



## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

2016

## **THÈSE**

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

**Mme JARDEL-FONTANAROSA Isabelle**

Le 14 Octobre 2016

## **L'intérêt pronostique de l'IRM cérébrale chez les prématurés**

Examineurs de la thèse :

Mr J.M. HASCOËT	Professeur	Président
Mr C. SCHWEITZER	Professeur	Juge
Mr E. RAFFO	Professeur	Juge
Mme E. SCHMITT	Docteur en Médecine	Juge



**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 :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

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

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

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

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

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

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

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

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

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

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

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

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

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

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

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

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

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

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

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

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

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

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUJEL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)

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

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

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

Professeur Alain LOZNIIEWSKI - Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

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

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

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

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

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

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

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

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)

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

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

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

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

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

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

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

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

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

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

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

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

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

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

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

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

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

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

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

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

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

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

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

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

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

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

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

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

Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

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

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

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

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

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

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

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

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

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

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

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

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

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

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

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

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

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

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

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

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

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

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

### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

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

Professeur Walter BLONDEL

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

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

## **PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

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

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

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

Docteur Bruno GRIGNON

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

Docteure Chantal KOHLER

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

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

Docteur Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

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

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

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

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

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

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE

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

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

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

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

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

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

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

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

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

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

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

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

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

Docteur Antoine KIMMOUN

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

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

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

Docteur Nicolas GIRERD

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

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

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

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

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

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

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

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

Docteure Elisabeth STEYER

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

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

Docteure Isabelle KOSCINSKI

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

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

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

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

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

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

Madame Joëlle KIVITS

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

Monsieur Alain DURAND

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

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

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

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

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

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## **DOCTEURS HONORIS CAUSA**

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

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

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

**A notre Président de thèse,**

**Monsieur le Professeur Jean-Michel Hascoët**

Professeur de Pédiatrie

Vous nous avez fait un très grand honneur en acceptant de présider notre jury de thèse et de nous confier ce sujet. Nous espérons avoir été à la hauteur de vos attentes. Nous tenons à vous remercier pour votre aide et vos conseils pour ce travail mais également pour l'enseignement que vous nous avez apporté dans votre service.

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

**A notre Juge,**

**Monsieur le Professeur Cyril Schweitzer**

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse. Nous vous remercions de votre sympathie et de votre disponibilité tout au long de nos semestres d'internat. Que ce soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre reconnaissance et notre respect.

**A notre Juge,**

**Monsieur le Professeur Emmanuel Raffo**

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Nous vous sommes reconnaissante de l'intérêt que vous y portez. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

**A notre Juge,**

**Madame le Docteur Emmanuelle Schmitt**

Neuroradiologue

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Nous avons particulièrement apprécié votre disponibilité et la qualité de vos conseils. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde considération.

A Philippe, mon meilleur ami, mon confident, mon mari. Merci pour ton soutien, ta présence, ta réassurance. Encore une nouvelle étape franchie à deux. Hâte de voir ce que nous réserve la suite... !

A ma famille, merci.

A mes parents, merci pour votre éducation et vos valeurs. Merci du fond du cœur de m'avoir soutenue (et supportée) pendant ces années. Voilà encore un titre de plus, mais rassurez-vous rien ne change !

A maman, merci de m'avoir donnée goût à la médecine, et à la pédiatrie. J'espère faire aussi bien que toi !

A papa, merci de m'avoir transmis ton optimisme sans faille !

A Guillaume. Merci pour tous ces moments partagés en tant que frère et sœur. Voilà une belle année pour nous deux, je suis heureuse de constater que nous sommes de plus en plus proches en grandissant (vieillissant...), et que cela continue !

A Mathilde et à Louis, ma famille ne serait pas la même sans vous :) Merci.

A Mamie Huguette et Mamie Pierrette, merci pour vos encouragements et votre soutien.

A Papy Jacques, merci de toujours veiller sur moi... T'as vu, j'ai réussi !

A Papy Jo, tu dois être fier de ta seule petite fille, comme toujours.

A mes amis, merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

A Marion et Clémence, merci d'être toujours présentes quand j'en ai besoin. Vous êtes des amies hors pairs, et je suis sûr pour longtemps.

A Julie, depuis la 1<sup>ère</sup> année de fac... cela n'aurait pas été pareil sans toi. Merci pour ton aide, nos délires et nos fous rires durant ces années ! On aurait presque envie de recommencer !!!

A Aurélie, merci pour ton soutien tout au long de notre internat. Il y a eu certains moments moins faciles, mais avec de la bonne humeur et un accent du Sud, ça finit toujours par s'arranger !

A Maëlle, nous avons commencé notre Pédiatrie ensemble. Me voilà arrivée à la fin de mon internat, un grand merci pour m'avoir aidée à finaliser ce travail! Tu es une amie et une collègue précieuse !

A l'ensemble de mes cointernes Pédiatres,

Plus particulièrement à Karen, Perrine, Tara, Clémence, Anne, Stéphanie, Mathilde et Arnaud... Mais quelle promo de supers Pédiatres !!!

A Florence, Marine, Marie-Elodie et Thomas, mes derniers cointernes... Merci pour ce dernier semestre vosgien, et bonne chance à tous pour le futur !

A l'équipe de la Maternité de Nancy, merci de m'avoir accueillie parmi vous et formée à la néonatalogie. C'est avec un très grand plaisir que je reviendrai pour poursuivre cette formation.

A toute l'équipe de Pédiatrie d'Epinal, médecins, infirmières et auxiliaires. A Brigitte, Mirella, Clarisse, Emmeline, Emilie, André, Dominique et Abdel, merci de votre aide durant ce dernier semestre chargé en émotions, et surtout merci de m'accueillir parmi vous !

A l'ensemble des personnes ayant participé à ma formation et que j'ai pu rencontrer au cours de mon externat et internat. A l'ensemble des Professeurs, Praticiens hospitaliers, Chefs de cliniques, Internes, Infirmières, Aides-soignantes et Secrétaires, Merci.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

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

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

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

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

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

## TABLE DES MATIERES

Abréviations .....	17
A. INTRODUCTION AU TRAVAIL DE THESE .....	18
I. Prématurité .....	18
II. Evolution et progrès en néonatalogie .....	19
III. Complications neurologiques de la prématurité .....	21
a. Hémorragies intraventriculaires .....	21
b. Leucomalacie périventriculaire.....	22
IV. Dépistage neurologique.....	23
a. L'échographie trans-fontanelle.....	24
b. L'électroencéphalogramme .....	24
c. L'imagerie par résonance magnétique cérébrale .....	25
V. Evolution neurologique à moyen et long terme .....	26
a. Réseaux de périnatalité .....	26
b. Réseau RAFAEL.....	27
c. Suivi psychomoteur.....	27
VI. Intérêt du travail de thèse .....	28
B. ARTICLE MEDICAL .....	30
<b>Introduction</b> .....	31
<b>Material and methods</b> .....	32
1. Population.....	32
2. Data collection .....	32
3. Neurological monitoring .....	33
4. Follow-up .....	34
5. Statistical analysis .....	35
<b>Results</b> .....	36
<b>Discussion</b> .....	42
<b>Conclusion</b> .....	45
<b>Complete list of abbreviations used:</b> .....	46
<b>References</b> .....	47
C. CONCLUSIONS DU TRAVAIL DE THESE .....	50

I. Résultats de la thèse .....	51
II. Pratiques actuelles.....	52
III. Perspectives .....	54
IV. Conclusion.....	55
D. BIBLIOGRAPHIE .....	56

## **Abréviations**

AG : âge gestationnel

EEG : électroencéphalogramme

ETF : échographie trans-fontanelle

HIV : hémorragie intraventriculaire

IRM : imagerie par résonance magnétique

LMPV : leucomalacie périventriculaire

MRUN : maternité régionale universitaire de Nancy

PO2 : pression partielle d'oxygène

PCO2 : pression partielle de gaz carbonique

RAFAEL : réseau d'accompagnement des familles en Lorraine

SA : semaines d'aménorrhée

## A. INTRODUCTION AU TRAVAIL DE THESE

### I. Prématurité

La définition de la prématurité est simple, elle correspond à une naissance avant terme (1). Classiquement, une naissance est dite à terme après 35 à 39 semaines de grossesse, soit 37 à 41 semaines d'aménorrhée (SA). La prématurité pourra ainsi être divisée en 3 groupes selon l'âge gestationnel (AG) de l'enfant : moyenne prématurité de 32 à 37 SA, grande prématurité de 28 à 32 SA et très grande prématurité (ou prématurissime) avant 28 SA.

L'incidence de la prématurité ne fait que croître ces dernières années, avec dans le monde en 2009 près de 13 millions de nouveau-nés nés de façon prématurée, et plus d'1 million qui en sont décédés. En France en 2010, l'enquête périnatale nous apprend que 6.6% des enfants nés vivants sont prématurés, avec 1 enfant prématuré sur 5 qui est grand prématuré. Cette augmentation d'incidence des naissances prématurées s'explique par une augmentation du nombre des grossesses multiples (spontanée ou après stimulation médicale), ainsi que par une augmentation de l'âge moyen des femmes lors de la grossesse (2).

On différencie la prématurité médicalement consentie et donc provoquée, dans un but de sauvetage maternel et/ou foetal, de la prématurité spontanée.

Les causes de la prématurité spontanée sont nombreuses, elles peuvent être de cause maternelle, de cause ovulaire ou encore être idiopathique. Dans les causes maternelles nous trouvons les causes générales (infections, anémie maternelle, diabète gestationnel, traumatisme abdominal accidentel) et les causes locales (malformation utérine, béance cervico-isthmique, fibrome endo-utérin). De plus, des facteurs de risque d'accouchement prématuré ont été mis en évidence avec notamment les antécédents de menace d'accouchement prématuré ou d'accouchement prématuré, les grossesses rapprochées, un nombre important d'enfants déjà à charge, le tabagisme et la prise de toxique, les conditions socio-économiques précaires, l'âge maternel (<18 ans et >35 ans)... Dans les causes liées à l'œuf, nous séparons les causes foetales (grossesses multiples, anomalies chromosomiques) des causes anxielles (hydramnios, chorio-amnionite, rupture prématurée des membranes).

Enfin, les causes idiopathiques concernent tout de même 40% des accouchements prématurés.

Les causes de prématurité provoquée regroupent les pathologies vasculaires placentaires (hypertension artérielle gravidique, pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin sévère), les accidents hémorragiques (hématome rétro-placentaire, placenta prævia hémorragique, décollement placentaire), les souffrances fœtales aiguës et les décompensations de pathologies chroniques maternelles.

## II. Evolution et progrès en néonatalogie

Les définitions des limites de la viabilité, en revanche, restent floues et les mesures de réanimation néonatale en salle de naissance diffèrent selon les équipes (3). Les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé établissent une limite de viabilité à un terme égal ou supérieur à 22 SA et à un poids de naissance d'au moins 500 grammes. Différentes études ont été réalisées (4-6), et les données recueillies nous apprennent qu'en-dessous d'un âge gestationnel de 24 SA et d'un poids de naissance de 600 grammes les chances de survie sont faibles (<30%) et les risques de séquelles importants (>60%). De ce fait, il est consensuel en France actuellement de ne pas pratiquer de réanimation active chez les enfants de moins de 24 SA. Nous savons de plus, qu'à partir de 25 SA les chances de survie et de survie sans séquelles sont plus importantes, et il est alors licite de réaliser une prise en charge optimisée en salle de naissance. Il existe donc une zone aveugle entre 24 et 25 SA où la décision de réanimation dépendra des équipes, et de la volonté des parents.

Parallèlement à l'augmentation de l'incidence des naissances prématurées et à l'amélioration des prises en charge en salle de naissance, le taux de morbidité néonatale ne diminue pas et les inquiétudes quant au pronostic à moyen et long terme de ces enfants sont fondées.

Les complications néonatales précoces sont liées à la notion d'immaturation du nouveau-né prématuré. Ainsi on peut mettre en évidence des anomalies sur le versant pulmonaire (maladie des membranes hyalines, dysplasie broncho-pulmonaire), cérébral

(hémorragie intraventriculaire (HIV) ou parenchymateuse, atteinte de la substance blanche, leucomalacie périventriculaire (LMPV)), cardiaque (instabilité hémodynamique, persistance du canal artériel), digestif (difficultés d'alimentation, entérocolite ulcéro-nécrosante), hépatique (ictère, hypoglycémie), ophtalmologique (rétinopathie du prématuré) et immunitaire (infection, sepsis).

Afin de prévenir certaines de ces complications, le recours à une corticothérapie anténatale maturative doit être optimisé. L'injection de bétaméthasone répétée à 24 heures d'intervalle peut être renouvelée par deux fois au cours de la grossesse entre 24 et 34 SA. Elle permet d'obtenir un effet sur la maturation fœtale limité dans le temps, c'est-à-dire efficace 48 heures après la première injection et ce jusqu'à quinze jours. Son timing d'administration doit donc être précis. Les effets bénéfiques de la corticothérapie maturative chez les prématurés ne sont plus à démontrer (réduction de la mortalité, des épisodes de détresse respiratoire aiguë, de la maladie des membranes hyalines, de la dysplasie broncho-pulmonaire, des HIV, de la LMPV, des rétinopathies, et amélioration du développement neurocognitif). De plus, l'utilisation d'une antibiothérapie maternelle adaptée dans les situations à risque de sepsis néonatal, comme la chorio-amnionite ou la rupture prématurée des membranes, a permis une diminution du nombre d'infections néonatales et donc une amélioration de la survie des enfants.

Concernant les mesures à notre disposition en période post-natale, une des avancées thérapeutiques majeures a été l'administration intra-trachéale de surfactant exogène dans les diagnostics de maladie des membranes hyalines. Cela a permis de diminuer efficacement les épisodes de détresse respiratoire et la mortalité qui en découlait. Nous savons également qu'il est important de lutter contre l'hyperoxie (source de radicaux libres agressifs pour les tissus et pourvoyeurs de dysplasie broncho-pulmonaire et de rétinopathie du prématuré), contre les infections nosocomiales, contre la iatrogénie. Le recours à une ventilation non agressive et respectant les phénomènes d'adaptation ainsi que le recours à une nutrition entérale optimale font aussi parties des mesures protectrices mises en œuvre pour les nouveau-nés prématurés.

### III. Complications neurologiques de la prématurité

Concernant plus spécifiquement les complications neurologiques liées à la prématurité, nous savons qu'environ 5 à 10 % des enfants nés grands prématurés présenteront des déficits moteurs, et 25 à 50% des troubles du comportement ou des anomalies visuelles (7).

Les séquelles neurologiques liées à la prématurité peuvent être localisées au niveau supratentorial ou au niveau sous-tentorial avec atteinte de la fosse postérieure (cervelet et tronc cérébral), ou bien encore être diffuses.

#### a. Hémorragies intraventriculaires

La grande majorité des lésions cérébrales sont de mécanisme hémorragique, dominées par les HIV. Elles touchent préférentiellement les nouveau-nés de moins de 32 SA, et sont d'autant plus fréquentes que l'enfant a un AG et/ou un poids de naissance faible.

La constitution de ces hémorragies s'explique par une immaturité du développement vasculaire cérébral, responsable d'une fragilité vasculaire au niveau de la zone germinative sous-épendymaire. Fréquemment une extension de l'hémorragie au niveau de la cavité ventriculaire voire du parenchyme adjacent est à craindre. Les HIV se développent dans les premiers jours de vie et sont majoritairement asymptomatiques, parfois responsables d'un tableau d'hypertension intracrânienne ou d'un état de choc hémorragique si elles sont profuses. L'hémorragie est causée par une modification brutale du débit sanguin cérébral, en réponse à une infection, un état d'hypoxie, d'hypercapnie, d'hypothermie, d'instabilité hémodynamique, ou encore d'acidose. Elle peut également être causée par un traumatisme obstétrical ou résulter d'une anomalie de la coagulation.

Après une semaine de vie, nous estimons que l'hémorragie est stabilisée, qu'elle n'a plus de risque de s'étendre. Néanmoins il convient de surveiller qu'il n'y ait pas de dilatation ventriculaire secondaire, complication présente dans 30% des cas.

Le diagnostic et le dépistage des HIV (8) sont réalisés à l'aide de l'échographie transfontanellaire (ETF). La classification repose sur la localisation et l'extension des lésions. D'après la classification de Papile (9), nous distinguons les HIV de type I avec hémorragie sous-

épendymaire, de type II avec hémorragie intraventriculaire sans dilatation, de type III avec hémorragie intraventriculaire et dilatation ventriculaire, et de type IV avec atteinte du parenchyme cérébral adjacent.

Le traitement est essentiellement préventif avec le recours en anténatal à la corticothérapie maturative, à une antibiothérapie maternelle adaptée, au transfert in utéro et à l'extraction non instrumentale.

Les mesures postnatales ont un impact plus limité et comprennent le traitement précoce des détresses respiratoires avec l'instillation de surfactant, la surveillance attentive de la PO<sub>2</sub> et de la PCO<sub>2</sub> par mesure transcutanée, la limitation d'un volume courant à 3-5ml/kg ; la correction prudente des instabilités hémodynamiques grâce aux expansions volémiques et à l'utilisation de drogues inotropes, ces dernières ayant tendance à favoriser la survenue des HIV ; la réduction des gestes invasifs et agressifs pour l'enfant.

#### b. Leucomalacie périventriculaire

Un autre type de lésion cérébrale est l'atteinte destructrice de la substance blanche, définissant la LMPV. Elle atteint quasi exclusivement les prématurés de moins de 33 SA, et est la première cause de handicap moteur chez ces enfants. Il existe deux types de LMPV, la forme kystique où il s'agit de lésions de nécrose macroscopique de la substance blanche, évoluant vers des kystes multiples ; et la forme non kystique où les lésions microscopiques évoluent vers des cicatrices microgliales. La forme kystique est la plus grave mais heureusement la plus rare.

La LMPV (8), toutes formes confondues, atteint entre 5 et 10 % des enfants prématurés de moins de 33 SA. Sa physiopathologie est complexe et multifactorielle, les lésions étant secondaires à un ensemble de facteurs regroupant l'infection et l'inflammation au premier plan, l'instabilité hémodynamique et l'anoxo-ischémie, et les troubles de la trophicité cérébrale. Les principaux éléments cliniques anténataux pouvant être responsables de lésions de LMPV sont l'infection intra-utérine et la chorio-amnionite, le syndrome transfuseur-transfusé et l'AG faible. En post-natal, ce sont l'hypotension systémique, l'hypocapnie, le sepsis et l'HIV.

Les lésions se constituent entre 3 et 6 semaines de vie et sont mises en évidence par l'ETF avec la présence d'une hyperdensité persistante de la substance blanche. Il existe alors, très souvent, des anomalies caractéristiques à l'électroencéphalogramme (EEG), les pointes positives rolandiques. La LMPV a peu de traduction clinique en période néonatale, mais elle entraîne constamment de lourdes séquelles neurologiques dont la gravité est corrélée à l'étendue des lésions. Une prise en charge adaptée et précoce permettra d'en limiter les conséquences.

La prévention des lésions de LMPV repose, comme pour la prévention des HIV, sur la corticothérapie anténatale, le transfert in utéro et l'antibiothérapie maternelle. De plus, il convient de limiter au maximum l'usage des médicaments neurotoxiques (corticothérapie postnatale, fentanyl, médicaments contenant des sulfites comme le LASILIX®), et d'assurer un développement neurologique optimal en limitant les phases d'hypocapnie, en assurant une nutrition optimale et en supplémentant les hypothyroxinémies transitoires du prématuré.

#### IV. Dépistage neurologique

Les grands prématurés, nés avant 32 SA, sont donc à haut risque d'être atteint de troubles du développement neurologique, comme des troubles cognitifs, des troubles moteurs, des troubles du langage, des difficultés scolaires, ou des troubles du comportement social (10).

Ainsi, un des principaux axes de leur prise en charge néonatale consiste à prévenir et à dépister les lésions neurologiques. Il est important et nécessaire de cibler les enfants ayant besoin d'un suivi multidisciplinaire précoce, en vue de limiter les séquelles neurologiques à moyen et long terme.

Actuellement, le dépistage neurologique des enfants en néonatalogie est basé sur trois examens : l'échographie trans-fontanelle, l'électro-encéphalogramme et l'imagerie par résonance magnétique cérébrale.

### a. L'échographie trans-fontanelle

L'ETF est l'examen de référence (11) pour l'évaluation neurologique des prématurés. En effet, il s'agit d'un examen non invasif, non douloureux, ne nécessitant ni irradiation, ni sédation, ni injection de produit de contraste. Sa réalisation au lit du patient est aisée puisque les appareils sont mobiles, et elle est peu coûteuse. Il s'agit d'une technique particulièrement adaptée aux enfants prématurés avec réalisation de coupes sagittales et transversales au niveau trans-fontanelle pour la visualisation des structures médianes et périventriculaires, mais également plus récemment la recommandation de réalisation de coupes transmastoïdiennes pour une meilleure évaluation de la fosse postérieure. L'ETF est performante pour le dépistage des principales lésions neurologiques induites par la prématurité, à savoir les HIV et la LMPV. Elle reste néanmoins limitée sur certains aspects : il s'agit d'un examen opérateur-dépendant, et elle ne permet pas la visualisation des convexités cérébrales ainsi que de la totalité des structures cérébelleuses.

L'Académie Américaine de Neurologie (12) recommande la réalisation du premier dépistage par ETF entre 7 et 14 jours de vie, puis de nouveau entre 36 et 40 SA. Actuellement à Nancy, nous réalisons de façon systématique pour tous les enfants nés à moins de 33 SA, ou à plus de 33 SA mais présentant des facteurs de risque de lésions cérébrales (retard de croissance intra-utérin, souffrance fœtale, infection néonatale, instabilité hémodynamique), une ETF dans la première semaine de vie. Si celle-ci s'avère normale alors un contrôle est réalisé à 15 jours de vie ou à 32 SA, mais si l'ETF est anormale alors les contrôles sont plus fréquents, au moins hebdomadaires.

### b. L'électroencéphalogramme

La réalisation d'un EEG chez le prématuré a également un rôle dans le dépistage des lésions cérébrales, en particulier de la substance blanche, et pour l'évaluation du pronostic neurologique (13).

L'EEG est toujours réalisé à l'intérieur de l'incubateur, au calme, à l'aide d'un casque « pré-born ». Le tracé doit durer entre 45 et 70 minutes afin d'enregistrer un cycle de sommeil complet. Une polygraphie avec enregistrement de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire, ainsi qu'une vidéo peuvent y être associées.

Le développement cérébral et les connections synaptiques ont lieu majoritairement au cours du troisième trimestre de la grossesse et ce jusqu'à l'âge de 2 ans. Il est donc important de comprendre que l'analyse de l'activité électrique cérébrale va évoluer et se modifier lors de la répétition des examens. L'EEG a d'ailleurs un intérêt plus important sur le plan temporel que sur le plan spatial (d'autant plus que le nombre d'électrodes est réduit chez les prématurés). Il convient d'évaluer la continuité du tracé de fond (reflet de la maturation cérébrale avec initialement un tracé discontinu qui doit progressivement devenir continu), ainsi que la différenciation des états de vigilance. Il est également important de recenser les graphoéléments physiologiques, ces derniers pouvant devenir pathologiques selon le terme de l'enfant. A noter que certaines figures anormales sont pathognomoniques de lésions cérébrales comme les pointes positives rolandiques dans la LMPV. Enfin, L'analyse de l'EEG doit tenir compte des médicaments administrés à l'enfant, certains comme les morphiniques ou les benzodiazépines étant responsables d'une modification du tracé.

A Nancy nous réalisons le suivi neurologique des grands prématurés grâce à l'EEG, le premier examen devant avoir lieu dans les 3 premiers jours de vie, puis contrôlé entre 7 et 14 jours de vie. En cas de tracés anormaux, nous pouvons répéter les examens afin de suivre l'évolution des anomalies.

### c. L'imagerie par résonance magnétique cérébrale

L'arrivée de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale pour l'évaluation neurologique des grands prématurés a été une grande avancée (14). Cette technique tend de plus en plus à s'inscrire comme l'examen d'imagerie de référence chez les prématurés (15). Il s'agit en effet d'un examen non invasif et non irradiant, permettant de visualiser l'ensemble des structures cérébrales et cérébelleuses avec des images de haute résolution. La seule problématique que nous pourrions soulever est la difficulté d'accessibilité à cette technique dans certains centres de néonatalogie.

La réalisation de l'IRM chez les nouveau-nés est assez standardisée. Elle nécessite la collaboration des équipes de radiologie et de néonatalogie. Les séquences sont réalisées dans les trois plans de l'espace, et comprennent les séquences standards en T1, T2 et T2 Flair, ainsi que des séquences en diffusion. L'injection intraveineuse de Gadolinium n'est réalisée qu'en

cas de recherche de complication intracrânienne dans les méningites infectieuses par exemple (thrombophlébite, empyème). L'enfant est emmailloté et placé en décubitus dorsal dans une coque préformée adaptée à l'antenne. L'IRM est réalisée 15 minutes après la prise d'un biberon, et il n'y a généralement pas de nécessité de sédation. Il convient tout de même de surveiller la fréquence cardiaque et la saturation de l'enfant au moyen d'un scope IRM compatible.

L'IRM cérébrale peut être réalisée dans deux cas de figure. Soit lors d'un événement neurologique aigu (convulsion, trouble neurologique focal), il permet alors de diagnostiquer une lésion neurologique précoce, d'autant plus à l'aide des séquences de diffusion. Soit de façon systématique à l'âge du terme de l'enfant, permettant alors d'évaluer la maturation cérébrale, les phénomènes de gyration et de myélinisation, ainsi que de visualiser les séquelles neurologiques induites par la prématurité (16).

A Nancy, depuis 2011, nous avons la chance de disposer d'une IRM sur site avec des plages dédiées à l'examen des nouveau-nés et d'un radiopédiatre spécialisé. Grâce à cela, tous les enfants grands prématurés bénéficient, depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2012, d'une IRM cérébrale systématique au terme corrigé (soit à un âge post-conceptionnel de 41 +/- 2 SA).

## V. Evolution neurologique à moyen et long terme

### a. Réseaux de périnatalité

A la suite du plan de périnatalité de 2005 - 2007, s'est constituée la Fédération Française des Réseaux de Santé en Périnatalité. Cette fédération regroupe 64 réseaux régionaux, départementaux ou locaux pour un total de 666 maternités. Son objectif principal est la promotion des Réseaux de Santé en Périnatalité. Ces réseaux ont pour mission l'amélioration des soins effectués aux accouchées et aux nouveau-nés, ainsi que l'évaluation des soins prodigués (17,18). Ils organisent les dépistages des troubles du développement (moteur, sensoriel, cognitif), ils offrent une guidance à l'enfant et à sa famille, et ils évaluent l'impact des prises en charge néonatales et des facteurs de risque sur le développement ultérieur des enfants.

Le réseau périnatal lorrain regroupe onze maternités de niveau I, huit de niveau II et une de niveau III (19). L'ensemble des acteurs (médecins généralistes, pédiatres, gynécologues, psychologues, sages-femmes, kinésithérapeutes, infirmières,...) se sont organisés afin d'assurer un suivi optimal des enfants vulnérables.

#### b. Réseau RAFAEL

Le Réseau d'Accompagnement des Familles en Lorraine (RAFAEL) (20) a vu le jour en 2008, il propose un suivi spécialisé et prolongé aux enfants et à leur famille, dans le but de développer au mieux leurs capacités.

Les enfants vulnérables comprennent les nouveau-nés prématurés de moins de 34 SA, les enfants dont le poids de naissance est inférieur à 1800 grammes, ceux atteints d'une encéphalopathie anoxo-ischémique néonatale, ainsi que les enfants ayant subi une chirurgie néonatale lourde. Tous ces enfants sont évalués et suivis par des médecins et autres personnels paramédicaux adhérents au réseau, dans le but de dépister et de prendre en charge de façon précoce les déficiences, neurologiques en particulier. Pour se faire, un calendrier de suivi est remis aux familles et des visites médicales supplémentaires sont proposées de façon régulière.

Actuellement les enfants sont suivis 2 fois par an les deux premières années, puis de façon annuelle jusqu'à l'âge de 8 ans.

#### c. Suivi psychomoteur

En plus du suivi médical indispensable, il est important que les anciens prématurés aient un suivi de leur développement psychomoteur. Le psychomotricien a ainsi trois rôles principaux : la prévention, le dépistage et la rééducation des troubles du développement psychomoteur. Il est licite qu'un premier bilan psychomoteur soit réalisé entre 0 et 18 mois afin d'évaluer le rythme des acquisitions. Et selon le développement de l'enfant, des bilans d'évolution peuvent être réalisés jusqu'à l'entrée dans les grands apprentissages (lecture, écriture, ...)

Il est important de rappeler que l'évaluation du développement psychomoteur des anciens prématurés doit toujours être rapportée à leur âge corrigé et non à leur âge réel ou civil.

L'échelle de développement psychomoteur de la première enfance (ou Brunet-Lézine Révisé) a été mise au point pour évaluer les enfants entre 0 et 30 mois. Quatre grands domaines sont analysés : la posture et la motricité globale, la coordination oculo-manuelle, le langage et la socialisation. Les données recueillies permettent alors de calculer deux types de quotient de développement (le quotient de développement global et les quotients de développement partiel).

En Lorraine, tous les enfants anciens prématurés n'ont pas effectué de bilan psychomoteur. Néanmoins, lors de leur consultation médicale de suivi du réseau RAFAEL, de nombreux éléments ont pu être relevés par les médecins. Ainsi il nous est possible de réaliser le calcul d'un score de développement, fondé sur le Brunet-Lézine Révisé, mais issu des examens RAFAEL.

## VI. Intérêt du travail de thèse

Forts de toutes ces prérogatives (21), nous nous sommes interrogés sur la contribution pronostique de l'IRM cérébrale au terme corrigé de la prématurité. L'IRM est actuellement au centre des projets et des préoccupations (22), et sa position relative en terme de sensibilité et de spécificité pronostique est toujours en cours d'évaluation.

A la Maternité Régionale Universitaire de Nancy (MRUN), centre de réanimation néonatale de niveau III, nous avons la possibilité depuis 2011 de réaliser, sur site, une IRM cérébrale à l'âge du terme chez les anciens prématurés. Nous avons ainsi décidé, pour ce travail de thèse, d'évaluer le devenir neurologique des anciens grands prématurés nés avant 32 SA, en fonction des résultats de l'IRM cérébrale et au regard des examens de dépistage neurologique plus précoces, que sont l'ETF et l'EEG. Nous avons réalisé une étude rétrospective en population, incluant les enfants nés entre 2011 et 2014 à la MRUN, et ayant eu une IRM cérébrale à la date du terme. Les résultats des ETF et EEG ont été relevés, afin de suivre l'évolution du dépistage neurologique. A l'aide des examens RAFAEL de 18 mois d'âge corrigé

et de 3 ans d'âge réel, nous avons calculé les scores de développement neurologique global des enfants, fondés sur le Brunet-Lézine révisé.

Ce travail est effectué sous la direction du Professeur Jean-Michel Hascoët, Chef de service de Néonatalogie à la MRUN, grâce à l'aide du Docteur Emmanuelle Schmitt, Neuroradiologue au CHRU de Nancy, du Docteur Jeanne Fresson, Médecin du réseau périnatal de Nancy, et de Madame Hélène Deforge, Psychomotricienne à la MRUN.

## **B. ARTICLE MEDICAL**

### **Prognosis contribution of Magnetic Resonance Imaging at Term Equivalent Age in former very premature infants**

Jardel Isabelle<sup>1</sup>, Schmitt Emmanuelle<sup>2</sup>, Deforge Hélène<sup>1,3</sup>, Fresson Jeanne<sup>4</sup>,  
Hasco et Jean-Michel<sup>1,5</sup>

(1) Neonatology Department, Maternité Régionale and (2) Neuroradiology Department,  
CHRU NANCY, (3) Lab. Psychologie INTERPSY, (4) Medical Information Department,  
CHRU Nancy, and (5) EA 3450-DevAH, Université de Lorraine, NANCY-F

## **Introduction**

Prematurity is a major public health concern, with a rate of very premature birth increasing in recent years (1). Indeed, very premature infants, born before 32 weeks of gestation, represent more than 2 percent of all live births in developed countries nowadays (2). Their survival rate exceeds 85 percent but with a risk for later neurodevelopmental impairment, including deficits in cognitive, language, motor, educational, behavioral, and social domains (3). Several perinatal factors, including sepsis, surgery, growth retardation, bronchopulmonary dysplasia or the postnatal use of corticosteroids, are recognized risk factors of neurodevelopment impairment (4). On the other hand, the use of fetal maturation and early surfactant has improved the neurological prognosis of extremely premature infants. Also, early cerebral lesions are major determinants of neurological development. The screening of infants the most at risk for subsequent neurodevelopmental disability who may benefit from early intervention services is a challenge in this population.

Neurological monitoring and follow-up of very preterm infants relies upon head ultrasound (HUS) and electroencephalography (EEG) at key time points of early brain development (5). HUS is useful for the detection of intraventricular hemorrhage (IVH) and cystic periventricular leukomalacia (PVL) but has poor sensitivity for diffuse white-matter abnormalities which are better diagnosed by cerebral magnetic resonance imaging (MRI) (6). EEG is estimated being equally gainful for screening acute white-matter lesions and for the evaluation of neurological development (7). In recent years, MRI at term equivalent age (TEA) has been proposed for neurological screening, aiming to detect and diagnose neurological disorders related to prematurity, and to evaluate cerebral maturation, gyration and myelination (8). Early detection of cerebral abnormalities might help improving neurocognitive prognosis by multidisciplinary and early rehabilitation intervention (9,10).

In our level III perinatal center, MRI is available on site with dedicated time for the examination of newborns. Thus, all former very premature infants benefit routinely from a brain MRI examination at TEA since 2012.

The objective of this study was to determine the relative contribution of MRI at TEA on neurodevelopment outcome prognosis with regards to HUS and EEG early assessment, in a cohort of very premature infants.

## **Material and methods**

### **1. Population**

This retrospective study included infants born before 32 weeks of gestation at the Regional Maternity Hospital of Nancy, from April 2011 to October 2014. All infants with a MRI at TEA, as part of their routine follow-up, were included in the study. Exclusion criteria were the evidence of a congenital syndrome, including cerebral malformation, and causes of cerebral injury not related to prematurity, including infection, or trauma.

### **2. Data collection**

Standardized data collection was done by one single investigator. Detailed information of the antenatal and postnatal periods were collected from infants' medical records. Results of HUS, EEG and MRI were also collected from their records. Neurodevelopment outcome data were obtained from the regional follow-up program network records (RAFAEL: Réseau d'Accompagnement des Familles en Lorraine). All data were anonymized, and the study was registered at the Commission Nationale Informatique et Libertés (number: R2015-08).

For the antenatal period, we recorded single and multiple pregnancies, maternal diabetes, arterial hypertension, or preeclampsia.

For the neonatal period, we recorded the following data: gestational age, antenatal corticosteroid use, mode of infant delivery (vaginal or caesarean section), rupture of membranes longer than 12 hours, gender, Apgar score at 1 and 5 minutes, birth weight and head circumference. Intrauterine growth restriction was defined as a birth weight below 2 standard deviations of the mean of Olsen growth curves (11). We also collected neonatal complications, including respiratory distress requiring treatment (intubation, instillation of surfactant, postnatal corticosteroid use), bronchopulmonary dysplasia (defined as the persistence of oxygen dependency at 36 weeks postmenstrual age), hemodynamic instability, enterocolitis from Bell's Stage 2, patent ductus arteriosus, need for transfusion or central venous catheter. For maternofetal infections and late onset sepsis, confirmed infections (with positive bacteriological culture) and suspected infections (inflammatory biological and clinical syndrome) have been taken into account. The result of hearing and vision screening were also collected. The diagnosis of retinopathy of prematurity was based on the classification of Hindle (12).

### 3. Neurological monitoring

In our Unit, we routinely perform head ultrasonography (HUS) through the anterior fontanel, according to a standardized protocol for all very premature infants, using a 10 MHz probe with the Prosound Alpha 7 from Aloka®. One HUS is done within the first 72 hours of life and a second between seven to fourteen days of age. If an abnormality is detected, weekly subsequent HUS is then done. We quoted the results as normal, PVL and/or IVH, recording the highest grade according to Papile classification (13). We did not consider grade I IVH as pathological.

EEG recordings are also standardized in our Unit, using Brain quick system by Micromed®. One EEG recording is done within the first 72 hours of life and repeated at 32 weeks postmenstrual age or sooner if an abnormality is detected. The recording is performed in the incubator with the help of preborn headset. The recording takes about one hour, associated with cardiac and respiratory frequency and a simultaneous video recording. The interpretation is done by a specialized neuro-pediatrician. We quoted the recordings as normal activity, background abnormalities and/or grapho-paroxysmal figures.

At TEA, all infants underwent routine MRI since 2012. Each infant was fed before the examination. Then he was wrapped in a blanket and placed, not sedated, in the tunnel (TITAN 1.5T by Toshiba), with cardiac frequency and saturation monitoring. Seven sequences were studied (Sagittal T1, Axial T1, Coronal 3D T1, Axial and Coronal T2, Axial T2\* and Axial diffusion). All scans were scored by a pediatric neuro-radiologist. The lesions were classified according to Paneth (14) with regards to their anatomical location: white matter damage such as PVL, intraparenchymal hemorrhage, not parenchymal hemorrhage (IVH or subependymal hemorrhage), and lesions in other brain locations such as the cerebellum or the basal ganglia. From this classification, and according to the most significant abnormality demonstrated by the MRI, we grouped the results in 2 levels of results: normal MRI or with moderate anomalies (localized abnormalities of white matter, not parenchymal hemorrhage, myelination delay) and MRI with significant anomalies (diffuse abnormality of white matter and other lesions like basal ganglia or posterior fossa injuries).

#### 4. Follow-up

The inclusion of very premature infants in the RAFAEL network is part of the routine follow-up and is systematically proposed to the parents of infants discharged from the

neonatal unit. This follow-up program is a multidisciplinary approach to identify neuro-psychomotor disorders requiring early support in order to reduce the neurological sequelae of prematurity. The program consists in four visits with trained pediatricians within the first two years of life then an annual visit up to 8 years of age. Up to 2 years of life, data are analyzed with regards to chronological and corrected age. In our study, we were interested specifically in the evaluations carried out at 18 months corrected age and at 3 years of age because these follow-up time points include a routine neurodevelopment evaluation. Height and head circumference are recorded, and neurodevelopment is evaluated with selected items of the Brunet-Lezine test including motor, coordination, language, and socialization subtests (15). The maximal score is set at 100 points in total, and the subscores values depend on the respecting weight of different areas of neurodevelopment. At ages 18 months and 3 years, infants have been stratified in two groups: normal evaluation (scores greater than or equal to the first quartile of the studied population), and neurological delay (score below the first quartile). All data were collected from the RAFAEL records.

#### 5. Statistical analysis :

Variables are expressed as mean $\pm$ SD or median with interquartile variations. Categorical variables were compared with a Pearson chi-square test (or a Fisher exact test, when appropriate). Continuous variables were compared with a Mann-Whitney U test. Prognostic relative contribution of MRI at TEA was evaluated by multivariate analysis Mantel-Haenszel chi-square test. A significance level of  $p < .05$  was used in all analyses. Analyses were performed with SAS software, version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina USA).

## **Results**

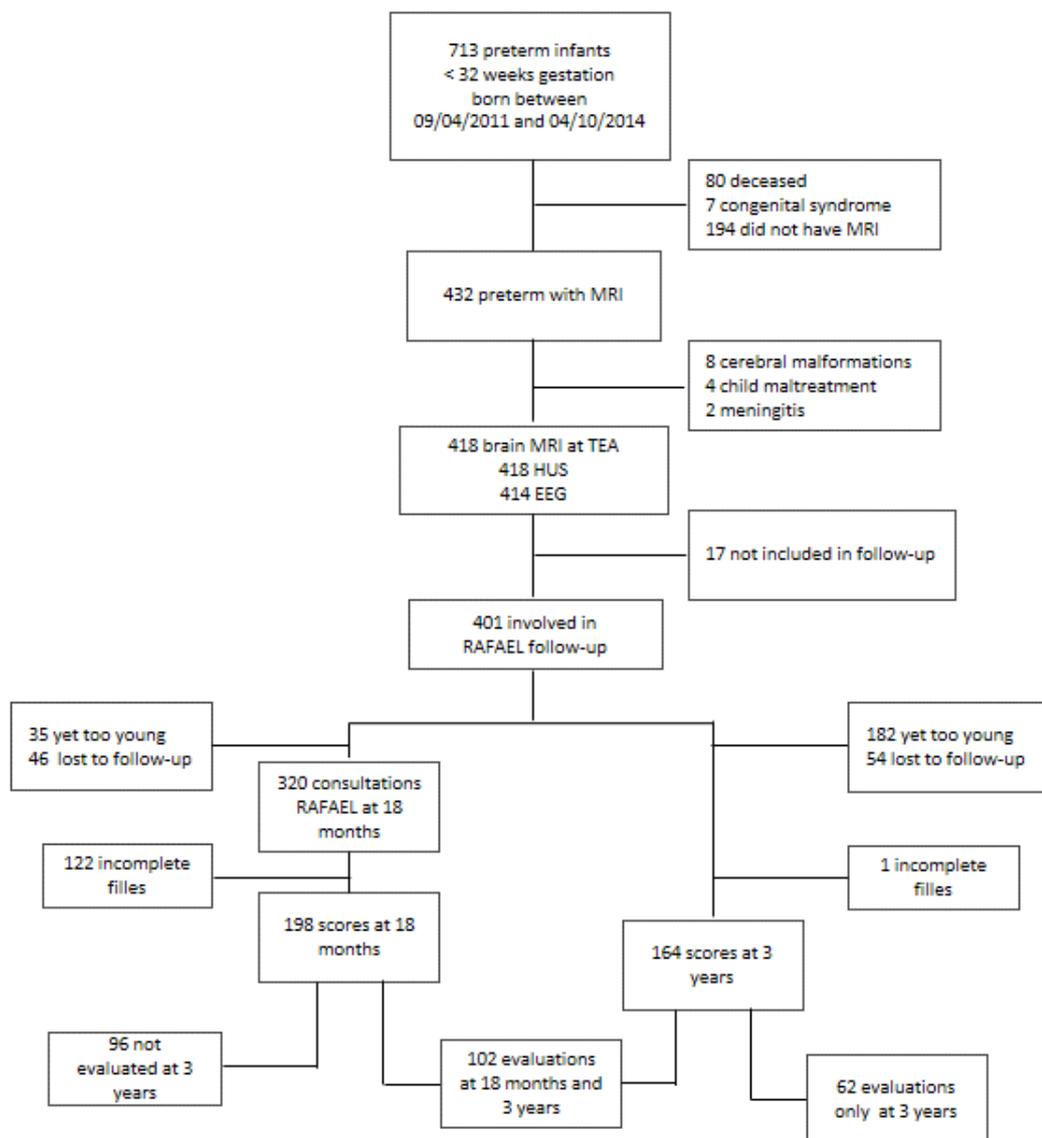
Four hundred and thirty-two former very premature infants had MRI at TEA. Fourteen (3.2%) patients were excluded because they presented with brain damage not related to prematurity (Figure 1). Out of 418 infants with MRI at TEA, all had HUS in the neonatal period, but 4 did not have any EEG recording. Concerning the children who didn't have a neurodevelopment score at 18 months corrected age, 17 (4%) were not included in the RAFAEL network, 35 (8.5%) did not have the required age for the first consultation yet, and 46 (11%) were missed to follow-up. Overall, 320 (76.5%) children had a follow-up visit in the RAFAEL network at 18 months corrected age. A neurodevelopment score was available for 198 cases (47.3%). Concerning the children who didn't have a neurodevelopment score at 3 years, 17 (4%) were not included in the RAFAEL network, 182 (43.6%) did not have the required age for the consultation yet, and 54 (12.9%) were missed to follow-up. Overall, 165 (39.5%) children had a follow-up visit in the RAFAEL network at 3 years of age and a neurodevelopment score was available for 164 cases. One hundred and two infants had both a score available at 18 months and 3 years of age (Figure 1).

Perinatal characteristics of the cohort are shown in Table 1. At TEA, infants' weight was  $3340 \pm 657$  g and head circumference  $35.8 \pm 1.9$  cm (mean ( $\pm$ SD)). Mean weight Z-score was  $-0.28 \pm 1$  at birth and  $-0.87 \pm 1$  at TEA; mean head circumference Z-score was  $0.0 \pm 1.0$  at birth and  $0.21 \pm 1.26$  at TEA. At 18 months corrected age, the infants' weight was  $10352 \pm 1436$  g; and  $13311 \pm 1931$  g at 3 years. Head circumference was  $49.6 \pm 1.7$  cm at 3 years.

Sixty six out of 418 HUS (15.8%) were quoted abnormal: 44 presented Grade II IVH, 17 Grade III or IV IVH, and 5 PVL were detected. About the EEG, 140 recordings were quoted abnormal (33.8%) with 78 background abnormalities and 62 grapho-paroxysmal figures. At TEA, 122 infants had a MRI quoted abnormal (29.2%), 67 presented white-gray matter

injuries, among which 5 basal ganglia lesions and 21 PVL, 51 infants presented cerebellar injuries and 4 severe ventriculomegaly. Thus, only 5 PVL were detected on HUS in the neonatal period, while 21 were diagnosed on MRI at TEA ( $p=0.001$ ). Of note, we did not quote abnormal findings usually considered as minor such as 66 grade I IVH and 76 non parenchymal signals on MRI, like germinolysis cysts.

**Figure 1: Flowchart**



EEG, electroencephalography; MRI, magnetic resonance imaging; TEA, term equivalent age; HUS, head ultrasound.

**Table 1:** Perinatal and Neonatal Characteristics of the cohort (N = 418).

Boys, n (%)	234 (55.3)
Birth weight, mean $\pm$ SD (g)	1165 $\pm$ 303
Birth head circumference, mean $\pm$ SD (cm)	26.5 $\pm$ 2,1
Gestational age, mean $\pm$ SD (weeks)	28.8 $\pm$ 1.7
Intrauterine Growth Restriction, n (%)	32 (7.6)
Apgar score at 5 minutes: < 4 and < 7, n (%)	18 (4.3) and 183 (43.8)
Multiple gestation, n (%)	131 (31.3)
Any antenatal steroids use, n (%)	356 (85.2)
Gestational Diabete, n (%)	37 (8.8)
Gestational hypertension, n (%)	93 (22.2)
Premature rupture of membranes > 12 hours, n (%)	129 (30.9)
Cesarean delivery, n (%)	240 (57.4)
Intubation, n (%)	351 (84.7)
Hyaline Membrane Disease, n (%)	270 (64.6)
Bronchopulmonary Dysplasia, n (%)	77 (18.4)
Postnatal steroids, n (%)	60 (14.4)
PDA treated by Ibuprofene, n (%)	91 (21.8)
PDA treated by surgery, n (%)	31 (7.4)
All sepsis, n (%)	311 (74.4)
Late onset sepsis, n (%)	198 (47.4)
Enterocolitis, n (%)	44 (10.5)
Hemodynamic instability, n (%)	109 (25.9)
Central venous catheter, n (%)	365 (87)
Transfusion, n (%)	214 (51.1)
Retinopathy of prematurity, n (%)	49 (11.7)
Hearing defect, n (%)	26 (6.2)

PDA: Patent Ductus arteriosus

Comparing the results of the 3 examinations, we found an accordance rate of 51.7% only: 216 children out of 418 had the same results, either normal or abnormal (Table 2). The accordance rate between HUS and EEG was 68.4%, between HUS and MRI 76.8% and between EEG and MRI 59.2%. Concerning MRI abnormalities not detected by HUS (76 infants (18.4%)), 28 were cerebellar lesions and 48 white-gray matter abnormalities among which 12 PVL and 4 lesions of basal ganglia. For the other diagnoses of PVL and lesions of basal ganglia on MRI, HUS diagnosed grade II IVH.

**Table 2:** Number of infants with regards to neurological examinations.

HUS	418	EEG	414	MRI	418
Normal	352	Normal	246	Normal	192
				Abnormal	54
		Abnormal	103	Normal	81
				Abnormal	22
		None	3	Normal	3
				Abnormal	0
Abnormal	66	Normal	28	Normal	7
				Abnormal	21
		Abnormal	37	Normal	13
				Abnormal	24
		None	1	Normal	0
				Abnormal	1

EEG, electroencephalography; HUS, head ultrasound; MRI, magnetic resonance imaging.

The median [IQR] neurodevelopment score was 82.5 [72; 90] at 18 months corrected age and 85.75 [77.5; 94] at 3 years. Neurodevelopment delay at 18 months corrected age was significantly associated with the presence of a lesion in the posterior fossa or a PVL on MRI: 45.2% of preterm infants with a lesion in the posterior fossa had a low neurodevelopmental score versus 20.9% without a posterior fossa lesion, and 55.6% of preterm with PVL had a low score, versus 23.3% without leukomalacia (respectively  $p=0.008$  and  $p=0.07$ ). No significant association was observed at 3 years of age.

We evaluated the value of each neurologic examination for predicting a neurological delay defined as a score  $< 1^{\text{st}}$  quartile of the population score at 18 months corrected age and at 3 years (Table 3). The strongest predictor for a poor neurodevelopment score at 18 months was HUS (OR [95CI] = 3.8 [1.61-8.86];  $p=0.002$ ). An abnormal MRI was also a good predictor at 18 months (OR [95CI] = 2.0 [1.02-4.10];  $p=0.04$ ) but not EEG. For accordant examinations, abnormal EEG and HUS (OR [95CI] = 2.0 [1.0-3.8];  $p < 0.04$ ), and abnormal HUS and MRI (OR [95CI] = 2.3 [1.2-4.6];  $p < 0.02$ ) were good predictors for neurodevelopment prognosis at 18 months. Of note, EEG alone did not improved the prognosis but seemed to have a negative impact on the prognosis value of the other examinations (Table 3). The sensibility and specificity for each examinations and combined are presented in Table 4.

**Table 3:** Evolution of neurodevelopment score according the examination results.

		Percentage of infants with a score at 18 months < Q1	p	Percentage of infants with a score at 3 years < Q1	p
HUS	Abnormal	50 %	<b>0.001</b>	23.3 %	0.9
	Normal	20.9 %		22.4 %	
EEG	Abnormal	29%	0.3	19.3 %	0.4
	Normal	22.7 %		24.5 %	
MRI	Abnormal	35.3 %	<b>0.04</b>	21.7 %	0.9
	Normal	21 %		22.8 %	
HUS & EEG	Abnormal	32.9 %	<b>0.04</b>	17.8 %	0.2
	Normal	19.7 %		26.7 %	
HUS & MRI	Abnormal	36.8 %	<b>0.01</b>	24.6 %	0.6
	Normal	19.9 %		21.5 %	
EEG & MRI	Abnormal	29.3 %	0.1	22.1 %	0.8
	Normal	20.2 %		23.4 %	
HUS & EEG & MRI	Abnormal	29 %	0.2	21.1 %	0.6
	Normal	20.4 %		24.7 %	

EEG, electroencephalography; HUS, head ultrasound; MRI, magnetic resonance imaging; Q1: first quartile of the population at 18 months or 3 years of age.

**Table 4:** Sensitivity and Specificity of findings on HUS, EEG and MRI in predicting in the lower quartile of neurodevelopmental scores.

	18 months		3 years	
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
TUS	26,5	91,3	19,9	81,9
EEG	36,7	70,4	29,7	63,5
MRI	36,7	77,8	27	71,6
TUS + EEG	51	65,8	35,1	52,4
TUS + MRI	42,9	75,9	37,8	66,1
EEG + MRI	58,2	53	51,3	50,9
TUS + EEG + MRI	59,2	52,3	51,3	43,6

EEG, electroencephalography; HUS, head ultrasound; MRI, magnetic resonance imaging.

## **Discussion**

In this study, we showed that MRI at TEA improved significantly the diagnosis of white matter lesions, such as leukomalacia, as compared to HUS. MRI also had a better sensitivity for neurodevelopment delay at 18 months and 3 years than HUS but with a lower specificity. Combined evaluations showed the best sensitivity for MRI and EEG, or the 3 examinations all together, and the best specificity for the combined evaluation of MRI and HUS.

As in our study, Woodward et al. (10) found that HUS was more specific than MRI, and that MRI was more sensitive than HUS. For Bosanquet et al. (16), MRI at TEA has a good predictive value and HUS was as specific as MRI with the advantage of being readily available at bedside. As already demonstrated (11), we showed that MRI is much more efficient than HUS for the diagnosis of white matter abnormalities and cerebellar injuries. Our results are consistent with Hintz (17), for cerebellar injuries, and Choi (18), for PVL, who showed that these lesions on MRI are associated with a poor neurological development. Despite HUS being easier to perform at bedside, MRI remains much more sensitive for white matter lesions. Thus, HUS in the neonatal period and MRI at TEA appear to be complementary tools for a better evaluation of neurodevelopment prognosis.

In our study, there was no significant difference between normal or abnormal EEG for neurodevelopmental delay. Only the combined association of neonatal EEG and HUS, or MRI at TEA seemed to be associated with the outcome, but EEG did not bring any further significant improvement in the prognosis. This difference observed with the literature may be related to the difficulties for background activity abnormalities interpretation in the preterm (19). In fact, differences between physiological and pathological discontinuities remain unclear, especially in extremely preterm infants (20). In the literature, persistent abnormalities on EEG has been related to injuries on MRI and a high risk of death or

neurological sequelae (21). Rowe (22) and Pisani (23) showed that seizures and grapho-paroxysmal figures were associated with adverse outcome. Positive rolandic sharp waves have been strongly associated with PVL (24). In fact, these observations may also explain in part the difference with the results of our study. In France the law states that “medical acts must not be undertaken or continued using unreasonable obstinacy, where there is no real hope of bringing about an improvement”. Consequently, infants with severe brain lesions and EEG abnormalities do not survive and are not involved in the follow-up (25). This policy excludes infants otherwise involved in the published studies. In addition, the generalization of antenatal steroid maturation lead to a reduction in the prevalence of PVL (3). Thus, with much less infants presenting lesions associated to EEG abnormalities, this examination becomes less effective for neurodevelopment prognosis in our population.

With regards to the prognosis value of the examinations, Valkama et al. (26) compared MRI with HUS, both performed at TEA, in 51 preterm infants below 34 weeks gestation. Twelve infants were diagnosed with cerebral palsy at 8 months corrected age. MRI parenchymal lesions predicted cerebral palsy with 100% sensitivity and 79% specificity, whereas HUS at term had a sensitivity of 67% with an 85% specificity. With regards to EEG evaluation, Le Bihannic et al (27) included 76 premature infants <30 weeks gestation and found a sensitivity for psychomotor outcome at a mean age of 5.6 years of 83.3% with a specificity of 88%. All these predictive values are higher than in our study, but the primary outcome was mainly motor disability in these studies when it was a more global developmental score in our population. This score is derived from the Brunet-Lezine’s score (15) and adapted to be calculated retrospectively according to clinical evaluations. It has been defined by neuropsychologists to be given by trained pediatricians of the follow-up network. Therefore it can only give rough evaluation of the infants’ level of development. This is why

we decided to define the infants with a neurodevelopment delay as the group below the first quartile of our population.

In our study, the results of the 3 examinations were in accordance for about half of the infants only. Part of this result may be explained by the differences in the detection of specific lesions, as described previously. However, sensibility and specificity of all combined examinations should be higher than observed. We noted that MRI at TEA was less specific than neonatal HUS. Currently, there is no recognized classification defining brain injuries and their prognostic implications for MRI (14). Woodward et al. (28) showed that moderate-to-severe white-matter abnormalities on MRI at TEA were significant predictors of adverse neurodevelopmental outcomes at two years of age. Also, Anderson et al. (9) demonstrated that significant results of conventional MRI was strongly associated with neurodevelopmental outcome in childhood. However, references for normal MRI and the prognostic value of “minor” signals on images are not yet available. Therefore, Van’t Hooft et al. (29) stated that the prognosis interest of MRI does not justify its systematic realization. Our study suggests that HUS and MRI at TEA may be complementary tools for neurodevelopment outcome prognosis but we need to more precisely define what images should be considered “normal” or related to increased risk of developmental delay. It is important to improve MRI specificity for appropriate counseling of parents and families already affected by the premature arrival of their infant (30).

Our study has limitations. Its retrospective design leads to missing values from the follow-up network. As explained previously, the developmental score defined for the follow-up network is intended to be given by trained pediatricians involved in the network. As this evaluation is time consuming, and because at 18 months children are often tumultuous, pediatricians sometimes prefer to skip this part of the examination and wait until 3 years of

age for a more complete evaluation of the children. Consequently, the number of infants with appropriate outcome evaluation was only half of what was expected which lead to insufficient power for subgroup analysis. Another limitation comes from the age of the infants which is too early for definitive prognosis evaluation, and from the score itself which can only give rough evaluation of the outcome. To minimize that problem we chose to stratify the infants into 2 groups, the lower quartile of the population score being quoted as “development delay” which attenuates an interpretation bias.

Brain MRI is currently the most sensitive examination to detect and assess the extent of brain damages, particularly white matter injuries. Nevertheless as described above, it was sometimes difficult to define the normality of the MRI images especially for punctiform or non-parenchymal signals. Studies defining reference data for “minor images” are needed.

## **Conclusion**

MRI at TEA is a non-invasive brain examination, more sensitive than the usual examinations, HUS and EEG, for the neurodevelopment prognosis of very premature infants. It is one of the best tools available to the neonatologist, in collaboration with the neuroradiologist. More studies should be done to improve its specificity. Also, its availability and cost should be improved to allow systematic evaluation at TEA for vulnerable infants. In any case, long term follow-up of very premature infants is mandatory to allow early rehabilitation when needed, in order to improve the quality of life of these infants and their families.

**Complete list of abbreviations used:**

EEG: electroencephalography

HUS: head ultrasound

IVH: intraventricular hemorrhage

MRI: magnetic resonance imaging

PVL: periventricular leukomalacia

TEA: term equivalent age

## References

1. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in Mortality and Morbidity for Very Low Birth Weight Infants, 1991–1999. *Pediatrics* 2002; 110:143-51.
2. Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, Chadie A, Guerrot A-M, Pinquier D, Marret S. Évolution de la mortalité, de la morbidité et de la prise en charge des grands prématurés dans un centre de niveau III : comparaison des années 2000, 2005 et 2010. *Arch Pediatr* 2013; 20:156-63.
3. Ancel P, Goffinet F, and the EPIPAGE-2 Writing Group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: Results of the epipage-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 2015; 169:230-8.
4. Jarjour IT. Neurodevelopmental Outcome After Extreme Prematurity: A Review of the Literature. *Pediatr Neurol* 2015; 52:143-52.
5. Zupan-Simunek V. Le suivi neuro-sensoriel du grand prématuré. *Arch Pediatr* 2010; 17:667-8.
6. Eurin D, Daudruy-Brasseur M, Ledosseur P. Echographie trans-fontanelle : technique, imagerie normale et pathologique, relation avec les autres techniques d'imagerie. *J Radiol* 2009; 90:1384.
7. Nguyen The Tich S, d'Allest A-M, Touzery de Villepin A, de Belliscize J, Walls-Esquivel E, Salefranque F, et al. Les aspects pathologiques de l'EEG du nouveau-né prématuré avant 30 semaines d'âge postmenstruel. *Neurophysiol Clin* 2007; 37:177-221.
8. Benders MJNL, Kersbergen KJ, de Vries LS. Neuroimaging of white matter injury, intraventricular and cerebellar hemorrhage. *Clin Perinatol* 2014; 41:69-82.
9. Anderson PJ, Cheong JLY, Thompson DK. The predictive validity of neonatal MRI for neurodevelopmental outcome in very preterm children. *Semin Perinatol* 2015; 39:147-58.
10. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to Predict Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2006; 355:685-94.
11. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New Intrauterine Growth Curves Based on United States Data. *Pediatrics* 2010; 125:e214-24.
12. Pediatrics AA of, others. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1984; 74:127–133.
13. Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92:529-34.

14. Paneth N. Classifying brain damage in preterm infants. *J Pediatr* 1999; 134:527-9.
15. Brunet O, Lézine I, Josse D. Brunet Lézine révisé : échelle de développement psychomoteur de la première enfance : Manuel BLR-C. Issy-Les-Moulineaux: Établissements d'applications psychotechniques (EAP); 1997.
16. Bosanquet M, Copeland L, Ware R, Boyd R. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55:418-26.
17. Hintz SR, Barnes PD, Bulas D, Slovis TL, Finer NN, Wrage LA, et al. Neuroimaging and Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants. *Pediatrics* 2015; 135:e32-42.
18. Choi JY, Rha D, Park ES. The Effects of the Severity of Periventricular Leukomalacia on the Neuropsychological Outcomes of Preterm Children. *J Child Neurol* 2016; 31:603-12.
19. Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10:323-52.
20. Selton D, Andre M, Hascoët JM. Normal EEG in very premature infants: reference criteria. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:2116-24.
21. Marret S, Parain D, Ménard J-F, Blanc T, Devaux A-M, Ensel P, et al. Prognostic value of neonatal electroencephalography in premature newborns less than 33 weeks of gestational age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 102:178-85.
22. Rowe JC, Holmes GL, Hafford J, Baboval D, Robinson S, Philipps A, et al. Prognostic value of the electroencephalogram in term and preterm infants following neonatal seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 60:183-96.
23. Pisani F, Barilli AL, Sisti L, Bevilacqua G, Seri S. Preterm infants with video-EEG confirmed seizures: Outcome at 30 months of age. *Brain Dev* 2008; 30:20-30.
24. Kubota T, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Itomi K, Kuno K, et al. Combination of neonatal electroencephalography and ultrasonography: sensitive means of early diagnosis of periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2002; 24:698-702.
25. Fanaroff JM, Hascoët J-M, Hansen TWR, Levene M, Norman M, Papageorgiou A, et al. The ethics and practice of neonatal resuscitation at the limits of viability: an international perspective. *Acta Paediatr* 1992 2014; 103:701-8.
26. Valkama AM, Pääkkö EL, Vainionpää LK, Lanning FP, Ilkko EA, Koivisto ME. Magnetic resonance imaging at term and neuromotor outcome in preterm infants. *Acta Paediatr* 2000; 89:348-55.
27. Bihannic AL, Beauvais K, Busnel A, Barace C de, Furby A. Prognostic value of EEG in very premature newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97:F106-9.

28. Woodward LJ, Clark CAC, Bora S, Inder TE. Neonatal White Matter Abnormalities an Important Predictor of Neurocognitive Outcome for Very Preterm Children. *PLoS ONE* 2012; 7:e51879.
29. Van't Hooft J, van der Lee JH, Opmeer BC, Aarnoudse-Moens CSH, Leenders AGE, Mol BWJ, et al. Predicting developmental outcomes in premature infants by term equivalent MRI: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2015; 4:71.
30. Janvier A, Barrington K. Trying to predict the future of ex-preterm infants: who benefits from a brain MRI at term? *Acta Paediatr* 2012; 101:1016-7.

## C. CONCLUSIONS DU TRAVAIL DE THESE

Avoir la possibilité de prédire le pronostic neurologique des grands prématurés a été, est, et sera toujours au centre de nos préoccupations, nous médecins, pédiatres et néonatalogistes.

De très grandes avancées ont eu lieu en néonatalogie ces 30 dernières années, et cela a permis d'atteindre des taux de survie chez les grands et extrêmes prématurés de plus en plus élevés. Mais l'augmentation de la survie s'accompagne malheureusement d'une augmentation des séquelles et des handicaps (23). Les déficits, qu'ils soient moteurs, sensoriels, mentaux, ou comportementaux, nécessitent chez ces enfants un suivi rapproché et des prises en charge adaptées, afin de limiter au maximum leurs séquelles (24). Pouvoir connaître par avance le devenir des enfants permettrait alors d'informer et d'éduquer les parents, de les rassurer dans de nombreux cas, de les diriger ou non vers des structures adaptées et de les accompagner dans ce parcours si difficile qu'est d'avoir un enfant prématuré.

De nombreux éléments sont à prendre en compte afin d'estimer le devenir neurologique des nouveau-nés prématurés (25). Tout d'abord les facteurs périnataux, comme les pathologies et les traitements maternels, le mode de délivrance, les grossesses multiples, le lieu de naissance. Ensuite, les éléments néonataux propres à chaque enfant, son sexe, son terme, son poids de naissance, la notion de retard de croissance ou non, l'existence d'une maturation prénatale par corticothérapie. Enfin les facteurs post-nataux, qui, dans certains cas vont aggraver le devenir neurologique comme les sepsis secondaires, la dysplasie broncho-pulmonaire, l'entérocolite ulcéro-nécrosante, la nécessité d'une chirurgie ; ou à l'inverse vont l'améliorer comme l'instillation de surfactant exogène ou une durée raccourcie de support ventilatoire.

Différents outils prédictifs sont à notre disposition pour évaluer le futur neurologique de ces enfants, la Société Américaine de Néonatalogie ayant même donné ses recommandations quant au calendrier de réalisation de ces examens (12). L'ETF et l'EEG ont déjà fait leurs preuves et sont reconnus actuellement comme des outils pronostiques indispensables. L'IRM cérébrale est un examen apparu plus récemment et dont l'apport pronostique est aujourd'hui encore en cours d'évaluation par de nombreuses équipes, et cela à l'échelle mondiale. Deux

grands courants de pensées et d'actions s'opposent : la nécessité de réalisation d'une IRM cérébrale systématique à la date du terme de l'enfant, dans le but de connaître l'évolution neurologique future des enfants, prédite selon les anomalies mises en évidence (16,26) ; et la non réalisation de cette IRM de manière systématique au vu d'une spécificité jugée trop faible et de résultats lourds de conséquences pour les familles (27,28).

C'est dans cet état d'esprit que nous avons décidé de réaliser une étude rétrospective d'évaluation de nos pratiques locales à la MRUN, dont le but était d'évaluer l'apport pronostique surajouté de l'IRM cérébrale au terme corrigé de la prématurité, par rapport aux examens précoces que sont l'ETF et l'EEG. Au total, 418 enfants nés grands prématurés et ayant eu une IRM cérébrale à la date du terme ont été inclus dont 414 ont reçu les trois examens (ETF, EEG et IRM cérébrale).

## I. Résultats de la thèse

Dans l'étude, nous avons montré que l'IRM cérébrale en comparaison à l'ETF, permet une meilleure évaluation des lésions de la substance blanche (comme la LMPV) et de la fosse postérieure, résultats déjà démontrés par d'autres équipes (29). Mieux encore, nous avons pu mettre en évidence, comme Choi et al.(30) et Hintz et al.(31), que ce sont ces types de lésions qui sont le plus à risque de séquelles neurologiques ultérieures. Nous avons également démontré que les résultats des ETF, des IRM et de l'association ETF-IRM, sont liés de façon significative au développement neurologique des enfants à 18 mois d'âge corrigé. Enfin, notre étude a révélé que l'IRM cérébrale permet d'améliorer la valeur pronostique du dépistage neurologique par ETF. Ces résultats, en accord avec les données d'études précédentes, montrent également une meilleure sensibilité de l'IRM vis-à-vis de l'ETF (32), au prix d'une spécificité amoindrie (14), pour le diagnostic de retard de développement neurocognitif à 18 mois et 3 ans. Concernant les résultats évaluant l'EEG, nous ne retrouvons pas les mêmes conclusions que la littérature (33). En effet, dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence dans les scores de développement neurologique des enfants, selon les résultats normaux ou anormaux de l'EEG seul. Plus encore, l'EEG ne semble pas améliorer la

valeur pronostique des autres examens, IRM et ETF, au contraire. Ces résultats sont probablement le fait de notre population de survivants sélectionnée. Nous supposons ainsi que nos enfants les plus gravement malades et avec les tracés EEG les plus pathologiques sont décédés au cours de leur hospitalisation. De plus, nous savons qu'avec la généralisation actuelle de la maturation fœtale par corticothérapie, nous diagnostiquons de moins en moins de lésions de LMPV (23), or ce sont pour ces lésions que l'EEG est le plus spécifique.

Ainsi dans le dépistage neurologique des prématurés, ETF et IRM sont deux examens complémentaires nécessaires. L'évaluation par ETF est de réalisation aisée au lit du patient et peut être facilement répétée pour suivre l'évolutivité des lésions. L'évaluation par IRM au terme corrigé de la prématurité permet, elle, de visualiser de façon plus précise le cerveau des prématurés, en particulier la substance blanche et la fosse postérieure. Par contre, dans notre population, l'EEG n'a pas montré d'apport pronostique complémentaire.

Notre étude présente des biais. Son point faible majeur est son nombre important de données manquantes et découle du caractère rétrospectif de l'étude. En effet sur les 418 enfants inclus, moins de 50% d'entre eux ont pu avoir le calcul de leur score de développement neurologique global. Dans de nombreux cas, et en particulier concernant la consultation de 18 mois d'âge corrigé, l'évaluation RAFAEL a bien eu lieu mais le score n'a pu être calculé car les questionnaires étaient insuffisamment remplis. Il faut prendre en considération qu'à l'âge de 18 mois les enfants sont turbulents et peut-être les pédiatres ont préféré patienter jusqu'à la prochaine consultation pour évaluer leur développement dans de meilleures conditions. Au final, seuls 102 enfants ont pu avoir un score à la fois à 18 mois et à 3 ans, et il a été nécessaire d'évaluer les enfants en sous-groupes (198 enfants dans le groupe 18 mois, et 164 dans le groupe 3 ans) afin d'obtenir un nombre suffisant de données.

## II. Pratiques actuelles

Nous nous sommes intéressés aux données et aux études actuelles sur l'IRM cérébrale chez les prématurés, et nous avons pu voir que deux grands courants de pensée et d'action se confrontent. Le premier courant, implique la réalisation de manière systématique de l'IRM

cérébrale à la date du terme de l'enfant. Cela a pour but de définir et d'évaluer les lésions cérébrales dues à la prématurité, afin de pouvoir prédire le développement neurologique et psychomoteur de ces enfants (34). Le recours à l'IRM cérébrale à cet âge est encore récent, et le cerveau des enfants prématurés est toujours en cours de découverte et d'évaluation. Il n'existe à ce jour aucune classification pertinente et reconnue définissant les lésions cérébrales et leurs implications sur le devenir des prématurés (35). Il faut bien admettre qu'il est difficile d'obtenir des images de référence du cerveau « normal » du grand prématuré selon son âge gestationnel et que les découvertes se font avec prudence. Ainsi, l'ensemble des équipes travaillant sur ce sujet estime que l'apport de l'IRM sur le plan pronostic est immense, et qu'il est nécessaire de poursuivre les recherches, d'autant plus que de nouvelles techniques d'IRM sont en cours d'étude comme l'analyse en diffusion ou encore l'analyse volumétrique. L'autre courant estime que la réalisation de l'IRM cérébrale ne doit pas être systématisée mais doit être réalisée au cas par cas selon l'histoire de chaque nouveau-né. En effet, la réalisation systématique de cet examen, en plus du coût financier non négligeable, a un coût social et psychologique majeur. La mise en évidence de lésions cérébrales, sans pouvoir ni les traiter, ni prédire leur traduction clinique future est une information catastrophique pour les parents et les familles déjà mis à mal par l'arrivée prématurée de leur enfant (36). Même dans les cas où l'imagerie serait considérée comme normale, la réassurance des familles ne peut-être totale et le suivi au long cours reste nécessaire puisque la sensibilité de l'IRM est imparfaite (27,37).

Un suivi spécialisé est donc nécessaire pour l'ensemble des grands prématurés, et la mise en évidence de retard dans les acquisitions, de déficiences sensorielles ou de handicaps nécessite une prise en charge en rééducation au long cours de manière active et régulière. Il convient également de rappeler aux familles des nouveau-nés, que les résultats d'imagerie soient considérés comme normaux ou pathologiques, l'importance de la stimulation sensorielle comme facteur primordial au bon développement psychomoteur de leur enfant. En effet, le développement cérébral est toujours actif chez les nourrissons, et ce jusqu'à l'âge d'environ deux ans, et la plasticité cérébrale est à son potentiel maximal à ces âges (38).

### III. Perspectives

L'IRM est à l'heure actuelle l'examen le plus performant pour dépister et évaluer l'étendue des lésions cérébrales. L'évaluation de son rôle pronostique chez les nouveau-nés prématurés sera au cœur des recherches pour encore de nombreuses années.

Pour notre part, il nous semble nécessaire de poursuivre les investigations. Il est important, en effet, d'arriver à mieux définir les lésions cérébrales à l'origine d'un trouble du développement neurologique. De plus, il est indispensable d'améliorer la spécificité de l'IRM cérébrale en améliorant l'analyse des signes considérés comme « mineurs ». Cela nécessitera sûrement l'organisation d'études prospectives pour valider ses améliorations. La finalité serait de pouvoir rassurer les parents et d'arrêter les suivis spécialisés en cas d'imagerie considérée comme normale. Dans cette optique, nous sommes actuellement dans l'attente des premiers résultats de l'étude Epirmex (39). Il s'agit d'une étude française incluant 581 enfants et dont l'objectif est d'étudier à l'âge de 5 ans l'apparition d'anomalies des fonctions exécutives chez les enfants nés grands prématurés, en relation avec les anomalies de structure du cerveau observées sur l'IRM cérébrale réalisée à la date du terme.

Il est également essentiel de promouvoir les nouvelles techniques d'IRM qui ont été récemment développées et dont la mise à disposition dans l'évaluation des cerveaux des prématurés va très probablement permettre des avancées importantes (40). Tout d'abord l'analyse volumétrique, qui permet la mesure du volume de certaines structures cérébrales comme le cortex, le cervelet ou l'hippocampe. Il a démontré une corrélation entre la diminution de ces volumes chez l'enfant prématuré et l'apparition dans l'enfance de déficits globaux ou spécifiques. Ensuite l'imagerie pondérée en diffusion, qui permet l'analyse du développement des substances blanche et grise, et dont les résultats sont en lien avec le développement neurologique. Et d'autres méthodes, plus affaires de spécialistes, sont toujours en cours d'évaluation dans notre population comme la connectivité fonctionnelle ou la spectroscopie en résonance magnétique.

#### IV. Conclusion

L'IRM est une technique d'imagerie cérébrale non invasive, plus performante et plus précise que l'ETF, et actuellement un des meilleurs outils à disposition du néonatalogiste, en collaboration avec le neuroradiologue expérimenté. En pratique clinique, l'IRM a la possibilité de visualiser les lésions cérébrales et leur extension, en particulier les lésions de la substance blanche et l'atteinte de la fosse postérieure, dans l'optique de pouvoir prédire le devenir neurologique des enfants. De nombreuses études récentes remettent en question la spécificité de l'IRM, et soulèvent le problème de la psychologie parentale lors d'une annonce aussi grave et importante qu'est la présence d'une lésion cérébrale. Néanmoins toutes ces études s'accordent sur une sensibilité élevée de l'IRM, et sur sa supériorité vis-à-vis de l'ETF. Ainsi, bien qu'à l'heure actuelle la question de savoir s'il est nécessaire de réaliser une IRM cérébrale de manière systématique chez tous les grands prématurés ne fait pas encore l'objet de consensus, et que chaque service est libre de son choix, il est important de noter que, quel que soit ce résultat, le suivi au long cours reste toujours nécessaire. Poursuivre le dépistage des séquelles neurologiques et permettre une prise en charge rééducative active et rapide permet de limiter au mieux les altérations des fonctions et d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille.

## D. BIBLIOGRAPHIE

1. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. Épidémiologie de la prématurité : prévalence, évolution, devenir des enfants. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 2015; 44:723-31.
2. L'état de santé de la population en France - Rapport 2011 - Etat\_sante-population\_2011.pdf [Internet]. Disponible sur : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Etat\\_sante-population\\_2011.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Etat_sante-population_2011.pdf)
3. Le prématuré de moins de 28 semaines, sa réanimation et son avenir | Académie nationale de médecine [Internet]. 2015. Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/publication100035554/>
4. Zupan Simunek V, Razafimahefa H, Chabernaude J-L, Boithias-Guérot C, Caeymaex L, Coquery S, et al. Avancées médicales et progrès techniques en réanimation néonatale. *EMC - Obstétrique* 2007; 2:1-21.
5. Desfrere L, Tsatsaris V, Sanchez L, Cabrol D, Moriette G. Prise en charge des prématurés entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée - Critères de réanimation des prématurissimes en salle de naissance : quel discours en anténatal ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004; 33(suppl. n°1):1S84-1S87.
6. B. Larroque, H. Samain, au nom du groupe Épipage. Étude Épipage : mortalité des enfants grands prématurés et état d'avancement du suivi. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; 30(suppl. au n°6):2S33-2S41.
7. Grosse C, Simeoni U. Pathologie neurologique liée à la prématurité. *EMC - Pédiatrie - Mal Infect* 2012; 7:1-7.
8. N Girard, K Chaumoitre, V Millet, C Gire, F Boubred, et al. Imagerie des désordres neurologiques néonataux. *J Radiol* 2003; 84:547-78
9. Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92:529-34.
10. Jarjour IT. Neurodevelopmental Outcome After Extreme Prematurity: A Review of the Literature. *Pediatr Neurol* 2015; 52:143-52.
11. Eurin D, Daudruy-Brasseur M, Ledosseur P. Echographie trans-fontanelle : technique, imagerie normale et pathologique, relation avec les autres techniques d'imagerie. *J Radiol* 2009; 90:1384.
12. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA, et al. Practice parameter: Neuroimaging of the neonate Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002; 58:1726-38.

13. Nguyen The Tich S, d'Allest A-M, Touzery de Villepin A, de Belliscize J, Walls-Esquivel E, Salefranque F, et al. Les aspects pathologiques de l'EEG du nouveau-né prématuré avant 30 semaines d'âge postmenstruel. *Clin Neurophysiol* 2007; 37:177-221.
14. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to Predict Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2006; 355:685-94.
15. Anderson PJ, Cheong JLY, Thompson DK. The predictive validity of neonatal MRI for neurodevelopmental outcome in very preterm children. *Semin Perinatol* 2015; 39:147-58.
16. Benders MJNL, Kersbergen KJ, de Vries LS. Neuroimaging of white matter injury, intraventricular and cerebellar hemorrhage. *Clin Perinatol* 2014; 41:69-82.
17. Burguet A, Di Maio M, Besnier-Di Maio S, Kayemba-Kay's S, Nassimi A, Bouthet M-F, et al. Grande prématurité : impact de la mise en place d'un réseau périnatal sur l'activité du centre de néonatalogie de niveau 3 de la région Poitou-Charentes. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 2007; 36:479-85.
18. Branger B, Rouger V, Berlie I, Beucher A, Flamant C, N'guyen The Tich S, et al. Réseau de suivi des enfants vulnérables dans les Pays de la Loire (Grandir Ensemble – Cohorte LIFT) : dix ans d'activité de 2003 à 2013. *Arch Pediatr* 2015; 22:171-80.
19. « RESEAU PERINATAL LORRAIN - RESEAU PERINATAL LORRAIN ». [Internet]. Disponible sur : <http://www.reseauperinatallorain.fr/reseau-perinatal-lorain/>.
20. « RESEAU PERINATAL LORRAIN - RESEAU RAFAEL ». [Internet]. Disponible sur : <http://www.reseauperinatallorain.fr/reseau-rafael/>.
21. Woodward LJ, Clark CAC, Bora S, Inder TE. Neonatal White Matter Abnormalities an Important Predictor of Neurocognitive Outcome for Very Preterm Children. *PLoS ONE* 2012; 7:e51879.
22. Borradori Tolsa C, Hanquinet S, Hüppi PS. Journée d'actualités en néonatalogie : JALON 2001, Nancy, 6 octobre 2001\*\*Nouvelles méthodes d'évaluation de la fonction cérébrale chez le nouveau-né : la résonance magnétique cérébrale et l'évaluation comportementale. *Arch Pediatr* 2001; 8:1139-42.
23. Ancel P, Goffinet F, and the EPIPAGE-2 Writing Group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in france in 2011: Results of the epipage-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 2015; 169:230-8.
24. Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, Chadie A, Guerrot A-M, Pinquier D, Marret S. Évolution de la mortalité, de la morbidité et de la prise en charge des grands prématurés dans un centre de niveau III : comparaison des années 2000, 2005 et 2010. *Arch Pediatr* 2013; 20:156-63.
25. Latal B. Prediction of Neurodevelopmental Outcome After Preterm Birth. *Pediatr Neurol* 2009; 40:413-9.
26. Kwon SH, Vasung L, Ment LR, Hüppi PS. The Role of Neuroimaging in Predicting Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Neonates. *Clin Perinatol* 2014; 41:257-83.

27. Van't Hooft J, van der Lee JH, Opmeer BC, Aarnoudse-Moens CSH, Leenders AGE, Mol BWJ, et al. Predicting developmental outcomes in premature infants by term equivalent MRI: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2015; 4:71.
28. Harvey ME, Nongena P, Gonzalez-Cinca N, Edwards AD, Redshaw ME, ePRIME Research Team. Parents' experiences of information and communication in the neonatal unit about brain imaging and neurological prognosis: a qualitative study. *Acta Paediatr* 2013; 102:360-5.
29. Olsen JE, Brown NC, Eeles AL, Einspieler C, Lee KJ, Thompson DK, et al. Early general movements and brain magnetic resonance imaging at term-equivalent age in infants born <30weeks' gestation. *Early Hum Dev* 2016; 101:63-8.
30. Choi JY, Rha D, Park ES. The Effects of the Severity of Periventricular Leukomalacia on the Neuropsychological Outcomes of Preterm Children. *J Child Neurol* 2016; 31:603-12.
31. Hintz SR, Barnes PD, Bulas D, Slovis TL, Finer NN, Wrage LA, et al. Neuroimaging and Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants. *Pediatrics* 2015; 135:e32-42.
32. Bosanquet M, Copeland L, Ware R, Boyd R. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55:418-26.
33. Le Bihannic A, Beauvais K, Busnel A, de Barace C, Furby A. Prognostic value of EEG in very premature newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2012; 97:F106-109.
34. El-Dib M, Massaro AN, Bulas D, Aly H. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome of premature infants. *Am J Perinatol* 2010; 27:803-18.
35. Paneth N. Classifying brain damage in preterm infants. *J Pediatr* 1999; 134:527-9.
36. Janvier A, Barrington K. Trying to predict the future of ex-preterm infants: who benefits from a brain MRI at term? *Acta Paediatr* 2012; 101:1016-7.
37. Korzeniewski SJ, Birbeck G, DeLano MC, Potchen MJ, Paneth N. A systematic review of neuroimaging for cerebral palsy. *J Child Neurol* 2008; 23:216-27.
38. Amiel-Tison C, Gosselin J. Chapitre 2 - Système nerveux central: maturation foétale et postnatale. *Pathologie neurologique périnatale et ses conséquences* [Internet] 2010. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294708954000025>
39. Projet EPIRMEX-v2.pdf [Internet]. Disponible sur : <https://epipage2.inserm.fr/images/pdf/Projet%20EPIRMEX-v2.pdf>
40. Lésions cérébrales du prématuré et techniques d'imagerie à visée pronostique du développement neurocognitif - *revmed* [Internet]. Disponible sur : <http://www.revmed.ch/rms/2014/RMS-N-418/Lesions-cerebrales-du-premature-et-techniques-d-imagerie-a-visee-pronostique-du-developpement-neurocognitif>

VU

NANCY, le **8 septembre 2016**

Le Président de Thèse

**Professeur Jean-Michel HASCOËT**

VU

NANCY, le **15 septembre 2016**

Pour le Doyen de la Faculté de Médecine

Le Vice-Doyen,

**Professeur Marc DEBOUVERIE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE / 9266

NANCY, le **20 septembre 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ

**Objectif :** Déterminer la contribution pronostique de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) au terme corrigé de la prématurité sur le développement neurologique, aux regards de l'échographie trans-fontanellaire (ETF) et de l'électroencéphalogramme (EEG). **Méthode :** Cette étude rétrospective inclut 418 enfants nés grands prématurés. Les informations cliniques et les résultats des examens neurologiques ont été recueillis de façon standardisée à partir des dossiers médicaux. Les éléments du suivi ont été obtenus à partir du programme de suivi régional à 18 mois et 3 ans. Le retard neurodéveloppemental a été défini comme un score de développement inférieur au premier quartile. **Résultats :** 122/418 IRM, 66/418 ETF, 140/414 EEG étaient anormaux. Le score médian à 18 mois était de 82,5 [72; 90] pour 198/320 enfants admissibles, et de 85,7 [77,5; 94] à 3 ans pour 164/165 enfants. 16 prématurés atteints de lésions de la substance blanche non détectées à l'ETF ont été diagnostiqués par l'IRM à terme ( $p = 0,001$ ). Le retard neurodéveloppemental à 18 mois était associé à une ETF anormale (OR [95CI] = 3,8 [1,61 à 8,86];  $p = 0,002$ ), une IRM anormale (OR [95CI] = 2,0 [1,02 à 4,10];  $p = 0,04$ ) et à la combinaison ETF et IRM anormales (OR [95CI] = 2,3 [1,2 à 4,6];  $p < 0,02$ ). L'EEG n'a pas été corrélé au développement neurologique. **Conclusion :** L'IRM à terme améliore le diagnostic de lésions de la substance blanche avec presque la même valeur prédictive que l'ETF pour le retard neurodéveloppemental dans notre population.

---

## TITRE EN ANGLAIS

Prognosis contribution of Magnetic Resonance Imaging at Term Equivalent Age in former very premature infants

---

## THÈSE DE MÉDECINE SPECIALISÉE – ANNÉE 2016

---

## MOTS CLÉS

Magnetic resonance imaging, neurodevelopment delay, preterm infants, prognosis.

---

## INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 Vandœuvre les Nancy Cedex

---