



HAL
open science

Figures anormales de l'électroencéphalogramme précoce des nouveau-nés grands prématurés : nouveautés et relations avec le devenir neurodéveloppemental à 2 ans

Solène Graïc

► **To cite this version:**

Solène Graïc. Figures anormales de l'électroencéphalogramme précoce des nouveau-nés grands prématurés : nouveautés et relations avec le devenir neurodéveloppemental à 2 ans. *Pédiatrie*. 2021. dumas-03587669

HAL Id: dumas-03587669

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03587669v1>

Submitted on 28 Sep 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.

Année 2021

Thèse n° 2021 - 237

**« Figures anormales de l'électroencéphalogramme
précoce des nouveau-nés grands prématurés :
nouveau-tés et relations avec le devenir
neurodéveloppemental à 2 ans »**

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en médecine, spécialité pédiatrie

Soutenue par Madame Solène GRAÏC

Le 8 novembre 2021

Président du jury : Professeur Fabrice WALLOIS

Membres du jury : Professeur Pierre TOURNEUX

Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL

Docteur Cécile FONTAINE

Directrice de thèse : Docteur Laura LETURQUE-ROUTIER

A mon président du jury,

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 des Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux Pédiatrique
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques
Officier de l'Ordre National de la Légion d'Honneur

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ma thèse.

Merci également pour votre accueil toujours chaleureux et jovial lorsque j'ai pu me rendre dans votre service tout au long de mon internat.

Soyez assuré de mon respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Pédiatrie)
Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Merci également de votre encadrement et de vos conseils tout au long de mon internat (qui n'est pas fini).

Soyez assuré de mon respect et de ma reconnaissance.

Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier
Exploration fonctionnelle du système nerveux

Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

Tu as été de très bons conseils au cours de la création de celui-ci, merci d'avoir passé du temps avec Julie et moi pour faire de nous des expertes de la lecture de l'EEG.

Tu as également marqué ma formation par tes différents cours magistraux, notamment celui sur l'EEG du prématuré qui avait participé à mon envie de travailler sur le sujet.

Madame le Docteur Cécile Fontaine

Praticien hospitalier (pédiatrie)
Néonatalogie/maternité et CAMSP

Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

J'ai beaucoup aimé travailler avec toi en maternité et en néonatalogie. Tu sais toujours faire preuve d'écoute, d'empathie et de douceur. C'est très agréable de discuter avec toi, autour d'un café entre 2 sorties de maternité par exemple.

Au plaisir de pouvoir retravailler avec toi au CAMSP d'ici peu.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur LETURQUE-ROUTIER Laura

Praticien hospitalo-universitaire
Exploration fonctionnelle du système nerveux

Laura, je crois que je n'aurai jamais rêvé meilleure directrice de thèse que toi !

Merci de m'avoir fait confiance et d'avoir accepté de m'encadrer.

Je ne te remercierai jamais assez pour la qualité de l'enseignement dont tu as fait preuve tout le long de l'écriture de cette thèse. Tu as fait en sorte que j'en ressorte avec des connaissances supplémentaires, et je pense que c'est réussi !

Tu étais une des premières chefs à me découvrir en tant qu'interne de premier semestre, je garderai toujours un très bon souvenir de ce semestre notamment grâce à toi et à tout ce que tu m'as appris, ton humour et ta bonne humeur.

Sois assurée de toute l'admiration et l'affection que je te porte.

A mes parents...il y a beaucoup à dire ! Merci à tous les deux de m'avoir donné cette vocation de soignant. Merci pour votre soutien inconditionnel même dans les périodes les plus difficiles (le petit monstre du 2^e étage de la PACES s'excuse). Merci de m'avoir poussé à redoubler ma 6^e année pour faire le métier dont je rêve depuis toujours, sans vous je n'en serai sûrement pas là. Papoune je t'aime, tu es un exemple pour moi depuis toujours, j'espère que tu es fier de moi. Mamounette je t'aime, merci pour ton aide, ton soutien sans faille, j'espère aussi que tu es fière de ton « petit » poussin.

A mes plus fidèles amies,

Hana tu es là depuis le début, je suis tellement fière de ce qu'on est devenues, notre amitié résistera à tout j'en suis sûre.

Claire, même à l'autre bout du monde tu restes un pilier des plus solides dans ma vie.

Marine, merci pour ton amitié infaillible à laquelle je tiens tant.

Pauline, à cette deuxième D4 à laquelle je n'aurai pas survécu sans toi.

Fiorella, en seulement quelques années tu as su prendre une place déjà irremplaçable dans ma vie et dans mon cœur, et c'est loin d'être terminé.

Julie, ma binôme d'EEG, merci d'être la petite boule de joie que tu es.

A tous les copains de l'externat Eva, Jeanne, Thomas, Lucie, Eloi, Quentin, Erwan, Nicolas, Nicolas, et j'en oublie sûrement !

Aux co-internes sans qui je n'aurai pas survécu jusqu'ici, Samuel merci pour cette année pleine de rebondissement, Claire, Basile, Ines, Fanny, Lisa, Marie et tous les autres !

Aux co-internes qui sont devenues grandes, Camille S. merci de m'avoir si bien épaulé et fait rire pendant ce premier semestre, Camille L. également merci de ton soutien dans les moments difficiles et maintenant pour ton amitié.

Aux chefs qui ont marqué mon internat. Leslie, merci pour ta bienveillance, ton écoute à toute épreuve, tu as rendu mon internat plus doux. Anne, merci pour ton pompon de la pomponette et ta gentillesse, les petits poulets t'aiment ! Sandrine, aux souvenirs des gardes-karaokés, nos cœurs de rockeurs n'oublieront pas. Maya merci pour les soirées bonnes humeurs. Clémence et Marion, merci de m'avoir si bien accueillie, j'espère venir vous retrouver un jour. Mickaël pour les gardes Disney !

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales des services de Néonatalogie à Beauvais, des Soins Intensifs et Néonatalogie, Réanimation pédiatrique et Néonatale, Oncologie pédiatrique, Neurologie pédiatrique, HGEN pédiatrique pour tout ce que vous m'avez appris.

A ma famille, mamie, Charlène et Alexis, Gérard et Martine, Sabrina et Damien, Bleuenn et tous les autres.

A la famille « élargie », Dominique et Jean-Alain merci de m'avoir accueillie dans la famille, Sylvie bien sûr je ne pouvais pas ne pas te citer après tant d'années...

A Laurent Querne, merci pour votre aide précieuse pour les analyses statistiques de ce travail.

A Ciboulette et Polochon (oui je l'ai fait).

Et enfin Florian, mon Florian, merci d'être l'homme si bienveillant et aimant que tu es. A la petite famille que l'on forme déjà avec les susnommés, et à celle qu'on formera plus tard. Je t'aime si fort petite tête.

RESUME

Introduction : La prématurité est source de nombreux troubles neurodéveloppementaux. L'électroencéphalogramme (EEG) est un outil disponible permettant l'évaluation de la maturation fonctionnelle cérébrale. Les objectifs étaient de caractériser les figures pathologiques du premier EEG précoce de grands prématurés, d'étudier leurs relations avec les lésions cérébrales et la valeur prédictive de l'EEG sur le devenir neurodéveloppemental.

Matériel et méthodes : Cette étude rétrospective, monocentrique, portait sur le premier EEG d'enfants nés grands prématurés. Le neurodéveloppement à 2 ans était évalué par un score de Denver modifié. Des analyses univariées et une analyse factorielle multiple (AFM) ont été réalisées.

Résultats : 110 enfants étaient inclus avec un terme corrigé moyen de 27.6 semaines lors de l'EEG. 51 enfants étaient décédés en période néonatale, 72 avaient un développement normal. 30% présentaient des figures EEG pathologiques. L'Activité Négative Thêta Centrale (ANTC) était corrélée négativement au devenir neurodéveloppemental et à la présence/sévérité de lésions cérébrales sur l'échographie transfontanellaire (ETF) (respectivement $p=0.003$ et $p=0.004$). La dimension 1 de l'AFM, constituée des données EEG, ETF et cliniques, prédisait significativement le devenir neurodéveloppemental à 2 ans avec une efficacité de 76.4% ($p=10^{-7}$).

Discussion/Conclusion : De par sa valeur prédictive négative et son lien avec les lésions cérébrales, l'ANTC doit participer à l'évaluation multicritère de l'EEG du prématuré. L'EEG en participant significativement à la prédiction du devenir neurodéveloppemental reste un outil indispensable à la prise en charge de la prématurité.

Mots clés : Electroencéphalogramme, Neurodéveloppement, Prématurité, Prédiction, Activité Négative Thêta Centrale, Hémorragie Intraventriculaire.

ABSTRACT

Introduction: Prematurity causes many neurodevelopmental disorders. The electroencephalogram (EEG) is an available tool for the assessment of the functional cerebral maturation. The objectives were to characterize the pathological figures of the first EEG of very premature infant, to study their relationship with brain damage and to study the predictive value of EEG on neurodevelopmental outcome.

Material and methods: This retrospective, single-center study focused on the first EEG of very premature newborns. Neurodevelopmental outcome at 2 years was assessed by a modified Denver score. Univariate analysis and a Multiple Factor Analysis (MFA) were performed.

Results: 110 children were included with a mean corrected term of 27.6 weeks at the EEG. 51 children died in the neonatal period, 72 had a normal development. 30% presented pathological EEG figures. Negative Central Thêta activity (NCTA) was negatively correlated with neurodevelopmental outcome and the presence of brain damage on cranial ultrasound (respectively $p=0.003$ et $p=0.004$). The dimension 1 of MFA, consisting of EEG, cranial ultrasound and clinical data, predicted the neurodevelopmental outcome with an efficiency of 76.4%.

Discussion / Conclusion: Due to its negative predictive value and its link with severe brain damage, NCTA has to be included in the EEG assessment of premature infants. EEG, by significantly participating in the prediction of neurodevelopmental outcome, remains an essential tool in the management of prematurity.

Key words: Electroencephalogram, Neurodevelopment, Prematurity, Prediction, Negative Central Thêta Activity, Intraventricular Hemorrhage.

Table des matières

1. ABREVIATIONS	12
2. INTRODUCTION	13
3. MATERIEL ET METHODES	20
3.1 Population	20
3.2 Recueil des données épidémiologiques et morphologiques	20
3.3 Interprétation des données électroencéphalographiques	21
3.4 Evaluation du devenir neurodéveloppemental à 2 ans	29
3.5 Résultats préliminaires à cette étude	32
3.6 Analyses statistiques	33
4. RESULTATS	36
4.1 Caractéristiques cliniques de la population	36
4.2 Données morphologiques cérébrales	37
4.3 Figures pathologiques électroencéphalographiques	38
4.4 Devenir neurodéveloppemental à 2 ans	39
4.5 Relation entre les figures EEG anormales et les lésions cérébrales	41
4.6 Relations entre la présence de figures EEG anormales et le devenir neurodéveloppemental à 2 ans	42
4.6.1 <i>Analyses statistiques univariées</i>	42
4.6.2 <i>Analyse Factorielle Multiple</i>	45
5. DISCUSSION	51
5.1 L'activité Négative Thêta Centrale	52
5.2 L'activité delta frontale	52
5.3 Autres figures EEG pathologiques	53
5.4 Prédiction du devenir neurodéveloppemental	54
6. CONCLUSION	56
7. BIBLIOGRAPHIE	57
8. ANNEXE	63
8.1 Annexe 1	63
8.2 Annexe 2	63
8.3 Annexe 3	64
8.4 Annexe 4	65

1. ABREVIATIONS

ACP = Analyse des Correspondances Multiples

ADF = Activité Delta Frontale

AFM = Analyse Factorielle Multiple

ANTC = Activité Négative Thêta Centrale

EEG = électroencéphalographie

ETF = échographie transfontanellaire

FTA-SW = Activités Thêta Frontales en coalescence avec une onde lente

HIV = hémorragie intraventriculaire

LMPV = leucomalacie périventriculaire

PC = paralysie cérébrale

PPF = Pointe Positive Frontale

PPO = Pointe Positive Occipitale

PPR = Pointe Positive Rolandique

PPT = Pointe Positive Temporale

SA = semaines d'aménorrhée

TTA-SW = activité thêta temporale en coalescence avec une onde lente

2. INTRODUCTION

La prématurité, qui concerne 60 000 nouveaux nés par an en France, est définie comme une naissance avant le terme de 37 semaines d'aménorrhée (SA) [1, 2]. Le nombre de semaines d'aménorrhée, correspondant aux semaines écoulées depuis le premier jour des dernières menstruations, permet de dater la grossesse. Le niveau de prématurité est défini par 3 groupes selon le terme de naissance : la prématurité moyenne, définie par une naissance entre 32 et 36 SA révolues ; la grande prématurité, définie par une naissance entre 28 et 31 SA ; et la très grande prématurité définie par une naissance avant à 28 SA. Parmi les naissances prématurées en France, 10% relèvent d'une grande prématurité (28–31 SA) et 5 % d'une très grande prématurité (< 28 SA) [1, 2].

La prématurité, en exposant précocement l'organisme immature du nouveau-né au monde ex-utéro, est responsable de nombreuses complications avec pour conséquence une augmentation considérable de la morbi-mortalité de ces enfants. La morbi-mortalité liée aux complications de la prématurité fait de celle-ci un problème de santé publique majeur.

Au cours des dernières décennies, les naissances prématurées n'ont cessé d'augmenter. Entre 1994 et 2006, les naissances avant 33 SA ont été multiplié par 3 [3, 4]. Du fait des avancées et des progrès en réanimation néonatale, la survie des prématurés a augmenté ces dernières décennies (1.281 millions décès liés à la prématurité en 2000 contre 1.078 millions en 2010 dans le monde) [4–9]. La prématurité reste cependant la première cause de décès chez les enfants âgés de moins de 5 ans [5, 10]. Dans l'étude EPIPAGE 2, (étude française portant sur 5567 enfants prématurés nés entre 22 et 34 SA), seulement 57% des enfants nés vivants entre 22 et 26 SA étaient vivants à 2 ans, 93.1% pour les enfants nés entre 27 et 31 SA, et 98.6% pour ceux nés à 32-34 SA [6]. Il existe une relation inversement proportionnelle entre l'âge gestationnel de naissance et la morbi-mortalité [6].

En parallèle de la diminution de la mortalité, la morbidité liée à la grande prématurité demeure importante[1]. Les complications neurologiques, à l'origine de troubles neurodéveloppementaux et/ou neurosensoriels variés, sources de handicaps, constituent une part importante de la morbidité engendrée par la prématurité. Diverses pathologies neurologiques peuvent être causées par la prématurité avec des sévérités variables, allant d'un retard psychomoteur léger à modéré, de troubles des apprentissages scolaires jusqu'à une

atteinte cognitive et/ou motrice sévère [6, 9–11]. En effet, les enfants nés grands et très-grands prématurés représentent une majeure partie des enfants nés prématurément atteints de déficit moteur et/ou cognitif [6]. La paralysie cérébrale (PC) est une des complications neurologiques de la prématurité. Elle désigne des troubles moteurs non progressifs limitant les déplacements, l'équilibre et la posture. La PC est à l'origine d'un retard moteur et très souvent de déformations musculo-squelettiques. Elle est fréquemment associée à des troubles des interactions sociales, des troubles sensoriels et cognitifs [12–14]. Dans l'étude EPIPAGE 2, 4.6 % des prématurés nés entre 24 et 31 SA étaient atteints de PC à 2 ans. Dans cette même étude 42% des prématurés présentaient des troubles neurodéveloppementaux (troubles du langage, troubles moteurs, troubles des interactions sociales et/ou troubles des apprentissages), 0.7% étaient atteints de surdité et 0.4% de cécité [6].

La limitation des répercussions et du handicap engendrés par les complications neurologiques de la prématurité et l'amélioration de la qualité de vie de ces enfants reposent sur un diagnostic et des prises en charge précoces [11]. Cependant, les troubles neurodéveloppementaux, autres que les troubles neuro-moteurs sévères secondaires aux lésions clastiques cérébrales, peuvent faire l'objet d'un diagnostic tardif [15–17].

Tout au long de la prise en charge néonatale du nouveau-né grand prématuré, différents outils ont pour but le dépistage et le diagnostic des complications neurologiques et la prédiction du devenir neurodéveloppemental. Les examens cliniques répétés, les techniques d'imagerie, en particulier l'échographie transfontanellaire (ETF), et l'électroencéphalographie (EEG), réalisés en couveuse permettent ces évaluations.

Les hémorragies intraventriculaires (HIV) et la leucomalacie périventriculaire (LMPV) constituent les principales atteintes morphologiques clastiques cérébrales liées à la prématurité. Elles peuvent être dépistées et diagnostiquées par les techniques d'imagerie, en particulier l'ETF [18–20].

Les HIV se forment classiquement au niveau de la zone germinative, située en bordure des cavités ventriculaires où se concentrent les cellules précurseurs des cellules gliales et des neurones. Cette zone est particulièrement fragile dans les 48 premières heures de vie des nouveau-nés [19]. La sévérité des HIV est évaluée grâce à la classification de Papile en 4 grades[20]. Le grade 1 correspond à une hémorragie limitée à la zone de germination, le grade

2 à une hémorragie intraventriculaire limitée à 50% du ventricule sans dilatation ventriculaire associée, le grade 3 à une hémorragie intraventriculaire de plus de 50% du ventricule et/ou avec une dilatation ventriculaire associée et le grade 4 à une atteinte parenchymateuse associée (Figure 1). Les enfants souffrant d'HIV sévère (grade 3 ou 4) sont à plus haut risque de PC, d'hydrocéphalie et de retard cognitif [19]. Ils présentent plus de complication neuromotrices et neurosensorielles modérées à sévères (cécité, surdité) avec un risque estimé 3.8 fois plus important que les enfants non atteints de HIV [21].

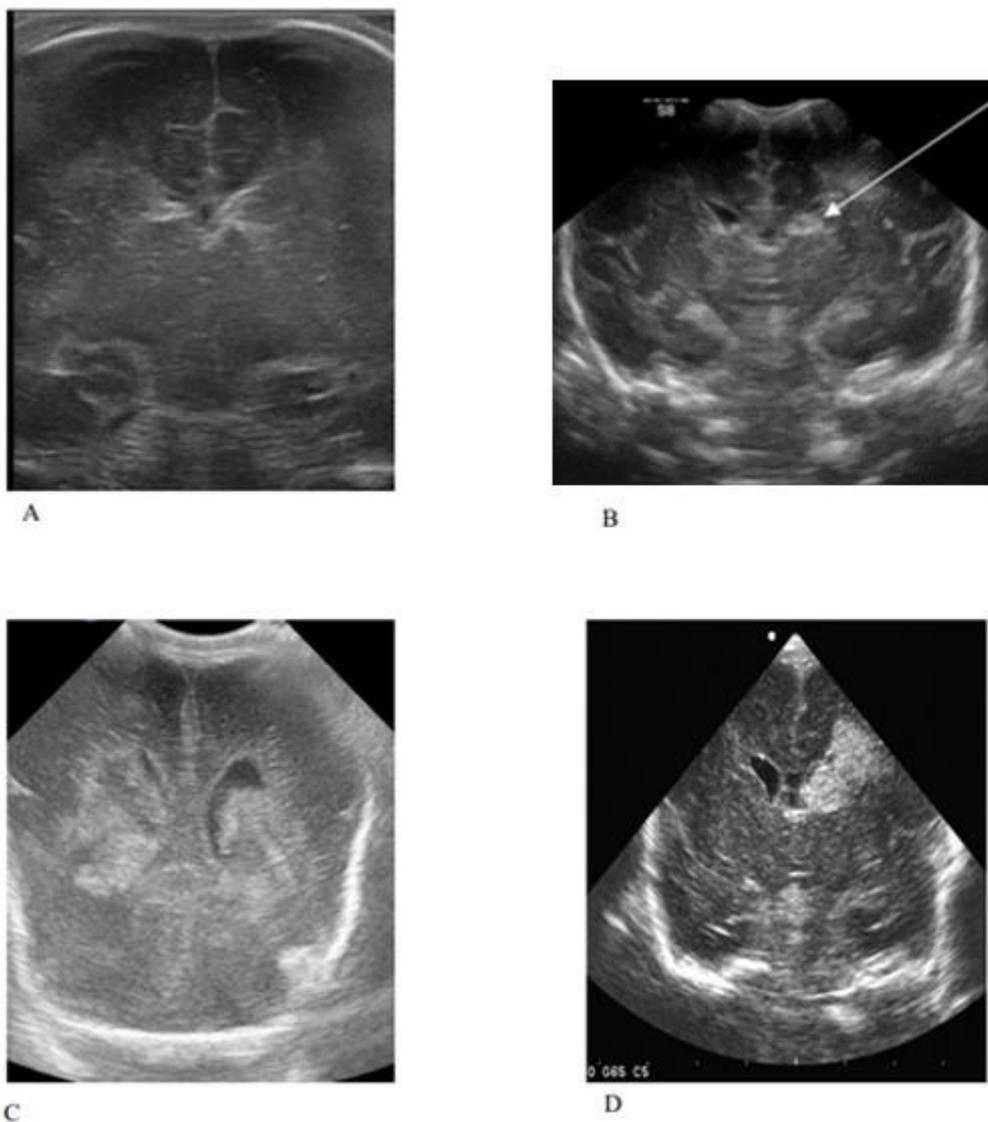


Figure 1 : Images échographiques en coupe coronale d'hémorragies intraventriculaires (HIV). A : HIV de grade 1, B : HIV de grade 2, C : HIV de grade 3, D : HIV de grade 4 [22, 23]

La LMPV est une pathologie de la substance blanche cérébrale secondaire à des mécanismes inflammatoires et ischémiques [24]. Les lésions de la substance blanche périventriculaire sont également associées à une diminution du volume de matière grise cérébrale [25]. La LMPV entraîne des anomalies graves neuromotrices et développementales, ce qui fait d'elle la première cause de paralysie cérébrale. Les enfants atteints de LMPV ont en effet un risque 20 à 80 fois plus élevé de développer une PC [8, 26–29]. Elle concerne entre 2.5 à 3.5% des prématurés nés à moins de 33 SA [30, 31]. L'ETF peut aider au diagnostic de LMPV mais souvent avec un délai retardé correspondant à la formation des lésions kystiques de survenue plus tardive (le plus souvent 2 semaines après l'électroencéphalogramme) (Figure 2) [32].

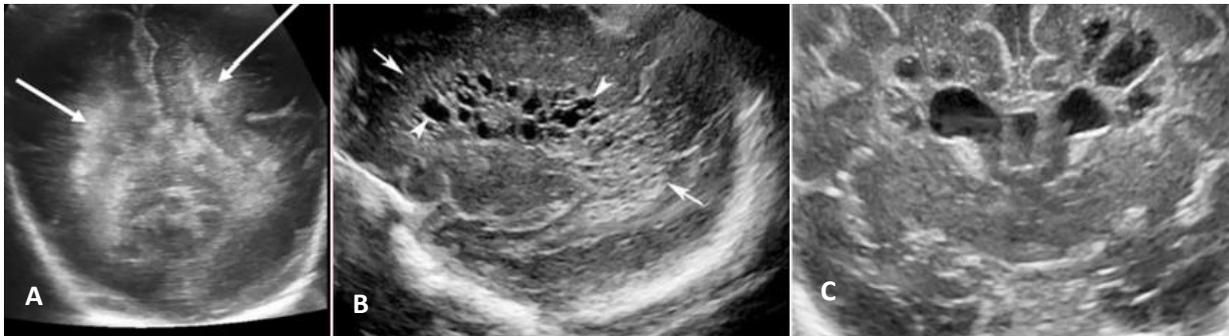


Figure 2 : Images échographiques de leucomalacie périventriculaire (LMPV) A : Hyperéchogénéicité périventriculaire en coupe coronale en arrière des ventricules latéraux , B : Lésions kystiques de LMPV en coupe sagittale paraventriculaire gauche, C : lésions kystiques bilatérales en coupe coronale centrée sur le foramen de Monro [23].

L'électroencéphalographie (EEG) permet d'enregistrer grâce à des électrodes disposées sur le scalp l'activité électrique générée par les neurones du cortex. C'est un examen facile de réalisation, disponible et indolore, pouvant être réalisé et répété en couveuse. L'EEG permet d'évaluer la dynamique de la maturation fonctionnelle cérébrale. Son utilisation répétée fait l'objet de recommandations cliniques concernant la prise en charge des enfants nés prématurés [33].

La maturation fonctionnelle cérébrale est évaluée selon l'âge corrigé de l'enfant au moment de la réalisation de l'EEG et à partir de 3 catégories d'informations [33–35] :

1) Les caractéristiques reflétant l'organisation du réseau neuronal [24] (Figure 3) :

- La durée des périodes (ou bouffées) d'activités cérébrales qui deviennent plus longues avec la maturation neuronale pour amener à un tracé continu à terme.
- La durée des discontinuités (périodes de « quiescence électrique » séparant les périodes d'activité cérébrale) qui diminuent au fur et à mesure du développement pour disparaître à terme.
- L'amplitude des activités cérébrales qui diminue avec la maturation physiologique.
- La fréquence dominante des activités cérébrales qui augmente avec la maturation.
- La synchronie des activités électriques entre les deux hémisphères.

2) Le contenu des bouffées d'activités qui diffère selon le terme de l'enfant.

Différents générateurs transitoires d'activités vont se succéder, se chevaucher dans le temps entre 24 et 41 semaines selon un programme temporel bien établi : chronologiquement, les activités thêta en coalescence avec une onde lente, les ondes lentes delta qui vont se surmonter de rythmes rapides (delta brushes), puis les encoches frontales et la dysrythmie lente antérieure. Ces activités transitoires viennent préparer, initier et optimiser les fonctionnalités cérébrales futures [24, 36–38].

Les caractéristiques permettant l'évaluation de la maturation fonctionnelle cérébrale sont résumées sur la Figure 3.

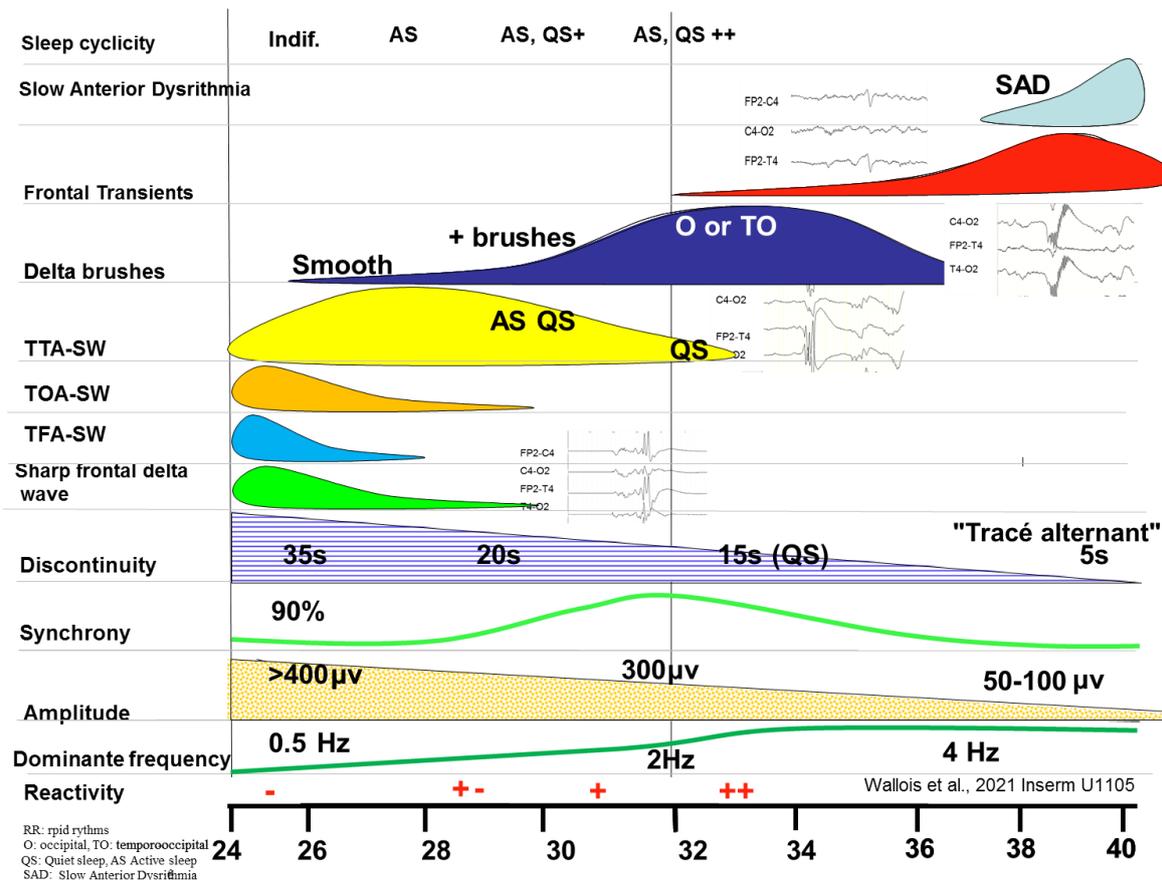


Figure 3. Synopsis résumant les caractéristiques EEG permettant l'évaluation de la maturation fonctionnelle cérébrale selon le terme corrigé. TTA-SW : activité thêta temporelle en coalescence avec une onde lente, TOA-SW : activité thêta occipitale en coalescence avec une onde lente, TFA-SW : activité thêta frontale en coalescence avec une onde lente [37].

3) Les figures pathologiques EEG surajoutées.

A ce jour, les pointes, qui correspondent à des décharges électriques brèves, constituent le grapho-élément pathologique décrit et connu de l'EEG du nouveau-né prématuré.

La présence de pointes positives rolandiques (PPR), intéressant les régions centrales, est fortement corrélée à la survenue de lésions cérébrales notamment de leucomalacie périventriculaire [26, 39–48]. En effet, la survenue fréquente de PPR (1 à 2 PPR par minute) est un marqueur pronostique d'apparition de lésions de la substance blanche et confère un risque pour l'enfant 33 fois plus élevé de développer une PC[46, 49]. Les PPR sont un marqueur précoce de LMPV apparaissant jusque 2 semaines avant les anomalies échographiques [50].

Des pointes positives temporales (PPT), des pointes positives frontales (PPF) et des pointes positives occipitales (PPO) peuvent également être retrouvées sur l'EEG d'enfants prématurés mais leur valeur pronostique reste mal définie et controversée [40, 49, 51]. Pour beaucoup, les PPT pourraient avoir un caractère pathologique [52–55]. Les PPT pourraient avoir une sensibilité à prédire le devenir neurologique supérieure à celle des PPR avant 28 SA [40]. Pour d'autres, elles pourraient être observées chez l'enfant né prématurément sans complications neurologique reflétant simplement une immaturité transitoire [54].

L'EEG permet également de diagnostiquer les crises comitiales néonatales (définies par une modification rythmique et stéréotypée de l'activité électrique cérébrale) [56]. Dans la littérature, les crises néonatales étaient associées à une élévation de la morbi-mortalité néonatale avec un risque important de trouble neurodéveloppemental à 3 ans [56–62]. La difficulté à identifier les crises néonatales repose sur leur caractère clinique souvent frustré, d'où l'importance de l'EEG [58].

Parallèlement à ces grapho-éléments connus dans la littérature, la réalisation d'EEG chez les nouveau-nés prématurés, réanimés et pris en charge de plus en plus jeunes, a permis l'identification de figures frontales et centrales dont les caractéristiques, la signification et l'éventuelle implication pronostique n'ont pas été établies [40, 63, 64].

Les objectifs de cette étude étaient (1) de caractériser les figures anormales du premier EEG de nouveau-nés prématurés nés entre 23 et 28 SA ; (2) d'étudier la corrélation entre les figures EEG anormales et les anomalies structurelles diagnostiquées par l'ETF ; (3) d'étudier l'impact et la valeur prédictive des caractéristiques EEG sur le devenir neurodéveloppemental à 2 ans.

3. MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique réalisée dans le service des Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux Pédiatriques du CHU Amiens-Picardie. Le consentement écrit des parents a été obtenu (CPP Nord-Ouest, No 1719896 v 1).

3.1 Population

Les enfants inclus étaient nés prématurément entre janvier 2013 et décembre 2018 et pris en charge dans le service de réanimation néonatale et pédiatrique du CHU Amiens-Picardie.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- ❖ Enfants nés prématurément entre 23 et 28 SA,
- ❖ ayant eu au moins un premier enregistrement EEG dans les 14 premiers jours de vie,
- ❖ soit qui étaient décédés pendant la période néonatale,
- ❖ soit qui avaient bénéficié d'un suivi dans le réseau périnatalité de Picardie et d'une évaluation neurodéveloppementale à 2 ans.

3.2 Recueil des données épidémiologiques et morphologiques

Les données cliniques et ETF suivantes ont été recueillies grâce au logiciel DxCare® :

- le sexe
- la date de naissance
- le terme de naissance
- le poids de naissance, la présence ou non d'un petit poids pour l'âge gestationnel (poids inférieur au 10^e percentile)
- le caractère unique ou multiple de la grossesse
- le mode d'accouchement (césarienne ou accouchement voie basse)
- le caractère « outborn » ou « inborn » de la naissance (en dehors ou au sein de la maternité niveau IIIa du CHU Amiens-Picardie)
- le score d'APGAR à 1, 5 et 10 minutes de vie. Le score d'Apgar côté de 0 à 10 évalue l'adaptation à la vie extra-utérine à partir de cinq critères cliniques : la coloration

cutanée, la fréquence cardiaque, la réactivité, le tonus musculaire et les mouvements respiratoires. Un score entre 0 et 3 traduit un état de mort apparente, entre 4 et 7 une mauvaise adaptation et à partir de 8 une bonne adaptation à la vie extra utérine [65].

- le décès ou non pendant la période néonatale
- les comorbidités extra-neurologiques étant survenues de la naissance de l'enfant jusque 7 jours après la réalisation de l'EEG
 - Troubles hémodynamiques ayant nécessité l'administration de drogues vaso-actives
 - Défaillance respiratoire grave avec hypoxémie réfractaire
 - Entérocolite ulcéro-nécrosante ou entéropathie
 - Infection néonatale bactérienne prouvée
 - Arrêt cardio-respiratoire
- les données échographiques de l'ETF « simultanée » à l'EEG (ETF la plus proche de la réalisation de l'EEG et réalisée sur la période de 7 jours avant et 7 jours après la date de réalisation de l'EEG).
 - présence ou non de lésions cérébrales (HIV ou lésions cystiques de LMPV)
 - latéralité des lésions
 - sévérité des lésions évaluée par le « score ETF » allant de 0 à 4 :
 - 0 : absence d'anomalie
 - 1 : présence d'une HIV 1
 - 2 : présence d'une HIV 2
 - 3 : présence d'une HIV 3
 - 4 : présence d'une HIV 4 ou de lésions cystiques de la substance blanche périventriculaire (LMPV)
- les données morphologiques cérébrales de l'ETF la plus sévère de la période néonatale. Les mêmes données que celle de l'ETF simultanée était recueillies.

3.3 Interprétation des données électroencéphalographiques

L'EEG étudié était le premier EEG du nouveau-né prématuré réalisé au cours de ses 14 premiers jours de vie, dans le cadre de sa prise en charge et de sa surveillance en réanimation néonatale selon les recommandations usuelles. Les EEG avaient été enregistrés selon les recommandations françaises (Lamblin 99, 2010) en utilisant les systèmes DeltaMed (Natus Medical Inc., Paris, France) avec de 8 à 11 électrodes actives Ag/AgCl disposées selon le

système international 10-20 (Jasper, 1947) (Figure 4). Le signal EEG était enregistré à l'aide de DeltaMed Coherence© à une fréquence d'échantillonnage de 256 Hz. Chaque enregistrement EEG était couplé à un enregistrement vidéo simultané, l'électrocardiogramme et l'activité respiratoire.

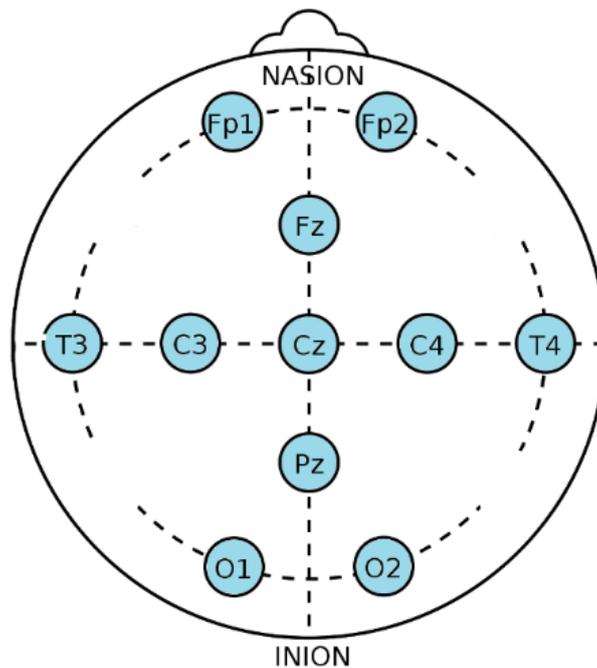


Figure 4 : Positionnement des 11 électrodes électroencéphalographiques selon le système international 10-20. C : centrale ; F : frontale ; Fp : frontopolaire ; O : occipitale ; T : temporale.

Chaque EEG était analysé par 3 neurophysiologistes expérimentées, en aveugle des données cliniques et du devenir neurodéveloppemental à 2 ans, selon une grille de lecture préalablement établie (Annexes 1 et 2). Seuls les âges gestationnels à la naissance et post-menstruels à l'enregistrement de l'EEG étaient connus. Seules les données communes à au moins 2 des 3 neurophysiologistes étaient retenues.

La première partie de l'interprétation des figures EEG anormales consistait à étudier les grapho-éléments bien identifiés et décrits dans la littérature :

- Pointe positive rolandique (PPR) [26, 39, 40, 42, 43, 66]: pointe de polarité positive distincte de l'activité de fond, localisée dans les régions centrales (sous les électrodes C3-C4-Cz), de plus de 25 μ V d'amplitude, unilatérale ou bilatérale, synchrone ou non, durant

moins de 500 ms, de survenue isolée ou en bouffée. Leur caractère fréquent (< ou > à 1 minute) était recueilli (Figure 5).

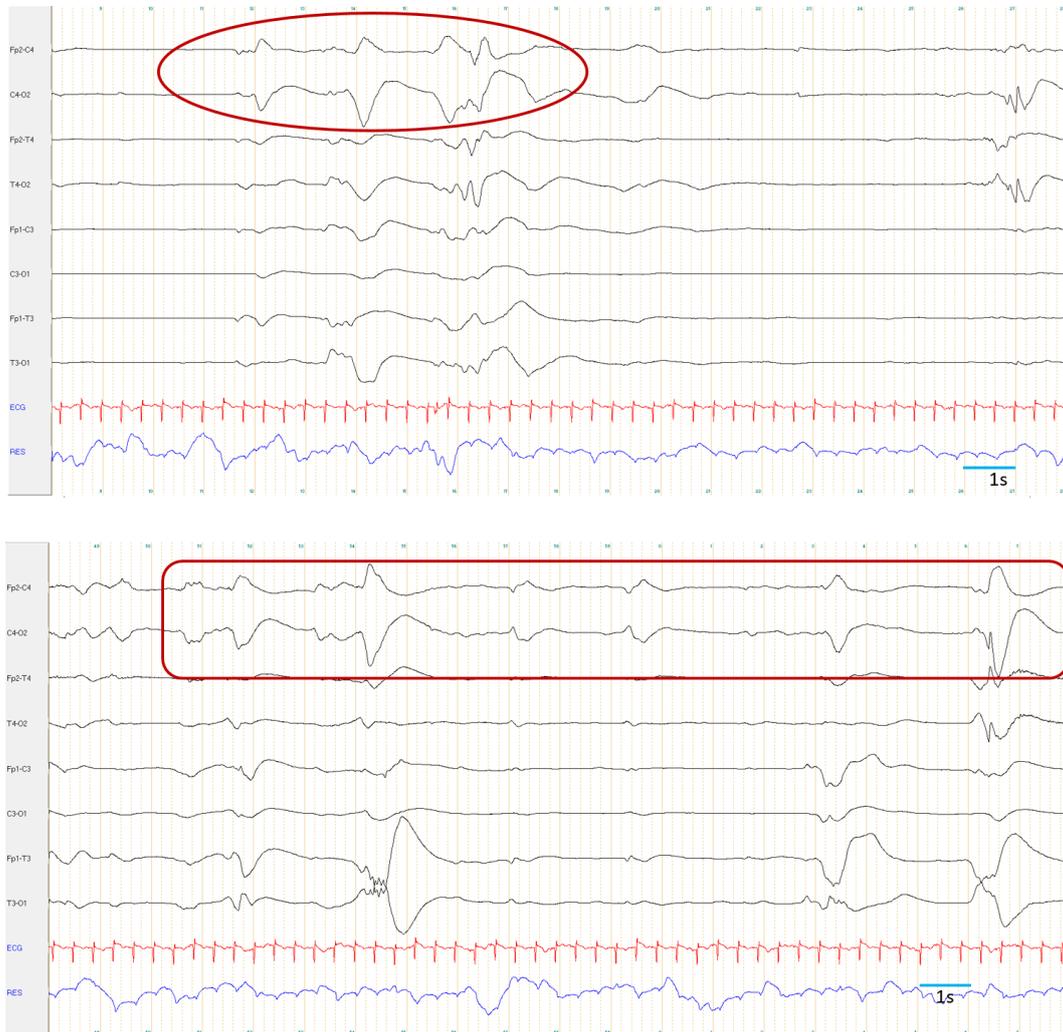


Figure 5: Pointes Positives Rolandiques. Montage EEG longue distance, bipolaire (EEG électrodes : FP2, C4, T4, O2, FP1, C3, T3, O1, ECG, respiration ; 10 μ V/mm, filtre : 0.53-70 Hz ; notch : 50 Hz).

- Pointe positive temporale (PPT) [40, 52, 54] (Figure 6) : pointe de polarité positive sur les régions temporales (sous les électrodes T3 ou T4), apparaissant isolément ou groupées ; durant moins de 500 millisecondes ; amplitude supérieure à 50 μ V.

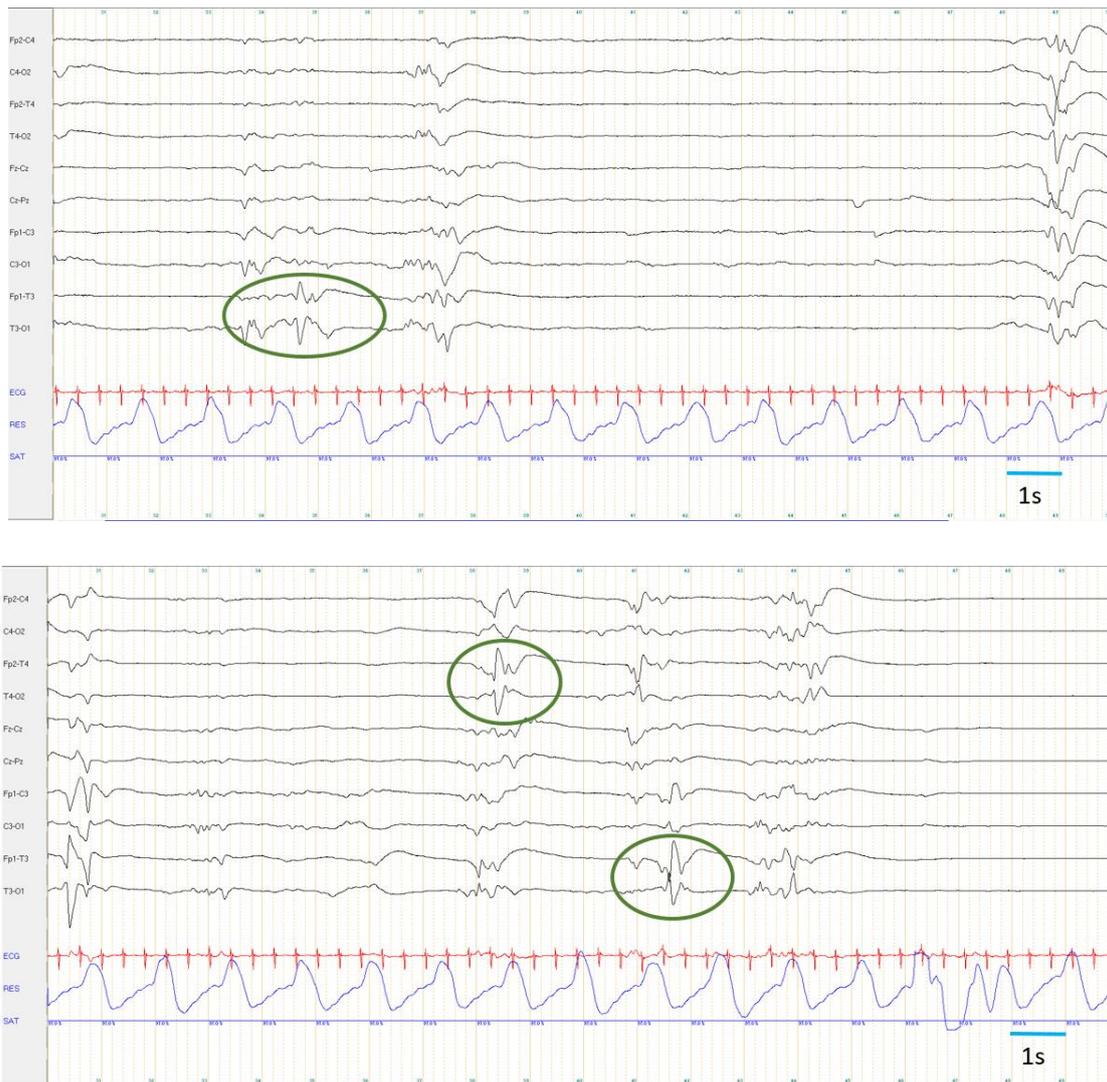


Figure 6 : Pointes positives temporales. Montage EEG longue distance bipolaire (EEG électrodes : FP2, C4, T4, O2, FP1, C3, T3, O1, Fz, Cz, Pz, ECG, respiration, saturation en oxygène périphérique ; 10 μ V/mm, filtre : 0.53-70 Hz ; notch : 50 Hz).

- Pointe occipitale (PPO) [40] (Figure 7) : pointe de polarité positive, présente sur les régions occipitales (électrodes O1 et O2), d'amplitude supérieure à 50 μ V.

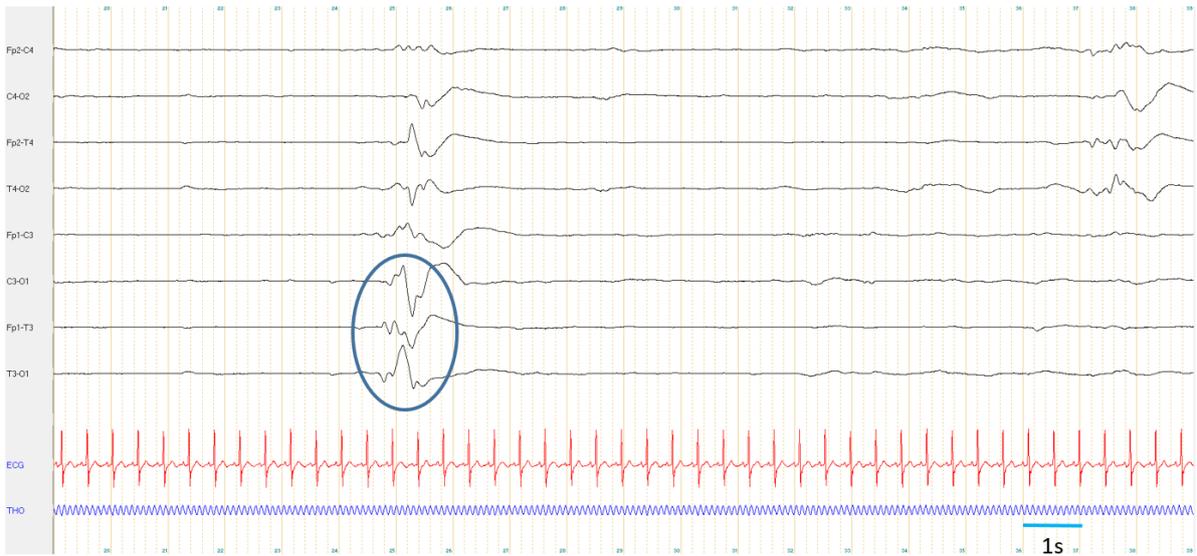


Figure 7 Pointe positive occipitale gauche. Montage EEG longue distance, bipolaire (EEG électrodes : FP2, C4, T4, O2, FP1, C3, T3, O1, ECG, respiration, ; 10 μ V/mm, filtre : 0.53-70 Hz ; notch : 50 Hz).

- Crise comitiale : modification brusque et transitoire de l'activité cérébrale sous forme soit de pointes rythmiques de fréquence et durée variables, soit d'ondes rythmiques, soit d'un aplatissement (Figure 8).

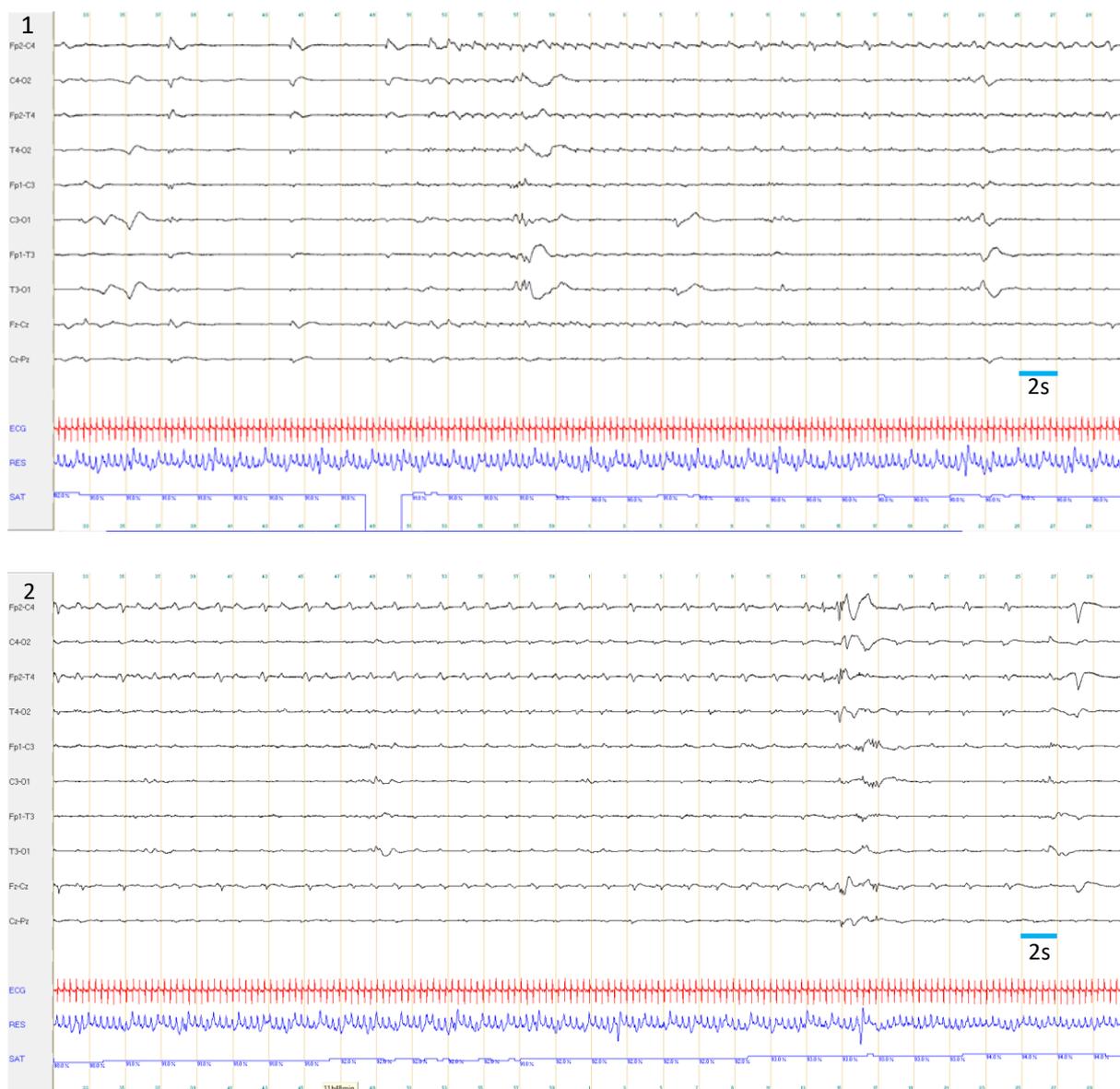


Figure 8: Crise comitiale hémisphérique droite à prédominance fronto-centrale. EEG longue distance, montage bipolaire.. Pages EEG de 1 minute. (EEG électrodes : FP2, C4, T4, O2, FP1, C3, T3, O1, Fz, Cz, Pz, ECG, respiration, saturation en oxygène périphérique ; 10 μ V/mm, filtre : 0.53-70 Hz ; notch : 50 Hz).

La seconde partie de l'interprétation consistait au recueil des grapho-éléments dont la description était imprécise dans la littérature et/ou dont la valeur clinique n'était pas clairement établie.

Le marquage manuel des activités frontales, leurs études répétées et approfondies, ont permis d'identifier 4 patterns différents d'activités frontales :

- La Pointe Positive Frontale (PPF) (Figure 9-A) : pointe de polarité positive survenant de façon isolée ou en bouffée de fréquence thêta-alpha (4-11.5Hz), d'amplitude supérieure à 50 μ V. Ce sont des activités frontales acérées de survenue isolée ou en séquence et ne survenant pas au sein d'une onde lente.
- L'activité delta frontale (ADF) (Figure 9-B) : activité frontale monophasique isolée (positive) ou biphasique (positive à négative), de fréquence delta (0-3.5Hz) sans activité rapide en son sein, d'amplitude minimale de 50 μ V.
- Les activités thêta frontales en coalescence avec une onde lente (FTA-SW) qui constituent des activités physiologiques du terme, faisaient également partie des patterns d'activités frontales identifiées selon qu'elles aient une morphologie normale (Figure 9-C) ou désorganisée (Figure 9-D) [24, 33, 34, 63].

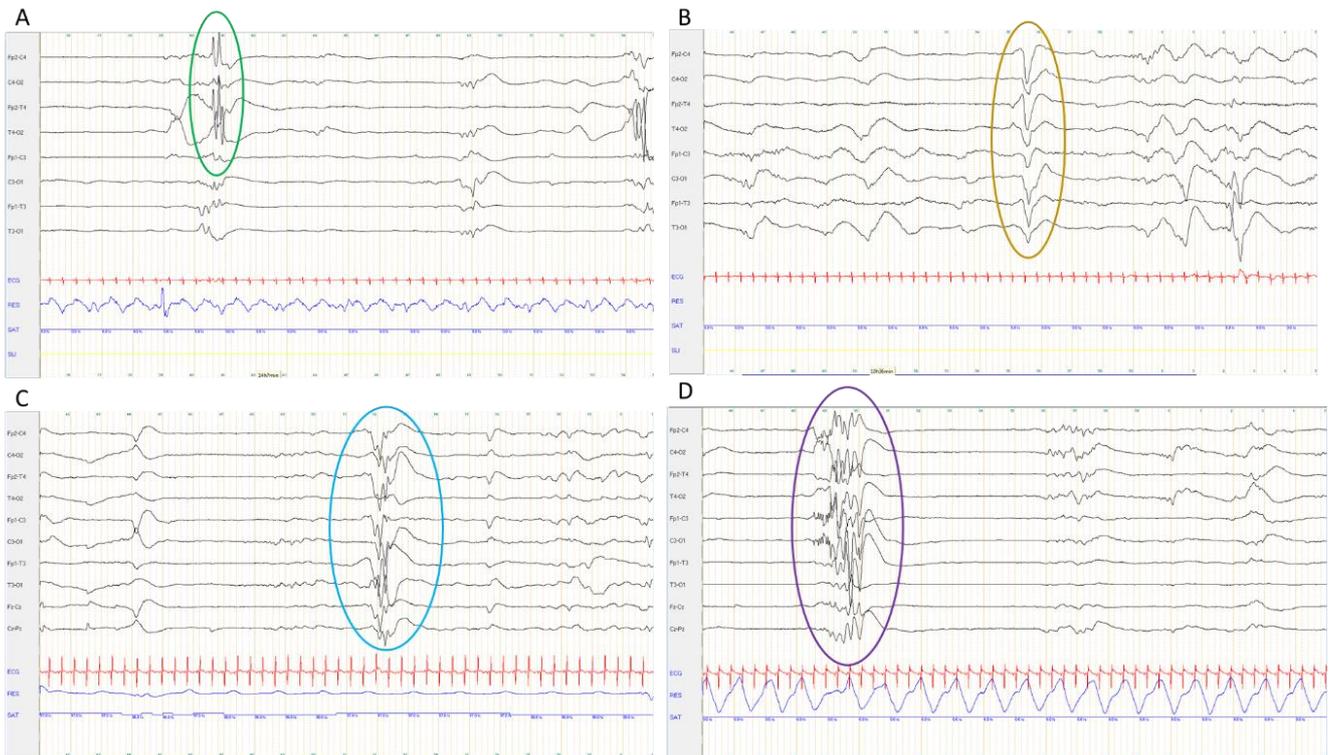


Figure 9 : Les 4 pattern d'activités frontales identifiés. A- Pointes Positives Frontales. B- Activité delta frontale. C- Activités thêta frontales avec une onde lente de morphologie normale. D- Un exemple d'activités thêta frontales avec une onde lente désorganisée. Montage EEG longue distance, bipolaire (EEG électrodes : FP2, C4, T4, O2, FP1, C3, T3, O1, Fz, Cz, Pz, ECG, respiration, saturation en oxygène périphérique ; 10 μ V/mm pour C et D, 15 μ V/mm pour A et B, filtre : 0.53-70 Hz ; notch : 50 Hz). ECG : électrocardiogramme.

Le score « EEG pointe » de 0 à 4, reflétait le nombre de types différents de pointes présentes sur le tracé EEG (0 définissant l'absence de pointe surajoutée, 4 traduisant la présence de PPR, PPT, PPF et PPO sur l'EEG).

Une autre figure non précisément décrite dans la littérature et dont la signification était inconnue était étudiée : l'activité négative thêta centrale (ANTC). Il s'agit d'une activité de polarité négative présente sur les régions centrales (électrodes C3, C4 et/ou Cz), apparaissant fréquemment en séquences, d'amplitude supérieure à 50 μ V. Leur présence, leur caractère isolé ou en séquence, unilatéral ou bilatéral étaient étudiés (Figure 10).

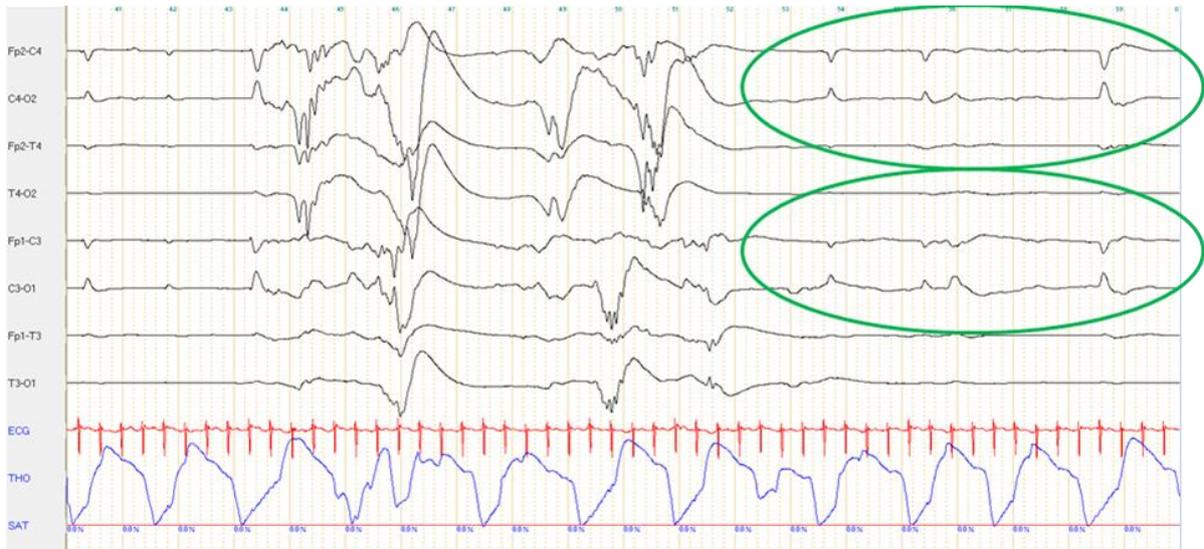


Figure 10 : Activité Négative Thêta Centrale. Montage EEG longue distance, bipolaire (EEG électrodes : FP2, C4, T4, O2, FP1, C3, T3, O1, respiration, Electrocardiogramme (ECG), saturation périphérique en oxygène ; 10 μ V/mm, filtre : 0.53-70 Hz ; notch : 50 Hz).

3.4 Evaluation du devenir neurodéveloppemental à 2 ans

Le devenir neurodéveloppemental des enfants nés prématurément était évalué par un score de Denver modifié calculé à l'aide des données recueillies dans les cahiers de suivi du réseau périnatalité de Picardie.

Les 5 axes développementaux suivants étaient évalués :

- la motricité globale évaluée par 4 items (Tableau 1),
- la motricité fine évaluée par 3 items (Tableau 2),
- le langage évalué par 4 items (Tableau 3),
- l'autonomie évaluée par 4 items (Tableau 4),
- le risque autistique évalué par 5 items (Tableau 5).

Chaque item était coté individuellement avec une valeur numérique allant de 0 à 2 (2 signant la normalité pour l'âge). Pour chaque axe développemental et l'évaluation globale du devenir, un devenir développemental « normal » était défini par une réussite d'au moins 75% des items, une réussite de 50 et 75% des items signait « des séquelles modérées » (ou un retard

psychomoteur modéré »). Des « séquelles sévères » (ou retard psychomoteur sévère se traduisait par un score inférieur à 50%.

Un « score de développement global » était utilisé pour les analyses univariées; un développement normal correspondait à un score de 3, les séquelles modérées à un score de 2, des séquelles sévères à un score de 1, les décès à un score de 0.

Un devenir favorable était défini par un développement normal ou la présence de séquelles modérées. Le devenir neurodéveloppemental était jugé défavorable en cas de séquelles sévères ou de survenue du décès pendant la période néonatale.

Score	2	1	0
Direction	Changement de direction lors de la marche	Evaluation intermédiaire	Chutes fréquentes dans les changements de direction
Escalier	Monte et descend les escaliers	Evaluation intermédiaire	Ne cherche pas à monter/descendre les escaliers Ne parvient pas à monter/descendre d'aucune façon.
Marche	Marche autonome, fluide, avec déroulement correct du pas	Base de sustentation élargie	Marche non autonome Inégalité de longueur du pas Chutes fréquentes Marche atypique
Ballon	Tape dans le ballon avec les pieds		Ne tape pas dans le ballon

Tableau 1 : Items évaluant la motricité globale

Score	2	1	0
Coordination œil/main	Enfile des anneaux sur un support	Evaluation intermédiaire	Impossibilité de prono-supination-dysmétrie
Dessin	Peut reproduire un trait Utilise un crayon pour gribouiller Emergence de forme circulaire ou de trait	Evaluation intermédiaire	Préhension palmaire droite/gauche Désintérêt pour la trace
Cubes Denver	Construit une tour de 4 cubes	Evaluation intermédiaire	Difficultés d'organisation motrice Ne fait que jeter les cubes ou désintérêt

Tableau 2: Items évaluant la motricité fine

Score	2	1	0
Partie du corps	Désigne 8 parties du corps	Evaluation intermédiaire	Ne comprend pas ce qu'on attend de lui
Association des mots	Associe deux mots ou 1 mot et un geste	Evaluation intermédiaire	Jargonne uniquement Echolalies
Image	Nomme au moins 2 images parmi 5	Evaluation intermédiaire	Ne comprend pas ce qu'on attend de lui
Ordre	Répond à un ordre double sans geste pour aiguiller	Ne répond à l'ordre que s'il est accompagné d'un geste	Ne comprend pas ce qu'on attend de lui

Tableau 3 : Items évaluant le langage

Score	2	1	0
Repas	Autonome pour le repas	Evaluation intermédiaire	Passif
Habillage	Autonome pour le déshabillage	Evaluation intermédiaire	Passif
Lavage de main	Autonome pour la toilette	Evaluation intermédiaire	Passif
Jeux avec les autres	Apprécie la compagnie d'autres enfants	Evaluation intermédiaire	En retrait Peu d'intérêt pour les autres

Tableau 4 : Items évaluant l'autonomie

Score	2	1	0
Repas	Mâche, accepte toutes les textures, accepte de goûter des aliments nouveaux	Refuse les nouvelles textures	Ne se nourrit qu'au biberon Sélectivité alimentaire importante Avale en gobant Nécessité de mouliner les aliments
Autonomie/toilette	Imite ses pairs lors de la toilette	Lave et sèche ses mains	Participe à la toilette, non autonome
Sociabilité	Existence de comportements sociaux Joue à plusieurs Apprécie la compagnie d'autres enfants	Evaluation intermédiaire	En retrait Peu d'intérêt pour les autres
Photo	S'identifie sur une photo		Ne s'identifie pas
Faire semblant	Joue à faire semblant		Ne le fais pas
Adaptation	Intérêt face à la nouveauté	Changement de repères difficile	Jeux stéréotypés répétitifs Rituels importants

Tableau 5: Items évaluant le risque autistique

3.5 Résultats préliminaires à cette étude

Ce travail de thèse portant sur les figures EEG pathologiques des enfants nés grands prématurés a été mené simultanément au travail de Julie Boulesteix portant sur la caractérisation de l'activité de fond de ces mêmes EEG et enfants.

Afin d'étudier la valeur pronostique à 2 ans de l'EEG précoce du grand prématuré, les caractéristiques de l'activité de fond ne peuvent être dissociées de celles des figures EEG pathologiques surajoutées et inversement. L'ensemble de ces 2 travaux a permis une évaluation globale et complète des EEG qui ont pu être classés comme suit :

- « Altérations mineures » : tracé normal ou pouvant présenter des altérations mineures d'un/des générateur(s) physiologique(s) d'activités sans figure EEG pathologique surajoutée (correspond à un score « EEG global » de 2).
- « Altérations modérées » : Altérations modérées des générateurs et/ou présence de pointes autres que des PPR d'occurrence supérieure à 1/min (correspond à un score « EEG global » de 1).
- « Altérations sévères » : atteinte majeure de l'activité de fond (labilité et/ou richesse et/ou générateurs) et/ou présence de crise comitiale et/ou de PPR d'occurrence supérieure à 1 minute (correspond à un score « EEG global » de 0).

Il a pu être démontré au moyen d'analyses statistiques multivariées que les données du premier EEG réalisé précocement étaient significativement corrélées au devenir neurodéveloppemental global à 2 ans avec une relation statistique persistante et prépondérante entre altérations sévères de l'EEG et devenir défavorable (décès ou séquelles sévères) (Annexe 3). En ne considérant plus l'évaluation de l'EEG en 3 catégories (« altérations mineures », « altérations modérées » et « altérations sévères ») mais comme le « Score EEG global » allant de 0 à 2 (où 2 signe la normalité de l'EEG), cette relation statistique persistait (Annexe 3).

L'étude de l'ensemble des données EEG a été réalisée au moyen d'une analyse des correspondances multiples (Annexe 4). Ces premiers résultats ont mis en évidence que les enfants qui avaient un EEG précoce riche, labile, avec la présence des générateurs d'activités physiologiques attendus pour le terme corrigé sans figure EEG pathologique surajoutée avaient pour la majorité d'entre eux un développement normal à 2 ans. A l'opposé, les enfants qui

avaient des anomalies de leur labilité et/ou une richesse anormale et/ou la présence de figures anormales décédaient pour une très grande majorité d'entre eux en période néonatale. Un groupe intermédiaire d'enfants dont l'EEG montrait principalement des générateurs d'activités pathologiques avaient essentiellement un devenir défavorable (séquelles sévères ou décès) (Annexe 4).

A partir de ces premières analyses statistiques entre caractéristiques EEG et devenir neurodéveloppemental à 2 ans, il était nécessaire de poursuivre les analyses afin d'évaluer les capacités prédictives du premier EEG réalisé précocement, ce qui constitue l'un des objectifs de cette thèse.

3.6 Analyses statistiques

Premièrement, des analyses univariées ont été réalisées. Les comparaisons d'effectifs entre variables catégorielles ont été testées au moyen du test du Fisher exact. Il permet de tester, contrairement au χ^2 , des différences de proportions entre groupes dans lesquels les effectifs peuvent être très faibles pour certaines modalités.

Les analyses entre variable explicative quantitative et variable qualitative ont été testées au moyen du test de Mann et Whitney et du test t de Student. Le test t de Student, était utilisé pour étudier le lien entre une variable qualitative (variable expliquée) et une variable quantitative (variable explicative), dont les données suivaient une loi normale ($n > 30$). Le test de Mann et Whitney était utilisé pour les petits échantillons (< 30) et/ou lorsque les données ne suivaient pas une loi normale.

Dans un second temps, une Analyse Factorielle Multiple (AFM) a été conduite afin de pouvoir étudier de manière exhaustive l'ensemble des données cliniques, EEG et ETF recueillies. L'AFM fait partie de la classe des analyses multivariées. Elles permettent d'exploiter toute la richesse d'un jeu complexe de données pour en extraire les informations les plus saillantes. L'AFM peut analyser des variables de nature catégorielle ou quantitative. L'AFM, inventée par Escofier et Pagès [67], a été conçue pour équilibrer l'influence de groupes de variables de tailles différentes dans l'analyse.

Les groupes de variables implémentées à l'AFM étaient :

- Groupe 1 : l'âge gestationnel à la naissance et la présence/absence d'un petit poids pour l'âge gestationnel.

- Groupe 2 : Les caractéristiques du premier EEG :

- La labilité
- La richesse,
- La présence/absence et aspect (normal ou désorganisé) des activités EEG physiologiques :
 - ondes lentes delta,
 - activités thêta frontales en coalescence avec une onde lente,
 - activités thêta temporales en coalescence avec une onde lente,
 - activités thêta occipitales en coalescence avec une onde lente,
- La présence/absence des figures EEG anormales : PPR, PPF, PPO, PPT, ANTC, ADF, crise comitiale.

- Groupe 3 : Les comorbidités sévères : troubles hémodynamiques avec nécessité d'administration de drogues vaso-actives, arrêt cardio-respiratoire, défaillance respiratoire grave avec hypoxémie réfractaire, entérocolite ulcéro-nécrosante ou entéropathie, infection néonatale bactérienne prouvée.

- Groupe 4 : Données morphologiques cérébrales (score ETF de 0 à 4).

L'utilisation de l'AFM s'imposait dans l'étude présente car les sources d'informations que nous souhaitons prendre en compte dans l'analyse sont déséquilibrées en tailles: 1 variable pour les données ETF; 2 variables pour les données relatives à l'âge gestationnel et au poids de naissance; 5 variables pour les comorbidités et 13 variables pour les données EEG.

Les 4 groupes de données avaient le même poids tout comme chacune des variables au sein de chacun des groupes.

L'une des premières étapes de l'AFM consistait à réaliser une analyse de correspondance principale (ACP) sur l'ensemble des variables qui avaient été centrées réduites lors d'une étape précédente. L'ACP déterminait de nouvelles variables linéaires composites (ou axes principaux

ou dimensions) qui étaient formés à partir de la contribution des groupes de variables. Un premier axe (dimension 1) était déterminé. Ce premier axe principal extrayait la part maximale possible de la variance totale du jeu de données originales que pouvait porter un axe linéaire. Par la suite, un deuxième axe orthogonal au premier était déterminé (dimension 2), de telle sorte à ce qu'il portait la part maximale possible de la variance du jeu de données originales qui n'avait pas été prise en compte par le premier axe. Le troisième axe principal (dimension 3) était orthogonal aux deux premiers, était calculé de façon similaire à l'axe 2 et portait la part maximale possible de la variance qui n'avait pas été prise en compte par les deux premiers axes principaux, et ainsi de suite pour chacun des axes. L'analyse multivariée produisait autant d'axes principaux (ou dimensions) que les n variables du jeu de données originales incluses dans l'analyse. Toutes les variables du jeu de données original avaient un poids relatif dans la construction des axes principaux. Leurs contributions respectives aux axes principaux étaient exprimées en pourcentage. Les dimensions ou axes principaux étaient donc de nouvelles variables composites qui étaient le produit des contributions de chaque variable du jeu de données originales.

Secondairement, le devenir neurodéveloppemental était introduit comme variable supplémentaire dans l'AFM. Cette variable supplémentaire ne contribuait pas au calcul des dimensions de l'AFM. Les différences intergroupes (Devenir favorable versus défavorable) sur les dimensions 1 et 2 de l'AFM étaient testées avec le U-test de Mann & Whitney.

L'AFM était réalisée avec le package FactoMineR (Lê, Josse & Husson, 2008 ; Kostov, Bécue-Bertaut & Husson, 2013) de la version 3.6.2 du logiciel libre R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Le seuil de significativité pour l'ensemble des tests statistiques réalisés était fixé à $p < 0,05$.

4. RESULTATS

4.1 Caractéristiques cliniques de la population

110 nouveau-nés prématurés ont été inclus dans cette étude.

Le terme de naissance moyen des enfants inclus était de 26.4 ± 1.2 SA (Tableau 6). 39% (n=43) des enfants étaient nés entre 23 et 25 SA versus 61% des enfants entre 26 et 28 SA (Tableau 6).

Le terme corrigé moyen d'enregistrement de l'EEG était de $27,6 \pm 1.3$ SA.

Le poids de naissance moyen était de 804 ± 153 grammes (Tableau 6). 32 enfants (29%) présentaient un petit poids pour l'âge gestationnel (Tableau 6).

26 enfants (23.6%) étaient nés en dehors de la maternité du CHU Amiens-Picardie et avaient nécessité peu de temps après la naissance un transfert médicalisé (Tableau 6).

57% (n=63) des enfants avaient présenté une mauvaise adaptation à la vie extra utérine dont 28,2% (n= 31) étaient nés en état de mort apparente (Tableau 6).

	Moyenne	ET
Terme de naissance (SA)	26.4	1.2
Poids de naissance (g)	804	153
Score d'Apgar à 1 min (n=104)	5.6	2.8
Score d'Apgar à 3 min (n=100)	7.1	2.5
Score d'Apgar à 5 min (n=89)	8.3	1.5

PAG	n (%)
<i>Oui</i>	32 (29%)
<i>Non</i>	78 (71%)
Grossesse	n (%)
<i>Multiple</i>	24 (22%)
<i>Simple</i>	86 (78%)
Mode d'accouchement	n (%)
<i>Césarienne</i>	50 (45.5%)
<i>Voie basse</i>	60 (54.5%)
Lieu d'accouchement	n (%)
<i>Outborn</i>	26 (23.6%)
<i>Inborn</i>	84 (76.4%)

Tableau 6: Caractéristiques cliniques à la naissance de notre population de nouveaux nés prématurés. ET : écart type, PAG : petit poids pour l'âge gestationnel. SA : semaines d'aménorrhée.

4.2 Données morphologiques cérébrales

L'ETF « simultanée » relevaient chez 19% (n=21) des nouveau-nés prématurés une HIV 4, chez 15% (n=17) une HIV 3, chez 20% d'entre eux (n=22) une HIV 2, chez 15% (n=16) une HIV 1. 31 % (n=34) des nouveaux nés prématurés avaient une ETF simultanée normale (Figure 11).

L'ETF la plus sévère de la période néonatale mettait en évidence une HIV 4 chez 26.4 % (n=29) des enfants, une HIV 3 chez 19.1% des enfants, une HIV 2 chez 23.6% (n=26) des patients, une HIV 1 chez 13.6% (n=15) des patients. 17.3% (n=19) des enfants ne présentaient pas d'anomalie morphologique (Figure 12).

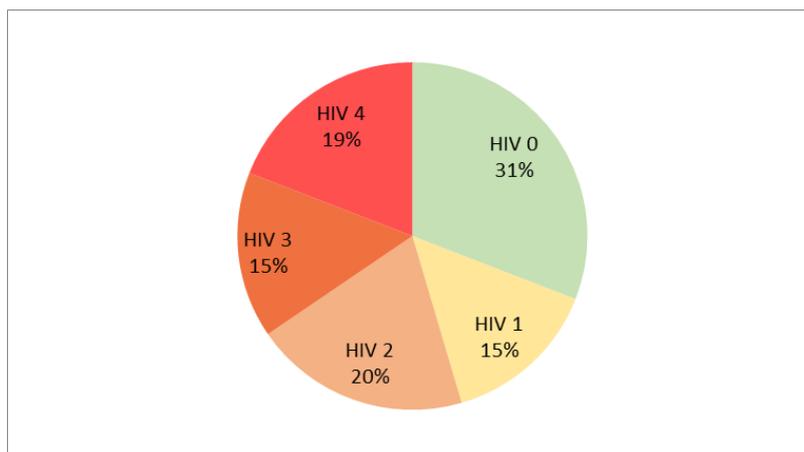


Figure 11 : Données morphologiques cérébrales de l'ETF « simultanée ». HIV : hémorragie intraventriculaire.

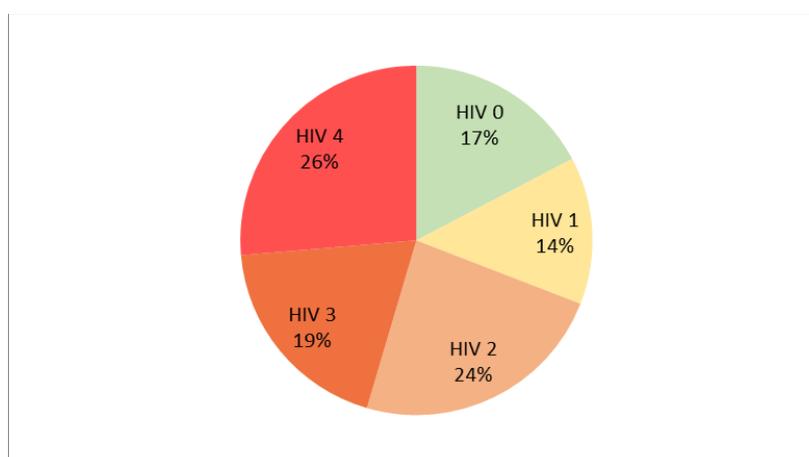


Figure 12 : Données morphologiques cérébrales de l'ETF la plus sévère de la période néonatale. HIV : hémorragie intraventriculaire.

Le délai moyen entre la réalisation de l'ETF « simultanée » et l'EEG était de 1 ± 3.2 jours. Le délai moyen de réalisation de l'ETF « la plus sévère » par rapport à l'EEG est de 7 ± 8.5 jours.

4.3 Figures pathologiques électroencéphalographiques

Parmi les enfants inclus 30% (n=33) présentaient au moins 1 figure pathologique sur leur tracé.

La figure la plus fréquemment retrouvée était l'activité négative thêta centrale (ANTC). Elle était observée chez 33% (n=37) des enfants.

Concernant les activités frontales surajoutées, l'activité delta frontale était présente chez 30% (n=33) des prématurés. Les pointes positives frontales étaient retrouvées chez 22.7% (n=25) des prématurés.

7.3% (n=8) des enfants inclus présentaient des PPR sur l'EEG. L'ETF simultanée de ces patients relevait pour la moitié d'entre eux (n=4) une HIV de grade 4. 2 enfants (25%) présentaient une HIV de grade 3, 1 enfant (12.5%) avait une HIV 2, un autre une HIV de grade 1. L'ETF la plus sévère mettait en évidence une HIV de haut grade (grade 3 ou 4) dans 77.5% des cas et une HIV de grade 1 chez un enfant (12.5%). 3 enfants avaient une occurrence à plus d'une PPR par minute. Parmi ces 3 enfants, un enfant présentait une HIV 4 sur l'ETF la plus sévère, un autre, une HIV 3 et le dernier une HIV de grade 1.

8% (n=9) des enfants inclus avaient des PPT.

5.4% (n=6) avaient des PPO sur leur enregistrement EEG.

Les crises comitiales enregistrées sur l'EEG concernaient 4 enfants soit 3.6% des patients. 2 de ces enfants avait un HIV 4, un enfant présentait une HIV 3, un autre une HIV 2 sur les 2 ETF étudiées. Tous étaient décédés en période néonatale.

4.4 Devenir neurodéveloppemental à 2 ans

Parmi les 110 prématurés inclus dans cette étude, 51 (=46.4%) étaient décédés pendant la période néonatale (Figure 13). Le décès concernait 63% (n=27) des enfants nés entre 23 et 25 SA versus 40% (n=24) de ceux nés après 26 SA.

Parmi les 59 patients survivants, 11.9 % présentaient des séquelles neurodéveloppementales sévères à 2 ans, 22% des séquelles modérées. 66.1 % des enfant survivants avaient un développement normal (Figure 13).

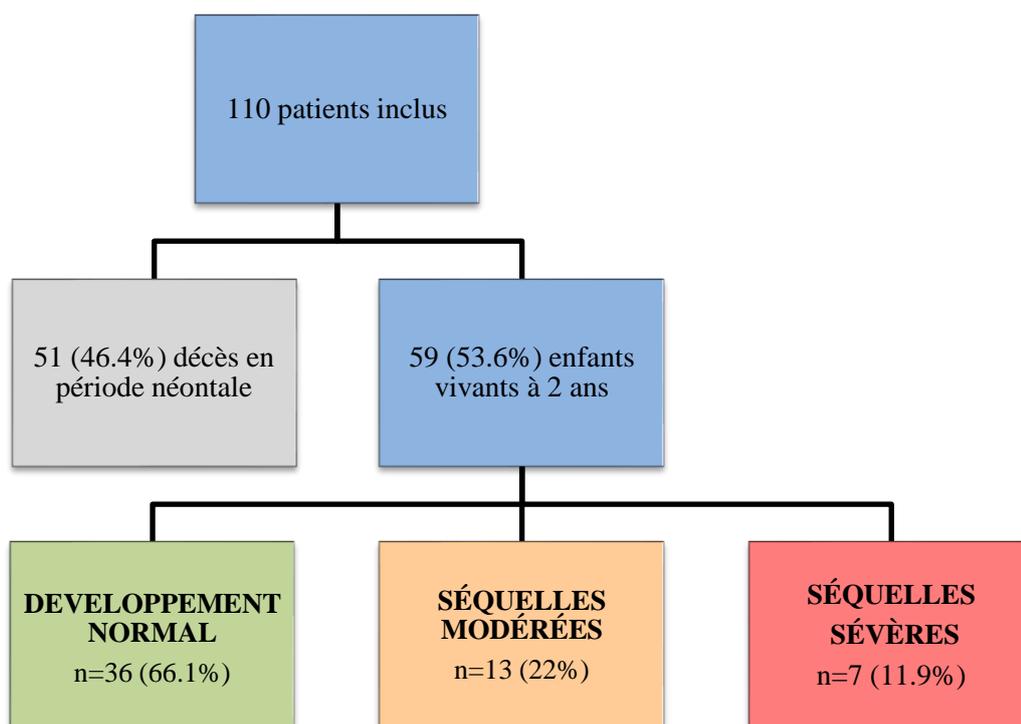


Figure 13 : Devenir neurodéveloppemental de la cohorte de 110 enfant nés grand prématurés

S'agissant du développement moteur global, 15.3% avaient des séquelles sévères, 25.4 % des séquelles modérées et 59.3% un développement normal (Tableau 7).

Sur le plan de l'autonomie, 6.8% avaient des séquelles sévères, 23.7 % des séquelles modérées et 69.5% un développement normal (Tableau 7).

Sur le plan du langage, 17% avaient des séquelles sévères, 42.4 % des séquelles modérées et 40.6% un développement normal du langage oral (Tableau 7).

Concernant la motricité fine, 18.6% avaient des séquelles sévères, 18.6 % des séquelles modérées et 62.8% un développement normal (Tableau 7).

Concernant l'évaluation du risque autistique, 8.5% avaient des séquelles sévères, 20.3 % des séquelles modérées et 71.2% un développement normal (Tableau 7).

	Motricité globale	Autonomie	Langage	Motricité fine	Risque autistique	Devenir neurodéveloppemental
Séquelles sévères	15.3% (n=9)	6.8% (n=4)	17% (n=10)	18.6% (n=11)	8.5% (n=5)	11.9% (n=7)
Séquelles modérés	25.4% (n=15)	23.7% (n=14)	42.4% (n=25)	18.6% (n=11)	20.3% (n=12)	22% (n=13)
Développement normal	59.3% (n=35)	69.5% (n=41)	40.6% (n=24)	62.8% (n=37)	71.2% (n=42)	66.1% (n=39)

Tableau 7 : Devenir neurodéveloppemental global et sur les 5 axes étudiés, à 2 ans.

4.5 Relation entre les figures EEG anormales et les lésions cérébrales

La présence de PPR, de PPF et d'ANTC était séparément et significativement associées à la présence et à la sévérité des atteintes morphologiques cérébrales diagnostiquées sur l'ETF simultanée (respectivement $p=0.011$, $p=0.017$ et $p=0.003$) et sur l'ETF la plus sévère de la période néonatale (respectivement $p=0.018$, $p=0.045$ et $p=0.0004$) (Tableau 8).

Une tendance statistique était retrouvée entre la présence d'activité delta frontale et la sévérité de l'ETF simultanée (Tableau 8).

	Mann-Whitney test	
	Z	P
Activités négatives thêta centrales (ANTC)		
ETF simultanée	2.954	0.0031
ETF sévère	3.521	0.0004
PPF		
ETF simultanée	2.397	0.0166
ETF sévère	2.001	0.0454
PPR		
ETF simultanée	2.555	0.0106
ETF sévère	2.360	0.0183
Anomalie delta frontale (ADF)		
ETF simultanée	1.937	t < 0.1
ETF sévère	1.350	0.1770
PPO		
ETF simultanée	1.165	0.2441
ETF sévère	1.652	0.0986
PPT		
ETF simultanée	1.445	0.1485
ETF sévère	1.172	0.2411

Tableau 8 : Relations statistiques entre la présence de figures EEG anormales et la sévérité des lésions cérébrales diagnostiquées sur l'ETF simultanée et l'ETF la plus sévère de la période néonatale. ADF : activité delta frontale ; ANTC : activité négative thêta centrale ; EEG : électroencéphalogramme ; ETF : échographie transfontanelle ; PPF : pointe positive frontale ; PPO : pointe positive occipitale ; PPR : pointe positive rolandique ; PPT : pointe positive temporale.

4.6 Relations entre la présence de figures EEG anormales et le devenir neurodéveloppemental à 2 ans

4.6.1 Analyses statistiques univariées

La présence d'ANTC était la seule figure EEG pathologique significativement corrélée au devenir neurodéveloppemental (p= 0.003) (Tableau 9).

Etudiées séparément, la présence de PPR, PPF, PPO, d'activité delta frontale ou d'ANTC, était significativement corrélée à un mauvais score global EEG (Tableau 9).

Le score « EEG pointes » (correspondant à la somme des différents types de pointes) était corrélé statistiquement au score global EEG mais pas au devenir neurodéveloppemental (Tableau 9).

La présence de crise comitiale sur l'EEG (n=4) n'était pas significativement corrélée au devenir neurodéveloppemental (favorable versus défavorable) des enfants (test de Fisher Exact : RR=2, non significatif).

ANTC	Mann-Whitney test	
	Z	P
Score EEG	3.454	0.0006
Devenir neurodéveloppemental	3.59	0.0003
Petit poids pour l'âge gestationnel	1.892	t<0.1
Comorbidités	0.509	ns
	Test T de student	
	T	P
Age gestationnel	3.994	0.0001
PPF	Mann-Whitney test	
	Z	P
Score EEG	4.522	6x10⁷
Petit poids pour l'âge gestationnel	0.51	ns
PPF et score de développement global	0.599	ns
Comorbidités	1.591	ns
	Test T de student	
	T	P
PPF et âge gestationnel	0.466	ns
PPR	Mann-Whitney test	
	Z	P
Score EEG	2.466	0.0137
Age gestationnel	0.374	ns
Petit poids pour l'âge gestationnel	0.276	ns
Devenir neurodéveloppemental	0.19	ns
Comorbidités	0.794	ns

ADF	Mann-Whitney test	
	Z	P
Score EEG	3.269	0.0011
Petit poids pour l'âge gestationnel	0.492	ns
Devenir neurodéveloppemental	0.47	ns
Comorbidités	0.421	ns
	Test T de student	
	T	P
Age gestationnel	0.679	ns
PPT	Mann-Whitney test	
	Z	P
Score EEG	2.072	0.0383
Age gestationnel	0.949	ns
Petit poids pour l'âge gestationnel	1.374	ns
Devenir neurodéveloppemental	1.527	ns
Comorbidités	0.022	ns
PPO	Mann-Whitney test	
	Z	P
Score EEG	2.975	0.0029
Age gestationnel	0.803	ns
Petit poids pour l'âge gestationnel	0.276	ns
Devenir neurodéveloppemental	0.257	ns
Comorbidités	0.638	ns
Score EEG pointes	Test T de student	
	T	P
Score EEG	7.720	10 ⁻⁷
Devenir neurodéveloppemental	1.390	ns

Tableau 9 : Relations statistiques entre la présence de figures électroencéphalographiques anormales et le score global EEG, le petit poids pour l'âge gestationnel, le devenir développemental et le nombre de comorbidités. ANTC : activité négative thêta centrale ; ADF : Activité delta frontale ; EEG : électroencéphalogramme ; PPF : pointe positive frontale ; PPO : pointe positive occipitale ; PPR : pointe positive rolandique ; PPT : pointe positive temporale.

4.6.2 Analyse Factorielle Multiple

Les deux premières dimensions de l'AFM expliquaient 35.9% de la variance totale du jeu de données originales pris en compte dans l'analyse (eigen value de 2.09 pour la dimension 1 et de 1.10 pour la dimension 2).

Les variables qui contribuent le plus (exprimés en %) à la dimension 1 étaient les suivantes :

- Données morphologiques cérébrales (ETF) (33.4%) (Figure 14, Tableau 10).
- L'âge gestationnel à la naissance (24.3%) (Figure 14, Tableau 10).
- Les données EEG (21.7%) constituées par les caractéristiques suivantes
 - o Absence d'onde lente delta (3.9%) (Figure 14, Tableau 10).
 - o Absence d'activités thêta occipitales en coalescence avec une onde lente (3.2%) (Figure 14, Tableau 10).
 - o Absence d'activités thêta temporales en coalescence avec une onde lente (TTA-SW) (2.7%) (Figure 14, Tableau 10).
 - o Absence d'activités thêta frontales en coalescence avec une onde lente (FTA-SW) (2.5%) (Figure 14, Tableau 10).
 - o Présence d'ANTC (2.1%) (Figure 14, Tableau 10).
 - o Absence de labilité (2%) (Figure 14, Tableau 10).

Les pointes occipitales, rolandiques et temporales, les crises contribuaient chacune à moins d'1% à la dimension 1 (Figure 14, Tableau 10).

La dimension 2 était principalement formée à partir du statut « petit poids pour l'âge gestationnel » (63.8%), les comorbidités (28.7%) en particulier la détresse respiratoire sévère (14.9%) et l'arrêt cardio-respiratoire (11.4%). L'âge gestationnel à la naissance contribuait à 3.7% de la dimension 2 (Figure 14, Tableau 10).

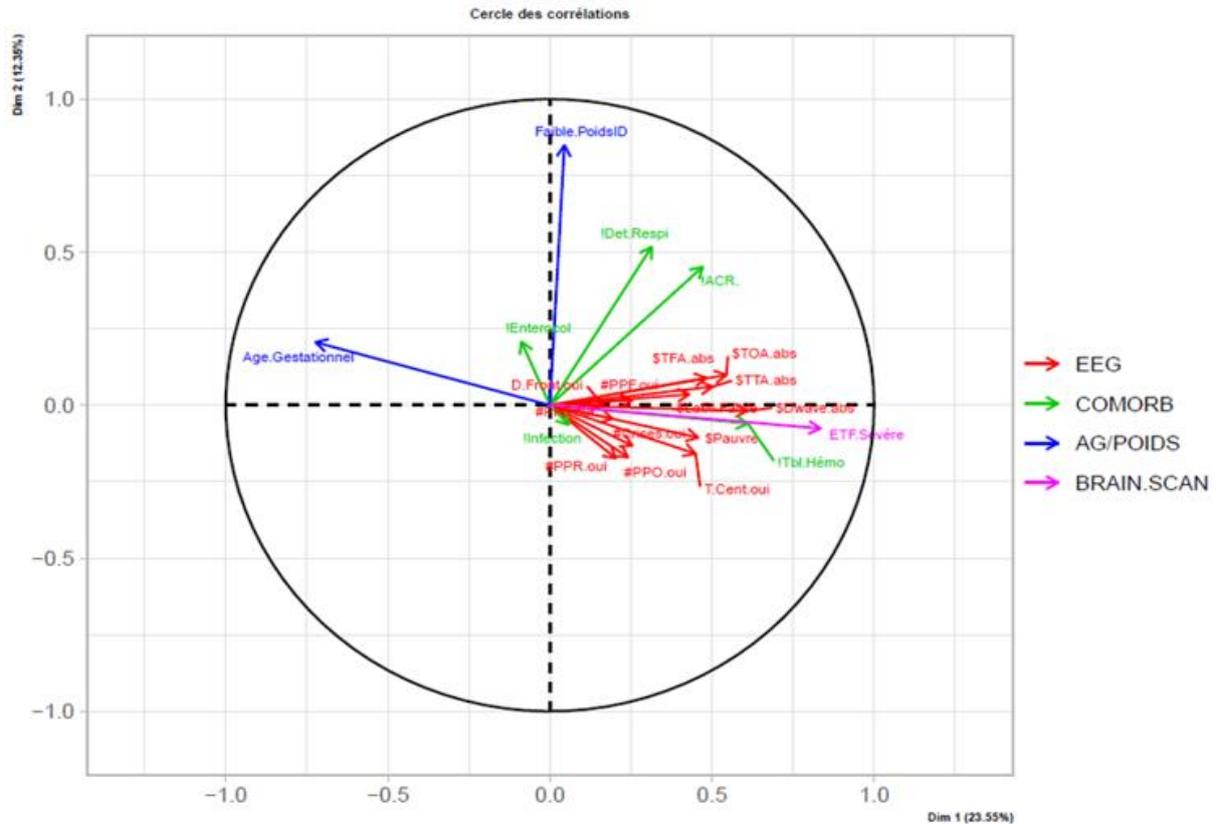


Figure 14 : Cercle des corrélations mettant en évidence les variables participant aux dimensions 1 et 2. Les données de naissance sont affichées en bleu (terme de naissance et petit poids pour l'âge gestationnel), les caractéristiques EEG en rouge, les anomalies structurales aux échographies transfontanellaires en rose et les comorbidités sévères en vert. ACR : arrêt cardio-respiratoire, AG : âge gestationnel ; Det.respi : détresse respiratoire sévère ; DWaves abs: absence d'onde delta ; EEG : électroencéphalogramme ; enterocol :entérocolite ulcéro-nécrosante ; ETF : échographie transfontanellaire ; D.Front : activité delta frontale ; PPF : pointe positive frontale ; PPO : pointe positive occipitale ; PPR : pointe positive rolandique ; T.cent : activité négative thêta centrale ; TFA abs : absence d'activités thêta frontales ; TOA abs : absence d'activités thêta occipitales ; TTA abs : absence d'activités thêta temporales.

Variables contribuant à la dimension 1	Contribution
Données ETF	33.4%
Âge gestationnel de naissance	24.3%
Données EEG	21.7%
<i>Absence d'onde delta</i>	3.9%
<i>Absences d'activités thêta occipitales</i>	3.2%
<i>Absences d'activités thêta temporales</i>	2.7%
<i>Absence d'activités thêta frontales</i>	2.5%
<i>Richesse insuffisante</i>	2.2%
<i>Activité négative thêta centrale</i>	2.1%
<i>Absence de labilité</i>	2%
<i>Pointe positive frontale</i>	0.7%
<i>Crise comitiale</i>	0.7%
<i>Pointe positive occipitale</i>	0.6%
<i>Pointe positive rolandique</i>	0.4%
<i>Pointe positive temporale</i>	0.4%
<i>Activité delta frontale</i>	0.3%
Variables contribuant à la dimension 2	Contribution
Petit poids pour l'âge gestationnel	63.8%
Âge gestationnel de naissance	3.7%
Comorbidités	28.7%
<i>Détresse respiratoire sévère</i>	14.9%
<i>Arrêt cardiorespiratoire</i>	11.4%
<i>Entérocolite ulcéro-nécrosante ou entéropathie</i>	2.4%

Tableau 10: Variables participant aux dimensions 1 et 2 et leurs contributions respectives (en pourcentage).

La Figure 15 illustre les coordonnées prises par chacun des 110 patients sur les 2 premières dimensions de l'AFM. L'abscisse correspondait à la dimension 1 et l'ordonnée à la dimension 2. La couleur de chaque point précisait quel était le devenir développemental à 2 ans. Ce graphe permettait d'étudier comment se répartissaient les enfants dans l'espace formé par les deux premières dimensions de l'AFM selon qu'ils avaient un développement normal (en vert), des séquelles modérées (en bleu), des séquelles sévères (en rose) ou étaient décédés durant la période néonatale (en rouge).

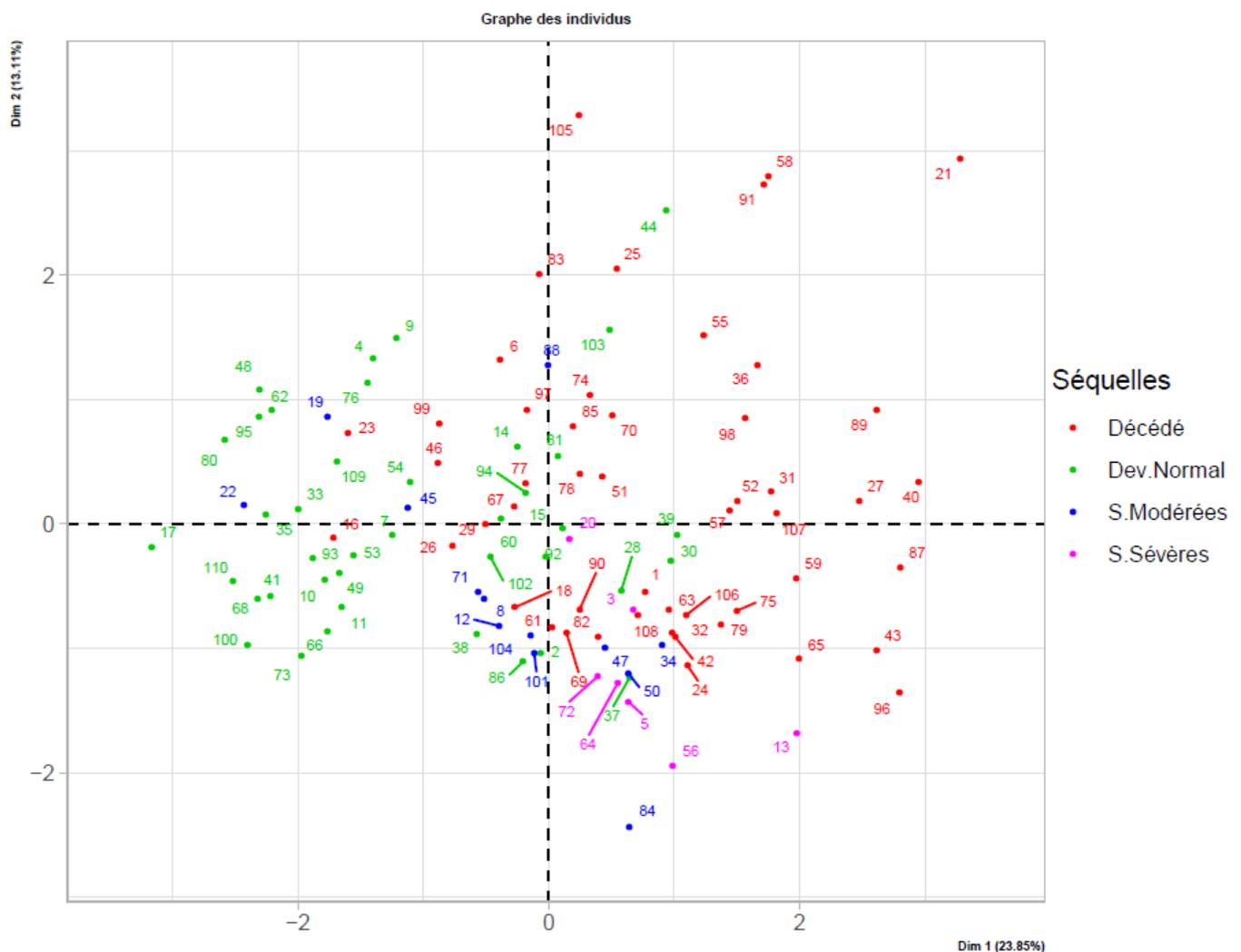


Figure 15: Répartition des patients selon les 2 premières dimensions de l'Analyse Factorielle Multiple. En vert : les patients au devenir normal, en bleu : les patients qui présentaient des séquelles mineures, en rose : les patients avec séquelles modérées, en rouge : les patients décédés pendant la période néonatale.

La Figure 16 met en évidence la position des barycentres de chacun des groupes de devenir selon les deux premiers axes de l'AFM (Devenir développemental normal, « séquelles modérées », « séquelles sévères » et « enfants décédés » mais également les deux groupes de devenir favorable versus défavorable).

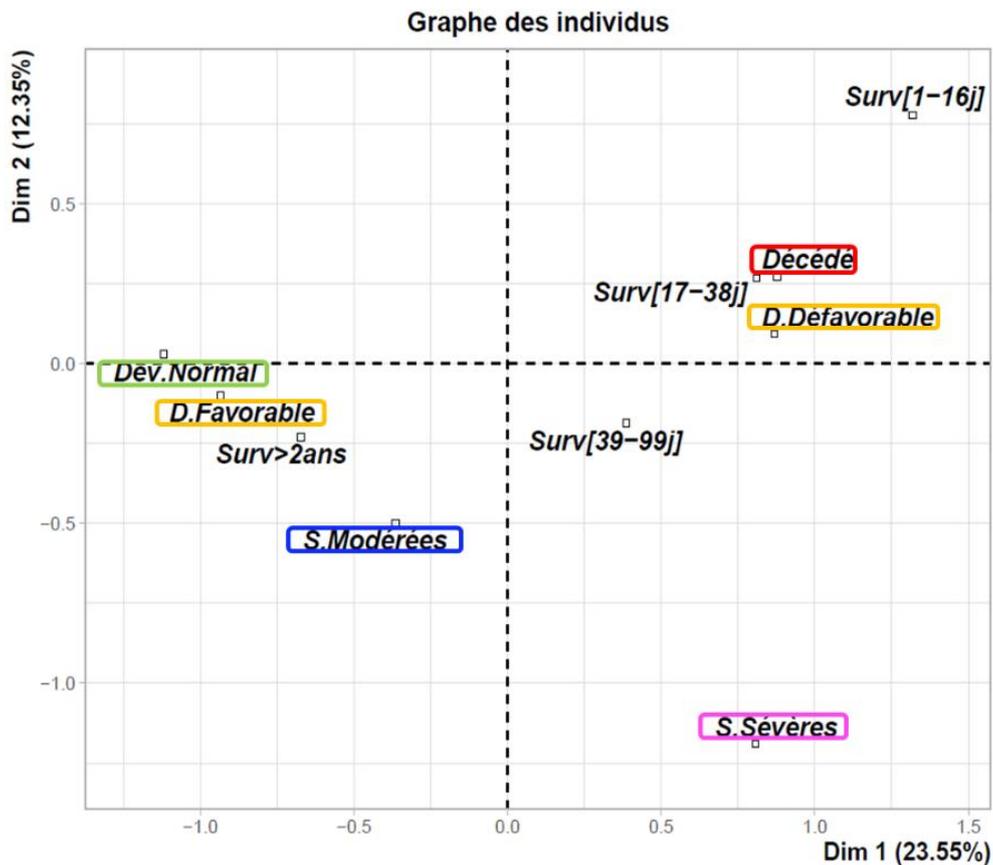


Figure 16 : Positions des barycentres des groupes d'enfants selon leur devenir développemental sur les 2 premières dimensions de l'Analyse Factorielle Multiple : devenir favorable, devenir défavorable, développement normal (en vert), séquelles modérées (en bleu), séquelles sévères (en rose) et les enfants décédés en période néonatale (en rouge).

La dimension 1 à laquelle contribuaient principalement les données ETF, EEG et l'âge gestationnel à la naissance permettait de différencier les patients qui avaient un devenir favorable de ceux ayant un devenir défavorable (séquelles sévères ou décès). Sur la gauche de la dimension 1 (valeurs négatives), se situaient les enfants avec un devenir favorable, sur la droite ceux avec un devenir défavorable (valeurs positives). La dimension 2, à laquelle contribuent principalement le statut « petit poids pour l'âge gestationnel », les comorbidités et de façon moindre l'âge gestationnel à la naissance, permettait de distinguer parmi les enfants

au devenir défavorable les patients décédés (qui se situent majoritairement en haut à droite) des patients ayant des séquelles sévères (qui se situent majoritairement en bas à droite) (Figures 15 et 16).

La dimension 1 était fortement corrélée au devenir développemental (favorable versus défavorable) (Mann et Witney : $Z= 6.547, p=10^{-7}$). Avec une valeur seuil à 0 de la dimension 1, le devenir des enfants était prédit avec une efficacité de 76.4%. La valeur seuil de 0 était choisie comme seuil prédicteur car elle constituait le meilleur compromis entre les valeur pronostiques positive et négative (Figure 17).

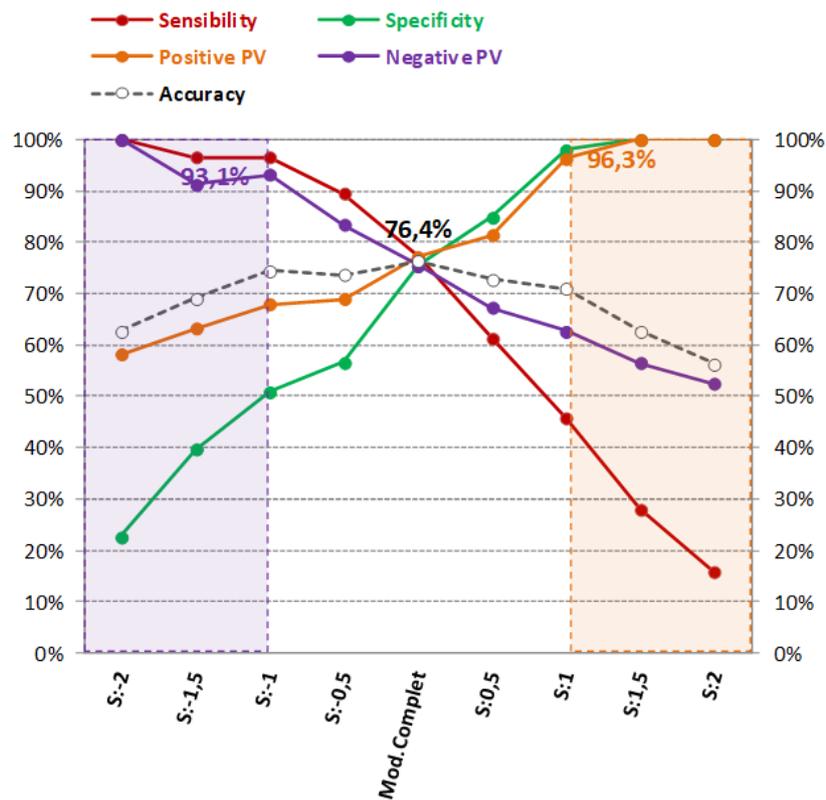


Figure 17 : Efficacité de la dimension 1 à prédire le devenir neurodéveloppemental (Favorable versus Défavorable) en fonction du choix de sa valeur seuil. La valeur seuil de zéro permettait d'obtenir l'efficacité la plus élevée. Accuracy : efficacité ; Positive PV : Valeur prédictive positive ; Negative PV : Valeur prédictive négative ; sensibility : sensibilité ; specificity : spécificité.

5. DISCUSSION

Malgré l'amélioration des soins apportés aux très grand prématurés ces dernières années, le risque de séquelles neurodéveloppementales reste important dans cette population. Les séquelles neurologiques de la prématurité nécessitent une prise en charge précoce afin d'améliorer le devenir et limiter les situations de handicap de ces enfants [11]. L'EEG est un des outils disponibles et utilisés en routine en réanimation néonatale à des fins diagnostiques et pronostiques. La valeur pronostique de l'EEG a déjà été étudiée en s'intéressant aux caractéristiques du tracé de fond [45, 68–74].

Concernant le devenir neurodéveloppemental, 46% des grand prématurés de notre étude étaient décédés en période néonatale (63% des enfants nés prématurément entre 23 et 25SA et 40% de ceux nés après 25 SA). Parmi les survivants, 11,9% avaient des séquelles neurodéveloppementales sévères et 66% avaient un développement normal à 2 ans. Ces proportions étaient du même ordre de grandeur que celles retrouvées dans la littérature [6, 71, 75]. S'agissant de l'étude EPIPAGE 2, la mortalité était de 51% pour les 22-26 SA et la survie sans séquelle neurodéveloppementale concernait 48,5% pour les 22-26 SA dont 62% pour les 25-26 SA.

Notre étude a permis l'identification de l'ensemble des figures pathologiques de l'EEG précoce d'une large cohorte de 110 enfants dont le devenir à 2 ans était étudié. A ce jour, il s'agit de l'unique cohorte aussi conséquente dont l'ensemble des caractéristiques EEG étaient étudiées exhaustivement. Nous avons en effet décidé d'étudier simultanément les caractéristiques des activités de fond et des figures EEG pathologiques surajoutées et d'inclure l'étude des figures EEG dont les caractéristiques, la valeur pronostique et/ou la signification demeuraient peu connues ou mal décrites dans la littérature.

5.1 L'activité Négative Thêta Centrale

Il s'agit de la première étude s'intéressant à l'ANTC. Elle a permis de mettre en évidence sa valeur prédictive neurodéveloppementale négative. La présence de cette activité était également corrélée à la sévérité des anomalies structurelles cérébrales retrouvées sur l'ETF (quelle que soit l'ETF considérée, simultanée ou la plus sévère de la période néonatale). Un mécanisme physiopathologique commun avec les HIV peut être suspecté. L'autre hypothèse physiopathologique pourrait être que cette activité soit l'une des répercussions fonctionnelles neuronales des lésions cérébrales liées à la prématurité et notamment des HIV. Les mêmes hypothèses concernent également les PPF et les PPR.

Par ailleurs, la signification de l'ANTC demeure inconnue. Celle-ci apparaissant systématiquement en séquence, il est licite de se demander s'il peut s'agir de décharges focalisées, de crises à minima avortées. Une étude en EEG haute résolution pourrait aider à la compréhension des mécanismes physiopathologiques la supportant.

Grace aux données de notre étude, dès ce jour, l'ANTC doit participer à l'évaluation de la maturation fonctionnelle cérébrale des grands prématurés en utilisant sa valeur prédictive négative.

5.2 L'activité delta frontale

Cette étude n'a pas permis de clarifier le rôle et la valeur prédictive de l'activité delta frontale. Aucun lien statistique significatif n'était retrouvé avec le devenir neurodéveloppemental à 2 ans ou la présence et la sévérité des lésions cérébrales. Si cette activité était pathologique, elle ne serait pas à priori la conséquence fonctionnelle et neuronale d'un processus lésionnel cérébral partagé avec les HIV. A ce jour, son utilisation comme élément prédictif du devenir neurodéveloppemental n'est pas licite. D'autres études sont nécessaires afin de clarifier les processus à l'origine de cette activité, sa signification et son éventuelle valeur prédictive.

5.3 Autres figures EEG pathologiques

Les PPR étaient déjà identifiées comme des marqueurs de LMPV et de devenir neurodéveloppemental défavorable [26, 44, 45]. Notre étude retrouvait une prévalence des PPR (7.3%) similaire à celle d'autres études intéressant de plus grandes cohortes [26]. Toutefois, nous n'avons pas retrouvé de lien statistique entre la présence de PPR et un devenir neurodéveloppemental défavorable. Une des explications à ceci pourrait être le faible nombre de patient ayant des PPR fréquentes dans notre cohorte (n=3). Une autre pourrait être également lié au moment de la réalisation de l'EEG. En effet, l'âge moyen et préférentiel d'apparition des PPR se situe aux alentours de 30 SA [44]. Or, du fait de nos critères de sélection, le terme corrigé moyen au moment de la réalisation de l'EEG était de 27.4 SA.

De la même manière, nous retrouvons une proportion de PPT plus faible dans notre cohorte (8%) par rapport à d'autres études qui rapportaient une occurrence jusque 58% chez les prématurés enregistrés après 31 SA [52]. En effet, la fenêtre temporelle d'apparition des PPT était situé à partir de 30 semaines d'âge corrigé dans la littérature, et d'autant plus après la 4^e semaine de vie ce qui pouvait expliquer notre faible proportion de PPT [51].

Par ailleurs, l'absence de relation significative entre la présence de crise comitiale (diagnostiquée sur l'EEG) et le devenir neurodéveloppemental peut en partie s'expliquer par le nombre faible de patient concerné (n=4, 3.6% des enfants inclus). Les crises comitiales concernaient une proportion un peu plus faible que ce qui a déjà été rapporté dans la littérature chez le nouveau-né prématuré (de 3.9 à 11,8%) [76–78]. Plusieurs études ont déjà démontré que les crises néonatales toutes étiologies confondues étaient liées à un pronostic neurodéveloppemental défavorable et à une élévation de la mortalité [60, 61, 76, 79].

5.4 Prédiction du devenir neurodéveloppemental

Les résultats des analyses statistiques univariées renforçaient l'idée que la prédiction de devenir développemental ne peut reposer uniquement sur la présence ou l'absence d'un critère ou d'une figure EEG. En effet, l'évaluation de la maturation fonctionnelle cérébrale via l'EEG reste une évaluation globale et multicritère. Ce constat était également porté par la corrélation entre la présence de figures EEG pathologiques et l'évaluation EEG globale (score EEG global).

L'AFM permettait de prendre en compte l'ensemble des données EEG mais également les données ETF et cliniques des 110 enfants inclus ce qui revenait à utiliser les données disponibles précocement et aisément en service de réanimation néonatale. L'AFM permettait de pondérer ces données à poids égal afin de voir comment l'ensemble de ces informations contribuaient à la prédiction du devenir neurodéveloppemental à 2 ans. Cela nous a permis de comprendre quelles étaient les variables prépondérantes dans la prédiction du devenir neurodéveloppemental. Les données ETF, EEG et l'âge gestationnel (en contribuant à la dimension 1 de l'AFM) permettaient de différencier les enfants dont le devenir était favorable de ceux qui présentaient un devenir neurodéveloppemental défavorable avec une efficacité de 76,4%. Les données EEG contribuant à la dimension 1 de l'AFM étaient l'absence des générateurs EEG physiologiques (absence d'onde delta, des activités thêta temporales, occipitales et frontales en coalescence avec une onde lente), l'absence de labilité, la présence d'une richesse anormale, le caractère trop faible des activités cérébrales et la présence d'ANTC. Les caractéristiques de fond de l'activité cérébrale EEG avaient déjà été mis en évidence dans la littérature comme participants à la prédiction du devenir [45, 69–74].

Le statut « petit poids pour l'âge », les comorbidités et de façon moindre l'âge gestationnel à la naissance aidaient à différencier les enfants qui allaient décéder en période néonatale de ceux qui allaient présenter des séquelles sévères à 2 ans via la dimension 2. Dans la littérature, le petit poids pour l'âge gestationnel était également défini comme un facteur de risque de séquelles neurodéveloppementales avec un risque 1,2 fois plus élevé de séquelles sévères (paralysie cérébrale, déficience intellectuelle, surdité, cécité et/ou épilepsie réfractaire) et des capacités cognitives plus faibles à l'âge scolaire [80–82].

Par conséquent, notre étude a permis de prédire avec une efficacité acceptable le devenir des enfants nés grand prématurés à partir des données cliniques, ETF et EEG (constituant la dimension 1 de l'AFM). Cette étude renforce l'apport de l'EEG qui reste un outil fondamental dans la prédiction précoce de devenir neurologique des grands prématurés [83, 84]. Récemment, l'étude longitudinale de Lloyd et al. a mis en évidence une efficacité à prédire le devenir neurodéveloppemental du premier EEG d'enfants nés grand prématurés de 68%. L'efficacité à prédire le devenir neurodéveloppementale à 2 ans s'élevait à 91% lorsqu'il s'agissait de l'EEG réalisé à 35 semaines d'âge corrigé [84]. Ces résultats confirmaient la contribution significative de l'EEG à la prédiction du devenir neurodéveloppemental. L'efficacité obtenue par l'EEG des 35 semaines d'âge corrigé était élevée mais paraissait moins intéressante en clinique. En effet, à partir du terme corrigé de 35 semaines, les nouveau-nés prématurés sont moins à risque de nouvelles complications ou d'aggravations secondaires qui peuvent alourdir le pronostic neurodéveloppemental. L'enjeu de la prédiction du devenir neurodéveloppemental nous semble plus précoce. Il serait intéressant à partir des données de cette étude d'envisager le développement d'un outil simple, destiné à aider à la prise en charge des nouveau-nés grands prématurés. Cet outil serait construit à partir des données précoces et simultanées cliniques, EEG et ETF et permettrait d'estimer individuellement le risque de séquelle neurodéveloppementale. Un tel outil prédictif pourrait aider la prise en charge néonatale de ces grands prématurés à haut risque neurologique mais également aider les équipes soignantes et les familles dans la prise de certaines décisions notamment celles de poursuivre activement les soins ou de limiter les thérapeutiques actives.

Une des limites relatives de notre étude est l'évaluation du devenir neurodéveloppemental à l'âge de 2 ans. En effet, la maturation cérébrale à l'âge de 2 ans est encore très active et va poursuivre pendant plusieurs années. De nombreuses acquisitions psychomotrices vont survenir passé l'âge de deux ans notamment à l'âge scolaire. Il aurait été remarquable d'étudier le devenir neurodéveloppemental à 6 ans (âge de l'entrée dans les acquisitions scolaires) de ces enfants, mais cela nécessite un travail, un suivi et recul conséquents qui justifient d'une étude prospective.

Il serait par ailleurs intéressant d'étudier et de caractériser les EEG suivants des 110 enfants inclus, réalisés dans le cadre de leur prise en charge néonatale afin d'étudier leur dynamique maturative individuelle et de voir si cette étude longitudinale permettrait de préciser le devenir neurodéveloppemental.

6. CONCLUSION

Cette étude a permis l'identification de l'ensemble des figures pathologiques du premier EEG précoce d'une large cohorte d'enfants nés (très) grands prématurés en étudiant et classant notamment les activités frontales qui étaient précédemment peu étudiées jusqu'à lors. Les relations statistiques entre PPF, PPR et ANTC et les lésions morphologiques cérébrales consécutives à la prématurité posent la question d'un mécanisme physiopathologique partagé avec les HIV ou de l'impact fonctionnel de celles-ci sur le réseau neuronal.

L'Activité Négative Thêta Centrale, de par sa prévalence, sa valeur prédictive négative forte et sa relation avec les lésions cérébrales secondaires de la prématurité, doit désormais faire partie systématiquement de l'évaluation de la maturation fonctionnelle cérébrale et de la prédiction du devenir des nouveau-nés très grands et grands prématurés.

Cette étude souligne que l'évaluation de la maturation fonctionnelle cérébrale rendue possible grâce à l'EEG doit rester une évaluation multicritère. L'EEG est un outil primordial pour l'évaluation du pronostic neurodéveloppemental des enfants nés (très) grands prématurés. Le premier EEG précoce du nouveau-né grand et très grand prématuré participe avec les données cliniques et ETF à la prédiction du devenir neurodéveloppemental à 2 ans. L'exploitation de ces données cliniques, EEG et ETF via l'AFM a permis de prédire le devenir neurodéveloppemental des enfants avec une efficacité de 76.4%, ce qui est conséquent étant donné la précocité de ces informations. Le développement d'un outil informatique utilisable en pratique et permettant une prédiction personnalisée du devenir neurodéveloppemental à 2 ans serait très utile à la prise en charge des nouveaux nés (très) grands prématurés.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F (2015) Épidémiologie de la prématurité : prévalence, évolution, devenir des enfants. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 44:723–731
2. Jarreau P-H (2013) La prématurité. *médecine/sciences* 29:819–820
3. Morin M, Arnaud C, Germany L, Vayssiere C (2012) Grande prématurité : évolution de 1994 à 2006. *Gynécologie Obstétrique Fertil* 40:746–752
4. Ancel P-Y, Goffinet F, and the EPIPAGE-2 Writing Group (2015) Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr* 169:230–238
5. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al (2012) Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet* 379:2151–2161
6. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, et al (2017) Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3448>
7. Mellier D, Marret S (2013) Soigner et prendre soin des enfants nés prématurés : apport des données épidémiologiques. *Enfance* N° 1:49–58
8. Arpino C, Compagnone E, Montanaro ML, Cacciatore D, De Luca A, Cerulli A, Di Girolamo S, Curatolo P (2010) Preterm birth and neurodevelopmental outcome: a review. *Childs Nerv Syst* 26:1139–1149
9. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M (2004) Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 9:429–435
10. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, Kinney M, Lawn J, the Born Too Soon Preterm Birth Action Group (see acknowledgement for full list) (2013) Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 10:S2
11. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW (2015) Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005495.pub4>
12. Vitrikas K, Dalton H, Breish D (2020) Cerebral Palsy: An Overview. *Am Fam Physician* 101:213–220
13. Koman LA, Smith BP, Shilt JS (2004) Cerebral palsy. *The Lancet* 363:1619–1631
14. Bernardeau C, Cataix-Nègre E, Barbot FD, et al (2017) Comprendre la paralysie cérébrale et les troubles associés: Evaluations et traitements. Elsevier Health Sciences
15. Escobar GJ, Littenberg B, Petitti DB (1991) Outcome among surviving very low birthweight infants: a meta-analysis. *Arch Dis Child* 66:204–211
16. Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, Pääkkönen L, Olsen P, Korkman M, Fellman V (2005) Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national

- cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics* 116:1391–1400
17. Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F (2006) Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics* 118:e1466–1477
 18. Limperopoulos C, Benson CB, Bassan H, Disalvo DN, Kinnamon DD, Moore M, Ringer SA, Volpe JJ, Plessis AJ du (2005) Cerebellar Hemorrhage in the Preterm Infant: Ultrasonographic Findings and Risk Factors. *Pediatrics* 116:717–724
 19. Ballabh P (2010) Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatr Res* 67:1–8
 20. Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 92:529–534
 21. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Oei J-L, Lui K, Collection on behalf of the NSW and ACTNICUD (2014) Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes in Extreme Preterm Infants. *Pediatrics* 133:55–62
 22. Chevallier M (2020) Les hémorragies intraventriculaires du nouveau-né prématuré : prévention et devenir. A partir de la cohorte Epipage 2. phdthesis, Université Grenoble Alpes [2020-....]
 23. Morel B, Chapelliere S, Blondiaux E, Sirinelli D, Adamsbaum C (2018) Échographie transfontanellaire du prématuré. *J Imag Diagn Interv* 1:97–101
 24. Wallois F, Routier L, Bourel-Ponchel E (2020) Impact of prematurity on neurodevelopment. *Handb Clin Neurol* 173:341–375
 25. Inder TE, Huppi PS, Warfield S, Kikinis R, Zientara GP, Barnes PD, Jolesz F, Volpe JJ (1999) Periventricular white matter injury in the premature infant is followed by reduced cerebral cortical gray matter volume at term. *Ann Neurol* 46:755–760
 26. Baud O, d'Allest A-M, Lacaze-Masmonteil T, Zupan V, Nedelcoux H, Boithias C, Delaveaucoupet J, Dehan M (1998) The early diagnosis of periventricular leukomalacia in premature infants with positive rolandic sharp waves on serial electroencephalography.
 27. Blumenthal I (2004) Periventricular leucomalacia: a review. *Eur J Pediatr* 163:435–442
 28. Back SA, Riddle A, McClure MM (2007) Maturation-Dependent Vulnerability of Perinatal White Matter in Premature Birth. *Stroke* 38:724–730
 29. Deng W, Pleasure J, Pleasure D (2008) Progress in Periventricular Leukomalacia. *Arch Neurol* 65:1291–1295
 30. Perlman JM, Risser R, Broyles RS (1996) Bilateral Cystic Periventricular Leukomalacia in the Premature Infant: Associated Risk Factors. *Pediatrics* 97:822–827
 31. GOBALAKICHENANE P (2008) Evolution sur 11 ans de l'incidence des leucomalacies pérventriculaires dépistées par échographie chez les grands prématurés.

32. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, Kubota T, Suzuki M, Kidokoro H, Kuno K, Watanabe K (2003) Abnormal sharp transients on electroencephalograms in preterm infants with periventricular leukomalacia. *J Pediatr* 143:26–30
33. Lamblin MD, André M, Auzoux M, et al (2004) [Indications of electroencephalogram in the newborn]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr* 11:829–833
34. Wallois F (2010) Synopsis of maturation of specific features in EEG of premature neonates. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* 40:125–126
35. Pavlidis E, Lloyd RO, Boylan GB (2017) EEG - A Valuable Biomarker of Brain Injury in Preterm Infants. *Dev Neurosci* 39:23–35
36. Tritsch NX, Yi E, Gale JE, Glowatzki E, Bergles DE (2007) The origin of spontaneous activity in the developing auditory system. *Nature* 450:50–55
37. Wallois F, Routier L, Heberlé C, Mahmoudzadeh M, Bourel-Ponchel E, Moghimi S (2021) Back to basics: the neuronal substrates and mechanisms that underlie the electroencephalogram in premature neonates. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* 51:5–33
38. Routier L, Mahmoudzadeh M, Panzani M, Azizollahi H, Goudjil S, Kongolo G, Wallois F (2017) Plasticity of neonatal neuronal networks in very premature infants: Source localization of temporal theta activity, the first endogenous neural biomarker, in temporoparietal areas. *Hum Brain Mapp* 38:2345–2358
39. Cukier F, André M, Monod N, Dreyfus-Brisac C (1972) Apport de l'E.E.G. au diagnostic des hémorragies intra-ventriculaires du prématuré. *Rev Electroencéphalographie Neurophysiol Clin* 2:318–322
40. Nguyen The Tich S, d'Allest A-M, Touzery de Villepin A, de Belliscize J, Walls-Esquivel E, Salefranque F, Lamblin M-D (2007) Les aspects pathologiques de l'EEG du nouveau-né prématuré avant 30 semaines d'âge postmenstruel. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 37:177–221
41. Hughes JR, Kuhlman DT, Hughes CA (1991) Electro-Clinical Correlations of Positive and Negative Sharp Waves on the Temporal and Central Areas in Premature Infants. *Clin Electroencephalogr* 22:30–39
42. Blume WT, Dreyfus-Brisac C (1982) Positive rolandic sharp waves in neonatal EEG; types and significance. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 53:277–282
43. Marret S, Parain D, Jeannot E, Eurin D, Fessard C (1992) Positive rolandic sharp waves in the EEG of the premature newborn: a five year prospective study. *Arch Dis Child* 67:948–951
44. d'Allest A-M (1997) Valeur des pointes positives rolandiques chez le grand prématuré : étude prospective 1993-1995. *Arch Pédiatrie* 4:913
45. Radvanyi-Bouvet M-F, de Bethmann O, Monset-Couchard M, Fazzi E (1987) Cerebral lesions in early prematurity: EEG prognostic value in the neonatal period. *Brain Dev* 9:399–405
46. Marret S, Parain D, Samson-Dollfus D, Jeannot E, Fessard C (1986) Positive Rolandic Sharp Waves and Periventricular Leukomalacia in the Newborn. *Neuropediatrics* 17:199–202
47. Aso K, Abdab-Barmada M, Scher MS (1993) EEG and the neuropathology in premature neonates with intraventricular hemorrhage. *J Clin Neurophysiol* 10:304–313

48. Hellström-Westas L, Rosén I (2005) Electroencephalography and brain damage in preterm infants. *Early Hum Dev* 81:255–261
49. André M, Lamblin M-D, d'Allest AM, Curzi-Dascalova L, Moussalli-Salefranque F, Nguyen The Tich S, Vecchierini-Blineau M-F, Wallois F, Walls-Esquivel E, Plouin P (2010) Electroencephalography in premature and full-term infants. Developmental features and glossary. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 40:59–124
50. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K (1999) Positive Rolandic Sharp Waves in Preterm Infants with Periventricular Leukomalacia: Their Relation to Background Electroencephalographic Abnormalities. *Neuropediatrics* 30:278–282
51. Castro Conde JR, Martínez ED, Campo CG, Pérez AM, McLean ML (2004) Positive temporal sharp waves in preterm infants with and without brain ultrasound lesions. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 115:2479–2488
52. Vecchierini-Blineau MF, Nogues B, Louvet S, Desfontaines O (1996) Positive temporal sharp waves in electroencephalograms of the premature newborn. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* 26:350–362
53. Hee Jung Chung, Clancy RR (1991) Significance of positive temporal sharp waves in the neonatal electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 79:256–263
54. Scher MS, Bova JM, Dokianakis SG, Steppe DA (1994) Positive temporal sharp waves on EEG recordings of healthy neonates: a benign pattern of dysmaturity in pre-term infants at post-conceptual term ages. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 90:173–178
55. Nowack WJ, Janati A (1990) Positive Sharp Waves in Neonatal EEG. *Am J EEG Technol* 30:211–221
56. Patrizi S, Holmes GL, Orzalesi M, Allemand F (2003) Neonatal seizures: characteristics of EEG ictal activity in preterm and fullterm infants. *Brain Dev* 25:427–437
57. Holden KR, Mellits ED, Freeman JM (1982) Neonatal Seizures I. Correlation of Prenatal and Perinatal Events with Outcomes. *Pediatrics* 70:165–176
58. Bergman I, Painter MJ, Hirsch RP, Crumrine PK, David R (1983) Outcome in neonates with convulsions treated in an intensive care unit. *Ann Neurol* 14:642–647
59. Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN, et al (2017) Seizures in Preterm Neonates: A Multicenter Observational Cohort Study. *Pediatr Neurol* 72:19–24
60. Vesoulis ZA, Inder TE, Woodward LJ, Buse B, Vavasseur C, Mathur AM (2014) Early electrographic seizures, brain injury, and neurodevelopmental risk in the very preterm infant. *Pediatr Res* 75:564–569
61. Spagnoli C, Falsaperla R, Deolmi M, Corsello G, Pisani F (2018) Symptomatic seizures in preterm newborns: a review on clinical features and prognosis. *Ital J Pediatr* 44:115
62. Vasudevan C, Levene M (2013) Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 18:185–191
63. Bourel-Ponchel E, Gueden S, Hasaerts D, Héberlé C, Malfilâtre G, Mony L, Vignolo-Diard P, Lamblin M-D (2021) Normal EEG during the neonatal period: maturational aspects from premature to full-term newborns. *Neurophysiol Clin* 51:61–88

64. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K (2002) Developmental outcome and types of chronic-stage EEG abnormalities in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 44:729–734
65. Apgar V (2015) A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. *Anesth Analg* 120:1056–1059
66. Clancy RR, Tharp BR (1984) Positive rolandic sharp waves in the electroencephalograms of premature neonates with intraventricular hemorrhage. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 57:395–404
67. Escofier B, Pagès J (2008) *Analyses factorielles simples et multiples: objectifs, méthodes et interprétation*. Dunod, Paris
68. Iyer KK, Roberts JA, Hellström-Westas L, Wikström S, Hansen Pupp I, Ley D, Breakspear M, Vanhatalo S (2015) Early Detection of Preterm Intraventricular Hemorrhage From Clinical Electroencephalography. *Crit Care Med* 43:2219–2227
69. Bihannic AL, Beauvais K, Busnel A, Barace C de, Furby A (2012) Prognostic value of EEG in very premature newborns. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 97:F106–F109
70. Périvier M, Rozé J-C, Gascoin G, et al (2016) Neonatal EEG and neurodevelopmental outcome in preterm infants born before 32 weeks. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 101:F253–F259
71. Hayashi-Kurahashi N, Kidokoro H, Kubota T, Maruyama K, Kato Y, Kato T, Natsume J, Hayakawa F, Watanabe K, Okumura A (2012) EEG for Predicting Early Neurodevelopment in Preterm Infants: An Observational Cohort Study. *Pediatrics* 130:e891–e897
72. Lloyd RO, O’Toole JM, Livingstone V, Hutch WD, Pavlidis E, Cronin A-M, Dempsey EM, Filan PM, Boylan GB (2016) Predicting 2-y outcome in preterm infants using early multimodal physiological monitoring. *Pediatr Res* 80:382–388
73. Watanabe K, Hakamada S, Kuroyanagi M, Yamazaki T, Takeuchi T (1983) Electroencephalographic Study of Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Newborn. *Neuropediatrics* 14:225–230
74. Tharp BR, Cukier F, Monod N (1981) The prognostic value of the electroencephalogram in premature infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 51:219–236
75. Larroque B, Ancel P-Y, Marret S, et al (2008) Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *The Lancet* 371:813–820
76. Pisani F, Barilli AL, Sisti L, Bevilacqua G, Seri S (2008) Preterm infants with video-EEG confirmed seizures: outcome at 30 months of age. *Brain Dev* 30:20–30
77. Sheth RD, Hobbs GR, Mullett M (1999) Neonatal Seizures. *J Perinatol* 19:40–43
78. Scher MS, Hamid MY, Steppe DA, Beggarly ME, Painter MJ (1993) Ictal and Interictal Electrographic Seizure Durations in Preterm and Term Neonates. *Epilepsia* 34:284–288
79. Silverstein FS, Jensen FE (2007) Neonatal seizures. *Ann Neurol* 62:112–120
80. Neubauer A-P, Voss W, Kattner E (2008) Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr* 167:87–95

81. Klein NK, Hack M, Breslau N (1989) Children who were very low birth weight: Development and academic achievement at nine years of age. *J Dev Behav Pediatr* 10:32–37
82. McCarton CM, Brooks-Gunn J, Wallace IF, et al (1997) Results at Age 8 Years of Early Intervention for Low-Birth-Weight Premature Infants: The Infant Health and Development Program. *JAMA* 277:126–132
83. Kong AHT, Lai MM, Finnigan S, Ware RS, Boyd RN, Colditz PB (2018) Background EEG features and prediction of cognitive outcomes in very preterm infants: A systematic review. *Early Hum Dev* 127:74–84
84. Lloyd RO, O’Toole JM, Livingstone V, Filan PM, Boylan GB (2021) Can EEG accurately predict 2-year neurodevelopmental outcome for preterm infants? *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 106:535–541

8. ANNEXE

8.1 Annexe 1

	Labilité/organisation temporelle	Richesse normale	Activités thêta occipitales avec une onde lente	Activités thêta temporales avec une onde lente	Activités thêta frontales avec une onde lente	Ondes lentes delta
0	Absente	Non	Absentes	Absentes	Absentes	Absentes
1	Présente	Oui	Présentes mais de morphologie anormale	Présentes mais de morphologie anormale	Présentes mais de morphologie anormale	Présentes mais de morphologie anormale
2			Présentes et de morphologie normale	Présentes, de morphologie normale mais d'occurrence insuffisante	Présentes, de morphologie normale	Présentes, de morphologie normale mais d'occurrence insuffisante
3				Présentes, de morphologie et d'occurrence normale		Présentes, de morphologie et d'occurrence normale
			Score total générateurs (0-3 : atteinte sévère, 4-8 : atteinte modérée, 9-10 normal)			

Annexe 1 : Grille d'évaluation de l'activité électroencéphalographique de fond.

8.2 Annexe 2

	Figures anormales	PPR	PPT	PPO	PPF	Crise comitiale	ANTC	ADF
2		Absence						
1	Absence	<1/min	Absence	Absence	Absence	Non	Absence	Absence
0	Présence	>1/min	Présence	Présence	Présence	Oui	Présence	Présence
		Score EEG pointes (nombre de type de pointes, de 0 à 4)						

Annexe 2 : grille d'évaluation des figures anormales sur l'électroencéphalogramme. ADF : activité delta frontale ; ANTC : activité négative thêta centrale ; PPF : pointe positive frontale ; PPO : pointe positive occipitale ; PPR : pointe positive rolandique ; PPT : pointe positive temporale.

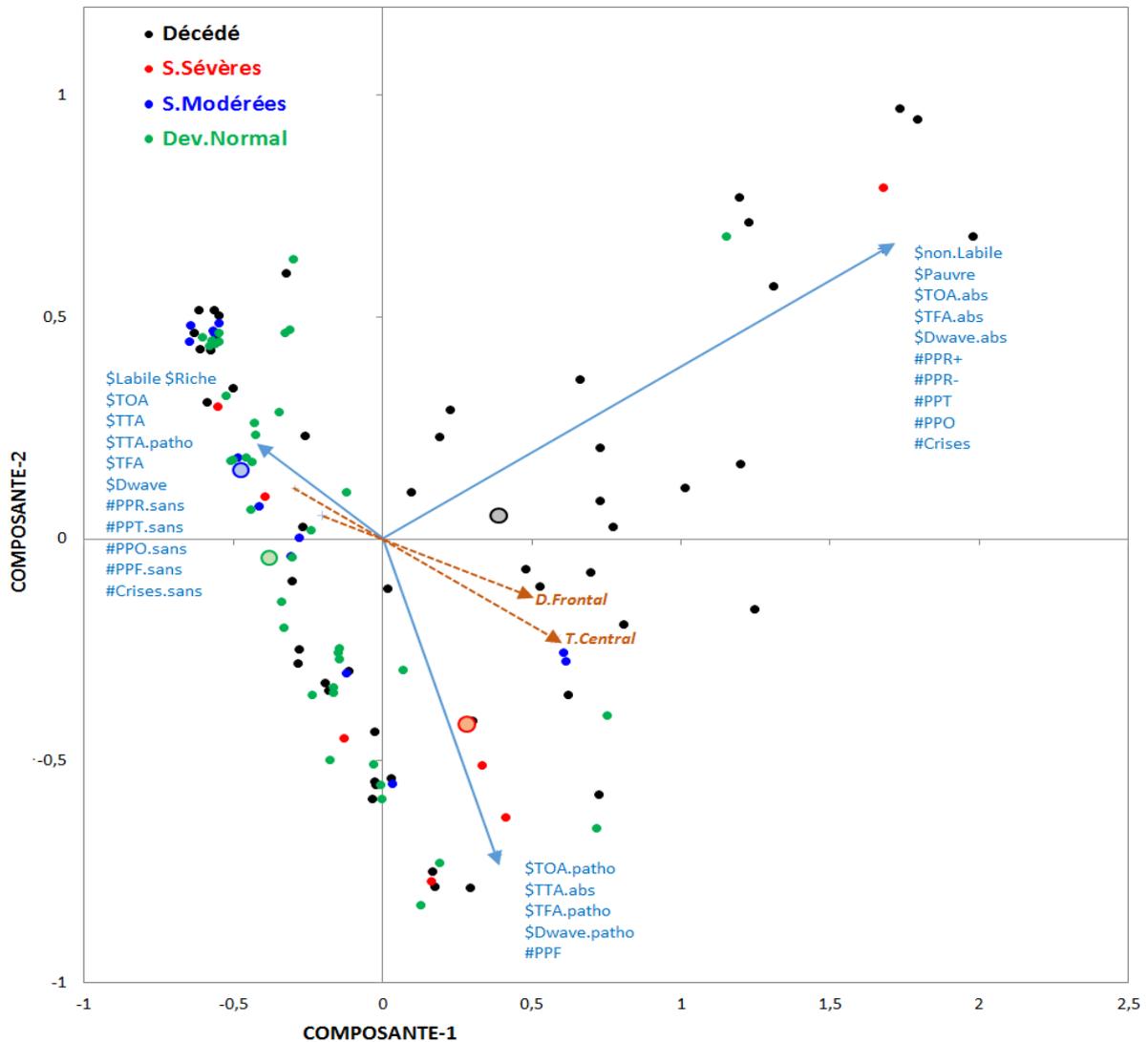
8.3 Annexe 3

Variable	N	Estimate	p
Faible.PoidsAG	110		0.008
EEG.Score	110		0.006
ETF.Sévérité	110		0.004
Comorbidité.Score	110		0.477
Age.Gestationnel	110		<0.001

Variable	N	Estimate	p	
Faible.PoidsAG	110		0.008	
ETF.Sévérité	110		0.004	
Comorbidité.Score	110		0.452	
Age.Gestationnel	110		<0.001	
EEG	1.alt.mineures	58	Reference	
	2.alt.modérées	26		0.597
	3.alt.sévères	26		0.004

Annexe 3 : Analyses multivariées entre caractéristiques cliniques (Age gestationnel (AG), Petit poids pour l'AG, nombre de comorbidités), données électroencéphalographiques (altérations mineures, modérées ou sévères de l'EEG ou score EEG, données morphologiques cérébrales (score ETF) et devenir neurodéveloppemental (Favorable vers défavorable). alt : altérations ; EEG : électroencéphalogramme ; ETF : échographie transfontanellaire.

8.4 Annexe 4



Annexe 4 : Resultats de l'analyse des correspondances multiples portant sur les caractéristiques EEG étudiées. Le devenir neurodéveloppemental est indiqué par la couleur du point correspondant à chaque enfant (en vert : les enfants ayant un développement normal à 2 ans, en bleu, ceux présentant des séquelles modérées, en rouges, ceux présentant des séquelles sévères, en noir : les enfants décédés pendant la période néonatale. . D waves : ondes lentes delta ; PPF : pointe positive frontale ; PPO : pointe positive occipitale ; PPR : pointe positive rolandique ; PPT : pointe positive temporale ; TFA : activités thêta frontales en coalescence avec une onde lente ; TOA : activités thêta occipitales en coalescence avec une onde lente; TTA : activités thêta temporales en coalescence avec une onde lente.

« Figures anormales de l'électroencéphalogramme précoce des nouveau-nés grands prématurés : nouveautés et relations avec le devenir neurodéveloppemental à 2 ans »

"Abnormal figures of the early electroencephalogram of very premature neonates : novelties and relations with neurodevelopmental outcome at 2 years"

RESUME

Introduction : La prématurité est source de nombreux troubles neurodéveloppementaux. L'électroencéphalogramme (EEG) est un outil disponible permettant l'évaluation de la maturation fonctionnelle cérébrale. Les objectifs étaient de caractériser les figures pathologiques du premier EEG précoce de grands prématurés, d'étudier leurs relations avec les lésions cérébrales et la valeur prédictive de l'EEG sur le devenir neurodéveloppemental. **Matériel et méthodes :** Cette étude rétrospective, monocentrique, portait sur le premier EEG d'enfants nés grands prématurés. Le neurodéveloppement à 2 ans était évalué par un score de Denver modifié. Des analyses univariées et une analyse factorielle multiple (AFM) ont été réalisées. **Résultats :** 110 enfants étaient inclus avec un terme corrigé moyen de 27.6 semaines lors de l'EEG. 51 enfants étaient décédés en période néonatale, 72 avaient un développement normal. 30% présentaient des figures EEG pathologiques. L'Activité Négative Thêta Centrale (ANTC) était corrélée négativement au devenir neurodéveloppemental et à la présence/sévérité de lésions cérébrales sur l'échographie transfontanellaire (ETF) (respectivement $p=0.003$ et $p=0.004$). La dimension 1 de l'AFM, constituée des données EEG, ETF et cliniques, prédisait significativement le devenir neurodéveloppemental à 2 ans avec une efficacité de 76.4% ($p=10^{-7}$). **Discussion/Conclusion :** De par sa valeur prédictive négative et son lien avec les lésions cérébrales, l'ANTC doit participer à l'évaluation multicritère de l'EEG du prématuré. L'EEG en participant significativement à la prédiction du devenir neurodéveloppemental reste un outil indispensable à la prise en charge de la prématurité. **Mots clés :** Electroencéphalogramme, Neurodéveloppement, Prématurité, Prédiction, Activité Négative Thêta Centrale, Hémorragie Intraventriculaire

ABSTRACT

Introduction: Prematurity causes many neurodevelopmental disorders. The electroencephalogram (EEG) is an available tool for the assessment of the functional cerebral maturation. The objectives were to characterize the pathological figures of the first EEG of very premature infant, to study their relationship with brain damage and to study the predictive value of EEG on neurodevelopmental outcome. **Material and methods:** This retrospective, single-center study focused on the first EEG of very premature newborns. Neurodevelopmental outcome at 2 years was assessed by a modified Denver score. Univariate analysis and a Multiple Factor Analysis (MFA) were performed. **Results:** 110 children were included with a mean corrected term of 27.6 weeks at the EEG. 51 children died in the neonatal period, 72 had a normal development. 30% presented pathological EEG figures. Negative Central Thêta activity (NCTA) was negatively correlated with neurodevelopmental outcome and the presence of brain damage on cranial ultrasound (respectively $p=0.003$ et $p=0.004$). The dimension 1 of MFA, consisting of EEG, cranial ultrasound and clinical data, predicted the neurodevelopmental outcome with an efficiency of 76.4%. **Discussion / Conclusion:** Due to its negative predictive value and its link with severe brain damage, NCTA has to be included in the EEG assessment of premature infants. EEG, by significantly participating in the prediction of neurodevelopmental outcome, remains an essential tool in the management of prematurity. **Key words:** Electroencephalogram, Neurodevelopment, Prematurity, Prediction, Negative Central Thêta Activity, Intraventricular Hemorrhage.