



HAL
open science

Spectroscopie par résonance magnétique cérébrale et évaluation des fonctions exécutives à 5,5 ans de nouveau-nés grands prématurés

Mathilde Bernard

► **To cite this version:**

Mathilde Bernard. Spectroscopie par résonance magnétique cérébrale et évaluation des fonctions exécutives à 5,5 ans de nouveau-nés grands prématurés. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03829328

HAL Id: dumas-03829328

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03829328v1>

Submitted on 25 Oct 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.

**Spectroscopie par résonance magnétique cérébrale et évaluation des
fonctions exécutives à 5,5 ans de nouveau-nés grands prématurés**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 24 Octobre 2022

Par Madame Mathilde BERNARD

Née le 16 août 1994 à Marseille 08eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PEDIATRIE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur TOSELLO Barthélémy

Président

Monsieur le Professeur MILH Mathieu

Assesseur

Madame le Docteur GIRE Catherine

Assesseur

**Spectroscopie par résonance magnétique cérébrale et évaluation des
fonctions exécutives à 5,5 ans de nouveau-nés grands prématurés**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 24 Octobre 2022

Par Madame Mathilde BERNARD

Née le 16 août 1994 à Marseille 08eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PEDIATRIE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur TOSELLO Barthélémy

Président

Monsieur le Professeur MILH Mathieu

Assesseur

Madame le Docteur GIRE Catherine

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

<p>MM AGOSTINI Serge ALDIGHERI René ALESSANDRINI Pierre ALLIEZ Bernard AQUARON Robert ARGEME Maxime ASSADOURIAN Robert AUFRAY Jean-Pierre AUTILLO-TOUATI Amapola AZORIN Jean-Michel BAILLE Yves BARDOT Jacques BARDOT André BERARD Pierre BERGOIN Maurice BERLAND Yvon BERNARD Dominique BERNARD Jean-Louis BERNARD Jean-Paul BERNARD Pierre-Marie BERTRAND Edmond BISSET Jean-Pierre BLANC Bernard BLANC Jean-Louis BOLLINI Gérard BONGRAND Pierre BONNEAU Henri BONNOIT Jean BORY Michel BOTTA Alain BOTTA-FRIDLUND Danielle BOUBLI Léon BOURGEADE Augustin BOUVENOT Gilles BOUYALA Jean-Marie BREMOND Georges BRICOT René BRUNET Christian BUREAU Henri CAMBOULIVES Jean CANNONI Maurice CARTOUZOU Guy CAU Pierre CHABOT Jean-Michel CHAMLIAN Albert CHARPIN Denis CHARREL Michel CHAUVEL Patrick CHOUX Maurice CIANFARANI François CLAVERIE Jean-Michel CLEMENT Robert COMBALBERT André CONTE-DEVOLX Bernard CORRIOL Jacques COULANGE Christian CURVALE Georges DALMAS Henri DE MICO Philippe DELPERO Jean-Robert DESSEIN Alain DELARQUE Alain</p>	<p>MM DEVIN Robert DEVRED Philippe DJIANE Pierre DONNET Vincent DUCASSOU Jacques DUFOUR Michel DUMON Henri ENJALBERT Alain FAUGERE Gérard FAVRE Roger FIECHI Marius FARNARIER Georges FIGARELLA Jacques FONTES Michel FRANCES Yves FRANCOIS Georges FUENTES Pierre GABRIEL Bernard GALINIER Louis GALLAIS Hervé GAMERRE Marc GARCIN Michel GARNIER Jean-Marc GAUTHIER André GERARD Raymond GEROLAMI-SANTANDREA André GIUDICELLI Sébastien GOUDARD Alain GOUIN François GRILLO Jean-Marie GRIMAUD Jean-Charles GRISOLI François GROULIER Pierre GUYS Jean-Michel HADIDA/SAYAG Jacqueline HASSOUN Jacques HEIM Marc HOUEL Jean HUGUET Jean-François JAQUET Philippe JAMMES Yves JOUVE Paulette JUHAN Claude JUIN Pierre KAPHAN Gérard KASBARIAN Michel KLEISBAUER Jean-Pierre LACHARD Jean LAFFARGUE Pierre LAUGIER René LE TREUT Yves LEGRE Régis LEVY Samuel LOUCHET Edmond LOUIS René LUCIANI Jean-Marie MAGALON Guy MAGNAN Jacques MALLAN- MANCINI Josette MALMEJAC Claude MARANINCHI Dominique MARTIN Claude</p>
---	--

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc

UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021

EMERITAT

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)
1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHIARONI Jacques
<i>ALBANESE Jacques Surnombre</i>	CHINOT Olivier
ALIMI Yves	CHOSSEGROS Cyrille
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand
BEROUD Christophe	EBBO Mikael
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre
BERTUCCI François	FABRE Alexandre
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane
BREGEON Fabienne	GABERT Jean
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad
BRUNET Philippe	GAUDART Jean
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe
	GREILLIER Laurent

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	<i>GUYS Jean-Michel Retraite le 24/09/2021</i>
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe	LAUNAY Franck
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LE CORROLLER Thomas
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LECHEVALLIER Eric
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BEROUD Christophe	EBBO Mikael	LEONE Marc
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BERTUCCI François	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice	MACE Loïc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	MAGNAN Pierre-Edouard
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe	PAGANELLI Franck
	GREILLIER Laurent	<i>PANUEL Michel Surnombre</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	VALERO René
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	VAROQUAUX Arthur Damien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VELLY Lionel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VEY Norbert
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VIDAL Vincent
PESENTI Sébastien	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PETIT Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PHAM Thao	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominic	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
PIQUET Philippe	SIELEZNEFF Igor	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIRRO Nicolas	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
POINSO François	STEIN Andréas	XERRI Luc
RACCAH Denis	SUISSA Laurent	ZIELEZKIEWICZ Laurent
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
REGIS Jean	THOMAS Pascal	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THUNY Franck	
REYNAUD Rachel	TOSELLO Barthélémy	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
RICHIERI Raphaëlle	<i>TRIGLIA Jean-Michel Surnombre</i>	
ROCHE Pierre-Hugues	TROPIANO Patrick	
ROCH Antoine	TSIMARATOS Michel	
ROCHWERGER Richard	TURRINI Olivier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI--TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS DES DISSCIPLINES MEDICALES

DUTAU Hervé

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRACTIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GELSI/BOYER Véronique	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO Bernard	ROMANET Pauline
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SABATIER Renaud
BEGE Thierry	GONZALEZ Jean-Michel	SARI-MINODIER Irène
BENYAMINE Audrey	GOURIET Frédérique	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GRAILLON Thomas	SECQ Véronique
BONINI Francesca	GUERIN Carole	SOLER Raphael
BOUCRAUT Joseph	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUSSEN Salah Michel	HAUTIER Aurélie	TOGA Isabelle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CAMILLERI Serge	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
CARRON Romain	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LAMBERT Isabelle	
DEGEORGES/VITTE Joëlle (<i>disponibilité</i>)	LENOIR Marien	
DEHARO Pierre	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DELLIAUX Stéphane	LOOSVELD Marie	
DELTEIL Clémence	MAAROUF Adil	
DESPLAT/JEGO Sophie	MACAGNO Nicolas	
DEVILLIER Raynier	MARLINGE Marion	
DUBOURG Grégory	MAUES DE PAULA André	
DUCONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	MEGE Diane	
ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	RADULESCO Thomas	
GASTALDI Marguerite	RESSEGUIER Noémie	
GAUDRY Marine	ROBERT Philippe	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE
MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

BARGIER Jacques
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -
PRATICIENS HOSPITALI PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES
UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH) *Surnombre*
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELEZKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, InFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH) Retraite le 24/09/2021
 FAURE Alice (PU PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
 CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
 JALOUX Charlotte (MCU PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)
 SOLER Raphael (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GENETIQUE 4704**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BRETTELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703I

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)
 CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)
 BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
 (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)
 DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)
 DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)
 ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)
 CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)
 TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)
 SUISSA Laurent (PU-PH)
 MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)
 GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401**PHYSIOLOGIE 4402**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE,
PCYCHOLOGIE SOCIALE**

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

DUTAU Hervé (Pr Associé des universités à 1/2 temps)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE;
ADDICTOLOGIE 4804**

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
BOISSIER Romain (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d'abord remercier les membres de mon jury de thèse qui ont accepté avec bienveillance d'évaluer ce travail et de participer à ma soutenance. C'est un plaisir et un honneur de pouvoir partager ce moment solennel avec vous.

Monsieur le Professeur TOSELLO Barthélémy :

Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et avoir accepté de présider ce jury. Merci de m'avoir fait découvrir avec bienveillance cette belle spécialité qu'est la néonatalogie, ce fut un réel plaisir de travailler avec toi depuis mon premier semestre. Je te remercie de porter autant d'intérêt à la formation des internes. Merci pour ta disponibilité et ton soutien au long de ce projet.

Monsieur le Professeur MILH Mathieu :

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci pour la qualité de votre enseignement, pour votre disponibilité tout au long de mon internat et pour votre investissement dans la formation des internes de pédiatrie. J'espère que ce travail suscitera votre intérêt.

Madame le Docteur GIRE Catherine :

Pour votre présence au sein de mon jury, et pour l'expertise que vous apportez à ce travail. Merci de votre disponibilité et de votre dévouement envers ce projet. Nos échanges m'ont été précieux et m'ont permis d'aller au bout de ce travail.

Je tenais également à remercier :

Madame le Professeur Julie Berbis et Madame Cindy FAUST :

Pour la réalisation des analyses statistiques sans lesquelles ce travail n'aurait pas vu le jour. Merci de votre réactivité et de vos conseils avisés.

À toutes les équipes médicales et paramédicales que j'ai eu la chance de côtoyer durant mon internat.

Merci pour vos enseignements, votre confiance et votre bienveillance, qui m'ont permis d'évoluer sereinement dans ce parcours parfois compliqué qu'est l'internat. Merci de m'avoir permis d'être le médecin que je suis aujourd'hui.

À toute l'équipe de néonatalogie de l'hôpital Nord : Pour avoir su me guider à merveille dans mes premiers pas de bébé interne puis tout au long de mon internat. Un merci tout particulier à Gaëlle et Véro, pour tout ce que vous m'avez appris tant sur le plan médical que sur le plan humain, je garde des souvenirs mémorables de certaines de nos gardes.

À toute l'équipe du 6/14 à la Timone : Pour m'avoir fait découvrir avec passion le monde de la pédiatrie générale et de la pneumologie pédiatrique. Une mention toute particulière pour Charlotte et Diego, pour m'avoir fait découvrir le monde passionnant de la rhumatologie pédiatrique.

À toute l'équipe d'onco-hématologie à la Timone : Pour cette belle leçon de vie et d'humilité qu'ont été ces 6 + 1 mois avec vous. Merci pour votre bonne humeur et pour cette ambiance de travail exceptionnel.

À toute l'équipe de pédiatrie multidisciplinaire à la Timone : Pour ce semestre intense mais captivant ! Merci pour toutes ces connaissances partagées et pour votre bienveillance.

À toute l'équipe du SAMU pédiatrique et des urgences pédiatriques de la Timone : Pour votre confiance et pour m'avoir laissé gagner en autonomie. Un merci tout particulier à Marie et Marion, ça a été un plaisir de travailler avec vous.

À toute l'équipe pédiatrique de Saint Joseph : Pour cette super ambiance de travail (et ces supers afterworks !). Merci de m'avoir fait confiance pour mes premières gardes de bébé-chef.

À toute l'équipe de réanimation pédiatrique à la Timone : Pour ce semestre passionnant et riche en apprentissage. Merci pour votre bienveillance et pour votre patience face à mes innombrables questions.

À Christine Duvant-Fay et Patrick François : Je n'aurais pas pu rêver mieux comme dernier semestre ! Merci de m'avoir appris tant de choses et merci pour votre confiance, qui m'a permis de gagner en autonomie.

À l'équipe de pédiatrie de l'hôpital Nord : Pour les prochaines aventures à venir !

À mes parents : Pour cette enfance choyée et heureuse dans une maison jamais vraiment calme. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis, appris et pour ce que vous m'apportez encore chaque jour. Merci pour votre amour et pour votre soutien logistique sans faille durant ces études (on ne comptera pas le nombre d'aller-retour au CCM ou le nombre de tupperwares préparés !). Je vous ai bien choisi !

Maman : Merci de m'avoir transmis ta passion de la pédiatrie et du prendre soin. On ne cesse de me dire que je te ressemble, et j'en suis très fière !

Papa : Merci pour ton écoute attentive, tes bons conseils, ta sagesse et ton amour.

À mes frères Thomas Benoît et Paul : Ça y est, votre sœur a ENFIN fini ses études. Je suis fière du parcours de chacun d'entre vous et des hommes que vous êtes devenus.

À tout le reste de ma famille : Merci d'être une famille aussi présente et aimante, j'ai beaucoup de chance ! Une pensée toute particulière pour Petite et Papy Pierre, j'aurais aimé vous avoir à mes côtés aujourd'hui.

À Corentin : Pour rendre le quotidien si doux et agréable à vivre. Nous voir évoluer et devenir médecins ensemble me rend si fière ! Merci pour ton amour, ton soutien, ta patience et ton calme à toute épreuve (particulièrement ces dernières semaines !). Merci de me rendre si heureuse. À tous nos projets passés, et surtout à tous nos projets les plus fous à venir. J'ai hâte de vivre tout ça à tes côtés !

À Pauline et Anaïs : Pour avoir fait nos premiers pas d'internes ensemble et ne plus nous être lâchées ! Cet internat n'aurait clairement pas été le même sans vous. Merci pour les fous rires, et un peu pour les pleurs et les moments de doute aussi, pour toutes ces baignades, ces sunsets, les Gin To et les Caïpi qu'on ne compte plus. Merci de votre amitié incroyable au quotidien, j'ai beaucoup de chance !

À Laura : Pour ton amitié précieuse depuis le collège. Merci pour ces P1 qui n'auraient pas été les mêmes sans toi (souvenir ému du box 5 et des révisions de bio cé au bord de la piscine), pour ces soirées médecine mémorables et pour m'accepter comme parasite lors de mes allers retours à Paris.

À mes nains préférés : Pilou, Sophie, Axel, Claudine et Baptiste. Pour ces moments partagés qui sont toujours un régal (même s'il faut les prévoir 6 mois en avance !).

À Chloé : Pour tous ces moments partagés depuis la P1. Merci pour ces expériences culinaires parfois douteuses pour le tutorat, ces folles soirées de P2, ces vacances au ski, ces soirées bitchage devant Miss France, pour ces aventures péruviennes et pour tous les souvenirs Arc en Ciel (j'entends encore la douce voix de Matthieu : Mathilde Bernaaaaard).

À Claire : Pour ces moments de haute gastronomie (merci les pâtes au pesto, les diners petits déjeuners et le bocadillo con jamón y mantequilla), ces aventures péruviennes mémorables et ces achats de décorations de Noël en septembre (on est en retard cette année !). A notre future collaboration aux urgences pédiatriques !

À toute la team péruvienne : Comme le dirait un vieil ami, n'oubliez pas. ¡Mi casa es tu casa!

À Leslie : Super binôme de ma D4 et bientôt super maman ! Hâte que tu reviennes vivre dans le sud.

À Bryan : Pour tous ces voyages partagés, de la Thaïlande à Londres en passant par Amsterdam, et pour toutes les soirées mémorables qui vont avec ! Merci de ton amitié depuis toutes ces années.

À Victorien : Pour avoir été un super coloc de covid et maintenant un super voisin, pour essayer de m'apprendre à avoir la main verte (c'est pas gagné !) et pour ta générosité sans limite. Tu sais que tu auras toujours ta bouteille de Ricard chez nous !

À la team crétoise : À l'espace de bôté et au nain de Noël.

Aux copains de ces années médecine : Lulu, Camille C, Marjane, Claire H, Florent, Laura, Céline, Hélène, BJ, Laury. L'externat n'aurait clairement pas eut la même saveur sans vous !

À toute mes copains de galère d'internat : Camille, Solène, Jojo, Tatiana, Caro, Marion, Laura, William, Valentine, Clémence et Axelle. Je n'aurai pas pu rêver meilleure promotion !

Table des matières

I. INTRODUCTION	2
II. MATÉRIEL ET MÉTHODE	4
A. DESIGN DE L'ÉTUDE ET POPULATION	4
B. IMAGERIE	4
C. ÉVALUATION NEURODEVELOPPEMENTALE A 5 ANS ET DEMI	6
D. ANALYSES STATISTIQUES	6
E. ÉTHIQUE	7
III. RÉSULTATS	8
A. POPULATION	8
B. ÉVALUATION NEURODEVELOPPEMENTALE A 5 ANS ET DEMI	8
C. RATIOS DE METABOLITES ; ASSOCIATION AVEC LES CARACTERISTIQUES PERINATALES ET LES ANOMALIES IRM	11
D. LIEN ENTRE LES FONCTIONS EXECUTIVES ET LES RATIOS DE METABOLITES	11
E. LIEN ENTRE L'ÉVALUATION NEURODEVELOPPEMENTALE A 5 ANS ET DEMI ET LES RATIOS DE METABOLITES	15
IV. DISCUSSION	18
V. CONCLUSION	22
BIBLIOGRAPHIE	23
ANNEXES	28
ABRÉVIATIONS	32

I. INTRODUCTION

Le taux de survie des enfants prématurés s'est amélioré au cours des dernières décennies, ainsi que le taux de survie sans morbidité sévère. (1,2) Cependant, les survivants restent exposés à un risque élevé de séquelles neurodéveloppementales (3,4), avec un impact important sur les acquisitions scolaires, les aptitudes sociales et la qualité de vie. (5–7)

Les fonctions exécutives (8,9) comprennent la mémoire de travail (MT), l'inhibition, la flexibilité cognitive et la planification. Elles constituent l'ensemble des processus mentaux impliqués dans le contrôle du comportement afin de s'adapter aux fluctuations de l'environnement dans des situations non routinières. Les troubles de la MT sont plus prédictifs de la réussite scolaire que le quotient intellectuel total. (10,11) Ainsi, de nos jours, ces troubles considérés comme « mineurs » sont les principales séquelles de la prématurité. Ces troubles résulteraient d'anomalies du connectome dont l'étude nécessite des imageries non conventionnelles.

La spectroscopie par résonance magnétique du proton (1H-SRM) permet une exploration non invasive et in vivo de la composition moléculaire des tissus en utilisant les différences de fréquence de résonance des protons des différentes molécules. Les métabolites cérébraux couramment étudiés sont le N-acétylaspartate (NAA), les composés contenant de la choline (Cho), la créatine et la phosphocréatine (Cr) et le lactate (Lac). Les métabolites examinés pendant la période néonatale, y compris chez le prématuré, et leurs changements avec l'âge, sont des indices cliniquement utiles à l'étude du développement du cerveau néonatal. (12–15)

Le NAA est un marqueur de l'intégrité et de l'activité neuronale. (16) Il se situe presque exclusivement au niveau des neurones et des pré-oligodendrocytes (cellules particulièrement vulnérables dans le cerveau des prématurés). (17) Le NAA est détectable dans la substance blanche et le cortex dès la 16^{ème} semaine d'aménorrhée et son taux augmente au cours du développement cérébral pré- et postnatal, ce qui reflète la formation rapide des arborisations dendritiques et des connexions synaptiques. (18)

La Cho est un produit de dégradation de la myéline. Son taux augmente en cas de prolifération cellulaire, de renouvellement des membranes ou d'inflammation (19,20) et diminue avec l'âge lorsque la croissance cérébrale ralentit. (21)

La Cr est impliquée dans le métabolisme énergétique cellulaire (22), elle est souvent utilisée comme métabolite de référence dans les ratios car ses niveaux restent constants après la première année de vie. (18)

Le Lac est un produit de la glycolyse anaérobie. Il est utilisé comme un marqueur hypoxique ou ischémique. (23,24) Le rapport Lac/NAA diminue progressivement lors de la maturation cérébrale. (21)

Des études soulignent l'intérêt de la 1H-SRM comme marqueur prédictif des résultats neurodéveloppementaux à longue échéance chez les nouveau-nés à terme atteints d'encéphalopathie anoxo-ischémique. (25–27) La diminution du NAA et l'augmentation du Lac au niveau du thalamus et des noyaux gris centraux sont particulièrement prédictifs de troubles neurodéveloppementaux. (28)

Chez les prématurés, la valeur pronostique de la 1H-SRM n'est pas bien établie. Peu d'études existent à ce sujet et la variabilité des protocoles de 1H-SRM, des régions examinées et des tests d'évaluation neurologique utilisés, rend la comparaison de leurs résultats difficile.

Le ratio NAA/Cho, à l'âge corrigé de 18-24 mois, est associé aux résultats moteurs, cognitifs et langagiers dans la substance blanche ; ce même ratio est associé aux résultats langagiers dans la substance grise profonde (29). La plupart des études du métabolisme cérébral chez les enfants et adolescents nés prématurés restent cependant non concluantes en termes de prédiction neurocomportementale. En effet, certaines études (14,15) montrent des trajectoires de profils métaboliques similaires en fonction de l'âge, indépendamment de la naissance prématurée ; d'autres études soulignent une évolution en fonction de l'âge et/ou de la prématurité (13) ; d'autres enfin établissent un lien avec une dysfonction cognitive. (30)

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la relation entre les ratios de métabolites sur les séquences de 1H-SRM réalisées au terme corrigé chez des nouveau-nés grands prématurés et les anomalies des fonctions exécutives à 5 ans et demi.

Les objectifs secondaires consistent à évaluer la relation entre les ratios de métabolites et les troubles neurodéveloppementaux (TND), les déficiences motrices, cognitives, sensorielles et les difficultés socioaffectives.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODE

A. Design de l'étude et population

Il s'agissait d'une étude de cohorte multicentrique. Elle consistait en une analyse rétrospective de données collectées de manière prospective à partir de la cohorte EPIPAGE-2 (Étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels 2) et du programme hospitalier de recherche clinique national (PHRCN) EPIRMEX. Les participants de l'étude EPIRMEX étaient sélectionnés dans la cohorte EPIPAGE-2. (31)

Notre étude se concentrait sur un sous-échantillon d'enfants prématurés inclus dans ces deux études et ayant bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale à terme avec des séquences spécifiques de 1H-SRM.

Une première analyse de cette étude ancillaire a été publiée récemment avec un suivi des enfants à 2 ans. (32)

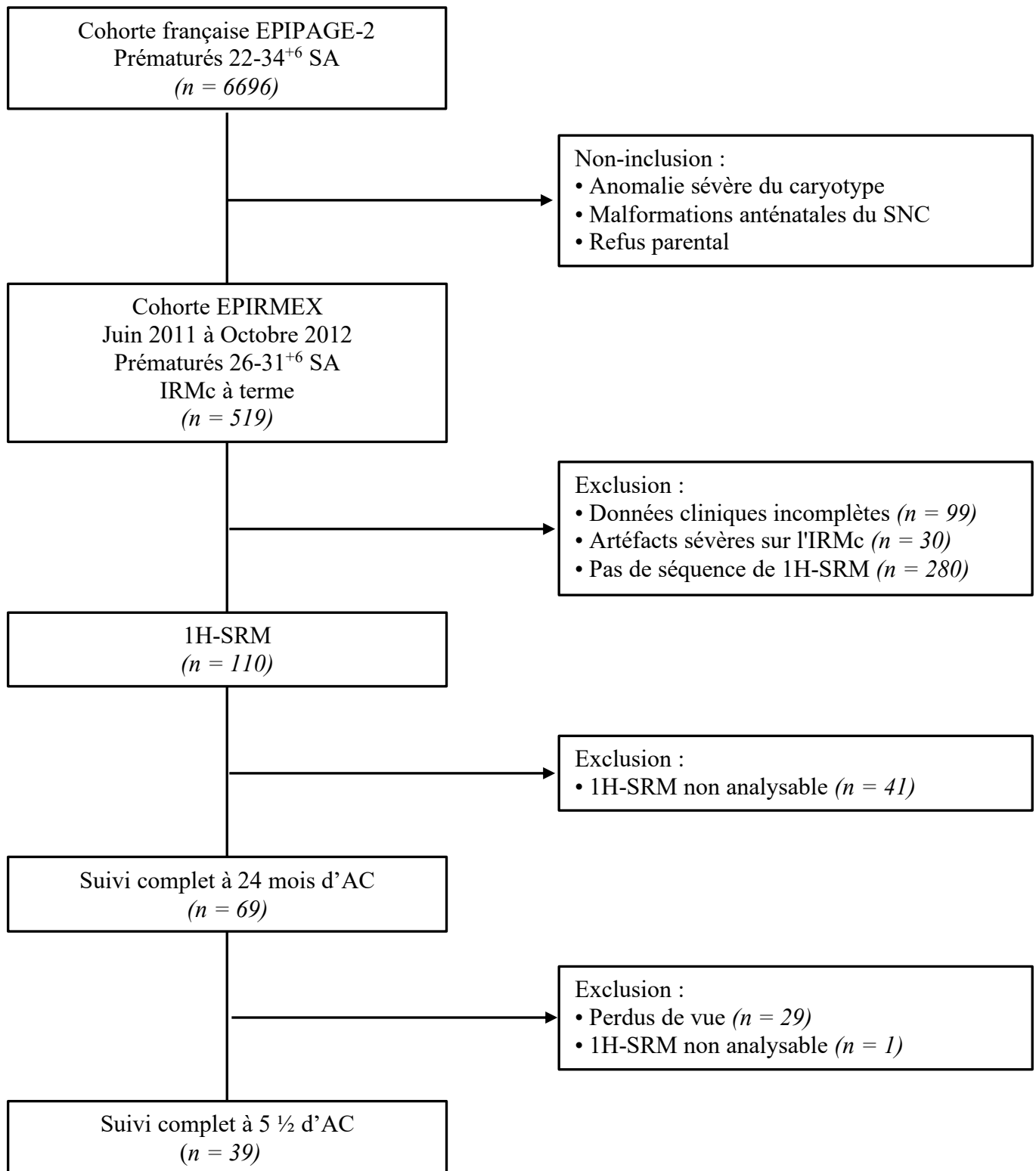
Le protocole de l'étude EPIPAGE-2 et ses principaux résultats ont été présentés dans 3 publications princeps. (2,33,34)

Les critères d'inclusion de cette étude étaient les suivants : (1) être déjà inclus dans l'étude EPIRMEX ; (2) avoir bénéficié d'une 1H-SRM au terme corrigé pendant l'étude EPIRMEX ; (3) avoir participé à l'évaluation à 5 ans et demi organisée par EPIPAGE-2. (*Figure 1*)

B. Imagerie

Le protocole d'IRM pour l'étude EPIRMEX a été précédemment publié par Morel et al. (31) Les images ont été acquises sans sédation, au terme corrigé, à partir d'appareils d'IRM 1,5 ou 3 Tesla. L'utilisation d'un système d'évaluation standardisée (*Annexe 1*) permettait d'évaluer de façon semi-quantitative la présence de lésions et leur sévérité dans la substance blanche, la substance grise, ainsi qu'au niveau du cervelet.

Figure 1. Diagramme de flux



SA : semaines d'aménorrhée ; SNC : système nerveux central ; IRMc : imagerie par résonance magnétique cérébrale ; 1H-SMR : spectroscopie par résonance magnétique du proton ; AC : âge corrigé

Le protocole et les données analysées en 1H-SRM cérébrale ont été récemment publiés par Gire et al. (32)

Les spectres ont été acquis avec des séquences de spectroscopie monovoxel, conformément aux recommandations récentes du groupe de travail d'experts en SRM. (35,36) Le volume du voxel analysé était de 4,5 cm³, le temps d'écho long de 135 ms, le temps de répétition de 1500 ms et les deux régions d'intérêt choisies étaient la substance périventriculaire postérieure et les noyaux gris centraux et le thalamus, par convention du côté droit. Les quatre métabolites ciblés étaient le N-acétylaspartate, la créatine, la choline et le lactate. Les ratios de concentrations pour NAA/Cho, NAA/Cr, Cho/Cr et Lac/Cr étaient calculés pour chaque voxel étudié.

C. Évaluation neurodéveloppementale à 5 ans et demi

L'évaluation neurodéveloppementale était réalisée dans le cadre du suivi à 5 ans et demi de la cohorte EPIPAGE-2. La méthode a été décrite par Pierrat et al. dans un article exposant les principaux résultats de cette évaluation. (34) Elle permettait, à l'aide d'un score composite, de classer les TND en 3 catégories de sévérité (sévère à modéré, léger et normal), en prenant en compte les évaluations détaillées motrices, cognitives, sensorielles et comportementales (*Annexe 2*).

Les fonctions exécutives étaient évaluées de manière indirecte à l'aide de 2 indices de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants - 4ème édition (WPPSI-IV) : l'IMT (indice de mémoire de travail) et l'IRF (indice de raisonnement fluide, qui mesure la flexibilité mentale et la planification).

D. Analyses statistiques

Une analyse descriptive de l'échantillon a été réalisée. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages, les variables quantitatives sous forme de moyennes et d'écart-types. Pour chaque variable, la proportion de données manquantes a été précisée. Les caractéristiques démographiques, cliniques, les données d'IRM et d'1H-SRM ont

été comparées à l'aide des tests suivants, entre l'échantillon suivi et les perdus de vue entre 2 ans et 5 ans et demi :

- Test du χ^2 de Pearson ou test de Fisher pour les variables catégorielles.
- Test de Student ou test U de Mann-Whitney pour les variables continues.

La description des ratios de métabolites dans chaque zone d'intérêt a été présentée à l'aide d'indicateurs de position et de dispersion.

Le test U de Mann-Whitney a été utilisé pour apprécier la relation entre les caractéristiques périnatales, les anomalies IRM et les différents ratios de métabolites au sein des deux régions d'intérêt.

Des analyses de régression logistique binaire ou multinomiale ont été réalisées pour tester la relation entre les ratios de métabolites et le neurodéveloppement à 5 ans et demi :

- Une analyse de régression logistique univariée.
- Une analyse multivariée, indépendamment du sexe, de l'âge gestationnel, du poids de naissance, de la corticothérapie anténatale et des lésions IRM avec une valeur-p < 0.10.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM® SPSS® Statistics 20 (SPSS Inc., Chicago, IL). Une valeur-p < 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

E. Éthique

La collecte et l'analyse des données de l'étude EPIRMEX ont été approuvées par le comité de protection des personnes (CPP-Ouest-1, 10/03/2013, réf 2011 R19) et un consentement écrit a été obtenu pour chacune des familles participantes. Notre étude a été enregistrée sur ClinicalTrials.gov (numéro : NCT02851537).

III. RÉSULTATS

A. Population

39 enfants prématurés ayant eu une 1H-SRM au terme corrigé et un suivi complet à 5 ans et demi ont été inclus dans cette étude. (*Figure 1*)

Les caractéristiques maternelles, obstétricales, néonatales, les données d'IRM et de 1H-SRM de la population étudiée ont été résumées dans le *Tableau 1*. L'âge gestationnel moyen était de 28,3 SA ($\pm 1,6$) et le poids de naissance moyen de 1067 grammes (± 237). Une morbidité néonatale sévère était constatée dans la moitié des cas.

Des anomalies de l'IRM cérébrale étaient présentes chez plus de 3 patients sur 4. Les lésions IRM les plus fréquemment retrouvées étaient des anomalies de la substance blanche dans 78 % des cas (29/37), des anomalies de la substance grise dans 59 % des cas (22/37) et des hyperintensités de signal diffuses de la substance blanche (DEHSI) dans 78 % des cas (29/37). Une diminution du volume de la substance blanche (diminution du diamètre bi-pariétal) et une augmentation de la distance inter-hémisphérique étaient trouvées respectivement dans 57% (20/35) et 71% (25/35) des cas.

Nous avons comparé la population étudiée et les enfants ayant bénéficié d'une 1H-SRM à l'âge équivalent du terme avec un suivi à 24 mois d'âge corrigé mais sans suivi à 5 ans et demi. Aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux groupes en dehors de la présence de DEHSI, dont la prévalence était statistiquement plus élevée dans la population étudiée.

B. Évaluation neurodéveloppementale à 5 ans et demi (*Tableau 2*)

Dans notre échantillon, 79,5 % (31/39) des enfants présentaient un TND, sévère ou modéré dans 28,2 % (11/39) des cas et léger dans 51,3 % (20/39) des cas. Une paralysie cérébrale était retrouvée chez 15,8 % (6/38) des patients. L'IRF moyen était proche de la moyenne faible (91.28 ± 16.6) tandis que l'IMT moyen était proche des -1 DS (88.65 ± 13.7). On note enfin que 24 % (9/39) des enfants étaient scolarisés dans une classe ordinaire avec présence d'une aide humaine.

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée, et comparaison avec les perdus de vue

	Population étudiée (n = 39)	1H-SMR sans suivi à 5 ans et demi (n = 30)	p-value
	N/total (%)	N/total (%)	
Caractéristiques maternelles et obstétricales			
Age maternel, années, moyenne ±SD	30.6 ± 6.9	30.5 ± 6.1	0.99
Statut socioprofessionnel			0.19
Cadres / professions intellectuelles supérieures	8/31 (25.8)	5/23 (21.7)	
Professions intermédiaires	3/31 (9.7)	3/23 (13.0)	
Agents administratifs / travailleur indépendant/ étudiant	4/31 (12.9)	9/23 (39.1)	
Employés de commerce et de services	6/31 (19.4)	4/23 (17.4)	
Ouvriers / sans activité professionnelle	10/31 (32.2)	2/23 (8.6)	
Diabète gestationnel	3/37 (8.1)	2/29 (6.9)	0.85
Infection maternelle	7/33 (21.2)	10/22 (45.5)	0.06
CAN complète	29/36 (80.6)	26/28 (92.9)	0.16
Sulfate de magnésium	1/36 (2.8)	0/28	0.39
Césarienne	32/39 (82.1)	19/30 (63.3)	0.08
Caractéristiques post-natales			
Âge gestationnel, SA, moyenne ±SD	28.3 ± 1.58	27.7 ± 1.76	0.15
24 - 27+6 SA	12/39 (30.8)	15/30 (50.0)	0.10
28 - 31+6 SA	27/39 (69.2)	15/30 (50.0)	0.10
Sexe masculin	22/39 (56.4)	20/30 (66.7)	0.39
Poids de naissance, grammes, moyenne ±SD	1067 ± 237	1066 ± 290	0.98
Poids de naissance < 10 ^{ème} percentile	9/23 (39.1)	6/24 (25.0)	0.30
Poids de naissance < 3 ^{ème} percentile	5/23 (21.7)	4/24 (16.7)	0.66
Apgar < 7	3/36 (8.3)	1/28 (3.6)	0.43
Décès	0/39	2/30 (6.7)	0.10
Morbidité néonatale sévère ¶	14/28 (50)	13/30 (48.1)	0.89
DBP modérée ou sévère	13/21 (61.9)	13/22 (59.1)	0.85
ROP ≥ stade 3 ou laser	1/35 (2.9)	0/28	0.38
HIV ≥ stade 3 or LPV	1/23 (4.3)	3/24 (12.5)	0.32
Anomalies sur l'IRM cérébrale			
Score total de maturation cérébrale, moyenne ±SD	12,89 ± 1.73	12,87 ± 1.87	0.96
Score anormal de la SB (≥ 6)	29/37 (78.4)	26/30 (86.7)	0.38
Score anormal de la SG (≥ 4)	22/37 (59.5)	23/30 (76.7)	0.14
Score du cervelet anormal	9/35 (25.7)	12/29 (41.4)	0.18
DEHSI	29/37 (78.4)	15/30 (50.0)	0.01
Dilatation des ventricules latéraux	8/35 (22.9)	6/29 (20.7)	0.83
Diminution du diamètre trans-cérébelleux	1/35 (2.9)	2/29 (6.9)	0.59
Diminution du diamètre bi-pariétal	20/35 (57.1)	12/29 (41.4)	0.21
Augmentation de la distance interhémisphérique	25/35 (71.4)	17/29 (58.6)	0.28
Diminution de surface des noyaux gris centraux	1/34 (2.9)	2/29 (6.9)	0.59
Ratios de métabolites (TE 135 ms)			
NAA/Cho (SG), moyenne	0.73	0.76	0.37
NAA/Cr (SG), moyenne	1.29	1.28	0.96
Cho/Cr (SG), moyenne	1.79	1.76	0.82
Lac/Cr (SG), moyenne	0.10	0.14	0.37
NAA/Cho (SB), moyenne	0.67	0.73	0.10
NAA/Cr (SB), moyenne	1.66	1.53	0.46
Cho/Cr (SB), moyenne	2.44	2.15	0.22
Lac/Cr (SB), moyenne	0.19	0.19	0.99

1H-SMR = spectroscopie par résonance magnétique du proton ; SD = écart-type ; CAN = corticothérapie anté-natale ; SA = semaines d'aménorrhée ; DBP = dysplasie broncho-pulmonaire ; ROP = rétinopathie du prématuré ; HIV = hémorragies intraventriculaires ; LPV = leucomalacie périventriculaire ; SG = substance grise ; SB = substance blanche ; DEHSI = hyperintensités de signal diffuses de la SB ; NAA = N-acétylaspartate ; Cho = choline ; Cr = créatine ; Lac = lactate

¶ morbidité néonatale sévère : HIV ≥ stade 3 ou LPV et/ou DBP et/ou ROP ≥ stade 3 et/ou entérocolite ulcéro-nécrosante ≥ stade 2.

Les variables quantitatives sont exprimées sous forme de moyennes ± écarts types ; les variables qualitatives sont exprimées en chiffres bruts, les chiffres entre parenthèses sont des pourcentages. Les caractères gras indiquent une valeur P significative (P<0.05)

Données d'IRM cérébrale : (Woodward et al, NEJM, 2006 ; Kidokoro et al, AJNR, 2013)

Score total de maturation : somme des scores de myélinisation (1-7), de plissement cortical (1-6), de la matrice germinale (1-4), des bandes de cellules gliales en migration (1-4). Plus le score est élevé, plus la maturation est avancée.

Score de lésions de la SB : somme de six sous-échelles : (1) Lésions kystiques, (2) Anomalie de signal, (3) Amincissement du corps calleux, (4) Dilatation des ventricules latéraux, (5) Perte de substance blanche périventriculaire, (6) Lésions punctiformes. Score normal < 6 ; anormal ≥ 6.

Score de lésions de la SG : somme de trois sous-échelles : (1) Anomalie de signal cortical, (2) Qualité de la maturation gyrale, (3) Taille de l'espace sous-arachnoïdien. Score normal < 4 ; anormal ≥ 4.

L'échelle du cervelet est considérée comme normale en l'absence de toute lésion punctiforme hémorragique.

Cinq paramètres quantitatifs ont été ajoutés à l'analyse semi qualitative. Les mesures ont été prises dans le plan coronal et calculées manuellement.

(1) Dilatation des ventricules latéraux : normale si pas de dilatation ou dilatation unilatérale 7.5-10 mm ; anormale si dilatation bilatérale 7.5-10 mm ou dilatation uni ou bilatérale ≥ 10 mm ; (2) Diamètre trans-cérébelleux, corrigé sur l'âge gestationnel : normal si ≥ 47 mm, anormal si < 47 mm ; (3) Diamètre bi-pariétal, corrigé sur l'âge gestationnel : normal si ≥ 72 mm, anormal si < 72 mm ; (4) Distance interhémisphérique : normale si < 5 mm, anormale si ≥ 5 mm ; (5) Surface de la substance grise profonde : normale si ≥ 850 mm², anormale si < 850 mm²

Tableau 2. Résultats neurodéveloppementaux à 5 ans et demi

	N/total (%)
Trouble neurodéveloppemental (TND) *	31/39 (79,5)
Sévère ou modéré §	11/39 (28.2)
Léger § §	20/39 (51.3)
Paralysie cérébrale ¥	6/38 (15.8)
Sévère ou modérée ¥¥	2/38 (5.2)
Légère ¥¥¥	4/38 (10.5)
Troubles de la coordination (M-ABC2) f	
Score total, moyenne (±SD)	6.63 (± 4.4)
≤ 5 ^{ème} percentile ff	8/26 (30.8)
Handicap visuel #	
Sévère ou modéré ##	0/38
Léger ###	2/33 (6.1)
Surdité	
Sévère ou modérée †	0/38
Légère ††	1/32 (3.1)
Déficience cognitive (WPPSI-IV) ‡	
Quotient intellectuel total (QIT), moyenne (±SD)	87.08 (± 17.0)
Sévère ou modérée ‡‡	10/38 (26.4)
Indice de compréhension verbale, moyenne (±SD) ‡‡‡	92.46 (± 19.2)
Indice visuo-spatial, moyenne (±SD) ‡‡‡	87.03 (± 13.1)
Indice de raisonnement fluide, moyenne (±SD) ‡‡‡	91.28 (± 16.6)
Indice de mémoire de travail, moyenne (±SD) ‡‡‡	88.65 (± 13.7)
Indice de vitesse de traitement, moyenne (±SD) ‡‡‡	86.88 (± 14.7)
Difficultés socio-affectives (SDQ) £	
Score total, moyenne (±SD)	11.57 (± 6.66)
≥ 90 ^{ème} percentile ££	5/37 (13.5)
Hyperactivité / inattention, moyenne (±SD) ££	4.32 (± 3.22)
Troubles des conduites, moyenne (±SD) ££	2.54 (± 2.01)
Difficultés émotionnelles, moyenne (±SD) ££	2.92 (± 2.06)
Troubles relationnels, moyenne (±SD) ££	1.79 (± 1.66)
Comportement prosocial, moyenne (±SD) ££	8.20 (± 1.70)
Scolarité	
Classe ordinaire sans aide humaine	28/37 (75.7)
Classe ordinaire avec aide humaine	9/37 (24.3)
Classe spécialisée ou institution	0/37

SD = déviations standards ; TND = trouble neurodéveloppemental ; MABC-2 = Movement Assessment Battery for Children, 2nd edition ; WPPSI-IV = Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, fourth edition ; QIT = Quotient intellectuel total ; SDQ = Strengths and difficulties questionnaire. Caractères en bleu : évaluation des fonctions exécutives.

* TND (Pierrat et al, BMJ, 2021) : au moins une déficience parmi : (1) paralysie cérébrale, (2) handicap visuel, (3) surdité, (4) déficience cognitive, (5) trouble de la coordination, (6) trouble du comportement ; § Au moins une déficience sévère ou modérée ; §§ Au moins une déficience légère ; (1) ¥ Paralysie cérébrale définie selon les critères diagnostiques du Réseau européen de surveillance de la PC (SCPE), et classée selon le système de classification de la fonction motrice globale (GMFCS) ; ¥¥ GMFCS 2-5 (marche impossible, instable ou nécessitant une aide technique) ; ¥¥¥ GMFCS 1 (marche sans limitation) ; (2) # handicap visuel est classé selon les critères officiels de l'Organisation Mondiale de la Santé ; ## Acuité visuelle binoculaire < 1/10 ou < 3.2/10 mais ≥ 1/10 ; ### Acuité visuelle binoculaire < 5/10 mais ≥ 3.2/10 ; (3) † Perte auditive unilatérale ou bilatérale > 40 dB non corrigée ou partiellement corrigée par un appareil auditif (ou enfant déclaré sourd) ; †† Perte auditive unilatérale ou bilatérale ≤ 40 dB ; (4) ‡ Le quotient intellectuel total (QIT) est évalué par l'échelle d'intelligence de Wechsler, les seuils ont été déterminés par rapport à un groupe de référence d'enfants nés à terme (37-41 SA) ; ‡‡ QIT ≤ 78 (<-2 SD) ; ‡‡‡ Pour les différents indices : score < 70 = extrêmement faible ; 70-79 = limite ; 80-89 = moyen faible ; 90-109 = moyen ; 110-119 = moyen élevé ; 120-129 = élevé ; > 130 = très élevé ; (5) f Troubles de la coordination évalués par le MABC-2 ; ff score ≤ 5^{ème} percentile par rapport à un groupe de référence d'enfants nés à terme (37-41 SA) après exclusion des enfants atteints de paralysie cérébrale, de déficiences visuelles ou auditives sévères ou modérées ou ayant un QIT < -2 SD ; (6) £ Neurocomportement évalué par le Goodman-SDQ ; ce questionnaire sert au dépistage des problèmes de santé mentale et comporte 25 questions pour les parents regroupées en cinq sous-échelles comportant chacune cinq items ; **Troubles émotionnels** : normal 0-3, limite 4, élevé : 5-6, très élevé 7-10 ; **Troubles comportementaux** : normal : 0-2, limite 3, élevé 4-5, très élevé 6-10 ; **Hyperactivité** : normal 0-5, limite 6-7, élevé : 8, très élevé 9-10 ; **Troubles relationnels** : normal 0-2, limite 3, élevé 4, très élevé 5-10. Le score total de difficulté correspondant à la somme des quatre échelles précédentes. Chaque augmentation du score total d'un point correspond à une augmentation du risque de développer un trouble mental. Score total normal 0-13, limite 14-16, élevé 17-19 ou très élevé 20-40. Le comportement prosocial est évalué séparément et varie en sens inverse : normal 8-10, limite 7, élevé 6, très élevé 0-5 ; ££ Les seuils ont été définis en fonction du 10e percentile des scores observés dans le groupe de témoins à terme (hyperactivité ≥ 8, troubles comportementaux ≥ 5, troubles émotionnels ≥ 6, troubles relationnels ≥ 4, comportement prosocial ≤ 6, et score total ≥ 19)

C. Ratios de métabolites ; association avec les caractéristiques périnatales et les anomalies IRM

La moyenne, l'écart-type ainsi que les indicateurs de position de chaque ratio de métabolites étaient présentés dans le *Tableau 3*. Les valeurs observées étaient proches dans la substance grise et dans la substance blanche.

Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre le diabète gestationnel, l'administration de sulfate de magnésium, le poids de naissance, l'âge gestationnel et les ratios de 1H-MRS dans la substance grise ou blanche. (*Tableau 4*)

Dans la substance grise, il y avait une association significative entre : (1) le sexe masculin et une augmentation des ratios NAA/Cr ($p = 0,04$) et Cho/Cr ($p = 0,02$), (2) une corticothérapie anténatale complète et une augmentation du ratio NAA/Cho ($p = 0,04$), (3) une diminution de la surface de la substance grise profonde et une augmentation du ratio Lac/Cr ($p = 0,01$). De même une anomalie du cervelet était associée à une diminution du ratio NAA/Cr sans significativité ($p = 0,07$).

Dans la substance blanche, il y avait une différence statistiquement significative entre : (1) la présence de DEHSI et une diminution du ratio NAA/Cho ($p = 0,04$), (2) une substance grise anormale et une diminution des ratios NAA/Cr ($p = 0,04$) et Cho/Cr ($p = 0,04$). Une corticothérapie anténatale complète était associée à une diminution du ratio Lac/Cr sans significativité ($p = 0,10$).

D. Lien entre les fonctions exécutives et les ratios de métabolites (*Tableau 5*)

Concernant les fonctions exécutives, après exclusion des facteurs confondants, il existait un lien non statistiquement significatif entre l'IRF et la hausse du ratio NAA/Cho dans la substance grise et dans la substance blanche (respectivement $p = 0,09$ et $p = 0,07$). Dans la substance grise, persistait une tendance non statistiquement significative entre la hausse du ratio NAA/Cr et l'IMT ($p = 0,07$).

Tableau 3. Ratios de métabolites au terme corrigé*

	SUBSTANCE GRISE				SUBSTANCE BLANCHE			
	NAA/Cho	NAA/Cr	Cho/Cr	Lac/Cr	NAA/Cho	NAA/Cr	Cho/Cr	Lac/Cr
N	34	34	34	34	37	37	37	37
Données manquantes	5	5	5	5	2	2	2	2
Moyenne	0.73	1.29	1.79	0.10	0.67	1.66	2.44	0.19
Médiane	0.73	1.24	1.72	0.00	0.66	1.37	2.19	0.00
SD	0.13	0.35	0.45	0.20	0.14	0.82	0.98	0.32
Min	0.32	0.56	1.10	0.00	0.35	0.59	1.33	0.00
Max	1.03	2.17	3.16	0.76	1.03	3.66	5.17	1.40
25 ^{ème} percentile	0.68	1.04	1.48	0.00	0.61	1.13	1.69	0.00
75 ^{ème} percentile	0.78	1.42	1.98	0.11	0.74	1.93	2.73	0.29

*SD = écarts types ; min = minimum ; max = maximum ; NAA = N-acétylaspartate ; Cho = choline ; Cr = créatine ; Lac = lactate ; * Période comprise entre 37 et 41 SA*

Technique de spectroscopie monovoxel, taille du voxel 4,5 cm³ (20 x 15 x 15 mm), temps d'écho 135 ms, temps de répétition 1500 ms, temps d'acquisition 3 min 14 sec. Localisations des voxels : région périventriculaire postérieure de la substance blanche, et les ganglions de la base et le thalamus par convention du côté droit. Les données ont été traitées à l'aide d'un logiciel développé par IDL (Interactive Data Language, Research System Inc., Boulder, CO). Le traitement et la reconstruction spectrale ont été effectués à l'aide du programme de calage automatisé fourni par le fabricant, après suppression du signal de l'eau par une méthode de type HLSVD (Hankel Lanczos Singular Values Decomposition) à l'aide du code FORTRAN HLSVD-MRUI. Les spectres ont été ajustés à l'aide du code FORTRAN AMARES-MRUI par le CERIMED Marseille. (Gire et al, Frontiers in Pediatrics, 2022)

Tableau 4. Association entre les caractéristiques périnatales / anomalies IRM et les ratios de métabolites

A. SUBSTANCE GRISE	NAA/Cho	<i>p</i>	NAA/Cr	<i>p</i>	Cho/Cr	<i>p</i>	Lac/Cr	<i>p</i>
Caractéristiques périnatales								
Diabète gestationnel	0.74 (± 0.14)	0.97	1.24 (± 0.18)	0.70	1.76 (± 0.57)	0.88	0.07 (± 0.09)	0.77
Sexe masculin	0.72 (± 0.12)	0.77	1.39 (± 0.35)	0.04	1.95 (± 0.47)	0.02	0.04 (± 0.07)	0.08
Sexe féminin	0.73 (± 0.15)		1.15 (± 0.29)		1.60 (± 0.32)		0.27 (± 0.07)	
Sulfate de magnésium	0.60 (± 0.13)	0.22	1.35 (± 0.33)	0.89	2.25 (± 0.45)	0.31	0	0.61
Pas de sulfate de magnésium	0.74 (± 0.11)		1.30 (± 0.34)		1.77 (± 0.47)		0.11 (± 0.20)	
CAN complète	0.76 (± 0.11)	0.04	1.35 (± 0.35)	0.21	1.80 (± 0.47)	0.87	0.11 (± 0.22)	0.91
Pas de CAN complète	0.66 (± 0.12)		1.17 (± 0.15)		1.83 (± 0.40)		0.10 (± 0.13)	
24-27 ⁺⁶ SA	0.73 (± 0.07)	0.98	1.24 (± 0.33)	0.67	1.70 (± 0.33)	0.46	0.18 (± 0.26)	0.14
28-32 ⁺⁶ SA	0.73 (± 0.15)		1.30 (± 0.35)		1.83 (± 0.48)		0.07 (± 0.16)	
Poids de naissance ≤ 1000 g	0.73 (± 0.13)	0.93	1.34 (± 0.32)	0.45	1.86 (± 0.39)	0.48	0.19 (± 0.22)	0.48
Poids de naissance > 1000 g	0.72 (± 0.14)		1.25 (± 0.37)		1.75 (± 0.49)		0.08 (± 0.19)	
IRM cérébrale								
Score anormal de la SB	0.73 (± 0.12)	0.60	1.28 (± 0.38)	0.65	1.76 (± 0.46)	0.24	0.09 (± 0.22)	0.79
Score normal de la SB	0.70 (± 0.17)		1.35 (± 0.21)		1.97 (± 0.36)		0.12 (± 0.15)	
Score anormal de la SG	0.70 (± 0.10)	0.22	1.29 (± 0.32)	0.94	1.88 (± 0.52)	0.30	0.12 (± 0.24)	0.49
Score normal de la SG	0.76 (± 0.17)		1.30 (± 0.39)		1.71 (± 0.31)		0.07 (± 0.14)	
Cervelet anormal	0.65 (± 0.17)	0.12	1.08 (± 0.32)	0.07	1.69 (± 0.43)	0.49	0.03 (± 0.06)	0.36
Cervelet normal	0.74 (± 0.12)		1.33 (± 0.32)		1.82 (± 0.46)		0.12 (± 0.23)	
DEHSI	0.71 (± 0.14)	0.22	1.25 (± 0.35)	0.17	1.79 (± 0.48)	0.69	0.09 (± 0.17)	0.65
Pas de DEHSI	0.78 (± 0.12)		1.44 (± 0.29)		1.86 (± 0.34)		0.13 (± 0.27)	
Dilatation des VL	0.70 (± 0.09)	0.75	1.34 (± 0.30)	0.60	1.91 (± 0.49)	0.42	0.12 (± 0.28)	0.71
Pas de dilatation des VL	0.73 (± 0.15)		1.26 (± 0.35)		1.76 (± 0.44)		0.09 (± 0.18)	
Diminution du TCD	0.71 (± 0.07)	0.76	1.34 (± 0.11)	0.72	1.88 (± 0.15)	0.71	0.08 (± 0.10)	0.70
Pas de diminution du TCD	0.74 (± 0.17)		1.28 (± 0.30)		1.77 (± 0.52)		0.12 (± 0.19)	
Diminution du BPD	0.73 (± 0.14)	0.81	1.22 (± 0.33)	0.32	1.70 (± 0.39)	0.18	0.12 (± 0.20)	0.53
Pas de diminution du BPD	0.72 (± 0.13)		1.35 (± 0.33)		1.92 (± 0.51)		0.07 (± 0.21)	
Augmentation de la DIH	0.74 (± 0.13)	0.22	1.28 (± 0.38)	0.86	1.74 (± 0.43)	0.24	0.10 (± 0.22)	0.98
Pas d'augmentation de la DIH	0.67 (± 0.14)		1.26 (± 0.17)		1.96 (± 0.48)		0.10 (± 0.15)	
Diminution SNGC	0.80 (± 0.14)	0.58	1.03 (± 0.33)	0.47	1.29 (± 0.45)	0.27	0.76 (± 0.16)	0.01
Pas de diminution SNGC	0.72 (± 0.14)		1.28 (± 0.33)		1.81 (± 0.45)		0.08 (± 0.16)	

Tableau 4. Association entre les caractéristiques périnatales / anomalies IRM et les ratios de métabolites

B. SUBSTANCE BLANCHE	NAA/Cho	p	NAA/Cr	p	Cho/Cr	p	Lac/Cr	p
Caractéristiques périnatales								
Diabète gestationnel	0.56 (± 0.09)	0.19	1.20 (± 0.11)	0.33	2.17 (± 0.13)	0.12	0.23 (± 0.40)	0.85
Sexe masculin	0.67 (± 0.17)	0.99	1.59 (± 0.79)	0.59	2.35 (± 0.84)	0.55	0.12 (± 0.19)	0.16
Sexe féminin	0.67 (± 0.11)		1.74 (± 0.88)		2.55 (± 0.17)		0.29 (± 0.42)	
Sulfate de magnésium	0.71 (± 0.14)	0.74	1.86 (± 0.79)	0.75	2.63 (± 1.01)	0.84	0	0.56
Pas de sulfate de magnésium	0.66 (± 0.14)		1.60 (± 0.79)		2.41 (± 1.01)		0.20 (± 0.33)	0.56
CAN complète	0.68 (± 0.16)	0.39	1.67 (± 0.82)	0.90	2.43 (± 0.95)	0.59	0.15 (± 0.26)	0.10
Pas de CAN complète	0.63 (± 0.09)		1.72 (± 0.99)		2.66 (± 1.29)		0.38 (± 0.51)	
24-27 ⁺⁶ SA	0.66 (± 0.20)	0.69	1.64 (± 1.08)	0.94	2.39 (± 1.18)	0.84	0.13 (± 0.26)	0.42
28-32 ⁺⁶ SA	0.68 (± 0.11)		1.67 (± 0.69)		2.46 (± 0.90)		0.22 (± 0.34)	
Poids de naissance ≤ 1000 g	0.66 (± 0.09)	0.72	1.49 (± 0.68)	0.28	2.25 (± 0.93)	0.30	0.13 (± 0.23)	0.34
Poids de naissance > 1000 g	0.68 (± 0.18)		1.78 (± 0.91)		2.59 (± 1.02)		0.24 (± 0.37)	
IRM cérébrale								
Score anormal de la SB	0.65 (± 0.13)	0.18	1.54 (± 0.70)	0.18	2.34 (± 0.89)	0.37	0.17 (± 0.27)	0.40
Score normal de la SB	0.73 (± 0.19)		1.95 (± 1.00)		2.72 (± 1.34)		0.29 (± 0.51)	
Score anormal de la SG	0.64 (± 0.14)	0.26	1.37 (± 0.44)	0.04	2.14 (± 0.63)	0.04	0.17 (± 0.27)	0.49
Score normal de la SG	0.70 (± 0.15)		2.05 (± 1.03)		2.89 (± 1.29)		0.25 (± 0.41)	
Cervelet anormal	0.61 (± 0.14)	0.28	1.29 (± 0.44)	0.20	2.07 (± 0.44)	0.12	0.18 (± 0.30)	0.79
Cervelet normal	0.67 (± 0.13)		1.69 (± 0.86)		2.51 (± 1.02)		0.22 (± 0.35)	
DEHSI	0.64 (± 0.13)	0.04	1.63 (± 0.82)	0.86	2.51 (± 1.02)	0.31	0.17 (± 0.27)	0.36
Pas de DEHSI	0.75 (± 0.16)		1.57 (± 0.65)		2.10 (± 0.80)		0.29 (± 0.48)	
Dilatation des VL	0.59 (± 0.13)	0.11	1.31 (± 0.57)	0.26	2.17 (± 0.67)	0.47	0.14 (± 0.28)	0.54
Pas de dilatation des VL	0.68 (± 0.12)		1.67 (± 0.83)		2.46 (± 1.07)		0.23 (± 0.35)	
Diminution du TCD	0.72 (± 0.05)	0.70	1.53 (± 0.18)	0.93	2.15 (± 0.42)	0.80	0.07 (± 0.10)	0.41
Pas de diminution du TCD	0.69 (± 0.13)		1.56 (± 0.70)		2.29 (± 0.95)		0.21 (± 0.29)	
Diminution du BPD	0.65 (± 0.12)	0.75	1.51 (± 0.72)	0.53	2.28 (± 0.89)	0.49	0.27 (± 0.39)	0.20
Pas de diminution du BPD	0.66 (± 0.15)		1.68 (± 0.88)		2.53 (± 1.11)		0.12 (± 0.21)	
Augmentation de la DIH	0.64 (± 0.13)	0.19	1.41 (± 0.59)	0.12	2.22 (± 0.86)	0.12	0.19 (± 0.27)	0.59
Pas d'augmentation de la DIH	0.70 (± 0.12)		2.04 (± 1.06)		2.83 (± 1.20)		0.26 (± 0.49)	
Diminution SNGC	0.75 (± 0.13)	0.45	1.28 (± 0.80)	0.71	1.70 (± 1.01)	0.49	0	0.52
Pas de diminution SNGC	0.65 (± 0.13)		1.59 (± 0.81)		2.41 (± 1.01)		0.22 (± 0.34)	

NAA = N-acétylaspartate ; Cho = choline ; Cr = créatine ; Lac = lactate ; CAN = corticothérapie anté-natale ; SA = semaines d'aménorrhée ; SB = substance blanche ; SG = substance grise ; DEHSI = hyperintensités de signal diffuses de la SB ; VL = ventricules latéraux ; TCD = diamètre trans-cérébelleux ; BPD = diamètre bi-pariétal ; DIH = distance interhémisphérique ; SNGC = surface des noyaux gris centraux

Données d'IRM cérébrale : (Woodward et al, NEJM, 2006 ; Kidokoro et al, AJNR, 2013)

Score total de maturation : somme des scores de myélinisation (1-7), de plissement cortical (1-6), de la matrice germinale (1-4), des bandes de cellules gliales en migration (1-4). Plus le score est élevé, plus la maturation est avancée.
Score de lésions de la SB : somme de six sous-échelles : (1) Lésions kystiques, (2) Anomalie de signal, (3) Amincissement du corps calleux, (4) Dilatation des ventricules latéraux, (5) Perte de SB périventriculaire, (6) Lésions punctiformes. Score normal < 6 ; anormal ≥ 6.

Score de lésions de la SG : somme de trois sous-échelles : (1) Anomalie de signal cortical, (2) Qualité de la maturation gyrale, (3) Taille de l'espace sous-arachnoïdien. Score normal < 4 ; anormal ≥ 4.

L'échelle du cervelet est considérée comme normale en l'absence de toute lésion punctiforme hémorragique. Cinq paramètres quantitatifs ont été ajoutés à l'analyse semi qualitative. Les mesures ont été prises dans le plan coronal et calculées manuellement. (1) Dilatation des ventricules latéraux : normale si pas de dilatation ou dilatation unilatérale 7.5-10 mm ; anormale si dilatation bilatérale 7.5-10 mm ou dilatation uni ou bilatérale ≥ 10 mm ; (2) Diamètre trans-cérébelleux, corrigé sur l'âge gestationnel : normal si ≥ 47 mm, anormal si < 47 mm ; (3) Diamètre bi-pariétal, corrigé sur l'âge gestationnel : normal si ≥ 72 mm, anormal si < 72 mm ; (4) Distance interhémisphérique : normale si < 5 mm, anormale si ≥ 5 mm ; (5) Surface de la substance grise profonde : normale si ≥ 850 mm³, anormale si < 850 mm³

Comparaison des moyennes des ratios de métabolites entre les différentes catégories de variables qualitatives avec le test U de Mann Whitney. Les variables sont exprimées sous forme de moyennes et d'écart types. Les caractères gras indiquent une valeur-p ≤ 0.10.

Tableau 5. Corrélation entre les ratios de métabolites et les fonctions exécutives, analyses univariée et multivariée

A. SUBSTANCE GRISE	NAA / Cho		NAA / Cr		Cho / Cr		Lac / Cr	
	<i>p</i>	<i>Béata β* aβ** IC (95%)</i>	<i>p</i>	<i>Béata β* aβ** IC (95%)</i>	<i>p</i>	<i>Béata β* aβ** IC (95%)</i>	<i>p</i>	<i>Béata β* aβ** IC (95%)</i>
Fonctions exécutives								
Indice de raisonnement fluide*	<i>0.08</i>	0.31 (-0.04-0.59)	0.03	0.37 (0.04-0.64)	0.29	0.19 (-0.16-0.50)	0.70	0.07 (-0.28-0.40)
Indice de mémoire de travail*	0.22	0.22 (-0.13-0.52)	0.02	0.40 (0.08-0.65)	0.17	0.24 (-0.11-0.53)	0.73	-0.06 (-0.39-0.28)
Indice de raisonnement fluide**	<i>0.09</i>	0.31 (-0.13-0.51)	0.32	0.21 (-0.22-0.65)	0.93	0.02 (-0.40-0.44)	0.45	0.11 (-0.23-0.49)
Indice de mémoire de travail**	0.87	-0.27 (-0.29-0.25)	<i>0.08</i>	0.33 (-0.04-0.75)	<i>0.11</i>	0.29 (-0.08-0.73)	0.74	0.05 (-0.39-0.28)
B. SUBSTANCE BLANCHE								
Fonctions exécutives								
Indice de raisonnement fluide*	<i>0.08</i>	0.29 (-0.04-0.57)	0.75	-0.05 (-0.38-0.28)	0.30	-0.18 (-0.48-0.16)	0.85	0.03 (-0.30-0.36)
Indice de mémoire de travail*	0.23	0.20 (-0.13-0.49)	0.21	0.21 (-0.12-0.50)	0.27	0.19 (-0.15-0.48)	0.68	-0.07 (-0.39-0.26)
Indice de raisonnement fluide **	<i>0.07</i>	0.38 (-0.05-0.96)	0.80	-0.05 (-0.63-0.49)	0.37	-0.19 (-0.77-0.29)	0.73	0.08 (-0.50-0.70)
Indice de mémoire de travail**	0.34	0.18 (-0.25-0.69)	0.19	0.25 (-0.17-0.80)	0.24	0.22 (-0.19-0.73)	0.85	-0.04 (-0.58-0.49)

* Analyse de régression logistique univariée

**Analyses de régression logistique multivariée, indépendamment du sexe, de l'âge gestationnel, du poids de naissance, de la corticothérapie anténatale et des lésions IRM avec un $p < 0.10$ dans le tableau 4 (échelle du cervelet anormale et diminution de surface des noyaux gris centraux dans la substance grise ; DEHSI et score anormal de la substance grise pour la substance blanche)

Les caractères gras indiquent une valeur- $p \leq 0.05$

Les caractères en italique indiquent une valeur- $p \leq 0.15$

E. Lien entre l'évaluation neurodéveloppementale à 5 ans et demi et les ratios de métabolites

La corrélation entre les ratios de métabolites et les indices du WPPSI-IV et du SDQ, en analyse multivariée, était présentée dans le **Tableau 6**. Dans la substance grise, de manière non significative, il y avait une association entre : (1) l'augmentation du ratio Cho/Cr et la baisse de l'indice visuo-spatial ($p = 0,07$), (2) les troubles relationnels et la diminution du ratio NAA/Cr ($p = 0,09$).

La corrélation entre les ratios de métabolites et les résultats neurodéveloppementaux globaux, en analyse multivariée, était présentée dans le **Tableau 7**. Dans la substance blanche, il y avait une association statistiquement significative entre la présence d'un TND et la hausse du ratio Cho/Cr ($p = 0,01$; aOR 10.59 (1.01-112.08)) et une tendance à la baisse du ratio NAA/Cr ($p = 0,06$). On retrouvait également un lien non significatif entre l'existence d'une déficience cognitive (légère, modérée ou sévère) et la hausse du ratio Cho/Cr ($p = 0.07$).

Tableau 6. Corrélation entre les ratios de métabolites et les indices du WPPSI-IV et du SDQ, en analyse multivariée

A. SUBSTANCE GRISE	NAA / Cho		NAA / Cr		Cho / Cr		Lac / Cr	
	<i>P</i>	<i>aβ</i> IC (95%)	<i>P</i>	<i>aβ</i> IC (95%)	<i>P</i>	<i>aβ</i> IC (95%)	<i>P</i>	<i>aβ</i> IC (95%)
Déficiência cognitive (WPPSI-IV) †								
Quotient intellectuel total ††	0.21	0.23 (-0.10-0.45)	0.29	0.22 (-0.20-0.65)	0.70	0.08 (-0.33-0.48)	0.72	0.05 (-0.29-0.41)
Indice de compréhension verbale ††	0.30	0.19 (-0.13-0.41)	0.53	0.13 (-0.29-0.55)	0.91	0.02 (-0.37-0.42)	0.32	0.15 (-0.17-0.50)
Indice visuo-spatial ††	0.23	0.23 (-0.13-0.51)	0.14	-0.34 (-0.85-0.13)	0.07	-0.39 (-0.93-0.05)	0.56	-0.10 (-0.52-0.29)
Indice de vitesse de traitement ††	0.12	0.26 (-0.06-0.47)	0.22	-0.25 (-0.17-0.69)	0.80	0.05 (-0.40-0.51)	0.78	-0.04 (-0.40-0.30)
Difficultés socio-affectives (SDQ) £								
Score total ££	0.88	0.03 (-0.20-0.35)	0.75	-0.08 (-0.56-0.41)	0.63	-0.11 (-0.63-0.39)	0.13	0.24 (-0.09-0.65)
Hyperactivité / inattention ££	0.57	0.11 (-0.25-0.44)	0.61	-0.12 (-0.64-0.39)	0.45	-0.17 (-0.73-0.34)	0.52	0.11 (-0.28-0.54)
Troubles des conduites ££	0.85	-0.05 (-0.42-0.35)	0.50	0.19 (-0.38-0.76)	0.53	0.17 (-0.41-0.78)	0.29	0.20 (-0.21-0.68)
Difficultés émotionnelles ££	0.94	-0.01 (-0.28-0.26)	0.63	0.10 (-0.31-0.51)	0.75	0.06 (-0.37-0.50)	0.12	0.22 (-0.07-0.55)
Troubles relationnels ££	0.92	-0.02 (-0.32-0.29)	0.09	-0.38 (-0.79-0.07)	0.11	-0.34 (-0.81-0.09)	0.18	0.21 (-0.12-0.58)
Comportement prosocial ££	0.62	-0.10 (-0.39-0.24)	0.66	0.11 (-0.37-0.58)	0.47	0.17 (-0.32-0.67)	0.58	-0.10 (-0.48-0.28)
B. SUBSTANCE BLANCHE								
Déficiência cognitive (WPPSI-IV) †								
Quotient intellectuel total ††	0.56	0.12 (-0.34-0.62)	0.84	0.04 (-0.46-0.55)	0.92	0.02 (-0.46-0.51)	0.95	0.14 (-0.53-0.56)
Indice de compréhension verbale ††	1.00	0.00 (-0.46-0.46)	0.88	-0.03 (-0.52-0.45)	0.97	-0.01 (-0.47-0.46)	0.97	0.01 (-0.51-0.53)
Indice visuo-spatial ††	0.12	-0.31 (-0.09-0.72)	0.64	0.09 (-0.34-0.54)	0.76	-0.06 (-0.49-0.36)	0.63	0.09 (-0.36-0.59)
Indice de vitesse de traitement ††	0.58	0.11 (-0.34-0.60)	0.23	0.24 (-0.19-0.76)	0.27	0.22 (-0.20-0.71)	0.80	0.05 (-0.46-0.59)
Difficultés socio-affectives (SDQ) £								
Score total ££	0.67	0.08 (-0.31-0.47)	0.80	-0.05 (-0.49-0.38)	0.53	-0.12 (-0.55-0.29)	0.53	-0.12 (-0.61-0.32)
Hyperactivité / inattention ££	0.53	-0.12 (-0.53-0.28)	0.44	-0.15 (-0.62-0.28)	0.43	-0.15 (-0.61-0.27)	0.52	-0.12 (-0.64-0.33)
Troubles des conduites ££	0.45	0.14 (-0.24-0.52)	0.84	0.04 (-0.38-0.47)	0.69	-0.08 (-0.49-0.33)	0.22	-0.24 (-0.72-0.17)
Difficultés émotionnelles ££	0.35	0.17 (-0.20-0.55)	0.86	0.03 (-0.39-0.46)	0.93	-0.02 (-0.43-0.40)	0.94	-0.01 (-0.48-0.45)
Troubles relationnels ££	0.43	0.16 (-0.24-0.56)	0.95	-0.13 (-0.46-0.44)	0.63	-0.10 (-0.54-0.33)	0.81	0.05 (-0.43-0.54)
Comportement prosocial ££	0.21	0.24 (-0.14-0.62)	0.21	0.25 (-0.16-0.69)	0.28	0.22 (-0.20-0.64)	0.30	0.21 (-0.23-0.71)

NAA = N-acétylaspartate ; Cho = choline ; Cr = créatine ; Lac = lactate ; IC = intervalle de confiance ; WPPSI-IV = Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, fourth edition ; SDQ = Strengths and difficulties questionnaire.

† L'échelle d'intelligence de Wechsler WPPSI-IV évalue les compétences cognitives à travers dix subtests principaux, qui permettent de calculer cinq indices : l'indice de compréhension verbale, l'indice visuo-spatial, l'indice de raisonnement fluide, l'indice de mémoire de travail et l'indice de vitesse ; †† Pour le quotient intellectuel total et les différents indices : score < 70 = extrêmement faible ; 70-79 = limite ; 80-89 = moyen faible ; 90-109 = moyen ; 110-119 = moyen élevé ; 120-129 = élevé ; > 130 = très élevé ; £ Neuro-comportement évalué par le Goodman-SDQ ; ce questionnaire sert au dépistage des problèmes de santé mentale et comporte vingt-cinq questions pour les parents regroupées en cinq sous-échelles comportant chacune cinq items : **Troubles émotionnels** : normal 0-3, limite 4, élevé : 5-6, très élevé 7-10 ; **Troubles comportementaux** : normal : 0-2, limite 3, élevé 4-5, très élevé 6-10 ; **Hyperactivité** : normal 0-5, limite 6-7, élevé : 8, très élevé 9-10 ; **Troubles relationnels** : normal 0-2, limite 3, élevé 4, très élevé 5-10. Le score total de difficulté correspondant à la somme des quatre échelles précédentes. Chaque augmentation du score total d'un point correspond à une augmentation du risque de développer un trouble mental. Score total normal 0-13, limite 14-16, élevé 17-19 ou très élevé 20-40. Le **comportement prosocial** est évalué séparément et varie en sens inverse : normal 8-10, limite 7, élevé 6, très élevé 0-5 ; ££ Les seuils ont été définis en fonction du 10e percentile des scores observés dans le groupe de témoins à terme (hyperactivité ≥ 8, troubles comportementaux ≥ 5, troubles émotionnels ≥ 6, troubles relationnels ≥ 4, comportement prosocial ≤ 6, et score total ≥ 19)

Analyses de régression logistique multivariée, indépendamment du sexe, de l'âge gestationnel, du poids de naissance, de la corticothérapie anténatale et des lésions IRM avec un *p* < 0.10 dans le tableau 4 (échelle du cervelet anormale et diminution de surface des noyaux gris centraux dans la substance grise ; DEHSI et score anormal de la substance grise pour la substance blanche). Les caractères en italique indiquent une valeur-*p* ≤ 0.10.

Tableau 7. Corrélation entre les ratios de métabolites et les résultats neurodéveloppementaux, en analyse multivariée

	NAA/Cho		NAA/Cr		Cho/Cr		Lac/Cr	
	aOR IC (95%)	p	aOR IC (95%)	p	aOR IC (95%)	p	aOR IC (95%)	p
A. SUBSTANCE GRISE								
TND ‡								
Paralysie cérébrale ‡		0.26		0.69		0.65		0.87
Troubles de la coordination (M-ABC2)		0.39		0.69		0.43		0.37
≤ 5 ^{ème} percentile	0.00 (0-18 ^{E5})	0.12	1.22 (0.01-160.62)	0.93	6.92 (0.17-283.81)	0.31	8.46 (0-24423)	0.60
Handicap visuel								
Léger	0.00 (0-3561)	0.32	3375 (0-27 ^{E5})	0.31	670.47 (0.00-15 ^{E5})	0.41	0.00 (0-0)	1.00
Surdité								
Légère	0.00 (0-3561)	0.32	3375 (0-27 ^{E5})	0.31	670.47 (0.00-15 ^{E5})	0.41	0.00 (0-0)	1.00
≥ 90 ^{ème} percentile	0.00 (0-30 ^{E5})	0.63	56.17 (0-11 ^{E6})	0.52	6.47 (0.02-1969)	0.85	0.00 (0-0)	0.80
Scolarité								
Classe ordinaire avec aide humaine	5.04 (0-25 ^{E4})	0.77	0.09 (0-10.76)	0.32	0.13 (0.01-3.11)	0.21	22.09 (0.01-55435)	0.44
B. SUBSTANCE BLANCHE								
TND ‡								
Paralysie cérébrale ‡		0.58		0.06		0.01		0.64
Troubles de la coordination (M-ABC2)		0.98		0.25		0.11		1.00
≤ 5 ^{ème} percentile	22.09 (0.01-55435)	0.44	0.16 (0.01-1.90)	0.15	0.49 (0.11-2.30)	0.37	0.42 (0.01-14.86)	0.63
Handicap visuel								
Léger	0.01 (0-7212)	0.52	0.01 (0-125.99)	0.34	0.01 (0-66.91)	0.32	1.68 (0-586.46)	0.86
Surdité								
Légère	3.53 (0-98 ^{E6})	0.88	3.45 (0.15-77.04)	0.43	4.29 (0.14-129.34)	0.40	84.22 (0.02-29 ^{E4})	0.29
≥ 90 ^{ème} percentile	25.51 (0.01-96 ^{E3})	0.37	1.33 (0.37-4.83)	0.35	0.94 (0.32-2.76)	0.07	0.13 (0-19.74)	0.63
Scolarité								
Classe ordinaire avec aide humaine	0.00 (0-6.88)	0.44	0.39 (0.11-1.40)	0.66	0.68 (0.27-1.69)	0.91	0.52 (0.02-10.71)	0.43
		0.10		1.15		0.41		0.67

NAA = N-acétylaspartate ; Cho = choline ; Cr = créatine ; Lac = lactate ; IC = intervalle de confiance ; TND = trouble neurodéveloppemental ; MABC-2 = Movement Assessment Battery for Children, 2nd edition ; WPPSI-IV = Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, fourth edition ; SDQ = Strengths and Difficulties Questionnaire

Analyses de régression logistique multivariée, indépendamment du sexe, de l'âge gestationnel, du poids de naissance, de la corticothérapie anténatale et des lésions IRM avec un $p < 0.10$ dans le tableau 4 (échelle du cerveaulet anormale et diminution de surface des noyaux gris centraux dans la substance grise ; DEHSI et score anormal de la substance grise pour la substance blanche)

Les caractères gras indiquent une valeur- $p \leq 0.05$

‡ Régression logistique multinomiale, tests de ratios de vraisemblance ; † effectif réduit de notre étude ne nous permet pas d'obtenir les aOR et les IC (95%) en cas de non-significativité

IV. DISCUSSION

Dans la substance grise, notre étude montre qu'il existe un lien non significatif, indépendamment des lésions cérébrales, entre les ratios de NAA/Cr, de NAA/Cho et les fonctions exécutives. De même dans notre population les résultats moyens d'IMT, d'IRF et d'IVS (indice visuo-spatial, dépendant de l'inhibition visuelle) sont proches respectivement de -1 DS et de la moyenne faible.

Une seule étude comparable à la nôtre, mais à l'âge préscolaire, ne retrouvait aucune association significative entre le métabolisme cérébral dans les noyaux gris centraux (au terme corrigé et à 4 ans) et les résultats cognitifs globaux. (13) À noter que dans cette publication, les enfants étaient en âge préscolaire et qu'il était impossible d'évaluer les fonctions exécutives.

Des corrélations microstructurales en IRM de diffusion à terme, entre atteinte de la substance grise au terme corrigé et syndromes dysexécutifs chez des enfants d'âge scolaire nés grands prématurés, ont été publiées avec un lien entre la morphométrie et la fraction d'anisotropie des régions du putamen et de l'insula, une déficience en MT et des compétences faibles en mathématiques à l'âge scolaire. (37)

Par ailleurs, plusieurs études chez l'adolescent ou l'adulte nés grands prématurés, faisaient état de liens entre un déficit des fonctions exécutives et des anomalies neuro-anatomiques cérébrales en IRM dans la substance grise. (38,39) Cheong et al. (30), confirmaient ces études en mettant en évidence une corrélation entre l'augmentation du ratio NAA/Cr dans la substance grise et une meilleure performance en MT et en attention chez de jeunes adultes nés grands prématurés.

Dans une revue récente de la littérature (29), peu d'études corrélaient les métabolites dans la substance grise et le devenir des enfants après l'âge de 4 ans. Parmi elles, une ne retrouvait pas d'association significative entre les ratios de métabolites au niveau de l'hippocampe et la MT chez des enfants de 8 ans (40). Durlak et al. (41), retrouvaient une association significative entre une diminution du ratio Cho/Cr dans le cortex insulaire et des TND modérés à sévères entre 3 ½ et 4 ½ ans.

Enfin, nos précédents résultats portant sur la même cohorte à 2 ans, rapportaient un lien dans les noyaux gris centraux entre : (1) la diminution du rapport NAA/Cho et les troubles de la

sociabilité, (2) l'augmentation du rapport Lac/Cr et une anomalie dans la résolution des problèmes. Ces signes cliniques pouvant être précurseurs d'un syndrome dysexécutif. (32)

Dans la substance blanche, indépendamment des lésions cérébrales, notre étude montre un lien : (1) entre les ratios Cho/Cr et NAA/Cr et l'existence d'un TND, (2) entre le rapport NAA/Cho et l'intelligence fluide.

À 2 ans, on retrouvait déjà un lien entre le ratio NAA/Cho et les anomalies de la communication. Le langage joue un rôle particulier dans les capacités d'apprentissage et sa réalisation repose sur des fonctions intellectuelles permettant à l'enfant de réaliser une communication non verbale et nécessitant un haut niveau de sensorialité, de perception, d'attention et de motricité fine. C'est une fonction nécessaire à la construction du développement cognitif et des relations sociales. (42,43)

Récemment, des liens entre syndrome dysexécutif et diminution du ratio glutamate + glutamine (Glx)/Cr dans la région frontale ont été mis en évidence chez des enfants et adolescent nés grands prématurés. (44) Au niveau physiopathologique, le glutamate joue un rôle majeur dans les différentes étapes de la neurogénèse.

Dans une revue récente de la littérature, seulement deux études s'intéressaient au métabolisme de la substance blanche et à son association avec le devenir des enfants après l'âge de 4 ans (29). Gasparovic et al. (12) ne montraient pas d'association entre les concentrations de métabolites au niveau du cortex cingulaire antérieur et de la substance blanche frontale et le quotient intellectuel entre 4 et 6 ans. Durlak et al. (41) , ne retrouvaient pas d'association entre les ratios de métabolites dans la substance blanche et les TND entre 3 ½ et 4 ½ ans.

Ainsi, l'utilisation des ratios de métabolites dans la substance blanche et la substance grise, à terme et dans l'enfance, a montré des résultats discordants dans la prédiction des fonctions cérébrales. Les hypothèses de ces divergences peuvent être la variabilité des métabolites en fonction de l'âge et le type des paramètres neurocomportementaux évalués. (13,44) En effet, chez le prématuré, l'incidence des déficits sensori-moteurs a diminué. Et, si leur diagnostic est aisé précocement dans l'enfance, les déficits neurocomportementaux typiques de la prématurité nécessitent à l'âge scolaire des évaluations exhaustives pour déceler des déficits plus subtils notamment dysexécutifs. (43)

Au niveau anatomique, les fonctions exécutives sont localisées au niveau des circuits fronto-striatal et fronto-pariétal. Des hypothèses suggèrent que le phénotype neurocomportemental de la prématurité est en lien avec une hypoconnectivité cérébrale secondaire à une encéphalopathie du prématuré. (45) La substance blanche périventriculaire postérieure est l'une des régions les plus vulnérables du cerveau des prématurés, en raison de la sensibilité des pré-oligodendrocytes à l'inflammation et à l'hypoxie. (46,47) Parallèlement, des lésions axonales de la substance blanche peuvent perturber la connexion réciproque du thalamus avec l'ensemble du cortex cérébral via les axones. (48,49) Wisnowski et al. (50) ont décrit qu'un volume thalamique réduit chez les prématurés est associé à un métabolisme anormal de la substance blanche pariétale, indépendamment de la lésion. Une diminution du volume thalamique chez le prématuré est associée à des troubles des fonctions exécutives (51). De plus, la connectivité thalamo-corticale chez le prématuré, appréciée par l'IRM de diffusion, est corrélée au développement cognitif à l'âge de 2 ans. (52) L'altération métabolique du thalamus résulte donc d'un retard de maturation des systèmes thalamo-corticaux et/ou d'une perte neuronale due à des lésions axonales de la substance blanche.

Dans notre étude, il existe un lien entre le rapport Cho/Cr dans la substance blanche et le neurodéveloppement, probablement dû à l'encéphalopathie du prématuré. De plus, dans cette population, une activation persistante de la microglie, signe d'une réponse inflammatoire chronique, a été démontrée plusieurs années après l'agression. (13)

On peut supposer que le signal 1H-SRM de Cho témoigne de l'intégrité structurelle des membranes cellulaires et reflète les composants de la gaine de myéline. (53,54) Au cours du développement, la Cho diminue lors de la première année de vie et reste ensuite relativement stable tout au long de l'enfance. (18) Un taux de Cho élevé peut être lié à la démyélinisation, à la dégradation des membranes cellulaires et à l'inflammation. (55) Une augmentation du taux de Cho a été décrite dans des pathologies de la substance blanche telles que les lésions cérébrales traumatiques, où des niveaux élevés de Cho distinguaient les enfants ayant subi un traumatisme crânien par rapport à un groupe témoin. (56)

Cette étude présente des points forts qui doivent être soulignés.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude s'intéressant au lien entre la 1H-SRM réalisée au terme corrigé et l'évaluation neurodéveloppementale à 5 ans et demi. La taille du voxel était de 4,5 cm³ ce qui représente la taille minimale acceptable pour obtenir des profils

métaboliques détaillés, avec un rapport signal sur bruit suffisant et un temps d'acquisition raisonnable. (35) Ce voxel a été placé dans deux régions d'intérêts : la substance blanche périventriculaire postérieure et les noyaux gris centraux / le thalamus. Les valeurs des ratios de métabolites dans la substance grise et dans la substance blanche étaient concordantes avec celles retrouvées dans la littérature chez le prématuré. (57,58) De plus, le devenir neurodéveloppemental à 5 ans et demi a été étudié à travers un score composite d'évaluation des troubles neurocomportementaux proposé par EPIPAGE-2 (34) permettant de mieux apprécier le développement neurologique du prématuré dans sa globalité et donc l'analyse des fonctions exécutives. Enfin, des études neuro anatomiques microstructurales en IRM de diffusion confirment nos résultats métaboliques, dans la substance grise et la substance blanche, dans la prédiction des fonctions exécutives. (59)

Cette étude présente également plusieurs limites qui doivent être prises en compte.

Un biais de recrutement existe, inhérent au mode de sélection des patients. En effet, le plateau technique nécessaire à la réalisation de la 1H-SRM se situe quasi-exclusivement au sein des centres hospitaliers universitaires de grandes villes. D'ailleurs, les résultats neurodéveloppementaux de notre échantillon sont globalement péjoratifs par rapport à ceux retrouvés dans la cohorte EPIPAGE-2 (34) avec près de 80 % des enfants présentant un TND. Un nombre important de patients perdus de vue, atteignant presque la moitié de l'effectif initial, est à déplorer entre le suivi à 24 mois et l'évaluation à 5 ans et demi. Cependant les caractéristiques de ces perdus de vue sont semblables à celles de l'échantillon analysé, y compris concernant le statut socio-professionnel des parents. La limite principale de notre étude concerne la petite taille de notre échantillon. Cet échantillon fait partie de l'étude de cohorte prospective EPIRMEX. Cependant, les analyses menées dans cette étude ont été formulées de manière rétrospective. Ainsi, devant la nature exploratoire de cette étude, nous n'avons pas été en mesure d'effectuer un calcul de puissance a priori afin de déterminer un nombre de sujets nécessaire. Cet effectif réduit explique le manque de puissance statistique de nos analyses. Une autre lacune potentielle est l'absence d'un groupe contrôle d'enfants nés à terme, du fait de la potentielle variabilité des métabolites en fonction de l'âge gestationnel.

V. CONCLUSION

En conclusion, les anomalies des fonctions exécutives semblent en lien avec les altérations métaboliques, et notamment la baisse de NAA, au niveau des noyaux gris centraux et du thalamus et au sein de la substance blanche. En revanche, la petite taille de notre échantillon ne nous permet pas de conclure de manière statistiquement significative pour ces fonctions. Cependant, une altération précoce du métabolisme de la choline dans la substance blanche est prédictive d'un trouble neurodéveloppemental à 5 ans et demi, dont les fonctions exécutives font obligatoirement parties. (43,44)

Ainsi, des études de plus grande ampleur sont nécessaires pour confirmer ces résultats afin de permettre d'identifier précocement les enfants à risque. L'objectif étant de stimuler dès le plus jeune âge les fonctions exécutives et le neurodéveloppement chez ces enfants, à travers des protocoles de soins de développement et des programmes de remédiation cognitive.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 1 sept 2010;126(3):443-56.
2. Ancel PY, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. 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*. mars 2015;169(3):230-8.
3. Potharst ES, van Wassenaer AG, Houtzager BA, van Hus JWP, Last BF, Kok JH. High Incidence of Multi-Domain Disabilities in Very Preterm Children at Five Years of Age. *J Pediatr*. juill 2011;159(1):79-85.
4. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ*. 5 déc 2012;345(dec04 3):e7961-e7961.
5. Ni Y, Mendonça M, Baumann N, Eves R, Kajantie E, Hovi P, et al. Social Functioning in Adults Born Very Preterm: Individual Participant Meta-analysis. *Pediatrics*. 1 nov 2021;148(5):e2021051986.
6. Allotey J, Zamora J, Cheong-See F, Kalidindi M, Arroyo-Manzano D, Asztalos E, et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. janv 2018;125(1):16-25.
7. Ritchie K, Bora S, Woodward LJ. Social development of children born very preterm: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. oct 2015;57(10):899-918.
8. van Houdt CA, Oosterlaan J, van Wassenaer-Leemhuis AG, van Kaam AH, Aarnoudse-Moens CSH. Executive function deficits in children born preterm or at low birthweight: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. sept 2019;61(9):1015-24.
9. Mulder H, Pitchford NJ, Hagger MS, Marlow N. Development of executive function and attention in preterm children: a systematic review. *Dev Neuropsychol*. 2009;34(4):393-421.
10. Andersson U. Working memory as a predictor of written arithmetical skills in children: the importance of central executive functions. *Br J Educ Psychol*. juin 2008;78(Pt 2):181-203.
11. Alloway TP, Gathercole SE, Willis C, Adams AM. A structural analysis of working memory and related cognitive skills in young children. *J Exp Child Psychol*. févr 2004;87(2):85-106.

12. Gasparovic C, Caprihan A, Yeo RA, Phillips J, Lowe JR, Campbell R, et al. The long-term effect of erythropoiesis stimulating agents given to preterm infants: a proton magnetic resonance spectroscopy study on neurometabolites in early childhood. *Pediatr Radiol.* mars 2018;48(3):374-82.
13. Taylor MJ, Vandewouw MM, Young JM, Card D, Sled JG, Shroff MM, et al. Magnetic resonance spectroscopy in very preterm-born children at 4 years of age: developmental course from birth and outcomes. *Neuroradiology.* oct 2018;60(10):1063-73.
14. Phillips JP, Ruhl D, Montague E, Gasparovic C, Caprihan A, Ohls RK, et al. Anterior Cingulate and Frontal Lobe White Matter Spectroscopy in Early Childhood of Former Very LBW Premature Infants. :6.
15. Gimenez M, Soria-Pastor S, Junque C, Caldu X, Narberhaus A, Botet F, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Reveals Medial Temporal Metabolic Abnormalities in Adolescents With History of Preterm Birth. *Pediatr Res.* nov 2008;64(5):572-7.
16. Birken DL, Oldendorf WH. N-Acetyl-L-Aspartic acid: A literature review of a compound prominent in ¹H-NMR spectroscopic studies of brain. *Neurosci Biobehav Rev.* mars 1989;13(1):23-31.
17. Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M. Specific Expression of N-Acetylaspartate in Neurons, Oligodendrocyte-Type-2 Astrocyte Progenitors, and Immature Oligodendrocytes In Vitro. *J Neurochem.* juill 1992;59(1):55-61.
18. Pouwels PJ, Brockmann K, Kruse B, Wilken B, Wick M, Hanefeld F, et al. Regional age dependence of human brain metabolites from infancy to adulthood as detected by quantitative localized proton MRS. *Pediatr Res.* oct 1999;46(4):474-85.
19. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, Stubbs M, Saunders DE, Murphy M, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med.* févr 2003;49(2):223-32.
20. Miller BL. A review of chemical issues in ¹H NMR spectroscopy: N-acetyl-l-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomed.* avr 1991;4(2):47-52.
21. Xu D, Bonifacio SL, Charlton NN, P. Vaughan C, Lu Y, Ferriero DM, et al. MR spectroscopy of normative premature newborns. *J Magn Reson Imaging.* févr 2011;33(2):306-11.
22. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev.* juill 2000;80(3):1107-213.
23. Panigrahy A, Nelson MD, Blüml S. Magnetic resonance spectroscopy in pediatric neuroradiology: clinical and research applications. *Pediatr Radiol.* janv 2010;40(1):3.
24. Cecil KM, Jones BV. Magnetic Resonance Spectroscopy of the Pediatric Brain: Top *Magn Reson Imaging.* déc 2001;12(6):435-52.

25. Ancora G, Testa C, Grandi S, Tonon C, Sbravati F, Savini S, et al. Prognostic value of brain proton MR spectroscopy and diffusion tensor imaging in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated by brain cooling. *Neuroradiology*. août 2013;55(8):1017-25.
26. Alderliesten T, de Vries LS, Staats L, van Haastert IC, Weeke L, Benders MJNL, et al. MRI and spectroscopy in (near) term neonates with perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. mars 2017;102(2):F147-52.
27. Kadri M, Shu S, Holshouser B, Deming D, Hopper A, Peverini R, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Improves Outcome Prediction in Perinatal CNS Insults. *J Perinatol*. 1 avr 2003;23(3):181-5.
28. Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, Bainbridge A, Cady EB, Chong WKK, et al. Cerebral Magnetic Resonance Biomarkers in Neonatal Encephalopathy: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 1 févr 2010;125(2):e382-95.
29. Cebeci B, Alderliesten T, Wijnen JP, van der Aa NE, Benders MJNL, de Vries LS, et al. Brain proton magnetic resonance spectroscopy and neurodevelopment after preterm birth: a systematic review. *Pediatr Res*. mai 2022;91(6):1322-33.
30. Cheong JLY, Bainbridge A, Anderson PJ, Lee KJ, Burnett AC, Thompson DK, et al. Altered posterior cingulate brain metabolites and cognitive dysfunction in preterm adolescents. *Pediatr Res*. mai 2016;79(5):716-22.
31. Morel B, Bertault P, Favrais G, Tavernier E, Tosello B, Bednarek N, et al. Automated brain MRI metrics in the EPIRMEX cohort of preterm newborns: Correlation with the neurodevelopmental outcome at 2 years. *Diagn Interv Imaging*. avr 2021;102(4):225-32.
32. Gire C, Berbis J, Dequin M, Marret S, Muller JB, Saliba E, et al. A correlation between Magnetic Resonance Spectroscopy (1-H MRS) and the neurodevelopment of two-year-olds born preterm in an EPIRMEX cohort study. *Front Pediatr*. 19 août 2022;10:936130.
33. Ancel PY, Goffinet F, EPIPAGE 2 Writing Group. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr*. 9 avr 2014;14:97.
34. Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S, Arnaud C, Benhammou V, Cambonie G, et al. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 28 avr 2021;n741.
35. Wilson M, Andronesi O, Barker PB, Bartha R, Bizzi A, Bolan PJ, et al. Methodological consensus on clinical proton MRS of the brain: Review and recommendations. *Magn Reson Med*. août 2019;82(2):527-50.
36. Near J, Harris AD, Juchem C, Kreis R, Marjańska M, Öz G, et al. Preprocessing, analysis and quantification in single-voxel magnetic resonance spectroscopy: experts' consensus recommendations. *NMR Biomed* [Internet]. mai 2021 [cité 12 sept 2022];34(5). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nbm.4257>

37. Ullman H, Spencer-Smith M, Thompson DK, Doyle LW, Inder TE, Anderson PJ, et al. Neonatal MRI is associated with future cognition and academic achievement in preterm children. *Brain J Neurol.* nov 2015;138(Pt 11):3251-62.
38. Haebich KM, Willmott C, Scratch SE, Pascoe L, Lee KJ, Spencer-Smith MM, et al. Neonatal brain abnormalities and brain volumes associated with goal setting outcomes in very preterm 13-year-olds. *Brain Imaging Behav.* août 2020;14(4):1062-73.
39. Olsen A, Dennis EL, Evensen KAI, Husby Hollund IM, Løhaugen GCC, Thompson PM, et al. Preterm birth leads to hyper-reactive cognitive control processing and poor white matter organization in adulthood. *NeuroImage.* 15 févr 2018;167:419-28.
40. Rademaker KJ, Rijpert M, Uiterwaal CSPM, Liefink AF, van Bel F, Grobbee DE, et al. Neonatal Hydrocortisone Treatment Related to 1H-MRS of the Hippocampus and Short-Term Memory at School Age in Preterm Born Children. *Pediatr Res.* févr 2006;59(2):309-13.
41. Durlak W, Herman-Sucharska I, Urbanik A, Klimek M, Karcz P, Dutkowska G, et al. Relationship between Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Frontoinsular Gray Matter and Neurodevelopmental Outcomes in Very Low Birth Weight Children at the Age of 4. *Bearer EL, éditeur. PLOS ONE.* 25 mai 2016;11(5):e0156064.
42. Charkaluk ML, Rousseau J, Benhammou V, Datin-Dorrière V, Flamant C, Gire C, et al. Association of Language Skills with Other Developmental Domains in Extremely, Very, and Moderately Preterm Children: EPIPAGE 2 Cohort Study. *J Pediatr.* mai 2019;208:114-120.e5.
43. Gire C, Garbi A, Zahed M, Beltran Anzola A, Tosello B, Datin-Dorrière V. Neurobehavioral Phenotype and Dysexecutive Syndrome of Preterm Children: Comorbidity or Trigger? An Update. *Child Basel Switz.* 11 févr 2022;9(2):239.
44. Schnider B, Tuura R, Disselhoff V, Latal B, Wehrle FM, Hagmann CF, et al. Altered brain metabolism contributes to executive function deficits in school-aged children born very preterm. *Pediatr Res.* nov 2020;88(5):739-48.
45. Tosello B, Méziane S, Resseguier N, Marret S, Cambonie G, Zahed M, et al. The Neurobehavioral Phenotype of School-Aged, Very Prematurely Born Children with No Serious Neurological Sequelae: A Quality of Life Predictor. *Children.* 20 oct 2021;8(11):943.
46. Hart AR, Smith MF, Whitby EH, Alladi S, Wilkinson S, Paley MN, et al. Diffusion-weighted imaging and magnetic resonance proton spectroscopy following preterm birth. *Clin Radiol.* août 2014;69(8):870-9.
47. Kendall GS, Melbourne A, Johnson S, Price D, Bainbridge A, Gunny R, et al. White Matter NAA/Cho and Cho/Cr Ratios at MR Spectroscopy Are Predictive of Motor Outcome in Preterm Infants. *Radiology.* avr 2014;271(1):230-8.

48. Kinney HC, Korein J, Panigrahy A, Dikkes P, Goode R. Neuropathological findings in the brain of Karen Ann Quinlan. The role of the thalamus in the persistent vegetative state. *N Engl J Med*. 26 mai 1994;330(21):1469-75.
49. Adams P, Guillery RW, Sherman SM, Sillito AM, Jones EG. Thalamic circuitry and thalamocortical synchrony. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 29 déc 2002;357(1428):1659-73.
50. Wisnowski JL, Ceschin RC, Choi SY, Schmithorst VJ, Painter MJ, Nelson MD, et al. Reduced thalamic volume in preterm infants is associated with abnormal white matter metabolism independent of injury. *Neuroradiology*. mai 2015;57(5):515-25.
51. Giménez M, Junqué C, Narberhaus A, Botet F, Bargalló N, Mercader JM. Correlations of thalamic reductions with verbal fluency impairment in those born prematurely. *Neuroreport*. 3 avr 2006;17(5):463-6.
52. Ball G, Pazderova L, Chew A, Tusor N, Merchant N, Arichi T, et al. Thalamocortical Connectivity Predicts Cognition in Children Born Preterm. *Cereb Cortex N Y N 1991*. nov 2015;25(11):4310-8.
53. Rae CD. A guide to the metabolic pathways and function of metabolites observed in human brain 1H magnetic resonance spectra. *Neurochem Res*. janv 2014;39(1):1-36.
54. Soares DP, Law M. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. *Clin Radiol*. janv 2009;64(1):12-21.
55. Mader I, Rauer S, Gall P, Klose U. (1)H MR spectroscopy of inflammation, infection and ischemia of the brain. *Eur J Radiol*. août 2008;67(2):250-7.
56. Holshouser BA, Tong KA, Ashwal S. Proton MR Spectroscopic Imaging Depicts Diffuse Axonal Injury in Children with Traumatic Brain Injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. mai 2005;26(5):1276-85.
57. Hyodo R, Sato Y, Ito M, Sugiyama Y, Ogawa C, Kawai H, et al. Magnetic resonance spectroscopy in preterm infants: association with neurodevelopmental outcomes. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. mai 2018;103(3):F238-44.
58. Vigneron DB, Barkovich AJ, Noworolski SM, Lu Y, Partridge JC, Gregory G, et al. Three-dimensional Proton MR Spectroscopic Imaging of Premature and Term Neonates. 2001;10.
59. Vo Van P, Alison M, Morel B, Beck J, Bednarek N, Hertz-Pannier L, et al. Advanced Brain Imaging in Preterm Infants: A Narrative Review of Microstructural and Connectomic Disruption. *Children*. 4 mars 2022;9(3):356.

ANNEXES

Annexe 1. Système d'évaluation standardisée de l'IRM cérébrale

SCORE DE LÉSIONS DE LA SUBSTANCE BLANCHE : (*Woodward et al, NEJM, 2006*)

Ce score est la somme de six sous-échelles. Il est considéré comme normal si ≤ 5 , légèrement anormal entre 6 et 11 et modérément à sévèrement anormal entre 12 et 17. Nous l'avons regroupé en deux catégories : normal < 6 et anormal ≥ 6 .

1. Lésions kystiques :

- 1 = Pas de kystes
- 2 = Kyste focal unique < 2 mm
- 3 = Kystes multiples ou kyste unique ≥ 2 mm

2. Anomalie de signal de la substance blanche :

- 1 = Normal
- 2 = Anomalie légère
- 3 = Anomalie modérée à sévère

3. Amincissement du corps calleux :

- 1 = Normal, corps calleux épais
- 2 = Amincissement focal du corps calleux
- 3 = Amincissement global de tout le corps calleux

4. Dilatation des ventricules latéraux :

- 1 = Normal
- 2 = Dilatation légère entraînant un léger arrondissement de la corne frontale, un élargissement minime de la corne temporale et modéré de la corne occipitale
- 3 = Dilatation modérée à sévère entraînant un élargissement significatif des cornes frontales, temporales et occipitales

5. Perte de substance blanche périventriculaire :

- 1 = Normal
- 2 = Anomalie légère
- 3 = Anomalie modérée à sévère

6. Lésions punctiformes de la substance blanche :

- 0 = Absence
- 1 = < 6
- 2 = ≥ 6

SCORE DE LÉSIONS DE LA SUBSTANCE GRISE : (*Woodward et al, NEJM, 2006*)

Ce score est la somme de trois sous-échelles. Il est considéré comme normal si ≤ 3 , légèrement anormal entre 4 et 6 et modérément à sévèrement anormal entre 6 et 9. Nous l'avons regroupé en deux catégories : normal < 4 et anormal ≥ 4 .

1. Présence d'une anomalie du signal cortical :

- 1 = Normal
- 2 = Anomalie légère
- 3 = Anomalie modérée à sévère

2. Qualité de la maturation gyrale :

- 1 = Normale pour 40 SA
- 2 = Retard de 2 à 4 semaines dans la maturation gyrale
- 3 = Retard de plus de 4 semaines dans la maturation gyrale

3. Taille de l'espace sous-arachnoïdien :
- 1 = Petit espace sous-arachnoïdien à peine visible
 - 2 = Espace sous-arachnoïdien légèrement élargi
 - 3 = Espace sous-arachnoïdien fortement élargi

ECHELLE DU CERVELET :

L'échelle du cervelet est considérée comme normale si = 1, légèrement anormale entre 2 et 3 et modérément à sévèrement anormale entre 4 et 6. Nous l'avons regroupé en deux catégories : normale = 1 et anormale > 1.

Lésions impliquant le cervelet :

- 1 = Absence de lésion punctiforme hémorragique
- 2 = Lésion unique unilatérale à gauche
- 3 = Lésion unique unilatérale à droite
- 4 = Lésions bilatérales
- 5 = Lésions multiples impliquant les deux hémisphères
- 6 = Association à une réduction du volume du cervelet

DILATATION DES VENTRICULES LATÉRAUX : (*Kidokoro et al, AJNR, 2013*)

Score normal = 0-1 ; score anormal = 2-3

- 0 = Pas de dilatation (diamètre < 7.5 mm des 2 ventricules latéraux)
- 1 = Dilatation unilatérale 7.5-10 mm
- 2 = Dilatation bilatérale 7.5-10 mm ou dilatation unilatérale \geq 10 mm
- 3 = Dilatation bilatérale \geq 10 mm

DIAMÈTRE TRANS-CÉRÉBELLEUX (TCD) : (*Kidokoro et al, AJNR, 2013*)

Le TCD est corrigé en fonction de l'âge gestationnel. Score normal = 0-1 ; score anormal = 2-3.

- 0 = TCD \geq 50 mm
- 1 = 50 mm > TCD \geq 47 mm
- 2 = 47 mm > TCD \geq 44 mm
- 3 = TCD < 44 mm

DIAMÈTRE BI-PARIÉTAL (BPD) : (*Kidokoro et al, AJNR, 2013*)

Il permet d'apprécier une réduction de volume de la substance blanche. Le BPD est corrigé en fonction de l'âge gestationnel. Score normal = 0-1 ; score anormal = 2-3.

- 0 = BPD \geq 77 mm
- 1 = 77 mm > BPD \geq 72 mm
- 2 = 72 mm > BPD \geq 67 mm
- 3 = BPD < 67 mm

DISTANCE INTER-HEMISPHERIQUE (IHD) : (*Kidokoro et al, AJNR, 2013*)

Score normal = 0-1 ; score anormal = 2-3.

- 0 = IHD < 4 mm
- 1 = 4mm \leq IHD < 5 mm
- 2 = 5mm \leq IHD < 6 mm
- 3 = IHD \geq 6 mm

SURFACE LA SUBSTANCE GRISE PROFONDE (DGMA) : (*Kidokoro et al, AJNR, 2013*)

Score normal = 0-1 ; score anomal = 2-3.

- 0 = $DGMA \geq 950 \text{ mm}^2$
- 1 = $950 > DGMA \geq 850 \text{ mm}^2$
- 2 = $850 > DGMA \geq 750 \text{ mm}^2$
- 3 = $DGMA < 750 \text{ mm}^2$

SCORE DE MATURATION CÉRÉBRALE : (*Gao et al, CMJ, 2015*)

Ce score est la somme de quatre sous-échelles. Plus le score est élevé, plus la maturation est avancée.

1. Myélinisation :

- 1 = Myélinisation visible au niveau du tronc cérébral, du pédoncule cérébelleux, du colliculus inférieur et du vermis cérébelleux
- 2 = 1 + noyau sous-thalamique, globus pallidus, région ventro-latérale du thalamus
- 3 = 2 + portion caudale du bras postérieur de la capsule interne
- 4 = 3 + bras postérieur de la capsule interne dans son entièreté
- 5 = 4 + radiation optique
- 6 = 5 + corona radiata
- 7 = 6 + bras antérieur de la capsule interne

2. Plissement cortical

- 1 = Cortex frontal et occipital complètement lisses, insula largement ouverte ; fine bande corticale intense en T1, substance blanche (SB) de faible intensité en T1
- 2 = Cortex frontal encore très lisse, quelques sillons dans le cortex occipital ; insula encore large avec une surface interne presque lisse ; SB de faible intensité en T1
- 3 = Cortex frontal et occipital avec un nombre similaire de circonvolutions ; sillons frontaux encore peu profonds ; surface interne de l'insula plus convolutive ; SB toujours d'intensité assez faible en T1
- 4 = Cortex frontal et occipital plissés et riches en sillons ; sillons frontaux évidents le long de la scissure inter-hémisphérique ; la SB occipitale séparée en plusieurs segments par des sillons plus profonds ; insula plus convolutive et plissée ; la SB est encore légèrement hypo-intense en T1
- 5 = Substance blanche frontale et occipitale séparée en plusieurs segments par des sillons plus profonds ; insula complètement repliée ; la SB peut encore être distinguée de la substance grise (SG) en T1
- 6 = Idem 5 mais la SB est maintenant iso-intense avec la SG en T1

3. Matrice germinale

- 1 = Matrice visible au niveau des cornes postérieures, de l'encoche caudo-thalamique et des cornes antérieures
- 2 = Matrice visible au niveau de l'encoche caudo-thalamique et des cornes antérieures
- 3 = Matrice visible uniquement au niveau des cornes antérieures
- 4 = Pas de matrice mise en évidence

4. Bandes de cellules gliales en migration

- 1 = Bandes larges avec des bandes supplémentaires plus étroites
- 2 = Bande unique large
- 3 = Bande unique étroite
- 4 = Aucune bande observée

Annexe 2. Évaluation et classification des résultats neurodéveloppementaux à 5 ans et demi

Définition ou classification

Paralysie cérébrale — examen médical (ou questionnaire postal rempli par les parents) § :

Sévère	GMFCS niveau 4-5 ou (marche impossible)
Modérée	GMFCS niveau 2-3 ou (marche instable ou nécessitant une aide technique)
Légère	GMFCS niveau 1 ou (marche sans limitation)
Absence	Pas de paralysie cérébrale

Trouble développemental de la coordination — MABC-2 §§ :

Score total $\leq 5^{\text{ème}}$ percentile (seuil ≤ 5) ¶

Handicap visuel — acuité visuelle mesurée avec l'échelle de Sander-Zanlonghi, avec port de lunettes si besoin (ou questionnaire postal rempli par les parents) ¶¶ :

Sévère	Acuité visuelle binoculaire $< 1/10$ ou (cécité)
Modéré	Acuité visuelle binoculaire $< 3.2/10$ mais $\geq 1/10$ (non valable si déclaration parentale)
Léger	Acuité visuelle binoculaire $< 5/10$ mais $\geq 3.2/10$ (non valable si déclaration parentale)
Absence	Acuité visuelle binoculaire $\geq 5/10$ ou (consultation ophtalmologique au cours des 12 derniers mois avec une vision déclarée comme normale)

Surdité — examen médical (ou questionnaire postal rempli par les parents) :

Sévère	Perte auditive unilatérale ou bilatérale (> 70 dB) non corrigée ou partiellement corrigée par un appareil auditif (ou enfant déclaré sourd)
Modérée	Perte auditive unilatérale ou bilatérale (40-70 dB) non corrigée ou partiellement corrigée par un appareil auditif (non valable si déclaration parentale)
Légère	Perte auditive unilatérale ou bilatérale ≤ 40 dB (non valable si déclaration parentale)
Absence	Pas de perte auditive (ou audition déclarée comme normale)

Déficience cognitive — WPPSI-IV † :

Sévère	QIT < 66 (< -3 SD ††)
Modérée	QIT 66-78 (-3 à -2 SD ††)
Légère	QIT 79-92 (-2 à -1 SD ††)
Absence	QIT 93-119 (-1 à $+1$ SD ††) or ≥ 120 ($\geq +1$ SD ††)

Difficultés socio-affectives — questionnaire SDQ complété par les parents # :

Score total SDQ $\geq 90^{\text{ème}}$ percentile (seuil ≥ 19 ††)

Classification des troubles neurodéveloppementaux :

Sévère	Au moins une déficience sévère parmi : paralysie cérébrale, handicap visuel, surdité, déficit cognitif
Modérée	Au moins une déficience modérée parmi : paralysie cérébrale, handicap visuel, surdité, déficit cognitif
Légère	Au moins une déficience légère parmi : paralysie cérébrale, handicap visuel, surdité, déficit cognitif ; ou trouble développemental de la coordination ou difficultés socio-affectives
Absence	Non classée comme sévère, modérée ou légère selon les définitions ci-dessus

GMFCS = Gross Motor Function Classification System 2 ; MABC-2 = Movement Assessment Battery for Children, 2nd edition ; dB = decibels ; WPPSI-IV = Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, fourth edition ; QIT = Quotient intellectuel total ; SD = déviations standards ; SDQ = Strengths and difficulties questionnaire ; § La paralysie cérébrale (PC) a été définie selon les critères diagnostiques du Réseau européen de surveillance de la PC (SCPE), et classée selon le système de classification de la fonction motrice globale (GMFCS) ; §§ Test non réalisé chez les enfants atteints de paralysie cérébrale, de déficiences visuelles ou auditives modérées ou sévères ou ayant un QIT < -2 SD ; ¶ Les seuils ont été déterminés par rapport à un groupe de référence d'enfants nés à terme (37-41 SA) après exclusion des enfants atteints de paralysie cérébrale, de déficiences visuelles ou auditives modérées ou sévères ou ayant un QIT < -2 SD ; ¶¶ Le handicap visuel est classé selon les critères officiels de l'Organisation Mondiale de la Santé ; † L'échelle d'intelligence de Wechsler WPPSI-IV évalue les compétences cognitives à travers dix subtests principaux, qui permettent de calculer cinq indices : l'indice de compréhension verbale, l'indice visuo-spatial, l'indice de raisonnement fluide, l'indice de mémoire de travail et l'indice de vitesse de traitement ; †† Les seuils ont été déterminés par rapport à un groupe de référence d'enfants nés à terme (37-41 SA) ; # Ce questionnaire sert au dépistage des problèmes de santé mentale et comporte 25 questions regroupées en 5 sous-échelles (hyperactivité/inattention ; difficultés de comportement ; difficultés émotionnelles ; troubles relationnels ; comportement prosocial)

ABRÉVIATIONS

1H-SRM : Spectroscopie par résonance magnétique du proton

Cho : Composés contenant de la choline

Cr : Créatine et phosphocréatine

DEHSI : Diffuse excessive high signal intensity

FE : Fonctions exécutives

IMT : Indice de mémoire de travail

IRF : Indice de raisonnement fluide

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IVS : Indice visuo-spatial

Lac : Lactate

MT : Mémoire de travail

NAA : N-acétylaspartate

PHRCN : Programme hospitalier de recherche clinique national

TND : Troubles neurodéveloppementaux

WPPSI-IV : Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, 4th edition

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RÉSUMÉ :

CONTEXTE : Le taux de survie sans morbidité sévère des grands prématurés s'est amélioré au cours des dernières décennies. À ce jour, les séquelles prédominantes de la prématurité sont des troubles neurodéveloppementaux (TND) considérés comme « mineurs » avec notamment une atteinte des fonctions exécutives (FE), ayant un retentissement important sur les apprentissages et la qualité de vie.

OBJECTIF : L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la relation entre les ratios de métabolites sur les séquences de spectroscopie par résonance magnétique (SRM), réalisées au terme corrigé chez des nouveau-nés grands prématurés, et les anomalies des FE à 5 ans et demi.

MÉTHODE : Cette étude consiste en une analyse rétrospective de données collectées de manière prospective à partir des cohortes EPIPAGE-2 et EPIRMEX. Les spectres de métabolites ont été acquis par SMR monovoxel dans la substance blanche périventriculaire postérieure et au niveau des noyaux gris centraux et du thalamus. Les quatre métabolites étudiés étaient le N-acétylaspartate (NAA), la créatine (Cre), la choline (Cho) et le lactate (Lac). Les FE ont été évaluées à l'aide de 2 indices de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants : l'indice de mémoire de travail (IMT) et l'indice de raisonnement fluide (IRF). Des analyses de régression logistique multivariées ont été réalisées pour tester la relation entre les ratios de métabolites et les FE à 5 ans et demi.

RÉSULTATS : 39 enfants ont été inclus dans cette étude. Après exclusion des facteurs confondants, il existait un lien non statistiquement significatif entre l'IRF et la hausse du ratio NAA/Cho dans la substance grise et dans la substance blanche. Dans la substance grise, il y avait une tendance non statistiquement significative entre la hausse du ratio NAA/Cr et l'IMT.

CONCLUSION : Les anomalies des FE semblent en lien avec les altérations métaboliques au niveau de la substance grise et de la substance blanche, et notamment la diminution du NAA. En revanche, la petite taille de notre échantillon ne nous permet pas de conclure de manière significative. Des études de plus grande ampleur sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

MOTS-CLES : Fonctions exécutives, neurodéveloppement, spectroscopie par résonance magnétique, grande prématurité