



HAL
open science

Devenir neurodéveloppemental du nouveau-né grand prématuré : valeur pronostique de l'EEG

Julie Boulesteix

► **To cite this version:**

Julie Boulesteix. Devenir neurodéveloppemental du nouveau-né grand prématuré : valeur pronostique de l'EEG. Pédiatrie. 2021. dumas-03525416

HAL Id: dumas-03525416

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03525416v1>

Submitted on 13 Jan 2022

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020/2021

Thèse n° 2021-217

THÈSE D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MENTION SPÉCIALITÉ PÉDIATRIE

**DEVENIR NEURODÉVELOPPEMENTAL DU
NOUVEAU-NÉ GRAND PRÉMATURÉ : VALEUR
PRONOSTIQUE DE L'EEG**

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 octobre 2021

Par Julie BOULESTEIX

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

Monsieur le Professeur Fabrice WALLOIS

Monsieur le Docteur André LEKE

Madame le Docteur Émilie BOUREL-PONCHEL

Président du jury

Membre du jury

Membre du jury

Directrice de thèse

Table des matières

Remerciements	5
Abréviations	16
Introduction	17
1. La prématurité	17
2. Prématurité et devenir neurodéveloppemental	18
3. L'échographie trans-fontanelle chez le nouveau-né prématuré	19
4. EEG et prématurité.....	21
a. L'EEG au cours de la maturation cérébrale	22
a. Valeur pronostique de l'EEG chez le nouveau-né prématuré :	24
5. Objectifs	25
Matériels et méthodes	26
1. Population	26
2. Évaluation du développement psychomoteur	27
3. Méthode d'analyse électro-encéphalographique	27
4. Statistiques	29
5. Éthique	30
Résultats :	31
1. Description de la population	31
2. Caractéristiques EEG	33
3. Devenir néonatal et neurodéveloppemental à 2 ans	34
4. Valeur pronostique des variables cliniques, EEG et ETF	36
5. Caractéristiques EEG et pronostic.....	39
Discussion	42
Conclusion	47
Bibliographie	48
Annexes	53

Remerciements

À Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Pédiatrie)

Pôle « Femme – Couple – Enfant »

Merci Pierre de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Merci pour ton soutien dans mes projets et ton aide tout au long de ma formation.

Merci pour ton partage de connaissance et tes anecdotes toujours diverses et enrichissantes.

Avec tout mon respect.

À Monsieur le Professeur Fabrice WALLOIS

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Physiologie)

Responsable du Groupe de Recherches sur l'Analyse Multimodale de la Fonction Cérébrale

Chef du Service d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux pédiatrique

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Officier dans l'Ordre National de la Légion d'Honneur

Merci Monsieur Wallois de me faire l'honneur de faire partie de ce jury. Merci de prendre le temps de juger ce travail. Croyez en ma réelle reconnaissance.

Merci pour votre bonne humeur, vos interprétations chaque jour, votre spontanéité, et vos masques artisanaux nous donnant le sourire.

Avec tout mon respect.

À Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Exploration fonctionnelle du système nerveux

Merci à toi Émilie d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de m'emporter avec toi dans ce monde de thêta temporaux et de *Delta Brush*.

Merci pour ces passions de la neurophysiologie et de l'enseignement qui t'animent et que tu arrives à nous transmettre.

Merci pour ta patience, ton dévouement, ton accessibilité et le temps que tu donnes sans compter.

Ça a été un réel plaisir d'être ton élève, et peut-être que ce ne sera pas la dernière fois...

À Monsieur le Docteur André LEKE

Praticien Hospitalier

Soins Intensifs Néonatalogie

A vous Monsieur Leke, merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury.

Ce semestre au sein de votre service aura laissé sa marque au cœur de mon esprit. Merci à vous pour votre enseignement, votre passion, votre gentillesse et votre patience. Vous qui m'avez donné envie de suivre la voie de la Néonatalogie.

Je vous en remercie vivement et garderai toujours de vous une place particulière dans mes souvenirs.

Avec tout mon respect.

À ma famille.

À toi maman, qui a toujours tout fait pour nous faciliter la vie et nous la rendre plus belle. Si je suis optimiste et spontanée, c'est vivre à tes côtés qui me l'a appris. Ce jour, je te le dois. Merci d'avoir toujours été là.

À toi papa, qui m'as transmis bien des passions et dont je chéris chaque souvenir d'instant ensemble.

À vous, Poupou et Moumou, pour votre soutien inébranlable depuis le tout début, vos encouragements, votre dévouement, vos paroles, votre fierté. Merci de m'avoir inculqué cette curiosité et ce goût de l'apprentissage. Tout ceci est grâce à vous. Je vous suis tellement reconnaissante.

À ma sœur Léa, mon étoile, cette part en moi. À cette vie ensemble, à nos moments. Merci d'avoir toujours cru en moi avec ce regard brillant, merci de me faire sentir si inspirante.

Je suis si fière de toi.

À mes « petits » monstres, Louis, Jeanne-Rose et Rosalie, que j'aime si fort.

À Papi et Mamie, et aux vacances qui laisseront des souvenirs intarissables sur les questions scientifiques et artistiques de la vie.

À mes oncles, mes tantes, du bord de mer jusqu'aux montagnes, merci pour tous ces moments passés ensemble, ces rires et cet amour.

Et à tous les cousins, cousines, à qui je pense très fort.

À mes amis, la famille que je me suis choisie.

Aux BS, Pauline, Mathilde, Ophélie, Émilie, Elsa, mes piliers. Merci. Et je pèse ces mots. Merci de faire partie de ma vie, de m'avoir toujours soutenue dans mes revirements les plus fous, de la bienveillance avec laquelle vous posez votre regard sur les choses. À notre folie. Avec vous, Aimer sans Amour n'existe pas.

Aux copains de toujours, Antoine, Mehdi, Aymeric, Nicolas, Alexis, Mathieu, fidèles à tous les rendez-vous. À tous ces magnifiques moments passés ensemble, ces souvenirs, ces rires. Merci d'être vous.

Aux Pipous, Marine, Pauline, Omblin, Maud, Agathe, Alexia, Chloé, Marie, Victor, Thibaud, Luc, Max, Baptiste, Augustin, Clément. À vous tous, depuis le début de nos années médecine, à tout l'amour donné, à tous les moments passés ensemble, les souvenirs, le quotidien partagé, les projets et les rêves. Nous grandissons les uns avec les autres depuis tant d'années. À cette famille qui s'étend et rend nos vies plus belles, emplies d'amour et d'amitié. À Gabriel, notre étoile.

À Agathe, ma Carioca da Gema, merci d'être entrée dans ma vie sans prévenir et de continuer à l'enseigner de musiques brésiliennes. Merci également d'avoir posé un œil attentif sur ce manuscrit hiéroglyphique.

À mes premiers amours amiénois Zaza, Marie et Pia. À vous qui me prouvez que l'Amour n'a jamais de limites.

Aux amis rencontrés ou retrouvés, Quentin, Renaud, Tristan, Loïc, Manon, Maxou, vous qui me faites aimer notre quotidien et Amiens de jours en jours. Refaire le monde à vos côtés est si facile.

À Eva et Antoine, les meilleurs co-internes qui soient. La beauté de la neuropédiatrie coulera à jamais en nous. À vous mes amis, à votre soutien sans failles, à tous ces moments ensemble.

À Solène et Fiorella, les petits canards de ma vie, vous qui rendez le monde de la pédiatrie encore plus beau, plus pailleté, et plus bienveillant à mes yeux.

À tous ceux qui seront toujours une part de moi. Léa et Camille, Fanny, Thomas, Sophie, Virgile et Charlène, Charlotte, Joséphine.

Aux nouvelles rencontres qui ont pu croiser mon chemin au cours de ces dernières années. Venues de pharmacie, de psychologie, de l'internat, d'Atelier et de bien des monts qui sont chères à mon cœur.

Aux rencontres de l'hôpital,

À mes co-internes, mes amies de promotion, et toute la pédiatrie. À tous ces moments de rires, de pleurs, de réassurance, de soutien. À vous tous.

À tous les chefs, médecins, et professeurs que j'ai pu avoir pendant mon internat, vous qui m'avez fait aimer les antiépileptiques, qui m'avez aidé à percer le secret des cardiopathies congénitales, qui m'avez fait adorer la néonatalogie et la réanimation, appris à travailler dans l'urgence, à rendre sous-cortical le Quick Look... À être un bon médecin. Merci à vous tous. Merci pour vos oreilles attentives, et votre bienveillance.

À toutes les infirmières, puéricultrices, secrétaires, AS et ASH des services où je suis passée. Merci d'avoir rendu tous ces stages si vivants, si passionnants, si chaleureux. Et merci de n'être jamais très loin pour nous épauler.

À toute l'équipe des EFSN pédiatriques. Merci Laura pour avoir passé du temps à nous aider à décrypter les EEG et faire que Zotero n'ait plus de secret pour nous. Merci Claire pour ta bonne humeur permanente, et tes chansons en salle d'interprétation. Merci aussi à Delphine, Pauline, Maryline, Philippe et Camille d'avoir pris le temps de me montrer les techniques de pose des appareillages.

Et Merci à Laurent Querné pour nous avoir tant aidé dans nos statistiques et pour avoir rendu de si beaux résultats.

Abréviations

ACM : Analyse en composantes multiples

AG : Age gestationnel

CAHS : Canal artériel hémodynamiquement significatif

ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante

EEG : Electro-encéphalogramme

ETF : Échographie transfontanellaire

HIV : hémorragie intra-ventriculaire

LMPV : Leucomalacie périventriculaire

NNP : Nouveau-nés prématurés

PAG : Petit poids âge gestationnel

PPO : Pointes positives Occipitales

PPR : pointes positives Rolandiques

PPT : pointes positives Temporales

SA : Semaine d'aménorrhée

Introduction

1. La prématurité

La grossesse est une période particulière, précieuse, dans la vie d'une femme, d'un homme, d'un couple. Elle peut parfois être stressante ou préoccupante lorsque certaines pathologies se font connaître. La prématurité est l'une d'entre elles.

Chaque année, ce sont 15 millions de nouveau-nés qui naissent prématurément, soit une naissance sur dix. En 2007, la prématurité représentait, en France, 45 000 naissances par an et 60 000 en 2010 [1,2]. D'après le rapport de l'Enquête Nationale Périnatale de 2016, le taux de prématurité est en augmentation continue, passant de 5,4% en 1995 à 7,5% en 2016 [3].

La prématurité est définie par l'organisation mondiale de la santé par une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) révolues. On distingue trois stades de prématurité : La prématurité extrême (moins de 28 SA), la grande prématurité (entre 28-32 semaines) et la prématurité moyenne (entre 32-37 SA) [4].

Deux types de prématurité sont distingués : (i) la prématurité induite (1/3 des cas) en raison de cause telles que le retard de croissance intra-utérin, la souffrance fœtale, la pré-éclampsie, l'hématome rétro-placentaire ; (ii) la prématurité spontanée (2/3 des cas), de causes multiples intégrant des phénomènes inflammatoires, infectieux, vasculaires ou malformatifs [5–8].

Les facteurs de risque de naissance prématurée fréquemment retrouvés sont les grossesses multiples, les pathologies chroniques (diabète et hypertension artérielle), les anomalies du liquide amniotique, les infections, ainsi que la notion de jeune âge maternel, le tabagisme et la prise de toxiques, le faible niveau éducatif ou socioéconomique familial, un travail stressant ou fatiguant, l'ethnie noire, l'Indice de masse corporelle bas, mais également la prise pondérale insuffisante ou excessive lors de la grossesse [5–7][9,10]. Un antécédent de naissance prématurée chez une femme constitue, lui aussi, un risque accru de prématurité au cours des grossesses ultérieures.

2. Prématurité et devenir neurodéveloppemental

Malgré les nombreux progrès réalisés dans le domaine de la réanimation néonatale et des soins intensifs avec la mise en œuvre de nouvelles techniques et l'utilisation de matériels plus performants, la morbi-mortalité liée à la prématurité reste élevée [11].

Selon l'OMS la prématurité est la première cause de décès chez les enfants de moins de 5 ans [12]. En 2017, sur 5 millions de décès dans le monde, 2,7 millions survenaient en période néonatale. La prématurité est responsable de 75% de la mortalité néonatale [4], survenant dans 40% des cas chez des enfants nés à moins de 32 SA [12,13].

Parmi les enfants survivants, le risque de troubles neurodéveloppementaux reste, même s'il tend à s'améliorer, majeur [4,14–17]. Dans la cohorte EPIPAGE 2 incluant 5567 nouveau-nés prématurés nés entre 22 et 34 SA, le taux global de paralysie cérébrale à 2 ans, chez les 24-26 SA était de 6,9%, de 4,3% entre 27-31SA, et de 1% chez les 32-34 SA [18]. A 5 ans, des troubles neurodéveloppementaux modérés/sévères (englobant un score moteur, une cécité, une surdité ou un quotient intellectuel (QI) inférieur à deux écarts types) étaient retrouvés chez 28% des enfants nés à 24-26 SA, chez 19% des 27-31 SA et chez 12% des 32-34 SA. Les troubles plus légers (paralysie cérébrale légère, handicap visuel, légère perte auditive, QI diminué, troubles du comportement, aide scolaire) étaient recensés respectivement à 38,5%, 36% et 34% dans ces mêmes groupes d'âge [19]. Des atteintes sensorielles, visuelles et auditives étaient également observées. Une surdité uni ou bilatérale était retrouvée avec une prévalence de 6,7% dans une étude rétrospective réalisée en 2021 au sein du CHU d'Amiens-Picardie chez les grands prématurés [20]. Enfin, un suivi pluridisciplinaire est fréquemment nécessaire chez ces enfants, notamment sur le plan scolaire puisque 27% des 24-26 SA, 14% des 27-31 SA et 7% des 32-34 SA avaient recours à un soutien scolaire ou à une école spécialisée [14,19,21–23]. Ces enfants présentaient des scores de réussite sur le plan de la perception, de la mémoire, du soutien de l'attention et du vocabulaire moins élevés chez les grands prématurés comparativement aux nouveau-nés à terme [24–26].

De multiples facteurs peuvent participer au devenir neurodéveloppemental non optimal des nouveau-nés prématurés. En période néonatale, leur système nerveux central très immature est susceptible de subir de multiples agressions à l'origine de lésions structurelles et/ou de dysfonctions cérébrales perturbant la maturation cérébrale [27,28]. Ainsi, les complications neurologiques (atteinte de la substance blanche, hémorragies intra-ventriculaires ou intra-parenchymateuses), respiratoires (maladie des membranes hyalines,

dysplasie broncho-pulmonaire), digestives (entérocolite ulcéro-nécrosante), infectieuses (chorioamniotite, infection néonatale bactérienne précoce, secondaire, ou tardive), hémodynamiques (troubles de la perfusion cérébrale, le rôle des facteurs de coagulation...) ou encore ophtalmologiques et ORL (rétinopathie du prématuré, surdité) peuvent influencer sur le devenir neurodéveloppemental [2,10,14,28,29]. La persistance d'un canal artériel, reliquat de la vie intra-utérine, hémodynamiquement significatif est également identifié comme un facteur de morbi-mortalité par le biais de phénomènes d'ischémie-reperfusion de la circulation cérébrale, favorisant les phénomènes hémorragiques [30]. La fréquence de survenue de ces complications est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel (AG) de l'enfant, qui est un facteur de risque majeur de survenue de complications néonatales [10]. De même, d'autres facteurs tels que le faible poids de naissance pour l'âge gestationnel, le sexe masculin, les grossesses multiples, le syndrome transfuseur-transfusé, la cause de la prématurité (pré-éclampsie, chorioamniotite...), l'absence de corticothérapie anténatale (aide à la maturation pulmonaire du nouveau-né prématuré), un faible score d'Apgar, reflet d'une mauvaise qualité de l'adaptation à la vie extra-utérine sont autant de facteurs aggravant du risque de troubles neurodéveloppementaux [24,25,31].

3. L'échographie trans-fontanelle chez le nouveau-né prématuré

L'Échographie trans-fontanelle (ETF) est l'examen de choix pour dépister précocement les anomalies de la substance blanche, telles que la leucomalacie périventriculaire (LMPV), les lésions de porencéphalies, les hémorragies et lésions ischémiques et en évaluer la sévérité. Les lésions cérébrales en période néonatale sont principalement de deux types : les hémorragies intra-ventriculaires et les lésions périventriculaires de la substance blanche.

Les hémorragies ventriculaires sont les lésions les plus fréquentes. Elles sont la conséquence de l'immaturation du développement vasculaire cérébral. Toute augmentation brutale du débit sanguin cérébral est susceptible d'induire un saignement au niveau de la zone péri-ventriculaire, zone de grande fragilité vasculaire, qui fait ensuite effraction au niveau de la cavité ventriculaire. L'incidence des lésions hémorragiques intra-ventriculaires (HIV) augmente pour les âges gestationnels les plus faibles. Elles surviennent le plus souvent dans les 24-48 premières heures de vie et peuvent être complètement asymptomatiques ou entraîner des signes neurologiques polymorphes et peu spécifiques tels qu'une diminution de la motilité volontaire, une hypotonie, ou parfois même entraîner des dégradations cliniques brutales avec

choc hémorragique [14]. Les complications conditionnent le pronostic neurologique à court terme. C'est le cas de l'infarctus du parenchyme cérébral périventriculaire (grade 4 des hémorragies intraventriculaires, cf. classification de Papille, figure 1), atteinte parenchymateuse ischémique détruisant les fibres neuronales et associatives de la substance blanche. La gravité de cette lésion dépend de sa localisation, de son étendue ainsi que de sa bilatéralité. L'hydrocéphalie progressive post-hémorragique est la deuxième complication la plus redoutée, apparaissant généralement à la suite des HIV 3, et peut s'accompagner d'une hypertension intracrânienne. Elle représente une urgence médicale et chirurgicale, et se traduirait alors par une augmentation du périmètre crânien, un bombement de la fontanelle et un regard en coucher de soleil. L'apparition de ces signes peut être plus tardive.

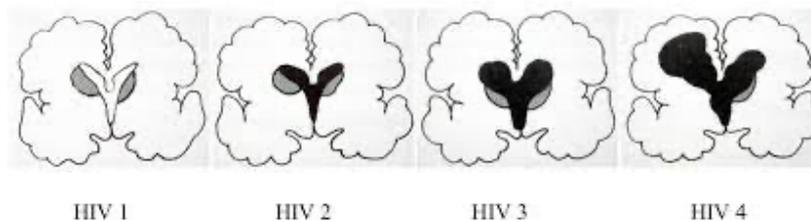


Figure 1: Classification de Papille, stades d'hémorragie intra-ventriculaire.

Stade I : Hémorragie localisée à la matrice germinative sous-épendymaire du ventricule latéral

Stade II : Hémorragie avec effraction dans le ventricule, sans entraîner de dilatation ventriculaire et occupant moins de 50% du ventricule latéral

Stade III : Hémorragie suffisamment importante pour entraîner une dilatation ventriculaire, saignement s'étend sur plus de 50% du ventricule latéral

Stade IV : Hémorragie s'accompagnant d'un infarctus ischémique-hémorragique périventriculaire

La substance blanche est également particulièrement sensible aux phénomènes inflammatoires, infectieux, et ischémiques chez ces enfants [14]. Ses lésions sont regroupées sous le nom de leucomalacie périventriculaire (LMPV), correspondant à une lyse cellulaire dont l'évolution se fait vers une cicatrisation gliale, accompagnée parfois de kystes « cavitaires ». Ces lésions touchent principalement les fibres motrices et associatives ce qui explique la prédominance de l'atteinte motrice chez ces enfants. La leucomalacie périventriculaire est une encéphalopathie développementale qui touche les structures corticales [14,28].

En cas de LMPV la prévalence de paralysie cérébrale était de 61%, de 50% chez les enfants avec une hémorragie intra-ventriculaire et de 4% chez les enfants qui ne présentaient

aucune lésion détectable [31]. Ces lésions structurelles sont classiquement associées à des handicaps neuropsychologiques lourds, spécialement chez les nouveau-nés grands prématurés. Trois quarts des nouveau-nés ayant présentés des HIV de haut grade, 3 ou 4, présentent des hauts risques de paralysie cérébrale (OR à 15,4 (95% CI 7,6 – 31,1)), 45-86 % d'entre eux souffriront de handicaps cognitifs majeurs [32]. Les enfants ayant également présenté une HIV de bas grade, stade 1 ou 2 qui sont eux aussi à risque de troubles du développement.

4. EEG et prématurité

L'électroencéphalogramme (EEG), examen complémentaire très utile et précieux en néonatalogie, est le seul outil d'exploration fonctionnelle cérébrale en période néonatale. Le premier EEG a été réalisé dans les années 1920 [33]. Dans les années 1930, il était considéré que l'activité électrique cérébrale n'existait pas avant l'âge de 35 jours. Quelques années après il était démontré que le tracé des nouveau-nés à terme comportait des ondes de fréquences de 4 à 7 Hz, entrecoupées de période de discontinuité. Plus tard, les stades de veille et de sommeil étaient mis en évidence, et enfin les stades maturatifs des tracés [34].

L'EEG permet une analyse fonctionnelle du signal électrique cérébral par l'enregistrement de l'activité bioélectrique au cours du temps grâce à des électrodes placées sur le scalp. C'est un examen non invasif, facile à réaliser au lit du patient.



Figure 2: EEG Haute résolution, 128 électrodes, enregistré chez des jumeaux de 32 SA. Wallois et al. 2021, avec permission.

En néonatalogie, des recommandations sur les modalités et sur les indications de réalisation de l'EEG ont été émises par le groupe de neurophysiologie clinique de l'enfant [34,35]. L'activité cérébrale est enregistrée grâce à des électrodes (9 à 11) pendant une durée 45 à 60 minutes pour permettre d'évaluer la labilité et les différents états de vigilance. Il comprend l'enregistrement simultanée de l'ECG et de la fréquence respiratoire ainsi que l'enregistrement synchronisé de la vidéo. Les indications de l'EEG en période néonatale dépendent de l'âge gestationnel du nouveau-né et de la présence de facteurs de risque neurologique (anoxo-ischémie, suspicion d'infection néonatale, troubles hémodynamiques, ETF anormale... [35].

Recommended EEG recording schedule according to gestational age and risk factors.				
Gestational age	≤ 28 wGA	29–33 wGA Without risk factors	With risk factors	> 33 wGA With risk factors
Schedule of recording	day 2–3 day 7–8 31–32 wPMA 36 wPMA	1 st week	day 1–3 day 7–8 31–32 wPMA 36 wPMA	1 st week

Figure 3: Recommandations d'enregistrement EEG, selon l'âge gestationnel en semaines d'aménorrhée (SA), Malfilatre et al. 2021 (32)

a. L'EEG au cours de la maturation cérébrale

L'EEG réalisé chez les prématurés reflète la dynamique maturative fonctionnelle qui se poursuit pendant la vie néonatale ainsi que la maturation structurelle cérébrale [36][37]. L'organisation spatio-temporelle des activités, l'installation progressive des différents états de vigilance, la nature et la localisation des grapho-éléments physiologiques, l'amplitude et la durée des bouffées d'activités et périodes de quiescence, la synchronie inter-hémisphérique, la réactivité électro-clinique et la labilité du tracé sont autant de critères qui permettent d'étudier la qualité de la maturation cérébrale [34].

Le tracé des nouveau-nés prématurés est discontinu c'est-à-dire alternant des périodes de continuité (bouffées d'activités, appelés *Burst of activities*) et des périodes de discontinuité (ou quiescence) physiologiques [27,38]. Avec l'augmentation des interactions neuronales et la maturation structurelle, la durée des périodes quiescentes diminue pour finalement aboutir à une activité continue à terme. En parallèle, les périodes de bouffées tendent à s'allonger au fur et à mesure de la maturation [34,39] et l'amplitude des bouffées d'activités tend à diminuer [38].

Les périodes actives sont constituées des figures physiologiques caractéristiques de chaque âge gestationnel, témoignant de l'activation séquentielle de différents générateurs cérébraux. Parmi les figures physiologiques décrites, l'activité « thêta-temporale en coalescence avec une onde lente » est l'une de celles les plus précocement observées de façon physiologique de 24 à 32 SA. Entre 29 et 36 SA, sont décrits les *Delta Brushes*, ondes lentes surimposées de rythmes rapides. Enfin, autour du terme (36 à 42 SA), les encoches frontales et la dysrythmie lente antérieure sont observées [27] (Figure 4).

Les stades de veille et de sommeil se mettent en place progressivement. Le sommeil agité et le sommeil calme peuvent être différenciés à partir de 28-29 SA. Une activité de plus haute amplitude, plus continue et avec présence de mouvements oculaires est observée pendant le sommeil agité. Au contraire, un EEG plus discontinu, avec une amplitude plus basse constitue le sommeil calme [38].

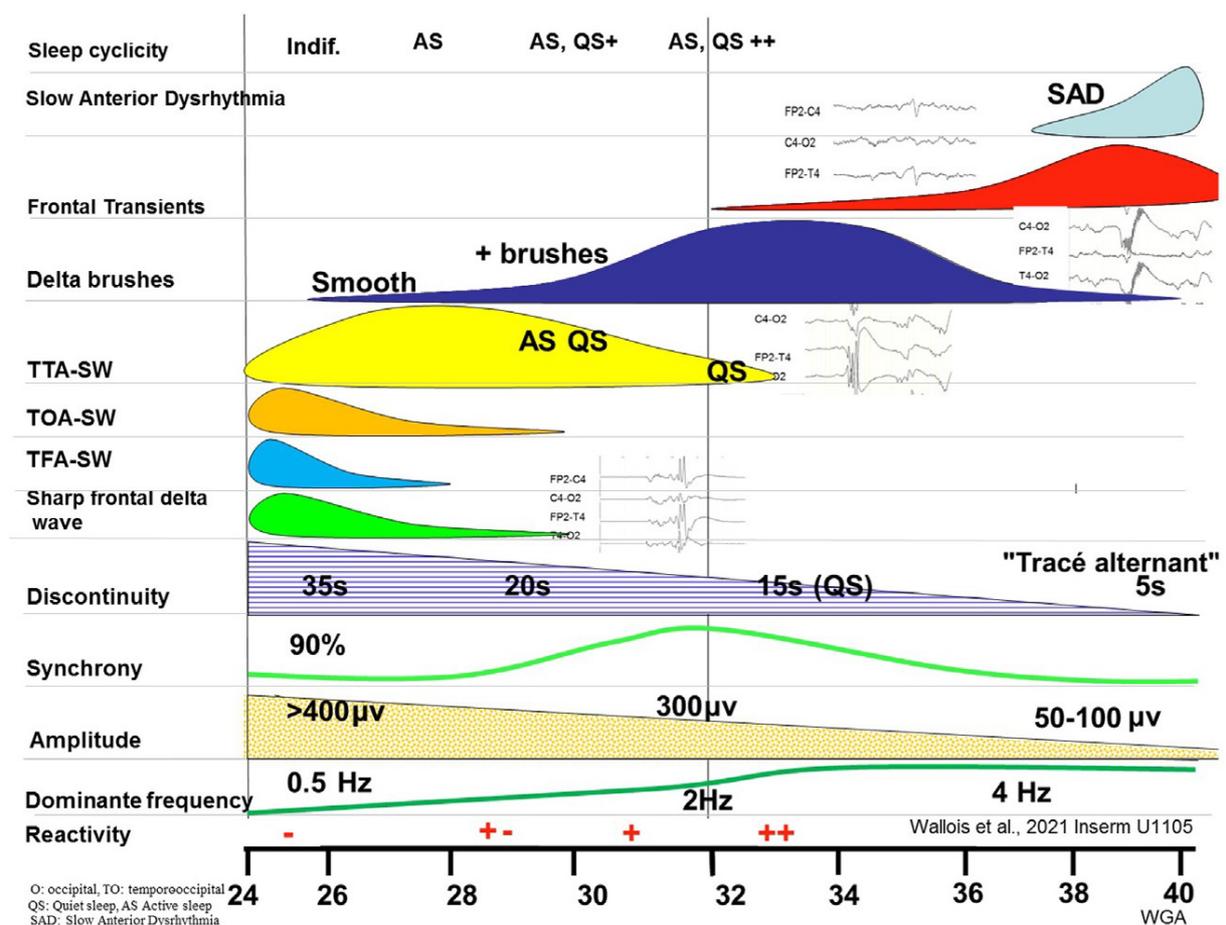


Figure 4: Synopsis, évolution au fil de la maturation des grapho-éléments physiologiques., Wallois et al. 2021, avec permission (34)

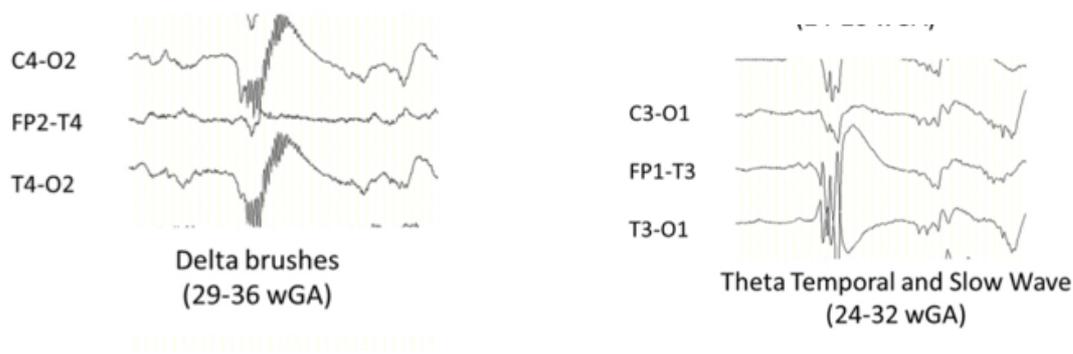


Figure 5: Delta Brushes et Thêta Temporaux. Activité physiologique enregistrée chez différents nouveau-nés prématurés, à différents âges gestationnels. Wallois et al, 2021.

a. Valeur pronostique de l'EEG chez le nouveau-né prématuré :

L'EEG joue un rôle important dans la détection des dysfonctions cérébrales, possédant ainsi un rôle pronostique à moyen et long terme du devenir des nouveau-nés prématurés [21,40,41]. Dans la littérature, différentes études ont analysé la valeur pronostique de la discontinuité, des caractéristiques des figures physiologiques et/ou pathologiques surajoutées, de la mise en place des cycles de sommeil [38, 40–43]. La dynamique temporelle des EEG au cours de la maturation est également un élément important à considérer [44].

i. *Continuité / Discontinuité*

La durée des périodes de quiescence et d'activité est l'un des neurobiomarqueurs prédictifs du devenir neurologique des prématurés [45–50]. Un travail de master mené au sein du GRAFMC INSERM U1105 du CHU d'Amiens-Picardie en 2018 a confirmé l'existence d'une corrélation forte entre la durée de ces périodes et le devenir neurodéveloppemental [21,45,51–54]. La diminution de la durée moyenne et minimale des bouffées était observée en cas de lésion cérébrale [55]. Un allongement des discontinuités associé à une diminution de l'amplitude et de la fréquence des bouffées d'activités étaient associées au mauvais pronostic neurologique [56].

ii. *Aspects désorganisés des figures*

La modification des figures physiologiques peut être associée à un pronostic neurodéveloppemental moins favorable. Leurs caractéristiques sont décrites au fil des âges gestationnels, et la désorganisation de celles-ci peut porter sur le nombre, la morphologie, la répartition ou la persistance dans le temps à des âges où ces figures ne devraient plus apparaître (*cf.* Synopsis, figure 4). L'aspect désorganisé des ondes lentes qui sont

anormalement amples, lentes, surchargées de rythmes rapides de fréquences anormales, et prenant un aspect de roue dentée serait associé à l'existence de lésions à l'ETF, notamment dans la substance blanche profonde [21,57,58]. Ces aspects n'ont cependant fait l'objet que d'un nombre d'études relativement limité sur des cohortes parfois de faible taille [59].

iii. Figures pathologiques surajoutés

Pour certaines figures pathologiques telles que les pointes positives rolandiques (PPR), la valeur pronostique est démontrée. Les PPR sont des grapho-éléments pathologiques définis par une pointe de polarité positive distincte de l'activité de fond. Elles surviennent particulièrement en cas de LMPV mais également dans les HIV de haut grade (grade III-IV) [21,60]. Leur présence à fréquence élevée (1 à 3 par minutes) est un marqueur pronostique de l'apparition de lésions de la substance blanche et confère un risque plus élevé pour l'enfant de développer une hémiplégie spastique [21,39,60]. La valeur pronostique d'autres figures telles que les pointes positives temporales, frontales ou occipitales ou les activités thêta centrales est plus discutée.

Ainsi, un tracé très pauvre, ne comprenant pas de figure physiologique mais avec de nombreux grapho-éléments pathologiques, notamment des PPR et des crises seraient toujours de mauvais pronostic. C'est cependant la répétition des EEG qui permet d'évaluer la persistance des anomalies et la qualité de la dynamique maturative qui serait nécessaire pour établir un pronostic neurodéveloppemental fiable [61].

5. Objectifs

L'objectif principal de notre étude était de déterminer si l'EEG précoce (avant J14) avait un intérêt pronostique dans le devenir néonatal et neurodéveloppemental à 2 ans, dans une cohorte amiénoise de nouveau-nés grands et extrêmes prématurés (moins de 30 SA).

L'objectif secondaire était de déterminer quelles étaient les caractéristiques EEG ayant une plus grande valeur pronostique du devenir neurologique.

Matériels et méthodes

Notre étude est une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, conduite dans les services d'exploration fonctionnelle du système nerveux (EFSN) pédiatrique et de réanimation pédiatrique et néonatale au CHU d'Amiens-Picardie, en France.

1. Population

Les enfants prématurés de moins de 30 SA nés entre Janvier 2013 et Décembre 2018 ont été inclus dans cette étude.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : naissance entre 23 et 30 SA avec au moins un EEG réalisé dans les quatorze premiers jours de vie, enfants suivis au sein du réseau de périnatalité de Picardie dont le devenir à 2 ans était connu.

Les données cliniques recueillies comprenaient le terme de naissance (en semaines et jours), le poids de naissance (en grammes), la notion de petit poids pour l'âge gestationnel défini comme un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile (calculé en fonction des courbes de morphométrie néonatale AUDIPOG [*Cf.* lien en annexe]), le sexe, le nombre de fœtus, l'accouchement (voie de naissance), la notion de transfert *in utero*, l'APGAR à 1, 5 et 10 minutes, l'âge chronologique auquel était réalisé le premier EEG, les résultats de l'ETF (grade le plus sévère). L'âge gestationnel était déterminé par les praticiens de gynécologie, en utilisant la date des dernières règles et en se basant sur les données échographiques de la 12^{ème} semaine, telles que l'estimation du poids, de la taille, le périmètre crânien. L'âge post-menstruel, ou âge gestationnel corrigé, était défini par l'âge gestationnel augmenté de l'âge chronologique (soit le nombre de jours depuis la naissance) [62].

Les complications néonatales précoces survenant jusque 7 jours après l'EEG étaient également considérées : arrêt cardio-respiratoire ayant nécessité des gestes de réanimation, défaillance respiratoire grave (hypoxémie réfractaire, pneumothorax, syndrome de détresse respiratoire aiguë) ayant mené à l'optimisation des supports ventilatoires (intubation, nécessité de ventilation à haute fréquence, pneumothorax drainés...), présence de troubles hémodynamiques ayant nécessité l'introduction d'amines, notion de choc septique néonatal, et notion d'entérocolites ulcéro-nécrosantes traitées médicalement ou chirurgicalement (toutes les entérocolites à partir du stade II selon la classification de Bell modifiée ont été prises en compte, *cf.* Classification à retrouver en Annexe [63]). L'existence d'une

comorbidité précoce était scorée à 1, permettant d'établir un score de 0 à 6 selon le nombre de comorbidités retrouvés.

2. Évaluation du développement psychomoteur

L'évaluation neurodéveloppementale était réalisée par des pédiatres dans le cadre du suivi systématique des enfants vulnérables au sein du réseau de périnatalité.

Pour une évaluation standardisée du devenir neurologique à l'âge de 2 ans, nous avons appliqué l'échelle de Denver à partir des données cliniques recueillies prospectivement dans les cahiers de suivi du réseau périnatal de Picardie complétés par les médecins référents en consultation. Pour chacun des enfants, les compétences ont été évaluées pour la motricité fine et globale, le langage, et la socialisation. Seules les données du score de Denver global ont été retenues pour la suite du travail. L'évolution était considérée **normale**, sans séquelle ou séquelles mineures lorsque 75 à 100 % des items étaient réussis (score de séquelles à 0), **anormale avec séquelles modérées** pour 50 à 75% d'items (score de séquelles à 1) et **anormale avec séquelles sévères** pour moins de 50% d'items réussis (score de séquelles à 2). Le score de devenir était coté à 3 lorsque l'enfant était décédé en période néonatale. Les enfants au développement normal ou avec séquelles modérées (scores 0 et 1) étaient regroupés au sein d'un groupe d'enfants à l'évolution dite « favorable », les enfants décédés ou avec séquelles majeures (scores 2-3) dans un groupe dit à évolution « défavorable ». L'échelle de Denver adaptée à notre étude est présentée en annexe.

3. Méthode d'analyse électro-encéphalographique

Les EEG étaient réalisés suivant les recommandations en vigueur de la SNCLF [34,39]. Les techniciens disposaient entre 9-11 électrodes sur le scalp, selon le système JASPER, représenté ci-dessous [33]. Les EEG comprenaient 45 à 60 minutes d'enregistrement afin d'obtenir les différents états de sommeil.

Les EEG acquis avant J14 de vie étaient analysés par un binôme de neurophysiologistes. Toutes les analyses étaient menées en aveugle des données cliniques et du devenir immédiat ou neurodéveloppemental à 2 ans. Seuls les âges gestationnels à la naissance et les âges gestationnels corrigés à la date de l'enregistrement de l'EEG étaient connus.

Chaque EEG a été interprété du point de vue de l'activité de fond avec l'organisation temporelle et la richesse des activités, ainsi que les générateurs observés selon une grille de lecture préalablement établie en fonction de l'âge gestationnel corrigé (Cf. Tableau récapitulatif en Annexe). L'analyse des activités pathologiques surajoutés (PPR...) a été menée lors d'un second travail non détaillé ici (Travail de thèse qui présenté secondairement [64]). Un score global de sévérité des EEG était considéré sur la base de l'ensemble des paramètres analysés.

La labilité correspond aux fluctuations de l'EEG, englobant la durée des périodes actives et les périodes quiescentes, l'alternance des amplitudes et des fréquences des figures physiologiques. Elle doit exister à tous les âges gestationnels y compris en absence de cyclicité veille/sommeil (chez les nouveau-nés <28SA). Elle était scorée visuellement à 0 (labilité normale) ou 1 (absence de labilité ou labilité insuffisante).

La richesse des activités était évaluée sur la base de la durée des périodes de quiescence et des bouffées d'activité en fonction de l'âge post-menstruel et elle était scorée visuellement à 0 (richesse normale) ou 1 (richesse insuffisante).

Les figures physiologiques attendues pour l'âge étaient analysées qualitativement selon 4 catégories : Présentes et normales (0 point) ; présentes mais occurrence insuffisante (1 point) ; présentes et anormales (2 points) ; absentes (3 points). Un score dit « générateurs » était ainsi calculé sur l'analyse de l'ensemble des figures physiologiques (de 0 à 10 selon la sévérité des anomalies observées).

Enfin l'existence d'anomalies surajoutées (PPR ou Pointes Positives Temporales (PPT), crises...) était analysée : pas de figures anormales (0 point), PPR < 1/min (1 point), PPR > 2/min ou crises (2 points).

En considérant l'ensemble de l'analyse EEG (labilité/richesse/figures physiologiques/figures pathologiques et crises), les EEG étaient classés selon 4 grades de sévérité de 0 (tracé normal) à 3 (tracé avec altérations sévères) :

Tableau 1: Score de sévérité des EEG en fonction des critères.

Tracé EEG normal (= Score de sévérité à 0)	Tracé EEG avec anomalies mineures (= Score de sévérité à 1)	Tracé EEG avec altérations modérées (= Score de sévérité à 2)	Tracé EEG avec altérations sévères (= Score de sévérité à 3)
Labile	Labile	Labilité conservée	Absence de labilité
Richesse normale	Richesse normale	Richesse normale	+/- richesse anormale
Score de générateurs entre [9-10]	Score de générateurs entre [5-8]	Score de générateurs entre [1-4]	Ou score de générateur à 0
Pas de figure anormale	Pas de figure anormale surajoutée	Ou PPR < 1/min ou PPT > 1/min	Ou PPR > 1/min ou crise électrique

Pour les analyses statistiques, les tracés EEG normaux (0) ou avec anomalies mineures (1) ont été regroupés en une seule catégorie.

4. Statistiques

L'analyse descriptive de la population a été réalisée à l'aide de la moyenne avec écart-type pour les données quantitatives, et à l'aide des pourcentages et de l'effectif pour les données qualitatives ou catégorielles.

Dans une première étape, les corrélations bi-variées entre le devenir (score séquelles de 0 à 3) et les variables ont été calculées par le test de Spearman ou de Bravais-Pearson selon la distribution normale ou non des variables. Les variables prédictives considérées étaient l'âge gestationnel, le nombre de fœtus, la naissance inborn/outborn, le sexe, le poids de naissance, le score de comorbidités, le score d'APGAR à 1, 5 et 10 minutes, le grade de l'ETF et le score EEG. Les variables pour lesquelles l'analyse bi-variée retrouvait une corrélation statistiquement significative étaient étudiées en régression linéaire ou logistique multiple selon le caractère continu ou catégoriel des variables. Pour cette analyse, l'existence ou non d'un PAG (variable catégorielle) a été transformée en une variable continue comme suit :

$$\text{Faible.PoidsID} = [\text{Poids (enfant n)} - \text{Poids moyen fonction de l'AG}] / [\text{Écart-type du Poids fonction de l'AG}]$$

Le poids moyen et l'écart-type en fonction de l'AG ont été calculés par régressions linéaires. La normalité du résidu était vérifiée par le test de Shapiro-Wilk.

Dans une seconde étape, afin de mieux comprendre les variables EEG prédictives du devenir, une analyse en composantes multiples (ACM) a été menée. L'analyse en

composantes multiples est une méthode d'analyse de données multivariées permettant de résumer et de visualiser un tableau de données complexes, dans lequel les individus sont décrits par plusieurs variables qualitatives. L'ACM prend en compte la contribution des différentes variables pour définir la distance entre les individus. Cette analyse globale factorielle attribue un poids égal à chacune des variables de l'analyse. L'ensemble des variables EEG a été inclus dans l'ACM. La contribution, de chacune des variables, aux 3 premières composantes a été étudiée, ainsi que la contribution des 3 premières composantes avec le devenir.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R. Le seuil de significativité considéré était $p < 0.05$.

5. Éthique

Le consentement écrit de chaque parent a été obtenu dans le cadre de cette étude, avant que les enfants n'aient été intégrés. Référence de notre étude : CPP Nord-Ouest, No 1719896 v1.

Résultats :

1. Description de la population

Notre population comprenait 110 enfants nés prématurément avant 30 SA. Elle était composée de 47% de filles (n=52) et de 53 % de garçons (n=58). Elle comprenait 38 %, 46% et 15% de nouveau-nés respectivement nés entre 23-26SA, 26-28SA et 28-30SA, issus de grossesses singletons pour 78% d'entre eux, de grossesses gémellaires pour 20 % et de grossesses triples pour 2 %. Les bébés étaient nés *inborn* pour 76,4% et *outborn* 23,6%. 45,5% des nouveau-nés étaient nés par césarienne et 54,5% par voie basse. 30% d'entre eux répondaient à la définition de PAG. L'Apgar moyen (écart-type) était coté à 5,6 ($\pm 3,14$) / 7,1($\pm 2,9$) et 8,4 ($\pm 2,1$) à 1 / 5 et 10 minutes. En termes de comorbidités, 24% des nouveau-nés ne présentaient aucune comorbidité précoce, 75 % présentaient au moins une comorbidité (tableaux 2-3).

Tableau 2 : Tableau de population

Age gestationnel	/23-26/SA	/26-28/SA	/28-30/SA	Total
Effectifs n (%)	42 (38%)	51 (46%)	17 (15%)	110
Sexe				
Garçons n (%)	24 (57%)	25 (49%)	7 (41%)	56 (51 %)
Filles n (%)	18 (43%)	26 (51%)	10 (59%)	54 (49 %)
Poids naissance g				
Moyenne (Ecart type)	720 ($\pm 127,3$)	960 ($\pm 84,9$)	1273,5 ($\pm 89,8$)	800 ($\pm 191,5$)
PAG n (%)	8 (19%)	18 (35%)	7 (41%)	33 (30%)
Lieu de naissance				
<i>Inborn</i>	30 (71%)	38 (75%)	16 (%)	84 (76%)
<i>Outborn</i>	12 (29%)	12 (24%)	1	25 (23 %)
<i>Non connu</i>	0	1 (2%)	0	1 (1%)
Grossesse				
<i>Unique</i>	31 (73%)	41(80%)	14 (82%)	86 (78%)
<i>Gémellaire</i>	9 (21%)	10 (20%)	3 (18%)	22 (20%)
<i>Triple</i>	2 (4%)	0	0	2 (2 %)
APGAR				
1 minutes (moyenne \pm Ecart type)	3 ($\pm 1,4$)	8,5 ($\pm 0,7$)	8,5 ($\pm 0,7$)	5,6
5 minutes (moyenne \pm Ecart type)	4,5 ($\pm 2,1$)	9 ($\pm 1,4$)	9,5 ($\pm 0,7$)	7,1
10 minutes (moyenne \pm Ecart type)	7 ($\pm 1,4$)	9,5 ($\pm 0,7$)	10 (± 0)	8,4
Comorbidités				
<i>Absence</i>	6 (14%)	14 (28%)	7 (41%)	27 (24%)
<i>Présence</i>	36 (86%)	36 (71%)	1 (5%)	83 (75%)
ACR	7 (17%)	5 (10%)	1(%)	13 (12%)
Sepsis	3 (7%)	1 (2%)	0	4 (4%)
Déf respi grave	8 (19%)	9 (18%)	2 (12%)	19 (17%)
Tr hémodynamiques	32 (76%)	27 (53%)	8 (47%)	67 (60%)
ECUN	5 (12%)	14 (28%)	3 (18%)	22 (20%)

Tableau 3: Présentation des comorbidités au sein de notre population

Nombre de comorbidités n (%)	[23-26]SA	[26-28]SA	[28-30]SA	Total
0	6 (14%)	13 (25%)	7 (41%)	26 (24%)
1	19 (45%)	24 (47%)	8 (47%)	51 (46%)
2	12 (29%)	9 (18%)	0	21 (19%)
3	5 (12%)	3 (6%)	1 (6%)	9 (8%)
4	0	2 (4%)	1 (6%)	3 (3%)
5	0	0	0	0

En ce qui concerne les complications structurales, 34 nouveau-nés ne présentaient aucune anomalie à l'ETF (30.9 %), 16 présentaient une HIV 1 (14,5%), 22 une HIV 2 (20%), 17 une HIV 3 (15,5%) et 21 une HIV de grade 4 (19,1%). La proportion d'HIV de haut grade diminuait avec l'âge gestationnel, passant de 57 % des enfants à 23-26 SA, à 48% et 12% à 26-28 et 28-30 SA. L'existence de lésions de LMPV n'a pas pu être recueillie.

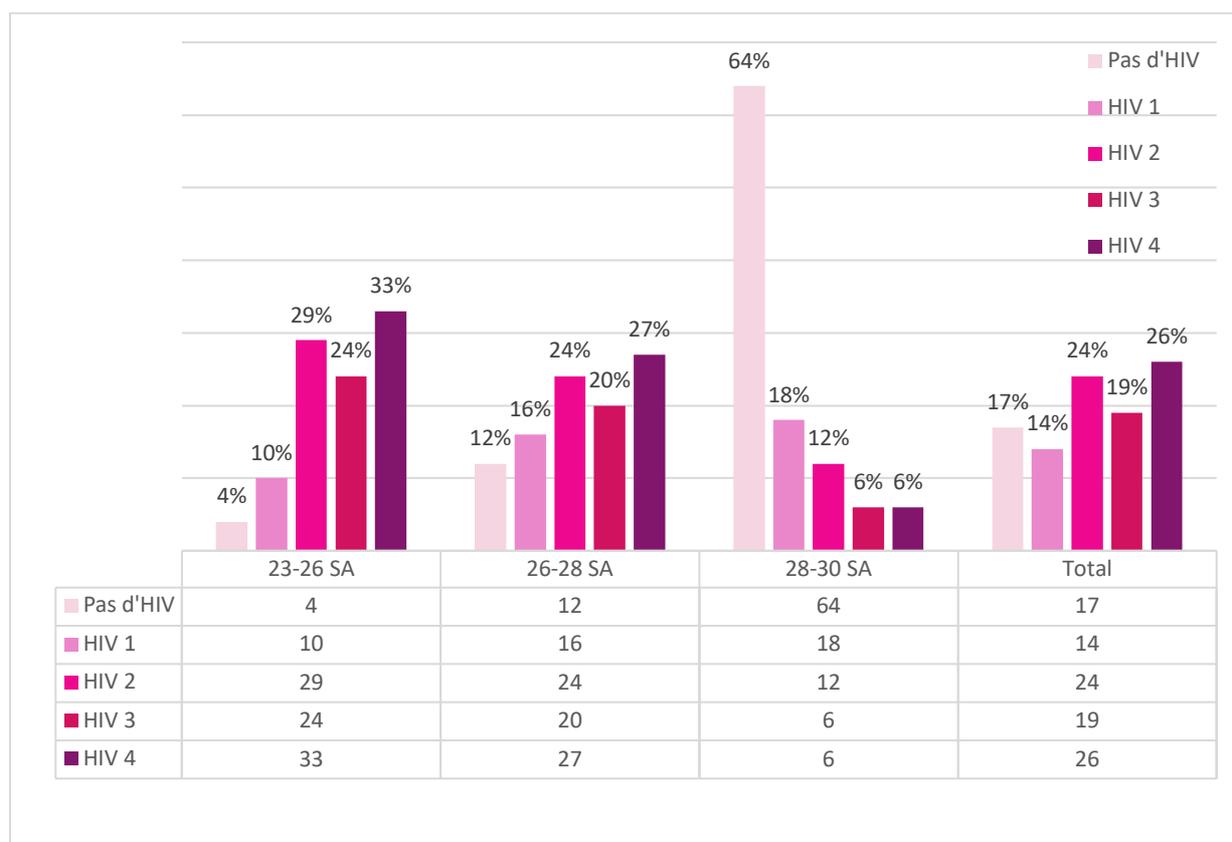


Figure 6 : État des lieux des hémorragies intra-ventriculaires au sein des différentes tranches d'âge gestationnel de notre population. Chiffres exprimés en %.

2. Caractéristiques EEG

Chaque EEG a été analysé au niveau de son activité de fond globale, comme décrit précédemment, en y ajoutant le relevé des figures pathologiques retrouvées (PPR, PPF, PPT, PPO et stigmates de crises convulsives) afin d’obtenir une appréciation globale de l’EEG résumé au sein des tableaux suivants.

Tableau 4: Présentation des résultats d'interprétation des EEG

<i>Description électroencéphalographique de l'activité de fond</i>		Effectifs n (%)
<i>Richesse normale</i>		88 (80%)
<i>Labilité normale</i>		92 (83,6%)
<i>Activité Thêta Frontale – FTA-SW</i>		
	<i>Normale</i>	36 (32,7%)
	<i>Désorganisée</i>	57 (51,8%)
	<i>Absente</i>	17 (15,5%)
<i>Activité Thêta Temporale – TTA-SW</i>		
	<i>Normale</i>	51 (46,4%)
	<i>Désorganisée</i>	43 (39,1%)
	<i>Absente</i>	16 (14,5%)
<i>Activité Thêta Occipitale – TOA-SW</i>		
	<i>Normale</i>	41 (46,4%)
	<i>Désorganisée</i>	44 (40%)
	<i>Absente</i>	15 (13,6%)
<i>Delta Waves</i>		
	<i>Normale</i>	64 (58,2%)
	<i>Désorganisée</i>	35 (31,8%)
	<i>Absente</i>	11 (10%)
Activité pathologique surajoutée		
<i>PPR</i>		
	<i>Total</i>	8 (7,3%)
	<i>>1/min</i>	5 (4,5%)
<i>PPFrontales</i>		25 (22,7%)
<i>PPTemporales</i>		9 (8%)
<i>PPOccipitales</i>		6 (5,5%)
<i>Convulsions</i>		4 (3,6%)
Score générateur des EEG /10		
	<i>10</i>	18 (16,4%)
	<i>9</i>	11 (10%)
	<i>8</i>	13 (11,8%)
	<i>7</i>	8 (7,3%)
	<i>6</i>	14 (12,7%)
	<i>5</i>	13 (11,8%)
	<i>4</i>	14 (12,7%)
	<i>3</i>	6 (5,4%)
	<i>2</i>	4 (3,6%)
	<i>1</i>	3 (2,7%)
	<i>0</i>	6 (5,4%)

Tableau 5: Description de l'EEG final en se basant sur l'analyse de l'activité de fond et sur les figures pathologiques surajoutés décrites.

Caractéristiques	/23-26/SA	/26-28/SA	/28-30/SA	Total
Description EEG				
Normal	7 (17%)	15 (29%)	3 (18%)	25 (22%)
Anomalies mineures	13 (31%)	12 (24%)	8 (46%)	33(30%)
Altérations modérées	9 (21%)	14 (27%)	3 (18%)	26 24%)
Altérations sévères	13 (31%)	10 (20%)	3 (18%)	26 (24%)

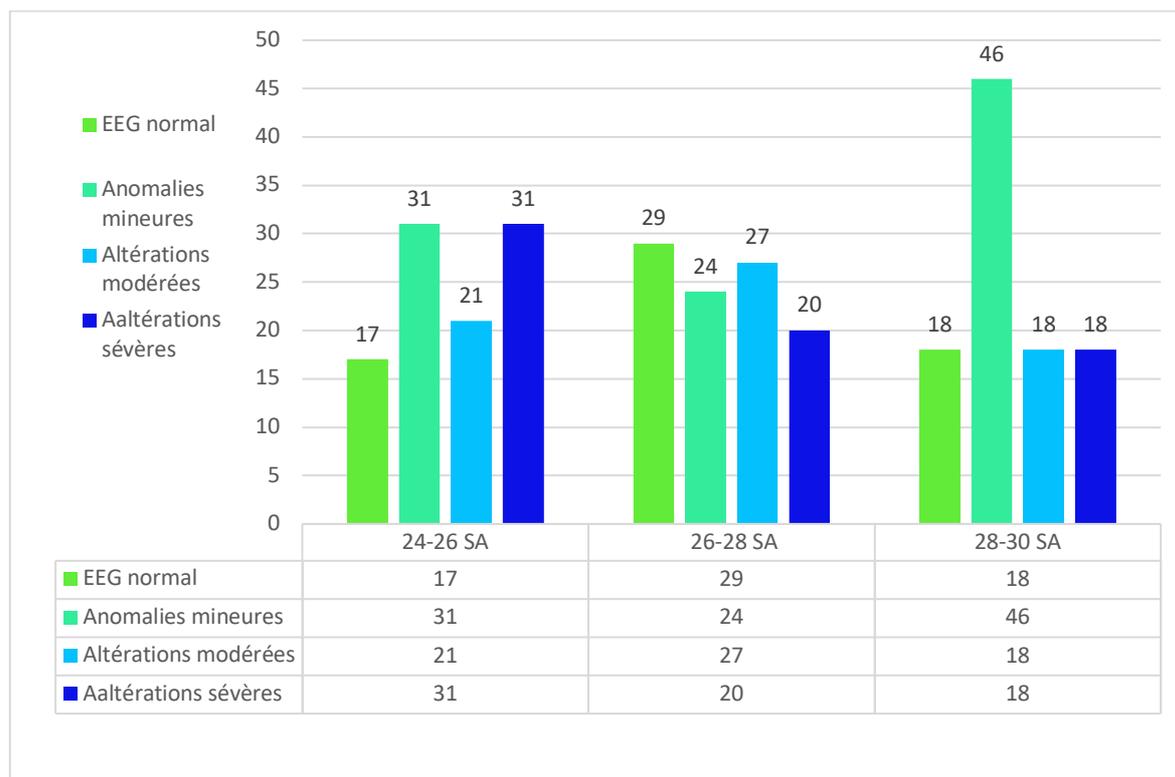


Figure 7: Histogramme représentant les résultats de l'interprétation électro-encéphalographique des nouveau-nés de notre étude, regroupés pour chaque tranche d'âge gestationnel. Chiffres exprimés en %.

3. Devenir néonatal et neurodéveloppemental à 2 ans

La description du devenir neurodéveloppemental de nos nouveau-nés est présenté dans les tableaux suivants. Parmi nos prématurés, 45% étaient décédés. Au sein des survivants, 67% présentaient un développement neurodéveloppemental normal, 22% avaient des séquelles modérées et 12% des séquelles sévères (figure 8, tableaux 6 et 7).

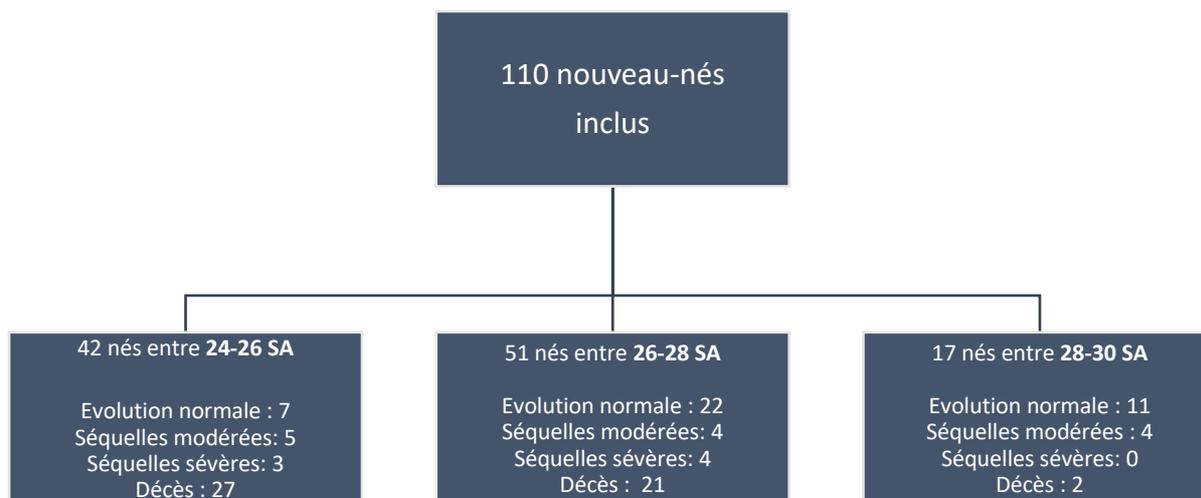


Figure 8: Diagramme de flux, effectifs en n.

45% des nouveau-nés sont décédés en période néonatale (n=50). Parmi eux, 27 étaient nés entre 23 et 26 SA, 21 entre 26 et 28 SA et 2 entre 28 et 30 SA. Les décès survenaient entre 3 et 99 jours après la naissance (tableau 6).

Tableau 6: Décès au sein de la population, avec effectifs n et (%).

Age gestationnel	[23-26]SA	[26-28]SA	[28-30]SA	Total
Décès	27 (64%)	21 (41%)	2 (11%)	50 (45%)
Moyenne jours	65,5	29,15	19	38
Minimum jours	3	4	3	3
Maximum jours	99	90	35	99

Parmi les survivants (n=60), 67 % avait un développement normal à 2 ans, 22 % présentaient des séquelles modérées et 12 % des séquelles sévères. Pour chaque tranche d'âge gestationnel, une analyse identique des devenir a été réalisée et figure dans le tableau 7.

Tableau 7: Descriptif du devenir neurodéveloppemental à 2 ans selon la classification de Denver modifiée, pour chaque tranche d'âge gestationnel de notre population. Effectifs n et % calculés sur le nombre de survivants.

Age gestationnel	[23-26]SA	[26-28]SA	[28-30]SA	Total
Effectifs totaux n (%)	15	30	15	60
Normal (score 0)	7 (47%)	22 (73%)	11 (73%)	40 (67%)
Séquelles modérées (score 1)	5 (33%)	4 (13%)	4 (27%)	13 (22%)
Séquelles sévères (score 2)	3 (20%)	4 (30%)	0	7 (12%)

4. Valeur pronostique des variables cliniques, EEG et ETF

En corrélation bi-variée, une corrélation significative était identifiée pour toutes les variables considérées, avec le score de séquelles. Une corrélation négative était démontrée pour l'âge gestationnel ($p < 0.0001$, $R = -0.45$), plus l'âge gestationnel augmentait moins sévères étaient les séquelles. Une corrélation négative est également retrouvée pour le poids ($p < 0.0001$, $R = -0.41$) qui a été analysé en déviation standard par rapport à la moyenne. Une corrélation positive significative était retrouvée pour l'ETF ($p < 0.0001$, $R = 0.52$), pour le score de comorbidité ($p = 0.0004$, $R = 0.33$) ainsi que pour le score EEG ($p < 0.0001$, $R = 0.34$). Plus les anomalies constatées à l'ETF ou sur l'EEG et les comorbidités étaient importantes, plus les séquelles étaient graves. Aucune corrélation n'a été retrouvée pour les autres variables considérées.

Tableau 8: Analyses de corrélations bivariées, coefficient de corrélation r , avec le p value

	p	r
Score séquelles / Âge gestationnel	0,000001	-0,44515425
Score séquelles / Poids	0,000007	-0,41306407
Score séquelles / ETF sévérité	0,000000	0,51853279
Score séquelles / Score comorbidités	0,000400	0,33419962
Score séquelles / Score EEG	0,000030	0,3887626

L'analyse multivariable menée par régression linéaire multiple a confirmé la corrélation entre le devenir et l'âge gestationnel, le PAG, la sévérité de l'EEG et de l'ETF. L'âge gestationnel présentait une corrélation négative avec le devenir : plus l'âge gestationnel était petit, plus élevé était le score de séquelles ($p = 0.002$). Le PAG présentait également une corrélation positive ($p = 0,014$) : plus le PAG était sévère, plus élevé était le score de séquelles. Les scores EEG et ETF présentaient tous deux une corrélation positive avec le devenir ($p = 0.008$ et $p = 0.004$ respectivement) : plus les anomalies de l'ETF étaient de grade élevé ou plus l'EEG avait un score de sévérité important (toute variable identique par ailleurs), plus le score de séquelles était élevé.

En revanche, la corrélation entre le score de comorbidités et le devenir n'était pas confirmée par l'analyse multivariable.

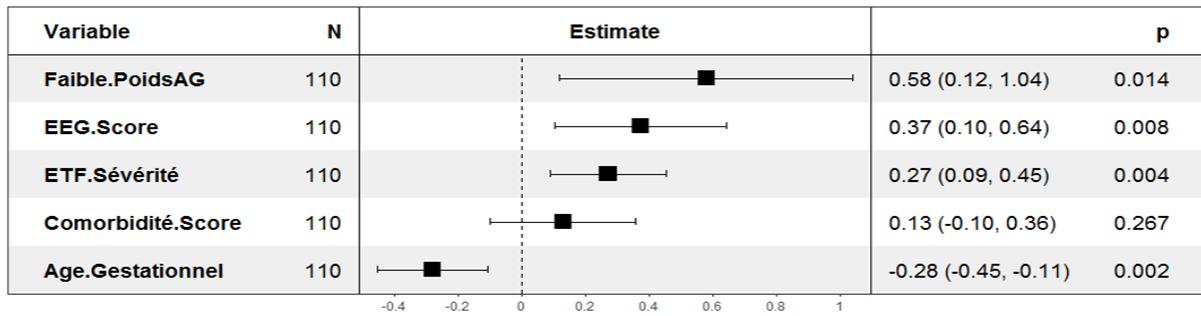


Figure 9: Diagramme en boîte de l'analyse multivariable. A gauche les variables avec N= nombre d'individus, à droite le coefficient de corrélation avec entre parenthèse les déviations standard et le p value. Étude de normalité du résidu p=0,6 au test de Shapiro-Wilk

Afin de préciser la relation entre le score de séquelles et les anomalies de l'EEG, l'analyse multivariable par régression logistique multiple a été menée en considérant l'EEG selon 3 grades de sévérité (en tant que variables catégorielles) : EEG normal ou altérations mineures, EEG avec altérations modérées, EEG avec altérations sévères. Cette analyse confirmait les précédentes corrélations. Les EEG avec altérations sévères étaient corrélés significativement aux séquelles. Aucune relation statistique n'était retrouvée entre le score de séquelles et les EEG de sévérité moindre (modérées ou mineures).

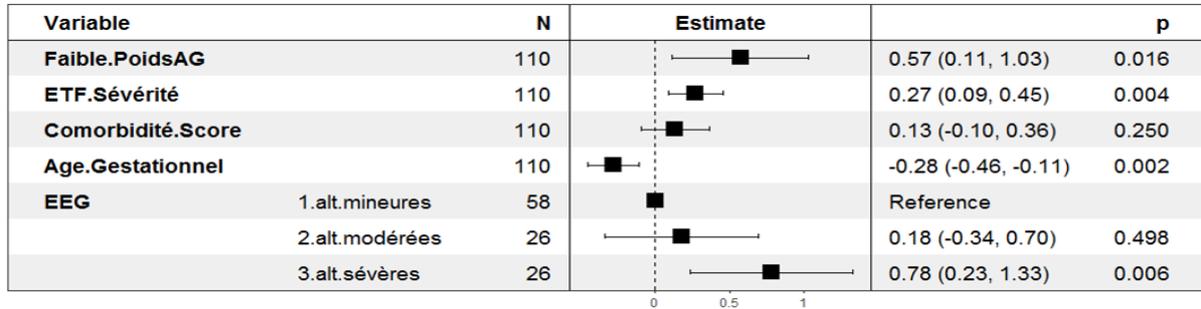
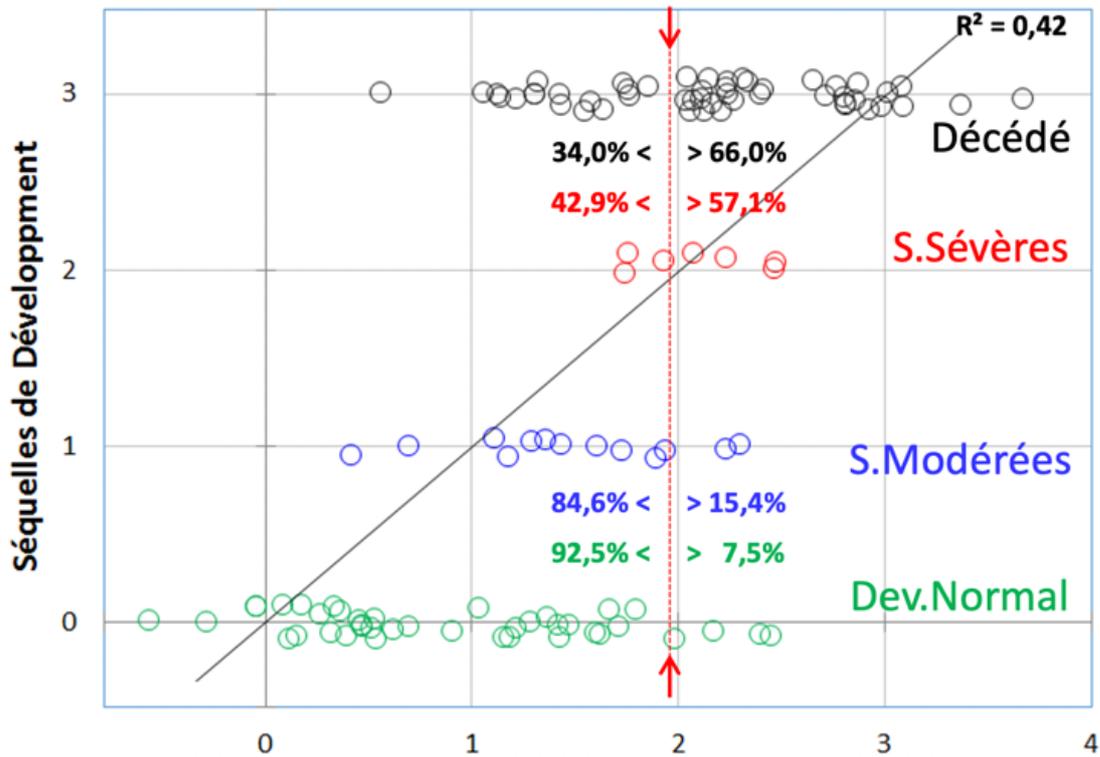


Figure 10 : Résultats de l'analyse multivariable réalisée sur l'ensemble de la population. A gauche, les variables avec N= nombre d'individus, à droite le coefficient avec entre parenthèses les déviations standards et le p value. Résultats présentés sous forme de diagramme en boîte. Étude de normalité du résidu, p=0,6 au test de Shapiro-Wilk.

Sur la base du modèle de régression linéaire décrit précédemment, la droite de régression et le coefficient de corrélation ont été calculés (figure 11). Ainsi, une forte corrélation entre le score de séquelles et le modèle était retrouvée ($R^2=0.42$), avec la formule suivante :

$$\text{Séquelles} \sim 0,58 \times \text{PAG} - 0,2 \times \text{AG} + 0,27 \times \text{ETF} + 0,13 \times \text{Comorbidité} + 0,37 \times \text{EEG.score.}$$

En considérant le seuil pronostic optimal de 1.75, la valeur pronostique d'un devenir favorable (évolution normale ou avec des séquelles modérées à 2 ans) *versus* défavorable (enfants décédés et séquelles majeures) était de 78%.



Variables du modèle multivariable

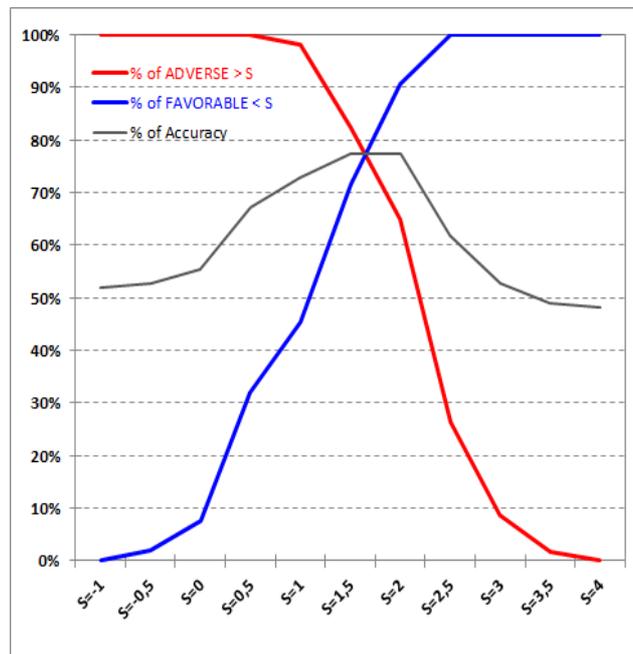


Figure 11: **a.** Séquelles de développement représentées en régression linéaire multiple. Seuil pronostic optimal choisi à 1,75. Score de séquelles calculé à partir de la formule suivante : $Séquelles \sim 0,58 \times PAG - 0,2x \ AG + 0,27xETF + 0,13xComorbidité + 0,37xEEG.score$. **b.** % d'enfants de part et d'autre du seuil (noté S) en fonction de sa valeur de [-1 à +4] selon leur devenir Défavorable (Décédés ou séquelles sévères) ou Favorable (Séquelles modérées ou devenir normal). Valeur pronostique du modèle selon la valeur du seuil (pronostic optimal de 7,8% pour un seuil de 1,75 : à l'intersection des courbes rouge et bleu).

5. Caractéristiques EEG et pronostic

Afin d'obtenir une représentation globale et simplifiée de l'ensemble des caractéristiques EEG analysées et de mieux appréhender leur valeur pronostique individuelle, une analyse en composantes multiples a été menée. Dans cette analyse, l'ensemble des caractéristiques de l'EEG a été intégré.

Les variables EEG « richesse », « labilité », « TTA-SW », « TFA-SW », « TOA-SW », « TTA-SW », « *delta waves* » contribuaient pour 79% de la première composante. Les variables EEG « TTA-SW », « FTA-SW », « TOA-SW », « *delta waves* » contribuaient pour 82.3% à la deuxième composante. Les figures pathologiques (PPR-PPO-crisés) contribuaient pour 84.9% à la composante 3.

Une corrélation statistiquement significative était mise en évidence entre la composante 1 et l'évolution favorable *versus* défavorable ($R^2 = 0.15$, $p < 0.001$) et également avec le score de séquelles ($R^2 = 0.37$, $p < 0.00001$). Il était en particulier retrouvé une corrélation forte entre la composante 1 et le devenir normal ($R^2 = -0.2$, $p < 0.002$) ou les enfants décédés ($R^2 = 0.27$, $p < 0.0001$). Une corrélation statistiquement significative était retrouvée entre les séquelles sévères et la composante 3 ($R^2 = 0.24$, $p < 0.02$).

Tableau 9: Tableau résumé des différentes contributions pour chaque dimension de l'ACM. Seules les contributions de plus de 10% ont été prises en compte.

Éléments EEG	Dimension 1	Contribution	79,0 (%)
Delta Waves :	-0,639		17 %
<i>Présentes</i>	0,259	4,967	
<i>Pathologiques</i>	-0,639	0,650	
<i>Absentes</i>		11,362	
Labilité :			14,1%
<i>Normale</i>	-0,337	2,308	
<i>Anormale</i>	1,722	11,796	
Richesse :			14,8%
<i>Normale</i>	-0,377	2,769	
<i>Pauvre</i>	1,509	11,076	
Activité Thêta Occipitale :			11,4 %
<i>Présente</i>	-0,640	4,624	
<i>Pathologique</i>	0,282	0,773	
<i>Absente</i>	1,351	6,049	
Activité Thêta Frontale :			11,4 %
<i>Présente</i>	-0,761	4,612	
<i>Pathologique</i>	0,081	0,083	
<i>Absente</i>	1,340	6,751	
Activité Thêta Temporale :			11,2%
<i>Présente</i>	-0,823	5,239	
<i>Pathologique</i>	0,623	5,054	
<i>Absente</i>	-0,495	0,868	

		<i>Dimension 2</i>	<i>Contribution</i>	82,3 (%)
<i>Activité thêta frontale :</i>				27,4%
	<i>Présente</i>	0,724	8,102	
	<i>Pathologique</i>	-0,731	13,096	
	<i>Absente</i>	0,919	6,173	
<i>Activité Thêta Occipitale :</i>				25,4%
	<i>Présente</i>	0,460	4,631	
	<i>Pathologique</i>	-0,873	14,397	
	<i>Absente</i>	0,997	6,404	
<i>Delta Waves :</i>				19,5%
	<i>Présence</i>	0,415	4,073	
	<i>Pathologique</i>	-0,761	10,963	
	<i>Absence</i>	0,970	4,450	
<i>Activité Thêta Temporale :</i>				10%
	<i>Présente</i>	0,643	6,212	
	<i>Pathologique</i>	0,026	0,004	
	<i>Absente</i>	-0,388	3,820	
		<i>Dimension 3</i>	<i>Contribution</i>	84,9%
<i>PPR :</i>				46,3%
	<i>Absence</i>	0,005	0,002	
	<i>Présence</i>	-2,561	18,287	
	<i>> 1/min</i>	4,089	27,073	
<i>PPO :</i>				20,7%
	<i>Absence</i>	-0,139	1,128	
	<i>Présence</i>	2,417	19,547	
<i>Crises :</i>				18 %
	<i>Absence</i>	0,105	0,653	
	<i>Présence</i>	-2,785	17,302	

L'analyse en composantes multiples mettait ainsi en évidence que les tracés EEG ayant des valeurs élevées pour les composantes 1 (pas de labilité, pas de richesse, pas de figures physiologiques), 2 (pas de figures physiologiques) et 3 (PPR >1/min) étaient enregistrés majoritairement chez des nouveau-nés décédés (barycentre de la population décédée dans le quadrant supérieure droit) (Figure 12).

A l'inverse, les tracés ayant des valeurs négatives pour la composante 1 (richesse et labilité normales, figures physiologiques normales, pas de figure pathologique) étaient ceux qui avaient été enregistrés chez des enfants présentant des séquelles modérées ou au développement normal (quadrants inférieurs et supérieurs gauches).

Enfin, les EEG « intermédiaires » pour la composante 1 mais présentant des valeurs négatives pour la composante 2 (figures physiologiques désorganisées) correspondaient aux enfants qui présentaient des séquelles sévères (quadrant inférieur droit de la figure 12).

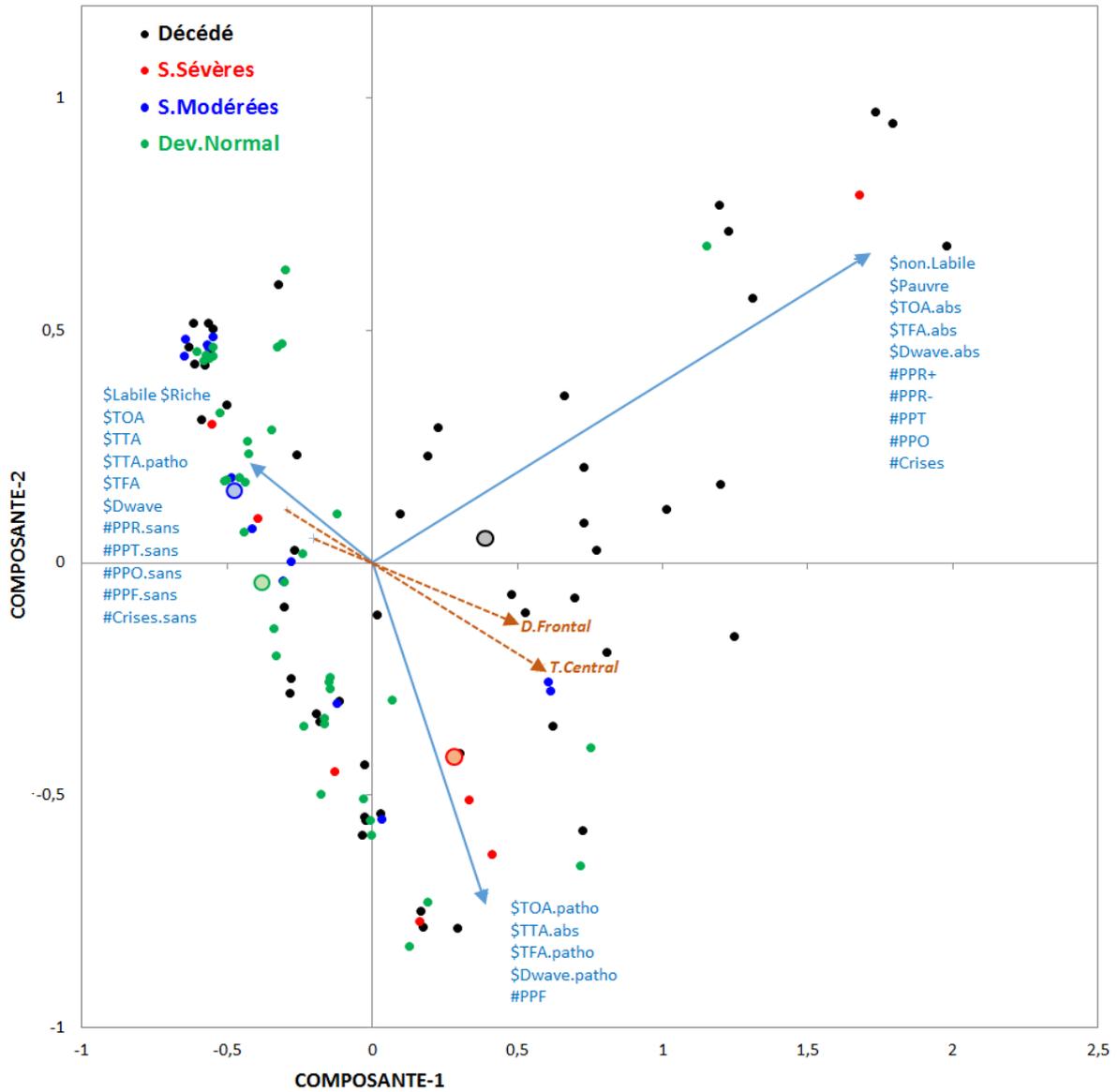


Figure 12 : Représentation de l'analyse en composante principale réalisée sur la population. Composantes 1 et 2 représentées. Variables du modèle : Labilité et richesse du tracé, figures physiologiques (\$), anomalies du tracé (#). Les flèches bleues pointent le barycentre des modalités de l'EEG. Barycentres des groupes indiqués par les cercles grisés. Variables quantitatives en médaillon.

Discussion

Le travail réalisé dans cette étude nous a permis de mettre en exergue que l'EEG précoce associé à des facteurs cliniques et morphologiques (ETF) présentait un caractère pronostique sur le devenir immédiat, tel que le décès, ainsi que sur le développement des grands prématurés à l'âge de 2 ans, comme il l'avait déjà été suggéré dans la littérature [43,52,65].

Dans l'analyse multivariée réalisée, plusieurs facteurs ressortent de façon significative, à tous paramètres égaux, du pronostic neuropsychomoteur à 2 ans. C'est le cas de l'âge gestationnel, où un petit âge gestationnel est corrélé à un plus grand risque de séquelles neurologiques, et le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) qui est corrélé à des séquelles importantes lorsque celui-ci est bas. Il ressort également l'ETF où les grades d'hémorragie intra-ventriculaire sont associés de façon significative au devenir neurodéveloppemental. Enfin, l'EEG, enregistré dès les premiers jours, est fortement corrélé au devenir des nouveau-nés prématurés, en particulier en cas de tracé altéré de façon très sévère.

Grâce à notre modèle multivariée, nous sommes capables de prédire le devenir favorable *versus* défavorable avec une efficacité de prédiction optimale de 78% (seuil à 1.75). Notre modèle permet également, en modifiant le seuil choisi, d'augmenter la sensibilité au détriment de la spécificité et inversement. Ainsi, en augmentant le seuil, on augmente la spécificité à prédire le décès, ce qui est intéressant pour la prise en charge précoce de nos nouveau-nés, notamment lorsque la question d'une limitation active des thérapeutiques est posée.

Cette étude nous montre que l'analyse de l'ensemble des caractéristiques de l'EEG est utile pour prédire le devenir. Ainsi, un EEG dans lequel aucun critère physiologique pour l'âge n'est retrouvé, et des figures pathologiques y sont surajoutées, est hautement prédictif du décès précoce. A l'inverse, un tracé comportant l'ensemble des caractéristiques attendues est plutôt associé à une évolution favorable. L'analyse multivariée démontre enfin l'existence d'un *continuum* entre présence, qualité des grapho-éléments et séquelles neurologiques. Ainsi, aux générateurs anormaux sont associés des séquelles plus sévères. Nos résultats sont en

accord avec les données de la littérature, notamment une étude récente publiée en 2021 par Lloyd et al. [59]. Ainsi les nouveau-nés prématurés aux EEG normaux ont habituellement un développement neuropsychomoteur normal par la suite ou avec quelques séquelles mineures. *A contrario*, ceux avec des EEG très nettement anormaux (tracé de fond paroxystique ou plat, PPR, asynchronie, crises, anomalies du tracé de fond...) présentaient des séquelles neurologiques importantes ou décédaient [61]. L'EEG étudié dans notre étude n'était cependant que le premier EEG. Et même s'il a déjà été démontré dans une méta-analyse que l'EEG des sept premiers jours était un marqueur potentiel de prédiction du devenir psychomoteur [41,66–68], nous savons que le suivi et la dynamique de réalisation des EEG en postnatal est très importante. Une étude prospective a démontré que la réalisation de plusieurs EEG, à J0-J3 de vie et à 35 SA, reflétaient avec une très bonne sensibilité et spécificité, respectivement à 100% et 83%, du devenir neurologique des enfants [59]. L'idéal afin d'avoir le recul nécessaire à l'étude et l'évolution de ces tracés, serait de pouvoir enregistrer le plus précocement possible les nouveau-nés prématurés et de les suivre tout au long de la maturation avec plusieurs EEG [40,41,53,66–69].

L'ETF ressortait également significativement corrélée aux risques de séquelles neurologiques. Cet examen reste un élément de suivi et de diagnostic très important en néonatalogie. L'ETF apporte des arguments structurels complémentaires des informations fonctionnelles de l'EEG. La considération de l'ensemble des données structuro-fonctionnelles permet une évaluation neurologique complète permettant d'adapter au mieux nos prises en charge.

De façon attendue, **l'âge gestationnel** ressort lui aussi significatif du pronostic du développement neuropsychomoteur. Ainsi, un âge gestationnel petit est associé à des séquelles plus importantes, avec un risque de décès augmenté. Selon EPIPAGE 2, la survie atteint 99% à 32-34 SA, 94% à 27-31 SA, 60% à 25 SA et moins de 1% avant 24 SA. Il en est de même pour toutes complications néonatales confondues, où les taux de survie sans pathologie néonatale grave sont à 12% pour les 24 SA, 30% à 25 SA, 81% chez les 27-31 SA et 97% pour les 32-34 SA. Ces résultats peuvent susciter quelques interrogations quant à la réanimation néonatale effectuée sur des prématurés de petits termes, mais il est à rappeler également que l'âge gestationnel à lui seul ne suffit pas à déterminer le pronostic de ces enfants.

Les **comorbidités** ne ressortaient pas significatives du devenir dans notre étude, à l'instar de d'autres études menées sur l'EEG [59]. Ces résultats peuvent cependant être

discutés compte tenu des données de la littérature. Bien que nous ayons pris un panel de comorbidités assez large en essayant d'englober les difficultés les plus fréquemment rencontrées par les prématurés, il est possible que le recueil de ces données n'ait pas été fait de façon assez optimale. Certaines données pouvaient manquer à notre analyse, comme c'est le cas par exemple du canal artériel qui n'a pas été étudié. Il a cependant été pris en compte de façon indirecte, par les troubles hémodynamiques qu'il pouvait engendrer. Aussi, lors du recueil des ECUN, il n'a pas été fait de distinction entre les différents stades d'entéocolites, ainsi qu'entre les traitements médicaux ou chirurgicaux, ceci peut expliquer l'absence du caractère significatif de ces comorbidités. La classification de Bell modifiée aurait pu être utilisée de manière plus fine afin de préciser le grade de sévérité de l'ECUN et d'adapter nos analyses [70,71]. Nous pouvons également souligner le fait que nous ne nous intéressions qu'aux éléments pronostiques précoces, c'est pour cela que seules les comorbidités des premiers jours ont été considérées. Ceci peut expliquer nos résultats en négligeant l'impact des complications plus tardives sur le devenir des nouveau-nés.

Le **petit poids pour l'âge gestationnel** ressort également pronostique pour le devenir psychomoteur à 2 ans. La prise en compte du PAG paraît plus pertinente que le poids de naissance lui-même qui est très corrélé à l'âge gestationnel. Dans la littérature, il a été rapporté que la morbi-mortalité était plus élevée chez les nouveau-nés prématurés PAG que les nouveau-nés prématurés eutrophes. Ils présentent des risques postnataux précoces (hypothermie et hypoglycémie) et plus tardifs (spécialement de dysplasie broncho-pulmonaire, et notamment d'entéropathie favorisée par l'hypoxie fœtale chronique à l'origine d'une redistribution vasculaire favorisant la circulation cérébrale à la vascularisation mésentérique), ainsi que des risques d'hémorragies intraventriculaires de haut grade (HIV 4 notamment) plus élevés [72]. Les nouveau-nés prématurés PAG porteurs de cathéters veineux centraux présentent également un risque augmenté d'infection secondaire sur cathéter [73]. Le score neurodéveloppemental à 2 ans a été retrouvé plus faible chez ces enfants, avec des risques plus élevés de déficits cognitifs, de symptômes d'hyperactivité, d'inattention et de difficultés scolaires [74].

L'**APGAR** n'est également pas associé significativement au devenir neurodéveloppemental. Ceci peut être expliqué par le caractère peu fiable et peu reproductible de cette évaluation. L'APGAR reste un score difficile à coter, peu objectif et facilement variable d'un observateur à l'autre. Nous avons de plus beaucoup d'enfants chez lesquels les valeurs du score d'Apgar n'étaient pas connues.

Les complications observées chez le nouveau-né prématuré sont multiples et constituent autant de facteurs de risque potentiels d'un développement psychomoteur non optimal. Parmi ces facteurs, la température des nouveau-nés prématurés en salle de naissance ou à l'arrivée en réanimation néonatale, aurait pu être intégrée dans notre modèle, l'hypothermie étant un facteur de risque de morbi-mortalité néonatale importante décrit dans plusieurs études [75,76].

L'un des points forts de notre travail réside dans l'effectif de notre cohorte, qui en constitue l'une des plus grandes étudiées. Ce travail a été réalisé au sein d'un seul établissement, les pratiques cliniques étaient donc relativement similaires tout au long de la période d'inclusion permettant de limiter les biais liés aux prises en charge. Le suivi de périnatalité réalisé auprès de ces enfants était standardisé permettant d'obtenir un score homogène entre les différents acteurs de l'évaluation. Ce suivi est important à poursuivre, il permet de rapprocher des nouveau-nés vulnérables et les orienter rapidement vers une prise en charge multidisciplinaire si nécessaire. L'élément limitant cependant de notre cohorte réside dans le nombre restreint d'enfants présentant des séquelles majeures. L'élargissement prospectif de la cohorte pourrait permettre de préciser la valeur pronostique de l'EEG dans ces situations sévères.

Dans ce travail, nous avons volontairement réalisé une analyse globale du tracé, sans considérer individuellement la valeur pronostique de chacun des grapho-éléments. Cette démarche était justifiée par la nécessité d'évaluer avec l'EEG la fonction cérébrale dans sa globalité. Néanmoins, une analyse plus fine de chacune des figures, notamment les figures pathologiques, pourraient être utiles, puisque nous savons par exemple que les PPR sont associées à des lésions de la substance blanche ou des HIV et donc pronostiques de séquelles neurologiques. Ce travail fait l'objet du travail de thèse du deuxième binôme qui permettra d'étudier plus finement les corrélations entre les anomalies fonctionnelles et les lésions identifiées à l'ETF [64]. Ce travail permettra également d'étudier la signification et la valeur pronostique de figures peu ou non décrites dans la littérature.

Enfin, les interprétations des EEG inclus dans l'étude émanent d'un unique binôme de neurophysiologiste. Nous avons à l'origine souhaité étudier la concordance inter-observateur entre plusieurs observateurs (binômes apprenants vs experts). Par manque de temps et en raison de la crise sanitaire, la phase d'apprentissage n'a pas pu se dérouler dans de bonnes conditions ce qui a été à l'origine d'une variabilité inter-observateur importante. Ceci

témoigne néanmoins de l'importance d'un bon entraînement à la lecture de l'EEG, avec un effet apprentissage au niveau des tracés et témoigne également du caractère potentiellement subjectif des interprétations. Le recours à des outils automatiques permettant à la fois la caractérisation puis la détection des figures physiologiques ou pathologiques pourraient aider le neurophysiologiste dans l'interprétation difficile de ces tracés.

Conclusion

Cette étude a été réalisée dans le but d'affiner le caractère pronostique de l'électro-encéphalogramme précoce chez les nouveau-nés grands prématurés quant à leur développement neuropsychomoteur à l'âge de 2 ans.

Cette étude réalisée chez une population de 110 nouveau-nés prématurés nés entre 23 et 30 SA, nous a permis de confirmer cette hypothèse en se basant sur une analyse globale mais néanmoins fine de l'ensemble du tracé électro-encéphalographique. Nos analyses ont pu mettre en évidence le caractère pronostique de l'EEG, mais également d'autres variables associées telles que l'âge gestationnel, la notion de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) et l'ETF.

L'analyse du tracé et de ses grapho-éléments a permis de mettre en avant un *continuum* entre la qualité de l'EEG, ses anomalies et son caractère pronostique dans le neurodéveloppement à l'âge de 2 ans.

Notre travail s'intègre dans une prise en charge globale des nouveau-nés en y associant l'ensemble des données cliniques, biologiques, structurelles et électro-physiologiques. Le suivi de la maturation cérébrale grâce à la surveillance EEG régulière devrait permettre d'améliorer l'évaluation de la qualité de la fonction cérébrale durant la période néonatale. Cette évaluation est essentielle lors de la discussion de limitation des thérapeutiques actives mais devrait également permettre la mise en place d'une prise en charge précoce multidisciplinaire permettant d'améliorer le pronostic de ces enfants à moyen et long terme.

Bibliographie

1. Christian Dageville. Le début de la vie d'un grand prématuré. Erès. 2007. (1001 bébés).
2. INSERM. Prématurité : Ces bébés qui arrivent trop tôt. [Internet]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/prematurite/>
3. INSERM, DREES. Enquête nationale périnatale. Rapport 2016. Les naissances et les établissements. Situation et évolution depuis 2010. 2017 oct.
4. Lacroze V. Prématurité : définitions, épidémiologie, étiopathogénie, organisation des soins. EMC - Pédiatrie - Mal Infect. janv 2011;6(4):1-8.
5. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. janv 2008;371(9606):75-84.
6. Khashan AS, Baker PN, Kenny LC. Preterm birth and reduced birthweight in first and second teenage pregnancies: a register-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. déc 2010;10(1):36.
7. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AH, et al. The Preterm Prediction study: Association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. mars 2005;192(3):882-6.
8. Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. déc 2017;46(10):701-13.
9. Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, Hickey CA, Hoffman HJ, Klerman LV, et al. Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol*. nov 1996;175(5):1317-24.
10. Torchin H, Ancel P-Y. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2016;45(10):1213-30.
11. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved Survival Rates With Increased Neurodevelopmental Disability for Extremely Low Birth Weight Infants in the 1990s. *PEDIATRICS*. 1 avr 2005;115(4):997-1003.
12. Levels and Trends in Child Mortality. Report 2018. Estimates developed by the United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation. [Internet]. {En ligne}; Disponible sur: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/mortality/child-mortality-report-2018.asp>
13. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*. déc 2016;388(10063):3027-35.
14. Grosse C, Simeoni U. Pathologie neurologique liée à la prématurité. EMC - Pédiatrie - Mal Infect. juill 2012;7(3):1-7.
15. Serenius F, Källén K, Blennow M, Ewald U, Fellman V, Holmström G, et al. Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants at 2.5 Years After Active Perinatal Care in Sweden. *JAMA*. 1 mai 2013;309(17):1810.
16. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 4 déc 2012;345(dec04 3):e7976-e7976.
17. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al.

- Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ*. 5 déc 2012;345(dec04 3):e7961-e7961.
18. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 16 août 2017;j3448.
 19. Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S, Arnaud C, Benhammou V, Cambonie G, et al. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 28 avr 2021;n741.
 20. Bryselbout R. Facteurs de risque de surdité neurosensorielle unilatérale ou bilatérale chez les grands et très grands prématurés. 2021.
 21. Tich SNT, d'Allest AM, Villepin AT de, de Belliscize J, Walls-Esquivel E, Salefranque F, et al. Pathological features of neonatal EEG in preterm babies born before 30 weeks of gestation age. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. oct 2007;37(5):325-70.
 22. Larroque B, Delobel M, Arnaud C, Marchand L. Devenir à 5 et 8 ans des enfants grands prématurés dans l'étude Épipage : développement cognitif, troubles du comportement et scolarisation. *Arch Pédiatrie*. juin 2008;15(5):589-91.
 23. Scher MS, Steppe DA, Banks DL. Prediction of lower developmental performances of healthy neonates by neonatal EEG-sleep measures. *Pediatr Neurol*. févr 1996;14(2):137-44.
 24. Harrington DJ, Redman CW, Moulden M, Greenwood CE. The long-term outcome in surviving infants with Apgar zero at 10 minutes: a systematic review of the literature and hospital-based cohort. *Am J Obstet Gynecol*. mai 2007;196(5):463.e1-463.e5.
 25. Zaigham M, Källén K, Olofsson P. Gestational age-related reference values for Apgar score and umbilical cord arterial and venous pH in preterm and term newborns. *Acta Obstet Gynecol Scand*. déc 2019;98(12):1618-23.
 26. Deforge H, Andre M, Hascoet J-M, Fresson J, Toniolo A-M. Conséquences de la grande prématurité dans le domaine visuo-spatial, à l'âge de cinq ans. *Arch Pédiatrie*. mars 2009;16(3):227-34.
 27. Wallois F, Routier L, Bourel-Ponchel E. Impact of prematurity on neurodevelopment. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 17 août 2021]. p. 341-75. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444641502000265>
 28. Laurent G, Barbot F de. Naître prématurément. Toulouse: Érès éditions; 2015.
 29. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 8 sept 2015;314(10):1039.
 30. Morville, P. Persistance du canal artériel chez l'enfant prématuré. In: *Pédiatrie - Maladies infectieuses*. Copyright © 2017 Elsevier Masson SAS. 2017.
 31. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Pierrat V, Marret S, Matis J, et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study: Predictors of CP in Very Preterm Infants. *Dev Med Child Neurol*. juin 2010;52(6):e119-25.
 32. McCrea HJ, Ment LR. The Diagnosis, Management, and Postnatal Prevention of Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol*. déc 2008;35(4):777-92.
 33. MI Leven/ FA Chervenak. *Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery*. Churchill Livingstone Elsevier.
 34. Lamblin MD, André M, Challamel MJ, Curzi-Dascalova L, d'Allest AM, De Giovanni E, et al. Électroencéphalographie du nouveau-né prématuré et à terme. Aspects maturatifs et glossaire. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. avr 1999;29(2):123-219.
 35. Malfilâtre G, Mony L, Hasaerts D, Vignolo-Diard P, Lamblin M-D, Bourel-Ponchel E. Technical recommendations and interpretation guidelines for electroencephalography for premature and full-term newborns. *Neurophysiol Clin*. janv 2021;51(1):35-60.

36. Routier L, Mahmoudzadeh M, Panzani M, Azizollahi H, Goudjil S, Kongolo G, et al. Plasticity of neonatal neuronal networks in very premature infants: Source localization of temporal theta activity, the first endogenous neural biomarker, in temporoparietal areas: Networks Plasticity in Very Premature Infants. *Hum Brain Mapp.* mai 2017;38(5):2345-58.
37. Wallois F, Routier L, Heberlé C, Mahmoudzadeh M, Bourel-Ponchel E, Moghimi S. Back to basics: the neuronal substrates and mechanisms that underlie the electroencephalogram in premature neonates. *Neurophysiol Clin.* janv 2021;51(1):5-33.
38. Vecchierini M-F, André M, d'Allest AM. Normal EEG of premature infants born between 24 and 30 weeks gestational age: Terminology, definitions and maturation aspects. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* oct 2007;37(5):311-23.
39. André M, Lamblin M-D, d'Allest AM, Curzi-Dascalova L, Moussalli-Salefranque F, Nguyen The Tich S, et al. Electroencephalography in premature and full-term infants. Developmental features and glossary. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* mai 2010;40(2):59-124.
40. Hayashi-Kurahashi N, Kidokoro H, Kubota T, Maruyama K, Kato Y, Kato T, et al. EEG for Predicting Early Neurodevelopment in Preterm Infants: An Observational Cohort Study. *PEDIATRICS.* 1 oct 2012;130(4):e891-7.
41. Fogtman EP, Plomgaard AM, Greisen G, Glud C. Prognostic Accuracy of Electroencephalograms in Preterm Infants: A Systematic Review. *Pediatrics.* févr 2017;139(2):e20161951.
42. Klebermass K, Olischar M, Waldhoer T, Fuiko R, Pollak A, Weninger M. Amplitude-Integrated EEG Pattern Predicts Further Outcome in Preterm Infants. *Pediatr Res.* juill 2011;70(1):102-8.
43. Kong AHT, Lai MM, Finnigan S, Ware RS, Boyd RN, Colditz PB. Background EEG features and prediction of cognitive outcomes in very preterm infants: A systematic review. *Early Hum Dev.* déc 2018;127:74-84.
44. Périvier M, Rozé J-C, Gascoin G, Hanf M, Branger B, Rouger V, et al. Neonatal EEG and neurodevelopmental outcome in preterm infants born before 32 weeks. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* mai 2016;101(3):F253-9.
45. Vecchierini M-F, André M, d'Allest AM. Normal EEG of premature infants born between 24 and 30 weeks gestational age: Terminology, definitions and maturation aspects. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* oct 2007;37(5):311-23.
46. Hughes J, Fino J, Gagnon L. Periods of Activity and Quiescence in the Premature EEG. *Neuropediatrics.* mai 1983;14(02):66-72.
47. Anderson CM, Torres F, Faoro A. The EEG of the early premature. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* févr 1985;60(2):95-105.
48. Benda GI, Engel RCH, Zhang Y. Prolonged inactive phases during the discontinuous pattern of prematurity in the electroencephalogram of very-low-birthweight infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* mars 1989;72(3):189-97.
49. Hahn JS, Monyer H, Tharp BR. Interburst interval measurements in the EEGs of premature infants with normal neurological outcome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* nov 1989;73(5):410-8.
50. Selton D, Andre M, Hascoët JM. Normal EEG in very premature infants: reference criteria. *Clin Neurophysiol.* déc 2000;111(12):2116-24.
51. Mony, S. Bourel-Ponchel, E. Wallois, F. Évaluation d'une méthode de détection automatique des bouffées d'activités sur l'EEG chez l'enfant prématuré. GRAMFC, Inserm, UMRS 1105; 2018.
52. Cioni G, Biagioni E, Bartalena L, Boldrini A. PREDICTIVE VALUE OF THE EEG IN PRETERM INFANTS: A STUDY ON NEONATES WITH PERIVENTRICULAR ECHODENSITIES. *J Perinat Med.* janv 1994;22(s1):97-101.

53. 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 Ed.* mars 2012;97(2):F106-9.
54. Wikström S, Ley D, Hansen-Pupp I, Rosén I, Hellström-Westas L. Early amplitude-integrated EEG correlates with cord TNF- α and brain injury in very preterm infants. *Acta Paediatr.* juill 2008;97(7):915-9.
55. Biagioni E, Frisone MF, Laroche S, Kapetanakis BA, Ricci D, Adeyi-Obe M, et al. Maturation of cerebral electrical activity and development of cortical folding in young very preterm infants. *Clin Neurophysiol.* janv 2007;118(1):53-9.
56. Watanabe K, Hayakawa F, Okumura A. Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain Dev.* sept 1999;21(6):361-72.
57. Castro Conde JR, Martínez ED, Campo CG, Pérez AM, Mclean ML. Positive temporal sharp waves in preterm infants with and without brain ultrasound lesions. *Clin Neurophysiol.* nov 2004;115(11):2479-88.
58. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K. Positive Rolandic Sharp Waves in Preterm Infants with Periventricular Leukomalacia: Their Relation to Background Electroencephalographic Abnormalities. *Neuropediatrics.* déc 1999;30(06):278-82.
59. Lloyd RO, O'Toole JM, Livingstone V, Filan PM, Boylan GB. Can EEG accurately predict 2-year neurodevelopmental outcome for preterm infants? *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* sept 2021;106(5):535-41.
60. Marret S, Parain D, Jeannot E, Eurin D, Fessard C. Positive rolandic sharp waves in the EEG of the premature newborn: a five year prospective study. *Arch Dis Child.* 1 juill 1992;67(7):948-51.
61. Tharp BR, Cukier F, Monod N. The prognostic value of the electroencephalogram in premature infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* mars 1981;51(3):219-36.
62. Committee on Fetus and Newborn. Age Terminology During the Perinatal Period. *PEDIATRICS.* 1 nov 2004;114(5):1362-4.
63. Jarreau P-H, Baud O, Casper C, Mitanchez D, Picaud J-C, Storme L. Réanimation et soins intensifs en Néonatalogie. Elsevier-Masson. 2016.
64. Graïc S, Routier L. Figures anormales de l'électroencéphalogramme précoce des nouveau-nés grands prématurés: nouveautés et relations avec le devenir neurodéveloppemental à 2 ans. *CHU Amiens Picardie*; 2021.
65. Biagioni E, Bartalena L, Boldrini A, Cioni G, Giancola S, Ipata AE. Background EEG activity in preterm infants: correlation of outcome with selected maturational features. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* sept 1994;91(3):154-62.
66. Wikström S, Pupp IH, Rosén I, Norman E, Fellman V, Ley D, et al. Early single-channel aEEG/EEG predicts outcome in very preterm infants. *Acta Paediatr.* juill 2012;101(7):719-26.
67. Maruyama K, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K. Prognostic Value of EEG Depression in Preterm Infants for Later Development of Cerebral Palsy. *Neuropediatrics.* juin 2002;33(3):133-7.
68. West CR, Harding JE, Williams CE, Nolan M, Battin MR. Cot-side electroencephalography for outcome prediction in preterm infants: observational study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 1 mars 2011;96(2):F108-13.
69. Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen N. Cerebral Function Monitoring During the First Week of Life in Extremely Small Low Birthweight (ESLBW) Infants. *Neuropediatrics.* févr 1991;22(01):27-32.
70. Stoll BJ. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. *JAMA.* 17 nov 2004;292(19):2357.
71. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, et al.

Impact of Sepsis on Neurodevelopmental Outcome in a Swiss National Cohort of Extremely Premature Infants. *PEDIATRICS*. 1 août 2011;128(2):e348-57.

72. Flamant C, Gascoin G. Devenir précoce et prise en charge néonatale du nouveau-né petit pour l'âge gestationnel. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2013;42(8):985-95.

73. Lecoq L, L'hériteau F, Blanchard H, Nkoumazok B, Astagneau P, Aujard Y, et al. Le petit poids pour l'âge gestationnel augmente le risque d'infection néonatale tardive chez les grands prématurés. *Médecine Mal Infect*. juin 2019;49(4):S105.

74. Gascoin G, Flamant C. Conséquences à long terme des enfants nés dans un contexte de retard de croissance intra-utérin et/ou petits pour l'âge gestationnel. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2013;42(8):911-20.

75. Degorre C, Décima P, Dégrugilliers L, Ghyselen L, Bach V, Libert J, et al. A mean body temperature of 37°C for incubated preterm infants is associated with lower energy costs in the first 11 days of life. *Acta Paediatr*. juin 2015;104(6):581-8.

76. Lahana A, Delanaud S, Erhani R, Glusko-Charlet A, Durand E, Haraux E, et al. Warming the premature infant in the delivery room: Quantification of the risk of hyperthermia. *Med Eng Phys*. sept 2018;59:70-4.

77. Bourel-Ponchel E, Gueden S, Hasaerts D, Héberlé C, Malfilâtre G, Mony L, et al. Normal EEG during the neonatal period: maturational aspects from premature to full-term newborns. *Neurophysiol Clin*. janv 2021;51(1):61-88.

Annexes

Annexe 1 : Classification de Belle modifiée, diagnostic des Entérocolites-ulcéronécrosantes

	Stades	Clinique et biologie	Radio
ECUN suspectée	I A	Instabilité thermique, apnées, bradycardie, distension modérée, résidus gastriques, vomissements bilieux, sang occulte dans les selles	Dilatation modérée, iléus
	I B	Idem IA + selles sanglantes	Idem IA
ECUN avérée	II A	Idem IB + abdomen tendu et douloureux	Pneumatose intestinale
	II B	Idem II A + placard abdominal, acidose métabolique, thrombocytopénie	Idem II A + aéroportie
ECUN sévère	III A	Idem II B + hypotension, bradycardie, apnées, défense abdominale, acidose respiratoire et métabolique, neutropénie, CVD	Idem II B + ascite
	III B	Idem III A	Pneumopéritoine

Annexe 2 : Résultats de l'Étude EPIPAGE 2 sur le devenir psychomoteur des grands prématurés à l'âge de 5 ans en Picardie.

	Nés dans la région			Total EPIPAGE2
	n/N observés	% observés	% redressés imputés	% redressés imputés
Prise en charge,				
Consommation de soins à 5 ½ ans				
Intervention complexe *	20/63	25.5 (13.5-41.0)	28.3 (13.7-43.0)	29.0 (26.0-32.0)
<small>* Au moins 2 consultations avec un psychologue, psychiatre, orthophoniste, orthoptiste, psychomotricien, kinésithérapeute ou prise en charge dans un centre spécialisé durant les 12 derniers mois</small>				
Demande MDPH	8/65	7.2 (2.2-16.8)	8.1 (0.8-15.4)	11.5 (9.5-13.5)
Ecole spécialisée ou aide à l'école	5/62	5.5 (1.1-15.7)	9.7 (0.2-19.2)	10.1 (7.2-13.0)
<small>*Etablissement spécialisé, classe spéciale ou aide à l'école par professionnel/auxiliaire de vie scolaire .</small>				

Annexe 3 : Lien AUDIPOG, courbes de morphométrie néonatale : www.audipog.net/

Annexe 4 : Tableau récapitulatif des différents critères recueillis lors de l'analyse du tracé de fond.

	Labilité/ organisation temporelle	Richesse des activités			Générateurs					
		Périodes quiescentes	Périodes actives	Conclusion	TOA-SW	TTA-SW	TFA-SW	slow delta waves		
24- 26 SA	Présent	QP < 35 sec (maximum 2 périodes discontinuités >)	Périodes actives>10s	Normal si les 2 critères remplis	Bouffées d'ondes rapides 4-7 Hz en coalescence avec une onde lente biphasique occipitale de 100-400 µV	Bouffées d'ondes rapides 4-7 Hz en coalescence avec une onde lente biphasique temporale de 100-600 µV	Bouffées d'ondes rapides 4-7 Hz en coalescence avec une onde lente biphasique frontale de 100-500 µV	Mono ou Biphasique slow waves (0.5-1 Hz), Smooth or surmontées de rythmes rapides (5-25 Hz), Occipital+++: 100-600, Temporal++: 100-500, Frontal/central+: <400, >1/page ET en séquence		
27- 28 SA	Présente, cycle AS/QS	QP < 35 sec (maximum 2 périodes discontinuités >)	Périodes actives>10s		Bouffées d'ondes rapides 4-7 Hz en coalescence avec une onde lente biphasique occipitale de 100-400 µV	Bouffées d'ondes thêta (4-7 Hz) en coalescence avec une onde lente biphasique temporale, de 100-300 µV, > 1/min				
29- 30 SA	Cycle AS/QS	QP < 20 sec (maximum 2 périodes discontinuités >)	Périodes actives> 20sec							

Annexe 5 : Échelle de Denver répertoriés chez les nouveau-nés prématurés survivants de notre cohorte.

Développement/sé quelles	Devenir moteur	Devenir social	Langage	Motricité fine	Autistique	Devenir global
Normal, sans séquelles ou séquelles mineures	35(59,3%)	41(69,5%)	24(40,6%)	37 (62,8%)	42 (71,2%)	39(66,1%)
Anormal avec séquelles modérées	15(25,4%)	14(23,7%)	25(42,4%)	11 (18,6%)	12 (20,3%)	13 (22%)
Anormal avec séquelles sévères	9 (15,3%)	4 (6,8%)	10 (17%)	11 (18,6%)	5 (8,5%)	7 (11,9%)

Annexe 6 : Aspect du tracé EEG, tracé de fond et grapho-éléments physiologiques selon le stade de maturation - *M.D Lamblin, Electroencéphalographie du nouveau-né prématuré et à terme. Aspects maturatifs et glossaire, 2010 [39] et Bourel-Ponchel et al. Normal EEG during the neonatal period: maturational aspects from premature to full-term newborn [77]*

24-25 semaines

Alternance des périodes d'activité et de repos

Variation d'activité souvent associée au comportement

Activité de base :

Activité de fond très discontinue, labile.

Séquences d'amplitudes de plus de 50 μ V, d'environ 20-25 sec

Grapho-éléments :

Mono ou biphasiques Delta Brush, plus présentes que les rythmes thêta ou alpha.

Haute amplitude > 300 μ V et fréquence basse (0,3-1 Hz).

Figures thêtas d'amplitude variable, souvent au sein de bouffées de vagues de delta brush, amplitude autour de 200 μ V

Organisation spatio-temporelle :

TTA arrivent en courte séquence, plus souvent unilatéral.

TTOccipitales et Centrales bilatérales et synchrones ou unilatérales, lent ou superposé de rythmes rapides.

Fréquence entre 5-9 Hz.

TTFrontales sont moins nombreux. Isolés, amplitudes similaires aux activités occipitales et temporales.

Courtes bouffées de hautes amplitudes, synchrones.

Réactivité provoquée :

Pas de réactivité visible lors des stimulations tactiles, mais réactions aux stimulations douloureuses. Aperçu d'artefacts musculaires.

26-27 semaines :

Alternance de périodes avec des mouvements oculaires, périodes moins discontinues et de haute amplitude, et périodes sans mouvements oculaires associés, discontinues et amplitude basse.

Activité de base :

Tracé de fond discontinu, labilité présente. Allongement des périodes de bouffées d'activités.

Périodes brèves de tracé continu. Bouffées d'amplitude > 50 μ V, durée d'environ 80 sec, plus longues.

Grapho-éléments :

Éléments delta biphasiques de haute amplitude, parfois > 300 μ V, de fréquence très basse (0,3 à 1 Hz),

souvent d'aspect lisse.

Rythmes thêta amples, en salves, > 200 μ V

Organisation spatio-temporelle :

Delta Brush prédominants dans les régions centrales, moins diffusés, amplitude haute, synchrones.

TTA diffus

Réactivité provoquée :

Réactivité tactile tout juste visible, mais réactif à la stimulation douloureuse. Aperçu d'artefacts musculaires.

28-29 semaines d'âge gestationnel

Organisation des états de vigilance :

Sommeil Agité avec Mouvements Oculaires rapides

Sommeil Calme

Veille

Veille agitée

Activité de base :

Tracé discontinu, labile.

Périodes de continuité plus longues et plus nombreuses, plus souvent observés en sommeil agité.

Grapho-éléments :

Éléments delta de haute amplitude (parfois 30-300 μ V), souvent monophasiques, avec une fréquence de 0.3 à 1 Hz

Rythmes thêtas isolés plus nombreux, d'amplitude variable.

Présence de quelques ondes lentes surchargées de rythme rapide ou de rythmes thêtas.

Organisation spatio-temporelle :

Ondes lentes Delta moins diffusés, prédominance postérieure dans le Sommeil Agité et le Sommeil Calme

Thêtas localisés, surtout régions antérieures et temporales, ou en bouffées diffusés et amples dans le SA et le SC

30 Semaines d'âge gestationnel

États de vigilance :

SA ou sommeil actif : tracé continu ou demi-discontinu

SC : tracé discontinu ; bouffées de plus de 3 sec, périodes d'hypoactivités < 20 sec

Veille agitée : souvent artéfactée

Grapho-éléments :

Ondes lentes (0,5 à 1,5 Hz), d'amplitude de 100 à 200 μ V surchargées de rythme rapides Activité thêta de 4 à 6 Hz, d'amplitude > 25 μ V

Organisation spatio-temporelle :

Ondes delta prédominantes en occipital ou en occipitotemporal, le plus souvent synchrones, plus abondantes en SA

Thêta temporel prédominant en SC

Annexe 7 : Échelle de Denver Modifiée :

Évaluation de la motricité globale à 24 mois :

Score	2	1	0
Marche à reculons	Changement de direction lors de la marche	Pas de « clignotants »	Chutes fréquentes dans les changements de directions
Monte escaliers	Monte et descend les escaliers	Pas de « clignotants »	Ne cherche pas à monter / descendre l'escalier - Ne parvient pas à monter ou descendre les escaliers d'aucune façon
Marche autonome, fluide avec déroulement correct du pas	Marche autonome, fluide avec déroulement correct du pas	Base de sustentation élargie	Marche non autonome Inégalité de longueur du pas Chutes fréquentes Marche atypique
Shoote ballon	Tape dans le ballon avec le pied	Pas de « clignotants »	Pas de point avis à demander

Évaluation de la motricité fine :

Score	2	1	0
Sort la pastille de la bouteille (spontanée)	Enfilage d'anneaux sur un support	Pas de « clignotants »	Impossibilité de pronosupination - Dismétrie
Ligne verticale (dans les 30%)	Peut reproduire un trait - Utilisation d'un crayon pour gribouiller - Émergence de forme circulaire ou de trait	Pas de « clignotants »	Préhension palmaire droite/ gauche - Désintérêt pour la trace
Tour de quatre cubes	Construction d'une tour de 4 cubes	Pas de « clignotants »	Difficulté d'organisation motrice - Ne fait que jeter les cubes ou désintérêt

Évaluation du langage :

Score	2	1	0
Montre partie du corps	Désigne 8 parties du corps	Pas de « clignotants »	Ne comprend pas ce qu'on attend de lui
Associe deux mots	Associe 2 mots ou 1 mot et un geste	Pas de « clignotants »	Enfant qui jargonne uniquement - Écholalies
Nomme image	Désigne 2 images parmi 5	Pas de « clignotants »	Ne comprend pas ce qu'on attend de lui
Suit des ordres	Répond à un ordre double sans geste	Ne répond à l'ordre que s'il est accompagné d'un geste	Ne comprend pas ce qu'on attend de lui

Évaluation de la socialisation :

Score	2	1	0
Utilise cuillère proprement	De plus en plus autonome au repas	Pas de « clignotant »	Enfant passif
Enfile ses vêtements	Autonomie : participe au déshabillage	Pas de « clignotant »	Enfant passif
Lave et sèche ses mains	Autonomie : Participe à la toilette	Pas de « clignotant »	Enfant passif
Joue à plusieurs (chat...)	Apprécie la compagnie d'autres enfants	Pas de « clignotant »	Enfant en retrait permanent - Peu d'intérêt pour les autres

Évaluation du risque autistique :

Score	2	1	0
Pas dans DENVER (Risque autistique)	Repas : mâche, accepte toutes les textures, accepte de goûter les aliments nouveaux	Refuse de goûter les textures nouvelles	Ne se nourrit qu'au biberon Sélectivité alimentaire importante Avale en gobant Nécéssité de tout mouliner
Pas dans DENVER	Cherche à imiter ses pairs	Lave et sèche ses mains	Autonomie : Participe à la toilette

Pas dans DENVER	Existence de comportements sociaux	Joue à plusieurs (chat...)	Apprécie la compagnie d'autres enfants
Pas dans DENVER	S'identifie sur une photo	Pas de clignotant	Ne se reconnaît pas sur la photo
Pas dans DENVER	Joue à faire semblant	Pas de clignotant	Pas de jeu de faire semblant
Pas dans DENVER	Intérêt face à la nouveauté	Changement de repères difficiles	Jeux répétitifs stéréotypés - Rituels importants