



**HAL**  
open science

**Impact de l'âge gestationnel sur la survenue et le type  
de lésions cérébrales détectées à l'IRM chez des  
nouveau-nés atteints d'encéphalopathie  
anoxo-ischémique : à partir de la cohorte LyTONEPAL**

Lauren Binet

► **To cite this version:**

Lauren Binet. Impact de l'âge gestationnel sur la survenue et le type de lésions cérébrales détectées à l'IRM chez des nouveau-nés atteints d'encéphalopathie anoxo-ischémique : à partir de la cohorte LyTONEPAL. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03345303

**HAL Id: dumas-03345303**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03345303>**

Submitted on 15 Sep 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2021

**IMPACT DE L'ÂGE GESTATIONNEL SUR LA SURVENUE ET LE TYPE DE  
LÉSIONS CÉRÉBRALES DÉTECTÉES À L'IRM CHEZ DES NOUVEAU-NÉS  
ATTEINTS D'ENCÉPHALOPATHIE ANOXO-ISCHÉMIQUE : À PARTIR DE LA  
COHORTE LyTONEPAL**

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
SPÉCIALITÉ : PÉDIATRIE  
OPTION : NÉONATOLOGIE

Par Mme Lauren BINET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE  
GRENOBLE

Le 10/09/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Professeur Thierry DEBILLON

Membres :

Mme le Professeur Pascale HOFFMANN

Mme le Docteur Anne EGO

Mme le Docteur Blandine RÉBEILLÉ-BORGELLA

Mme le Docteur Marie CHEVALLIER (directrice de thèse)

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSEIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDoux Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gerald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers  
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers  
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale  
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale  
 PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine  
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale  
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale





## **Remerciements**

### **Aux membres du Jury**

M. le Professeur Thierry Debillon, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury, et de m'avoir encouragée à travailler sur ce sujet. Merci de m'avoir fait partager votre passion pour la Néonatalogie, et de m'avoir apporté votre soutien au cours de mon cursus, avec beaucoup de bienveillance et de pédagogie. Vous m'avez notamment apporté une ouverture d'esprit sur la réflexion éthique, enjeu majeur de notre spécialité. Je vous remercie également de la confiance que vous m'accordez pour le poste de Docteur Junior dans votre service.

Mme le Professeur Pascale Hoffmann, je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de ce jury, en tant qu'experte de la périnatalité. Merci de consolider la collaboration entre l'obstétrique et la néonatalogie en me faisant l'honneur de juger mon travail.

Mme le Docteur Anne Ego, merci de m'avoir fait bénéficier de votre expérience et de vos précieux conseils m'ayant permis d'élaborer cette thèse avec rigueur et méthodologie. J'ai pu, grâce à votre aide et votre disponibilité, mieux appréhender les objectifs et les résultats de ce travail.

Mme le Docteur Blandine Rébeillé-Borgella, depuis mes premiers pas en néonatalogie où tu m'as prise sous ton aile, jusqu'à la fin de mon internat, tu m'as vue grandir à travers cette spécialité. Je suis aujourd'hui honorée d'être ta première thésarde ! Merci pour ton humanisme, ta disponibilité, ta patience, ton humour, et tout ce que tu m'as transmis au cours de ces dernières années. C'est avec plaisir que je continuerai d'apprendre à tes côtés, et de discuter mode et style à la pause-café.

Mme le Docteur Marie Chevallier, je te remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir soutenue et guidée depuis le début. Merci infiniment pour ton investissement, tes bons conseils, ta relecture, ta motivation sans faille. Des réunions dans le bureau ou en visio jusqu'aux coups de fil pendant tes congés en passant par les petits déjeuners à domicile, c'est grâce à toi si j'ai pu rendre ce travail aujourd'hui.

### **Aux professionnels qui m'ont aidée à réaliser ce travail :**

M. Antoine Vilotitch, grâce à toi, les statistiques étaient (presque) devenues faciles, merci pour ta réactivité, tes explications et pour avoir toujours répondu présent, même au dernier moment. Tu t'es impliqué dès le début dans cette thèse et je te dois en grande partie le résultat final.

M. le Docteur Jonathan Beck, merci pour votre aide précieuse dans l'interprétation des IRM et vos réponses rapides et complètes à mes questions sur la base de données, vous m'avez permis d'avancer dans la rédaction de cette thèse.

## **Aux professionnels qui ont marqué mon parcours**

### *Aux médecins du service de Néonatalogie de Grenoble*

À Julia, pour ta bienveillance et tes précieux conseils, un mélange parfait de rigueur et de douceur, c'est toujours un plaisir de travailler avec toi.

À Fabrice, pour tes enseignements et ta bonne humeur, capable de nous faire rire même après une journée difficile.

À Maya, même si tu raisones cent fois plus vite que nous, merci pour ta pédagogie.

À Layli, pour ton partage d'expérience et ces nombreuses gardes que l'on a faites ensemble au début, j'ai beaucoup appris grâce à toi.

À Séverine, drôle de se dire que mon amie est devenue ma « chef », tu endosses les deux rôles à merveille, je suis contente qu'on continue à travailler ensemble.

À Léa, pour ton franc-parler et ta gentillesse, ça a été un plaisir d'être ton interne à tes débuts en tant qu'assistante.

À Chloé, véritable sniper et reine des potins, merci pour ton investissement dans notre formation, les simulations sont toujours des journées épuisantes mais tellement enrichissantes !

À Sophie, pour tout ce que tu m'as appris sur la pédiatrie de maternité, et sur la prise en charge anténatale.

À Catherine, pour la confiance accordée durant les gardes et les excellentes pâtisseries.

À Valérie, pour tes enseignements et ta bienveillance.

À Noëlle, même si je te fuis pour les études cliniques, tu sais que j'aime beaucoup travailler avec toi.

À Sandrine, pour ta patience pour les certif de J8 et nos retards au staff « social ».

### *Aux puéricultrices des services de Médecine et de Réanimation Néonatale*

Vous m'avez guidée depuis mes débuts en néonatalogie et tellement appris au chevet des nouveau-nés. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis, pour nos moments de « décompensation » parce qu'on en avait besoin, pour tous les bons moments et pour votre soutien dans les moins bons. C'est un plaisir de former équipe avec vous, merci de votre confiance.

*Aux équipes de Néonatalogie de Chambéry*, où j'ai fait mes premiers pas d'interne (j'ai passé un semestre inoubliable, merci à Johanna et Vincent pour tout ce que vous m'avez appris toujours avec le sourire) – des *Urgences Pédiatriques de Grenoble*, stage très formateur (pensée particulière pour Charlotte et tes enseignements sur la cardio) – de *Réanimation Pédiatrique*, où j'ai énormément appris dans la bonne humeur (mention spéciale à Justine et Léa) – et aux *équipes d'Anesthésie Pédiatrique de Grenoble*, merci de m'avoir si bien accueillie et intégrée, j'en garde un excellent souvenir, et de magnifiques rencontres !

## À mes amis

*A mes meilleures amies marseillaises, les SB.* Sans vous, mon externat n'aurait pas eu de saveur, de rires à en pleurer, de potins tous les midis autour de la même salade, de partages de peines, de moments de craquages, de team BU et sous-colle, de soirées inoubliables ni de vacances de folie... Vous êtes loin mais je pense tous les jours à vous, vous avez été mes piliers toutes ces années.

À *Mathilde*, la plus jeune du groupe, petit génie, prodige de néphro. Merci pour ta personnalité tellement attachante, ton humour subtile, tes mignonneries parfois kitsch, les rendez-vous du mardi midi et ton délicieux gâteau au citron si réconfortant pendant l'externat.

À *Alice*, la « reine des problèmes », ma meilleure alliée de commérages. Merci pour tous les fous rires, notre binôme diabolique en conf, les soirées dansantes et chantantes en festival.

À *Tatiana*, notre rebelle rock, merci pour ton humour (parfois) noir, tes punchlines légendaires, ton estomac sur pattes, tu as amené du « piquant » qui m'a fait du bien ces dernières années.

À *Dorothee*, alias Dodo ou Queen D, ma Corse/Grecque préférée, merci pour ta bienveillance, ta bonne humeur, tes moments collectors sur le dancefloor enflammé, les délicieuses pâtisseries du padre, et les belles vacances sur l'île de Beauté (#Vianotte).

À *Léa*, modèle d'élégance et de douceur, merci pour ton caractère affirmé, tes bons conseils, les WE ressourçants à Lourmarin, ton mariage magique avec Harry. J'ai hâte de rencontrer votre petite merveille.

À *Agnès*, notre Spoutnik nationale, même le fait de devenir maman n'a pas changé ça, et c'est aussi pour ça qu'on t'aime. Merci de me faire autant rire, d'être à l'écoute, toujours motivée, merci d'être toi.

À *Audrey*, ma sistah bestah, quelques lignes ne suffiront pas à décrire tout ce que l'on a vécu ensemble. Depuis ce jour où on s'est rencontrées déguisées au WEI en P2, jusqu'à celui où j'ai eu l'honneur de devenir la marraine d'Emma, je me suis toujours estimée chanceuse de t'avoir dans ma vie. Ma binôme à l'externat et encore après, des journées entières face à face à la BU, des gardes mémorables aux urgences, je ne compte plus les fois où l'on a ri et pleuré ensemble, en gardant toujours cette complicité. Merci d'être là et de l'avoir toujours été.

À *Vincent*, merci de m'avoir fait confiance pour ta fille, et on attend le mariage avec impatience !

À *Emma*, ma princesse, 3 ans déjà, tu grandis tellement vite. Je suis fière d'être ta marraine, et j'ai hâte qu'on puisse t'emmener avec nous en vacances, histoire de peaufiner l'escalade déjà bien prometteuse.

À *Gabriel*, pas de doute sur la ressemblance avec tes parents, il va falloir les laisser dormir maintenant.

À *Lily*, la petite dernière arrivée dans le club fermé des SB, bienvenue à toi, j'ai hâte de faire ta connaissance.

À *Lara*, THE Mountain Girl, hâte de pouvoir retourner faire de belles sortie rando et alpi avec toi tout en se racontant nos vies dans les moindres détails.

À *Pauline*, ma Popo, merci pour cette coloc de rêve, pour les matins enroulée dans le plaid jusqu'aux apéro animés, en passant par les soirées tisane.

À *Pierrot*, merci pour ta bonne humeur et les escape games, on remet ça bientôt.

À *Claire*, deuxième coloc de choc, je n'aurais pas vécu le premier confinement pareil sans toi, merci pour ton côté « maternel » bienveillant, tes talents de pâtissière, les aprem à chiller dans le jardin et les WE à Monétier.

À *Kabil*, il est loin le temps où j'étais ta bizuth, cela fait plus de 96 mois. Merci de nous faire toujours autant kiffer.

À *Ryad*, pour toutes les vacances, sorties, resto, j'ai toujours pu compter sur toi, merci d'avoir fait le chemin jusqu'ici pour ce jour particulier.

À *Orlane*, depuis notre rencontre à l'intégration jusqu'à aujourd'hui, c'est toujours un plaisir de te retrouver en terrasse pour discuter de nos vies.

À *Chloé*, alias Choute, nos souvenirs depuis le lycée sont nombreux et mémorables, je suis contente qu'on ait conservé cette amitié depuis plus de 10 ans, profitez bien en Guyane, hâte de te revoir.

À *Audric*, alias Doui, merci pour tous ces fous rires en TP de physique-chimie, pour les bonnes journées passées ensemble à Bandol, j'espère revenir te voir bientôt sur Aix.

À *Yohan et Emma*, merci de m'avoir tout de suite très bien accueillie, c'est un réel plaisir de vous compter parmi mes amis, encore de belles sorties de ski et canyon nous attendent avec le Jay.

À *mes co-internes de pédiatrie*,

*Dalila*, ma première co-interne à Chambé, merci pour les rigolades, la compèt pour mettre les KTVO, et ton très beau mariage.

*Alexandre*, alias Bichon, mon poulain de néonate, merci de m'avoir plus que soutenue dans les moments difficiles.

*Nathan*, membre de la dream team de réa néonate, qu'est-ce qu'on a rigolé, merci pour ta bonne humeur, et bon courage à Mayotte !

*Marion*, même si on se connaît depuis les bancs de la fac, ce n'est que cette année que je t'ai réellement rencontrée, merci d'être ma co-interne et mon amie. Je souhaite le meilleur à votre petit koople de pédiatres avec Alexandre.

*Stella*, pour ta joie de vivre tout en nous ayant supporté en tant de référente.

Et aux plus jeunes, avec qui j'ai plaisir à travailler, Mélanie, Anouck, Thibaud, Nour et Marion.

À *Raia*, pour faire partie de la « team ETF » mais bien plus encore.

À *Ellen et Jérôme*, pour votre amitié inconditionnelle, votre soutien sans faille, vous avez le cœur sur la main, j'ai de la chance d'être votre amie.

*Aux copains de l'internat Saint-Hélène à Chambéry*, grâce à vous, le premier semestre c'était comme une colonie de vacances, sauf qu'on bossait le lendemain.

À *la dream team des internes de méd gé des urgences pédiatriques*, le semestre n'aurait pas été le même sans vous !

À *la super équipe de co-internes d'Annecy* (Luis, Fiona, Quentin, Adrien, Pauline, Hélène et les apéros à Villaz, Logan et les aprem Spotify/ comptes-rendus, sans oublier notre princesse de Roumanie, Liliana).

*A mes co-internes d'anesthésie*, Chirine, Baptiste, Yohan, Barbara, Sarah, Sophie, Mélanie, j'ai passé un excellent semestre à vos côtés, vous avez été de très belles rencontres.

À *la Copro de l'Agnelas*, agréable écrin de verdure dans lequel nous vivons depuis bientôt un an, merci pour votre entraide et pour nous avoir intégrés parmi vous.

## À ma famille

À mes parents, merci pour votre amour inconditionnel, pour toutes les belles années d'enfance, pour m'avoir soutenue dans mes projets, et pour avoir cru en moi. C'est toujours un réel plaisir de rentrer à la maison.

À Dad, merci d'avoir toujours tout fait pour qu'on se sente bien chez nous, pour ton éducation parfois « militaire » mêlée d'une bonne dose d'humour qu'on adore et que tu nous as transmis, pour ta joie de vivre, ta générosité, tes barbecues en toutes saisons et ton côté bricoleur-gadget inégalable.

À Mum, merci pour ton soutien sans faille, pour les heures passées à discuter sans voir le temps passer, pour toutes les fois où tu m'as consolée, écoutée, conseillée. Merci pour ta joie de nous recevoir à chaque fois, les sessions shopping, les sorties au Castellet et les petits-déj avec vue mer.

Je vous aime.

À Loïc, mon Sapin. 25 ans que je te connais maintenant, et j'avoue que niveau Sistoh, on ne pouvait pas rêver mieux, même si ça me fait mal parfois de l'admettre. On a tellement fait les 400 coups ensemble que je ne compte plus les fois où on a pleuré de rire, bravé les interdits, esquivé pour aller piquer des gâteaux/bonbons (surtout toi), fait des séances photos dossiers ultimes et j'en passe. Tu kill le game maintenant en matière d'humour, merci pour ça, aussi.

À Mamou, je suis fière d'être ta petite-fille depuis 29 ans aujourd'hui, et honorée que tu aies fait le déplacement pour ce jour spécial. Tu seras toujours la bienvenue chez nous.

À Sylvie, merci d'être arrivée dans nos vies, et d'avoir apporté ta douceur et ta gaieté. Je suis ravie que tu fasses partie de la famille, et que vous ayez encore de beaux projets pour la maison.

À Léa, merci de supporter et de rendre heureux mon frère depuis 10 ans, l'un ne va pas sans l'autre et on a hâte du mariage !

À Mamie, merci pour les virées dans les magasins, la découverte de Marseille à pieds quand on était petits, et les Kinder Bueno.

À Padrino, merci pour les réunions de famille à Redes, les sorties en bateau, la meilleure paella du monde.

Votre petite-fille est devenue Docteur, je sais que vous êtes fiers de moi. Vous me manquez.

À J-P, parti trop tôt, tu as été un « grand-père de cœur », je ne t'oublierai pas.

## À ma belle-famille

À Jean-Louis et Mariane, merci de m'avoir accueillie dans votre famille, et si bien reçue à Ornans, charmante petite ville où je ne manquerai pas de revenir avec plaisir. Merci de me faire l'honneur d'être présents aujourd'hui.

À Catherine, merci pour vos paroles réconfortantes dans les moments difficiles, vos objets utiles pour la maison, il me tarde de vous rencontrer.

À Louis, certaines de tes phrases cultes sont devenues une référence chez nous, sache-le.

À Sacha, c'est avec plaisir qu'on viendra te voir à Barcelone.

## **À mon Édou**

Tu es ma plus belle rencontre, merci d'être allé me chercher alors que je ne m'y attendais pas. Les mots ne suffisent pas pour décrire le bonheur que c'est de vivre avec toi chaque jour, je suis tellement chanceuse de t'avoir dans ma vie. Merci d'être aussi parfait, attentionné, soutenant, de m'embarquer avec toi dans toutes nos aventures. Je n'ai jamais été aussi heureuse et c'est grâce à toi, merci pour tout ce que tu es. Hâte de pouvoir réaliser tous nos projets, je ne pouvais pas rêver meilleur compagnon de vie.  
Je t'aime.

## Sommaire

Introduction .....	18
Matériels et méthodes.....	19
Population étudiée .....	19
Collecte des données .....	20
Mesure du critère de jugement principal.....	20
Autres variables.....	20
Aspects éthiques .....	21
Analyses statistiques .....	21
Résultats .....	22
Discussion .....	25
Conclusion.....	29
Bibliographie .....	32
Tableaux de l'étude .....	35
Tableaux et figures supplémentaires .....	40
Annexes .....	44

## Liste des abréviations

AG : Âge Gestationnel

BPCI : Bras Postérieur de la Capsule Interne

DS : Déviation Standard

EAI : Encéphalopathie Anoxo-Ischémique

EEG : Électroencéphalogramme

aEEG : Électroencéphalogramme d'Amplitude

EI : Écart Interquartile

GA : Gestational Age

HIE : Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

HT : Hypothermie Thérapeutique

LMPV : Leucomalacie Périventriculaire

LyTONEPAL : Long Term Outcome of Neonatal EncePhALopathy

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MRI : Magnetic Resonance Imaging

NGC : Noyaux Gris Centraux

Pré-OLs : Pré-Oligodendrocytes

RCF : Rythme Cardiaque Fœtal

SA : Semaines d'Aménorrhée

SB : Substance Blanche

TC : Tronc Cérébral

TH : Therapeutic Hypothermia

WM : White Matter



## **Auteurs**

L Binet<sup>a</sup>, A Vilotitch<sup>b</sup>, A Ego<sup>a,b</sup>, T Debillon<sup>a,b</sup>, M Chevallier<sup>a,b</sup>  
Pour le groupe LyTONEPAL

## **Affiliations**

<sup>a</sup>Service de Médecine et Réanimation Néonatale, CHU Grenoble Alpes, La Tronche, France

<sup>b</sup>Laboratoire de Recherche TIMC-IMAG, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France

## Résumé

**Contexte :** Certaines études suggèrent des différences concernant le type de lésions observées en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) chez le nouveau-né à terme et prématuré dans le cadre de l'Encéphalopathie Anoxo-Ischémique (EAI). Identifier l'impact de l'âge gestationnel (AG) sur le type de lésions observées permettrait aux cliniciens de mieux appréhender et traiter cette pathologie dans cette population.

**Objectifs :** L'objectif principal de cette étude était de déterminer si l'AG a un impact isolé sur l'apparition et le type de lésions cérébrales détectées à l'IRM réalisée dans les 12 premiers jours de vie.

**Méthodes :** Une analyse rétrospective de données collectées prospectivement a été réalisée chez des nouveau-nés entre 34 et 42 semaines d'aménorrhée (SA) atteints d'EAI issus d'une cohorte française recensant les cas d'EAI entre 2015 et 2017. La présence et la localisation des lésions cérébrales observées à l'IRM ont été comparées entre cinq sous-groupes d'AG.

**Résultats :** Dans cette étude, 626 enfants ont été inclus, dont 94 prématurés nés avant 37 SA. Les lésions de la substance blanche (SB) concernaient principalement les nouveau-nés prématurés entre 34 et 35 SA (51%,  $p < 0.01$ ). Concernant le sous-groupe des enfants présentant une atteinte de la SB, l'association entre l'AG et la survenue des lésions persistait même après ajustement sur le sexe, l'hypothermie thérapeutique (HT) et la sévérité clinique de l'EAI (OR 2.27, IC 95% [1.11-4.65],  $p=0.03$  pour le groupe 34-35 SA).

**Conclusion :** L'AG semble avoir un impact isolé sur l'augmentation de la fréquence de survenue des lésions de la SB chez le nouveau-né prématuré tardif. D'autres études randomisées sont nécessaires pour évaluer précisément les bénéfices de l'HT dans cette population.

# **Impact of gestational age on the occurrence and type of cerebral lesions detected on MRI in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy : from the LyTONEPAL cohort**

## **Abstract**

**Background :** Some studies suggest differences in the type of lesions observed on Magnetic Resonance Imaging (MRI) in term and preterm neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (HIE). Identifying the impact of gestational age (GA) on the type of lesions observed would allow clinicians to better understand and treat this pathology in this population.

**Objectives :** The primary objective was to determine whether GA has an isolated impact on the occurrence and type of cerebral lesions detected on MRI in the first 12 days of life.

**Methods :** A retrospective analysis of prospectively collected data was performed in newborns between 34 and 42 weeks of GA with HIE from a French cohort identifying HIE cases between 2015 and 2017. The presence and location of brain injuries observed on MRI were compared between five GA subgroups.

**Results :** In this study, 626 infants were included, including 94 preterm infants born before 37 weeks of GA. White matter (WM) lesions mainly concerned preterm neonates between 34 and 35 weeks of GA (51%,  $p < 0.01$ ). In the subgroup of children with SB injuries, the association between GA and the occurrence of lesions persisted even after adjustment for sex, therapeutic hypothermia (TH) and clinical severity of HIE (OR 2.27, 95% CI [1.11-4.65],  $p=0.03$  in the subgroup of 34-35 weeks' GA).

**Conclusion :** Gestational age seems to have an isolated impact on the increased frequency of occurrence of SB lesions in the late preterm neonates. Further randomized studies are needed to accurately assess the benefits of HT in this population.

**Keywords :** Hypoxic ischemic encephalopathy, Neonatal encephalopathy, Late preterm infants, Prematurity, Magnetic resonance imaging, Brain injury, White matter, Therapeutic hypothermia

## Introduction

L'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) est une pathologie qui touche environ 1.5 pour 1000 naissances vivantes.<sup>1</sup> On distingue trois stades cliniques de l'EAI de gravité croissante, lesquels ont été décrits en 1976.<sup>2</sup> L'EAI modérée à sévère (stades 2 et 3 de la classification de Sarnat) est associée à un taux élevé de morbi mortalité chez les nouveau-nés.<sup>3,4</sup> Selon la revue Cochrane de 2013, incluant 11 essais contrôlés randomisés, l'HT initiée avant la 6<sup>ème</sup> heure de vie et poursuivie pendant 72 heures chez les nouveau-nés à terme ou proches du terme ( $\geq$  36 semaines d'aménorrhée, SA) atteints d'EAI modérée à sévère, réduisait significativement le critère combiné de mortalité et de séquelles neurodéveloppementales sévères à l'âge de 18 à 24 mois.<sup>5</sup>

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale est l'examen d'imagerie de référence chez les nouveau-nés atteints d'EAI et peut constituer un outil pronostique à long terme.<sup>6</sup> Chez le nouveau-né à terme, des lésions sont généralement détectées au niveau des noyaux gris centraux et des thalami, certaines régions du cortex et de la substance blanche (SB). Sous-corticale adjacente.<sup>7,8</sup> L'IRM doit être effectuée entre l'âge de trois à cinq jours, et/ou entre 10 et 14 jours de vie si les critères cliniques et paracliniques sont discordants.<sup>9</sup>

Si la physiopathologie de l'EAI commence à être bien connue chez le nouveau-né à terme, les études restent limitées chez le nouveau-né prématuré tardif entre 34 et 36 SA notamment en terme d'imagerie, de bénéfices et risques de l'HT et du devenir neurologique à long terme. Il existe des particularités physiopathologiques de ce cerveau immature soumis à une situation d'hypoxie : la prédominance des pré-oligodendrocytes (pré-OLs), le réseau artériel distal moins développé, l'immaturité du système d'autorégulation cérébrale, la perméabilité accrue de la barrière hémato-encéphalique.<sup>10</sup> L'une des principales lacunes parmi les connaissances actuelles est de savoir si la neuropathologie des lésions hypoxiques-ischémiques du prématuré

tardif est similaire à celle du grand prématuré (arrêt de la maturation des pré-OLs) ou du nouveau-né à terme (nécrose neuronale sélective) ou à une combinaison des deux.<sup>11</sup>

Certaines études récentes suggèrent que les régions principalement atteintes à l'IRM dans la population de prématurés atteints d'EAI sont la SB, suivie des noyaux gris centraux (NGC) et du cortex.<sup>12,13</sup> Le fait de caractériser les lésions cérébrales détectées à l'IRM chez les prématurés permettrait aux cliniciens de mieux appréhender les informations données aux parents et le traitement envisagé pour les patients.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si l'AG a un impact isolé sur l'apparition et le type de lésions cérébrales détectées à l'IRM réalisée dans les 12 premiers jours de vie, au sein d'une cohorte nationale prospective française de nouveau-nés atteints d'EAI modérée à sévère.

L'objectif secondaire était de déterminer l'impact de l'HT sur la survenue de lésions cérébrales chez les nouveau-nés prématurés de la cohorte.

## **Matériels et méthodes**

Cette étude était une analyse rétrospective de données collectées prospectivement dans le cadre d'une cohorte nationale prospective française observationnelle : LyTONEPAL (Long Term Outcome of Neonatal EncePhALopathy) impliquant 68 des 69 centres de néonatalogie de niveau 3 en France métropolitaine et en Outre-mer.

### **Population étudiée**

Les nouveau-nés éligibles à cette étude étaient ceux nés entre Septembre 2015 et Mars 2017 et inclus dans la cohorte LyTONEPAL. Ils répondaient au critère d'AG  $\geq 34$  semaines et présentaient une détresse neurologique précoce lors d'un examen neurologique standardisé avec des signes cliniques d'EAI modérée à sévère ainsi que des critères biologiques d'asphyxie

périnatale (**Tableau S1**). Les critères d'exclusion étaient la présence de malformations ou pathologies congénitales, ou a posteriori si l'origine anténatale de l'asphyxie fœtale ne pouvait être prouvée. Les nouveau-nés ayant eu au moins une IRM cérébrale réalisée dans les 12 premiers jours de vie et dont les résultats étaient disponibles ont été inclus dans cette étude.

## **Collecte des données**

### **Mesure du critère de jugement principal**

Les données d'IRM (pondérées en diffusion, T1 et T2) ont été collectées prospectivement à l'aide d'un protocole de recueil commun développé par un comité d'experts de radiologues pédiatres, et ont toutes été validées par un radiopédiatre sénior pour chaque centre. Dans ce travail, l'existence d'un signal anormal témoignant de la présence d'une lésion a été recherchée selon six régions cérébrales d'intérêt : 1) les NGC, 2) la SB, 3) le cortex, 4) le tronc cérébral (TC), 5) le cervelet et 6) le bras postérieur de la capsule interne (BPCI). Chaque région était analysée indépendamment pour les lésions observées, lesquelles étaient codées comme présentes ou absentes, en fonction des sous-groupes d'AG. Concernant les nouveau-nés pour lesquels plusieurs IRM avaient été réalisées avant 12 jours de vie, seule l'IRM avec le plus de lésions observées était retenue.

### **Autres variables**

Les sous-groupes ont été comparés selon les caractéristiques périnatales. En tant que marqueur d'asphyxie périnatale, la valeur du pH artériel au cordon était celle retenue en priorité, puis celle du pH veineux au cordon si la première n'était pas disponible, et enfin celle du pH artériel prélevé avant la première heure de vie ailleurs qu'au sang du cordon. La valeur des lactates à l'admission utilisée pour les analyses suivait la même logique. L'évaluation neurologique clinique précoce des nouveau-nés était standardisée à partir de la classification de Sarnat et

Sarnat permettant de classer l'EAI en fonction de sa sévérité (modérée pour le grade 2 et sévère pour le grade 3) et du score de Thompson à l'admission en unité de soins intensifs.<sup>2,14</sup> Les données d'électroencéphalogramme (EEG) et d'électroencéphalogramme d'amplitude (aEEG) recueillies ont été revues et interprétées par des comités d'experts composés de néonatalogues et de neurologues selon des recommandations validées.<sup>15,16</sup>

### **Aspects éthiques**

L'étude LyTONEPAL avait été approuvée par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (20 Novembre 2014 ; n°14.724), et avait obtenu les autorisations de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (27 Mars 2015 ; DR-2015-136) et du Comité de Protection des Personnes de la région Sud Est (18 Juillet 2014 ; IRB n°5891). Le consentement écrit des deux parents était nécessaire pour le recueil des données. La base de données a été rendue anonyme à partir de dossiers médicaux renseignés via une interface en ligne sécurisée. Un registre de non-inclusion avait été créé pour les nouveau-nés dont les parents avaient refusé l'inclusion, ou en l'absence de recueil du consentement parental, ou en cas de décès de l'enfant avant transfert.

### **Analyses statistiques**

La population d'étude a été classée en fonction de l'AG selon les cinq sous-groupes suivants : 34-35 SA, 36 SA, 37-38 SA, 39-40 SA et 41-42 SA. Des analyses descriptives des données de chaque sous-groupe ont été générées. Concernant les variables catégorielles, les différences de pourcentages ont été comparées avec le test du  $\chi^2$  (chi-deux) ou le test exact de Fisher (lorsque les effectifs étaient inférieurs à 5). Les variables continues ont été comparées en utilisant une analyse de variance (ANOVA). Le degré de significativité retenu était de 5%, soit  $p < 0.05$ . Dans un second temps, afin d'étudier l'hypothermie chez les nouveau-nés prématurés, une analyse

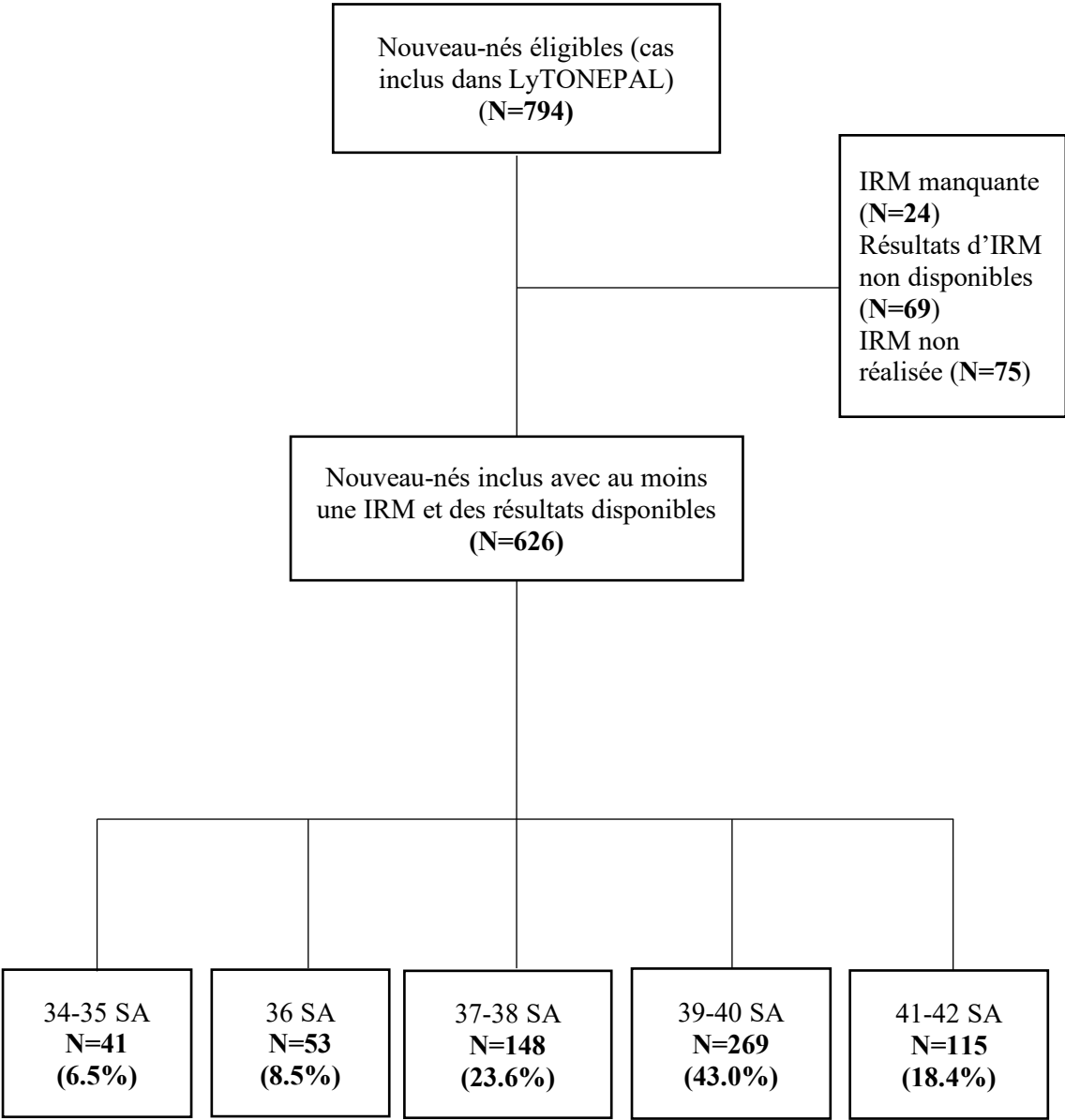
en sous-groupes des prématurés (<37 SA) a été réalisée divisant celui-ci en deux groupes : « HT » versus « absence d'HT ». Enfin, une analyse multivariée était planifiée (régression logistique par méthode ascendante) pour évaluer la robustesse de l'impact de l'AG sur le type de lésion associée, en ajustant sur d'autres facteurs d'intérêt (sexe, HT et sévérité clinique de l'EAI). Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant les logiciels Jamovi (Version 1.6.23.0, The Jamovi Project 2021) et STATA (Version 15, Stata Corporation, College Station, TX, USA).

## **Résultats**

Au sein de la cohorte LyTONEPAL, 794 nouveau-nés étaient éligibles pour l'étude, respectivement 3% ; 8.7% et 9.4% ont été exclus car l'IRM était manquante, les résultats d'IRM n'étaient pas disponibles ou l'IRM n'avait pas été réalisée. La population d'étude était donc de 626 nouveau-nés et se divisait en 5 sous-groupes d'AG suivants : 6.5% de 34-35 SA, 8.5% de 36 SA, 23.6% de 37-38 SA, 43% de 39-40 SA et 18.4% de 41-42 SA (**Figure 1**).



**Figure 1.** Diagramme de Flux



Le **Tableau 1.** montre les caractéristiques maternelles et périnatales en fonction de l'AG. Les mères de la cohorte avaient un âge moyen de 30.9 ( $\pm 5.6$ ) ans. Les prématurés de 34-35 SA étaient plus fréquemment issus d'une grossesse multiple ( $p < 0.01$ ) et naissaient plus souvent par césarienne : 82.1% ( $n=32$ ) versus 45.1% ( $n=51$ ,  $p < 0.01$ ). Les enfants de la cohorte étaient principalement atteints d'EAI stade 2 de Sarnat (58.7%,  $n=353$ ) et stade 3 (33.6%,  $n=202$ ) et la sévérité de l'EAI n'était pas différente entre les sous-groupes d'AG. La majorité des cas placés sous HT étaient les nouveau-nés à terme entre 37 et 40 SA (60%,  $n=376$ ), 68.3% des nouveau-nés avant 36 SA en ont également bénéficié ( $n=28$ ).

Ces caractéristiques maternelles et périnatales selon la localisation de l'atteinte cérébrale à l'IRM des nouveau-nés sont décrites dans le **Tableau S1.** De manière descriptive, la distribution des stades cliniques d'EAI était différente selon la lésion étudiée. D'autre part, parmi les enfants ayant une lésion de la SB, 82.8% avaient été mis sous HT versus 89.7% pour les enfants présentant au moins une lésion du cervelet.

Le **Tableau 2.** représente les différentes localisations des lésions cérébrales décelées à l'IRM en fonction de l'AG. La fréquence de distribution des atteintes de la SB était différente selon les sous-groupes d'AG ( $p < 0.01$ ). Chez les 34-35 SA, environ 51% ( $n=21$ ) des enfants avaient au moins une lésion de la SB versus 27% ( $n=70$ ) chez les 39-40 SA. Dans la cohorte, le deuxième site atteint correspondait aux NGC (32.3% des enfants de la cohorte,  $n=197$ ) mais ne différait pas de manière significative entre les sous-groupes d'AG. Il n'y avait pas de différence de distribution des autres régions cérébrales d'intérêt entre les sous-groupes. Enfin, l'absence de lésion à l'IRM était principalement retrouvée chez les nouveau-nés entre 39 et 40 SA (52.8%,  $n=142$ ) versus 22% des prématurés entre 34 et 35 SA ( $n=9$ ,  $p < 0.01$ ).

Le **Tableau 3.** correspond à une analyse en sous-groupes des enfants nés prématurés < 37 SA en fonction de la mise sous HT et des sites atteints à l'IRM. Dans la population < 37 SA, les nouveau-nés mis sous HT avaient significativement une atteinte moins fréquente de la SB (41.7%, n=30) que ceux non traités par HT (65%, n=13, p=0.04). Enfin, le pourcentage des enfants prématurés indemnes de lésions à l'IRM était supérieur dans le groupe HT (41.9%, n=31) versus dans le groupe des nouveau-nés non traités par HT (10%, n=2, p<0.01).

Enfin, le **Tableau 4.** expose les différents modèles de régression logistique concernant le sous-groupe des enfants présentant des lésions de la SB à l'IRM. En prenant comme référence les nouveau-nés entre 39 et 40 SA, les AG plus faibles étaient associés significativement à la survenue de lésions de la SB en analyse univariée : OR 2.84 (IC 95% [1.45-5.55]) pour le groupe 34-35 SA, OR 2.05 (IC 95% [1.10-3.80]) pour le groupe 36 SA, OR 2.08 (IC 95% [1.35-3.21]) pour le groupe 37-38 SA. Cette association persistait après ajustement sur le sexe masculin, l'HT et le stade de sévérité de l'EAI selon Sarnat pour les sous-groupes des nouveau-nés à 34-35 SA, 36 SA et 37-38 SA, avec un Odds Ratio (OR) deux fois plus élevé de survenue de lésions de la SB chez les nouveau-nés <39 SA par rapport au groupe de référence des 39-40 SA.

## **Discussion**

Cette étude montrait l'impact de l'AG sur les lésions observées à l'IRM d'une population de nouveau-nés entre 34 et 42 SA ayant un examen clinique à la naissance anormal et des critères biologiques d'asphyxie périnatale. Effectivement, la fréquence des lésions de la SB chez les nouveau-nés prématurés entre 34 et 35 SA (51%) était significativement plus élevée que chez les nouveau-nés d'AG supérieur (entre 27% et 44%). Inversement, le pourcentage d'IRM normales était plus élevé dans la population des enfants nés à terme que chez les prématurés.

L'HT était moins fréquemment observée dans la population de prématurés entre 34 et 35 SA, ces nouveau-nés n'entrant pas dans les critères d'inclusion de mise sous hypothermie contrôlée recommandés par la Société Française de Néonatalogie (2010).<sup>17</sup> Certains centres ont cependant utilisé cette stratégie de neuroprotection chez les enfants nés avant 36 SA. L'analyse du sous-groupe de prématurés avant 37 SA suggérait une réduction de survenue des lésions de la SB chez les enfants mis sous HT comparativement à ceux non traités. Après ajustement sur le sexe, l'HT et la sévérité clinique, l'association entre l'AG (<39 SA) et la survenue de lésions de la SB persistait, pouvant évoquer un impact isolé de l'AG sur l'atteinte de la SB.

Ce travail est à notre connaissance le premier dans la littérature incluant un nombre de sujets prématurés aussi important (n=94), et analysant des données collectées prospectivement d'IRM revues par un groupe d'experts. Peu d'études ont inclus des nouveau-nés atteints d'EAI entre 34 et 36 semaines d'AG. Celles-ci étaient hétérogènes, avec des critères d'inclusion variables et monocentriques.<sup>18-20</sup>

Les limites de notre étude résidaient tout d'abord dans l'analyse indépendante des régions cérébrales atteintes en IRM. Les sites de lésions n'ont pas été regroupés en fonction des anomalies observées et nous n'avons pas établi de score de sévérité comme il a pu être décrit dans la littérature.<sup>8,12</sup> Deuxièmement, notre étude ne permettait pas de décrire précisément le type d'événements sentinelles (hématome rétro-placentaire, rupture utérine, inflammation) associés à l'EAI. Ceci pourrait être un facteur de confusion potentiel puisque lié à l'AG et aux types de lésions cérébrales et devrait être inclus dans notre analyse multivariée.<sup>12</sup> Troisièmement, la mise sous HT n'étant pas randomisée dans la population de prématurés, comme dans toutes les études de cohorte, malgré une analyse multivariée, un risque de non-comparabilité entre les deux sous-groupes pourrait exister.

L'atteinte prépondérante de la SB chez les prématurés avant 36 SA a déjà été retrouvée dans certaines études. Rao *et al.* ont rapporté les résultats d'IRM de 31 prématurés nés entre 34 et 35 SA et de 32 nouveau-nés à terme atteints d'EAI traités par hypothermie.<sup>12</sup> La SB et le cervelet étaient les deux régions les plus fréquemment atteintes à l'IRM chez les enfants prématurés de manière significative respectivement (66% et 13% versus 25% et 0% chez le nouveau-né à terme). Dans notre étude, il existait une tendance à une fréquence plus élevée d'atteinte du cervelet chez les enfants prématurés mais de façon non significative. Ceci était probablement dû à un manque de puissance. De même, Herrera *et al.* retrouvaient sur une cohorte de 30 nouveau-nés d'AG médian de 35 SA atteints d'EAI mis sous HT, une atteinte la SB (57%), suivie des NGC (54%) et du cortex (21%).<sup>21</sup> Dans leur étude, Logitharajah *et al.* ont examiné les résultats d'IRM de 55 prématurés âgés de 26 à 36 SA atteints d'EAI (AG médian de 35 SA), et ont constaté que la SB était lésée dans près de 89% de la population.<sup>13</sup> Cette atteinte était généralement modérée et diffuse, rarement isolée, les lésions sévères de la SB étant le plus souvent associées à une atteinte sévère des NGC et des thalami. Dans notre étude, la fréquence des atteintes de la SB est légèrement inférieure à celles observées dans les études citées, ce résultat pouvait être influencé par la mise sous HT non randomisée dans ces études, l'AG des enfants ou encore les fluctuations d'échantillonnage.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'atteinte prépondérante de la SB chez le nouveau-né prématuré. La vulnérabilité de la SB peut en effet s'expliquer d'une part par la prépondérance des pré-OLs, très sensibles à l'hypoxie-ischémie en raison de trois mécanismes principaux identifiés : l'activation microgliale, l'excitotoxicité et l'attaque par les radicaux libres.<sup>22</sup> D'autre part, deux principaux types de neurones sont présents dans la SB du cerveau immature (les neurones sous-corticaux et les neurones GABAergiques à migration tardive).<sup>23</sup> Il a été

démontré dans un modèle animal en développement qu'ils contiennent des récepteurs d'acides aminés excitateurs et sont sélectivement vulnérables à l'hypoxie-ischémie.<sup>24</sup> Les lésions des pré-OLs et des neurones sous-corticaux contribueraient donc aux lésions de la SB périventriculaire chez le nouveau-né prématuré.<sup>25</sup>

Concernant l'impact de l'HT dans cette population, on peut clairement se poser la question du bénéfice de l'HT dans la réduction de l'atteinte de la SB chez les nouveau-nés prématurés. En effet, on observait des OR diminués particulièrement pour les 34-35 SA (non candidats à l'HT en France) après ajustement sur l'HT.

De multiples essais contrôlés randomisés ont démontré les bénéfices de l'HT chez le nouveau-né à terme atteint d'EAI.<sup>26-28</sup> La plupart des études cliniques portant sur de potentielles stratégies de neuroprotection de l'EAI sont restreintes aux nouveau-nés d'AG supérieur ou égal à 36 SA et l'effet protecteur de l'HT sur le cerveau immature n'est pas démontré. Bennet *et al.* ont étudié des fœtus prématurés de mouton (globalement comparables à des fœtus humains entre 28 et 32 semaines de gestation en terme de myélinisation corticale), chez qui une occlusion prolongée du cordon ombilical était suivie d'une mise sous hypothermie cérébrale *in utero*, ou d'une normothermie pendant 70 heures.<sup>29</sup> L'HT était significativement associée à une diminution de la perte neuronale et des oligodendrocytes immatures de la substance blanche périventriculaire, ainsi qu'à un blocage de l'apoptose et de l'inflammation comparativement aux animaux normothermiques. Aucun effet indésirable n'était rapporté dans l'étude. Ces résultats importants chez le fœtus animal, à stade de maturation cérébrale comparable à celui d'un fœtus humain, suggèrent que les prématurés pourraient être candidats à des stratégies de neuroprotection telles que l'HT.

Une étude pilote menée en 2015 incluant 4 nouveau-nés prématurés entre 32 et 35 SA ayant reçu une HT pour EAI sévère rapportait un décès néonatal et trois enfants survivants avec

séquelles neurologiques sévères à moyen et long terme.<sup>30</sup> Les auteurs concluaient que l'HT chez les prématurés ne pouvait être recommandée en dehors d'essais cliniques. Les effets systémiques connus de l'hypothermie<sup>31</sup> peuvent faire craindre chez le prématuré une augmentation du risque d'hypotension artérielle, d'augmentation de la consommation en oxygène, de diminution de la production du surfactant, d'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, ou de libération d'acides gras libres favorisant la survenue d'ictère et d'infections secondaires.<sup>32</sup> Rao *et al.* ont rapporté une incidence plus élevée d'hyperglycémie et de leucopénie chez les prématurés comparés aux enfants nés à terme<sup>12</sup>. Herrera *et al.* observaient au sein de leur cohorte de prématurés placés sous HT, la coagulopathie nécessitant un traitement (50% des cas) comme complication la plus fréquente<sup>21</sup>, taux considérablement plus élevé que ceux rapportés dans les trois essais majeurs sur l'hypothermie<sup>26-28</sup>, ainsi qu'un taux d'hémorragies intracrâniennes de 38%. L'hypotension artérielle nécessitant un support par amines était la deuxième complication la plus fréquente<sup>21</sup>. D'autres études n'ont pas montré d'augmentation du risque d'hémorragie intra ventriculaire chez des prématurés tardifs.<sup>18</sup> Enfin, un essai contrôlé randomisé mené par le National Institute of Child Health and Development Neonatal Research Network ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'hypothermie systémique chez des prématurés entre 33 et 35 SA présentant une EAI modérée à sévère est en cours.<sup>33</sup>

## **Conclusion**

Cette étude retrouvait une fréquence plus élevée des lésions de la SB chez les nouveau-nés prématurés (34-36 SA) par rapport aux nouveau-nés à terme atteints d'EAI, même après ajustement sur l'HT, suggérant un véritable impact isolé de l'AG sur ce type de lésions. D'autre part, l'HT avait un impact propre sur la diminution des lésions de la SB évoquant un bénéfice potentiel de ce traitement chez ces prématurés tardifs. Cette étude renforce les données

retrouvées dans la littérature et pourrait aider les cliniciens dans l'information délivrée aux parents dans ce contexte. De même, elle met en avant la nécessité de bénéficier d'essais randomisés concernant l'efficacité et la sécurité de l'HT dans cette population vulnérable.



**CONCLUSION :**

Cette étude retrouvait une fréquence plus élevée des lésions de la SB chez les nouveau-nés prématurés (34-36 SA) par rapport aux nouveau-nés à terme atteints d'EAI, même après ajustement sur l'HT, suggérant un véritable impact isolé de l'AG sur ce type de lésions. D'autre part, l'HT avait un impact propre sur la diminution des lésions de la SB évoquant un bénéfice potentiel de ce traitement chez ces prématurés tardifs. Cette étude renforce les données retrouvées dans la littérature et pourrait aider les cliniciens dans l'information délivrée aux parents dans ce contexte. De même, elle met en avant la nécessité de bénéficier d'essais randomisés concernant l'efficacité et la sécurité de l'HT dans cette population vulnérable.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Grenoble, le : 29/08/2021

LE DOYEN  
Le Doyen de l'UFR de Médecine

Pr. Patrice MORAND

Pr. Patrice MORAND



LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Thierry DEBILLON

## Bibliographie

1. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic–ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010 Jun;86(6):329–38.
2. Sarnat HB. Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress: A Clinical and Electroencephalographic Study. *Arch Neurol.* 1976 Oct 1;33(10):696.
3. Shankaran S, Woldt E, Koepke T, Bedard MP, Nandyal R. Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum Dev.* 1991 May;25(2):135–48.
4. de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term outcome after neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2010 May 1;95(3):F220–4.
5. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Neonatal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31 [cited 2021 Aug 22].
6. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Review for the Clinician. *JAMA Pediatr.* 2015 Apr 1;169(4):397.
7. Rutherford M, Pennock J, Schwieso J, Cowan F, Dubowitz L. Hypoxic Ischaemic Encephalopathy: Early Magnetic Resonance Imaging Findings and Their Evolution. *Neuropediatrics.* 1995 Aug;26(04):183–91.
8. Okereafor A, Allsop J, Counsell SJ, Fitzpatrick J, Azzopardi D, Rutherford MA, et al. Patterns of Brain Injury in Neonates Exposed to Perinatal Sentinel Events. *PEDIATRICS.* 2008 May 1;121(5):906–14.
9. Sorokan ST, Jefferies AL, Miller SP. L'imagerie du cerveau du nouveau-né à terme. *Paediatr Child Health.* 2018 Jul 18;23(5):329–35.
10. Gopagondanahalli KR, Li J, Fahey MC, Hunt RW, Jenkin G, Miller SL, et al. Preterm Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *Front Pediatr.* 2016 Oct 20 [cited 2020 Jul 19];4.
11. Lupton AR. Birth Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Preterm Infant. *Clin Perinatol.* 2016 Sep;43(3):529–45.
12. Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Safety and Short-Term Outcomes of Therapeutic Hypothermia in Preterm Neonates 34-35 Weeks Gestational Age with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* 2017 Apr;183:37–42.
13. Logitharajah P, Rutherford MA, Cowan FM. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Preterm Infants: Antecedent Factors, Brain Imaging, and Outcome. *Pediatr Res.* 2009 Aug;66(2):222–9.
14. Thompson C, Puterman A, Linley L, Hann F, Elst C, Molteno C, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr.* 1997 Jul;86(7):757–61.

15. Lamblin M-D, Walls Esquivel E, André M. The electroencephalogram of the full-term newborn: Review of normal features and hypoxic-ischemic encephalopathy patterns. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 2013 Dec;43(5–6):267–87.
16. al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of Neonatal Encephalopathy by Amplitude-integrated Electroencephalography. *Pediatrics*. 1999 Jun 1;103(6):1263–71.
17. Saliba E, Debillon T. Neuroprotection par hypothermie contrôlée dans l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme. *Arch Pédiatrie*. 2010 Sep;17:S67–77.
18. Salhab WA, Perlman JM. Severe fetal acidemia and subsequent neonatal encephalopathy in the larger premature infant. *Pediatr Neurol*. 2005 Jan;32(1):25–9.
19. Chalak LF, Rollins N, Morriss MC, Brion LP, Heyne R, Sánchez PJ. Perinatal Acidosis and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Preterm Infants of 33 to 35 Weeks' Gestation. *J Pediatr*. 2012 Mar;160(3):388–94.
20. Schmidt JW, Walsh WF. Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants. *J Neonatal-Perinat Med*. 2010;3(4):277–84.
21. Herrera TI, Edwards L, Malcolm WF, Smith PB, Fisher KA, Pizoli C, et al. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2018 Oct;125:1–7.
22. Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, Rosenberg PA. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int J Dev Neurosci*. 2011 Jun;29(4):423–40.
23. Volpe JJ. The Encephalopathy of Prematurity—Brain Injury and Impaired Brain Development Inextricably Intertwined. *Semin Pediatr Neurol*. 2009 Dec;16(4):167–78.
24. McQuillen PS, Sheldon RA, Shatz CJ, Ferriero DM. Selective Vulnerability of Subplate Neurons after Early Neonatal Hypoxia-Ischemia. *J Neurosci*. 2003 Apr 15;23(8):3308–15.
25. McQuillen PS, Ferriero DM. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr Neurol*. 2004 Apr;30(4):227–35.
26. Shankaran S, Tyson JE, Fanaroff AA, Higgins RD, Duara S, Stevenson DK, et al. Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;11.
27. Azzopardi DV, Edwards AD, Halliday HL, Kapellou O, Porter E, Whitelaw A. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009;10.
28. Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A, Barks J, Azzopardi D, Ballard R, et al. Therapeutic Hypothermia Changes the Prognostic Value of Clinical Evaluation of Neonatal Encephalopathy. *J Pediatr*. 2008 Jan;152(1):55-58.e1.
29. Bennet L, Roelfsema V, George S, Dean JM, Emerald BS, Gunn AJ. The effect of

- cerebral hypothermia on white and grey matter injury induced by severe hypoxia in preterm fetal sheep: Head cooling and preterm hypoxia. *J Physiol*. 2007 Jan 15;578(2):491–506.
30. Walsh WF, Butler D, Schmidt JW. Report of a pilot study of Cooling four preterm infants 32–35 weeks gestation with HIE. *J Neonatal-Perinat Med*. 2015 May 18;8(1):47–51.
  31. Schubert A. Side Effects of Mild Hypothermia: *J Neurosurg Anesthesiol*. 1995 Apr;7(2):139–47.
  32. Gunn AJ, Bennet L. Brain Cooling for Preterm Infants. *Clin Perinatol*. 2008 Dec;35(4):735–48.
  33. NICHD Neonatal Research Network. A Randomized Trial of Targeted Temperature Management With Whole Body Hypothermia For Moderate And Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy In Premature Infants 33-35 Weeks Gestational Age. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 Feb. Report No.: NCT01793129.

## Tableaux de l'étude

**Tableau 1.** Caractéristiques Maternelles et Néonatales en fonction de l'Age Gestationnel

	<b>34-35 SA</b>	<b>36 SA</b>	<b>37-38 SA</b>	<b>39-40 SA</b>	<b>41-42 SA</b>	<b>Total</b>	<i>p</i>
<b>Caractéristiques maternelles et de la grossesse</b>	N=41 n (%)	N=53 n (%)	N=148 n (%)	N=269 n (%)	N=115 n (%)	N=626 n (%)	
	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	
Age maternel (n=615), années	31.6 (4.9)	29.3 (5.8)	30.9 (5.6)	31.2 (6.0)	31.0 (4.8)	30.9 (5.6)	0.24
Primiparité (n=623)	20 (48.8)	13 (24.5)	53 (36.1)	97 (36.1)	59 (52.2)	242 (38.8)	<b>&lt; 0.01</b>
Grossesse multiple (n=619)	5 (12.5)	3 (5.8)	9 (6.2)	3 (1.1)	0 (0.0)	20 (3.2)	<b>&lt; 0.01</b>
Hypertension artérielle gravidique/ Prééclampsie/Éclampsie (n=617)	2 (5.0)	9 (17.3)	14 (9.7)	10 (3.8)	3 (2.6)	38 (6.2)	<b>&lt; 0.01</b>
<b>Circonstances de naissance</b>							
Outborn (n=626)	28 (68.3)	36 (67.9)	103 (69.6)	196 (72.9)	85 (73.9)	448 (71.6)	0.85
Sexe masculin (n=626)	21 (51.2)	30 (56.6)	88 (59.5)	143 (53.2)	52 (45.2)	334 (53.4)	0.23
Au moins un événement sentinelle autre qu'une ARCF (n=620)	24 (58.5)	30 (57.7)	70 (48.3)	118 (44.0)	44 (38.6)	286 (46.1)	0.07
Mode de mise en travail (n=620)							<b>&lt; 0.01</b>
Spontané	11 (26.8)	16 (30.2)	67 (45.9)	167 (62.5)	59 (52.2)	320 (51.6)	
Déclenché	2 (4.9)	11 (20.8)	35 (24.0)	50 (18.7)	42 (37.2)	140 (22.6)	
Césarienne avant travail	28 (68.3)	26 (49.1)	44 (30.1)	50 (18.7)	12 (10.6)	160 (25.8)	
Naissance par césarienne (n=614)	32 (82.1)	40 (76.9)	104 (71.7)	153 (57.7)	51 (45.1)	380 (61.9)	<b>&lt; 0.01</b>
Age gestationnel (n=626), semaines	34.7 (0.5)	36.0 (0.0)	37.6 (0.5)	39.6 (0.5)	41.1 (0.3)	38.7 (1.9)	<b>&lt; 0.01</b>
Poids de naissance (n=622), g	2352 (385)	2578 (531)	3024 (493)	3288 (516)	3340 (477)	3113 (577)	<b>&lt; 0.01</b>
Score d'Apgar à 10 minutes (n=523)	6 (5-7.5)	6 (4.5-7)	5 (4-8)	6 (4-7)	6 (3-8)	6 (4-8)	0.63
pH au cordon ou artériel (n=561)	6.94 (0.18)	6.93 (0.15)	6.94 (0.18)	6.98 (0.16)	6.99 (0.17)	6.96 (0.17)	0.08

Continuité du **Tableau 1.**

	<b>34-35 SA</b>	<b>36 SA</b>	<b>37-38 SA</b>	<b>39-40 SA</b>	<b>41-42 SA</b>	<b>Total</b>	<i>p</i>
<b>Admission en USIN et séjour en hospitalisation</b>	N=41 n (%)	N=53 n (%)	N=148 n (%)	N=269 n (%)	N=115 n (%)	N=626 n (%)	
	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	
Score de Thompson à l'admission (n=329)	12 (8-14)	12 (8-15)	11 (8-15)	11 (7-14)	11 (8-14)	11 (8-14)	0.95
Sévérité de l'encéphalopathie (classification de Sarnat) (n=601)							0.29
Légère (stade 1)	4 (10.3)	9 (17.6)	9 (6.3)	18 (7.0)	6 (5.5)	46 (7.7)	
Modérée (stade 2)	23 (59.0)	27 (52.9)	85 (59.0)	156 (60.5)	62 (56.9)	353 (58.7)	
Sévère (stade 3)	12 (30.8)	15 (29.4)	50 (34.7)	84 (32.6)	41 (37.6)	202 (33.6)	
Lactates sanguins à l'admission en USIN (n=528), mmol/L	13.2 (4.2)	13.4 (4.9)	12.7 (5.8)	11.9 (4.3)	12.1 (4.7)	12.4 (4.9)	0.17
Convulsions cliniques dans les 24 premières heures de vie (n=418)	7 (21.9)	4 (11.8)	18 (18.4)	36 (20.3)	13 (16.9)	78 (18.7)	0.79
Convulsions sur l'EEG/aEEG dans les 24 premières heures de vie (n=532)	6 (16.2)	11 (23.4)	31 (23.8)	46 (20.4)	20 (21.7)	114 (21.4)	0.86
Hypothermie thérapeutique (n=626)	28 (68.3)	46 (86.8)	136 (91.9)	240 (89.2)	100 (87.0)	550 (87.9)	<b>&lt; 0.01</b>
Défaillance respiratoire dans les 24 premières heures de vie (n=537)	36 (97.3)	40 (88.9)	107 (82.9)	198 (86.8)	82 (83.7)	463 (86.2)	0.21
Défaillance cardiovasculaire dans les 24 premières heures de vie (n=535)	21 (56.8)	24 (53.3)	75 (58.1)	117 (51.8)	52 (53.1)	289 (54.0)	0.83
Décès néonatal (n=599)	5 (12.5)	6 (12.2)	22 (15.6)	38 (14.6)	15 (13.8)	86 (14.4)	0.97

Valeur de *p* obtenue par le test du chi-2 ou le test exact de Fisher (variables catégorielles), ou par une ANOVA (variables continues).

Abréviations : SA, semaines d'aménorrhée ; ARCF, anomalie du rythme cardiaque fœtal ; USIN, unité de soins intensifs néonataux ; moy, moyenne ; méd, médiane ; DS, déviation standard ; EI, écart interquartile ; EEG, électroencéphalogramme ; aEEG, électroencéphalogramme d'amplitude.

**Tableau 2.** Comparaison des Sites de Lésions Cérébrales sur l'IRM réalisée en J0 et J12 de vie

	<b>34-35 SA</b>	<b>36 SA</b>	<b>37-38 SA</b>	<b>39-40 SA</b>	<b>41-42 SA</b>	<b>Total</b>	
<b>Sites des lésions</b>	N=41 n (%)	N=53 n (%)	N=148 n (%)	N=269 n (%)	N=115 n (%)	N= 626 n (%)	<i>p</i>
NGC (n=609)	15 (36.6)	12 (23.5)	50 (34.5)	86 (33.0)	34 (30.6)	197 (32.3)	0.62
SB (n=602)	21 (51.2)	22 (43.1)	61 (43.6)	70 (27.0)	30 (27.0)	204 (33.9)	<b>&lt;0.01</b>
Cortex (n=604)	9 (22.0)	12 (23.5)	33 (22.9)	55 (21.4)	35 (31.5)	144 (23.8)	0.33
TC (n=604)	3 (7.3)	2 (4.0)	10 (6.9)	25 (9.7)	9 (8.1)	49 (8.1)	0.75
Cervelet (n=591)	4 (9.8)	3 (6.4)	8 (5.8)	10 (3.9)	4 (3.7)	29 (4.9)	0.43
BPCI (n=598)	10 (25.6)	6 (12.0)	24 (16.9)	36 (14.0)	18 (16.4)	94 (15.7)	0.38
Absence de lésion (n=626)	9 (22.0)	24 (45.3)	63 (42.6)	142 (52.8)	60 (52.2)	298 (47.6)	<b>&lt;0.01</b>

Valeur de *p* obtenue par le test du chi-2 ou le test exact de Fisher (variables catégorielles).

Abréviations : SA, semaines d'aménorrhée ; NGC, noyaux gris centraux ; SB, substance blanche ; TC, tronc cérébral ; BPCI, bras postérieur de la capsule interne.

**Tableau 3.** Comparaison des Sites de Lésions à l'IRM selon la mise sous Hypothermie Thérapeutique chez les Nouveau-Nés Prématurés avant 37 SA

Sites des lésions	HT	Absence d'HT	<i>p</i>
	N=74 (78.7) n (%)	N=20 (21.3) n (%)	
NGC (n=609), No. (%)	20 (27.8)	7 (35.0)	0.76
SB (n=602), No. (%)	30 (41.7)	13 (65.0)	<b>0.04</b>
Cortex (n=604), No. (%)	13 (18.0)	8 (40.0)	0.11
TC (n=604), No. (%)	2 (2.8)	3 (15.0)	<b>0.03</b>
Cervelet (n=591), No. (%)	6 (8.8)	1 (5.0)	1.00
BPCI (n=598), No. (%)	11 (15.9)	5 (25.0)	0.55
Absence de lésion (n=626), No. (%)	31 (41.9)	2 (10.0)	<b>&lt;0.01</b>

Valeur de *p* obtenue par le test du chi-2 ou le test exact de Fisher (variables catégorielles).

Abréviations : SA, semaines d'aménorrhée ; HT, hypothermie thérapeutique ; NGC, noyaux gris centraux ; SB, substance blanche ; TC, tronc cérébral ; BPCI, bras postérieur de la capsule interne.



**Tableau 4.** Associations Brutes et Ajustées entre la Survenue de Lésions de la Substance Blanche à l'IRM et l'Age Gestationnel

	Modèle Brut (n=626)		Modèle 1 (n=602)		Modèle 2 (n=602)		Modèle 3 (n=567)	
	OR brut (IC 95%)	<i>p</i>	OR ajusté (IC 95%)	<i>p</i>	OR ajusté (IC 95%)	<i>p</i>	OR ajusté (IC 95%)	<i>p</i>
Age Gestationnel								
34-35 SA	2.84 (1.45-5.55)	<b>&lt;0.01</b>	2.84 (1.45-5.55)	<b>&lt;0.01</b>	2.53 (1.28-5.01)	<b>&lt;0.01</b>	2.27 (1.11-4.65)	<b>0.03</b>
36 SA	2.05 (1.10-3.80)	<b>0.02</b>	2.05 (1.10-3.80)	<b>0.02</b>	2.03 (1.09-3.78)	<b>0.03</b>	2.16 (1.12-4.18)	<b>0.02</b>
37-38 SA	2.08 (1.35-3.21)	<b>&lt;0.01</b>	2.08 (1.35-3.21)	<b>&lt;0.01</b>	2.14 (1.38-3.31)	<b>&lt;0.01</b>	2.01 (1.28-3.15)	<b>&lt;0.01</b>
39-40 SA	Réf		Ref		Ref		Ref	
41-42 SA	1.00 (0.61-1.65)	> 0.99	1.00 (0.61-1.65)	> 0.99	0.99 (0.60-1.63)	0.96	0.77 (0.45-1.32)	0.34
Sexe masculin	1.06 (0.75-1.48)	0.75	1.02 (0.72-1.44)	0.93	1.01 (0.72-1.43)	0.94	1.01 (0.70-1.45)	0.96
Stade de Sarnat								
Sarnat stade 1	1.29 (0.71-2.36)	0.40					0.91 (0.47-1.75)	0.78
Sarnat stade 2	Réf						Ref	
Sarnat stade 3	2.30 (1.55-3.39)	<b>&lt; 0.01</b>					2.37 (1.58-3.55)	<b>&lt; 0.01</b>
Hypothermie Thérapeutique	0.54 (0.33-0.88)	<b>0.01</b>			0.55 (0.33-0.92)	<b>0.02</b>	0.49 (0.28-0,87)	<b>0.02</b>

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; OR, Odds Ratio ; SA, semaines d'aménorrhée.

Modèle 1 : ajusté sur l'âge gestationnel et le sexe masculin

Modèle 2 : ajusté sur l'âge gestationnel, le sexe masculin et l'hypothermie thérapeutique

Modèle 3 : ajusté sur tous les facteurs du Modèle 2 et le stade de sévérité de l'EAI selon Sarnat

Les valeurs d'OR (IC 95%) en gras indiquent les différences significatives.

## Tableaux et figures supplémentaires

**Tableau S1.** Critères d'Inclusion Cliniques et Biologique d'EAI dans la cohorte LyTONEPAL

Signes cliniques neurologiques	EAI modérée : léthargie, hyperréflexie, réflexes de succion et Moro faibles, myosis, bradycardie, convulsions EAI sévère : stupeur, hypotonie, réflexe photomoteur peu présent ou absent, réflexe de Moro absent, réflexes ostéo-tendineux faibles, hypothermie
Critères biologiques indiquant une asphyxie durant la première heure de vie au sang du cordon ou sur un prélèvement périphérique	Biologie extrême : $\text{pH} \leq 7.0$ ou base déficit $\geq 16$ mmol/L Biologie intermédiaire ou absente avec un critère périnatal additionnel : $7.01 \leq \text{pH} \leq 7.15$ , ou $10 \leq \text{base déficit} \leq 15.9$ mmol/L, ou une absence des gaz du sang Avec : <ul style="list-style-type: none"><li>- un événement aigu périnatal (dystocie des épaules, procidence du cordon, rupture utérine, traumatisme, hémorragie ou arrêt cardio respiratoire maternel)</li><li>- ou un changement brutal du RCF défini comme une RCF pathologique persistant après une période de tracé normal (bradycardie, ralentissements prolongés ou variables persistants ou tardifs, et variabilité cardiaque réduite)</li><li>- ou un score d'Apgar <math>\leq 5</math> à 10 min de vie ou la nécessité d'une ventilation assistée initiée à la naissance poursuivie au-delà de 10 min</li></ul>

Abréviations : EAI, encéphalopathie anoxo-ischémique ; RCF, rythme cardiaque fœtal.

**Tableau S2.** Caractéristiques Maternelles et Néonatales en fonction des Différents Sites de Lésions Cérébrales à l'IRM

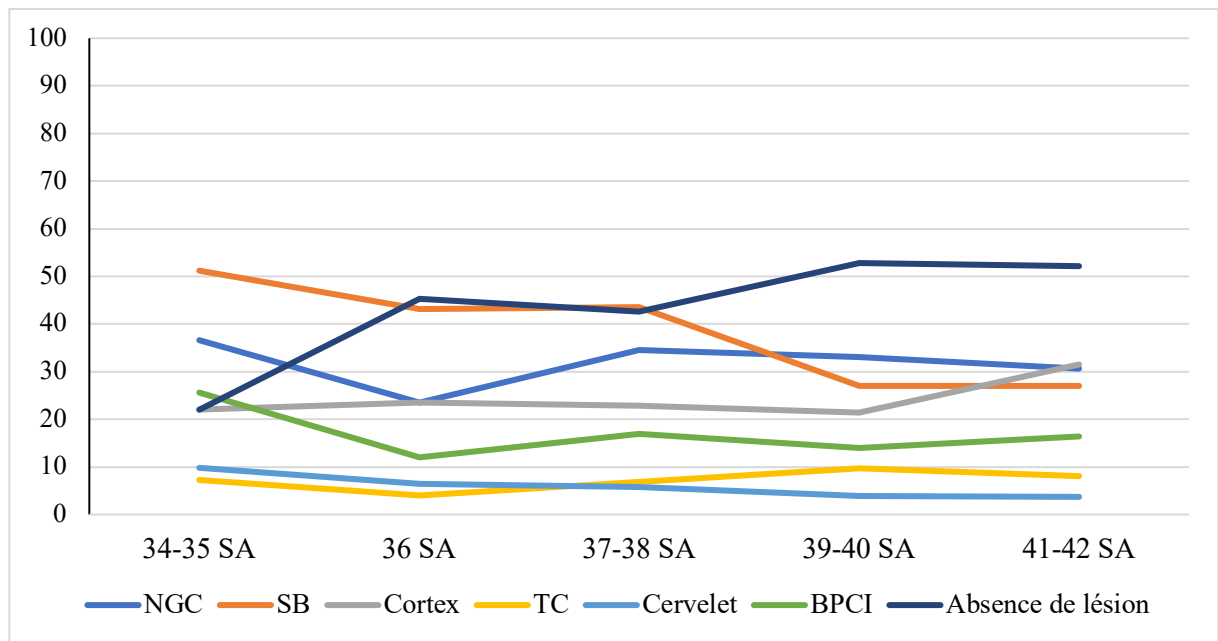
	<b>NGC</b>	<b>SB</b>	<b>Cortex</b>	<b>TC</b>	<b>Cervelet</b>	<b>BPCI</b>	<b>Absence de lésion</b>
	N=197 n (%)	N=204 n (%)	N=144 n (%)	N=49 n (%)	N=29 n (%)	N=94 n (%)	N=298 n (%)
<b>Caractéristiques maternelles et de la grossesse</b>	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)
Age maternel (n=615), années	30.8 (5.9)	31.2 (5.4)	31.5 (5.4)	32.4 (5.0)	29.1 (5.9)	31.4 (5.3)	31.0 (5.7)
Primiparité (n=623)	75 (38.3)	84 (41.2)	54 (37.5)	14 (28.6)	14 (48.3)	32 (34.0)	106 (35.8)
Grossesse multiple (n=619)	53 (27.0)	53 (26.0)	41 (28.5)	17 (34.7)	4 (13.8)	30 (31.9)	84 (28.4)
Hypertension artérielle chronique/ Prééclampsie/Eclampsie (n=617)	12 (6.1)	14 (7.0)	9 (6.3)	5 (10.2)	2 (7.4)	7 (7.5)	16 (5.4)
<b>Circonstances de naissance</b>							
Outborn (n=626)	142 (72.1)	147 (72.1)	103 (71.5)	38 (77.6)	23 (79.3)	72 (76.6)	217 (72.8)
Sexe masculin (n=626)	107 (54.3)	111 (54.4)	76 (52.8)	23 (46.9)	15 (51.7)	51 (54.3)	156 (52.3)
Au moins un événement sentinelle autre qu'une ARCF (n=620)	97 (49.7)	96 (47.5)	68 (47.6)	24 (49.0)	14 (48.3)	47 (50.0)	131 (44.3)
Mode de mise en travail (n=620)							
Spontané	95 (48.5)	89 (43.8)	63 (44.1)	25 (51.0)	14 (48.3)	42 (44.7)	168 (57.1)
Déclenché	46 (23.5)	43 (21.2)	37 (25.9)	12 (24.5)	6 (20.7)	21 (22.3)	66 (22.4)
Césarienne avant travail	55 (28.1)	71 (35.0)	43 (30.1)	12 (24.5)	9 (31.0)	31 (33.0)	60 (20.4)
Naissance par césarienne (n=614)	132 (68.0)	137 (68.8)	90 (63.4)	29 (59.2)	19 (65.5)	61 (65.6)	164 (55.8)
Age gestationnel (n=626), semaines	38.7 (1.9)	38.3 (2.0)	38.8 (1.9)	38.9 (1.8)	38.3 (2.0)	38.5 (2.0)	39.0 (1.7)
Poids de naissance (n=622), g	3136 (592)	3029 (582)	3081 (569)	3166 (648)	3151 (530)	3075 (559)	3134 (555)
Score d'Apgar à 10 minutes (n=523)	4 (3-7)	6 (4-8)	5 (4-7.75)	4 (3-7)	4 (4-6.75)	4 (3-7)	6 (4-8)
pH au cordon ou artériel (n=561)	6.93 (0.18)	6.96 (0.18)	6.98 (0.18)	6.94 (0.18)	6.94 (0.17)	6.96 (0.19)	6.98 (0.16)

Continuité du **Tableau S2.**

	<b>NGC</b>	<b>SB</b>	<b>Cortex</b>	<b>TC</b>	<b>Cervelet</b>	<b>BPCI</b>	<b>Absence de lésion</b>
<b>Admission en USIN et séjour en hospitalisation</b>	N=197 n (%)	N=204 n (%)	N=144 n (%)	N=49 n (%)	N=29 n (%)	N=94 n (%)	N=298 n (%)
	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)	moy (DS) méd (EI)
Score de Thompson à l'admission (n=329)	14 (10-16)	13 (9-15)	13.5 (10-16)	15 (12-18)	15 (12-16.5)	15 (11-16)	10 (7-13)
Sévérité de l'encéphalopathie (classification de Sarnat) (n=601)							
Légère (Stade I)	8 (4.1)	15 (7.5)	5 (3.5)	1 (2.1)	2 (6.9)	1 (1.1)	26 (9.3)
Modérée (Stade II)	61 (31.6)	86 (43.2)	48 (34.0)	5 (10.4)	6 (20.7)	17 (18.3)	211 (75.1)
Sévère (stade III)	124 (64.2)	98 (49.2)	88 (62.4)	42 (87.5)	21 (72.4)	75 (80.6)	44 (15.7)
Lactates sanguins à l'admission en USIN (n=528), mmol/L	13.6 (5.4)	13.2 (5.5)	13.2 (5.6)	13.9 (6.5)	14.1 (5.1)	13.9 (5.9)	11.5 (4.2)
Convulsions cliniques dans les 24 premières heures de vie (n=418)	43 (28.9)	44 (30.6)	38 (34.5)	10 (26.3)	10 (38.5)	28 (35.4)	16 (8.9)
Crise convulsives sur l'EEG/aEEG dans les 24 premières heures de vie (n=532)	63 (36.4)	61 (34.5)	57 (46.3)	23 (52.3)	8 (33.3)	36 (43.9)	21 (8.6)
Hypothermie thérapeutique (n=626)	174 (88.3)	169 (82.8)	120 (83.3)	41 (83.7)	26 (89.7)	80 (85.1)	273 (91.6)
Défaillance respiratoire dans les 24 premières heures de vie (n=537)	158 (85.9)	158 (87.8)	104 (82.5)	41 (85.4)	21 (84.0)	70 (83.3)	213 (86.2)
Défaillance cardiovasculaire dans les 24 premières heures de vie (n=535)	111 (60.7)	106 (59.2)	79 (63.2)	28 (58.3)	21 (84.0)	54 (64.3)	115 (60.4)
Décès néonatal (n=599)	72 (38.3)	59 (29.8)	56 (40.3)	31 (66.0)	13 (46.4)	54 (58.7)	2 (0.7)

Abréviations : NG, noyaux gris centraux ; SB, substance blanche ; TC, tronc cérébral ; BPCI, bras postérieur de la capsule interne ; ARCF, anomalie du rythme cardiaque foetal ; USIN, unité de soins intensifs néonataux ; moy, moyenne ; méd, médiane ; DS, déviation standard ; EI, écart interquartile ; EEG, électroencéphalogramme ; aEEG, électroencéphalogramme d'amplitude.

**Figure S2.** Localisation des Lésions Cérébrales sur l'IRM en fonction de l'Age Gestationnel



Abréviations : SA, semaines d'aménorrhée ; NGC, noyaux gris centraux ; SB, substance blanche ; TC, tronc cérébral ; BPCI, bras postérieur de la capsule interne

## Annexes

### Annexe 1. Classification de Sarnat

Items	Stade 1 EAI légère	Stade 2 EAI modérée	Stade 3 EAI sévère
Niveau de conscience	Alerte	Léthargie	Coma
Posture	Flexion distale	Flexion distale forte	Décérébration intermittente
Tonus musculaire	Normal	Hypotonie	Flasque
Réflexes ostéo-tendineux	Augmentés	Augmentés	Diminués ou absents
Myoclonies	Présentes	Présentes	Absentes
Réflexes archaïques			
Succion	Active	Faible	Absente
Moro	Exagéré	Incomplet	Absent
Grasping	Normal à exagéré	Exagéré	Absent
Système nerveux autonome			
Pupilles	Mydriase	Myosis	Variables ou fixes
Respiration	Régulière	Fréquence et amplitude variables	Irrégulière ou apnées
Fréquence cardiaque	Normale/tachycardie	Bradycardie	Bradycardie
Convulsions	Absentes	Fréquentes	Rares
EEG	Normal	Faible voltage, périodique et/ou paroxystique	Périodique ou isoélectrique

## Annexe 2. Score de Thompson

Signes	0	1	2	3
Tonus	Normal	Hypertonique	Hypotonique	Flasque
Vigilance	Normale	Hypervigilance, regard fixe	Léthargie	Coma
Convulsions	Absentes	< 3 par jour	> 3 par jour	
Posture	Normale	Poings fermés	Hypertonie en flexion	Décérébration
Moro	Normal	Incomplet	Absent	
Grasping	Normal	Pauvre	Absent	
Succion	Normale	Pauvre	Absente +/- mâchonnements	
Respiration	Normale	Hyperventilation	Apnée brève	Ventilation assistée
Fontanelle	Normale	Intermédiaire	Tendue	

# **L**e serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

**“ Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. ”