Jojo et David. Merci de m'avoir accepté comme une des vôtres tout simplement.

Pour finir...à toi. Toi qui illumines mes journées, qui me fais voir la vie du bon côté, qui me soutiens au quotidien, qui me fais rire et jamais pleurer (sauf de joie), qui as rénové ce petit nid pour y faire notre « maison du bonheur »...Ma moitié, mon ami, mon homme, mon amour...merci d'avoir croisé mon chemin!

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 ».

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| SOMMAIRE | 17 |
| PARTIE 1 : PROBLEMATIQUE | 21 |
| I. Introduction..... | 21 |
| II. Le suivi neurologique | 22 |
| III. Le volume cérébral | 23 |
| A. Les déterminants du volume cérébral..... | 24 |
| B. La mesure du volume cérébral..... | 25 |
| IV. Mise en place de l'étude | 26 |
| PARTIE 2: ARTICLE SCIENTIFIQUE | 28 |
| Abstract | 29 |
| I. Introduction..... | 30 |
| II. Materials and Methods | 31 |
| III. Results | 36 |
| IV. Discussion | 46 |
| References..... | 50 |
| PARTIE 3: PERSPECTIVES | 56 |
| I. Réalisation des mesures | 56 |
| II. Le Volume Slice Area (VS.A). | 56 |
| III. Les autres indices. | 58 |
| IV. Les IRM classées anormales | 59 |
| V. Limites de l'étude | 59 |
| BIBLIOGRAPHIE COMPLEMENTAIRE..... | 61 |

LISTE DES ABREVIATIONS FRANCAISES

AG : âge gestationnel

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

CHRU : centre hospitalier régional universitaire

CNIL : commission nationale informatique et libertés

CPAP : continuous positive airway pressure

EEG : électroencéphalogramme

ETF : échographie transfontanellaire

FOHR: fronto occipital horn ratio

HIV : hémorragie intra-ventriculaire

IRM : imagerie par résonance magnétique

LCS : liquide cérébro-spinal

LMPV : leucomalacie péri-ventriculaire

OHF : oscillation haute fréquence

RAFAEL : réseau d'accompagnement des familles en Lorraine

SA : semaine d'aménorrhée

LISTE DES ABREVIATIONS DE L'ARTICLE

BOI: bi occipital index

CI: confidence interval

c-PVL: cystic periventricular leukomalacia

CSI: cortex-skull index

DAPc: antero-posterior diameter of cortex

DAPs: antero-posterior diameter of skull

DBOc: bi occipital cortical diameter

DBOv: bi occipital ventricular diameter

DBVP: biventricular posterior diameter

DFOV: display field of view

DTc: transversal diameter of cortex

DTs: transversal diameter of skull

FHLVL: frontal horn of the left lateral ventricle

FHLVR: frontal horn of the right lateral ventricle

FOHR: fronto occipital horn ratio

GA: gestational age

IHV: intra ventricular hemorrhage

IQ: intelligence quotient

IQR: interquartile range

MA: arithmetic average

MAc: arithmetic average of cortex

MAflv: thickness of lateral ventricle

MAs: arithmetic average of skull

MRI: magnetic resonance imaging

NSAI: nonsteroidal anti-inflammatory

OR: odd ratio

PDA: patent ductus arteriosus

PF: posterior fossa

PMA: post menstrual age

ROP: retinopathy of prematurity

SD: standard deviation

TEA: term equivalent age

VCI: ventricular-cortex index

VS.A: volume slice area

PARTIE 1: PROBLEMATIQUE

I. Introduction

Les progrès dans le domaine de la néonatalogie, depuis les 30 dernières années, ont considérablement modifié la survie des enfants prématurés : corticothérapie anténatale, surfactant, nouveaux modes de ventilation (Ventilation spontanée en pression expiratoire positive (CPAP), même chez les très grands prématurés, mais aussi Ventilation par oscillation à hautes fréquences (OHF)), utilisation du monoxyde d'azote). Depuis les années 1990, cette population d'enfants nés avant terme ne cesse de croître et de se modifier (nouveau-nés de plus en plus jeunes en âge gestationnel (AG), de très faible poids de naissance...).

De plus en plus d'études se concentrent sur le devenir de ces enfants notamment dans le domaine neuro développemental à court, moyen et long terme. Bien qu'avec l'amélioration de la prise en charge de ces enfants, l'incidence des lésions cérébrales ne cesse de diminuer, l'impact de ces dernières grève de manière importante le devenir neurologique des prématurés (1,2). D'où l'intérêt de reconnaître précocement ces enfants à risque de développer un retard ou des troubles du développement neurocognitif, afin de mettre en place un suivi particulier, encadré et adapté pour l'enfant et sa famille. Cette prise en charge nécessite l'aide de toute une équipe médicale et para médicale spécialisée (médecin néonatalogue, pédiatre, médecin rééducateur, ergothérapeute, kinésithérapeute, orthophoniste, psychomotricien, psychologue...) (3).

En Lorraine, il existe un réseau périnatal de suivi des enfants vulnérables, comprenant notamment les enfants nés prématurément, appelé le réseau RAFAEL (Réseau d'Accompagnement des Familles En Lorraine): ce réseau permet par le biais de consultations dédiées, réalisées par des pédiatres spécialement formés, un suivi plus approfondi de ces enfants jusqu'à l'âge de 8 ans, venant compléter les examens médicaux obligatoires de la petite enfance. Ce suivi a pour objectif de dépister les anomalies neuro-développementales précocement et d'adresser aux spécialistes les enfants à risque de séquelles afin de mettre en place une prise en charge appropriée.

II. Le suivi neurologique

Le suivi neurologique des prématurés débute dès la période néonatale précoce. Il comprend : des examens cliniques réguliers, des explorations en imagerie, et des enregistrements électro encéphalographiques (EEG). Tous ces examens sont renouvelés dans le temps avec une fréquence qui dépend des caractéristiques de l'enfant (âge gestationnel, poids de naissance, anomalies lors des examens antérieurs...).

Le suivi par imagerie est réalisé par 2 différentes techniques:

- D'une part, par les échographies transfontanellaires (ETF) pratiquées au lit de l'enfant dans les premiers jours et les premières semaines de vie.
- D'autre part, par la réalisation, au terme corrigé de la prématurité, d'une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) cérébrale chez les enfants les plus vulnérables définis par une naissance avant 32 semaines d'aménorrhée (SA).

L'équipe de De Vries a suggéré que les données de cette IRM réalisée au terme corrigé avaient un lien étroit avec le devenir neurocomportemental des enfants (4). Cependant, la réalisation systématique d'une IRM cérébrale au terme corrigé chez les enfants nés prématurément, ne fait pas l'unanimité notamment outre Atlantique : dans un souci d'économie de la santé, aux USA, une politique de « choisir judicieusement » (« Choosing Wisely ») les examens de santé pour éviter leur sur-utilisation et les dépenses qui en découlent, est mise en place depuis 2011. Une enquête nationale menée par l'American Academy of Pediatrics, publiée en 2015 dans *Pediatrics*, juge comme étant insuffisant le niveau de preuve concernant l'utilisation en routine de l'IRM cérébrale au terme corrigé chez les enfants prématurés (*bibliographie complémentaire 1*). La disponibilité des machines, le coût de l'examen, l'angoisse parentale quant aux résultats, les conséquences d'une sédation sur l'enfant ou de l'absence de médication sur la qualité de réalisation de l'examen (liés aux artefacts de mouvements) sont sources de débat. Une alternative, proposée par certains, serait de ne réaliser cet examen que chez les enfants nés avant terme présentant des anomalies à l'ETF (à la fois pour une valeur diagnostique, pronostique et pour la suite de la prise en charge thérapeutique), mais la validité de cette sélection n'a pas été étudiée.

III. Le volume cérébral

Peterson et al ont montré une réduction du volume cérébral chez des enfants nés prématurés, mesure effectuée lors d'une IRM réalisée au terme corrigé (5).

D'autres études ont mis en évidence un lien entre la réduction de la croissance cérébrale chez l'enfant prématuré (notamment au niveau de la substance grise et des noyaux gris centraux) et l'augmentation de la survenue de troubles neurologiques et développementaux (4-7): Inder et al ont ainsi montré que les enfants présentant un retard modéré à sévère à l'âge corrigé de un an avaient une diminution de volume de la substance grise (touchant à la fois le cortex et les noyaux gris centraux), et une augmentation de volume du liquide cérébro-spinal (LCS) à l'IRM (6). Le retard de développement semble d'autant plus marqué qu'il existe des lésions de la substance blanche associées (telle que la leucomalacie péri-ventriculaire (LMPV)) (7).

Les données issues d' EPIPAGE ont permis de montrer que le retard de croissance dit « symétrique » (harmonieux) était en lien avec un déficit cognitif modéré à sévère et des difficultés scolaires : un périmètre crânien en dessous des valeurs attendues était associé à un déficit cognitif sévère (*bibliographie complémentaire 2*).

A. Les déterminants du volume cérébral.

Il est déjà connu qu'il existe une différence de volume cérébral entre les sexes, toutes choses étant égales par ailleurs. Certaines thérapeutiques ont en outre été identifiées comme ayant un impact direct sur le volume cérébral (8-10).

Ainsi, en 2002, l'équipe de Murphy a mis en évidence un lien entre la diminution du volume cérébral total au terme corrigé chez les enfants prématurés et l'administration précoce post natale de fortes doses de corticoïdes. Cette observation a été faite

indépendamment de toute autre lésion cérébrale (lésions de la substance blanche ou hémorragie intra ventriculaire (HIV)). Cette régression touche à la fois le cortex et les noyaux gris centraux : le volume cérébral total était réduit de 30% chez les enfants traités, en comparaison avec les enfants qui n'avaient pas reçu de corticothérapie post natale (11).

D'autres études, sur des rats, ont montré une augmentation de l'apoptose développementale spontanée cérébrale, une augmentation de la neurotransmission GABAergique et des troubles dans la différenciation neuronale, liés à l'administration de corticoïdes (12-14).

Ces enfants ayant reçu précocement de la dexaméthasone ont également présenté des troubles psychomoteurs et neuro cognitifs à type de diminution des performances motrices et du quotient de développement notamment à l'âge scolaire (15-17).

Il paraît donc réducteur de penser que le volume cérébral pris indépendamment puisse être à lui seul un facteur pronostic du développement neurocognitif. Il est important de prendre en compte ses déterminants afin de préciser ce qui revient à un risque accru d'anomalie du développement ou à des facteurs confondants.

B. La mesure du volume cérébral

La mesure du volume cérébral lors de l'IRM réalisée au terme corrigé des enfants prématurés paraît vraiment utile ainsi que cela a été suggéré dans plusieurs études (5, 7,18). Mais, la mesure du volume cérébral est difficile, nécessitant du personnel

formé techniquement et du temps pour une mesure manuelle car aucun logiciel permettant une mesure automatisée n'est actuellement validé.

Nous nous sommes donc posé la question de rechercher des indices géométriques simples, facile à mesurer sur des coupes standards habituelles, associés au volume cérébral, et qui permettraient ainsi d'évaluer ensuite le devenir de ces enfants nés prématurément.

Par exemple, l'équipe de Ragan a démontré que l'utilisation facile en routine d'un indice appelé « Fronto Occipital Horn Ratio » (FOHR) avait une très forte corrélation avec le volume ventriculaire chez les enfants présentant une hydrocéphalie (19).

IV. Mise en place de l'étude

L'objectif de l'étude était donc de valider des indices géométriques et anatomiques reproductibles, simples, sur les données de l'IRM cérébrale réalisée en routine au terme corrigé chez les enfants prématurés de moins de 32 SA et d'analyser leurs déterminants.

Pour cela, nous avons mis en place une étude prospective, observationnelle, nichée dans une autre étude (Etude Prémavision, Wirth M., 2016), à la maternité de niveau III du CHRU de Nancy, approuvée par le comité de recherche et enregistrée à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Pour être inclus, les enfants devaient être nés avant 32 SA, et bénéficier d'une IRM cérébrale, réalisée en routine au terme corrigé (entre 39 et 41 semaines d'âge post menstruel), entre le 04 janvier 2016 et le 30 mai 2016. Les enfants présentant un

syndrome génétique ou des malformations cérébrales (de diagnostic anté ou post natal) ont été exclus.

Avec l'aide d'une neuroradiologue expérimentée dans l'analyse des IRM cérébrales des prématurés, nous avons établi *a priori* plusieurs mesures et indices. Toutes les mesures ont été réalisées en aveugle par cette même neuroradiologue (Dr Schmitt E.) et par l'investigateur principal de l'étude (Melle NAUD A., interne en pédiatrie).

Les données médicales et thérapeutiques ont été collectées de manière standardisée dans les dossiers médicaux des enfants. Les caractéristiques des enfants (poids de naissance, sexe, âge gestationnel, paramètres anthropométriques), les principales thérapeutiques utilisées (corticothérapie, traitement de l'immatunité cardio-respiratoire, diurétiques, amines vasopressives, traitement neurotropes, AINS, transfusions (globules rouges et plaquettes), antibiotiques), ainsi que les principales complications de la prématurité (durée de ventilation, bronchodysplasie (définie à 36 SA), rétinopathie, entérocolite, hémorragie intra ventriculaire, leucomalacie péri ventriculaire, infections (materno-fœtale et secondaires) ont été relevés.

PARTIE 2: ARTICLE SCIENTIFIQUE

Determinants of indices of cerebral volume in former very premature infants at term equivalent age

Short title: MRI indices of cerebral volume in former premature infants

Aurélie Naud¹, Emmanuelle Schmitt², Maëlle Wirth³, Jean-Michel Hascoët^{1,3}

(1) Department of Neonatology, Maternité Régionale, CHRU NANCY;

(2) Department of Neuroradiology, CHRU NANCY (3) EA 3450 - DevAH,

Université de Lorraine.

Corresponding authors: a.naud@chru-nancy.fr

j.hascoet@chru-nancy.fr

Abstract

Conventional magnetic resonance imaging (MRI) at term equivalent age (TEA) is suggested to be a reliable tool to predict the outcome of very premature infants. The objective of this study was to determine simple reproducible MRI indices, in premature infants and to analyze their neonatal determinants at TEA. A cohort of infants born before 32 weeks gestational age (GA) underwent a MRI at TEA in our center. Two axial images (T2 weighted), were chosen to realize nine measures. We defined 4 linear indices (MAfhlv: thickness of lateral ventricle; CSI: cortex-skull index; VCI: ventricular-cortex index; BOI: bi occipital index) and 1 surface index (VS.A: volume slice area). Perinatal data were recorded. Sixty-nine included infants had a GA (median (interquartile range)) of 30.0 weeks GA (27.0; 30.0) and a birth weight of 1240 grams (986; 1477). The MRI was done at 41.0 (40.0; 42.0) weeks post menstrual age (PMA). The inter-investigator reproducibility was good. Twenty one MRI (30.5%) were quoted abnormal. We observed an association with retinopathy of prematurity (OR [95CI]= 4.205 [1.231-14.368]; p=0.017), surgery for patent ductus arteriosus (OR= 4.688 [1.01-21.89]; p=0.036), early onset infection (OR= 4.688 [1.004-21.889]; p=0.036) and neonatal treatment by cefotaxime (OR= 3.222 [1.093-9.497]; p=0.03). There was a difference for VCI between normal and abnormal MRI (0.412 (0.388; 0.429) vs. 0.432 (0.418; 0.449); p=0,019); BOI was smaller when fossa posterior lesions were observed; VS.A seems to be the best surrogate for cerebral volume, 80% of VS.As' variance being explained by 7 determinants (head circumference at birth and at TEA, PMA, dopamine, ibuprofen treatment, blood and platelets transfusions). These indices, easily and rapidly achievable, seem to be useful but need to be validated in a large population to allow generalization for diagnosis and follow-up of former premature infants.

I. Introduction

Despite decreasing incidence, cerebral lesions remain an important issue for very premature infants' neurodevelopment outcome [1, 2]. Early recognition of infants with cerebral lesions, at risk of delayed or abnormal neurodevelopment is important, both for accurate counseling of parents and for selection of infants that may benefit from specific follow-up allowing early behavioral interventions or rehabilitation services [3]. Conventional magnetic resonance imaging (MRI) at term equivalent age (TEA) has been suggested to be able to reliably predict the outcome of very premature infants [4]. Peterson et al. found that premature birth is associated with long term specific anatomical reductions in brain volume [5]. Other studies have shown a correlation between cerebral growth and alteration of neurodevelopmental outcome in former premature infants [4-7]. Inder et al. demonstrated that premature infants with moderate to severe disability at one year of age have significant reduction in gray matter volume, both cortical and nuclear, and an increase in cerebrospinal fluid volume [6]. This correlation is stronger when white matter injury is associated [7].

Some of the factors influencing cerebral volume have been identified [8-10]. For instance, Murphy et al. found that early systemic postnatal treatment of premature infants by high dose of dexamethasone is associated with impaired brain growth. This was mainly seen at the level of cerebral cortical gray matter, without cerebral injury such as cystic periventricular leukomalacia (c-PVL) or intra ventricular hemorrhage (IHV). The total cerebral tissue volume was reduced by 30% in this population as compared to those who had not been treated [11]. Studies in rats, exposed to dexamethasone, have shown an increase of developmental apoptosis

and an alteration of neuronal differentiation [12-14]. Children treated by dexamethasone had significantly poorer motor skills and coordination, lower full intelligence quotient (IQ) scores, verbal IQ scores, performance IQ scores and smaller head circumference [15-17].

The MRI study and analysis of the cerebral volume at TEA appear to be very useful [5, 7, 18]. However, volume measurement is technically difficult and time consuming because no automatic processing is yet available.

Geometrical, linear and surface indices might be a surrogate for brain volume to evaluate infants' outcome. For instance, Ragan et al. demonstrated that the fronto occipital horn ratio (FOHR) in hydrocephalus has a strong correlation with ventricular volume and this FOHR is in common use [19].

The objective of this study was to validate simple reproducible MRI geometrical and anatomical indices, in premature infants born before 32 gestational age (GA), and to analyze their neonatal determinants at TEA.

II. Materials and Methods

Subjects

In our Level III Center, all preterm infants born before 32 weeks GA undergo a routine MRI, performed at TEA, as part of their follow-up. All infants with their MRI scheduled between January 4th and May 30th 2016 were included in this study. Infants with a genetic syndrome or a cerebral abnormality (brain malformations) were excluded. This prospective study was nested in an observational study (Etude

Premavision, Wirth M, 2016) approved by our institutional research board (DRI, CHRU Nancy: PSS2016/PREMAVISION), registered to the *Commission Nationale Informatique et Libertés* (number: R2016-02) and ClinicalTrials.com (number: NCT02890251).

Data acquisition

MRI was performed when the infants were between 39th and 41st week post menstrual age (PMA). Prior to undergoing MRI, each infant was fed, wrapped in a blanket then placed, not sedated, in a 1.5 Tesla Vantage Titan[®] of Toshiba tunnel, with cardiac frequency and oxygen saturation monitoring. For standard acquisition, different imaging modes were applied: T1-weighted (coronal, axial and sagittal), T2-weighted (axial and coronal), T2* weighted (axial) and diffusion (axial).

MRI indices and analysis

Firstly, measures were done manually on the axial image in T2-weighted (3.3 mm axial slices; flip angle: 90°; repetition time: 7000; echo time: 100; matrix: 192 x 256; field of view 14 cm x 18 cm) including deep nuclear gray matter and Monroe's foramens. Two antero-posterior fronto parietal diameters were measured at the right hand side of the falx cerebri, to avoid the sagittal sinus, one for the cortex (cerebral parenchyma) (DAPc) and one for the skull (DAPs), as well as two transversal diameters (tangent to the posterior edges of the thalamus) one for the cortex (DTc) and one for the skull (DTs). The thickness of the frontal horn of the left (FHLVL) and right (FHLVR) lateral ventricle was also measured. The biventricular posterior

diameter (DBVP) was defined as the distance between the external edges of the ventricular crossroads (Fig 1).

Fig 1 legend: MRI linear indices on the axial image in T2-weighted including deep nuclear gray matter and Monro's foramens. DAPc: antero posterior diameter of cortex /DAPs: antero posterior diameter of skull/ DTc: transversal diameter of cortex / DTs: transversal diameter of skull/ FHLV: thickness of frontal horn of lateral ventricle/ DBVP: biventricular posterior diameter

Secondly, additional measures were done on the axial image in T2-weighted including mesencephalon and occipital horn of lateral ventricular, below the thalamic nuclears. Two diameters were measured: the bi occipital ventricular diameter (DBOv) defined as the largest diameter at the occipital horns; and the bi occipital cortical diameter (DBOc) (Fig 2).

Fig 2 legend: MRI linear indices on the axial image in T2-weighted including mesencephalon and occipital horn of lateral ventricle, below the thalamic nuclear. DBOv: bi occipital ventricular diameter / DBOc: bi occipital cortical diameter.

An arithmetic average (MA) was calculated at the cortex (MAc) and the skull (MAs) level by the formula: $(DAP+DT)/2$. An arithmetic average was also calculated for the thickness of lateral ventricle (MAfhlv) by the formula: $((FHLVL+FHLVR)/2)$.

The following linear indices were defined: cortex-skull index ($CSI=MAc/MAs$),

ventricular-cortex index ($VCI=DBVP/DTc$), and bi occipital index ($BOI=DBOv/DBOc$). Finally, approximating the brain shape as a sphere, we calculated the volume slice area (VS.A) by the formula $((MAc)/2)^2 \times 3.14$ as an indicator of the cerebral volume. All measures were realized by two independent investigators (an experienced neuroradiologist and a pediatric resident) in a blinded manner.

MRI were categorized as “MRI globally normal” or “MRI globally abnormal” when there were lesions such as sub-tentorial injury, (germination of hemorrhage sequelae, periventricular leukomalacia) or sub tentorial or fossa posterior lesions (cerebellar hemorrhagic micro bleeds).

Clinical and pharmacological data

Data related to the neonatal period were collected from the medical file of the infants in a standardized manner. The characteristics of the infants (gestational age, gender, Apgar score, anthropometrics parameters), the therapeutics used (corticosteroids, vasopressive drugs, cardio-respiratory treatment, diuretics, neurotropic drugs, nonsteroidal anti-inflammatory (NSAI), antibiotics, red blood cells and platelet transfusions), and the major complications of the prematurity (patent ductus arteriosus (PDA), IHV, c-PVL, bronchopulmonary dysplasia defined as the need for oxygen therapy at 28 days postnatal age (BPD), retinopathy of prematurity (ROP), necrotizing enterocolitis, early and late onset infections) were recorded.

Statistical Analyses

Inter-observer differences were estimated by calculating the mean and 95% confidence interval (CI) of the arithmetic differences between measurements on the same subject. Magnitude of the differences was evaluated by the ratio between the absolute value of the mean arithmetic of the differences and the mean value of the measured parameter. Variability was calculated as 1.96 standard deviation (SD) of the absolute value of the mean arithmetic of the differences according to Bland and Altman [20, 21], as described by Singh et al [22]. For subsequent analysis, the average of the 2 measures was taken into account.

Normally distributed data, assessed by a Shapiro-Wilk test of normality, are presented as mean values with SD, the median and the interquartile range (IQR); non-normally distributed data are presented as median with IQR only. To evaluate differences between groups, we used the Student's *t* test for continuous variables and the Chi2-test (or Fisher exact test when appropriate), for categorical variables. For continuous variables not normally distributed, we used the Mann-Whitney U test.

As a first step, reference values were defined as the IQR of the data recorded from the MRI quoted "globally normal" by a neuroradiologist blinded for the measurements and the perinatal evolution of the infants.

As a second step, these values were compared with those of the MRI quoted "globally abnormal", by bivariate analysis. Finally, confounding factors for each MRI index with a p-value <0.1 in bivariate analysis were included in a stepwise multiple linear regression model with a Tolerance set at 10^{-5} , the probability to remove set at 0.15 and a Confidence Interval at 0.95. Statistical analysis was performed with SYSTAT 12 software (2007, Systat Software Inc. San Jose CA, USA).

III. Results

Population characteristics and MRI interpretation

Sixty nine infants were enrolled in this cohort study; one case was excluded for chromosome abnormality. Median (IQR) gestational age was 30.0 weeks gestation (27.0; 30.0); median weight birth was 1240 grams (986; 1477). There was no gender difference (36 boys/ 33 girls); 57% of the preterm infants received a complete course of antenatal corticotherapy. The median age for the realization of the MRI at TEA was 41.0 weeks (40.0; 42.0); 14 preterm infants had presented with IVH, and 14 with ROP, 5 infants presenting both IVH and ROP. Two premature had neonatal ventricular dilatation. Sixty one premature infants (88%) required mechanical ventilation, 43.5 % (n=30) needed oxygen therapy at 28 days postnatal age. Eight infants required surgery for PDA; 29% presented with late onset sepsis.

Forty eight MRI (69.5%) were quoted normal or with punctual insignificant abnormality and 21 MRI were quoted abnormal (14 with sus-tentorial area abnormalities, 6 with sus-tentorial and posterior fossa injury, 1 preterm infant only presented with posterior fossa abnormalities). The characteristics of the two groups (MRI normal vs. abnormal) are presented in **table I**. Infants with abnormal MRI were significantly younger than premature infants with normal MRI. We observed a strong association between abnormalities in MRI at TEA and IVH in the neonatal period (OR [0.95 CI] =10.000 [2.633-37.978]; $p < 0.0001$). There was also an association with ROP (OR=4.205 [1.231-14.368]; $p = 0.017$), surgery for PDA (OR=4.688 [1.01-21.89]; $p = 0.036$), early onset infection (OR=4.688 [1.004-21.889]; $p = 0.036$) and neonatal treatment by cefotaxime (OR=3.222 [1.093-9.497]; $p = 0.03$). The following factors

were not significantly associated with MRI results: gender, mechanical ventilation, bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, late onset sepsis, use the other treatments studied (corticosteroids, NSAI, diuretics, neurotropic drugs, red blood cells transfusion).

Table I: characteristics of premature with normal or abnormal MRI

| Median (IQR or %) | Normal MRI (48) | Abnormal MRI (21) | p |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Gestational age | 30.0 (29.0; 31.0) | 28.0 (26.8; 30.0) | 0.002 |
| Birth weight | 1250 (1002; 1458) | 1160 (971; 1486) | 0.870 |
| Birth height | 38.0 (37.0; 40.0) | 38.0 (36.0; 40.3) | 0.990 |
| Birth head circumference | 27.0 (25.3; 28.0) | 26.5 (24.9; 27.3) | 0.337 |
| Apgar score at 1 min | 5.0 (4.0; 7.0) | 4.5 (2.5; 6.0) | 0.198 |
| Apgar score at 10 min | 7.0 (6.0; 8.0) | 7.0 (5.5; 7.5) | 0.458 |
| Age at MRI | 41.0 (40.0; 42.0) | 41.0 (40.0; 42.0) | 0.815 |
| Weight at MRI | 3335 (2955; 3820) | 3480 (2990; 3858) | 0.611 |
| Height at MRI | 48.0 (46.0; 50.0) | 49.0 (47.3; 50.0) | 0.315 |
| Head circumference at MRI | 36.0 (34.5; 37.0) | 36.0 (35.6; 36.9) | 0.813 |
| Antenatal corticosteroids | 28 (58%) | 11 (52%) | 0.159 |
| Postnatal corticosteroids | 8 (17%) | 6 (29%) | 0.276 |
| Mechanical ventilation | 42 (87%) | 19 (90%) | 0.722 |
| O2 need at 28 days PNA | 18 (37%) | 12 (57%) | 0.130 |
| IVH | 4 (8%) | 10 (48%) | 0.001 |
| Vasopressive drugs | 4 (8%) | 3 (14%) | 0.451 |
| NSAI (ductus arteriosus) | 8 (17%) | 7 (33%) | 0.122 |
| Surgery for PDA | 3 (6%) | 5 (24%) | 0.036 |
| Early onset infection | 16 (33%) | 5 (24%) | 0.036 |
| Late onset infection infection | 13 (27%) | 10 (48%) | 0.096 |
| Retinopathy of prematurity | 6 (12%) | 8 (38%) | 0.017 |
| Necrotizing enterocolitis | 7 (15%) | 1 (5%) | 0.231 |

MRI: magnetic resonance imaging/ O2: oxygen/ PNA: postnatal age / IVH: intra ventricular hemorrhage/ NSAI: nonsteroidal anti-inflammatory/ PDA: patent ductus arteriosus

Measures and reproducibility of the measures

No statistical difference was noted between the measures of the two independent investigators: the most important variability was observed for DBOc, measured at 2.3 mm. The comparison between the measures of 2 investigators is presented in **table II**.

Table II: differences between measures of two investigators

| | Arithmetic mean (mm) | Confidence limit at 95.0% | Magnitude of the differences | Variability (mm) |
|--------------|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| DAPc | 0.793 | 0.586 ; 1.000 | 0.007 | 1.69 |
| DTc | 0.210 | 0.022 ; 0.398 | 0.002 | 1.53 |
| DAPs | -0.064 | -0.229 ; 0.102 | 0.001 | 1.34 |
| DTs | -0.193 | -0.334 ; -0.052 | 0.002 | 1.15 |
| FHLVR | 0.187 | 0.077 ; 0.297 | 0.087 | 0.896 |
| FHLVL | 0.249 | 0.121 ; 0.378 | 0.084 | 0.896 |
| DBVP | -0.391 | -0.667 ; -0.115 | 0.011 | 2.250 |
| DBOv | 0.377 | 0.113 ; 0.640 | 0.009 | 2.150 |
| DBOc | 1.097 | 0.812 ; 1.382 | 0.013 | 2.328 |

DAPc: antero posterior diameter of cortex /DAPs: antero posterior diameter of skull/
 DTc: transversal diameter of cortex / DTs: transversal diameter of skull/ FHLVR: thickness of frontal horn of right lateral ventricle/ FHLVL: thickness of frontal horn of left lateral ventricle/ DBVP: biventricular posterior diameter/ DBOv: bi occipital ventricular diameter / DBOc: bi occipital cortical diameter.

The reproducibility being acceptable the average of the measures of both investigators was used for the rest of the study. Mean values of the measures for the

69 infants, median and IQR, representing the reference values for this population, are presented in **table III**.

Table III: average of raw measures

| | Arithmetic mean | Median | Inter Quartile Range |
|--------------|------------------------|---------------|-----------------------------|
| DAPc | 107.5 | 107.7 | 104.5 ; 110.5 |
| DTc | 84.1 | 83.5 | 81.4 ; 87.5 |
| DAPs | 111.3 | 110.5 | 108.2 ; 114.6 |
| DTs | 86.6 | 85.7 | 84.0 ; 89.8 |
| FHLVR | 2.2 | 2.0 | 1.2 ; 3.0 |
| FHLVL | 2.9 | 2.7 | 1.5 ; 3.8 |
| DBVP | 34.9 | 34.9 | 33.0 ; 36.6 |
| DBOv | 43.4 | 43.1 | 41.7 ; 45.3 |
| DBOc | 82.1 | 81.8 | 79.3 ; 85.2 |

DAPc: antero posterior diameter of cortex /DAPs: antero posterior diameter of skull/
 DTc: transversal diameter of cortex / DTs: transversal diameter of skull/ FHLVR:
 thickness of frontal horn of right lateral ventricle/ FHLVL: thickness of frontal horn of
 left lateral ventricle/ DBVP: biventricular posterior diameter/ DBOv: bi occipital
 ventricular diameter / DBOc: bi occipital cortical diameter.

There was no statistical difference of these measures between normal and globally abnormal MRI at sus-tentorial level. Conversely, for lesions of the posterior fossa (PF), we observed a significant increase in two measures of the occipital area (DBVP and DBOv) (**table IV**). Infants with ROP had four measures significantly shorter (DTc, DTs, DBOv, DBOc) than healthy preterm infants. All these measures are representative of the posterior area.

Table IV: measures with or without posterior fossa lesion and retinopathy.

| <u>PF LESIONS</u> | | | |
|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| | Posterior fossa lesions (n=7) | Normal posterior fossa (n=62) | p |
| DBVP | 36.4 (34.9; 40.2) | 34.7 (32.6 ; 36.6) | 0.032 |
| DBOv | 45.4 (43.2 ; 48.6) | 43.2 (40.9 ; 42.2) | 0.046 |
| <u>ROP</u> | | | |
| | Retinopathy (n=14) | No retinopathy (n=54) | p |
| DTc | 81.5 (78.7 ; 83.6) | 84.7 (81.9 ; 88.1) | 0.016 |
| DTs | 83.7 (81.1 ; 85.5) | 87.3 (84.8 ; 90.3) | 0.007 |
| DBOv | 42.2 (40.9 ; 43.2) | 43.7 (42.3 ; 45.6) | 0.049 |
| DBOc | 79.1 (76.8 ; 80.9) | 82.9 (80.0 ; 85.8) | 0.009 |

PF: posterior fossa/ ROP: retinopathy of prematurity/ DTc: transversal diameter of cortex / DTs: transversal diameter of skull / DBVP: biventricular posterior diameter/ DBOv: bi occipital ventricular diameter / DBOc: bi occipital cortical diameter.

Cerebral indices and determinants

Five different indices were calculated from the linear measures (CSI, MAfhlv, VCI, BOI and VS.A). The characteristics of these indices are presented in **table V**.

There was a statistical difference for **VCI** between normal and abnormal MRI (0.412 (0.388; 0.429) vs. 0.432 (0.418; 0.449); p=0,019). This difference persisted in premature infants with sub-tentorial lesions (0.414 (0.390; 0.430) vs. 0.432 (0.418; 0.450); p=0.031) or fossa posterior abnormality (0.417 (0.391; 0.431) vs. 0.443 (0.436; 0.450); p=0,026). For fossa posterior lesions, **BOI** was significantly smaller

(0.530 (0.513; 0.540) vs. 0.543 (0.534; 0.553); $p=0.022$). There was no statistically difference of these indices for IHV, ventricular dilatation and preterm infants with a retinopathy.

Table V: cerebral indices characteristics

| | Arithmetic mean | Median | IQR |
|---------------|------------------------|---------------|---------------|
| CSI | 0.968 | 0.969 | 0.963 ; 0.975 |
| MAfhlv | 2.537 | 2.375 | 1.450 ; 3.363 |
| VCI | 0.415 | 0.418 | 0.394 ; 0.434 |
| BOI | 0.529 | 0.531 | 0.515 ; 0.541 |
| VS.A | 7216 | 7257 | 6930 ; 7553 |

IQR: interquartile range; CSI: cortex-skull index/ MAfhlv: arithmetic average of the thickness of lateral ventricle/ VCI: ventricular-cortex index/ BOI: bi occipital index/ VS.A: volume slice area

Tables VI and VII summarize the bivariate and multivariate analysis of significant determinants of cerebral indices.

VS.A appears to be the best surrogate for cerebral volume (approximating the brain shape as a sphere); 80% of VS.A are explained by seven determinants ($r=0.894$; $p<0.001$). Two of them are anatomic (head circumference at birth and at TEA), one also influenced MAfhlv (head circumference at TEA); one determinant reflects preterm infant maturity (post menstrual age) also related to BOI, and four determinants are treatments of prematurity complications (dopamine, ibuprofen for patent ductus arteriosus treatment, blood and platelets transfusions).

Of note, other therapeutics studied were determinants for linear indices: furosemide for CSI, amoxicillin for MAfhv, doxapram for VCI. Ventricular dilatation was associated with two indices: MAfhv and BOI. Gender and late onset sepsis were only determinants for MAfhv.

Ante or postnatal steroids are not determinants for our indices in multivariate analysis.

Table VI: bivariate analysis significant determinants of cerebral indices.

| P values | CSI | MAfhlv | VCI | BOI | VS.A |
|-----------------------------------|-------|--------|-------|-------|-------|
| Gender | | 0.047 | | | |
| Gestational Age | | | | 0.027 | 0.001 |
| Birth Weight | | | | | 0.001 |
| Birth HC | | | | | 0.001 |
| Postmenstrual age | | 0.014 | | | 0.001 |
| TEA Weight | | 0.013 | | | 0.001 |
| TEA HC | | 0.001 | | | 0.001 |
| Bronchopulmonary dysplasia | | | | | 0.015 |
| NSAI (ibuprofen) | | | | | 0.002 |
| Surgery ductus arteriosus | | | 0.038 | 0.04 | 0.015 |
| Late onset sepsis | | | | 0.033 | 0.048 |
| Toxics | | 0.03 | | | 0.027 |
| Tobacco | | 0.03 | | | 0.013 |
| Antenatal corticoids | | | | 0.03 | |
| Postnatal corticoids | | | | | 0.001 |
| Dopamine | | 0.189 | 0.057 | 0.027 | 0.068 |
| Midazolam | | | | | 0.013 |
| Furosemide | 0.025 | | | | 0.004 |
| Amoxicillin | | 0.005 | | | |
| Vancomycin | | | | 0.021 | 0.002 |
| Doxapram | | | 0.001 | 0.034 | |
| Blood transfusion | | | 0.197 | 0.051 | 0.06 |
| Platelets transfusion | | | | | 0.027 |
| Ventricular dilatation | | 0.041 | 0.053 | 0.035 | |
| Hyperbilirubinemia | 0.108 | 0.07 | 0.023 | | |
| Apgar score <3 at 1min | | | | 0.072 | |

CSI: cortex-skull index/ MAfhlv: arithmetic average of the thickness of lateral ventricle/ VCI: ventricular-cortex index/ BOI: bi occipital index/ VS.A: volume slice area/ HC: Head Circumference/ TEA: term equivalent age/NSAI: non steroidal anti-inflammatory

Table VII: summarizes the Stepwise multivariate analysis of determinants of all cerebral indices.

| Cerebral Index (Multiple r) | Determinants | Effect (coefficient) | 0.95 C.I. | P value |
|--|--------------------------|---------------------------------|------------------|----------------|
| CSI (r=0.271, p=0.025) | Furosemide | 0.008 | 0.001;0.015 | 0.025 |
| MAfhlv (r=0.616, p<0.001) | Gender | 0.734 | 0.248;1.220 | 0.004 |
| | TEA head circumference | 0.260 | 0.073;0.447 | 0.007 |
| | Amoxicillin | - 0.559 | -1.098;-0.020 | 0.042 |
| | Late onset sepsis | - 0.505 | -1.088;0.078 | 0.088 |
| | Ventricular dilatation | - 1.274 | -2.768;0.220 | 0.093 |
| VCI (r=0.462, p<0.001) | Hyperbilirubinemia | 0.022 | 0.004;0.040 | 0.018 |
| | Doxapram | - 0.022 | -0.036;-0.009 | 0.001 |
| BOI (0.465, p=0.002) | Ventricular dilatation | - 0.044 | -0.073;-0.015 | 0.014 |
| | Postmenstrual age | - 0.003 | -0.006;0.000 | 0.061 |
| | Apgar score <3 at 1min | - 0.009 | -0.020;0.003 | 0.127 |
| VS.A (r=0.894; p<0.001) | TEA head circumference | 262.9 | 200.9;324.9 | <0.001 |
| | Postmenstrual age | 89.1 | 34.7;143.5 | 0.002 |
| | Dopamine treatment | 375.2 | 140.2;610.2 | 0.002 |
| | Blood transfusion | - 303.2 | -501.7;-104.7 | 0.003 |
| | Ibuprofen treatment | 231.1 | 15.7;446.6 | 0.036 |
| | Birth head circumference | 51.2 | -1.1;103.5 | 0.055 |
| | Platelets transfusion | 211.5 | -57.5;480.4 | 0.121 |

IV. Discussion

In this study, we defined five cerebral indices from simple and reproducible linear measures. The good inter-investigator reproducibility of these indices is consistent with measures easily and rapidly achievable. These indices might be very useful when evaluating specific situations. For instance, Ragan et al. showed that the ventricular volume in infants presenting with hydrocephaly had a strong correlation with a linear index easier to measure than cerebral volume itself: FOHR, which adds the two ventricular diameter of frontal and occipital horns of the lateral ventricles (equivalent to our index, DBVP), divided by twice the transversal diameter of cortex (equivalent to our index, DTc) [19]. Thus, our study proposes normal ranges for measures and indices. These values need to be validated in a large population as they would allow generalization for diagnosis and follow-up of former premature infants with risk factors of brain anomalies.

In our population, the surface index seems to be the best surrogate for cerebral volume. VS.A is explained, for 80% of its variance, by seven well defined determinants. Head circumferences at birth and at TEA are independent factors for VS.A which is consistent with anatomic observation and previous publications. Head circumference measures are routinely used for evaluating cerebral growth. Treit et al. demonstrated on children with prenatal alcohol exposure that head circumference was positively correlated with brain volume [23]. Bartholomeusz et al. showed an age dependent relationship between head circumference and cerebral volume [24], the head circumference growth being positively associated with brain volume. We observed that head circumferences at birth and at TEA were independent factors: this result is probably related to nutrition and pathologic events occurring during the neonatal period.

Some therapeutic used during the neonatal period are also determinant for VS.A: dopamine, ibuprofen, blood and platelets transfusion. Loeliger et al. showed that the treatment by ibuprofen was not associated with an alteration of brain growth but this study was realized in the preterm baboon [25]. Surprisingly, corticosteroid use was not a determinant of VS.A in our population whereas several studies have shown a relationship of this treatment with brain volume [11, 15-17]. The lack of significance for corticosteroids, by multivariate analysis in our study, may be related to the size of our cohort which was not powered to answer that question. In addition, it is difficult to separate a treatment from the reason it was used and different policies of treatment may lead to different results. Nowadays, the prevalence of postnatal corticosteroids use has significantly decreased, as compared to the years before 2005 when most of the publications were written, which may also explain this difference.

Ventricular dilatation was a significant determinant of two linear indices (MAfhlv and BOI), these indices measuring the lateral ventricles.

VCI values were statistically different between normal MRI and abnormal MRI. This difference persists for sus-tentorial and posterior fossa lesions. At sus-tentorial level, periventricular leukomalacia, the second more frequent cerebral complication of prematurity, after intra ventricular hemorrhage, is responsible for white matter atrophy consequence of passive ventricular dilatation. It is made of ischemic lesions of white matter adjacent to the external edges of the lateral ventricles related to apoptosis and necrosis [26] but also to disorders in the development and neuronal differentiation [27]. Inder et al. demonstrated that premature infants with leukomalacia had a reduction in cerebral cortical gray matter at TEA, compared with either premature without leukomalacia or with normal term infants (157.5 ml with c-

PVL versus 211.7 ml without c-PVL versus 218.8 ml normal term infants) [7]. For posterior fossa injury, BOI were also significantly different. We did not observe any significant difference with regards to indices on infants presenting with retinopathy of prematurity.

In our population, abnormal MRI was related with surgery for PDA failing to ibuprofen use, ROP and early onset infection (and, logically, with cefotaxime treatment). These results are consistent with the literature. Galli et al. demonstrated that periventricular leukomalacia was found in 54% of neonates after cardiac surgery (for congenital heart defects) with continuous cardiopulmonary bypass in relation to hypoxemia and hypotension [28]. Parikh et al. found, for extremely low birth weight infants, that surgery for retinopathy of prematurity was associated with an increased volume of white matter hyper intensities at TEA [29]. Rand et al. showed an association between confirmed neonatal infection of very preterm infants and neurodevelopmental impairment via white matter abnormalities [30].

Our study has limitations. One of them is the small size of our cohort which can lead to a lack of power for determinants with low prevalence. Studies with larger population are needed to validate our findings and allow generalization. Also, we could not compare VS.A to the gold standard, cerebral volume itself. Therefore, we cannot prove that VS.A is the best surrogate for cerebral volume. However, with regard to the reproducibility and the ease of establishing this surface index, this validation would be very interesting.

Nine MRI (13%) required neuroradiologist's re-evaluation because there were difficult to classify as normal or globally abnormal.

De Vries et al. demonstrated a strong connection between MRI at TEA and the neurologic outcome of the infants [4]. It would be interesting to study the evolution at short and long term of our infants, to evaluate the prognosis value of these indices with their neurodevelopment outcome.

References

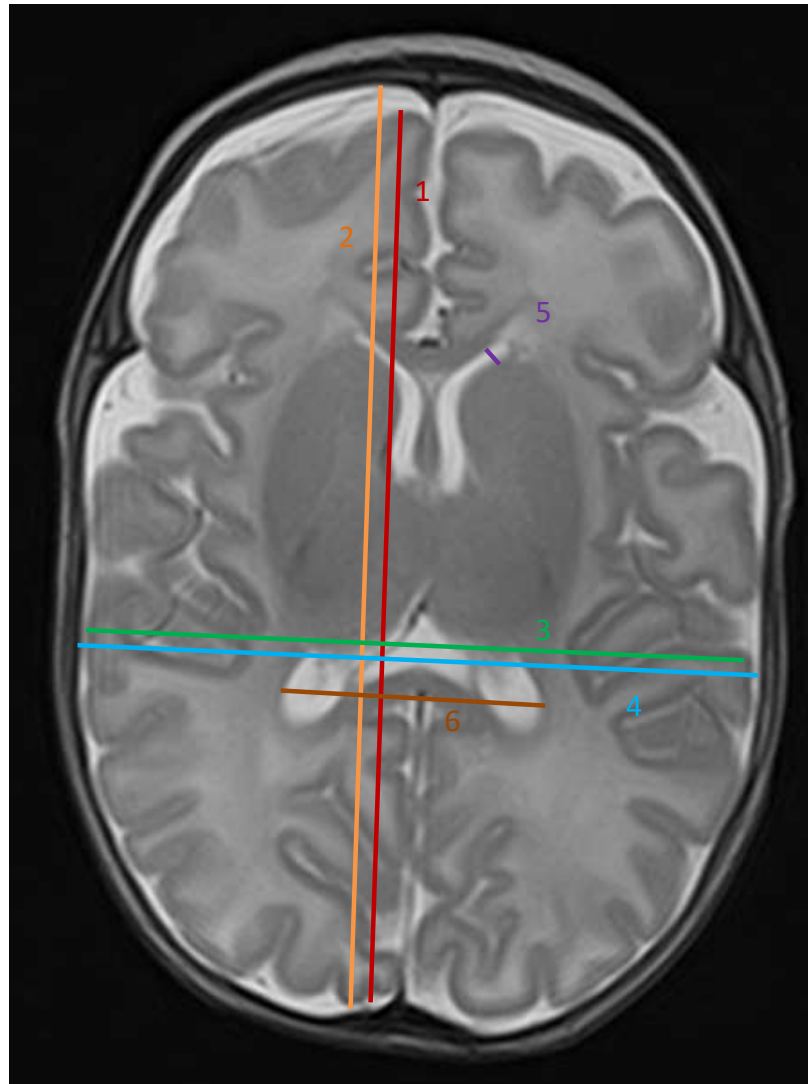
1. Kersbergen KJ, de Vries LS, Groenendaal F, van Haastert IC, Chew AT, Makropoulos A, et al. Corticospinal Tract Injury Precedes Thalamic Volume Reduction in Preterm Infants with Cystic Periventricular Leukomalacia. *J Pediatr* 2015; 167:260-8.
2. Van Haastert I, Groenendaal F, Uiterwaal CS, Termote JU, van derHeide-Jalving M, Eijsermans MJ, et al. Decreasing incidence and severity of cerebral palsy in prematurely born children. *J Pediatr* 2011; 159:86-91.
3. Van Hus JW, Jeukens-Visser M, Koldewijn K, Geldof CJ, Kok JH, Nollet F, et al. Sustained developmental effects of the infant behavioral assessment and intervention program in very low birth weight infants at 5.5 years corrected age. *J Pediatr* 2013; 162:1112-9.
4. De Vries LS, van Haastert IC, Benders MJ, Groenendaal F. Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16:279-87.
5. Peterson BS, Vohr B, Staib LH, et al. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA* 2000; 284: 1939-47.
6. Inder TE, Warfield S.K, Wang H, Hüppi PS, Volpe JJ. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics* 2005; 115: 286-94.
7. Inder TE, Hüppi PS, Warfield S, Kikinis R, Zientara GP, Barnes PD et al. Periventricular white matter injury in the premature infants is followed by reduced cerebral cortical gray matter volume at term. *Ann Neurol*, 1999; 46:755-60.

8. Favrais G, Tourneux P, Lopez E, Durrmeyer X, Gascoin G, Ramful D et al. Impact of common treatments given in the perinatal period on the developing brain. *Neonatology*, 2014; 106: 163-72.
9. McPherson C, Haslam M, Pineda R, Rogers C, Neil JJ, Inder TE. Brain injury and development in preterm infants exposed to fentanyl. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 1291-7.
10. Scratch SE, Hunt RW, Thompson DK, Ahmadzai ZM, Doyle LW, Inder TE et al. Free thyroxine levels after very preterm birth and neurodevelopmental outcomes at age 7 years. *Pediatrics* 2014; 133:955-63.
11. Murphy BP, Inder TE, Huppi PS, Warfield S, Zientara GP, Kikinis R et al. Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2001; 107: 217-21.
12. Bhatt AJ, Feng Y, Wang J, Famuyide M, Hersey K. Dexamethasone induces apoptosis of progenitor cells in the subventricular zone and dentate gyrus of developing rat brain. *J Neurosci Res*, 2013; 91: 1191-1202.
13. Kim J-W, Kim YJ, Chang YP. Administration of dexamethasone to neonatal rats induces hypomyelination and changes in the morphology of oligodendrocyte precursors. *Comp Med*, 2013; 63: 48-54.
14. Gao J, Wang H, Liu Y, Li Y-Y, Chen C, Liu L-M et al. Glutamate and GABA imbalance promotes neuronal apoptosis in hippocampus after stress. *Med Sci Monit*, 2014; 20: 499-512.

15. Yeh TF, Yuh J, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1304-13.
16. Halliday HL. Early postnatal dexamethasone and cerebral palsy. *Pediatrics* 2002; 109: 1168-69.
17. Halliday HL, Ehrenkranz R, Doyle L. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003.
18. Brouwer MJ, de Vries LS, Kersbergen KJ, van der Aa NE, Brouwer AJ, Viergever MA et al. Effects of posthemorrhagic ventricular dilatation in the preterm infant on brain volumes and white matter diffusion variables at term-equivalent age. *J Pediatr*, 2016; 168: 41-49.
19. Ragan DK, Cerqua J, Nash T, McKinstry RC, Shimony JS, Jones BV et al. The accuracy of linear indices of ventricular volume in pediatric hydrocephalus: technical note. *J Neurosurg Pediatr*. 2015; 15:547-51.
20. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307±310.
21. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995; 346: 1085±1087.
22. Singh K. Intra- and Interobserver Variability in the Measurements of Abdominal Aortic and Common Iliac Artery Diameter with Computed Tomography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 25, 399±407 (2003).

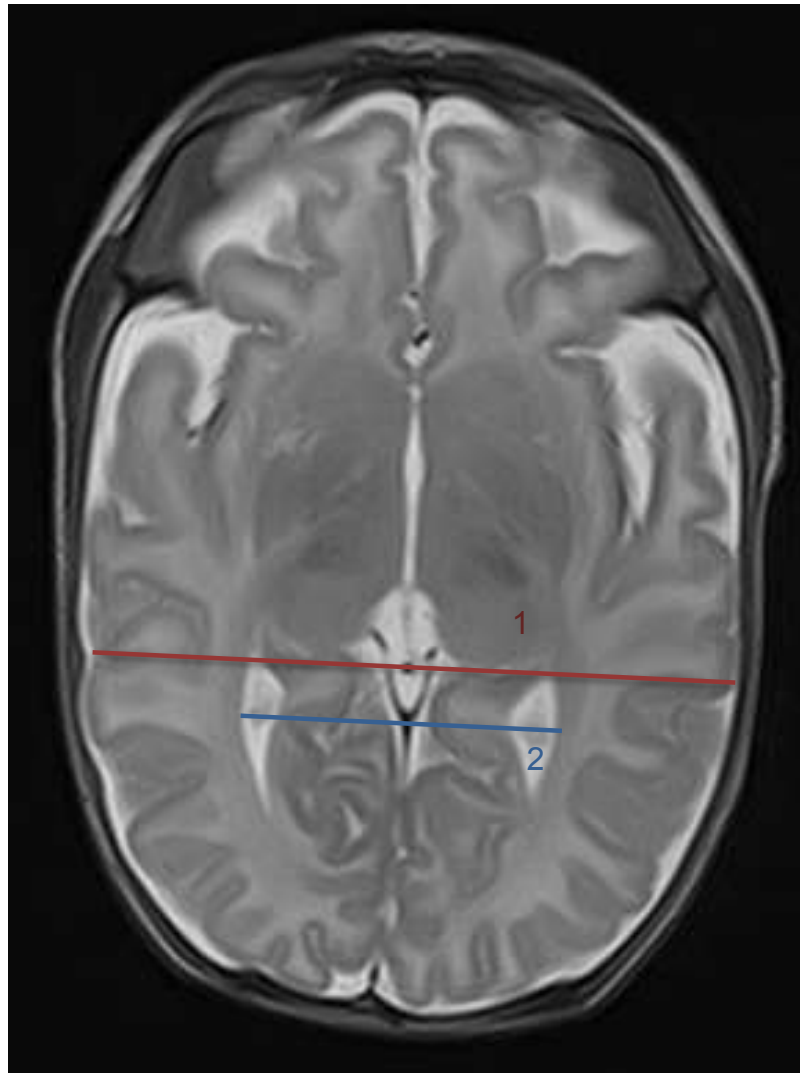
23. Treit S, Zhou D, Chudley AE, Andrew G, Rasmussen C, Nikkel SM et al. Relationships between head circumference, brain volume and cognition in children with prenatal alcohol exposure. *PlosOne*, February 2016.
24. Bartholomeusz HH, Courchesne E, Karns CM. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children and adults. *Neuropediatrics*, 2002; 33 (5): 239-241.
25. Loeliger M, Shields A, McCurnin D, Clyman RI, Yoder B, Inder TE, Rees SM. Ibuprofen treatment for closure of patent ductus arteriosus is not associated with increased risk of neuropathology. *Pediatr Res*. October 2010; 68(4):298-302.
26. Dammann O, Durum S, Leviton A: Do white cells matter in white matter damage? *Trends Neurosci* 2001; 24: 320-4 11.
27. Bhutta AT, Anand KJ: Abnormal cognition and behavior in preterm neonates linked to smaller brain volumes. *Trends Neurosci* 2001; 24: 129-31.
28. Galli KK, Zimmerman RA, Jarvik GP, Wernovsky G, Kuypers MK, Clancy RR et al. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, March 2004; 127 (3): 692-704.
29. Parikh NA, Lasky RE, Kennedy KA, McDavid G and Tyson JE. Perinatal factors and regional brain volume abnormalities at term in cohort of extremely low birth weight infants. *PlosOne*, May 2013.
30. Rand KM, Austin NC, Inder TE, Bora S, Woodward LJ. Neonatal infection and later neurodevelopmental risk in the very preterm infant. *J Pediatr*, March 2011; 170: 97-104.

Figure 1: MRI measures on the axial image in T2-weighted including deep nuclear gray matter and Monro's foramens



- 1- DAPc : antero posterior diameter of cortex
- 2- DAPs : antero posterior diameter of skull
- 3- DTc : transversal diameter of cortex
- 4- DTs : transversal diameter of skull.
- 5- FHLV : thickness of frontal horn lateral ventricle
- 6- DBVP : bi ventricular posterior diameter

Figure 2: MRI measures on the axial image in T2-weighted including mesencephalon and occipital horn of lateral ventricular, below the thalamic nuclears



- 1- DBOC: bi occipital cortical diameter
- 2- DBOV : bi occipital ventricular diameter

PARTIE 3: PERSPECTIVES

I. Réalisation des mesures

Dans notre étude, nous avons établi 9 mesures sur deux coupes axiales prédéfinies, en pondération T2, réalisées en routine lors des IRM au terme corrigé de la prématurité d'enfants nés avant 32 SA d'aménorrhée. Ces mesures sont simples, rapides à effectuer et ne nécessitent aucun logiciel complémentaire. La reproductibilité des mesures entre 2 investigateurs de formation différente (un investigateur expérimenté neuroradiologue spécialisé dans l'analyse des IRM des prématurés et un interne en pédiatrie en cours de formation en néonatalogie) est bonne. De ces mesures, nous avons extrait 5 indices (4 indices linéaires et un indicateur de surface), eux aussi facilement calculables et reproductibles. Notre étude a permis d'établir « des normes » pour ces mesures et indices pour notre cohorte. Des études complémentaires sur une plus large population d'enfants seront nécessaires afin de valider ces indices, notamment au regard du gold standard qu'est le volume cérébral, pour permettre par la suite de les utiliser à visée diagnostique et pronostique dans cette population d'enfants vulnérables.

II. Le Volume Slice Area (VS.A).

Le VS.A, indicateur de surface, semble être l'indice le plus proche du volume cérébral. En effet, le VS.A a été créé en partant du postulat que le cerveau pouvait se rapprocher géométriquement d'une sphère, calculant ensuite la surface d'une

tranche de cette sphère. Lors de notre étude, nous avons pu expliquer 80% de la variance de VS.A par 7 déterminants que nous avons choisi d'étudier à priori :

- Deux déterminants sont anatomiques : le périmètre crânien à la naissance et celui du jour de l'IRM cérébrale au terme corrigé. Ces 2 facteurs sont indépendants : cette indépendance pourrait éventuellement être expliquée par les multiples complications qui peuvent survenir pendant la période néonatale ainsi que par la nutrition de l'enfant pendant cette même période, pouvant toutes retentir sur la croissance cérébrale de nos enfants vulnérables. De nombreuses études avaient mis en évidence auparavant l'importance de la mesure du périmètre crânien dans le suivi de la croissance cérébrale. Bartholomeusz et al ont démontré qu'il existait une relation « âge-dépendant » entre le périmètre crânien et le volume cérébral : il existe une association positive entre la croissance du périmètre crânien et celui du volume cérébral (24). La mesure du périmètre crânien dans notre service est réalisée de manière hebdomadaire, et constitue un outil très intéressant et très facile d'accès pour suivre le développement de nos enfants extrêmement prématurés.
- Un déterminant est en lien avec la maturité de l'enfant : l'âge post menstruel lors de l'IRM cérébrale.
- Quatre déterminants « thérapeutiques » en lien avec les complications fréquentes de la prématurité : la dopamine (permettant de lutter contre l'instabilité hémodynamique), l'ibuprofène (utilisé pour la fermeture médicamenteuse d'un canal artériel retentissant), la transfusion de globules rouges et de plaquettes. Peu d'études ont analysé le lien entre le volume cérébral et ces déterminants. Loeliger et al n'ont pas mis en évidence

d'association entre l'ibuprofène et le volume cérébrale mais cette étude n'est qu'un modèle animal (babouins) (25).

De manière inattendue, l'utilisation anté natale ou post natale de corticostéroïdes, n'influence aucun des indices étudiés dans notre cohorte, notamment le VS.A. De nombreuses études ont pourtant montré un lien entre l'utilisation de corticostéroïdes dans la période néonatale et la croissance cérébrale (11,15-17). Une des raisons les plus probables de ce manque de significativité est la petite taille de notre cohorte, pouvant mener à un manque de puissance. Mais notre étude n'avait pas été conçue pour répondre précisément à cette question.

III. Les autres indices.

Plusieurs résultats sont cohérents avec la physiopathologie tels que l'association entre la dilatation ventriculaire et deux de nos indices mesurant les ventricules latéraux (MAfhlv et BOI).

VCI est statistiquement différent entre les IRM classées normales et celles qui sont anormales (notamment en cas de lésions sus tentorielles). Ce résultat est en lien probablement avec la leucomalacie péri-ventriculaire, 2^{ème} complication cérébrale la plus fréquente de la prématurité après les hémorragies intra ventriculaires). En effet, il existe dans cette situation une atrophie de la substance blanche (liée à des phénomènes d'ischémie, d'apoptose et de nécrose) ayant pour conséquence une dilatation passive des carrefours ventriculaires. Les enfants présentant une leucomalacie ont également une réduction de volume de la substance grise par

rapport aux enfants prématurés ne présentant pas de leucomalacie et aux enfants nés à terme (7).

Concernant les lésions de la fosse postérieure, outre VCI, BOI est également statistiquement différent entre les IRM avec et sans lésions de la fosse postérieure.

Il n'existe aucune différence significative de ces indicateurs en cas de rétinopathie du prématuré.

IV. Les IRM classées anormales

Quatre déterminants sont associés avec des anomalies à l'IRM dans notre population : la chirurgie du canal artériel après échec de fermeture médicamenteuse par ibuprofène, la rétinopathie, l'infection néonatale précoce et le traitement par cefotaxime. Ces données sont en accord avec les données récentes de la littérature (28-30).

V. Limites de l'étude

Comme nous l'avons évoquée précédemment, une des limites de notre étude est le faible effectif de notre cohorte, pouvant mener à un manque de puissance pour certaines associations (notamment pour l'utilisation des corticostéroïdes). De plus, pour valider et généraliser nos résultats, il est indispensable de réaliser d'autres études sur une cohorte plus importante d'enfants prématurés.

Nous n'avons également pas pu comparer notre indice VS.A avec le gold standard, le volume cérébral, auquel nous n'avons pas pu avoir accès. Nous ne pouvons donc

pas affirmer avec certitude que le VS.A est un bon indice pouvant être corrélé au volume cérébral. Au vue de la facilité de réalisation de nos mesures et du calcul de cet indice, il serait vraiment intéressant d'étudier la relation entre le VS.A et le gold standard.

Plusieurs IRM (9 au total) ont nécessité une relecture par la neuroradiologue afin de pouvoir être classées en « normale » ou « anormale ». Cette donnée prouve au combien il est difficile d'étiqueter certains cas. Nos indices, en complément de l'interprétation de l'IRM, paraissent alors utiles pour aiguiller le suivi de ces enfants.

Des études complémentaires sur le suivi à court, moyen et long terme de ces enfants seraient également intéressantes pour étudier le lien entre nos indices et le développement neuro moteur de ces enfants vulnérables.

BIBLIOGRAPHIE COMPLEMENTAIRE

- 1- Ho T, Dukhovny D, Zupancic J.A.F, Goldmann D.A, Horbar J.D, Pursley DM.
Choosing Wisely in Newborn Medicine: Five Opportunities to Increase Value.
Pediatrics 2015; 136:e482-9.

- 2- Guellec I, Marret S, Baud O, Cambonie G, Lapillonne A, Roze J-C, Fresson J,
et al. Intrauterine Growth Restriction, Head Size at Birth, and Outcome in Very
Preterm Infants. J Pediatr 2015; 167:975-81.

VU

NANCY, le **12 septembre 2016**
Le Président de Thèse

Professeur Jean-Michel HASCOËT

NANCY, le **13 septembre 2016**
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9219

NANCY, le **15 septembre 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Notre objectif était de valider des indices géométriques simples sur l'IRM cérébrale, dans une population d'enfants prématurés, et d'analyser leurs déterminants néonataux au terme corrigé.

Une population d'enfants nés avant 32 SA ont bénéficié d'une IRM au terme corrigé. Deux coupes axiales (pondération T2) ont été choisies pour établir cinq indices (CSI : cortex-skull index, BOI : bi occipital index, VCI : ventricular-cortex index, MAfhv : thickness of lateral ventricle, VS.A : volume slice area).

L'âge gestationnel médian des 69 enfants inclus était de 30.0 (27.0; 30.0) SA et le poids de naissance médian de 1240 (986; 1477) grammes. L'âge médian de réalisation de l'IRM était de 41.0 (40.0; 42.0) semaines. Il n'existait aucune différence significative entre les mesures des deux investigateurs. 21 IRM (30.5%) étaient classées comme anormales et étaient associées avec la rétinopathie, la cure chirurgicale du canal artériel, l'infection néonatale précoce et le traitement par cefotaxime. VCI était différent entre les IRM normales et anormales (0.412 (0.388; 0.429) vs 0.432 (0.418; 0.449); p=0,019). Pour les lésions de la fosse postérieure, BOI était réduit (0.530 (0.513; 0.540) vs 0.543 (0.534; 0.553); p=0.022). VS.A semblait être le meilleur indice pour se substituer au volume cérébral. 80% de la variance de VS.A était expliquée par sept déterminants (périmètre crânien à la naissance et au terme corrigé, âge post menstruel, dopamine, traitement par ibuprofène, transfusion de globules rouges et de plaquettes). Ces indices semblent être utiles mais nécessitent d'être validés dans une plus large cohorte pour ensuite aider au diagnostic et au suivi de ces enfants.

TITRE EN ANGLAIS: Determinants of indices of cerebral volume in former very premature infants at term equivalent age.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2016

MOTS CLES: Imagerie par résonance magnétique - Prématurés - Index - Volume cérébral

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
