



HAL
open science

Évaluation IRM des anomalies cérébrales chez le prématuré à terme : quels facteurs de risque ?

Nicolas Elbaz

► **To cite this version:**

Nicolas Elbaz. Évaluation IRM des anomalies cérébrales chez le prématuré à terme : quels facteurs de risque ?. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04815991

HAL Id: dumas-04815991

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04815991v1>

Submitted on 3 Dec 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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



UNIVERSITE PARIS CITE

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2024

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 11/09/2024

par

M. Nicolas ELBAZ

**Évaluation IRM des lésions cérébrales chez le prématuré à terme :
quels facteurs de risque ?**

Dirigée par Mme la Professeure Marianne Alison

Co-dirigée par la Docteure Jessica Dubois

JURY

Mme la Professeure Valérie Biran

Présidente

Mme la Professeure Marianne Alison

Directrice

Mme la Docteure Jessica Dubois

Co-Directrice

Mme la Professeure Catherine Adamsbaum

Membre du jury

M. le Professeur Baptiste Morel

Membre du jury

Remerciements au Jury

À Mme la Professeure Valérie Biran, Professeure des Universités - Praticien Hospitalier,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail et de présider ce jury de thèse. Je vous en suis très reconnaissant. Au cours de nos interactions, j'ai pu apprécier votre expérience, et votre engagement tant auprès des patients que pour la recherche. Veuillez trouver ici la marque de ma gratitude et de mon profond respect.

À Mme la Professeure Marianne Alison, Professeure des Universités - Praticien Hospitalier,

Tu me fais l'honneur de diriger ce travail de thèse. Je te remercie pour le soutien que tu m'as apporté, tant par tes conseils et enseignements que pour les révisions de ce manuscrit, sans oublier nos séances de relecture d'imagerie. Tu as su me redonner goût à la recherche, et ton contact a réaffirmé mon engouement pour la radiologie.

À Mme la Docteure Jessica Dubois, Directrice de recherche Inserm

Je te remercie vivement pour l'honneur que tu m'accordes en supervisant cette thèse de façon conjointe avec Marianne, et en faisant partie de mon jury. Merci pour ton dévouement tout au long de ce travail, ta gentillesse et ta disponibilité, ainsi que pour tes suggestions toujours avisées.

À Mme la Professeure Catherine Adamsbaum, Professeure des Universités - Praticien Hospitalier,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Je vous remercie pour le temps que vous m'accordez et pour votre expertise dans le domaine de la radiopédiatrie. Veuillez trouver ici la marque de ma gratitude et de mon profond respect.

**À M. le Professeur Baptiste Morel, Professeur des Universités - Praticien
Hospitalier,**

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. J'espère que ce travail de thèse sera à la hauteur de vos espérances et reflétera l'intérêt que j'ai pu éprouver pour ce sujet qui vous tient à coeur. Je vous remercie pour votre temps et pour votre expertise. Veuillez trouver ici la marque de ma gratitude et de mon profond respect.

Remerciements aux proches et alliés

A Laurie Devisscher, pour m'avoir introduit au projet et avoir guidé mes premiers pas.
A Amélie Bourmaud, pour son aide et ses conseils concernant les statistiques de cette thèse.

A Chloé Ghozland, pour son implication dans la tenue des fiches eCRF et pour les heures passées à glaner les dossiers patient.

A Aline Gonzales, pour les corrections apportées aux segmentations cérébrales, et pour avoir supporté mon perfectionnisme avec tant de patience.

A l'équipe de Radiopédiatrie de l'hôpital Robert Debré, ses médecins, manipulateurs et aide-soignants pour leur sérieux et leur bonne humeur, que j'ai eu le plaisir d'apprécier au cours de la réalisation de ce travail.

Aux équipes de radiologie des Hôpitaux Paul Brousse, Foch, Pompidou, Beaujon et et Saint-Joseph qui ont tant accompli pour ma formation, et ont contribué à faire de cette spécialité ma passion. Je vous témoigne ma gratitude et mon respect, pour les innombrables enseignements et les valeurs qui m'ont été transmises.

A ma famille, pour leur indéfectible soutien et leur amour constant. Merci à mes parents pour m'avoir inculqué la valeur des choses bien faites, pour les innombrables heures de révision, les conseils avisés, mais aussi pour les milliers de trajets en voiture, de lessives et de tupperwares préparés avec soin. Merci à mes grands-parents, pour leur infinie gentillesse et leur bienveillance . Merci à ma tante et à mon oncle pour leur entrain à toute épreuve et leur énergie débordante. Merci à mes frères, grand et jumeau, pour leur complicité, et pour m'avoir obligé à faire travailler non seulement ma tête mais aussi mes jambes.

Merci à mes co-internes des semestres présent et passés, pour avoir fait de ces années d'apprentissages l'occasion de tant de rires et de chants. Aux copains de l'externat, et surtout au groupe des Médecine-Sciences pour avoir été une deuxième famille, et avoir su m'accueillir lors de mon entrée dans le monde de la médecine.

A Nicolas et Vincent, mes camarades, randonneurs de l'extrême prêts à braver bêtes féroces et nuits de tempête. A Gabriel, pour son amitié depuis la lointaine Dubaï.

A Lo, ma Dame, ma reine de coeur. Merci pour ton amour, tout le bonheur et le réconfort que tu m'apportes inlassablement. Tu me combles de joie et me procure un soutien sans faille. A tous les moments partagés et à tous ceux à venir, je t'aime.

Résumé et indexation en français

Evaluation IRM des lésions cérébrales chez le prématuré à terme : quels facteurs de risque ?

Résumé

Contexte : La prématurité, et tout particulièrement la grande et extrême prématurité est l'une des principales causes de mortalité et de handicaps infantiles, notamment en favorisant la survenue de troubles du neuro-développement. Plusieurs facteurs cliniques péri-nataux modifient le risque de survenue de lésions cérébrales chez le prématuré. Une meilleure connaissance de ces facteurs est nécessaire pour mieux évaluer le pronostic et optimiser la prise en charge individuelle des prématurés, mais également pour mieux prendre en compte d'éventuels facteurs confondants dans le cas d'études interventionnelles.

Objectif : Notre objectif principal était d'évaluer l'impact des principaux facteurs cliniques péri-nataux sur la survenue de lésions cérébrales, et sur les volumétries cérébrales quantifiées sur une IRM cérébrale réalisée à l'âge équivalent du terme. L'objectif secondaire était de comparer la cotation des anomalies cérébrales selon le score radiologique de Kidokoro avec la volumétrie cérébrale.

Matériel et méthodes : Nous avons constitué une cohorte rétrospective d'enfants nés grands et extrêmes prématurés (< 32 semaines d'aménorrhée) ayant tous bénéficié d'une IRM systématique à l'âge équivalent du terme, à 3T, selon un protocole standardisé. Nous avons relevé les anomalies cérébrales de prématurité selon un score radiologique reconnu – le score de Kidokoro – et réalisé des analyses de volumétrie cérébrale. Nous avons ensuite cherché à savoir si la présence de 9 facteurs cliniques péri-nataux – l'âge gestationnel à la naissance, le sexe, un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel, le fait d'être issu d'une grossesse gémellaire monochoriale, la survenue d'un sepsis, d'une entérocolite ulcéro-nécrosante, d'une dysplasie broncho-pulmonaire sur la période néonatale, le recours à une ventilation invasive ou à une nutrition parentérale prolongée – modifiait nos mesures de façon significative. Nous avons également recherché une association entre score de Kidokoro et volumétrie.

Résultats : D'avril 2021 à janvier 2024, 106 nouveaux nés grands ou extrêmes prématurés, ont été explorés par une IRM cérébrale à l'âge équivalent du terme. Nous avons noté une association significative entre le score de Kidokoro et la volumétrie cérébrale. Nous avons identifié le recours à une ventilation invasive comme un facteur de risque des lésions de prématurité selon le score de Kidokoro, et de façon inattendue la nutrition parentérale prolongée comme un facteur protecteur. Enfin, nous avons identifié la ventilation invasive, l'âge gestationnel à la naissance, le sexe féminin, le petit poids pour l'âge gestationnel et la gémellité monochoriale comme des facteurs de risque d'une diminution des volumes cérébraux.

Conclusion : Notre étude souligne l'importance de certains facteurs périnataux (à risque ou protecteurs) sur la survenue de lésions cérébrales ou sur la volumétrie cérébrale. Il reste cependant à confronter ces résultats au suivi neuro-développemental de notre cohorte, avant de pouvoir stratifier précisément le risque chez le prématuré, et de mettre en place des stratégies de prise en charge adaptées.

Spécialité :

Radiologie et imagerie médicale

Mots clés français :

fMeSH : Prématurité, Imagerie par Résonance Magnétique, Neuro-développement, Facteurs de risque.

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Résumé et indexation en anglais

Evaluating cerebral anomalies in preterms at term-equivalent age, and investigating their risk factors

Abstract

Background: Prematurity, especially very and extremely premature birth is one of the main source of child mortality and disability, causing neurodevelopmental disorders. Multiple perinatal risk factors (either risk factors or protective ones) can influence the appearance of cerebral lesions. A better understanding of these factors is required in order to better establish the prognosis and optimize care strategies among preterms, but also to uncover these possibly confounding factors in interventional studies.

Objective : Our main objective was to investigate the effects of the main perinatal clinical factors on the appearance of cerebral lesions, and on cerebral volumetry, using a brain MRI at term-equivalent age. Our secondary objective was to compare the use of the Kidokoro radiological scoring system with the study of cerebral volumetry to evaluate cerebral abnormalities.

Study design : We assembled a retrospective cohort of very and extremely premature newborns (born before 30 weeks of gestation) who underwent a cerebral MRI at term-equivalent age on a 3T MRI-scan using a standardized protocol. We assessed the cerebral anomalies of the premature brain using a known radiologic scoring system – the Kidokoro score – and measured the cerebral volumes on those MRI exams. We then asked ourselves whether 9 perinatal clinical factors – gestational age, gender, being small for gestational age, being born from a monochorionic pregnancy, sepsis, necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia, and the use of mechanical ventilation or prolonged parenteral nutrition – had a significative impact on our measurements and analysis. We also investigated the relationship between Kidokoro score and cerebral volumes.

Results : From April 2021 to January 2024, 106 very and extremely premature newborns underwent a cerebral MRI at term-equivalent age. We observed a significative association between the Kidokoro score and cerebral volumes. Using the Kidokoro score, we identified the use of mechanical ventilation as a risk factor for cerebral anomalies, and surprisingly, the use of prolonged parenteral nutrition as a protecting factor. Finally, we identified mechanical ventilation, gestational age at birth, female gender, being small for gestational age, and monochorionic multiple birth as risk factors for the reduction of cerebral volumes.

Conclusion : Our study highlights the importance of certain perinatal risk or protective factors on the appearance of cerebral lesions in the very and extreme preterms. We still need to confront our results to the clinical follow-up of our cohort, before we can better stratify the cerebral risk in preterm children, in order to implement new and more efficient care strategies.

English Key words :

MeSH: Prematurity, Magnetic Resonance Imaging, Neuro-development, risk factors

Publication Type :

Academic Dissertation

**Université de Paris
UFR de médecine
15 Rue de l'École de Médecine
75006 Paris**

Liste des abréviations

CEA : Commissariat à l'Energie Atomique et aux énergies alternatives

ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante

ETF : Echographie trans-fontanelle

DEHSI : Diffuse Excessive High Signal Intensity

HIV : Hémorragie intraventriculaire

HSE : Hémorragie sous-épendymaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

PAG : Petit pour l'âge gestationnel

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

SA : Semaine d'aménorrhées

SB : Substance blanche

SG : Substance Grise

SWI : Susceptibility Weighted Imaging

TND : Troubles du Neurodéveloppement / neurodéveloppementaux

Table des matières

Remerciements au Jury	3
Remerciements aux proches et alliés	5
Résumé et indexation en français	6
Résumé et indexation en anglais	8
Liste des abréviations	10
Table des matières	11
Introduction	15
1. Prématurité	15
1.1. <i>Définition et épidémiologie</i>	15
1.2. <i>Prématurité et handicaps neurodéveloppementaux</i>	16
2. Développement cérébral normal et chez le prématuré, rôle de l'IRM.....	17
2.1. <i>Etapes du développement cérébral pré- et périnatal</i>	17
2.2. <i>Anomalies cérébrales chez le prématuré : rôle diagnostique et pronostique de l'IRM</i>	19
2.2.1. <i>L'IRM chez le nouveau-né</i>	19
2.2.2. <i>Anomalies cérébrales chez le prématuré et exploration en IRM</i>	22
2.2.3. <i>Rôle diagnostic et pronostic de l'IRM</i>	25
3. Facteurs de risques périnataux.....	27
3.1. <i>Période prénatale : facteurs materno-foetaux</i>	27
3.2. <i>Période post-natale : Facteurs néonataux</i>	30
4. Etude IRM qualitative et quantitative combinée pour une meilleure compréhension des facteurs de risque périnataux : notre étude	32
Matériel et méthodes	33

1. Population étudiée : inclusions	33
2. Examen IRM	33
2.1. <i>Installation</i>	33
2.2. <i>Protocole IRM, réalisation de l'examen en pratique</i>	34
3. Analyse des données d'imagerie	36
3.1. <i>Cotation des anomalies cérébrales : score de Kidokoro</i>	36
3.2. <i>Segmentation des structures cérébrales et mesures de volume</i>	39
4. Données et analyses statistiques	43
4.1. <i>Collecte de données</i>	43
4.2. <i>Statistiques</i>	44
Résultats	46
1. Analyse descriptive	46
1.1. <i>Facteurs cliniques (Tableau 1)</i>	46
1.2. <i>IRM à terme : lésions de prématurité et scores de Kidokoro</i>	46
1.3. <i>IRM à terme : volumétries cérébrales</i>	49
2. Analyses inférentielles	51
2.1. <i>Analyse de la sévérité du score de Kidokoro selon les facteurs cliniques périnataux</i>	51
2.1.1. <i>Score de Kidokoro total</i>	51
2.1.2. <i>Score de Kidokoro substance grise sus-tentorielle</i>	51
2.1.3. <i>Score de Kidokoro substance blanche</i>	51
2.1.4. <i>Score Kidokoro cervelet</i>	52
2.2. <i>Analyse des volumétries cérébrales selon la sévérité du score de Kidokoro et les facteurs cliniques périnataux, en tenant compte de l'âge à l'IRM</i>	53
2.2.1. <i>Volume encéphalique total</i>	53
2.2.2. <i>Volume de substance grise sus-tentorielle</i>	55
2.2.3. <i>Volume de substance blanche</i>	55

2.2.4. Volume cérébelleux	55
Discussion	61
1. Anomalies cérébrales du prématuré selon le score de Kidokoro : implication des facteurs cliniques périnataux	61
1.1. Score de Kidokoro : quelle comparabilité avec l'étude princeps ?	61
1.2. Facteurs cliniques d'intérêt	62
1.2.1. Ventilation invasive et DBP	62
1.2.2. Nutrition parentérale, ECUN et sepsis	63
1.2.3. Âge gestationnel, Sexe, Gémellité monochoriale et PAG	65
2. Volumétries, anomalies cérébrales selon Kidokoro, et facteurs cliniques d'intérêt	67
2.1. Evolution des volumétries selon l'âge à l'IRM	67
2.2. Volumétries et score de Kidokoro	67
2.3. Volumétries et facteurs cliniques d'intérêt	69
2.3.1. Ventilation invasive et DBP	69
2.3.2. Nutrition parentérale, ECUN et sepsis	69
2.3.3. Âge gestationnel, Sexe, Gémellité monochoriale et PAG	71
3. Facteurs de risques en période péri-natale, marqueurs pronostiques.....	73
3.1. Facteurs de risque	73
3.2. Score de Kidokoro vs volumétries cérébrales : quel marqueur est-il le plus sensible pour l'évaluation pronostique des nouveaux-nés prématurés ?	74
4. Limites et intérêts de notre étude.....	75
4.1. Limites	75
4.2. Intérêts	77
5. Quelles perspectives pour de futures études ?.....	77
Conclusion.....	79
Bibliographie	81

Table des figures	93
Table des tableaux	95
Annexes	96

Introduction

1. Prématurité

1.1. Définition et épidémiologie

Chez l'être humain, la naissance survient normalement après une période de gestation allant de 37 à 41 semaines d'aménorrhée (SA). La prématurité est une complication de la grossesse, définie par l'OMS comme un terme de naissance avant 37 SA [1], l'âge gestationnel étant calculé à partir de la date de début de grossesse déterminée par l'échographie anténatale. C'est un phénomène fréquent, concernant 6.9 % des naissances vivantes en France soit 55 000 enfants (*Inserm, Rapport Euro-Peristat 2015-2019* [2]), et 9.9 % dans le monde soit 13,4 millions dans le monde [3].

La prématurité peut être spontanée, ou induite suite à une décision médicale (dans un contexte de pathologie maternelle ou foetale mettant en jeu le pronostic fonctionnel ou vital). Les causes de naissance prématurée spontanée sont variées et imparfaitement comprises. Elle peut être la conséquence de multiples facteurs de risque intriqués, parmi lesquels un IMC (Indice de Masse Corporelle) maternel élevé et une clarté nucale épaisse, en association avec des facteurs déclenchants, tels que des pathologies infectieuses, inflammatoires, ou vasculaires [4].

L'immaturation des fonctions physiologiques de l'enfant prématuré à la naissance est associée à une large gamme de pathologies, d'autant plus sévères que l'âge gestationnel à la naissance est bas. On distingue 3 degrés de prématurité : la « prématurité moyenne » si la naissance survient entre 32 et 36 SA + 6 jours, la « grande prématurité » entre 28 et 31 SA + 6 jours, et la « prématurité extrême » ou « très grande prématurité » entre 22 et 27 SA + 6 jours. En-deçà de 22 SA (ou d'un poids de 500g), l'enfant n'est pas considéré comme viable. Selon le degré de prématurité, il pourra présenter diverses pathologies affectant différents organes, telles que la dysplasie broncho-pulmonaire, l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN), ou encore la leucomalacie péri-ventriculaire. Ces maladies ont un impact significatif sur le pronostic vital et fonctionnel de l'enfant, faisant de la prématurité la première cause de mortalité [5] et l'une des premières causes de handicap chez l'enfant de moins de 5 ans.

1.2. Prématurité et handicaps neurodéveloppementaux

La prématurité est fréquemment associée à un handicap neurodéveloppemental ou « trouble du Neurodéveloppement » (TND) [6][7]. Les conséquences de la prématurité sont particulièrement sévères chez les enfants grands et extrêmes prématurés : ils souffrent, du fait de leur grande immaturité à la naissance, d'une fragilité qui favorise la survenue de lésions cérébrales en période périnatale. Ces lésions ont un impact certain sur le neurodéveloppement. Ainsi, alors que la mortalité associée à la prématurité décroît progressivement depuis deux décennies avec l'amélioration des pratiques de réanimation néonatale (particulièrement chez les grands et extrêmes prématurés [8][9]), on observe parallèlement une augmentation relative du taux de survie avec handicap, qui s'élève jusqu'à 43 % chez les enfants nés entre 24 et 26 SA [8].

Ce handicap est de gravité variable et peut prendre plusieurs formes [9]. Les troubles du développement moteur sont particulièrement fréquents, tels que la « paralysie cérébrale » (une forme d'infirmité motrice cérébrale), présente chez près de 20 % des extrêmes prématurés de 24 à 26 SA (étude EPIPAGE) [10]. Ce trouble moteur a d'importantes conséquences sur le développement social de l'enfant, et s'intègre souvent dans des situations de polyhandicap. Les anomalies du développement moteur peuvent parfois prendre la forme de dysfonctions motrices plus mineures, telles que des troubles de la coordination motrice. Ces dyspraxies, plus subtiles, ne sont en général révélées que tardivement dans l'enfance, à l'âge scolaire lorsque la sollicitation motrice augmente.

On peut également observer des troubles neuro-sensoriels, principalement visuels et auditifs. S'y associent fréquemment des troubles cognitifs qui se manifestent sous la forme d'une déficience intellectuelle, d'un retard dans les principales acquisitions de l'enfant et notamment du langage, avec des difficultés d'apprentissage et de faibles performances scolaires. Enfin, la prématurité prédispose à certains troubles comportementaux, tel que le TDAH (Trouble Déficit de l'Attention et Hyperactivité) ou les troubles du spectre autistique [11], et même à des troubles psychiatriques tels que la schizophrénie qui ne se révéleront qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte [12].

Les conséquences de la prématurité en termes de handicap neurologique sont variées et souvent sévères. Il convient d'en établir un diagnostic et un pronostic précoce, afin de mettre en place au plus tôt des interventions personnalisées qui pourront tirer profit de l'intense plasticité cérébrale dans les premières semaines de vie. Pour ce faire, il est d'abord nécessaire de comprendre comment les lésions cérébrales associées à la prématurité impactent le développement cérébral normal.

2. Développement cérébral normal et chez le prématuré, rôle de l'IRM

2.1. Etapes du développement cérébral pré- et périnatal

Le développement cérébral implique de nombreux processus complexes, tant sur le plan moléculaire et cellulaire qu'au niveau macro-anatomique, mettant en jeu des phénomènes de prolifération, différenciation et migration cellulaire, de myélinisation, et l'établissement de réseaux neuronaux. Ce développement est la conséquence à la fois de l'expression d'une information génétique innée, et d'une réponse à des stimuli issus de l'environnement, *in utero* et en période post-natale : en effet, le développement cérébral commence dès la 3^e semaine de gestation et s'achève bien après la naissance, chez l'adulte. Il se décompose en différentes phases [13] [14].

Au cours de la période embryonnaire, jusqu'à la 8^e semaine de gestation, s'organise une architecture grossière et primitive de l'encéphale. On observe la formation de plusieurs régions, du centre vers la périphérie : une zone proliférative (correspondant à la zone ventriculaire et sous-ventriculaire, où se trouvent un pool de cellules prolifératives se différenciant en neurones et cellules gliales), puis une zone intermédiaire (qui correspondra à la future substance blanche), et une zone périphérique qui correspondra au futur cortex (incluant la sous-plaque transitoire, la plaque corticale et la zone marginale). Le cerveau est alors une structure lisse et homogène. Par la suite, au cours de la phase foetale, l'importante prolifération cellulaire associée à la migration des neurones et cellules gliales notamment vers le cortex, aboutit dès 10 SA à un épaississement cortical majeur puis à la formation de nombreux sillons et gyri : cette modification morphologique est associée à l'augmentation drastique du volume de substance grise et dans une moindre mesure de substance blanche, qui se poursuit au-delà de la naissance. La croissance cérébrale est en effet maximale sur une période allant du 3^e trimestre de gestation aux deux premières années post-natales [15].

Aux mécanismes sus-décrits s'ajoutent des phénomènes de maturation neuronale : la croissance axonale et dendritique permet ainsi, par l'établissement de connexions synaptiques, la formation de réseaux neuronaux complexes. Les processus de prolifération et de migration cellulaire, qui prédominent au cours du 1^o trimestre de grossesse, laissent progressivement place au 2^o et 3^o trimestre à la formation exubérante de connexions synaptiques, qui débute dès la 15^e semaine de gestation [16]. Le processus de synaptogenèse s'accompagne dans un second temps d'un « élagage » (ou « pruning ») de ces connexions, qui permet l'élimination des connexions non pertinentes et la stabilisation des connexions utiles au bon fonctionnement cérébral. C'est par l'exposition à des stimuli environnementaux que cet élagage est contrôlé : la stimulation répétée des synapses pertinentes participe à leur maintien, alors que l'absence de stimulation mène à la destruction des synapses inutiles par apoptose. Bien qu'étant initialement influencé par des stimuli *in utero*, le remodelage des connexions synaptiques intervient surtout en phase post-natale. Ainsi, le développement de l'encéphale ne se résume pas à une simple augmentation du volume cérébral et des connexions synaptiques, c'est un procédé plus complexe issu de l'interaction de multiples mécanismes. On observe notamment au cours de l'enfance une tendance à l'augmentation relative du volume cortical, du cervelet et du LCR, alors qu'il existe une diminution relative du volume de substance blanche, des ventricules et des noyaux gris centraux [17].

Après la naissance, les processus de prolifération et migration neuronale diminuent nettement au profit du processus de synaptogenèse et d'élagage synaptique. Cependant, les cellules gliales poursuivent leur intense prolifération, et se différencient en astrocytes et oligodendrocytes. Ces cellules n'ont pas qu'un simple rôle de soutien, elles accompagnent le bon fonctionnement neuronal, notamment en intervenant dans le phénomène de myélinisation : la myélinisation consiste en l'enroulement d'une gaine de myéline grasseuse autour des axones, permettant ainsi d'accélérer la conduction de l'influx nerveux. Au sein du système nerveux central, ce sont les oligodendrocytes qui assurent la myélinisation en enroulant leurs prolongements autour des axones. Elle commence au cours de la période de gestation, mais prédomine surtout en phase post-natale selon un calendrier variable en fonction des régions cérébrales : à la naissance à terme, seules certaines régions

spécifiques (les réseaux sensorimoteurs primaires : voies optiques, cortex moteurs et faisceaux pyramidaux...) sont myélinisées. La myélinisation du reste de l'encéphale se poursuit ainsi jusqu'à l'âge de 6 ans, d'arrière en avant (avec une myélinisation préfrontale plus tardive), du centre vers la périphérie et selon un sens caudo-rostral [18] [19].

La moindre perturbation d'un de ces nombreux processus, qui participent au bon développement et à la maturation cérébrale, peut avoir des conséquences désastreuses sur la trajectoire développementale et sur le pronostic vital et fonctionnel de l'enfant. Ainsi, la prématurité, en exposant des enfants immatures et fragiles à des conditions non physiologiques, à des stimuli environnementaux inadaptés pour l'âge voire à un stress intense, peuvent entraîner des lésions et anomalies cérébrales ayant un impact significatif sur le neurodéveloppement de l'enfant. Il est possible d'explorer ces anomalies en imagerie.

2.2. Anomalies cérébrales chez le prématuré : rôle diagnostique et pronostique de l'IRM

2.2.1. L'IRM chez le nouveau-né

L'analyse cérébrale macroscopique chez l'enfant prématuré en période périnatale se fait aujourd'hui par échographie transfontanellaire (ETF) et par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). L'ETF est un examen peu coûteux, facilement accessible et réalisable au lit du nouveau-né. Elle permet un premier bilan lésionnel, l'adaptation de la prise en charge et le suivi en service de réanimation néonatale [20]. Elle est donc réalisée systématiquement chez tous les enfants grands et extrêmes prématurés, et chez les moyens prématurés symptomatiques. Cependant, elle reste sous-optimale pour la détection de lésions plus subtiles et diffuses.

L'IRM reste l'examen de référence : c'est un examen qui n'expose pas aux rayonnements ionisants, qui permet l'étude de l'ensemble de l'encéphale, avec une très bonne résolution en contraste. Elle permet une bonne différenciation substance grise/substance blanche, la mise en évidence de lésions ischémiques (et leur datation par le biais de l'imagerie de diffusion), hémorragiques et vasculaires, qu'elles soient focales ou diffuses. C'est cependant un examen de réalisation plus complexe que l'ETF chez un nouveau-né, en particulier chez un prématuré qui exige

des soins et une surveillance rapprochée. De plus, le cerveau du nouveau-né est structurellement différent de celui de l'adulte, tant sur le plan macro que microscopique. La réalisation de cette IRM et son interprétation se prêtent donc à un certain nombre de spécificités [21].

Tout d'abord, sur un plan pratique : l'acquisition des images en IRM nécessite une expertise spécifique avec du personnel formé. Une immobilité parfaite est indispensable, mais reste difficile à obtenir chez un nouveau-né réveillé. Pour éviter une sédation à cet âge, on acquiert de préférence les images en sommeil spontané. Pour cela, l'examen est programmé en période post prandiale quand cela est possible. Après avoir emmaillotté l'enfant, ce qui permet une contention douce, des protections auditives spécifiques adaptées au confort du bébé sont utilisées. Dans certains cas la gestion des artéfacts de mouvement nécessite d'avoir recours à des séquences courtes peu sensibles aux mouvements, en privilégiant des séquences 2D ou 3D, et en ayant recours à des algorithmes de reconstruction permettant de réduire au maximum les artéfacts cinétiques [22].

De plus, la petite taille du cerveau du nouveau-né pose un problème de résolution spatiale, auquel s'ajoute une composition chimique cérébrale différente de celle de l'adulte, et ainsi un signal et un contraste différent. En effet, du fait du faible degré de myélinisation à la naissance, la substance blanche ne contient qu'une faible quantité de graisse et une importante quantité d'eau, responsables sur les séquences pondérées T1 et T2 d'un contraste « gris-blanc » inverse de celui observé chez l'adulte. L'accumulation de graisse par l'apposition de myéline et la modification de sa composition protéique aboutit à une modification progressive du contraste au cours des premières années post-natales. Il est donc nécessaire d'utiliser des séquences aux paramètres d'acquisition adaptés à la taille et au contraste toujours en évolution du cerveau du nourrisson. L'IRM permet ainsi le suivi de la myélinisation au cours du temps.

En plus des séquences conventionnelles qui permettent d'étudier la morphologie et le signal du parenchyme, et de mettre en évidence diverses lésions cérébrales en pratique courante, les séquences d'IRM avancées avec post-traitement dédié

permettent de réaliser en recherche une analyse volumétrique, micro-structurale, ou fonctionnelle.

Pour l'analyse volumétrique, la possibilité de coupler les imageries IRM avec des atlas anatomiques [23] ou des systèmes de segmentation automatique permet une découpe des différents compartiments cérébraux (substance grise, substance blanche, Liquide Céphalo-Rachidien (LCR)...). L'IRM peut donc mesurer de façon relativement précise les volumes cérébraux. De tels outils sont également utilisés pour suivre l'évolution de la giration ou de l'épaisseur corticale au cours du développement.

Pour l'analyse micro-structurale, il est possible d'analyser la connectivité du cerveau en développement par l'intermédiaire de l'IRM de diffusion [24], la diffusivité de l'eau au sein de l'encéphale se modifiant avec l'établissement des réseaux neuronaux. L'eau diffuse en effet plus facilement dans le sens des fibres axonales que dans les autres directions, et la gaine de myéline restreint l'espace extra-cellulaire dans lequel les molécules d'eau peuvent diffuser. Ainsi, l'étude de la diffusion cérébrale permet de dresser une cartographie des réseaux axonaux, par le modèle appelé « tenseur de diffusion » et les algorithmes de « tractographie cérébrale ».

Pour l'analyse fonctionnelle, des séquences permettent l'analyse de processus dynamiques, reflétant l'activité cérébrale [25]. Des séquences ultra rapides pondérées T2* (echo planar) sensibles au contraste BOLD (*Blood Oxygen Level Dependant*) sont réalisées au repos ou pendant la réalisation de certaines tâches répétées (chez l'enfant plus grand). Cette séquence permet de détecter des variations de signal secondaires à la modification de la concentration en oxygène au sein du flux sanguin cérébral, suite à une activité neuronale.

Par son excellente résolution spatiale et la multitude d'options qu'elle offre, permettant des analyses à la fois qualitatives et quantitatives, l'IRM est l'outil idéal pour l'étude des anomalies cérébrales en lien avec la prématurité, tant dans l'identification des lésions que dans la caractérisation morphologique, volumétrique et fonctionnelle.

2.2.2. Anomalies cérébrales chez le prématuré et exploration en IRM

Les anomalies cérébrales chez l'enfant prématuré sont nombreuses, et peuvent toucher tous les compartiments cérébraux (bien que prédominant dans la substance blanche). Les premières études à avoir décrit ces anomalies, basées sur les résultats d'autopsies, correspondent à une description histopathologique. Cependant, aujourd'hui, ces lésions sont facilement explorables en période périnatale par l'imagerie, avec l'ETF et surtout avec l'IRM comme sus-décrit. Dans certaines équipes, une IRM à l'équivalent du terme (37 à 42 SA) est systématiquement réalisée chez les grands et extrêmes prématurés, permettant un bilan lésionnel exhaustif. Les lésions cérébrales observées sont alors classées selon leur signal, leur aspect et leur pattern de distribution. Elles peuvent également se manifester sous la forme d'un retard de myélinisation ou de giration, ou encore comme une modification des volumétries cérébrales en IRM quantitative. On distingue ainsi : les lésions hémorragiques de la zone germinative, les lésions kystiques de la substance blanche, les lésions ponctiformes de la substance blanche, les hypersignaux T2 diffus de la substance blanche ou « DEHSI » (Diffuse Excessive High Signal Intensity, associés à une augmentation des valeurs d'ADC), les anomalies diffuses de la substance blanche, et les anomalies de la substance grise [26].

Cependant, il faut garder à l'esprit que la corrélation entre les images pathologiques observées en ETF, en IRM et les lésions définies en histopathologie est encore floue. Il est donc encore difficile de se prononcer quant à la nature microscopique de certaines images pathologiques en IRM.

Lésions hémorragiques

Les lésions cérébrales hémorragiques du prématuré concernent essentiellement l'espace sous-épendymaire et sont de gravité variable, allant de l'hémorragie sous-épendymaire simple à l'infarctus veineux. La fragilité des structures vasculaires de la zone germinative (zone de prolifération cellulaire en région sous-épendymaire) la rend particulièrement propice à la rupture et à l'hémorragie, événement qui survient dans 90 % des cas dans les 72h qui suivent la naissance [27]. Cette hémorragie peut rester limitée à la région sous-épendymaire (grade 1 de la classification de Papile), ou s'étendre en intraventriculaire (grade 2), ce qui peut s'accompagner d'une dilatation ventriculaire (grade 3). Cette hémorragie peut également s'étendre au sein de la substance blanche sous la forme d'un hématome, l'effet de masse associé sur

les veines transmédullaires résultant alors en un infarctus veineux hémorragique (grade 4 ou HIV 4), évoluant secondairement en une cavité porencéphalique kystique séquellaire. A noter que les hémorragies sous-épendymaires simples (grade 1) peuvent également évoluer sous la forme de kystes, qu'on différencie des kystes de leucomalacie et d'infarctus veineux par leur localisation (sous l'angle externe des ventricules latéraux) et leur devenir bénin.

Un autre diagnostic différentiel des lésions kystiques sous-épendymaires est le kyste connatal, situé sur l'angle externe des cornes frontales, en avant du foramen de Monro, également bénin [28].

Lésions de la substance blanche

Les lésions de leucomalacie périventriculaire résultent de mécanismes ischémiques et nécrotiques, secondaires à l'anoxie périnatale qui survient au sein de la substance blanche profonde : en effet, les précurseurs des oligodendrocytes, particulièrement actifs dans la substance blanche dans les dernières semaines de gestation, sont très sensibles face à ces agressions environnementales [29]. La composante nécrotique (kystique) s'associe à une gliose périphérique, plus ou moins bien visible en IRM.

Les « lésions ponctiformes de la substance blanche » se caractérisent par leur aspect ponctiforme : ce sont des lésions de la substance blanche profonde ou périventriculaire d'organisation linéaire ou en cluster. L'origine de ces lésions diffère en fonction de leur pattern. Les lésions linéaires sont associées aux hémorragies sous-épendymaires, en faveur d'un mécanisme hémorragique, ou ischémique faisant suite à la congestion des veines transmédullaires : on parle parfois de « nécrose de coagulation ». Les lésions en cluster semblent être d'origine ischémique ou inflammatoire, comme en atteste leur hypersignal en séquence de diffusion à la phase aiguë [26].

Les « lésions kystiques de la substance blanche » se définissent par la présence d'un ou plusieurs kystes (de taille > 1mm) au sein de la substance blanche périventriculaire, généralement en regard des carrefours ventriculaires et du centre semi-ovale [30]. Elles peuvent également prendre l'aspect de kystes porencéphaliques (communiquant avec les ventricules) ou de déformations des parois ventriculaires. Elles correspondent soit à des lésions de leucomalacie

périventriculaire, soit à des infarctus veineux d'évolution kystique. Les lésions kystiques de la substance blanche sont rarement isolées, la dégénérescence Wallerienne associée à la nécrose de la substance blanche ayant un impact sur la substance grise et le cervelet.

Les « DEHSI » correspondent à des hyper-intensités de signal T2 modérées de l'ensemble de la substance blanche, associées à une augmentation des valeurs d'ADC. Cependant, les études concernant l'impact de cette anomalie sont contradictoires : certaines ne montrent pas de retentissement sur le pronostic neurodéveloppemental en cas de DEHSI [31], d'autres font soupçonner un lien entre DEHSI et devenir cognitif [32]. Sa valeur pronostique reste à éclaircir.

Les « anomalies diffuses de la substance blanche » sont les plus fréquemment décrites [33], présentes chez 50 à 80 % des prématurés à terme. Elles peuvent prendre la forme d'anomalies de signal (T1 ou T2) diffuses, d'un retard de myélinisation (touchant les bras postérieurs des capsules internes voir le centre semi-ovale), ou d'une diminution focale ou globale du volume de substance blanche (atrophie du corps calleux, dilatation ventriculaire...). Ces anomalies correspondent probablement, sur le plan histologique, à des lésions de leucomalacie non kystique (non nécrotique) se traduisant par une gliose isolée, ou à des lésions axonales diffuses. On parlera « d'encéphalopathie du prématuré » quand ces lésions seront associées à une leucomalacie périventriculaire.

Lésions de la substance grise

Les « anomalies de la substance grise » touchent préférentiellement la substance grise sous-corticale (noyaux gris centraux et cervelet), par rapport au cortex.

Les atteintes des noyaux gris centraux se manifestent essentiellement sous la forme d'une perte de volume ou d'anomalies de signal, qui reflètent la perte neuronale et la gliose associée respectivement. Les atteintes du cervelet s'expriment de la même façon, et peuvent toucher tant les noyaux dentelés que le cortex cérébelleux. Les mécanismes sous-jacents, imparfaitement compris, associent probablement la dégénérescence Wallerienne secondaire aux lésions de la substance blanche et des lésions d'origine ischémique ou hémorragique [34].

Le cortex, pour sa part, pourra présenter des anomalies de signal ou une diminution de volume, qui s'exprimera par un retard de giration, une diminution de l'épaisseur corticale (plus difficilement visible en IRM), ou par l'augmentation du volume de LCR péri-cérébral. Ce dernier peut s'évaluer subjectivement, ou par certaines mesures standardisées comme celle de la distance inter-hémisphérique [35].

A ce jour, ces lésions anatomiques et autres anomalies de signal ne sont pas les seules anomalies identifiées chez l'enfant prématuré. Bien qu'encore peu utilisée en pratique clinique, l'IRM quantitative permet également de mettre en évidence des modifications plus subtiles d'architecture ou des volumétries cérébrales : on observe notamment à l'équivalent du terme une réduction du volume cérébral total des prématurés par rapport aux enfants nés à terme [17], associé à un rythme de croissance cérébrale ralenti chez le prématuré [36]. Plus précisément, il existe une diminution relative des volumes de substance blanche, substance grise corticale et sous-corticale, et une augmentation relative des volumes de LCR et ventriculaires. De même, la surface corticale est significativement réduite chez le prématuré.

D'autres processus, comme le phénomène de giration peuvent être affectés : la giration est en règle générale retardée sur l'ensemble de l'encéphale chez les prématurés, cependant, elle peut être accentuée dans certaines régions, comme dans le lobe temporal [37].

Les anomalies cérébrales associées à la prématurité sont par conséquent complexes et ne sauraient être limitées aux seules anomalies anatomiques et de signal en IRM qualitative. Réaliser un bilan IRM complet chez les enfants prématurés à l'équivalent du terme, tant sur le plan qualitatif que quantitatif, pourrait jouer un rôle essentiel dans l'établissement d'un pronostic fonctionnel chez les enfants prématurés : en effet, il semble exister une corrélation étroite entre la présence de ces anomalies radiologiques et l'apparition de TND.

2.2.3. Rôle diagnostique et pronostic de l'IRM

Il est aujourd'hui prouvé que les lésions et anomalies cérébrales décelées sur l'IRM à l'équivalent du terme sont associées de façon significative au devenir neurodéveloppemental de l'enfant prématuré [38] [39]. Les lésions de leucomalacie périventriculaire, par exemple, sont classiquement associées à un pronostic

fonctionnel plus sombre, avec un sur-risque de troubles moteurs à type de paralysie cérébrale [40]. Il en va de même pour les lésions hémorragiques se compliquant d'hydrocéphalie obstructive, ou de topographie parenchymateuse étendue.

Les différentes anomalies en IRM qualitative étant de gravité variable, de nouveaux outils ont été développés pour caractériser la sévérité de l'atteinte cérébrale chez le prématuré : des échelles, ou « scores » de gravité standardisés, ont été établis pour mieux corrélérer les anomalies observées et le pronostic fonctionnel de l'enfant. Ces scores permettent de catégoriser les anomalies selon un grade « normal », « minime », « modéré », ou « sévère » [35]. Par exemple, il a été observé que les lésions de la substance blanche de grade « modéré » à « sévère » étaient significativement associées à un retard cognitif à l'âge de deux ans dans 40 % des cas, et à des troubles neuro-moteurs dans 65 % des cas [41] [34] [42]. Van't Hooft et al., en 2015, ont ainsi estimé la sensibilité et spécificité de l'IRM cérébrale à court terme pour prédire la survenue de troubles neuro-moteurs (chez l'extrême prématuré à 18 mois et plus) à 72 % et 62 % respectivement.

Cependant, il n'a pas encore été identifié de corrélation entre ces scores IRM et d'autres TND, comme les troubles neurosensoriels visuels et auditifs. Inversement, les complications motrices et cognitives de la prématurité surviennent également chez des individus ayant un score normal : on peut supposer que l'analyse de données IRM quantitatives pourraient permettre de démasquer des associations plus subtiles, sous-estimées par les méthodes de scoring seules. En effet, les mesures de volumétrie montrent une certaine valeur prédictive dans le neurodéveloppement des prématurés [43] [44] [45]. Le rôle pronostique de l'IRM cérébrale à terme dans le bilan de prématurité est certain. Cependant, sa place dans la pratique clinique n'est pas consensuelle, son impact thérapeutique apparaissant limité. Néanmoins, les éléments pronostiques obtenus par IRM permettent d'adapter les soins de suite et d'améliorer la prise en charge des prématurés.

Afin d'optimiser et de personnaliser la prise en charge des prématurés, il est nécessaire de caractériser au plus tôt le pronostique neurodéveloppemental de l'enfant. Pour cela, l'identification des principaux facteurs de risque à l'origine des

lésions cérébrales observées en IRM est utile, permettant de cibler la réalisation des IRM cérébrales à terme aux prématurés les plus à risque.

3. Facteurs de risques périnataux

Chez les enfants prématurés, le développement cérébral est influencé par un ensemble de facteurs protecteurs et de facteurs de risque. Afin de limiter l'impact négatif de la prématurité sur le neurodéveloppement physiologique, et pour mieux stratifier le risque de trouble du neurodéveloppement chez le prématuré, il est crucial d'identifier et de mieux connaître l'impact de ces facteurs. Ils peuvent intervenir en période pré- ou post-natale.

3.1. Période prénatale : facteurs materno-foetaux

L'un des plus importants facteurs de risque chez le prématuré est l'âge gestationnel à la naissance. En effet plus l'âge gestationnel est bas, plus le cerveau néonatal est fragile face à l'environnement *ex utero*, et plus l'exposition à cet environnement non physiologique est précoce. Ainsi, les TND associés à la prématurité sont d'autant plus fréquents et sévères que l'âge gestationnel est bas [46] : on a notamment observé que près de 34 % des enfants grands et extrêmes prématurés présentaient des TND modérés à sévères (contre 1 enfant sur 6 dans la population générale [47]), parmi lesquels la paralysie cérébrale, des déficits sensoriels, cognitifs et comportementaux. Cette association est probablement le résultat d'un effet mixte direct et indirect de l'âge gestationnel bas, qui favorise également d'autres comorbidités respiratoires, digestives...

Sur l'IRM à l'âge équivalent du terme, il a été démontré que le volume cérébral total et le volume de substance grise corticale diminuaient d'autant plus que l'âge gestationnel de naissance était bas [43]. De même, l'âge gestationnel est inversement corrélé à la sévérité des lésions de prématurité, évaluées selon des scores standardisés [35].

Le neurodéveloppement semble également être influencé par d'autres facteurs pré- ou périnataux, tel que le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et le poids de naissance (selon l'âge gestationnel) [48]. Le RCIU se définit soit par un « défaut de croissance pathologique du fœtus au cours de la grossesse », soit par un arrêt ou un infléchissement de la courbe de croissance fœtale (attestée par au moins 2 mesures

échographiques à 3 semaines d'intervalle). Il est fréquemment associé à un « petit poids pour l'âge gestationnel » (PAG), défini par un poids inférieur au 10^e percentile pour l'âge. Cependant, si la majorité des PAG sont dus à des RCIU, certains PAG sont des petits foetus constitutionnels qui restent sur leur couloir de croissance sans restriction de la croissance au cours de la grossesse. A l'inverse, un foetus même de poids normal peut avoir une restriction de croissance et ainsi un RCIU. En l'absence de suivi échographique séquentiel, il sera par définition plus difficile à dépister [49]. Le RCIU est souvent dû à une insuffisance placentaire, et à une hypoxie fœtale chronique, elle-même cause fréquente de naissance prématurée. Les notions de RCIU et PAG sont étroitement intriquées avec celle de prématurité, ce sont à la fois des facteurs de risque de survenue et d'aggravation de la prématurité. En effet, le RCIU est associé à un risque majoré de TND : une déficience intellectuelle s'observe dans près de 40 % des cas chez les enfants nés prématurés avec RCIU, et est fréquemment associée à des troubles des apprentissages, de la mémoire, du comportement, ainsi qu'à un déficit sensori-moteur [50] [51]. Les conséquences neurodéveloppementales du RCIU sont d'autant plus graves que le retard de croissance est sévère, et que l'âge gestationnel de naissance est bas [52]. De même, on note que même un PAG isolé (sans RCIU) est associé à des troubles cognitifs et à un risque augmenté de trouble du comportement (tel le TDAH) [51]. En IRM, on observe un volume cérébral total et de substance grise réduits chez le prématuré avec RCIU [53], ainsi qu'une diminution de l'épaisseur corticale [54], du plissement cortical, un retard de myélinisation, et une connectivité cérébrale altérée en imagerie tenseur de diffusion [55] : on retrouve une corrélation entre le RCIU / le PAG et les lésions cérébrales de prématurité ainsi que le devenir neurodéveloppemental.

La gémellité est également un facteur clinique à rôle double, à la fois facteur de risque de survenue et d'aggravation de la prématurité : en effet, comparé aux naissances simples, les naissances gémellaires sont associées à un plus haut risque de prématurité, jusqu'à 45% des cas. L'explication physiopathologique de ce surrisque repose d'une part sur les contraintes mécaniques subies par l'utérus au cours de la croissance des jumeaux, et d'autre part sur les complications de la gémellité (telles que le syndrome transfuseur-transfusé pour les grossesses monochoriales) qui favorisent l'ischémie / l'hypoxie chronique fœtale et ainsi la prématurité. En terme

de devenir, la gémellité chez les prématurés est associée à un risque majoré de trouble du langage [56], de trouble du spectre autistique et de retard sensori-moteur [57] [58]. En IRM à terme, on observe chez les jumeaux une réduction significative de la surface corticale ainsi que du degré de giration [54].

Le sexe de l'enfant prématuré a, de même, un impact significatif sur son devenir neurologique : le sexe masculin est en effet associé à un sur-risque de TND modérés à sévères chez l'enfant prématuré [46] [59], de même qu'à d'autres pathologies périnatales (comme les AVC néonataux). Plus précisément, les capacités cognitives des garçons sont plus basses que chez les filles notamment dans l'apprentissage du langage, en particulier chez les extrêmes prématurés [60]. Le sexe féminin serait ainsi un facteur protecteur des conséquences de la prématurité. Sur le plan cérébral, on a pu observer en IRM un retard de myélinisation plus fréquent et prononcé chez le garçon, alors que les filles présentaient davantage d'anomalies cérébelleuses. L'étude des volumétries cérébrales chez le prématuré selon le sexe est plus complexe : il existe déjà un dimorphisme sexuel chez l'enfant à terme, notamment un volume absolu lobaire plus élevé chez les garçons, et un ratio substance grise/substance blanche plus élevé chez les filles. L'interprétation des différences de volumétrie est alors difficile chez le prématuré à terme [61] [62].

La survenue de TND ne dépend pas que des caractéristiques de l'enfant, mais également d'un ensemble de facteurs maternels.

L'exposition à des toxiques au cours de la grossesse, comme le tabac, l'alcool ou les opioïdes a déjà un impact bien connu sur le développement cérébral chez l'enfant à terme, et aggrave le pronostic neurologique du prématuré [63]. Tout stress maternel pendant la période foetale, notamment chez les patientes anxio-dépressives, est associé à un risque majoré de troubles comportementaux chez l'enfant, tels qu'un TDAH [64]. Sur le plan cérébral, on retrouve chez ces enfants une modification de la diffusivité de la substance blanche en IRM, signant une altération de la connectivité cérébrale [65]. La consommation de certains traitements psychotropes, qu'on ne peut dissocier de ces pathologies psychiatriques, a également été associée à de telles altérations structurelles chez le nouveau-né [66]. Enfin, les infections materno-foetales comme la chorio-amniotite sont tant des déclencheurs d'accouchement prématuré que des facteurs de risque d'anomalies cérébrales, avec notamment une

réduction du volume de substance blanche chez les enfants concernés [67] et une diminution des performances cognitives [68]. Les comorbidités maternelles, et la consommation de substances par la mère représentent donc d'autres facteurs déterminants dans le développement cérébral du prématuré.

3.2. Période post-natale : Facteurs néonataux

En période néonatale, le cerveau prématuré est particulièrement fragile. Il subit des agressions de la part d'un environnement non physiologique, et les complications respiratoires et digestives de la prématurité, ainsi que leur prise en charge, l'exposent à un stress supplémentaire.

Les complications respiratoires de la prématurité sont particulièrement fréquentes, comme la DBP, une pneumopathie chronique du nouveau-né d'origine multifactorielle : elle est la conséquence de diverses agressions respiratoires, parmi lesquelles les infections et le recours à une ventilation invasive. La DBP se définit par un besoin d'oxygénothérapie persistant au-delà de 36 SA ou sur une période de plus de 28 jours. Son traitement est médical et repose sur la supplémentation en oxygène, nutritionnelle, et sur la restriction hydrique. Les patients atteints de DBP développent dans l'enfance des TND dans près de 30 % des cas, qui s'expriment principalement sur le plan cognitif et dans une moindre mesure sur le plan moteur [69]. En IRM, on observe chez les prématurés atteints de DBP, ou bénéficiant d'une ventilation invasive prolongée, une diminution globale et régionale du volume cérébral, associée à une altération de la diffusivité de la substance blanche [70] [71]: les comorbidités respiratoires de la prématurité semblent ainsi avoir un impact significatif sur le développement cérébral, sur le plan structurel et psychomoteur.

L'ECUN est une autre complication fréquente du grand prématuré (5% des cas) : elle se caractérise par une souffrance ischémique de la muqueuse intestinale immature, et mène à des difficultés d'alimentation et d'absorption chez le nouveau-né. Elle s'associe à une inflammation généralisée et se complique dans 20 % des cas d'une surinfection bactérienne et d'un sepsis [72]. De gravité variable, son traitement est le plus souvent médical, avec mise en place d'une nutrition parentérale et d'une antibiothérapie, bien qu'une intervention chirurgicale soit parfois nécessaire. Jusqu'à 40 % des enfants atteints d'ECUN souffrent par la suite de troubles du

développement psychomoteur, dont 20 % de paralysie cérébrale, auxquels s'associent des troubles du langage [73]. Ces troubles sont d'autant plus fréquents que l'ECUN est sévère. Sur le plan cérébral l'ECUN semble favoriser la survenue d'anomalies de la substance blanche en IRM, pouvant aller jusqu'à une leucomalacie périventriculaire. Il s'y associe dans une moindre mesure des lésions hémorragiques cérébelleuses et de la substance grise [74] [75].

L'apport nutritionnel du nouveau-né est, de même, intimement lié au développement cérébral : un apport protéique, énergétique et lipidique augmenté en période néonatale est associé à un meilleur développement psychomoteur chez le prématuré [76]. Inversement, il existe sur le plan cérébral une corrélation entre une nutrition de moins bonne qualité et des scores lésionnels plus élevés en IRM, un volume cérébelleux réduit et un retard de myélinisation [77]. Les patients souffrant d'ECUN ont souvent besoin d'une nutrition parentérale « prolongée » : on peut imaginer qu'une difficulté à lever ce mode de nutrition dans un court délai chez ces patients représente une incapacité à répondre aux besoins nutritionnels de l'enfant, ce qui mènerait à un mauvais développement psychomoteur (bien que les études sur ce dernier point soient contradictoires [78]).

Le sepsis, qu'il soit ou non secondaire à une ECUN, favorise également la survenue de lésions de la substance blanche et de troubles psychomoteurs. Un sepsis chez le nouveau-né peut survenir en période post-natale ou être la conséquence d'une infection materno-foetale comme une chorio-amnionite. Mais quel que soit le mode d'infection, le sepsis est toujours associé à un sur-risque de troubles psychomoteurs (tels que la paralysie cérébrale, présente dans 10 % des cas à la suite d'un sepsis [79]). Il en va de même, de façon plus générale, pour tout type d'inflammation [80].

En réponse à ces comorbidités, on met en place dans les premières semaines de vie des soins de réanimation souvent lourds et invasifs, parmi lesquels intubation et ponctions répétées. L'inconfort et la douleur associés aux soins, au cours de cette période cruciale au développement cérébral, semble également être associés au devenir psycho-moteur : les troubles cognitifs sont plus fréquents chez les enfants exposés à davantage de soins invasifs en période néonatale [81], et une croissance thalamique ralentie ainsi qu'une connectivité altérée du thalamus sont observées en

IRM [82]. D'autres traitements fréquemment utilisés en réanimation néonatale, comme des médicaments neurotropes, ont aussi été associés à une modification du développement cérébral : la consommation de Midazolam notamment, est corrélée à une réduction du volume hippocampique [83]. Cependant, il est difficile de savoir si ces associations sont un effet direct des prises en charge en réanimation, ou si elles sont le reflet des pathologies néonatales graves qui nécessitent de tels traitements.

4. Etude IRM qualitative et quantitative combinée pour une meilleure compréhension des facteurs de risque périnataux : notre étude

Nous avons vu que l'IRM, tant par une analyse quantitative que qualitative, était un outil idéal pour l'étude des anomalies cérébrales associées à la prématurité, anomalies qui prédisposent aux TND. Nous avons également vu qu'en plus d'être un outil pronostique de choix, l'IRM permettait de mieux identifier et comprendre la relation entre des facteurs de risque périnataux et ces troubles. Bien que certains de ces facteurs soient désormais bien connus, à ce jour, la nature de cette relation reste encore à définir. Notamment parce que les études qui combinent l'analyse des paramètres IRM quantitatifs et qualitatifs, et l'étude de multiples facteurs cliniques restent rares.

Dans cette étude, nous nous proposons de chercher les associations entre les principaux facteurs de risque périnataux connus, la présence d'anomalies cérébrales (par le calcul du score de Kidokoro), et la mesure des volumétries cérébrales obtenues par IRM à l'âge équivalent du terme, afin de clarifier la relation entre ces anomalies qualitatives et quantitatives, et les facteurs cliniques périnataux.

Une meilleure compréhension de ces associations permettrait une meilleure stratification du risque chez les enfants prématurés et une adaptation de la prise en charge. De plus, plusieurs études thérapeutiques visent actuellement à prévenir la survenue de TND par la mise en place d'interventions au cours de la période néonatale, afin de bénéficier de l'importante plasticité cérébrale pour favoriser un meilleur développement psycho-moteur. Connaître les facteurs de risques associés sera nécessaire pour identifier les possibles facteurs confondants de ces études.

Enfin, nous voulons évaluer le rapport entre les données IRM qualitatives et quantitatives, et déterminer si les données quantitatives sont mieux corrélées aux facteurs cliniques que les données qualitatives.

Matériel et méthodes

1. Population étudiée : inclusions

Pour répondre à la question posée, nous avons conçu une étude observationnelle diagnostique, rétrospective, et monocentrique. La population étudiée était constituée d'enfants nés grands ou extrêmes prématurés (après une période gestationnelle de 24 à 32 SA), tous explorés par une IRM cérébrale 3T réalisée dans le cadre du soin, à l'âge équivalent du terme, à l'hôpital Robert Debré selon un protocole standardisé. Les nouveaux-nés inclus étaient soit nés à Robert Debré, où ils avaient été hospitalisés dans le service de réanimation néonatale, soit nés dans d'autres hôpitaux de proximité (dont l'hôpital Saint-Joseph) avant d'être transférés à Robert Debré en période néo-natale ou pour la réalisation de l'IRM. Pour être inclus dans l'étude, les sujets devaient présenter au moins un des critères d'inclusion suivant, correspondant à nos indications cliniques d'IRM cérébrale à terme pour les prématurés :

- une extrême prématurité, c'est-à-dire un âge gestationnel < 28 SA,
- une indication clinique à la réalisation d'une IRM cérébrale
- des anomalies échographiques à l'ETF : des ETF systématiques étaient réalisées dans le cadre du soin à J1, J3, J7 et J21 de vie. Ont été retenus les enfants qui présentaient des anomalies morphologiques ou d'échogénicité.

Les bébés étaient considérés comme « inclus dans l'étude » à partir du moment où ils bénéficiaient d'une IRM cérébrale 3T à un âge équivalent au terme, soit à un âge gestationnel corrigé de 38 à 43 SA. La période d'inclusion s'étendait du 22 avril 2021 au 17 janvier 2024.

Cette étude a été validée par le comité d'éthique de la recherche en imagerie médicale du CERF (Collège des enseignants en radiologie de France).

2. Examen IRM

2.1. Installation

Dans le cadre du parcours de soin, chaque bébé a bénéficié d'une IRM cérébrale systématique à un âge équivalent au terme soit entre 38 et 43 SA : le but de cet examen était de faire le bilan des éventuelles lésions liés à la prématurité, afin de mettre en place un suivi adapté. Cette imagerie a été réalisée sur l'IRM 3T Ingenia

Philips Healthcare de l'hôpital Robert Debré, équipée d'une antenne « tête » à 32 canaux. Afin de limiter les mouvements des bébés à l'intérieur de l'IRM, l'examen était réalisé en « sommeil spontané » après l'administration d'un repas (tétée, biberon ou nutrition entérale). Une fois le sommeil obtenu, l'enfant déshabillé était emmailloté dans des bandes de contention en coton, et maintenu sur la table d'examen par des oreillers. Des protections en mousse type minimuff étaient disposées sur ses oreilles afin d'assurer une protection auditive avant l'entrée dans le tunnel IRM (Figure 1).



Figure 1 : Préparation avant installation IRM : emmaillotage et protections auditives

2.2. Protocole IRM, réalisation de l'examen en pratique

Toutes les IRM cérébrales ont été acquises selon un protocole standardisé, constitué des séquences suivantes (exemple en Figure 2) :

- Trois séquences pondérées T2 Echo de Spin (TE = 150 ms, TR = 5500 ms ; flip angle 90° ; FOV = 123 x 140 x 153 mm ; matrice 192 x 192) dans les plans axial (60 coupes), coronal (70 coupes) et sagittal (60 coupes) avec une résolution spatiale élevée (voxel de 0.8 x 0.8 mm² dans le plan), 2 mm d'épaisseur de coupe.

- Une séquence pondérée T1 Echo de Spin (TE = 33 ms, TR = 500 ms ; flip angle 90° ; FOV = 170 x 176 x 140 mm ; matrice 224 x 224 x 175 ; résolution 0.79 x 0.79 x 0.8 mm) en 3D, permettant l'analyse de la myélinisation (les régions myélinisées apparaissant en hypersignal T1), de la morphologie et des éventuels

événements ischémiques (nécrose de coagulation) ou hémorragiques semi-récents (le sang étant en hypersignal T1 à la phase subaigüe du saignement)

- Une séquence de susceptibilité magnétique SWI (Susceptibility Weighted Imaging) (TE = 6 ms, TR = 40 ms ; flip angle 17° ; FOV = 157 x 179 x 140 mm ; résolution 0.8 x 0.8 x 1.5 mm), particulièrement sensible à la détection des lésions hémorragiques

- Une séquence de diffusion standard acquise dans un plan axial avec 6 directions et deux valeurs de b (0 et 1000 s/mm²), avec reconstruction de la cartographie ADC (TE = 75 ms, TR = 5500 ms ; FOV = 160 x 160 x 108 mm ; matrice 80 x 80 x 54).

Certaines séquences pouvaient être répétées si leur qualité était compromise par des artefacts de mouvement.

Afin de minimiser l'inconfort du patient, l'examen ne devait pas durer plus d'une heure. Une caméra intégrée au tunnel IRM permettait la surveillance continue de l'enfant au cours de l'examen. Les bébés qui étaient toujours hospitalisés en réanimation néonatale lors de la réalisation de l'examen étaient scopés avec du matériel IRM compatible pour permettre la surveillance du pouls et de l'oxymétrie. Si l'enfant venait à se réveiller et à s'agiter au cours de l'acquisition des images, le manipulateur radio interrompait momentanément l'examen afin d'aller l'apaiser, au moyen de l'administration per os d'une solution de saccharose, sans nécessairement le sortir de la machine.

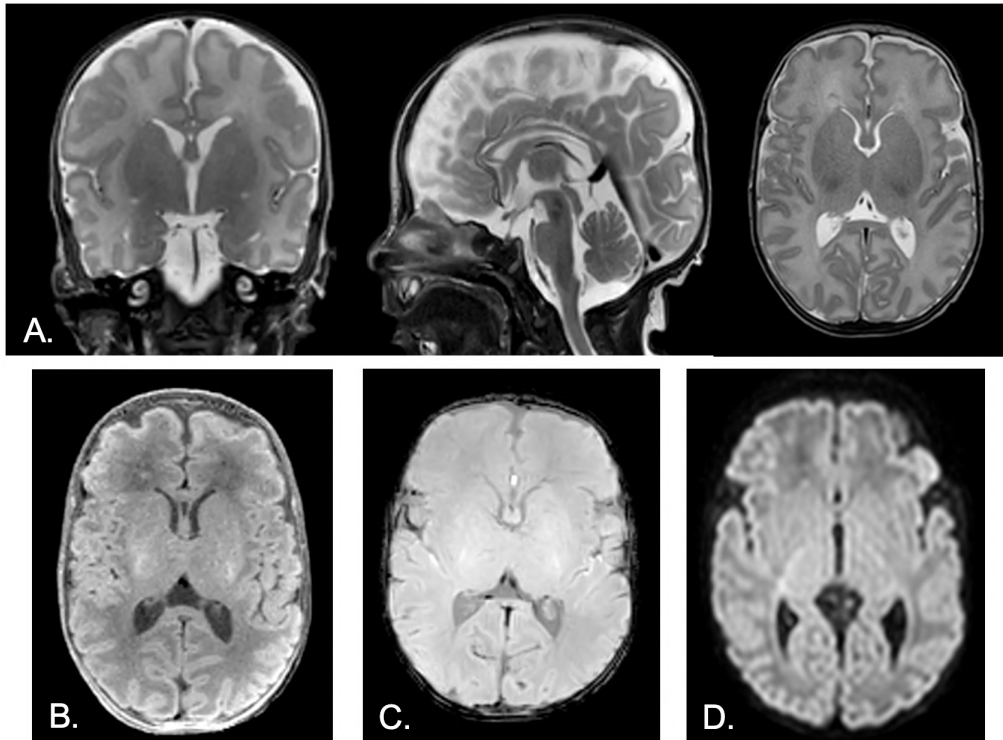


Figure 2 : Protocole IRM standard. **A.** Séquences T2 Echo de Spin haute résolution coronale, sagittale et axiale (de gauche à droite). **B.** Séquence 3D T1 Echo de Spin. **C.** Séquence axiale de susceptibilité magnétique SWI. **D.** Séquence axiale diffusion 6 directions

3. Analyse des données d'imagerie

3.1. Cotation des anomalies cérébrales : score de Kidokoro

Afin d'explorer la relation entre les facteurs cliniques périnataux d'une part, et la survenue de lésions de prématurité et leur gravité d'autre part, nous avons eu besoin de grader la sévérité de ces lésions de façon objective. Pour ce faire, chaque IRM a été analysée et cotée par le même observateur (radiologue junior avec 3 ans d'expérience en radiologie et 6 mois d'expérience en neuroradiologie pédiatrique), selon un score radiologique standardisé établi en 2013 par Kidokoro et al., appelé dans notre étude « score de Kidokoro » [35]. Ce système de cotation, déjà mentionné dans l'introduction, attribue un certain nombre de points à chaque lésion identifiée selon son type, sa taille et sa localisation. La comptabilisation des différentes lésions s'accompagne de mesures standardisées (reflétant grossièrement une variation des volumes cérébraux), et d'une évaluation du degré de myélinisation et de giration (en accord avec l'âge ou non). On obtient ainsi un score individuel pour

chaque compartiment cérébral : un score « substance blanche », et un score « substance grise » lui-même divisé en un score « substance grise sus-tentorielle » (cortex et noyaux gris centraux) et un score « cervelet ». Le score total obtenu en additionnant les différents scores tissulaires permet d'évaluer le cerveau dans son ensemble (un exemplaire détaillé de la grille de cotation utilisée se trouve dans l'annexe 3). On obtient ainsi :

- Un score « substance blanche » variant de 0 à 17 : en terme de sévérité du score, le substance blanche était considérée « normale » entre 0 et 2, présentait des anomalies « minimales » entre 3 et 4, « modérées » entre 5 et 6, et « sévères » si supérieur ou égal à 7. Ce score prenait en compte 6 critères : les anomalies de signal focales ou linéaires en pondération T1, la présence d'hypersignaux T2 diffus de la substance blanche (DEHSI), la présence de lésions kystiques de leucomalacie (excluant les kystes sous-épendymaires, considérés comme l'évolution physiologique des hémorragies sous-épendymaires simples de grade 1, et les kystes congénitaux), le degré de myélinisation, le diamètre bipariétal en coupe coronale, l'épaisseur du corps calleux, les dimensions et la morphologie des ventricules latéraux (Figure 3).

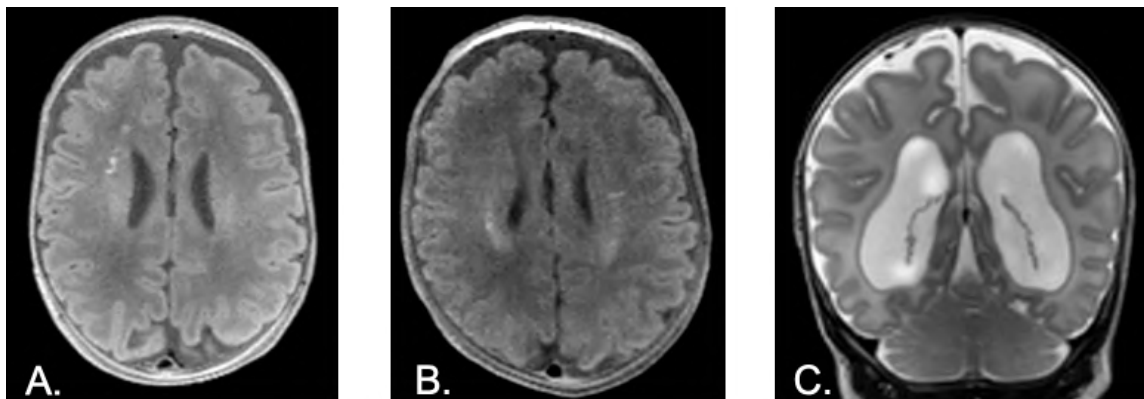


Figure 3 : Exemple d'anomalies de la substance blanche. **A.** Hypersignal T1 linéaire du centre semi-ovale droit **B.** Hypersignaux T1 ponctiformes étendus (de répartition linéaire) du centre semi-ovale droit et gauche. **C.** Dilatation ventriculaire bilatérale

- Un score « substance grise totale » variant de 0 à 23, divisé en un score « substance grise sus-tentorielle » (correspondant à l'association du cortex et des noyaux gris centraux) variant de 0 à 16, et un score « cervelet » variant de 0 à 7 : la substance grise sus-tentorielle et le cervelet étaient « normaux » pour un score de 0,

présentaient des lésions « minimales » à 1, « modérées » à 2, et « sévères » si supérieur ou égal à 3. Ils prenaient en compte 7 critères : les anomalies de signal du cortex, du cervelet (en pondération T1 ou T2), et des noyaux gris centraux (en T1), ainsi que le degré de giration, la dilatation des espaces péri-cérébraux (représentée par la mesure de la distance inter-hémisphérique), les dimensions des noyaux gris centraux (mesure de leur surface sur une coupe de référence), et les dimensions du cervelet (son diamètre transverse). Pour les analyses, nous avons considéré les scores « substance grise sus-tentorielle » et « cervelet » séparément (Figure 4).

- Un score « total » correspondant à la somme des deux précédents scores, variant de 0 à 40 : l'encéphale était considérée « normale » entre 0 et 3, présentait des lésions « minimales » entre 4 et 7, « modérées » entre 9 et 11, et « sévères » si supérieur ou égal à 12.

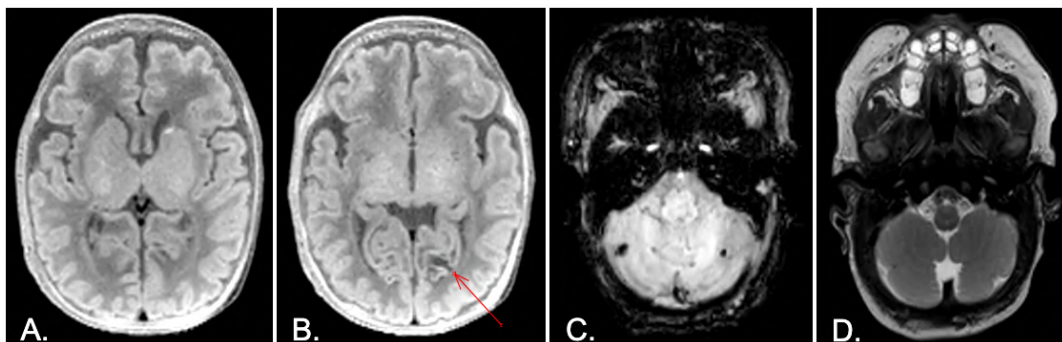


Figure 4 : Exemples d'anomalies de la substance grise. **A.** Hypersignal T1 ponctiforme du noyau caudé gauche. **B.** Lésion corticale occipitale gauche en hypersignal T1 linéaire. **C.** Hémorragies ponctiformes cérébelleuses bilatérales. **D.** Séquelles ischémiques cérébelleuses bilatérales

Nous avons également relevé dans nos grilles de cotation certaines lésions hémorragiques, notamment les hémorragies sous-épendymaires (HSE) simples (grade 1) (Figure 5), les hémorragies sous-épendymaires associées à une hémorragie intraventriculaire (HIV) sans dilatation ventriculaire associée (HIV de grade 2 selon la classification de Papile), les hémorragies intraventriculaires avec dilatation ventriculaire (HIV de grade 3), les hémorragies associées à des infarctus veineux hémorragiques (HIV de grade 4), et la survenue d'hémorragies sous-piales (qui entraînent des lésions cortico-sous-corticales sous-jacentes). Seules les conséquences éventuelles de ces lésions hémorragiques ont été prises en compte

par la cotation de Kidokoro: sous la forme d'une dilatation ventriculaire, d'une atteinte de la substance blanche ou du cortex. N'ont pas été prises en compte les hémorragies sous-arachnoïdiennes isolées, les hémorragies extra-durales et sous-durales.

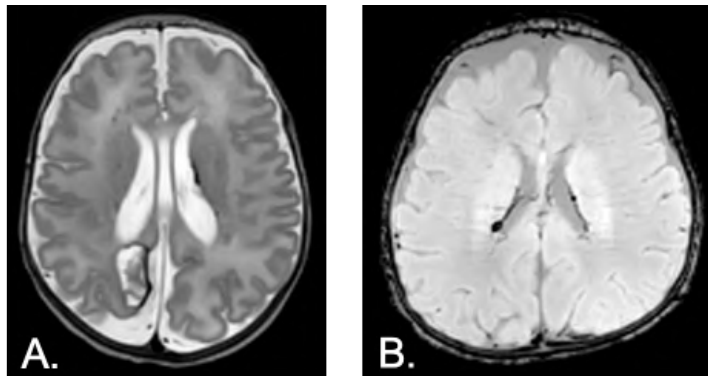


Figure 5 : Lésions hémorragiques. **A.** séquelle d'hémorragie sous-piale occipito-pariétale droite. **B.** Hémorragies sous-épendymaires bilatérales

Chaque examen IRM était analysé en première lecture par un radiopédiatre sénior du service de radiologie de l'hôpital Robert-Debré. Une seconde lecture était réalisée à l'aveugle de la première lecture, par le même opérateur (radiologue junior avec 3 ans d'expérience en radiologie et 6 mois d'expérience en neuroradiologie pédiatrique). Au cours de cette deuxième relecture centralisée chaque lésion était relevée et intégrée dans la grille de cotation : à chaque patient était ainsi attribué un score de gravité « substance blanche », « substance grise » et « total ». En cas de discordance entre la première et la seconde lecture, un consensus était obtenu après analyse des images par un troisième opérateur (radiopédiatre sénior).

3.2. Segmentation des structures cérébrales et mesures de volume

La mesure des volumes des différents compartiments cérébraux (cortex, noyaux gris centraux, cervelet, substance blanche...) requiert une segmentation cérébrale précise. Nous avons défini 7 compartiments à analyser : le cortex sus-tentorial, la substance blanche sus-tentorielle, le LCR (péri-cérébral et ventricules), le cervelet, les noyaux gris centraux, les hippocampes et le tronc cérébral.

Afin d'obtenir une segmentation satisfaisante, il est nécessaire d'obtenir un bon contraste entre substance grise et substance blanche en IRM. Cela peut s'avérer complexe chez le nourrisson : en effet, la myélinisation de la substance blanche, qui

permet chez l'adulte l'obtention du contraste substance grise / substance blanche en séquence pondérée T1, est très incomplète chez le nouveau-né à terme. A cet âge, c'est la séquence pondérée T2 qui permet de différencier au mieux ces deux compartiments et ainsi de caractériser avec plus de précisions l'anatomie cérébrale. De plus, les structures étudiées étant de petite taille, il est nécessaire d'avoir des images avec une très bonne résolution spatiale. Nous avons donc eu recours à des séquences pondérées T2 « haute résolution » (mentionnées plus haut) dans les 3 plans de l'espace, couplées à un outil de super-résolution (NiftyMIC) [84], permettant de fusionner les différents plans de coupe et ainsi d'obtenir une séquence volumique à haute résolution spatiale avec voxel isotrope de 0.8 mm. Nous avons ensuite utilisé une méthode de segmentation automatique, combinant l'utilisation de la chaîne de traitement de données « DrawEM » développée par l'équipe du dHCP (developing Human Connectome Project) [85], et le logiciel iBEAT ou « infant Brain Extraction and Analysis Toolbox » [86].

Le dHCP est une base de données établie par l'équipe du King's college de Londres de septembre 2013 à juin 2020, dont le but était l'analyse du développement physiologique et pathologique du cerveau néonatal, sur les plans anatomique, fonctionnel et de la connectivité. A travers l'étude de plus de 700 IRM cérébrales de nouveau-nés sains et pathologiques, le dHCP a permis le développement de multiples outils d'analyse, dont une chaîne de traitement de données DrawEM réalisant une segmentation anatomique automatique du cerveau sur la période périnatale (de 28 à 45 SA), et un atlas de la surface corticale chez le nouveau-né [87]. Ces outils ont été évalués sur plusieurs centaines de sujets depuis et ont permis d'obtenir des segmentations d'une grande précision, avec un taux d'erreur significative estimé à seulement 2%. Ces erreurs n'étaient observées que dans les cas où les artéfacts de mouvement étaient particulièrement importants [88].

Le logiciel iBEAT, quant à lui, a été mis au point en 2012 par le Developing Brain Computing Lab et le Brain Research through Analysis and Informatics of Neuroimaging (BRAIN) Lab de l'université de Caroline du Nord à Chapel Hill. Il s'agit également d'un outil d'analyse du cerveau en développement, permettant l'extraction du volume cérébral, la segmentation tissulaire (substance blanche, substance grise, cervelet) et la reconstruction de la surface corticale à partir d'images IRM

anatomiques. Initialement basé sur l'utilisation de multiples algorithmes de reconstruction, une nouvelle version du logiciel (iBEAT 2.0) a été mise à disposition du public en 2020 après application des dernières avancées en matière de Deep-learning (ibeat.wildapricot.org). Le système de segmentation prend en compte les différents contrastes, les différences de myélinisation cérébrale entre les sujets, s'adapte aux différents protocoles IRM utilisés selon les établissements, et permet une certaine correction des artéfacts cinétiques [86]. C'est un système d'analyse robuste et qui s'améliore à chaque sujet analysé, avec à ce jour plus de 31 000 cerveaux d'enfant segmentés.

Nous avons comparé subjectivement la qualité des segmentations obtenues avec DrawEM et iBEAT pour les 40 premiers enfants inclus dans l'étude, afin de décider quel outil serait le plus adapté à la segmentation de chaque compartiment.

Nous avons constaté que iBEAT était nettement plus précis que DrawEM dans la découpe du cortex, de la substance blanche sus-tentorielle et du LCR. A l'inverse, DrawEM permettait une découpe de qualité des hippocampes, des noyaux gris centraux et du tronc cérébral. Concernant le cervelet, on notait une tendance à la surestimation du volume cérébelleux pour DrawEM (qui empiétait sur l'espace sus-tentorial), et une tendance à la sous-estimation avec iBEAT (qui amputait systématiquement les flocculus du cervelet, et parfois une partie des noyaux dentelés). De plus, nous avons observé que certaines lésions cérébelleuses n'étaient pas considérées comme du cervelet par iBEAT, ce qui induisait une fausse réduction du volume cérébelleux quand celui-ci était lésé, et impliquait donc un biais. Nous avons donc pris le parti d'utiliser la segmentation DrawEM pour le cervelet. Cependant, pour limiter la surestimation du volume cérébelleux, nous avons adapté DrawEM de façon à ce que la segmentation du cervelet ne recoupe pas celle du cortex et de la substance blanche sus-tentorielle.

Pour résumer, nous avons donc utilisé iBEAT pour la segmentation du LCR, du cortex, et de la substance blanche sus-tentorielle, et DrawEM pour les noyaux gris centraux, les hippocampes, le tronc cérébral et le cervelet (Figure 6).

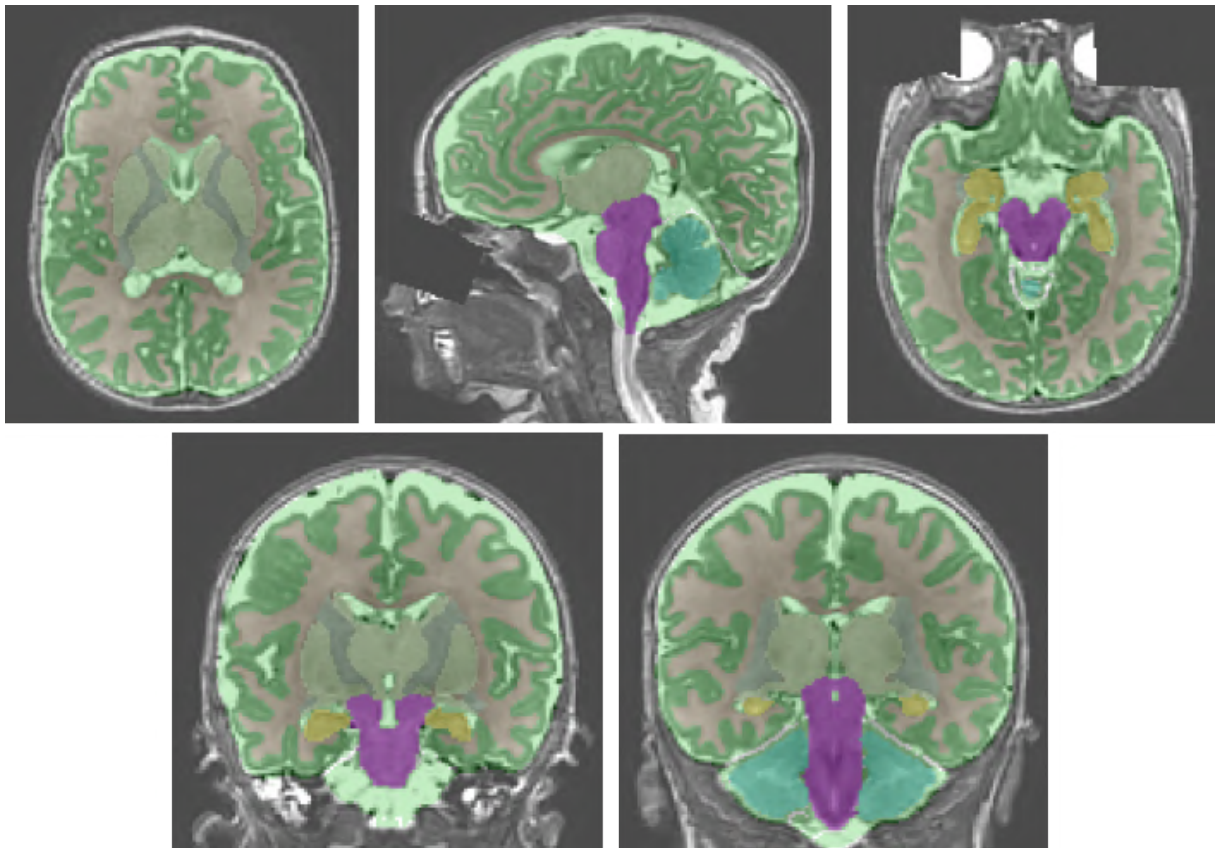


Figure 6 : Exemple de segmentation obtenue avec iBEAT-DrawEM : cortex en vert foncé, substance blanche en blanc, noyaux gris centraux en vert clair, capsules internes en gris, hippocampe en jaune, tronc cérébral en violet, et cervelet en bleu.

Cependant, malgré l'optimisation de notre méthode de segmentation, il persistait dans un certain nombre de cas des erreurs significatives, avec des reconstructions aberrantes négligeant de vastes portions du cervelet ou du cortex. Ainsi, chaque segmentation était soumise à un contrôle qualité visuel réalisé par deux opérateurs : en cas d'erreur significative dans la découpe de l'encéphale, une correction manuelle était alors réalisée à l'aide du logiciel Anatomist (Figure 7). Les volumes ont ensuite été calculés à partir des segmentations ainsi obtenues.

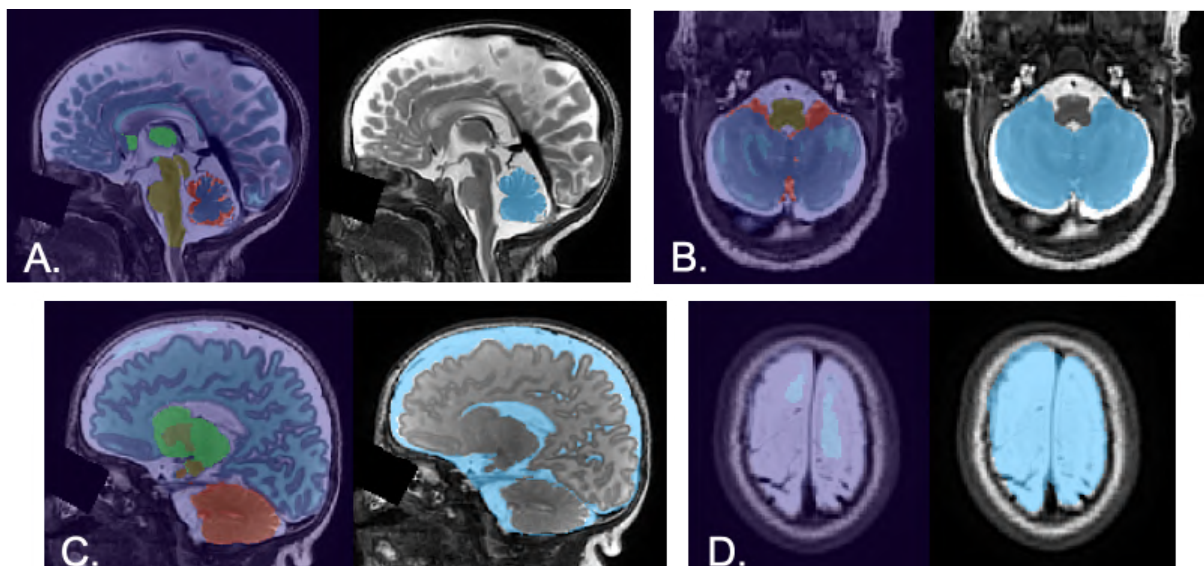


Figure 7 : Exemple de corrections de segmentations aberrantes. **A.** et **B.** Vue sagittale et axiale respectivement d'une reconstruction inappropriée du cervelet (LCR en violet clair, cortex en bleu foncé, substance blanche en bleu clair, noyaux gris centraux en vert clair, capsules internes en vert foncé, tronc cérébral en marron, cervelet en rouge) : sur l'image de gauche, le cervelet est reconstruit comme un mélange de cervelet, cortex et substance blanche ; à droite la correction manuelle redéfinit le cervelet et ses contours (en bleu ciel). **C.** et **D.** Vue sagittale et axiale respectivement d'une reconstruction inappropriée de la substance blanche : à gauche de la substance blanche est mélangée au LCR, à droite la correction manuelle redéfinit le LCR.

4. Données et analyses statistiques

4.1. Collecte de données

Les données cliniques, biologiques et radiologiques nominatives des patients ont été collectées dans le cadre du parcours de soin, et stockées sur les logiciels de gestion des données patient de l'APHP : le logiciel ORBIS pour les données cliniques et biologiques, et le PACS pour les données d'imagerie. Dans le cadre du protocole de recherche, les données d'imagerie brutes étaient également anonymisées à la console d'acquisition IRM et sauvegardées sur un serveur dédié à la recherche clinique.

Dans un deuxième temps les données d'intérêt ont été extraites de façon rétrospective par deux opérateurs (pédiatre junior et radiologue junior), puis

renseignées dans des fichiers individuels anonymisés (eCRF : electronic case report file) sur un espace informatique dédié : le Cloud Neurospin du CEA.

Parmi les données cliniques collectées, 9 facteurs cliniques périnataux, considérés dans de précédentes études comme les principaux facteurs de risque de TND chez les enfants prématurés, ont été analysés :

- L'âge gestationnel à la naissance : les bébés étaient répartis en 3 groupes, né avant 26 SA ou « G1 », né entre 26 et 28 SA ou « G2 », et né entre 28 et 32 SA ou « G3 »
- Le sexe féminin ou masculin
- Le fait d'avoir un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) à la naissance
- La gémellité monochoriale
- La survenue d'un sepsis (défini comme une fièvre persistante sur plus de 5 jours) dans la période périnatale
- La survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN)
- Le recours à une nutrition parentérale prolongée (d'au moins 21 jours)
- La survenue d'une dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), définie par une oxygéno-requérance persistante à 36 SA ou une oxygénothérapie de plus de 28 jours
- Le recours à une ventilation invasive de durée supérieure à 1 jour.

4.2. Statistiques

Tous les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel de programmation R (version 4.3.3).

Dans un premier temps ont été réalisées des analyses descriptives : les variables qualitatives, telles que les facteurs cliniques étudiés, et les variables quantitatives discrètes, telles que le score de Kidokoro, ont été analysées sous forme de fréquences et pourcentages. Les variables quantitatives continues, comme les mesures de volumes cérébraux, ont été décrites par leur moyenne et écart-type, et à l'aide de représentations graphiques type Box-plot.

Dans un second temps nous avons réalisé deux analyses inférentielles :

- Nous avons cherché l'existence d'associations significatives entre les 9 facteurs de risque étudiés d'une part, et les degrés de sévérité du score de Kidokoro (normal, minime, modéré et sévère) d'autre part, pour l'encéphale total, la substance grise sus-tentorielle, la substance blanche, et le cervelet. Afin de prendre en compte les

possibles interactions (connues et non connues) entre les différents facteurs cliniques étudiés, nous avons eu recours à une régression logistique, avec sélection du meilleur modèle statistique pour chaque compartiment cérébral selon une méthode de sélection « pas-à-pas descendante », en utilisant un seuil de significativité à 0,05.

Nous avons vérifié les conditions d'application de la régression logistique, à savoir un nombre suffisant de sujets (au moins 10 pour chaque facteur clinique étudié) et l'absence de sur-dispersion. L'alternative à ce modèle statistique aurait été de recourir à de multiples tests du Khi-2 (un pour chaque facteur clinique), ce qui aurait grandement majoré le risque de première espèce alpha (les résultats de ces tests du Khi-2 sont disponibles en annexe à titre d'information).

- Nous avons ensuite cherché les associations significatives entre les différents volumes cérébraux mesurés (volume encéphalique total, de substance grise sustentoriale - somme du volume cortical et des noyaux gris centraux - , de substance blanche et cérébelleux), la sévérité du score de Kidokoro correspondant (exemple : score substance grise pour le volume de substance grise) et les 9 facteurs cliniques étudiés, tout en prenant en compte l'âge de réalisation de l'IRM comme co-variable. Il existait en effet une forte variabilité de croissance et de volume chez les sujets selon leur âge corrigé lors de la réalisation de l'IRM. Les volumétries obéissant à une loi normale (éprouvée graphiquement et numériquement par le test de Shapiro-Wilk), nous avons eu recours pour cette analyse à un modèle statistique de régression linéaire multivariée, avec un niveau de significativité à 0,05.

Nous avons au préalable vérifié les conditions d'utilisation du modèle de régression linéaire : l'hypothèse de linéarité du modèle a été vérifiée graphiquement, l'hypothèse d'homoscédasticité a été vérifiée à l'aide d'un diagramme de dispersion entre les valeurs prédites et les résidus du modèle, l'hypothèse d'absence de multicollinéarité a été vérifiée par le calcul du VIF (facteur d'influence de la variation) pour les différents modèles statistiques, et l'hypothèse de normalité des résidus a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk.

Résultats

1. Analyse descriptive

Sur une période d'inclusion allant du 22 avril 2021 au 17 janvier 2023, 106 nouveaux-nés grands ou extrêmes prématurés ont été explorés par une IRM à l'âge équivalent du terme, réalisée dans le cadre du soin.

1.1. Facteurs cliniques (Tableau 1)

Sur les 106 nouveaux-nés inclus 55 % étaient des garçons, 30 % étaient nés avant 26 SA, 36 % entre 26 et 28 SA et 34 % entre 28 et 32 SA, pour un âge gestationnel moyen à la naissance de 27,5 SA. Onze pourcents étaient issus d'une grossesse gémellaire monochoriale. Près d'un tiers des sujets (27 %) étaient nés PAG. Plus de deux tiers avaient une dysplasie broncho-pulmonaire (69 %) avant leur IRM, et près d'un tiers (35%) avaient nécessité le recours à une ventilation invasive pour une durée de plus de 1 jour. Au plan digestif 14 % des nouveaux nés avaient présenté une ECUN, et 42 % avaient eu besoin d'une nutrition parentérale prolongée sur une période d'au moins 21 jours. Plus de la moitié (62%) d'entre eux avaient présenté des signes de sepsis. L'âge moyen de réalisation de l'IRM « à l'âge équivalent du terme » était de 41,1 SA.

1.2. IRM à terme : lésions de prématurité et scores de Kidokoro

Pour tous les nouveaux nés inclus, les données d'imagerie étaient de bonne qualité, permettant la cotation de l'examen par le score de Kidokoro.

La médiane du score de Kidokoro total au sein de la population étudiée était de 2, pour un score minimal de 0 et un score maximal de 16. La répartition des scores de Kidokoro total et par compartiment est représentée en figure 8.

La majorité des nouveaux-nés (71 %) avait un score les classant comme « normal », 22 % avait des anomalies «minimes», 4 % « modérées » et 3 % « sévères ». Le descriptif des scores selon la sévérité des anomalies est présenté dans le tableau 2.

Sur l'IRM cérébrale à terme, 34 % des enfants présentaient des lésions hémorragiques, dont 38 % correspondaient à des hémorragies sous-épendymaires simples (grade 1 de Papile), 35 % à des HIV de grade 2, 13,5 % à des HIV de grade 3 et 13,5 % à des HIV de grade 4. Seuls 2 nouveaux-nés ont présenté une

hémorragie sous-piale. Les hypersignaux T2 diffus (DEHSI) étaient observés chez 11 % des sujets.

	n (%)			Moyenne ± sd
Sexe masculin	56 (53 %)			-
Age de naissance (SA)	<26 SA 32 (30 %)	26-28 SA 38 (36 %)	>28 SA 36 (34 %)	27,5 ± 1,9
Gémellité monochoriale	12 (11 %)			-
PAG	21 (20 %)			-
DBP	73 (69 %)			-
Ventilation invasive > 1j	48 (45 %)			-
ECUN	15 (14 %)			-
Nutrition parentérale ≥ 21j	46 (43 %)			-
Sepsis	66 (62 %)			-
Age corrigé à IRM	-			41,1 ± 0,72

Tableau 1 : Descriptif de la population pour les 9 facteurs cliniques et l'âge corrigé à l'IRM

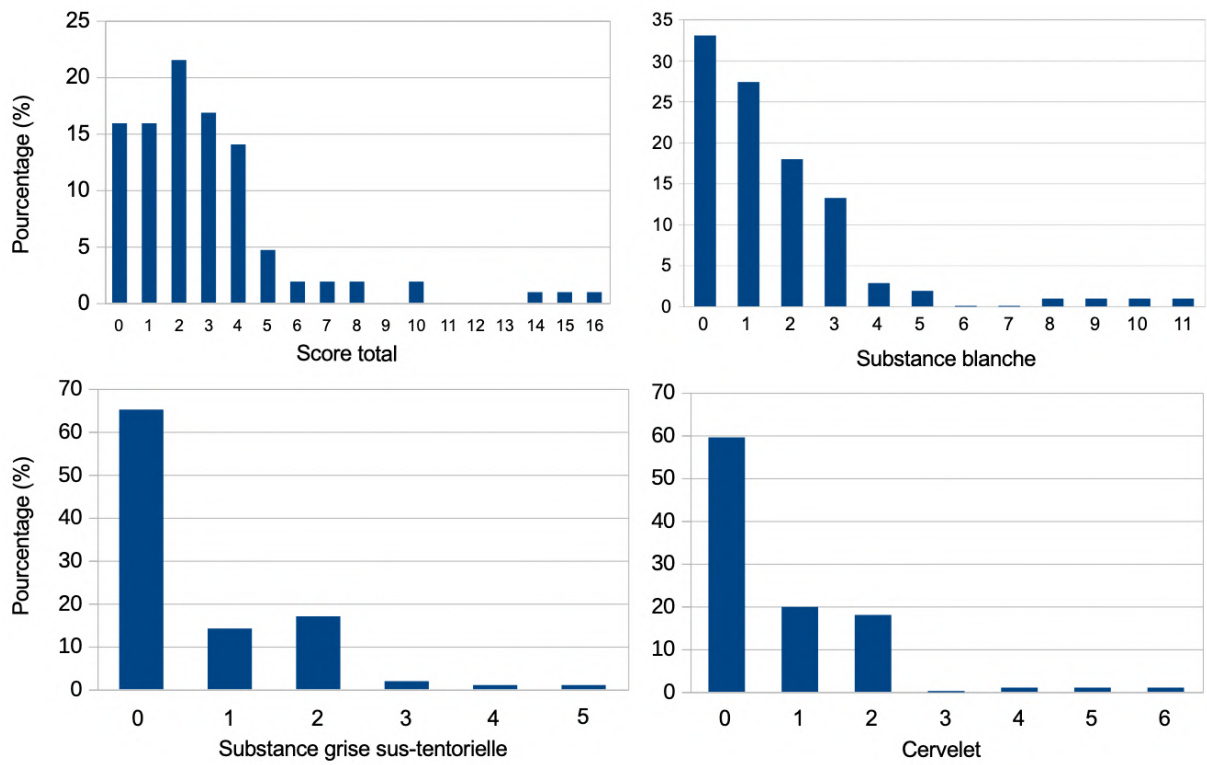


Figure 8 : Histogrammes de répartition des scores de Kidokoro total, substance blanche, substance grise sus-tentorielle et cervelet au sein de la population étudiée

Kidokoro : sévérité	Normal	Minime	Modéré	Sévère
Total	71 %	22 %	4 %	3 %
Substance blanche	78 %	16 %	2 %	4 %
Substance grise sus-tentorielle	65 %	14 %	17 %	4 %
Cervelet	59 %	20 %	18 %	3 %
	HSE	HIV 2	HIV 3	HIV 4
Lésions hémorragiques*	38 %	35 %	13,5 %	13,5 %
DEHSI	11 %			

Tableau 2: Descriptif du score de Kidokoro et des lésions de prématurité

* Lésions hémorragique selon la classification de Papile

HSE : hémorragie sous épendymaire, HIV : hémorragie intra ventriculaire

DEHSI : Diffuse Excessive High Signal Intensity

1.3. IRM à terme : volumétries cérébrales

Pour tous les patients inclus, les données d'imagerie étaient de bonne qualité, permettant le post-traitement des données avec segmentation automatique par iBEAT-DrawEM. Une correction manuelle de la segmentation était nécessaire pour 26 d'entre eux (soit 25 % de la population). La plupart de ces corrections concernaient des segmentations aberrantes du cervelet, une répartition inappropriée de substance blanche au sein du LCR, ou une mauvaise segmentation des lésions cérébrales les plus volumineuses. Les volumes de substance grise, substance blanche, ainsi que le volume de LCR, des noyaux gris centraux et du cervelet sont représentés sous forme de box-plot en Figure 9, leur moyenne et écart-type sont renseignés dans le tableau 3.

Volumétries	Moyenne \pm sd (cm ³)
Volume cérébral total	436 \pm 39
Substance grise sus-tentorielle	172 \pm 16
Substance blanche	147 \pm 16
Cervelet	25 \pm 4
LCR	108 \pm 19

Tableau 3 : Volumétries, statistique descriptive

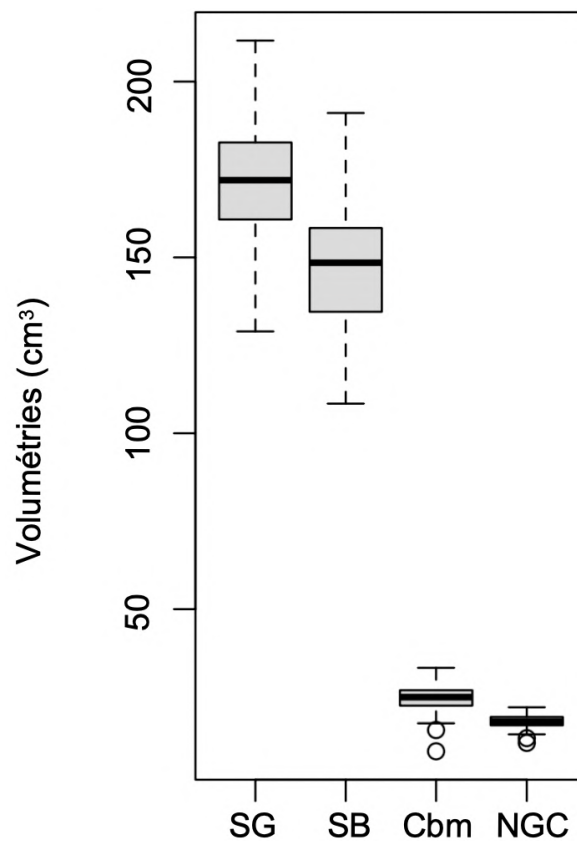


Figure 9: Box-Plot représentant les volumétries cérébrales (en cm³) selon le compartiment : SG pour la substance grise sus-tentorielle, SB pour la substance blanche, Cbm pour le cervelet et NGC pour les Noyaux gris centraux

2. Analyses inférentielles

2.1. Analyse de la sévérité du score de Kidokoro selon les facteurs cliniques périnataux

En premier lieu, le lien entre le score de Kidokoro total et les 9 facteurs cliniques a été évalué graphiquement sous la forme d'histogrammes superposés, disponibles en annexe (cf Annexe 1). Cette relation a ensuite été explorée plus avant : nous avons cherché à savoir si il existait une association significative entre chaque facteur clinique étudié et la sévérité du score de Kidokoro, par le calcul de l'odds-ratio et le recours à un modèle de régression logistique.

2.1.1. Score de Kidokoro total

Nous avons observé une association significative entre la sévérité du score de Kidokoro total et le facteur clinique périnatal « ventilation invasive > 1j », avec une majoration (caractérisée par un Odds-Ratio supérieur à 1) de la sévérité des anomalies quand ce facteur était présent. Il n'existait pas d'association significative avec les autres facteurs cliniques, mais on pouvait noter une tendance à l'association (définie par une p-value entre 0,1 et 0,05) avec le facteur « nutrition parentérale \geq 21j », avec des scores apparemment moins sévères en présence de ce facteur (cf figure 10).

2.1.2. Score de Kidokoro substance grise sus-tentorielle

Nous avons pu noter une association significative entre la sévérité du score « substance grise sus-tentorielle » et le facteur « ventilation invasive > 1j », la sévérité des lésions apparaissant significativement plus élevée en cas de recours à la ventilation invasive. On observait par ailleurs une tendance à l'association avec le facteur « âge gestationnel à la naissance », le score « substance grise sus-tentorielle » semblant plus bas chez les enfant nés à plus de 28 SA (cf figure 10).

2.1.3. Score de Kidokoro substance blanche

Lorsqu'on s'intéressait à la sévérité du score « substance blanche », on notait une association significative avec les facteurs cliniques « ventilation invasive > 1j » et « nutrition parentérale \geq 21j », la présence du premier étant associé à une majoration de la sévérité des lésions, le second à une réduction de cette sévérité (cf figure 10).

2.1.4. Score Kidokoro cervelet

Enfin, quand nous avons analysé le lien entre le score « cervelet » et les facteurs cliniques, nous avons identifié une association significative avec le recours à une « ventilation invasive > 1j », également caractérisée par une augmentation de la sévérité des lésions (cf figure 10).

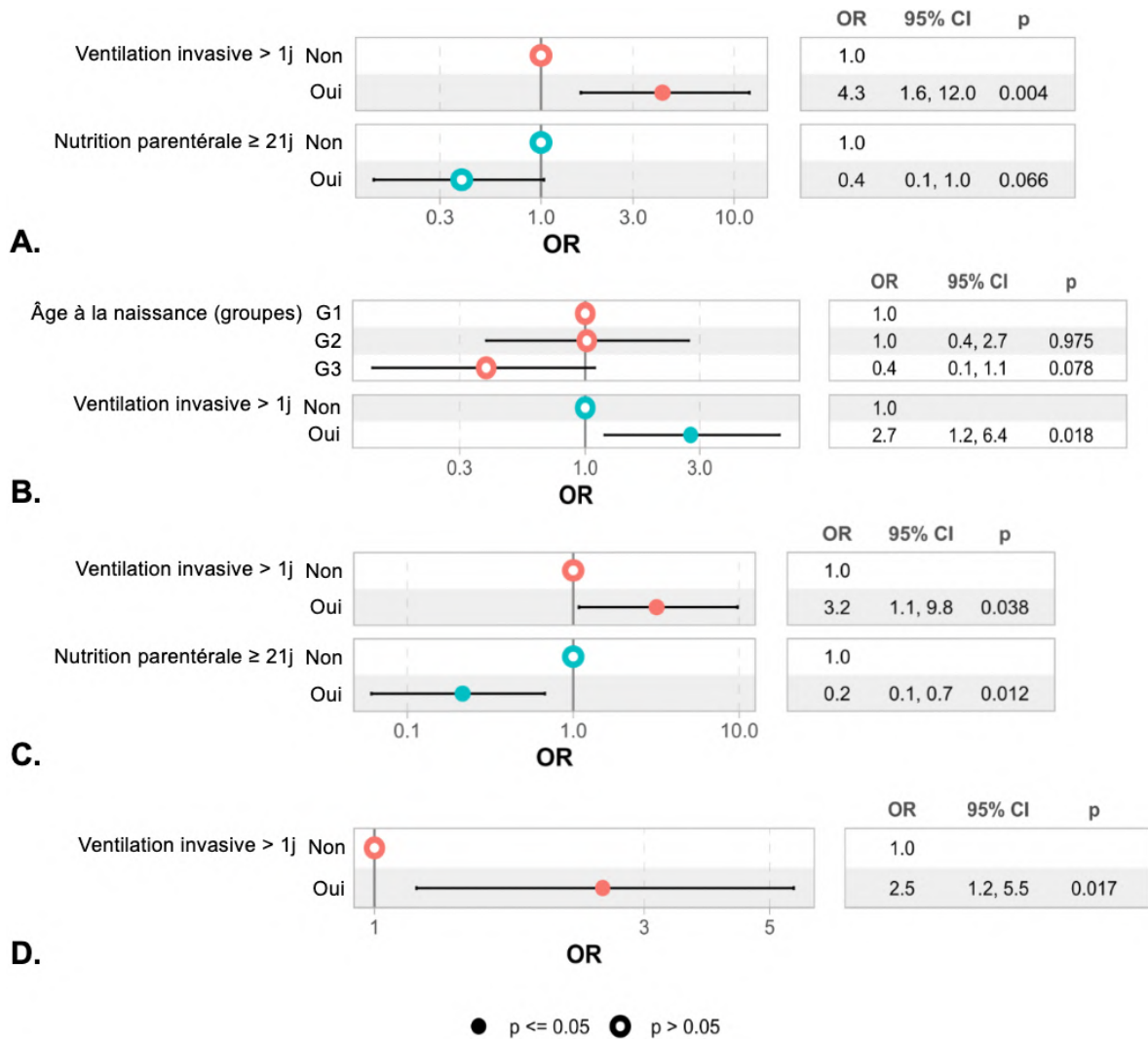


Figure 10 : Représentation selon un modèle de régression logistique (estimations ponctuelles des Odds-Ratio avec leur intervalle de confiance à 95 %) des relations significatives entre les facteurs de risque cliniques et la sévérité des anomalies selon **A.** le score de Kidokoro Total **B.** le score substance grise sus-tentorielle **C.** le score substance blanche **D.** le score cervelet

L'ensemble de ces résultats est synthétisé dans le tableau 4.

	Âge de naissance (groupes)	Sexe	Gemellité Monochoriale	PAG	DBP	Ventilation invasive > 1j	ECUN	Nutrition parentérale prolongée	Sepsis
Total						*		.	
Substance grise sus-tentorielle	.					*			
Substance blanche						*		*	
Cervelet						*			

. : $p < 0,1$

* : $p < 0,05$

Tableau 4 : Tableau synthétique : associations entre la sévérité du score de Kidokoro et les facteurs cliniques périnataux selon un modèle de régression logistique

2.2. Analyse des volumétries cérébrales selon la sévérité du score de Kidokoro et les facteurs cliniques périnataux, en tenant compte de l'âge à l'IRM

A travers un modèle de régression linéaire, nous avons cherché l'existence d'associations entre les différents volumes mesurés à terme (volume encéphalique total, de substance grise sus-tentorielle, de substance blanche et cérébelleux), la sévérité des anomalies selon le score de Kidokoro correspondant, les 9 facteurs cliniques périnataux recensés et l'âge corrigé à l'IRM (en SA).

2.2.1. Volume encéphalique total

Nous avons mis en évidence une association significative avec la sévérité du score de Kidokoro total, une plus grande sévérité lésionnelle étant associée à des volumes réduits. Plus précisément, on observait une réduction significative des volumes mesurés, à partir d'un stade de sévérité « modéré ». Il existait également une association significative avec l'âge gestationnel à la naissance : plus particulièrement le fait de naître entre 26 et 28 SA (G2) était associé à des volumes cérébraux plus élevés. Le facteur clinique « PAG » était lui associé de façon significative à une diminution du volume cérébral, et le recours à une ventilation invasive > 1j était également associé à un volume réduit. On notait une tendance à l'association entre le volume encéphalique total et le sexe, le sexe féminin étant marqué par des volumes moins élevés. Nous avons par ailleurs observé que le volume encéphalique augmentait significativement avec l'âge corrigé à l'IRM (Figure 11).

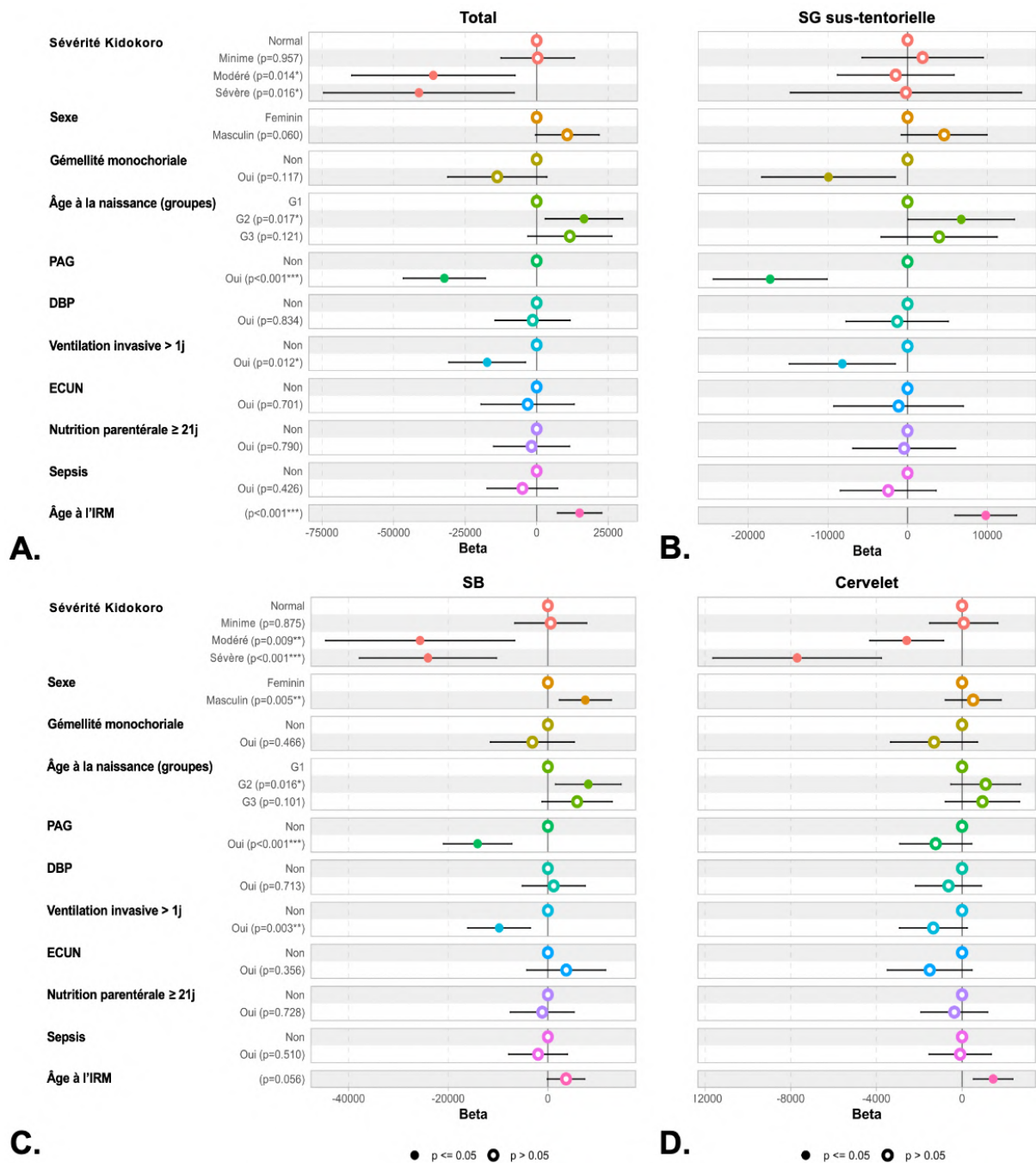


Figure 11 : Représentation graphique de la relation entre **A.** le volume encéphalique total, **B.** le volume de substance grise (SG) sus-tentorielle, **C.** le volume de substance blanche (SB), **D.** le volume cérébelleux avec la sévérité du score de Kidokoro correspondant et les 9 facteurs cliniques étudiés, en tenant compte de l'âge à l'IRM. Le coefficient Beta correspond au coefficient directeur de la droite de modélisation linéaire.

2.2.2. Volume de substance grise sus-tentorielle

Concernant le volume de substance grise sus-tentorielle, on ne notait pas d'association significative avec la sévérité du score lésionnel correspondant. On a cependant pu observer une association avec la gémellité monochoriale, caractérisée par des volumes significativement réduits. De même, l'âge gestationnel à la naissance était associé à des volumes plus élevés chez les enfants nés entre 26 et 28 SA (G2). Le facteur « PAG » était lui associé à une diminution du volume, tout comme le recours à une ventilation invasive > 1j. Il existait une tendance à l'association avec le sexe, avec des volumes en apparence plus bas avec le sexe féminin. Par ailleurs, nous avons observé que le volume de substance grise sus-tentorielle augmentait avec l'âge de réalisation de l'IRM (Figure 11).

2.2.3. Volume de substance blanche

Lorsqu'on s'intéressait au volume de substance blanche, on notait une association significative avec la sévérité du score « substance blanche », une sévérité plus élevée étant associée à une réduction du volume, et ce dès un stade de sévérité « modéré ». On pouvait également observer une association avec le sexe, avec des volumes plus bas pour le sexe féminin. Le volume de substance blanche était significativement modifié selon l'âge gestationnel à la naissance, une naissance entre 26 et 28 SA étant comme précédemment caractérisée par un volume augmenté. A l'inverse, le PAG était associé à une réduction du volume, de même que le recours à la ventilation invasive. Ce volume ne variait pas de façon significative avec l'âge à l'IRM (discrète majoration tout au plus) contrairement au volume de substance grise (Figure 11).

2.2.4. Volume cérébelleux

Enfin, concernant le volume cérébelleux, on notait la même association entre une sévérité augmentée du score « cervelet » et un volume réduit, ce dès un stade de sévérité « modéré ». Il existait une tendance à l'association, non significative, avec le recours à une ventilation invasive > 1j, avec un volume cérébelleux qui semblait diminué en présence de ce facteur clinique. Par ailleurs, on observait une augmentation significative du volume cérébelleux avec l'âge à l'IRM (Figure 11).

L'ensemble de ces résultats est synthétisé dans le tableau 5.

	Sévérité du score de Kidokoro correspondant	Âge de naissance (groupes)	Sexe	Gemellité Monochoriale	PAG	DBP	Ventilation invasive > 1j	ECUN	Nutrition parentérale prolongée	Sepsis	Âge à l'IRM
Volume total	*	*	.		***		*				***
Volume SG sus-tentorielle		*	.	*	***		*				***
Volume SB	***	*	**		***		**				.
Volume cérébelleux	***						.				**

. : p < 0,1

* : p < 0,05

** : p < 0,01

*** : p < 0,001

Tableau 5 : Tableau synthétique : associations entre les volumes, la sévérité du score de Kidokoro et les facteurs cliniques périnataux, selon un modèle de régression linéaire

Les représentations graphiques de l'évolution des volumes selon l'âge à l'IRM et les facteurs significatifs peuvent être trouvées dans les figures 12 à 15.

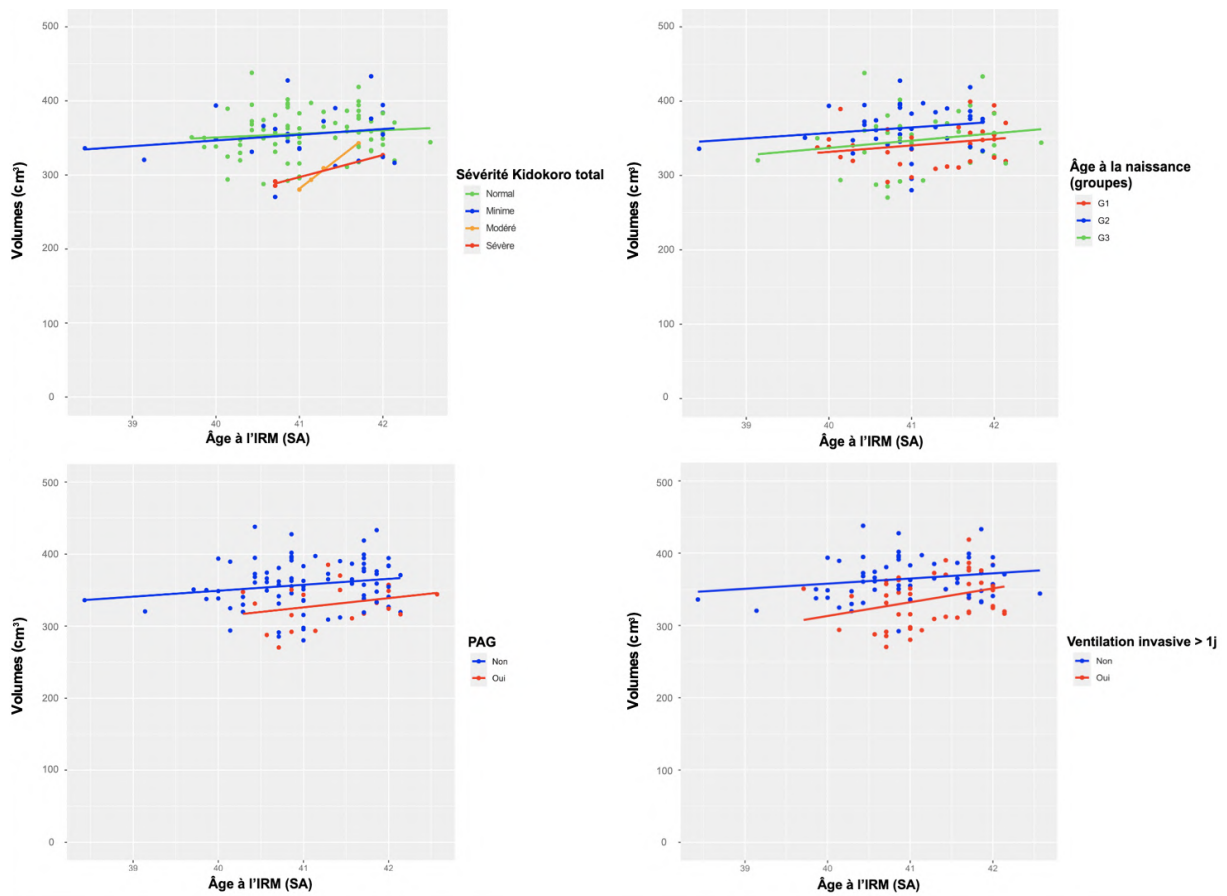


Figure 12 : Représentation graphique de la relation linéaire entre le volume encéphalique (en cm^3) et la sévérité du Kidokoro total, l'âge à la naissance, les facteurs « PAG » et « ventilation invasive > 1j » selon l'âge à l'IIRM (en SA)

G1 : < 26 SA

G2 : 26 à 28 SA

G3 : > 28 SA

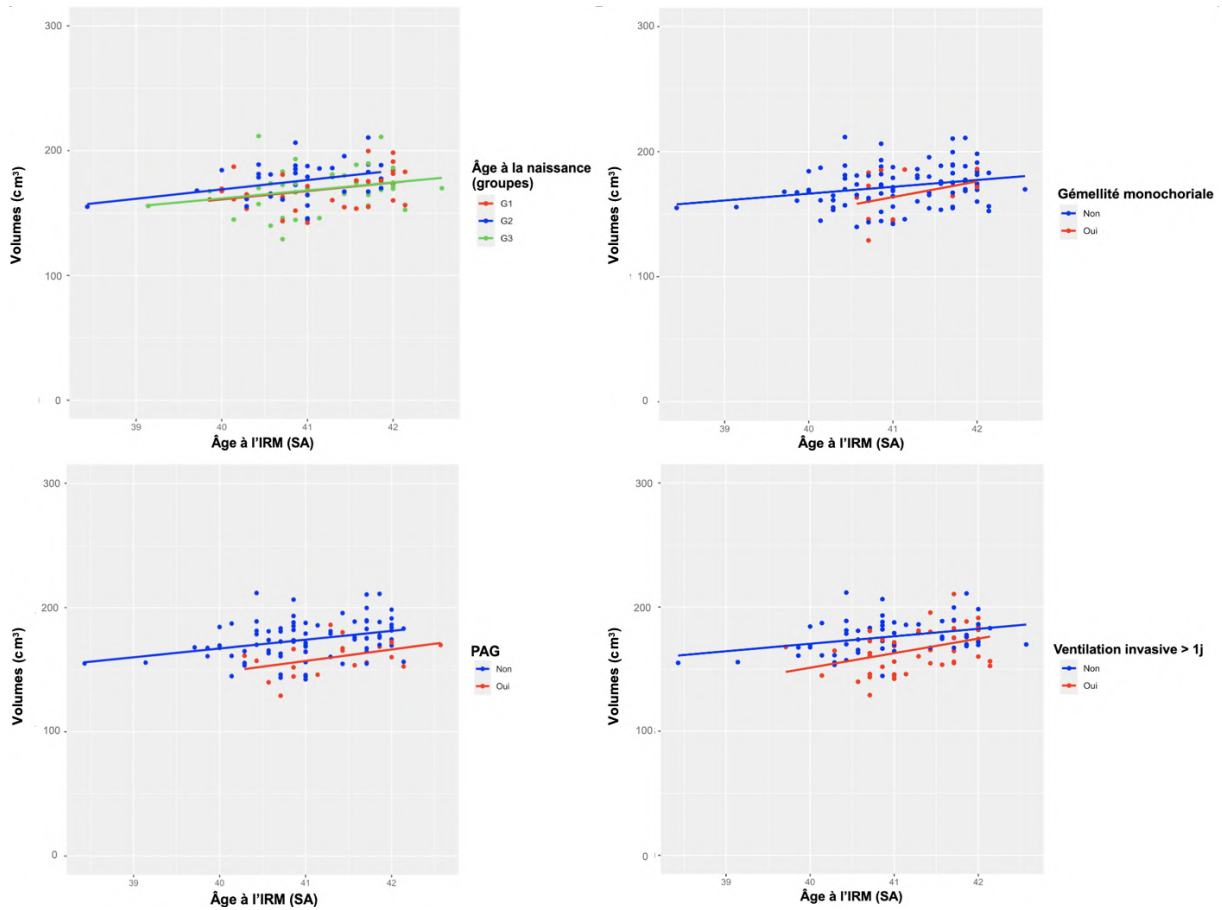


Figure 13 : Représentation graphique de la relation linéaire entre le volume de substance grise sus-tentorielle (en cm^3) et l'âge à la naissance, les facteurs « gémellité monochororiale », « PAG » et « ventilation invasive > 1j » selon l'âge à l'IRM (en SA)

G1 : < 26 SA

G2 : 26 à 28 SA

G3 : > 28 SA

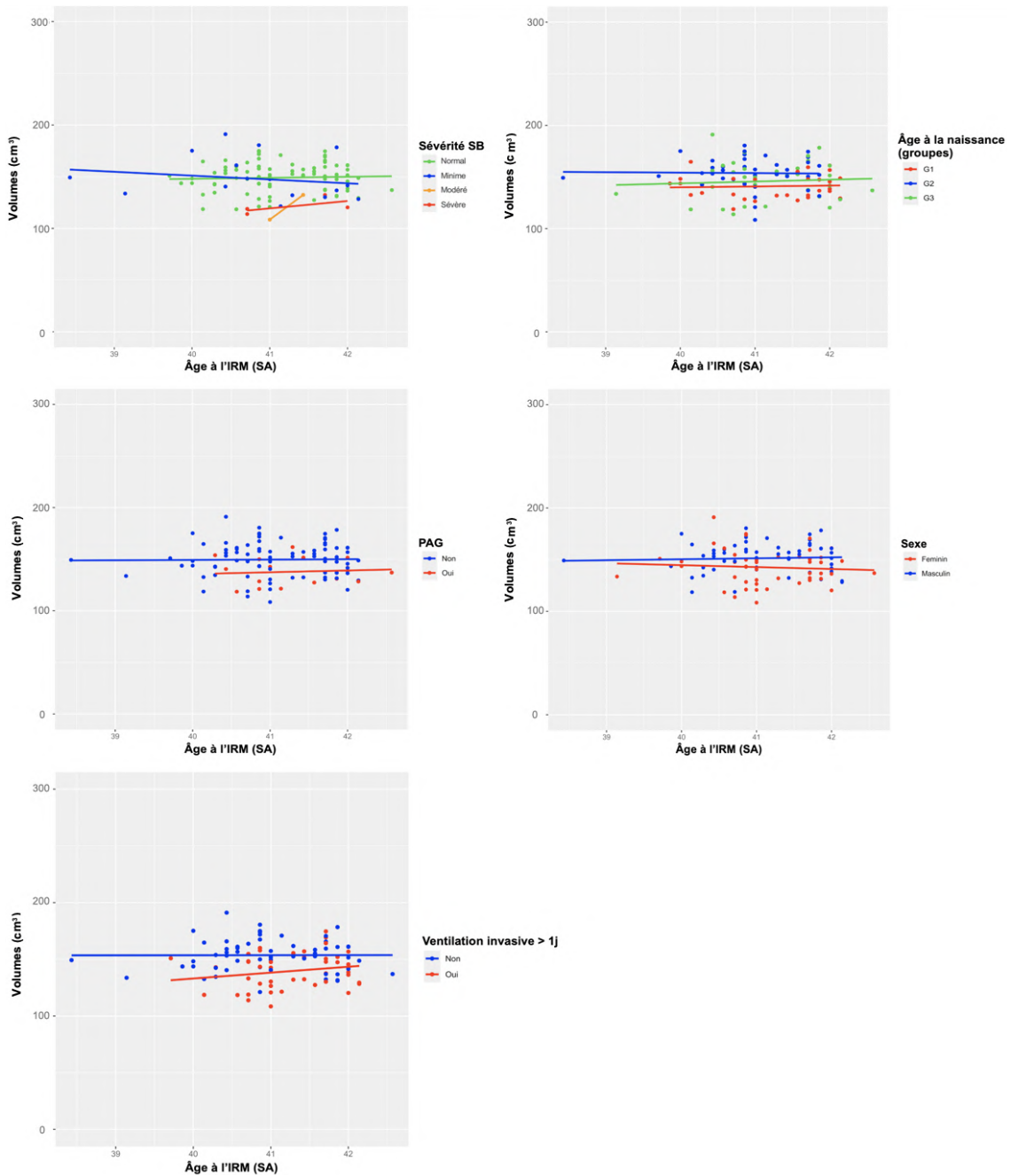


Figure 14 : Représentation graphique de la relation linéaire entre le volume de substance blanche (en cm³) et la sévérité du score « substance blanche », l'âge à la naissance, le sexe, et les facteurs « PAG » et « ventilation invasive > 1j » selon l'âge à l'IRM (en SA)

G1 : < 26 SA

G2 : 26 à 28 SA

G3 : > 28 SA

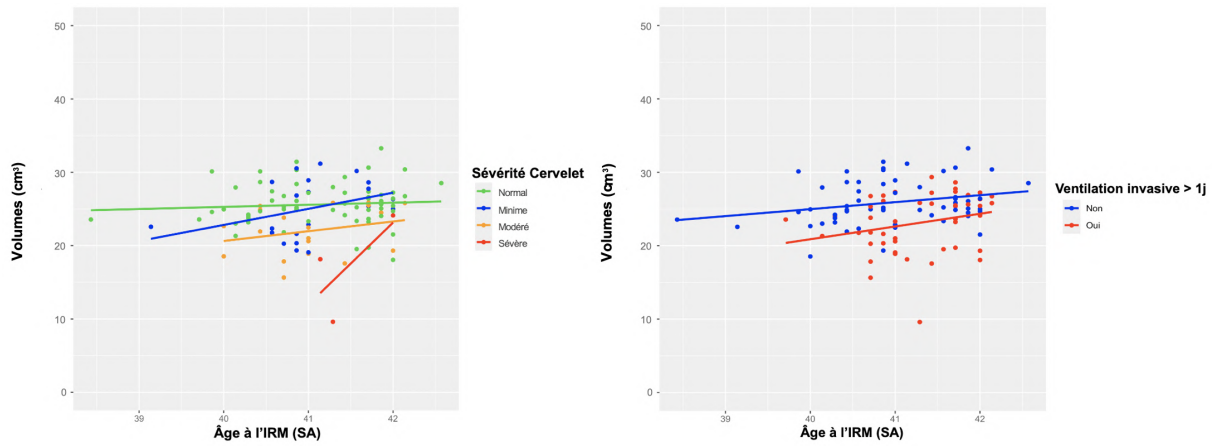


Figure 15 : Représentation graphique de la relation linéaire entre le volume cérébelleux (en cm^3) et la sévérité du score « cervelet », ainsi que le facteur « ventilation invasive > 1j » selon l'âge à l'IRM (en SA)

G1 : < 26 SA

G2 : 26 à 28 SA

G3 : > 28 SA

Discussion

1. Anomalies cérébrales du prématuré selon le score de Kidokoro : implication des facteurs cliniques périnataux

Avant de pouvoir étudier les facteurs cliniques d'intérêt mis en évidence par une association avec la sévérité des anomalies cérébrales selon Kidokoro, il convient dans un premier temps de vérifier si ce score a été correctement employé dans notre analyse, et si nos résultats sont cohérents avec ses précédentes utilisations.

1.1. Score de Kidokoro : quelle comparabilité avec l'étude princeps ?

Au sein de notre cohorte, constituée d'enfants grands et extrêmes prématurés, près des trois-quarts des sujets (71%) avaient une imagerie considérée « normale » selon le score de Kidokoro, contre seulement 19 % dans l'étude princeps [35]. Une telle disparité de résultats pourrait remettre en cause la robustesse de notre étude. La cohorte utilisée pour l'établissement du score de Kidokoro n'était certes constituée que d'enfants extrêmes prématurés (nés à moins de 28 SA), mais même si nous considérons uniquement les patients nés extrêmes prématurés au sein de notre étude, la proportion d'enfants ayant une imagerie normale reste de 71 %.

Cependant, cette différence de résultats tient peut-être dans les disparités de lieu et de période de recrutement de nos cohortes : la cohorte princeps était issue de l'hôpital pédiatrique de Saint-Louis aux Etats-Unis, recrutée entre 2007 et 2010, alors que la nôtre était issue d'un hôpital parisien, sur une période allant de 2021 à 2024. D'une part, les progrès dans la prise en charge des bébés prématurés sur la dernière décennie pourraient expliquer une diminution des lésions cérébrales observées chez les prématurés, et ainsi une augmentation de la proportion de sujets « sains » (sans anomalie cérébrale décelée à l'IRM). D'autre part, il existe des différences de pratique entre selon les pays : en Amérique du Nord, des enfants extrêmes prématurés sont réanimés alors qu'ils seraient considérés comme non viables en France. De même les critères de limitation des soins sont différents et peuvent expliquer la présence de plus de lésions cérébrales dans la cohorte princeps.

Nous avons par ailleurs constaté dans d'autres études plus récentes ayant également recours au score de Kidokoro, un taux plus faible d'imageries pathologiques : c'était notamment le cas dans l'étude de Martini et al en 2023 [89], ou dans celle de Abiramalatha et al. en 2022, avec seulement 7 % des enfants présentant des anomalies cérébrales de sévérité « minime ou plus » [90]. Il est cependant intéressant de constater que le taux de lésions hémorragiques reste similaire entre les différentes études (3 % environ).

De plus, il est également possible que certaines des différences observées dans le scoring des IRM cérébrales viennent de la variabilité inter-observateurs entre l'équipe de Kidokoro et nos propres opérateurs (certains items du score de Kidokoro étant sujets à l'interprétation du radiologue), ou de la variabilité avec nos machines IRM.

Bien que les résultats du score de Kidokoro soient différents entre notre étude et les précédentes, ces différences peuvent être expliquées sans remettre en cause la légitimité de ce score dans l'analyse des anomalies cérébrales de prématurité.

1.2. Facteurs cliniques d'intérêt

1.2.1. Ventilation invasive et DBP

Nos résultats désignent le recours à la ventilation invasive comme un facteur de risque d'anomalie cérébrale chez les grands et extrêmes prématurés. Ce résultat est cohérent avec les données de la littérature, tel que décrit dans les articles de Brouwer et al. en 2017 [91] et plus récemment de Abiramalatha et al. en 2022 [90] : ces derniers montraient en effet une association entre une ventilation mécanique prolongée de plus de 7 jours et une majoration du score de Kidokoro. De même, l'étude princeps de Kidokoro montrait une corrélation entre la durée d'intubation (en jours) et le score [35]. Notre étude souligne une nouvelle fois l'importance de ce facteur clinique, qui a un impact significatif sur la sévérité des anomalies cérébrales et ce dès une durée d'exposition de plus de 1 jour. Cette association est l'une des seules clairement identifiée lors de nos analyses du score de Kidokoro,

Il n'a pas été noté d'association avec le facteur « dysplasie broncho-pulmonaire » (DBP), ce qui peut sembler surprenant au vu de l'association observée avec la

ventilation invasive. De plus la DBP est un facteur de mauvais pronostic cérébral décrit dans la littérature : il a été montré une réduction du quotient de développement [89] et une augmentation des risques de troubles du comportement [92] chez les enfants ayant présenté une DBP en période néo-natale. Cependant, l'association entre la sévérité des anomalies cérébrales selon Kidokoro et la DBP n'a pas été identifiée dans l'étude princeps [35], ni dans d'autres études comme celle de Brouwer en 2017 [91], ou celle de Abiramalatha [90].

De plus, le recours à la ventilation invasive couvre une gamme de pathologies bien plus large que la seule DBP (état de choc, complications post-opératoires...), c'est davantage le reflet d'un état pathologique sévère « global » plutôt que de la seule pathologie respiratoire. Enfin, la ventilation invasive est par elle-même capable d'induire des lésions cérébrales par l'intermédiaire d'une action pro-inflammatoire et du stress oxydatif [93]. On explique alors l'absence d'association entre DBP et Kidokoro, malgré l'association avec la ventilation invasive.

1.2.2. Nutrition parentérale, ECUN et sepsis

Un résultat plus surprenant est l'association entre la nutrition parentérale prolongée et la réduction de la sévérité des anomalies de la substance blanche. En effet, la nutrition parentérale prolongée a davantage été décrite comme un facteur de mauvais pronostic cérébral, et non un comme un facteur protecteur : dans l'étude de Kidokoro et al. en 2014 elle était associée à une réduction du diamètre bi-pariétal et à un retard neurodéveloppemental [94], et elle était positivement corrélée au score de Kidokoro dans l'étude princeps [35] et dans celle de Brouwer [91].

Mais l'impact de la nutrition parentérale sur le neurodéveloppement reste ambiguë au vu de la littérature, entre risque et bénéfice : par exemple, on a précédemment montré une augmentation du périmètre crânien chez les prématurés bénéficiant d'une nutrition parentérale précoce [78]. Il est ainsi possible que l'action de la nutrition parentérale varie selon plusieurs facteurs, comme sa composition. Pour rappel, il existe actuellement en France 3 types de nutriments parentéraux utilisables : des mélanges avec AMM d'origine industrielle, des mélanges « standardisés » issus de pharmacies hospitalières, et des mélanges « personnalisés » adaptés aux besoins de chaque patient et préparés par des pharmaciens spécialisés. Dans notre cohorte, il était utilisé une préparation hospitalière de composition très stricte adaptée selon le poids de l'enfant. On peut imaginer que chaque préparation pourrait

avoir différents effets sur le neurodéveloppement, expliquant ainsi les différences de résultats entre les études.

Une autre explication est tout simplement celle d'un défaut de puissance de notre étude : seul un faible nombre de nos patients présentait des anomalies de la substance blanche « modérées » ou « sévères » (6 exactement), et aucun d'entre eux n'avait reçu de nutrition parentérale prolongée. Cela pourrait être à l'origine d'une certaine incertitude dans l'analyse de ce facteur clinique particulier.

Aucune association significative n'a été montrée avec l'ECUN, alors que cette pathologie est également considérée comme un facteur de risque majeur de TND, mêlant inflammation, infection et difficultés nutritionnelles. Bien qu'une telle association soit absente de l'étude princeps [35] elle avait bien été mise en évidence dans celle d'Abiramalatha et al. en 2022 [90]. Il est cependant intéressant de noter que Abiramalatha ne considérait pas, contrairement à notre étude, tout type d'ECUN, mais uniquement les ECUN de grade de sévérité 2 ou plus selon la classification de Bell : il est possible que seules les ECUN les plus sévères soient à l'origine de lésions cérébrales. De plus, la cohorte d'Abiramalatha était constituée de plus de 600 sujets : il est également possible que nous n'ayons pas observé d'association entre Kidokoro et ECUN par manque de puissance.

De même, nous n'avons pas observé d'association entre la sévérité des lésions selon Kidokoro et la présence d'un sepsis. Tout comme l'ECUN, le sepsis est un facteur de risque connu de TND : il est associé à un sur-risque de troubles du comportement, et a également un impact sur le pronostic moteur [92]. De surcroît, ces modifications du pronostic neurodéveloppemental s'accompagnent de modifications structurales sur l'IRM cérébral à l'équivalent du terme [95]. Ces résultats sont sous-tendus par une majoration significative du score de Kidokoro (en particulier des sous-scores « substance blanche » et « cervelet ») dans l'étude princeps [35], ainsi que dans les études de Balakrishnan en 2017 [96] et de Abiramalatha en 2022 [90]. Cependant, il est à noter que la prévalence du sepsis dans la plupart de ces articles est souvent bien plus faible que dans notre étude (ex: 31 % dans l'étude princeps contre 62 % dans notre cohorte). En effet la définition du sepsis diffère : dans les études sus-citées, le sepsis devait être confirmé par un

prélèvement microbiologique positif, alors que dans le service de néonatalogie de l'hôpital Robert-Debré, on considérait comme sepsis toute fièvre persistante sur plus de 5 jours, même si le germe en cause n'était jamais mis en évidence. Or, les « sepsis à prélèvement négatif » ne sont pas associés à la survenue de TND au même titre que les « sepsis à prélèvement positif » [97]. Il est possible que cette différence de définition, plus large dans notre étude, soit à l'origine d'une absence d'association.

1.2.3. Âge gestationnel, Sexe, Gémellité monochoriale et PAG

Bien qu'elle n'était pas significative, on notait une tendance à l'association entre l'âge gestationnel à la naissance et la sévérité des anomalies de la substance grise. Plus précisément, il semble que les enfants nés après 28 SA (groupe d'âge « G3 ») avaient des anomalies moins sévères en IRM, un résultat cohérent avec la littérature (étude princeps [35] et de Brouwer [91]). C'est possiblement par manque de puissance que nous n'avons pas obtenu un résultat significatif. Cependant, cette association n'a pas non plus été retrouvée dans des études plus puissantes que la nôtre, comme celle de Abiramalatha [90] ou de Vollmer et al. [98] (avec plus de 800 patients). Par ailleurs, les critères d'inclusion de notre étude incluent un biais : parmi les prématurés nés après 28 SA (G3), les seuls à avoir reçu une IRM (et donc à avoir été inclus) étaient ceux qui avaient une indication clinique et / ou des anomalies cérébrales à l'ETF. Il est donc possible que notre cohorte d'enfants nés après 28 SA ne soient pas représentative de cette tranche d'âge et qu'elle présente un biais avec autant (voire plus) de lésions cérébrales que les prématurés nés entre 26 et 28 SA, et inclus dans l'étude sur leur simple âge gestationnel.

De même, le lien entre le sexe et la sévérité des anomalies cérébrales sur l'IRM à l'équivalent du terme n'a pas été identifié dans nos analyses, comme dans l'étude princeps, et dans celles plus récentes de Brouwer et d'Abiramalatha. Cependant, le sexe est bien un facteur impliqué dans la survenue de TND, avec un rôle protecteur du sexe féminin retrouvé dans la plupart des études [91] [92] [99] [46]. Il est probable que l'impact de ce facteur sur le neurodéveloppement n'ait pas de traduction sur les anomalies cérébrales observées par le score de Kidokoro.

De la même manière, même s'il n'y a aucune association significative entre la naissance gémellaire monochoriale et la sévérité des anomalies cérébrales de prématurité, tant dans notre étude que dans les précédentes (par exemple dans celle d'Akuraman en 2020 [100]), il semble bien exister un lien entre la gémellité et les TND : Squarza et al. ont notamment montré en 2020 une association entre la grossesse multiple et la survenue de troubles comportementaux et locomoteurs [58]. On peut alors supposer que l'action de ce facteur est médiée, tout comme celle du sexe, par des anomalies structurelles non relevées par Kidokoro : par exemple, il a été montré qu'il existait chez les enfants prématurés nés de grossesses gémellaires un retard du plissement cortical comparé aux naissances simples [101], qui peut être occulté lors d'une appréciation subjective de la giration.

Enfin, aucune association significative n'a été identifiée entre le fait de naître PAG et la sévérité des anomalies cérébrales, malgré l'impact de ce facteur sur le neurodéveloppement, tant chez les enfants nés prématurés [99] [46] ou à terme [102]. Cette association n'était pas non plus retrouvée dans l'étude princeps (qui mettait cependant en évidence une association avec le poids de naissance), mais était retrouvée dans l'étude d'Abiramalatha [90]. Encore une fois, il est tout à fait possible que cette différence entre nos études vienne d'un certain manque de puissance.

Au total, peu de facteurs cliniques semblent se détacher de nos analyses basées sur le score de Kidokoro, bien que la plupart aient un impact connu sur la survenue de TND dans la littérature. Il se peut que le faible nombre d'associations entre ces facteurs et la sévérité des anomalies cérébrales selon Kidokoro soit lié à des limitations de notre étude, parmi lesquelles son caractère monocentrique et sa puissance limitée. Ainsi, on peut imaginer que les facteurs cliniques qui se détachent malgré ces limitations soient ceux ayant un impact prépondérant sur la survenue d'anomalies cérébrales, ce qui nous permet de hiérarchiser les facteurs cliniques péri-nataux. Le rôle de ces facteurs d'intérêt reste cependant ambigu, comme c'est le cas de la nutrition parentérale prolongée, et nécessite de plus amples explorations. Cependant, il est également possible que les facteurs cliniques qui n'ont pas montré d'association s'expriment sous la forme d'autres anomalies structurelles, non recensées par le score de Kidokoro : il y a alors un intérêt à explorer d'autres

paramètres cérébraux, comme le suivi des volumétries, pour compenser les limites de ce score.

2. Volumétries, anomalies cérébrales selon Kidokoro, et facteurs cliniques d'intérêt

2.1. Evolution des volumétries selon l'âge à l'IRM

Le volume encéphalique total augmente avec l'âge à l'IRM, de même que les volumes de substance grise sus-tentorielle et cérébelleux, en accord avec la croissance globale de l'enfant. Cependant, l'augmentation du volume de substance blanche est plus modérée sur la période de réalisation de l'IRM (de 38 à 43 SA), voire tend vers la stabilité : ce phénomène a déjà été observé dans de précédentes études [103]. En effet, la croissance du volume de substance blanche après la naissance se fait essentiellement par l'intermédiaire du processus de myélinisation. Or, cette myélinisation est lente et peu prononcée à ce stade de développement [104]. C'est plus tardivement, au cours de l'enfance (principalement sur les 2 premières années de vie mais jusqu'à l'âge de 6 ans) que se produit la majeure partie de ce lent processus, et avec lui une majoration significative du volume de substance blanche. Cette différence d'évolution des volumes de substance grise et de substance blanche concerne tant les prématurés que les nouveaux-nés à terme [105] [106].

C'est sans doute en raison de la relative stabilité du volume de substance blanche sur la période étudiée que nous n'avons pas trouvé d'association significative entre ce volume et l'âge de réalisation de l'IRM (seulement une tendance à l'association), alors que cette association est présente pour les volumes de substance grise sus-tentorielle, cérébelleux, et pour le volume cérébral total.

2.2. Volumétries et score de Kidokoro

Nous avons identifié une association significative entre les volumétries cérébrales et la sévérité des anomalies selon le score de Kidokoro correspondant, pour tous les volumes mesurés à l'exception du volume de substance grise sus-tentorielle. Il semblait y avoir une diminution des volumes concernés avec l'augmentation de la gravité des anomalies. Il paraît d'une part logique que la survenue des lésions cérébrales recensées par le score de Kidokoro limite la croissance cérébrale, et

d'autre part il faut se rappeler que ce score repose également sur la mesure de paramètres semi-quantitatifs.

Dans l'étude princeps [35], bien que la résolution spatiale des images IRM soit suffisante pour le calcul des volumes, Kidokoro et al. ont préféré utiliser des paramètres semi-quantitatifs pour l'établissement de leur score, des paramètres corrélés à la survenue de lésions cérébrales (le diamètre bipariétal, les dimensions du corps calleux et des ventricules pour la substance blanche, la distance inter-hémisphérique et la surface des noyaux gris centraux pour la substance grise sus-tentorielle, et le diamètre transverse pour le cervelet). Ces paramètres ont montré un impact significatif sur le neurodéveloppement dans la littérature [95] [89]. Cependant, à ce jour peu d'études ont cherché à vérifier s'il existe bel et bien une corrélation directe entre les volumes cérébraux et le score de Kidokoro. Notre analyse est en faveur de cette corrélation, ajoutant ainsi à la robustesse du score de Kidokoro : il s'agit d'un argument supplémentaire pour son utilisation tant dans le domaine de la recherche que de la pratique clinique pour établir un pronostic.

Néanmoins, cette corrélation n'a pas été montrée avec le volume de substance grise sus-tentorielle. Une explication possible serait que les paramètres semi-quantitatifs utilisés pour décrire la substance grise sont moins précis que ceux reflétant le volume de substance blanche ou du cervelet. En effet, on considère classiquement que la réduction du volume cortical se manifeste par un élargissement des sillons et des espaces péri-cérébraux, or cet élargissement peut s'évaluer de deux façons différentes : soit par la distance inter-hémisphérique (comme c'est le cas avec le score de Kidokoro), soit par la mesure de l'espace péri-cérébral entre le cortex frontal et le crâne (comme c'est habituellement le cas en clinique courante à l'hôpital Robert Debré). A de nombreuses reprises au cours de l'évaluation des scores de Kidokoro, nous avons constaté que la seconde mesure aurait positivement évalué un élargissement des espaces péri-cérébraux (et donc une réduction du volume cortical), là où la première mesure était normale. De même, les lésions touchant les noyaux gris centraux étaient souvent situées dans un plan différent de celui dans lequel était mesurée leur surface, et n'étaient donc pas pris en compte par cette mesure. La mesure semi-quantitative du volume de la substance grise par le score

de Kidokoro reste moins précise qu'une mesure quantitative ce qui peut expliquer l'absence d'association significative retrouvée dans notre étude.

2.3. Volumétries et facteurs cliniques d'intérêt

2.3.1. Ventilation invasive et DBP

Nous avons identifié une association significative entre les volumes cérébral total, le volume de substance blanche et le volume de substance grise, avec le recours à une ventilation invasive sur plus de 1 jour. Il existait une tendance à l'association entre ce facteur et le volume cérébelleux, alors que cette association est bien significative dans de précédentes études [107]. Il est possible que nous n'ayons pas obtenu de significativité concernant le volume cérébelleux du fait d'un manque de puissance, ou d'une taille d'effet moindre de la ventilation invasive sur le cervelet. Dans tous les cas, on observait une réduction des volumes cérébraux quand ce facteur était présent, de la même façon qu'on observait une augmentation de la sévérité des anomalies cérébrales selon Kidokoro. Or, cette réduction des volumétries est bel et bien corrélée à la survenue de TND dans la littérature [43] [108] [109] .

Nous n'avons pas identifié d'association significative entre les volumes mesurés et la survenue d'une DBP, un résultat surprenant au vu de la littérature [110] : Lee et al. ont notamment montré en 2019 une diminution du volume cérébral total et de substance blanche chez les enfants atteints de DBP [111]. Cependant, cette association disparaissait quand seules les DBP de sévérité minimale étaient étudiées, elle persistait uniquement avec les DBP de grade modéré à sévère. N'ayant pas fait de distinction selon les différents grade de sévérité de DBP dans notre étude (ce qui aurait requis un nombre plus élevé de sujets), il est possible que nous ayons perdu cette association du fait d'un grand nombre de DBP de sévérité minimale. Par ailleurs, Shimotsu et al. en 2024 n'ont pas montré non plus de diminution des volumes cérébraux à l'équivalent du terme chez les bébés atteints de BPD sévère [112]. Ils ont cependant mis en évidence une réduction des volumes à un âge corrigé de 18 mois : il se peut que l'effet de la BPD sur les volumétries ne se révèle que plus tardivement, et uniquement dans le cas des BPD les plus sévères.

2.3.2. Nutrition parentérale, ECUN et sepsis

Aucune association significative n'a été observée entre les volumes cérébraux mesurés et la nutrition parentérale prolongée, la survenue d'une ECUN, et le sepsis. Les volumes semblent être discrètement diminués quand ces facteurs sont présents, sans qu'on ait cependant constaté ne serait-ce qu'une tendance à l'association.

Nous avons déjà mentionné des résultats contradictoires concernant l'association entre la nutrition parentérale prolongée et la survenue d'anomalies cérébrales avec le score de Kidokoro, il en va de même pour l'association entre nutrition parentérale prolongée et volumes cérébraux : bien que plusieurs études aient montré une association entre la nutrition parentérale et une réduction du diamètre bipariétal [94], du volume cérébral total [113] ainsi que de certains volumes régionaux [114], cette association n'est pas toujours retrouvée dans la littérature. Il est probable que cette association retrouvée dans la littérature soit le reflet d'un état pathologique plus sévère des prématurés concernés par ce mode de nutrition : ce sont en effet des enfants chez lesquels il est difficile de satisfaire les objectifs nutritionnels, et il existe une corrélation négative entre carence énergétique / nutritionnelle et volume cérébral chez le prématuré [115] [116]. Mais il n'est pas exclu que la composition de la nutrition parentérale ait un effet propre sur les volumes cérébraux. Il a par exemple été montré par Costa et al. en 2024 qu'un régime à multi-composants lipidiques était associé à une majoration du volume cérébelleux chez les enfants prématurés [117]. Ainsi, on peut imaginer que le rôle de la nutrition parentérale prolongée dans la constitution des volumes cérébraux varie avec le régime employé, et que ce facteur est moins un facteur de risque qu'il ne reflète un état de carence nutritionnel.

L'ECUN a été associée dans la littérature à une réduction du périmètre crânien et du volume intra-crânien total [74] [94]. Cependant, elle n'a pas été associée à une réduction du volume cérébral stricto sensu, mesuré par des outils de segmentation comme nous l'avons fait. Cha et al. ont bien observé en 2022 une diminution des volumes cérébral total, de substance grise profonde et de substance blanche, mais sans retrouver d'association significative [118]. L'absence de significativité de l'association ECUN / volumétrie cérébrale dans la littérature et dans notre étude, malgré l'impact certain de l'ECUN sur le neurodéveloppement [119], est probablement lié à la présence de facteurs confondants non pris en compte dans

notre analyse, tels que des facteurs nutritionnels, ou encore les différentes méthodes thérapeutiques employées (médicale ou chirurgicale) pour traiter l'ECUN.

Le sepsis et les infections péri-natales ont déjà été associés dans la littérature à une réduction du diamètre bipariétal [95], du volume cérébelleux [107], et de la vitesse de croissance du volume cérébral [43]. Cependant, encore une fois l'association entre volumes et sepsis est inconstante [120], et dépend de la définition du sepsis employée, ainsi que du type d'infection étudiée. Il est possible que l'impact du sepsis sur la volumétrie soit plus important si on considère uniquement certaines infections en particulier : par exemple, Nosaka et al. ont identifié en 2024 une réduction des volumes de substance blanche et des noyaux gris centraux chez les prématurés atteints d'une chorio-amnionite [67]. Avec la définition large du sepsis employée dans notre étude, nous avons probablement perdu en significativité.

2.3.3. Âge gestationnel, Sexe, Gémellité monochoriale et PAG

Nous avons identifié une association significative entre les volumes de l'encéphale total, de substance grise sus-tentorielle et de substance blanche, avec l'âge gestationnel. Plus précisément, les enfants nés entre 26 et 28 SA (groupe d'âge G2) avaient des volumes significativement supérieurs à ceux nés avant 26 SA (G1). Ces résultats sont en accord avec la littérature [110] [121] [122] [123], selon laquelle les volumes cérébraux à l'équivalent du terme diminuent avec l'âge gestationnel : la naissance prématurée semble affecter la trajectoire développementale et ce d'autant plus que l'exposition à l'environnement extra-utérin est précoce. Cependant, dans notre étude aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les volumes cérébraux des bébés nés à moins de 26 SA, et ceux nés à plus de 28 SA (G3) (bien que les volumes semblent plus élevés pour G3). L'association entre âge gestationnel et volumes cérébraux reste controversée dans la littérature : on citera les travaux de Knickmeyer et al., qui décrivaient une majoration des volumes alors que l'âge gestationnel diminuait (âge gestationnel qui allait de 27 à 42 SA dans cette étude) [124].

Cependant, il est également possible que l'absence de différence significative entre les groupes d'âge G1 et G3 soit plutôt due aux critères de réalisation d'une IRM dans notre cohorte : comme mentionné plus haut, les enfants nés au-delà de 28 SA n'étaient pas systématiquement inclus dans l'étude, mais uniquement s'ils avaient

une indication d'IRM comme des anomalies cérébrales suspectées à l'ETF. Il est donc possible que notre cohorte d'enfants nés après 28 SA présente encore une fois un biais, avec plus de lésions cérébrales / des volumes cérébraux plus altérés que les prématurés nés entre 26 et 28 SA, et inclus uniquement sur leur âge gestationnel.

Enfin, nous n'avons pas observé d'association entre l'âge gestationnel et le volume cérébelleux, contrairement à l'étude de Matthews et al. [107] : cette absence d'association est probablement liée à notre décision d'utiliser un système de segmentation qui surestimait le volume cérébelleux, réduisant ainsi l'impact de discrètes diminutions de ce volume.

Nous avons observé des volumes de substance blanche significativement plus bas avec le sexe féminin, et une tendance similaire avec les volumes de l'encéphale total et de substance grise sus-tentorielle. Or, le sexe féminin est décrit dans de nombreuses études comme un facteur protecteur par rapport aux anomalies cérébrales de prématurité [91] [92]. Cette différence de volumétrie est probablement liée au dimorphisme sexuel entre filles et garçons, avec un volume cérébral total plus élevé chez les garçons à la naissance (de même que les garçons ont un poids de naissance plus élevé), que ce soit chez les enfants prématurés ou nés à terme [125]. Ces différences morphologiques entre filles et garçons s'accompagnent également de différents devenir neuro-développementaux, certains TND étant plus fréquents chez les hommes que chez les femmes et inversement. De plus amples études sont nécessaires pour comprendre les implications de ce dimorphisme.

Nous avons observé une association significative entre le fait d'être issu d'une grossesse gémellaire monochoriale et une réduction du volume de substance grise sus-tentorielle. Ce résultat n'est pas surprenant au vu de la littérature : déjà en 2008 Dubois et al. observaient une réduction du volume cortical chez les prématurés issus de grossesses gémellaires par rapport aux grossesses simples [126]. Cette différence de volumétrie ne peut pas être due au seul fait que les jumeaux monochoriaux naissent habituellement plus prématurément ou plus petits que les autres : en effet, dans notre cohorte aucun des jumeaux monochoriaux n'était né à moins de 26 SA, et seulement 17 % d'entre eux étaient PAG (contre 20 % pour l'ensemble de la cohorte). Des mécanismes plus complexes sous-tendent cette

relation. Comme mentionné plus tôt, la gémellité est un facteur de risque de TND, d'autant plus la gémellité monochoriale, qui est notamment associée à une réduction des performances auditives et du langage [56]. On peut alors supposer un lien entre cette réduction volumique du cerveau et la survenue de TND chez les prématurés issus de grossesse gémellaire, d'autant plus que cette réduction n'est pas retrouvée chez les enfants nés à terme : au contraire, Knickmeyer et al. en 2017 montraient une majoration du volume de substance blanche et intra-crânien total chez les jumeaux nés à terme [124].

Enfin, nous avons observé une nette association entre le fait de naître PAG et une réduction des volumes de l'encéphale total, de substance grise sus-tentorielle et de substance blanche. Ce résultat est cohérent avec de précédentes études, qui retrouvaient une réduction similaire de l'ensemble des volumes cérébraux à l'équivalent du terme [127], réduction qui persistait au cours de l'enfance [128] et de l'adolescence [129]. L'impact de ce facteur était observé aussi bien chez les bébés ayant souffert d'un RCIU que chez les autres prématurés. La majorité des PAG correspond à des RCIU par insuffisance placentaire. Cette insuffisance placentaire aboutit d'abord à une restriction pondérale mais peut, dans les formes les plus sévères, retentir plus tardivement sur la croissance cérébrale.

Dans notre étude, nous n'avons pas observé d'association entre le PAG et le volume cérébelleux : le nombre limité d'associations entre le volume cérébelleux et des facteurs considérés comme des facteurs de risque pour les autres volumes cérébraux pourrait venir d'une plus grande résilience du cervelet face aux agressions, ou d'une inadéquation de notre méthode de segmentation nous rendant moins sensible à ses variations.

Dans l'ensemble, la diminution des volumes cérébraux est associée à de multiples facteurs cliniques péri-nataux, ce qui est en faveur de l'impact de ces facteurs sur le neuro-développement.

3. Facteurs de risques en période péri-natale, marqueurs pronostiques

3.1. Facteurs de risque

La sévérité des anomalies cérébrales selon le score de Kidokoro, et la mesure des volumes cérébraux ont montré une association avec un certain nombre des facteurs

cliniques péri-nataux étudiés, les caractérisant ainsi comme des facteurs de risque neurologiques. Cependant, tous ces facteurs n'ont pas présenté une association statistiquement significative, pour diverses raisons méthodologiques ou de par leur nature encore ambiguë ou incomprise dans la littérature. On peut supposer que les facteurs identifiés ici sont parmi ceux ayant l'impact le plus important sur le développement cérébral normal en période péri-natale : le recours à la ventilation invasive, la nutrition parentérale (bien que son rôle soit complexe et dépende sans doute de plusieurs paramètres), l'âge gestationnel à la naissance, la gémellité monochoriale, et le fait de naître PAG.

Ces facteurs ne sont pas, pour la plupart, des éléments dont on peut prévenir la survenue. On peut cependant imaginer adapter la prise en charge des bébés prématurés en fonction de la présence ou de l'absence de ces facteurs, pour limiter leurs conséquences. Une meilleure stratification du risque permettrait de proposer aux enfants concernés un programme éducatif adapté, afin de maximiser leur développement moteur et cognitif au cours de l'enfance. Un autre exemple, nous avons vu que la nutrition parentérale avait un lien avec la survenue d'anomalies cérébrales, mais que la nature de ce lien était complexe et dépendait probablement du régime alimentaire proposé : on peut donc penser qu'il est possible d'optimiser sa composition.

3.2. Score de Kidokoro vs volumétries cérébrales : quel marqueur est-il le plus sensible pour l'évaluation pronostique des nouveaux-nés prématurés ?

Au cours de cette étude, nous avons exploité deux types de marqueurs issus des données IRM pour l'étude des facteurs cliniques péri-nataux : des données qualitatives (ou semi-quantitatives) à savoir le score de Kidokoro, et des données quantitatives à savoir la mesure des volumes cérébraux. C'est au cours des analyses de volumétrie que nous avons mis en évidence le plus d'associations significatives avec les facteurs cliniques d'intérêt, suggérant une plus grande sensibilité de ce paramètre quantitatif pour le dépistage d'anomalies cérébrales et de futurs TND. De même, dans l'étude de Nosaka et al. en 2023, les prématurés atteints de chorio-amnionite ne présentaient pas un score de Kidokoro significativement différent des enfants non-atteints, mais avaient bien un volume de substance blanche réduit à l'âge équivalent du terme [67]. Il semblerait que la mesure des volumes cérébraux à

l'équivalent du terme soit un meilleur marqueur pronostique précoce de futurs TND que le score de Kidokoro, ce d'autant plus que les lésions cérébrales qualitativement décelables en IRM sont de moins en moins fréquentes avec l'amélioration de la prise en charge (comme en témoignent les scores de Kidokoro obtenus dans notre étude, moins élevés que dans l'étude princeps). Cependant, il est nécessaire de poursuivre l'étude de notre cohorte sur le plan neuro-développemental dans les années à venir pour confirmer le rôle pronostique des volumétries cérébrales.

Ces résultats sont en faveur de l'utilisation des paramètres quantitatifs IRM dans la pratique clinique courante pour la stratification pronostique. De plus, ces paramètres sont supposés garantir une certaine objectivité, et ainsi une réduction de la variabilité inter-observateurs : les volumes mesurés par l'IA ne présentent pas la même dépendance que le scoring qualitatif à la subjectivité de l'opérateur. Malgré tout, ces paramètres quantitatifs sont encore complexes à obtenir : la mesure des volumes cérébraux notamment, exige le recours à des outils de segmentation qui sont encore en voie de perfectionnement et nécessite parfois une correction manuelle, réintroduisant ainsi une part de subjectivité. En attendant de pouvoir utiliser ces outils IRM quantitatifs dans la pratique clinique, les analyses semi-quantitatives / qualitatives comme le score de Kidokoro représentent un bon outil pronostique, un « substitut » acceptable, comme en témoigne la franche association entre la sévérité des anomalies cérébrales selon Kidokoro et les volumétries. On peut également imaginer développer un nouveau score pronostique, plus adapté aux imageries actuelles. Une possibilité serait de hiérarchiser différents types de lésion en fonction de leur nature, plutôt que d'y référer comme de simple « anomalies de signal » indifférenciées comme le fait le score de Kidokoro: nous avons par exemple noté chez de nombreux enfants des lésion cérébelleuses hémorragiques ponctiformes, qui étaient cotées de la même façon que les lésions cérébelleuses ischémiques, plus rares et de pronostic probablement plus sévère.

4. Limites et intérêts de notre étude

4.1. Limites

Notre étude souffrait de plusieurs limitations. Tout d'abord, le nombre restreint de sujets dans notre analyse était une première limitation, ne serait-ce qu'en terme de puissance statistique. Mais plus gênant encore était le faible nombre de sujets ayant

des anomalies IRM de gravité « modérées » à « sévères » selon le score de Kidokoro, par rapport aux sujets « normaux » : une telle inégalité apporte un certain biais, donnant un poids démesuré aux caractéristiques cliniques des rares patients sévèrement atteints.

Le caractère rétrospectif de notre étude est une limite intrinsèque à notre validité interne, et s'accompagne d'un manque d'exhaustivité : il nous était notamment impossible d'analyser des paramètres cliniques comme le RCIU, sachant que les courbes de croissance foetale ne sont pas toujours relevées avec précision en pratique clinique. De plus, il arrivait que les patients issus de transferts depuis des hôpitaux non pédiatriques aient des dossiers incomplets, limitant ainsi la qualité de notre collecte d'information.

A cela s'ajoute le fait que notre étude soit monocentrique, et se déroule sur une période relativement courte (moins de 3 ans), limitant sa représentativité : nous avons déjà exprimé au cours de notre discussion plusieurs incohérences avec la littérature, dont certaines tirent probablement leur origine de l'importante variabilité qui existe entre les populations de différents établissements de santé, encore plus entre différents pays.

Par ailleurs, il faut savoir que la qualité des IRM réalisées était également variable en fonction des sujets : les patients plus sévèrement atteints nécessitant des soins plus lourds, et étant souvent plus agités en machine. Pour cette raison, certaines séquences IRM étaient d'interprétation moins robuste, notamment les séquences les plus sensibles aux artefacts de mouvement (T1 et susceptibilité magnétique) chez les patients les plus pathologiques.

Enfin, notons que certains paramètres du score de Kidokoro étaient d'interprétation subjective, comme les mesures du corps calleux ou le degré de myélinisation des capsules internes. On ne peut éliminer qu'une part des différences observées entre l'étude princeps et la nôtre soit liée à cette subjectivité. Une telle subjectivité est un argument supplémentaire en faveur de l'emploi de méthodes IRM quantitatives objectives.

Ces limitations peuvent expliquer pourquoi certaines associations, pourtant décrites dans la littérature, n'ont pas été retrouvées, comme c'est le cas avec la DBP, le sepsis et l'ECUN, trois vecteurs d'inflammation et de lésion cérébrale bien connus.

4.2. Intérêts

Nombre d'études ont cherché à identifier les facteurs cliniques péri-nataux ayant un impact sur le neurodéveloppement. Plus rares sont celles qui, comme la nôtre, se sont appuyées à la fois sur des analyses IRM qualitatives et quantitatives pour le faire : cette double approche nous a permis d'explorer différents aspects morphologiques du neurodéveloppement. D'autre part, nous avons également pu comparer ces deux méthodes d'analyse et estimer l'intérêt qu'elles pourraient avoir en pratique clinique.

Nous avons recueilli un large éventail de données cliniques, et nous avons ainsi pu étudier jusqu'à 9 facteurs d'intérêt péri-nataux, couvrant ainsi les principaux déterminants du neurodéveloppement du prématuré. L'analyse selon des modèles statistiques de régression logistique et linéaire nous a permis d'étudier ces facteurs en passant outre les différentes interactions qui les lient, afin de dégager l'influence propre à chacun sur le développement cérébral normal.

Enfin, ce travail présente une certaine richesse en données cliniques françaises récentes, et constitue ainsi une base d'étude solide pour des analyses ultérieures.

5. Quelles perspectives pour de futures études ?

Notre étude s'est limitée volontairement à l'analyse des grands et extrêmes prématurés, sur une période équivalente au terme : elle nous donne une idée des liens entre facteurs cliniques et anomalies cérébrales du prématuré. Pour compléter cette analyse, il convient d'organiser un suivi au long terme de notre cohorte, afin de mettre en perspective les résultats de la présente étude avec son devenir neurodéveloppemental. Cela nous permettra de réaffirmer le lien entre TND, facteurs cliniques péri-nataux, anomalies et volumétries cérébrales à l'équivalent du terme.

Par ailleurs, nous pourrions également agrémente nos résultats de l'utilisation d'autres outils d'analyse, tel que l'électro-encéphalogramme : les études d'électro-encéphalogramme en période néo-natale complèteraient notre approche

radiologique et morphologique d'une approche électrophysiologique, dressant ainsi un tableau exhaustif du neurodéveloppement du prématuré.

De plus, maintenant que nous avons identifié les facteurs de risque clinique ayant un impact sur le neurodéveloppement au sein de notre cohorte, nous pourrions analyser les études interventionnelles réalisées sur cette cohorte en considérant ces facteurs de risque comme de possibles facteurs confondants. En effet, les premiers mois de vie sont une étape critique du neurodéveloppement, en particulier chez l'enfant prématuré, une fenêtre sur laquelle le cerveau dispose d'une grande plasticité. Il s'agit donc de la période idéale pour tenter de mettre en place des stratégies de réhabilitation, motrice et cognitive.

Une partie de cette cohorte fait notamment partie d'un protocole de recherche interventionnel prospectif: cette étude soumet une partie des sujets à un entraînement moteur, puis compare les résultats d'un testing moteur entre le groupe entraîné et le groupe contrôle [130]. De telles études nous permettront de mettre en place de meilleures stratégies de prise en charge et de prévention des TND.

Conclusion

La prématurité est une des premières causes de mortalité et de handicaps chez l'enfant. Les bébés nés grands et extrêmes prématurés sont particulièrement à risque de troubles du neuro-développement. La fréquence de survenue de ces troubles est modifiée par un ensemble de facteurs cliniques péri-nataux, décrits dans la littérature. Dans cette étude, nous nous sommes attachés à explorer l'impact cérébral de ces facteurs de risque péri-nataux à l'aide d'un outil d'analyse précoce : l'IRM cérébrale à l'âge équivalent du terme, en utilisant à la fois des données qualitatives – le score radiologique de Kidokoro – et des données quantitatives – la mesure des volumes cérébraux totaux et régionaux.

Dans un premier temps, nous avons évalué la sévérité des lésions de prématurité au sein de notre cohorte rétrospective à l'aide du score de Kidokoro. Nous avons noté une réduction de la sévérité des anomalies par rapport à l'étude princeps, en faveur d'une amélioration de la prise en charge des prématurés et/ou de pratiques différentes.

Dans un second temps nous avons cherché à identifier quels étaient les principaux facteurs cliniques associés à la survenue de lésions cérébrales de prématurité, évalués selon le score de Kidokoro. Nous avons identifié la ventilation invasive comme un facteur de risque, l'âge gestationnel comme un probable facteur de risque, et la nutrition parentérale prolongée comme un possible facteur protecteur, un résultat surprenant au vu de la littérature, mettant en avant un rôle ambigu et plus complexe de ce dernier facteur, nécessitant de plus amples explorations.

Dans un troisième temps nous avons cherché à identifier quels étaient les principaux facteurs cliniques associés à des modifications de volumétries cérébrales chez le prématuré, par la mesure des volumes de l'encéphale total, de substance grise sustentoriale, de substance blanche et de cervelet, à l'aide d'outils de segmentation. Nous avons identifié la ventilation invasive, l'âge gestationnel, la gémellité monochoriale et le fait de naître PAG comme des facteurs de risque. Nous avons également noté un dimorphisme sexuel cohérent avec la littérature (avec des

volumes plus élevés chez les garçons), et observé une corrélation entre la mesure des volumes cérébraux et le score de Kidokoro.

Identifier les facteurs cliniques péri-nataux influant sur la survenue de lésions cérébrales et la volumétrie, et donc potentiellement sur le neurodéveloppement, nous permettra à l'avenir une meilleure stratification du risque au sein de la population des nouveaux-nés prématurés, et un meilleur suivi des individus les plus à risque.

De plus, notre étude souligne le rôle pronostique et l'intérêt des outils d'analyse quantitatifs en combinaison aux outils qualitatifs, par rapport aux seuls outils qualitatifs. Il s'agit d'un argument supplémentaire en faveur de leur implémentation en pratique clinique courante. Mais du fait des limitations techniques actuelles, cette implémentation prendra encore un certain temps, temps pendant lequel l'utilisation d'outils qualitatifs reste valide.

Enfin, le suivi de notre cohorte donnera une base de données solides pour de futures analyses, explorant plus en profondeur le lien entre clinique, imagerie et survenue de troubles du neurodéveloppement.

Bibliographie

- [1] M. S. Kramer *et al.*, « Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 206, n° 2, p. 108-112, févr. 2012, doi: 10.1016/j.ajog.2011.10.864.
- [2] « Prématurité · Inserm, La science pour la santé », Inserm. Consulté le: 2 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/prematurite/>
- [3] E. O. Ohuma *et al.*, « National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis », *The Lancet*, vol. 402, n° 10409, p. 1261-1271, oct. 2023, doi: 10.1016/S0140-6736(23)00878-4.
- [4] R. L. Goldenberg, J. F. Culhane, J. D. Iams, et R. Romero, « Epidemiology and causes of preterm birth », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 371, n° 9606, p. 75-84, janv. 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
- [5] L. Liu *et al.*, « Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 388, n° 10063, p. 3027-3035, déc. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8.
- [6] S. Johnson, « Cognitive and behavioural outcomes following very preterm birth », *Semin. Fetal. Neonatal Med.*, vol. 12, n° 5, p. 363-373, oct. 2007, doi: 10.1016/j.siny.2007.05.004.
- [7] R. M. Patel *et al.*, « Causes and Timing of Death in Extremely Premature Infants from 2000 through 2011 », *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, n° 4, p. 331-340, janv. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1403489.
- [8] N. Younge *et al.*, « Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants », *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, n° 7, p. 617-628, févr. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1605566.
- [9] M. A. Ream et L. Lehwald, « Neurologic Consequences of Preterm Birth », *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 18, n° 8, p. 48, juin 2018, doi: 10.1007/s11910-018-0862-2.
- [10] P.-Y. Ancel *et al.*, « Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study », *Pediatrics*, vol. 117, n° 3, p. 828-835, mars 2006, doi: 10.1542/peds.2005-0091.
- [11] L.-W. Chen *et al.*, « Early Neurodevelopmental Trajectories for Autism Spectrum Disorder in Children Born Very Preterm », *Pediatrics*, vol. 146, n° 4, p. e20200297, oct. 2020, doi: 10.1542/peds.2020-0297.

- [12] C. Dalman, P. Allebeck, J. Cullberg, C. Grunewald, et M. Köster, « Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort », *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 56, n° 3, p. 234-240, mars 1999, doi: 10.1001/archpsyc.56.3.234.
- [13] I. Kostović, G. Sedmak, et M. Judaš, « Neural histology and neurogenesis of the human fetal and infant brain », *NeuroImage*, vol. 188, p. 743-773, mars 2019, doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.12.043.
- [14] J. Stiles et T. L. Jernigan, « The Basics of Brain Development », *Neuropsychol. Rev.*, vol. 20, n° 4, p. 327-348, 2010, doi: 10.1007/s11065-010-9148-4.
- [15] J. Dubois, I. Kostovic, et M. Judas, « Development of Structural and Functional Connectivity », in *Brain Mapping*, Elsevier, 2015, p. 423-437. doi: 10.1016/B978-0-12-397025-1.00360-2.
- [16] P. R. Huttenlocher et A. S. Dabholkar, « Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex », *J. Comp. Neurol.*, vol. 387, n° 2, p. 167-178, oct. 1997, doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19971020)387:2<167::aid-cne1>3.0.co;2-z.
- [17] A. Makropoulos *et al.*, « Regional growth and atlasing of the developing human brain », *NeuroImage*, vol. 125, p. 456-478, janv. 2016, doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.047.
- [18] P. Flechsig Of Leipsic, « Developmental (Myelogenetic) Localisation of the Cerebral Cortex in the Human Subject. », oct. 1901, doi: 10.1016/s0140-6736(01)01429-5.
- [19] P. Yakovlev et A. Lecours, « The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain », déc. 1967. Consulté le: 3 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/The-myelogenetic-cycles-of-regional-maturation-of-Yakovlev-Lecours/ae1b5cb44581d479695c9263f37aa04ea570c322>
- [20] S. H. Kwon, L. Vasung, L. R. Ment, et P. S. Huppi, « The role of neuroimaging in predicting neurodevelopmental outcomes of preterm neonates », *Clin. Perinatol.*, vol. 41, n° 1, p. 257-283, mars 2014, doi: 10.1016/j.clp.2013.10.003.
- [21] J. Dubois, M. Alison, S. J. Counsell, L. Hertz-Pannier, P. S. Hüppi, et M. J. N. L. Benders, « MRI of the Neonatal Brain: A Review of Methodological Challenges and Neuroscientific Advances », *J. Magn. Reson. Imaging JMRI*, vol. 53, n° 5, p. 1318-1343, mai 2021, doi: 10.1002/jmri.27192.
- [22] C. Malamateniou *et al.*, « Motion-compensation techniques in neonatal and fetal MR imaging », *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 34, n° 6, p. 1124-1136, 2013, doi: 10.3174/ajnr.A3128.
- [23] Y. Zhang, F. Shi, G. Wu, L. Wang, P.-T. Yap, et D. Shen, « Consistent Spatial-Temporal Longitudinal Atlas Construction for Developing Infant Brains », *IEEE*

Trans. Med. Imaging, vol. 35, n° 12, p. 2568-2577, déc. 2016, doi: 10.1109/TMI.2016.2587628.

- [24] O. Ciccarelli, M. Catani, H. Johansen-Berg, C. Clark, et A. Thompson, « Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments », *Lancet Neurol.*, vol. 7, n° 8, p. 715-727, août 2008, doi: 10.1016/S1474-4422(08)70163-7.
- [25] M. Lauritzen, « Reading vascular changes in brain imaging: is dendritic calcium the key? », *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 6, n° 1, p. 77-85, janv. 2005, doi: 10.1038/nrn1589.
- [26] M. Hinojosa-Rodríguez *et al.*, « Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis », *NeuroImage Clin.*, vol. 16, p. 355-368, 2017, doi: 10.1016/j.nicl.2017.08.015.
- [27] G. Kenet, A. A. Kuperman, T. Strauss, et B. Brenner, « Neonatal IVH--mechanisms and management », *Thromb. Res.*, vol. 127 Suppl 3, p. S120-122, févr. 2011, doi: 10.1016/S0049-3848(11)70032-9.
- [28] S. Cooper, O. Bar-Yosef, M. Berkenstadt, C. Hoffmann, R. Achiron, et E. Katorza, « Prenatal Evaluation, Imaging Features, and Neurodevelopmental Outcome of Prenatally Diagnosed Periventricular Pseudocysts », *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 37, n° 12, p. 2382-2388, déc. 2016, doi: 10.3174/ajnr.A4916.
- [29] T. E. Inder *et al.*, « Neuroimaging of the Preterm Brain: Review and Recommendations », *J. Pediatr.*, vol. 237, p. 276-287.e4, oct. 2021, doi: 10.1016/j.jpeds.2021.06.014.
- [30] M. A. Rutherford *et al.*, « Magnetic resonance imaging of white matter diseases of prematurity », *Neuroradiology*, vol. 52, n° 6, p. 505-521, juin 2010, doi: 10.1007/s00234-010-0700-y.
- [31] J. Van't Hooft *et al.*, « Predicting developmental outcomes in premature infants by term equivalent MRI: systematic review and meta-analysis », *Syst. Rev.*, vol. 4, p. 71, mai 2015, doi: 10.1186/s13643-015-0058-7.
- [32] N. A. Parikh *et al.*, « Automatically quantified diffuse excessive high signal intensity on MRI predicts cognitive development in preterm infants », *Pediatr. Neurol.*, vol. 49, n° 6, p. 424-430, déc. 2013, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.026.
- [33] D. Walker, *Prenatal and Postnatal Determinants of Development*, vol. 109. 2016. doi: 10.1007/978-1-4939-3014-2.
- [34] S. R. Hintz *et al.*, « Neuroimaging and neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants », *Pediatrics*, vol. 135, n° 1, p. e32-42, janv. 2015, doi: 10.1542/peds.2014-0898.

- [35] H. Kidokoro, J. J. Neil, et T. E. Inder, « New MR imaging assessment tool to define brain abnormalities in very preterm infants at term », *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 34, n° 11, p. 2208-2214, 2013, doi: 10.3174/ajnr.A3521.
- [36] M. Bouyssi-Kobar *et al.*, « Third Trimester Brain Growth in Preterm Infants Compared With In Utero Healthy Fetuses », *Pediatrics*, vol. 138, n° 5, p. e20161640, nov. 2016, doi: 10.1542/peds.2016-1640.
- [37] S. R. Kesler *et al.*, « Increased temporal lobe gyrification in preterm children », *Neuropsychologia*, vol. 44, n° 3, p. 445-453, 2006, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.05.015.
- [38] A. J. Spittle *et al.*, « Neonatal white matter abnormality predicts childhood motor impairment in very preterm children », *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 53, n° 11, p. 1000-1006, 2011, doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04095.x.
- [39] L. J. Woodward, C. A. C. Clark, V. E. Pritchard, P. J. Anderson, et T. E. Inder, « Neonatal White Matter Abnormalities Predict Global Executive Function Impairment in Children Born Very Preterm », *Dev. Neuropsychol.*, vol. 36, n° 1, p. 22-41, janv. 2011, doi: 10.1080/87565641.2011.540530.
- [40] J. W. Gotardo, N. de F. V. Volkmer, G. P. Stangler, A. D. Dornelles, B. B. de A. Bohrer, et C. G. Carvalho, « Impact of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: A systematic review and meta-analysis », *PloS One*, vol. 14, n° 10, p. e0223427, 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0223427.
- [41] R. Banihani, J. Seesahai, E. Asztalos, et P. Terrien Church, « Neuroimaging at Term Equivalent Age: Is There Value for the Preterm Infant? A Narrative Summary », *Children*, vol. 8, n° 3, p. 227, mars 2021, doi: 10.3390/children8030227.
- [42] L. J. Woodward, C. A. C. Clark, S. Bora, et T. E. Inder, « Neonatal white matter abnormalities an important predictor of neurocognitive outcome for very preterm children », *PloS One*, vol. 7, n° 12, p. e51879, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0051879.
- [43] L. Gui, S. Loukas, F. Lazeyras, P. S. Hüppi, D. E. Meskaldji, et C. Borradori Tolsa, « Longitudinal study of neonatal brain tissue volumes in preterm infants and their ability to predict neurodevelopmental outcome », *NeuroImage*, vol. 185, p. 728-741, janv. 2019, doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.06.034.
- [44] P. Moeskops *et al.*, « Prediction of cognitive and motor outcome of preterm infants based on automatic quantitative descriptors from neonatal MR brain images », *Sci. Rep.*, vol. 7, n° 1, p. 2163, mai 2017, doi: 10.1038/s41598-017-02307-w.
- [45] N. A. Parikh, « Advanced neuroimaging and its role in predicting neurodevelopmental outcomes in very preterm infants », *Semin. Perinatol.*, vol. 40, n° 8, p. 530-541, déc. 2016, doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.005.

- [46] V. Pierrat *et al.*, « Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study », *The BMJ*, vol. 373, p. n741, avr. 2021, doi: 10.1136/bmj.n741.
- [47] H. Peyre, A. Baghdadli, F. Ramus, C. Galéra, M. Delobel-Ayoub, et A. Revet, « Prévalence des troubles du neurodéveloppement ».
- [48] S. L. Miller, P. S. Huppi, et C. Mallard, « The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome », *J. Physiol.*, vol. 594, n° 4, p. 807-823, févr. 2016, doi: 10.1113/JP271402.
- [49] « http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2013_FINAL_RPC_rciu.pdf ». Consulté le: 3 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2013_FINAL_RPC_rciu.pdf
- [50] Y. Leitner *et al.*, « Neurodevelopmental Outcome of Children With Intrauterine Growth Retardation: A Longitudinal, 10-Year Prospective Study », *J. Child Neurol.*, vol. 22, n° 5, p. 580-587, mai 2007, doi: 10.1177/0883073807302605.
- [51] I. Guellec *et al.*, « Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction », *Pediatrics*, vol. 127, n° 4, p. e883-891, avr. 2011, doi: 10.1542/peds.2010-2442.
- [52] A. A. Baschat, « Neurodevelopment after Fetal Growth Restriction », *Fetal Diagn. Ther.*, vol. 36, n° 2, p. 136-142, juill. 2013, doi: 10.1159/000353631.
- [53] C. B. Tolsa *et al.*, « Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction », *Pediatr. Res.*, vol. 56, n° 1, p. 132-138, juill. 2004, doi: 10.1203/01.PDR.0000128983.54614.7E.
- [54] J. Dubois *et al.*, « Mapping the early cortical folding process in the preterm newborn brain », *Cereb. Cortex N. Y. N 1991*, vol. 18, n° 6, p. 1444-1454, juin 2008, doi: 10.1093/cercor/bhm180.
- [55] E. Fischi-Gómez *et al.*, « Structural Brain Connectivity in School-Age Preterm Infants Provides Evidence for Impaired Networks Relevant for Higher Order Cognitive Skills and Social Cognition », *Cereb. Cortex N. Y. N 1991*, vol. 25, n° 9, p. 2793-2805, sept. 2015, doi: 10.1093/cercor/bhu073.
- [56] C. Fontana *et al.*, « To be born twin: effects on long-term neurodevelopment of very preterm infants-a cohort study », *Front. Pediatr.*, vol. 11, p. 1217650, 2023, doi: 10.3389/fped.2023.1217650.
- [57] J. You, B. H. Shamsi, M. Hao, C.-H. Cao, et W.-Y. Yang, « A study on the neurodevelopment outcomes of late preterm infants », *BMC Neurol.*, vol. 19, p. 108, mai 2019, doi: 10.1186/s12883-019-1336-0.
- [58] C. Squarza *et al.*, « Neurodevelopmental Outcome and Adaptive Behavior in Preterm Multiples and Singletons at 1 and 2 Years of Corrected Age », *Front.*

- [59] A. G. Van Wassenaer-Leemhuis, N. Marlow, C. Lees, H. Wolf, et TRUFFLE investigators, « The association of neonatal morbidity with long-term neurological outcome in infants who were growth restricted and preterm at birth: secondary analyses from TRUFFLE (Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe) », *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 124, n° 7, p. 1072-1078, juin 2017, doi: 10.1111/1471-0528.14511.
- [60] B. Skiöld, G. Alexandrou, N. Padilla, M. Blennow, B. Vollmer, et U. Ådén, « Sex Differences in Outcome and Associations with Neonatal Brain Morphology in Extremely Preterm Children », *J. Pediatr.*, vol. 164, n° 5, p. 1012-1018, mai 2014, doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.051.
- [61] S. J. Lehtola *et al.*, « Associations of age and sex with brain volumes and asymmetry in 2–5-week-old infants », *Brain Struct. Funct.*, vol. 224, n° 1, p. 501-513, 2019, doi: 10.1007/s00429-018-1787-x.
- [62] B. Alexander *et al.*, « Changes in neonatal regional brain volume associated with preterm birth and perinatal factors », *NeuroImage*, vol. 185, p. 654-663, janv. 2019, doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.07.021.
- [63] J. P. Boardman et S. J. Counsell, « Invited Review: Factors associated with atypical brain development in preterm infants: insights from magnetic resonance imaging », *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, vol. 46, n° 5, p. 413-421, août 2020, doi: 10.1111/nan.12589.
- [64] N. Grizenko *et al.*, « Maternal Stress during Pregnancy, ADHD Symptomatology in Children and Genotype: Gene-Environment Interaction », *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry J. Acad. Can. Psychiatr. Infant Adolesc.*, vol. 21, n° 1, p. 9-15, févr. 2012.
- [65] A. Rifkin-Graboi *et al.*, « Antenatal maternal anxiety predicts variations in neural structures implicated in anxiety disorders in newborns », *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, vol. 54, n° 4, p. 313-321.e2, avr. 2015, doi: 10.1016/j.jaac.2015.01.013.
- [66] S. K. Podrebarac *et al.*, « Antenatal exposure to antidepressants is associated with altered brain development in very preterm-born neonates », *Neuroscience*, vol. 342, p. 252-262, févr. 2017, doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.11.025.
- [67] R. Nosaka *et al.*, « Intrauterine exposure to chorioamnionitis and neuroanatomical alterations at term-equivalent age in preterm infants », *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 309, n° 5, p. 1909-1918, mai 2024, doi: 10.1007/s00404-023-07064-y.
- [68] M. Ylijoki *et al.*, « Chorioamnionitis and Five-Year Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants », *Neonatology*, vol. 110, n° 4, p. 286-295, 2016, doi: 10.1159/000446236.

- [69] T. A. Katz *et al.*, « Risk Factors for Neurodevelopmental Impairment at 2- and 5-Years Corrected Age in Preterm Infants with Established Bronchopulmonary Dysplasia », *Neonatology*, vol. 121, n° 1, p. 125-132, janv. 2024, doi: 10.1159/000533653.
- [70] D. K. Thompson *et al.*, « Perinatal risk factors altering regional brain structure in the preterm infant », *Brain J. Neurol.*, vol. 130, n° Pt 3, p. 667-677, mars 2007, doi: 10.1093/brain/awl277.
- [71] G. Ball *et al.*, « An optimised tract-based spatial statistics protocol for neonates: applications to prematurity and chronic lung disease », *NeuroImage*, vol. 53, n° 1, p. 94-102, oct. 2010, doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.05.055.
- [72] M. Turner, « RON PORTMAN, INC CO-DIRECTOR (NOVARTIS) & MICHAEL CAPLAN (UNIVERSITY OF CHICAGO), CO-CHAIRS », *Stanf. Univ.*
- [73] A. Matei, L. Montalva, A. Goodbaum, G. Lauriti, et A. Zani, « Neurodevelopmental impairment in necrotising enterocolitis survivors: systematic review and meta-analysis », *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 105, n° 4, p. 432-439, juill. 2020, doi: 10.1136/archdischild-2019-317830.
- [74] D. K. Shah *et al.*, « Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term », *J. Pediatr.*, vol. 153, n° 2, p. 170-175, 175.e1, août 2008, doi: 10.1016/j.jpeds.2008.02.033.
- [75] P. M. Garg *et al.*, « Brain injury in preterm infants with surgical necrotizing enterocolitis: clinical and bowel pathological correlates », *Pediatr. Res.*, vol. 91, n° 5, p. 1182-1195, avr. 2022, doi: 10.1038/s41390-021-01614-3.
- [76] C. Coviello *et al.*, « Effects of early nutrition and growth on brain volumes, white matter microstructure, and neurodevelopmental outcome in preterm newborns », *Pediatr. Res.*, vol. 83, n° 1-1, p. 102-110, janv. 2018, doi: 10.1038/pr.2017.227.
- [77] L. Beauport *et al.*, « Impact of Early Nutritional Intake on Preterm Brain: A Magnetic Resonance Imaging Study », *J. Pediatr.*, vol. 181, p. 29-36.e1, févr. 2017, doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.073.
- [78] M. C. De Nardo, C. D. Mario, G. Laccetta, G. Boscarino, et G. Terrin, « Enteral and parenteral energy intake and neurodevelopment in preterm infants: A systematic review », *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif*, vol. 97, p. 111572, mai 2022, doi: 10.1016/j.nut.2021.111572.
- [79] L. J. Schlapbach *et al.*, « Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants », *Pediatrics*, vol. 128, n° 2, p. e348-357, août 2011, doi: 10.1542/peds.2010-3338.
- [80] Ş. Kurul *et al.*, « Inflammation, sepsis severity and neurodevelopmental outcomes of late-onset sepsis in preterm neonates », *Pediatr. Res.*, vol. 94, n° 6, p. 2026-2032, déc. 2023, doi: 10.1038/s41390-023-02742-8.

- [81] J. Schneider *et al.*, « Procedural pain and oral glucose in preterm neonates: brain development and sex-specific effects », *PAIN*, vol. 159, n° 3, p. 515, mars 2018, doi: 10.1097/j.pain.0000000000001123.
- [82] E. G. Duerden *et al.*, « Early Procedural Pain Is Associated with Regionally-Specific Alterations in Thalamic Development in Preterm Neonates », *J. Neurosci.*, vol. 38, n° 4, p. 878-886, janv. 2018, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0867-17.2017.
- [83] E. G. Duerden *et al.*, « Midazolam dose correlates with abnormal hippocampal growth and neurodevelopmental outcome in preterm infants », *Ann. Neurol.*, vol. 79, n° 4, p. 548-559, 2016, doi: 10.1002/ana.24601.
- [84] M. Ebner *et al.*, « An automated framework for localization, segmentation and super-resolution reconstruction of fetal brain MRI », *NeuroImage*, vol. 206, p. 116324, févr. 2020, doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116324.
- [85] A. D. Edwards *et al.*, « The Developing Human Connectome Project Neonatal Data Release », *Front. Neurosci.*, vol. 16, p. 886772, mai 2022, doi: 10.3389/fnins.2022.886772.
- [86] L. Wang, Z. Wu, L. Chen, Y. Sun, W. Lin, et G. Li, « iBEAT V2.0: a multisite-applicable, deep learning-based pipeline for infant cerebral cortical surface reconstruction », *Nat. Protoc.*, vol. 18, n° 5, p. 1488-1509, mai 2023, doi: 10.1038/s41596-023-00806-x.
- [87] J. Bozek *et al.*, « Construction of a neonatal cortical surface atlas using Multimodal Surface Matching in the Developing Human Connectome Project », *NeuroImage*, vol. 179, p. 11-29, oct. 2018, doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.06.018.
- [88] A. Makropoulos *et al.*, « The Developing Human Connectome Project: a Minimal Processing Pipeline for Neonatal Cortical Surface Reconstruction », *NeuroImage*, vol. 173, p. 88-112, juin 2018, doi: 10.1101/125526.
- [89] S. Martini *et al.*, « Neurodevelopmental Correlates of Brain Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Extremely Low-birth-weight Infants », *J. Pediatr.*, vol. 262, nov. 2023, doi: 10.1016/j.jpeds.2023.113646.
- [90] T. Abiramalatha, U. Devi, S. Nagaraj, G. M. Ramya, S. Tangirala, et A. Chandrasekaran, « Determination of Predictors of Brain Injury in Very Preterm Infants – A Retrospective Cohort Study », *Neurol. India*, vol. 70, n° 4, p. 1610, août 2022, doi: 10.4103/0028-3886.355129.
- [91] M. J. Brouwer *et al.*, « Preterm brain injury on term-equivalent age MRI in relation to perinatal factors and neurodevelopmental outcome at two years », *PLoS ONE*, vol. 12, n° 5, p. e0177128, mai 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0177128.

- [92] L. Jansen *et al.*, « Associations between Neonatal Magnetic Resonance Imaging and Short- and Long-Term Neurodevelopmental Outcomes in a Longitudinal Cohort of Very Preterm Children », *J. Pediatr.*, vol. 234, p. 46-53.e2, juill. 2021, doi: 10.1016/j.jpeds.2021.02.005.
- [93] S. K. Barton *et al.*, « Unraveling the Links Between the Initiation of Ventilation and Brain Injury in Preterm Infants », *Front. Pediatr.*, vol. 3, p. 97, 2015, doi: 10.3389/fped.2015.00097.
- [94] H. Kidokoro, P. J. Anderson, L. W. Doyle, L. J. Woodward, J. J. Neil, et T. E. Inder, « Brain injury and altered brain growth in preterm infants: predictors and prognosis », *Pediatrics*, vol. 134, n° 2, p. e444-453, août 2014, doi: 10.1542/peds.2013-2336.
- [95] I. Lee *et al.*, « The impact of prenatal and neonatal infection on neurodevelopmental outcomes in very preterm infants », *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.*, vol. 34, n° 10, p. 741-747, oct. 2014, doi: 10.1038/jp.2014.79.
- [96] U. Balakrishnan, P. Amboiram, B. Ninan, A. Chandrasekar, et R. Rangasami, « Correlation among Magnetic Resonance Imaging Parameters of Brain in Preterm Neonates at Term Equivalent Age », *Indian J. Pediatr.*, vol. 84, n° 1, p. 13-19, janv. 2017, doi: 10.1007/s12098-016-2215-y.
- [97] L. Bedetti *et al.*, « Neurodevelopmental Outcome after Culture-Proven or So-Called Culture-Negative Sepsis in Preterm Infants », *J. Clin. Med.*, vol. 13, n° 4, p. 1140, févr. 2024, doi: 10.3390/jcm13041140.
- [98] B. Vollmer, S. Roth, J. Baudin, A. L. Stewart, B. G. R. Neville, et J. S. Wyatt, « Predictors of long-term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound », *Pediatrics*, vol. 112, n° 5, p. 1108-1114, nov. 2003, doi: 10.1542/peds.112.5.1108.
- [99] V. Pierrat *et al.*, « Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study », *BMJ*, vol. 358, p. j3448, août 2017, doi: 10.1136/bmj.j3448.
- [100] S. Arulkumaran *et al.*, « MRI Findings at Term-Corrected Age and Neurodevelopmental Outcomes in a Large Cohort of Very Preterm Infants », *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 41, n° 8, p. 1509-1516, août 2020, doi: 10.3174/ajnr.A6666.
- [101] K. J. Kersbergen *et al.*, « Relation between clinical risk factors, early cortical changes, and neurodevelopmental outcome in preterm infants », *NeuroImage*, vol. 142, p. 301-310, nov. 2016, doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.07.010.
- [102] A. Takeuchi *et al.*, « Neurodevelopment in full-term small for gestational age infants: A nationwide Japanese population-based study », *Brain Dev.*, vol. 38, n° 6, p. 529-537, juin 2016, doi: 10.1016/j.braindev.2015.12.013.

- [103] J. Romberg *et al.*, « MRI-based brain volumes of preterm infants at term: a systematic review and meta-analysis », *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.*, vol. 107, n° 5, p. 520-526, sept. 2022, doi: 10.1136/archdischild-2021-322846.
- [104] M. Grotheer *et al.*, « Human white matter myelination rate slows down at birth ». 2 mars 2023. doi: 10.1101/2023.03.02.530800.
- [105] R. C. Knickmeyer *et al.*, « A Structural MRI Study of Human Brain Development from Birth to 2 Years », *J. Neurosci.*, vol. 28, n° 47, p. 12176-12182, nov. 2008, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3479-08.2008.
- [106] J. H. Gilmore, R. K. Santelli, et W. Gao, « Imaging structural and functional brain development in early childhood », *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 19, n° 3, p. 123-137, févr. 2018, doi: 10.1038/nrn.2018.1.
- [107] L. Matthews *et al.*, « Longitudinal preterm cerebellar volume: perinatal and neurodevelopmental outcome associations », *Cerebellum Lond. Engl.*, vol. 17, n° 5, p. 610-627, oct. 2018, doi: 10.1007/s12311-018-0946-1.
- [108] G. B. Northam, F. Liégeois, W. K. Chong, J. S. Wyatt, et T. Baldeweg, « Total brain white matter is a major determinant of IQ in adolescents born preterm », *Ann. Neurol.*, vol. 69, n° 4, p. 702-711, avr. 2011, doi: 10.1002/ana.22263.
- [109] J. Parker *et al.*, « Cerebellar growth and behavioural & neuropsychological outcome in preterm adolescents », *Brain J. Neurol.*, vol. 131, n° Pt 5, p. 1344-1351, mai 2008, doi: 10.1093/brain/awn062.
- [110] T. E. Inder, S. K. Warfield, H. Wang, P. S. Hüppi, et J. J. Volpe, « Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants », *Pediatrics*, vol. 115, n° 2, p. 286-294, févr. 2005, doi: 10.1542/peds.2004-0326.
- [111] J.-M. Lee *et al.*, « Bronchopulmonary Dysplasia Is Associated with Altered Brain Volumes and White Matter Microstructure in Preterm Infants », *Neonatology*, vol. 116, n° 2, p. 163-170, 2019, doi: 10.1159/000499487.
- [112] T. Shimotsuma *et al.*, « Severe Bronchopulmonary Dysplasia Adversely Affects Brain Growth in Preterm Infants », *Neonatology*, p. 1-9, avr. 2024, doi: 10.1159/000538527.
- [113] N. A. Parikh, R. E. Lasky, K. A. Kennedy, G. McDavid, et J. E. Tyson, « Perinatal Factors and Regional Brain Volume Abnormalities at Term in a Cohort of Extremely Low Birth Weight Infants », *PLoS ONE*, vol. 8, n° 5, p. e62804, mai 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0062804.
- [114] C. Erdei, K. A. Bell, A. A. Garvey, C. Blaschke, M. B. Belfort, et T. E. Inder, « Novel metrics to characterize temporal lobe of very preterm infants on term-equivalent brain MRI », *Pediatr. Res.*, vol. 94, n° 3, p. 979-986, sept. 2023, doi: 10.1038/s41390-023-02567-5.
- [115] K. Keunen, R. M. van Elburg, F. van Bel, et M. J. N. L. Benders, « Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following

preterm birth », *Pediatr. Res.*, vol. 77, n° 1-2, p. 148-155, janv. 2015, doi: 10.1038/pr.2014.171.

- [116] M. Tan, L. Abernethy, et R. Cooke, « Improving head growth in preterm infants--a randomised controlled trial II: MRI and developmental outcomes in the first year », *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 93, n° 5, p. F342-346, sept. 2008, doi: 10.1136/adc.2007.124255.
- [117] S. Costa *et al.*, « Effects of a Multicomponent Lipid Emulsion on Brain Volumes in Extremely Low Birth Weight Infants », *Am. J. Perinatol.*, vol. 41, n° S 01, p. e1813-e1819, mai 2024, doi: 10.1055/a-2077-2551.
- [118] J. H. Cha *et al.*, « Altered microstructure of the splenium of corpus callosum is associated with neurodevelopmental impairment in preterm infants with necrotizing enterocolitis », *Ital. J. Pediatr.*, vol. 48, p. 6, janv. 2022, doi: 10.1186/s13052-021-01197-z.
- [119] M. Hickey, M. Georgieff, et S. Ramel, « Neurodevelopmental outcomes following necrotizing enterocolitis », *Semin. Fetal. Neonatal Med.*, vol. 23, n° 6, p. 426-432, déc. 2018, doi: 10.1016/j.siny.2018.08.005.
- [120] J. P. Boardman *et al.*, « Early growth in brain volume is preserved in the majority of preterm infants », *Ann. Neurol.*, vol. 62, n° 2, p. 185-192, août 2007, doi: 10.1002/ana.21171.
- [121] K. Keunen, K. J. Kersbergen, F. Groenendaal, I. Isgum, L. S. de Vries, et M. J. N. L. Benders, « Brain tissue volumes in preterm infants: prematurity, perinatal risk factors and neurodevelopmental outcome: a systematic review », *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.*, vol. 25 Suppl 1, p. 89-100, avr. 2012, doi: 10.3109/14767058.2012.664343.
- [122] N. Padilla, G. Alexandrou, M. Blennow, H. Lagercrantz, et U. Ådén, « Brain Growth Gains and Losses in Extremely Preterm Infants at Term », *Cereb. Cortex N. Y. N 1991*, vol. 25, n° 7, p. 1897-1905, juill. 2015, doi: 10.1093/cercor/bht431.
- [123] D. K. Thompson *et al.*, « Characterisation of brain volume and microstructure at term-equivalent age in infants born across the gestational age spectrum », *NeuroImage Clin.*, vol. 21, p. 101630, déc. 2018, doi: 10.1016/j.nicl.2018.101630.
- [124] R. C. Knickmeyer *et al.*, « Impact of Demographic and Obstetric Factors on Infant Brain Volumes: A Population Neuroscience Study », *Cereb. Cortex N. Y. NY*, vol. 27, n° 12, p. 5616-5625, déc. 2017, doi: 10.1093/cercor/bhw331.
- [125] S. Groeschel, B. Vollmer, M. D. King, et A. Connelly, « Developmental changes in cerebral grey and white matter volume from infancy to adulthood », *Int. J. Dev. Neurosci. Off. J. Int. Soc. Dev. Neurosci.*, vol. 28, n° 6, p. 481-489, oct. 2010, doi: 10.1016/j.ijdevneu.2010.06.004.

- [126] J. Dubois *et al.*, « Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development », *Brain J. Neurol.*, vol. 131, n° Pt 8, p. 2028-2041, août 2008, doi: 10.1093/brain/awn137.
- [127] V. Xydis, A. Drougia, V. Giapros, M. Argyropoulou, et S. Andronikou, « Brain growth in preterm infants is affected by the degree of growth restriction at birth », *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.*, vol. 26, n° 7, p. 673-679, mai 2013, doi: 10.3109/14767058.2012.746300.
- [128] H. M. A. D. Bie *et al.*, « Global and Regional Differences in Brain Anatomy of Young Children Born Small for Gestational Age », *PLOS ONE*, vol. 6, n° 9, p. e24116, sept. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0024116.
- [129] M. Martinussen *et al.*, « Segmental brain volumes and cognitive and perceptual correlates in 15-year-old adolescents with low birth weight », *J. Pediatr.*, vol. 155, n° 6, p. 848-853.e1, déc. 2009, doi: 10.1016/j.jpeds.2009.06.015.
- [130] M.-V. Dumuids-Vernet *et al.*, « Stimulating the motor development of very premature infants: effects of early crawling training on a mini-skateboard », *Front. Pediatr.*, vol. 11, p. 1198016, 2023, doi: 10.3389/fped.2023.1198016.

Table des figures

Figure 1 - Préparation avant installation IRM : emmaillotage et protections auditives	34
Figure 2 - Protocole IRM standard	36
Figure 3 - Exemple d'anomalies de la substance blanche	37
Figure 4 - Exemples d'anomalies de la substance grise	38
Figure 5 - Lésions hémorragiques	39
Figure 6 - Exemple de segmentation obtenue avec iBEAT-DrawEM	42
Figure 7 - Exemple de corrections de segmentations aberrantes	43
Figure 8 - Histogrammes de répartition des scores de Kidokoro total, substance blanche, substance grise sus-tentorielle et cervelet au sein de la population étudiée	48
Figure 9 - Box-Plot représentant les volumétries cérébrales (en cm ³) selon le compartiment	50
Figure 10 - Représentation selon un modèle de régression logistique (estimations ponctuelles des Odds-Ratio avec leur intervalle de confiance à 95 %) des relations significatives entre les facteurs de risque cliniques et la sévérité des anomalies selon le score de Kidokoro Total, le score substance grise sus-tentorielle, le score substance blanche, le score cervelet	52
Figure 11 - Représentation graphique de la relation entre le volume encéphalique total, le volume de substance grise (SG) sus-tentorielle, le volume de substance blanche (SB), le volume cérébelleux avec la sévérité du score de Kidokoro	

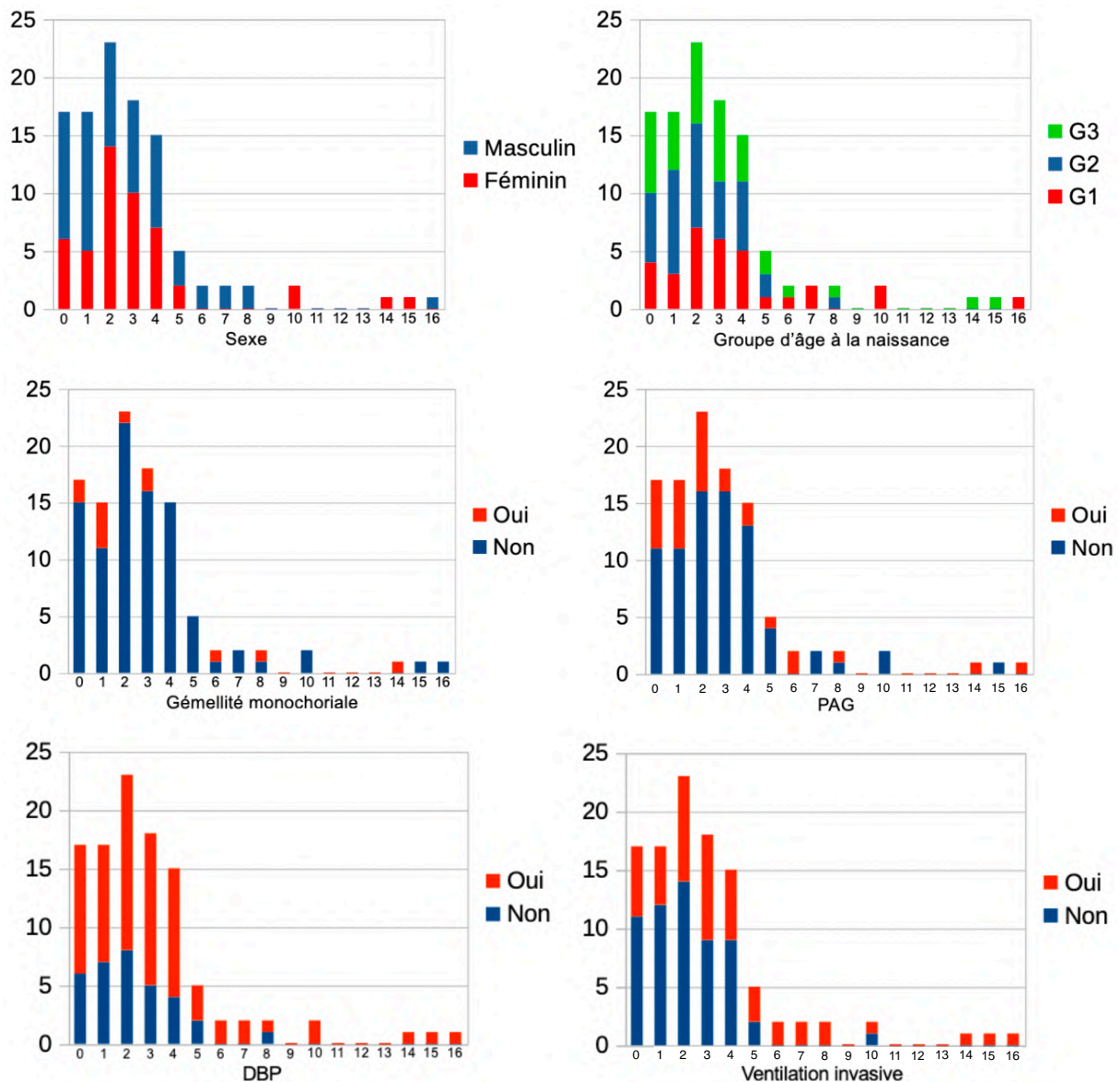
correspondant et les 9 facteurs cliniques étudiés, en tenant compte de l'âge à l'IRM	54
Figure 12 - Représentation graphique de la relation linéaire entre le volume encéphalique (en cm ³) et la sévérité du Kidokoro total, l'âge à la naissance, les facteurs « PAG » et « ventilation invasive > 1j » selon l'âge à l'IRM (en SA)	57
Figure 13 - Représentation graphique de la relation linéaire entre le volume de substance grise sus-tentorielle (en cm ³) et l'âge à la naissance, les facteurs « gémellité monochoriale », « PAG » et « ventilation invasive > 1j » selon l'âge à l'IRM (en SA)	58
Figure 14 - Représentation graphique de la relation linéaire entre le volume de substance blanche (en cm ³) et la sévérité du score « substance blanche », l'âge à la naissance, le sexe, et les facteurs « PAG » et « ventilation invasive > 1j » selon l'âge à l'IRM (en SA)	59
Figure 15 - Représentation graphique de la relation linéaire entre le volume cérébelleux (en cm ³) et la sévérité du score « cervelet », ainsi que le facteur « ventilation invasive > 1j » selon l'âge à l'IRM (en SA)	60

Table des tableaux

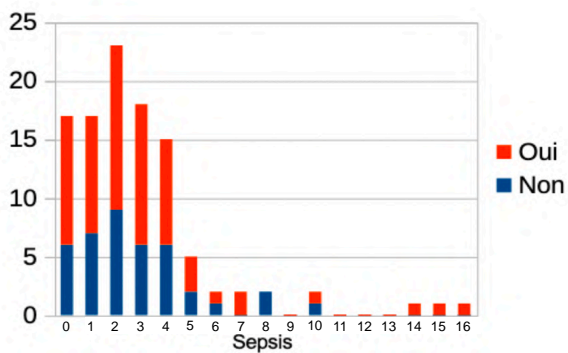
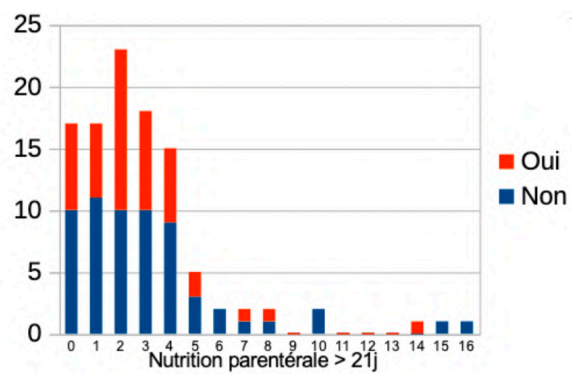
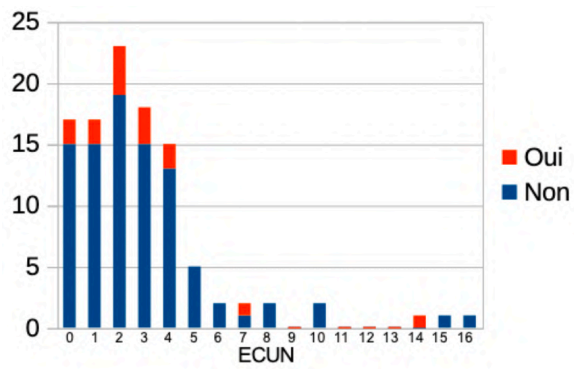
Tableau 1 - Descriptif de la population pour les 9 facteurs cliniques et l'âge corrigé à l'IRM	47
Tableau 2 - Descriptif du score de Kidokoro et des lésions de prématurité	49
Tableau 3 - Volumétries, statistique descriptive	50
Tableau 4 - Tableau synthétique : associations entre la sévérité du score de Kidokoro et les facteurs cliniques périnataux selon un modèle de régression logistique	53
Tableau 5 - Tableau synthétique : associations entre les volumes, la sévérité du score de Kidokoro et les facteurs cliniques périnataux, selon un modèle de régression linéaire	56

Annexes

INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES : STATISTIQUES



Annexe 1 : Représentation graphique du score de Kidokoro total selon les 9 facteurs cliniques étudiés.



Annexe 1 : Suite

	p-values			
Kidokoro	Total	Substance grise sus-tentorielle	Substance blanche	Cervelet
Sexe	0.1194	0.6553	0.7259	0.3093
Age de naissance	0.6914	315	0.2612	352
Gémellité monochoriale	0.3271	0.7169	0.2361	0.7656
PAG	0.7849	0.09358	0.6473	0.8559
DBP	0.5155	0.3271	319	0.8788
Ventilation invasive > 1j	0.06756	0.04067	0.2529	0.06493
ECUN	0.6507	0.5082	141	0.09554
Nutrition parentérale ≥ 21j	0.8851	0.9159	0.2513	0.8151
Sepsis	0.2419	0.4127	242	0.7019

Annexe 2 : Résultats des tests non-paramétriques du Khi-2 entre la sévérité du score de Kidokoro et les facteurs cliniques étudiés, avec les p-values correspondantes. A noter : du fait de la réalisation de multiples tests statistiques, le taux de significativité a été adapté à l'augmentation du risque alpha selon la correction de Bonferonni, soit un taux de 0,006 (9 tests par score). Aucune association n'apparaît alors comme significative.

INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES : METHODES

Caractéristiques	Présence	Type	Localisation	Présence	Hémisphère	Score	
Anomalies de signal T1		Linéaire / ponctiforme	Frontal	Oui / Non	D / G / D et G	X	0 : Normal 1 : Ponctiforme focal 2 : Ponctiforme extensif 3 : Linéaire
	Si ponctiforme	Focal / extensif	Pariéto-occipital	Oui / Non	D / G / D et G		
Myélinisation T1	Oui / Non		PLIC	Oui / Non	D / G / D et G	X	0 : PLIC + CSO 1 : seulement PLIC 2 : PAS de PLIC
			centrum semiovale CSO (> cortex central)	Oui / Non	D / G / D et G		
Kystes	Oui / Non	Focal / extensif	Frontal	Oui / Non	D / G / D et G	X	0 : Pas de kystes 1 : Focal unilatéral 2 : Focal bilatéral 3 : Extensif unilatéral 4 : Extensif bilatéral
			Pariéto-occipital	Oui / Non	D / G / D et G		
DEHSI (hyperintensité T2)	Oui / Non		Coiffe et autre plage	Oui / Non	D / G / D et G		
			Diffus et disparition coiffe	Oui / Non	D / G / D et G		
BIP (mm) (coro T2)	...					X	0 : BIP > 77mm 1 : BIP]72 ; 77] mm 2 : BIP]67 ; 72] mm 3 : BIP <= 67mm
Corps calleux (mm) (sag T1) (T2)							
	Genou	...					0 : Genou ET Corps >=1.3 mm ET Splenium >=2 mm
	Corps	...				X	1 : Genou OU Corps < 1.3 mm OU Splenium < 2 mm
	Splenium	...					2 : Genou ET Corps <1.3 mm ET Splenium <2 mm
Ventricules latéraux (mm) (coro T2)							
	Droit	...				X	0 : <=7.5 mm 1 : un côté entre]7.5 ; 10[mm 2 : deux côtés entre] 7.5 ; 10[mm OU un côté >= 10 mm 3 : deux côtés >= 10 mm
	Gauche	...					
	Parois irrégulières	Oui / Non		Si oui	Oui / Non		
					SCORE TOTAL SB	NA	Normal (0-2), Mild (3-4), Moderate (5-6), Severe (≥ 7)

Caractéristiques	Présence	Type	Présence	Hémisphère	Score	
Cortex						<ul style="list-style-type: none"> 0 : Normal 1 : Focal unilatéral 2 : Focal bilatéral 3 : Extensif unilatéral 4 : Extensif bilatéral
Anomalies de signal T1 ou T2	Oui / Non	Focal / extensif	Si oui	D / G / D et G	X	
Retard de gyration (T2)	Oui / Non	≤ 2 / 2-4 / ≥ 4 semaines			X	<ul style="list-style-type: none"> 0 : ≤ 2 semaines 1 :]2 ; 4[semaines 2 : ≥ 4 semaines
Dilatation des espaces péri-cérébraux						
Distance inter-hémisphérique (mm) (Coro T2)	...				X	<ul style="list-style-type: none"> 0 : < 4 mm (normale) 1 :]4 ; 5[mm 2 :]5 ; 6[mm 3 : ≥ 6 mm
Noyaux gris centraux						<ul style="list-style-type: none"> 0 : Normal 1 : Focal unilatéral 2 : Focal bilatéral 3 : Extensif unilatéral 4 : Extensif bilatéral
Anomalies de signal T1	Oui / Non		Si oui	D / G / D et G	X	
Mesures (T1 ou T2)						
Diamètre bithalamique (mm)	...					<ul style="list-style-type: none"> 0 : surface ≥ 9.5 cm² 1 : surface]8.5 ; 9.5[cm² 2 : surface]7.5 ; 8.5[cm² 3 : surface ≤ 7.5 cm²
Surface (cm2)	...				X	
Cervelet						<ul style="list-style-type: none"> 0 : Normal 1 : Focal unilatéral 2 : Focal bilatéral 3 : Extensif unilatéral 4 : Extensif bilatéral
Anomalies de signal T1 ou T2	Oui / Non		Si oui	D / G / D et G	X	
Biométrie (T1 ou T2)						
DTC (mm)	...				X	<ul style="list-style-type: none"> 0 : DTC ≥ 50mm 1 : DTC]47 ; 50[mm 2 : DTC]44 ; 47[mm 3 : DTC < 44 mm
DAPV (mm)	...					
HV (mm)	...					
				SCORE TOTAL SG	X	<ul style="list-style-type: none"> Normal (0), Mild (1), Moderate (2), Severe (≥ 3)

Caractéristiques	Présence	Type	Localisation	Présence	Hémisphère
Hémorragies		HSE / HIV 2/ HIV 3 / HIV 4 (intraparenchymateux) Si HIV grade 4	Frontal Pariéto-occipital	Oui / Non Oui / Non	D / G / D et G D / G / D et G
			Mesure (mm) (plus grand diamètre)	Droit Gauche
Autres hémorragies					
		Extra durale			D / G / D et G
		Sous durale			D / G / D et G
		Sous piaie	Frontal	Oui / Non	D / G / D et G
			Pariéto-occipital	Oui / Non	D / G / D et G
			Temporale	Oui / Non	D / G / D et G
Autres lésions					
		Kystes sous-épendymaires		Oui / Non	
		Kystes paraventriculaires		Oui / Non	
		Autre lésion		Oui / Non	

	Substance Blanche	Substance Grise	Global	
	X	X		
	X	X		
	X	X		
	X	X		
	X	X		
	X	X		
	X	X		
	X	X		
	X	X		
	X	X		
Total	X	X	X	Normal (0-3), Mild (4-7), Moderate (8-11), Severe (≥ 12)

Annexe 3 : Grille IRM détaillée utilisée pour le calcul du score de Kidokoro

Page 1 : Score de Kidokoro « Substance blanche » : sont prises en compte :

- Les anomalies de signal T1, leur morphologie (linéaire ou ponctiforme, focal ou extensif) et leur localisation : Droite D, Gauche G ou bilatéral D et G,
- Le degré de myélinisation : à l'âge équivalent du terme, les bras postérieurs des capsules internes (PLIC) et les centres semi-ovales sont supposés être myélinisés, en hypersignal T1 de chaque côté,
- La présence de lésions kystiques, leur morphologie (focal ou extensif) et leur localisation,
- La présence d'hypersignaux T2 de la substance blanche ou « DEHSI » : on différencie les DEHSI limités aux coiffes périventriculaires et les DEHSI diffus effaçant les coiffes,
- Le diamètre transverse bipariétal « BIP » estimé sur une coupe passant par les foramen de Monro en séquence coronale pondérée T2 (cf annexe 4A),
- L'épaisseur du corps calleux (genou, corps et splénium) mesurées sur une coupe sagittale en séquence 3D pondérée T1 (cf annexe 4B),
- Les dimensions des ventricules latéraux (leur largeur) estimées sur une coupe passant par les carrefours ventriculaires en séquence coronale pondérée T2 (cf annexe 4C), et la présence d'irrégularités pariétales traduisant une leucomalacie.

Page 2 : Score de Kidokoro « Substance grise » : sont prises en compte :

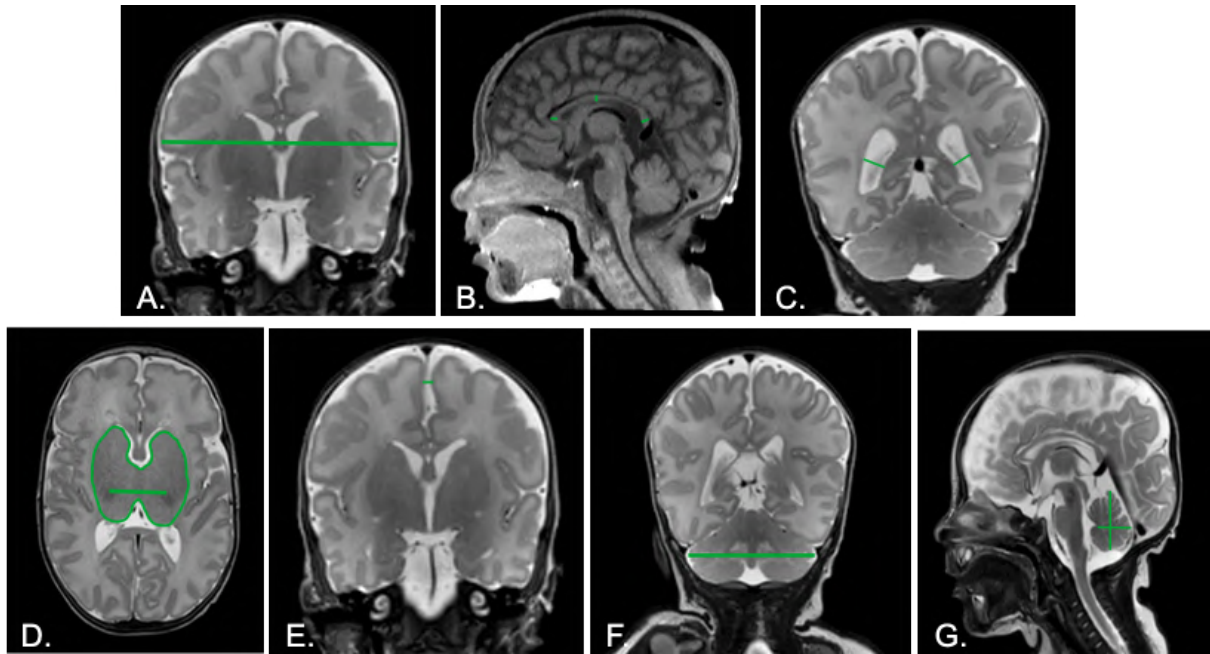
- Les anomalies de signal corticales en séquence pondérée T1 ou T2, leur morphologie et leur localisation
- Un éventuel retard de giration de plus de 2, entre 2 et 4, ou plus de 4 semaines par rapport à l'âge gestationnel
- La mesure de la surface des noyaux gris centraux sur une coupe passant par les PLIC en séquence axiale pondérée T2 ou 3D pondérée T1. Etaient également relevé le diamètre bithalamique, mesuré entre les deux PLIC (cf annexe 4D).
- Les anomalies de signal des noyaux gris centraux en séquence pondérée T1 et leur localisation
- Une éventuelle dilatation des espaces péri-cérébraux, définie par une distance inter-hémisphérique supérieure ou égale à 4 mm, mesurée sur une coupe passant par les foramens de Monro en séquence coronale pondérée T2 (cf annexe 4E)

- Le diamètre transverse du cervelet DTC, mesuré sur une séquence coronale pondérée T2 (cf annexe 4F). Etaient également relevées le diamètre antéro-postérieur DAPV et la hauteur HV du cervelet (cf annexe 4G).
- Les anomalies de signal cérébelleuses en séquence pondérée T1 ou T2 et leur localisation

Page 3 : Lésions hémorragiques et autres : Ont été relevées :

- La présence de lésions hémorragiques sous-épendymaires HSE et intraventriculaires HIV, leur grade (de HSE simple à HIV 4 avec infarctus veineux), ainsi que leur localisation, et dans le cadre des HIV 4 la mesure de la lésion infarctive.
- La présence d'autres lésions hémorragiques : extra-durales, sous-durales et sous-piales.
- La présence d'autres lésions, à type de kyste sous-épendymaire, paraventriculaire, ou autre.

Page 4 : Score de Kidokoro total : Comptabilisation du score de Kidokoro « substance blanche », « substance grise » et total.



Annexe 4 : Coupes de référence pour les mesures du score de Kidokoro

A. Mesure du diamètre bi-hémisphérique. **B.** Mesures du corps calleux : genou, corps et splénium. **C.** Mesures des dimensions des ventricules latéraux. **D.** Mesure de la surface des noyaux gris centraux et du diamètre bi-thalamique. **E.** Mesure de la distance inter-hémisphérique, reflet de la dilatation des espaces sous-arachnoïdiens. **F.** Mesure de diamètre transverse du cervelet. **G.** Mesures de la hauteur et du diamètre antéro-postérieur du cervelet.

INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES : NOTES

Annexe 5 : Réévaluation systématique des segmentations

La segmentation de chaque cerveau a été évaluée de façon subjective à l'aide du logiciel « Anatomist », permettant la visualisation des segmentations et images cérébrales. Chaque segmentation a été classée selon une note allant de 0 à 4, en fonction de sa qualité :

« 4 » correspondant à une segmentation parfaite,

« 3 » correspondant à une bonne segmentation, avec quelques erreurs (exemple d'erreur de segmentation fréquente : un cervelet discrètement surestimé, les cornes occipitales des ventricules latéraux « débordant » discrètement sur le cortex.

« 2 » correspondant à une segmentation de qualité moyenne, avec des erreurs plus marquées, mais utilisable pour le calcul des volumétries

« 1 » correspondant à une segmentation de mauvaise qualité, avec des erreurs substantielles faussant les volumétries de façon significative.

« 0 » correspondant à une segmentation aberrante et inutilisable, par exemple un cervelet segmenté comme un mélange de substance blanche et de LCR.

Les segmentations notées « 0 » ou « 1 » ont été reprises par Aline Gonzales avec le logiciel afin qu'elle y apporte les corrections manuelles nécessaires à leur utilisation.

Après les calculs de volumétrie, les segmentations associées aux volumes « outliers » (valeurs extrêmes au sein de la population étudiée) ont été réévaluées une nouvelle fois, afin de s'assurer que ces volumes outliers n'étaient pas dus à des erreurs de segmentation.

Nous n'avons pas constaté chez ces individus d'erreur significative de segmentation. Cependant nous avons noté que, de façon générale, les volumes les plus importants étaient le plus souvent retrouvés chez les enfants nés avec un âge gestationnel élevé, ou plus âgés au moment du passage de l'IRM. A l'inverse les volumes les plus bas étaient associés aux enfants plus jeunes lors de la réalisation de l'IRM ou nés avec un âge gestationnel bas.

Nous avons également observé, comme on pouvait s'y attendre, que les volumes les plus importants de liquide céphalo-rachidien étaient retrouvés chez les bébés atteints de lésions kystiques, de dilatation ventriculaire ou ayant des espaces péri-cérébraux élargis. De même, lorsqu'un bébé présentait un volume particulièrement bas pour un

compartiment cérébral en particulier, il était fréquent de retrouver une lésion kystique, hémorragique, ou une anomalie de signal touchant ce compartiment. Ces observations allaient dans le sens d'une corrélation entre les volumes observés et les lésions cérébrales en rapport avec la prématurité.

Evaluation IRM des lésions cérébrales chez le prématuré à terme : quels facteurs de risque ?

Résumé

Contexte : La prématurité, et tout particulièrement la grande et extrême prématurité est l'une des principales causes de mortalité et de handicaps infantiles, notamment en favorisant la survenue de troubles du neuro-développement. Plusieurs facteurs cliniques péri-nataux modifient le risque de survenue de lésions cérébrales chez le prématuré. Une meilleure connaissance de ces facteurs est nécessaire pour mieux évaluer le pronostic et optimiser la prise en charge individuelle des prématurés, mais également pour mieux prendre en compte d'éventuels facteurs confondants dans le cas d'études interventionnelles.

Objectif : Notre objectif principal était d'évaluer l'impact des principaux facteurs cliniques péri-nataux sur la survenue de lésions cérébrales, et sur les volumétries cérébrales quantifiées sur une IRM cérébrale réalisée à l'âge équivalent du terme. L'objectif secondaire était de comparer la cotation des anomalies cérébrales selon le score radiologique de Kidokoro avec la volumétrie cérébrale.

Matériel et méthodes : Nous avons constitué une cohorte rétrospective d'enfants nés grands et extrêmes prématurés (< 32 semaines d'aménorrhée) ayant tous bénéficié d'une IRM systématique à l'âge équivalent du terme, à 3T, selon un protocole standardisé. Nous avons relevé les anomalies cérébrales de prématurité selon un score radiologique reconnu – le score de Kidokoro – et réalisé des analyses de volumétrie cérébrale. Nous avons ensuite cherché à savoir si la présence de 9 facteurs cliniques péri-nataux – l'âge gestationnel à la naissance, le sexe, un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel, le fait d'être issu d'une grossesse gémellaire monochoriale, la survenue d'un sepsis, d'une entérocolite ulcéro-nécrosante, d'une dysplasie broncho-pulmonaire sur la période néonatale, le recours à une ventilation invasive ou à une nutrition parentérale prolongée – modifiait nos mesures de façon significative. Nous avons également recherché une association entre score de Kidokoro et volumétrie.

Résultats : D'avril 2021 à janvier 2024, 106 nouveaux nés grands ou extrêmes prématurés, ont été explorés par une IRM cérébrale à l'âge équivalent du terme. Nous avons noté une association significative entre le score de Kidokoro et la volumétrie cérébrale. Nous avons identifié le recours à une ventilation invasive comme un facteur de risque des lésions de prématurité selon le score de Kidokoro, et de façon inattendue la nutrition parentérale prolongée comme un facteur protecteur. Enfin, nous avons identifié la ventilation invasive, l'âge gestationnel à la naissance, le sexe féminin, le petit poids pour l'âge gestationnel et la gémellité monochoriale comme des facteurs de risque d'une diminution des volumes cérébraux.

Conclusion : Notre étude souligne l'importance de certains facteurs périnataux (à risque ou protecteurs) sur la survenue de lésions cérébrales ou sur la volumétrie cérébrale. Il reste cependant à confronter ces résultats au suivi neuro-développemental de notre cohorte, avant de pouvoir stratifier précisément le risque chez le prématuré, et de mettre en place des stratégies de prise en charge adaptées.

Spécialité :

Radiologie et imagerie médicale

Mots clés français :

fMeSH : Prématurité, Imagerie par Résonance Magnétique, Neuro-développement, Facteurs de risque.

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

**Université de Paris
UFR de médecine
15 Rue de l'École de Médecine
75006 Paris**