



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2019

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Etude d'un modèle de classification automatique des EEG pour grader la
sévérité de l'atteinte cérébrale post-anoxie périnatale**

Présentée et soutenue publiquement le 9 mai 2019 à 18h
au Pôle Recherche
par **Laure LACAN**

JURY

Présidente : Madame le Professeur Sylvie NGUYEN

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Laurent STORME
Monsieur le Professeur Philippe DERAMBURE
Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE**

Directrice de Thèse : Madame le Docteur Marie-Dominique LAMBLIN

**Travail de l'Unité de Recherche EA4489 « Environnement périnatal et
santé »**

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

RESUME	1
LISTE DES ABREVIATIONS	2
INTRODUCTION	3
Encéphalopathie anoxo-ischémique et hypothermie thérapeutique	3
Evaluation de l'atteinte cérébrale et utilisation de l'EEG	5
Outils simplifiés d'analyse et EEG d'amplitude	8
Analyse quantitative des EEG	8
Développement d'un nouveau modèle de classification automatique des EEG	9
Objectif de l'étude	11
MATERIEL ET METHODES	13
I. Recueil des données	13
1.1. Ethique et démarches légales	13
1.2. Population étudiée	13
1.3. Données EEG	15
1.4. Données cliniques	18
II. Analyse des données	19
2.1. Analyses descriptives	19
2.2. Analyse quantitative des EEG	19
2.3. Vérification de l'applicabilité du modèle de classification automatique	23
2.4. Validation du modèle de classification automatique	25
RESULTATS	26
I. Analyses descriptives	26
1.1. Données cliniques périnatales	26
1.2. Données EEG	27
1.3. Evolution clinique	29
II. Analyse quantitative des EEG	34
2.1. Sélection d'attributs par le test de corrélation	34
2.2. Description des données quantitatives EEG	36
III. Classification automatique des EEG par l'algorithme AFD2 : vérification de l'applicabilité du modèle	40
3.1. Performance de classification automatique des EEG par AFD2 selon les grades de sévérité EEG	40
3.2. Performance de classification automatique des EEG par AFD2 selon l'évolution clinique	41

IV. Classification automatique des EEG par l'algorithme AFD1 :.....	43
validation du modèle	43
4.1. Performance de classification automatique des EEG par AFD1 selon les grades de sévérité EEG	43
4.2. Performance de classification automatique des EEG par AFD1 selon l'évolution clinique	44
DISCUSSION	46
Analyse des tracés EEG et de l'évolution de la population étudiée	47
Analyse visuelle des tracés EEG étudiés	47
Rapport entre les grades EEG et l'évolution clinique des enfants	49
PREMIERE PARTIE :	53
Applicabilité du modèle de classification automatique des EEG aux nouveaux tracés ..	53
Variables quantitatives sélectionnées et analyse quantitative	53
Classification automatique des EEG par AFD2	57
DEUXIEME PARTIE :	60
Validation du modèle de classification automatique des EEG	60
Classification automatique des EEG par AFD1	60
Limites de notre modèle de classification automatique	61
Limites liées à la méthodologie de l'étude	61
Limites liées à l'automatisation de l'analyse visuelle	62
Limites de l'étude	65
Conclusion de la discussion et perspectives	65
CONCLUSION	68
REFERENCES	69
ANNEXES	77
Annexe 1 : Classifications	77
1.1. Classification de Sarnat.....	77
1.2. Classification française des EEG néonataux post-anoxie (2013).....	78
1.3. Classification de Murray	79
1.4. Score ICF	80
Annexe 2 : Résultats des analyses secondaires	81
Annexe 3 : Iconographie	85
Annexe 4 : Abstract de la première étude	88

RESUME

Contexte : L'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) néonatale reste fréquente mais son pronostic a été amélioré par l'hypothermie thérapeutique, indiquée pour les EAI modérées et sévères. L'EEG permet d'évaluer la sévérité de l'EAI mais son interprétation nécessite une expertise qui n'est pas toujours disponible. Dans une première étude, nous avons développé un modèle de classification automatique, efficace pour classer la sévérité des tracés EEG dans les 6 premières heures de vie après anoxie périnatale. L'objectif de cette étude est de valider ce modèle en le testant sur une autre cohorte d'EEG plus tardifs.

Méthode : 261 tracés EEG étaient extraits à H12, H24, H36, H48 et H72 de vie des monitorings EEG enregistrés chez 53 nouveau-nés à terme mis sous hypothermie thérapeutique pour une EAI. Les tracés étaient gradés visuellement de 1 à 3 selon la Classification Française et l'évolution clinique des enfants était recueillie à 1 et 2 ans. Ces tracés étaient ensuite classés automatiquement par l'algorithme du modèle proposé, selon le grade de sévérité EEG et l'évolution clinique, à partir des données d'analyse quantitative de marqueurs mesurant l'amplitude, le contenu fréquentiel et la continuité du signal EEG.

Résultats : Les 6 marqueurs quantitatifs EEG sélectionnés dans la première étude restaient bien corrélés aux grades EEG et pouvaient être utilisés pour classer ces nouveaux tracés, issus des monitorings. Notre modèle de classification automatique était efficace pour prédire le pronostic clinique à long terme à partir de ces tracés plus tardifs, notamment à partir des tracés de H36 (81% de tracés bien classés). Par contre, sa performance était faible pour classer ces tracés selon leurs grades de sévérité visuels avec 51% de tracés bien classés.

Conclusion : Le modèle de classification automatique proposé semble efficace pour grader automatiquement la sévérité des EEG enregistrés avant H6 de vie et pour prédire le pronostic clinique à long terme à partir des tracés plus tardifs extraits des monitorings enregistrés sous hypothermie thérapeutique. Ce modèle est basé sur des marqueurs quantitatifs EEG pertinents cliniquement et disponibles dans des logiciels utilisés en routine. L'algorithme de ce modèle peut servir à l'implémentation d'un logiciel d'évaluation automatique de la sévérité de l'EAI à partir des EEG, utilisable au lit du malade pour aider les médecins dans les décisions thérapeutiques des premiers jours de vie après anoxie périnatale.

ABREVIATIONS

aEEG	Electroencéphalogramme d'amplitude
AFD	Analyse factorielle discriminante
AG	Age gestationnel
AV	Analyse visuelle
BSR	Burst Suppression Ratio
CVS	Cycles Veille/Sommeil
EAI	Encéphalopathie anoxo-ischémique
EEG	Electroencéphalogramme
HT	Hypothermie thérapeutique
IA	Index d'Amplitude
IBI	Interburst-intervals (intervalles inter-bouffées)
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MHM	Maladie Héréditaire du Métabolisme
PEA	Potentiels Evoqués Auditifs
PES	Potentiels Evoqués Somesthésiques
PN	Poids de naissance
PT	Puissance spectrale Absolue Totale
PR	Puissance Relative des basses fréquences
SEF	Spectral Edge Frequency
SFN	Société Française de Néonatalogie
VPP	Valeur Prédictive Positive

INTRODUCTION

Encéphalopathie anoxo-ischémique et hypothermie thérapeutique

L'anoxie périnatale affecte 3 à 5 nouveau-nés pour 1000 naissances vivantes à terme et représente la troisième cause de mortalité néonatale dans le monde après la prématurité et les infections sévères (1,2). L'hypoxie cérébrale peut être responsable d'une encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) dont l'incidence est estimée à 0.5-1/1000 naissances à terme (3). Le risque de décès est d'environ 15% et près de 25% des survivants auront des séquelles neurologiques à long terme (motrices, sensorielles, cognitives, épileptiques, etc.), en lien avec la sévérité de l'encéphalopathie initiale (4-6). En période néonatale, l'EAI reste donc la cause la plus fréquente de séquelles neurologiques sévères (2).

Les lésions liées à l'anoxie cérébrale surviennent classiquement en deux phases (figure 1) : une première phase de mort neuronale précoce liée directement à l'anoxie par carence énergétique aiguë, suivie d'une phase de latence d'au moins six heures puis une seconde phase de mort neuronale retardée liée à une cascade métabolique délétère avec la libération de médiateurs inflammatoires, de neurotransmetteurs et de radicaux libres, responsable des lésions définitives (7,8). Le pronostic de l'atteinte cérébrale dépend de l'importance et de la localisation de ces lésions (9,10).

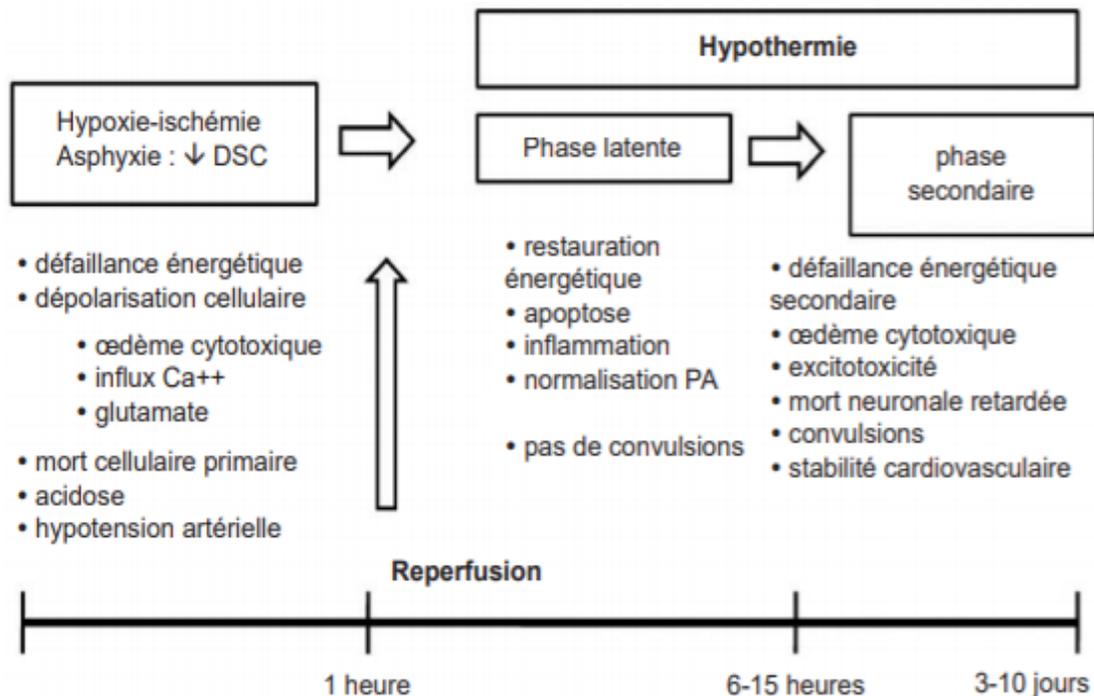


Figure 1- Les principales phases de l'encéphalopathie anoxo-ischémique
(Saliba et Debillon, 2010)

DSC : débit sanguin cérébral ; PA : pression artérielle

Plusieurs études expérimentales menées sur des fœtus de brebis, de cochons ou de rats ont permis de mettre en évidence l'effet neuroprotecteur de l'hypothermie induite après une anoxie cérébrale (7,11–13). L'hypothermie modérée initiée dans un délai maximal de six heures après l'ischémie semble limiter la cascade métabolique secondaire, permettant une réduction de la perte neuronale et de l'extension des lésions cérébrales (14).

Par la suite, les bénéfices d'un traitement précoce par hypothermie contrôlée ont été largement démontrés chez les nouveau-nés à terme avec une EAI modérée à sévère (15–17). Une méta-analyse de 11 essais randomisés a prouvé que l'hypothermie thérapeutique (HT) débutée avant six heures de vie améliorerait significativement la survie et le pronostic à long terme de ces enfants, avec une réduction du risque relatif de décès et de séquelles majeures de 25% (17). De plus, l'étude de Thoresen et al. en 2013 a montré que plus

l'hypothermie était initiée tôt, plus ce traitement améliorerait le pronostic à moyen et long terme (18). En regard, les effets secondaires à court terme de l'HT restent acceptables : seuls les troubles hémodynamiques (bradycardie sinusale), hématologiques (leucopénie, thrombocytopénie) et métaboliques (hypoglycémie) ont été montrés comme associés significativement au traitement par HT (17). Il s'agit donc actuellement du traitement de référence de l'EAI néonatale chez l'enfant né à terme. Un refroidissement corporel total du nouveau-né est recommandé en cas d'EAI modérée ou sévère (critères cliniques, biologiques et électro-encéphalographiques), initié dans les six premières heures de vie puis maintenu entre 32 et 34°C durant 72 heures (15). Les premières recommandations françaises ont été publiées en 2010 (19), entraînant une généralisation de la prise en charge par HT des nouveau-nés après EAI dans les 75 maternités françaises de niveau 3 entre 2010 et 2013, et notamment au CHRU de Lille.

Une évaluation fiable de la sévérité de l'atteinte cérébrale de ces enfants est donc nécessaire de façon précoce afin de débiter l'hypothermie le plus tôt possible lorsqu'elle est indiquée, puis au cours des 72 heures d'hypothermie afin de déterminer le pronostic neurologique à moyen et long terme.

Evaluation de l'atteinte cérébrale et utilisation de l'EEG

L'évaluation de l'atteinte cérébrale après anoxie périnatale repose sur plusieurs paramètres.

Le score d'Apgar à la naissance est généralement bas, reflétant la mauvaise adaptation à la vie extra-utérine. Bien qu'il semble prédictif de l'acidose périnatale, ce score n'est cependant pas fiable pour évaluer la sévérité de l'EAI et le pronostic à long terme (20,21).

L'examen clinique, à l'aide de classifications comme celle de Sarnat (annexe 1.1) ou de Thompson (22,23), permet d'évaluer et de grader l'état neurologique du nouveau-né.

INTRODUCTION

L'encéphalopathie peut se manifester par une altération de la conscience (irritabilité, léthargie, obnubilation, coma), de l'activité motrice globale, de la posture et du tonus ainsi que par des troubles de la succion, des difficultés respiratoires ou alimentaires (22). Néanmoins, l'examen clinique peut être trompeur lorsqu'il est réalisé dans les premières heures de vie, chez un enfant sédaté, intubé ou sous hypothermie et sa valeur prédictive du devenir à long terme est faible (24).

De même, les dosages biologiques utilisés comme marqueurs d'anoxie périnatale (pH, lactate) sont peu fiables pour évaluer l'atteinte cérébrale (20,25).

Enfin, l'IRM cérébrale permet d'évaluer l'extension et la localisation des lésions anoxo-ischémiques, notamment au niveau des noyaux gris centraux et des thalami, et les potentiels évoqués sont utilisés pour évaluer l'intégrité fonctionnelle de ces structures profondes (26–28). Ces derniers occupent une place croissante dans l'évaluation de l'atteinte cérébrale post-anoxique et, associés à l'EEG, participent à l'appréciation du pronostic à long terme de ces enfants.

L'EEG conventionnel est ainsi utilisé depuis plusieurs années comme examen de référence pour évaluer la sévérité de l'EAI néonatale et prédire le pronostic neurologique à long terme. La valeur prédictive d'un tracé EEG a été démontrée avant 6 heures de vie, puis selon l'évolution des tracés dans les 72 premières heures, y compris sous hypothermie (29–32). Ainsi, un tracé normal dans les 6 premières heures de vie, avec ou sans traitement par HT, permet d'exclure une atteinte cérébrale sévère, alors qu'un tracé anormal n'est pas prédictif de façon précoce, en particulier sous HT, mais fortement associé à un pronostic défavorable s'il reste pathologique après 24-48h (29–32). Le neurophysiologiste interprète des caractéristiques du tracé de fond comme l'amplitude et la continuité du signal, le contenu fréquentiel, la symétrie, la synchronie, la réactivité et la labilité du tracé ainsi que la présence

INTRODUCTION

de cycles veille/sommeil (33). L'amplitude et la continuité du signal sont particulièrement bien corrélées au pronostic à long terme et les tracés globalement déprimés ou présentant de longues discontinuités (périodes d'amplitude réduite séparant de courtes bouffées de grande amplitude) sont significativement associés à un pronostic défavorable (31,34–36). L'analyse visuelle des EEG reste le Gold Standard pour grader la sévérité des tracés, à l'aide de différentes classifications (37). La mise en hypothermie thérapeutique du nouveau-né est indiquée pour les tracés d'encéphalopathie modérée ou sévère. La classification standard en France (annexe 1.2) est adaptée des critères de Scavone et Pezzani (34,38) et classe les EEG en 4 grades de sévérité de 0 à 3 : le grade 0 correspondant à un tracé normal, le grade 1 à un tracé comportant des anomalies minimales (subnormal), le grade 2 à des anomalies intermédiaires (EAI modérée) et le grade 3 à des anomalies sévères (EAI sévère) (39). Il a été montré que cette classification était bien corrélée au pronostic à long terme (40). La classification de Murray (annexe 1.3), utilisant 5 grades de sévérité, est également utilisée (31).

Néanmoins, l'analyse visuelle est chronophage et nécessite la disponibilité d'un neurophysiologiste expérimenté 24h/24, ce qui n'est pas possible à ce jour dans tous les centres hospitaliers. Malgré les classifications, cette analyse visuelle reste subjective dans certains cas et la comparaison des tracés entre eux et dans le temps est parfois aléatoire s'ils sont interprétés par des neurophysiologistes différents. Certains tracés intermédiaires sont difficiles à classer, la limite entre un tracé de grade 1 avec des anomalies minimales et un tracé de grade 2 d'encéphalopathie modérée pouvant être particulièrement nuancée et difficile. Ainsi, un outil de classification automatisée des EEG et donc de l'EAI, disponible en routine au lit du malade, pourrait apporter une aide précieuse aux neurophysiologistes et aux utilisateurs moins expérimentés.

Outils simplifiés d'analyse et EEG d'amplitude

De nos jours, quelques outils simplifiés d'analyse du signal EEG sont disponibles et utilisés en pratique courante pour faciliter l'interprétation des tracés. Par exemple, l'EEG d'amplitude (aEEG) propose une analyse quantitative de l'amplitude du tracé en fonction du temps, permettant une évaluation simplifiée et plus objective de la sévérité de l'EAI. Certaines classifications existent pour grader la sévérité de l'EAI à partir des tracés d'aEEG (41,42). Il a été montré que l'amplitude du tracé était bien associée aux grades de sévérité et au pronostic à long terme (43–46). L'aEEG est largement utilisé dans les services de réanimation néonatale car plus simple d'utilisation et d'interprétation que l'EEG conventionnel auquel il serait bien corrélé (47). L'interprétation d'un utilisateur expérimenté reste néanmoins nécessaire et cet examen comprend certaines limites : l'analyse seule de l'amplitude peut être réductrice et ne permet pas de grader certains tracés, les artéfacts et les crises courtes sont difficiles à identifier et l'amplitude est particulièrement sensible aux traitements sédatifs et à l'hypothermie (42).

Analyse quantitative des EEG

D'autres marqueurs d'analyse quantitative du signal EEG ont été étudiés dans le contexte d'anoxie périnatale et semblent prédictifs de l'atteinte cérébrale et du pronostic des enfants.

Des marqueurs d'analyse fréquentielle comme la puissance spectrale absolue ou la puissance spectrale relative des fréquences delta diminuent avec l'augmentation des grades de sévérité EEG (44,48) et semblent associés au devenir clinique des enfants (49,50).

La Spectral Edge Frequency (SEF), définie comme la fréquence en dessous de laquelle 95% de la puissance du signal existe (51), a plutôt été étudiée en contexte de prématurité. Elle augmente avec l'âge gestationnel des prématurés et une valeur faible de

SEF à l'âge du terme est associée aux lésions de la substance blanche et à un devenir défavorable (51,52). Elle est souvent utilisée en contexte d'anoxie périnatale bien qu'à ce jour les études n'aient pas montré d'association significative des valeurs de SEF avec les grades de sévérité de l'EAI et avec le pronostic à long terme (44,50,53).

Enfin, les mesures quantitatives de la discontinuité du signal semblent particulièrement intéressantes puisqu'il a été montré que le pronostic post-anoxie périnatale était significativement lié à la longueur et au seuil d'amplitude des discontinuités (34,35,54). Plusieurs algorithmes de détection automatisée des discontinuités ont été proposés (54–58).

Cependant, si certains de ces marqueurs permettent de discriminer les différents grades de sévérité EEG (44), aucun ne permet à lui seul de différencier tous les grades. Certaines équipes se sont donc intéressées à l'élaboration d'algorithmes reposant sur l'association de plusieurs marqueurs quantitatifs pour grader automatiquement la sévérité de l'atteinte cérébrale post-anoxie périnatale (59–61) et évaluer le pronostic à long terme (53,62). Cependant, à notre connaissance, aucun outil d'analyse simple et utilisable en routine n'a pu être créé à ce jour.

Développement d'un nouveau modèle de classification automatique des EEG

L'objectif global de notre travail est de développer un outil d'analyse EEG utilisable en routine pour grader automatiquement la sévérité des tracés. Cet outil doit permettre à des utilisateurs non expérimentés d'évaluer directement la sévérité de l'encéphalopathie au lit du malade.

Dans une première étude (en cours de publication, abstract en annexe 4), nous avons développé un modèle de classification automatique des EEG à partir de l'analyse rétrospective de 90 EEG initiaux enregistrés de façon précoce (avant H6 de vie) chez des nouveau-nés à terme après anoxie périnatale. Une analyse quantitative des EEG a été

INTRODUCTION

réalisée à l'aide de marqueurs simples, disponibles dans des logiciels déjà commercialisés et directement utilisables en routine. Ces marqueurs ont tous une signification clinique directe puisqu'ils mesurent différentes caractéristiques du signal EEG observées lors de l'analyse visuelle (amplitude, continuité et contenu fréquentiel) et ont une valeur pronostique prouvée (31,35,36,45,49,63). Ils avaient été préalablement testés dans des études antérieures citées ci-dessus, avec des résultats intéressants (44,48,50,53–55,57,59,62). Des variables (moyenne, médiane, valeur minimale et maximale, coefficient de variabilité) ont été calculées pour chaque marqueur et les variables les mieux corrélées aux grades visuels de sévérité EEG ont été sélectionnées. Différents algorithmes de classification automatique ont été testés avec une méthode d'apprentissage automatique (encadré 1 - p.12) : les algorithmes ont été entraînés automatiquement à partir des données quantitatives issues de ces variables afin de classer au mieux les grades de sévérité par rapport aux grades EEG attribués visuellement et le pronostic clinique par rapport à l'évolution réelle des enfants (favorable ou défavorable) à 1 et 2 ans. L'algorithme d'analyse factorielle discriminante (AFD) s'est avéré être la méthode la plus performante et a été retenu comme modèle de classification automatique (encadré 2 – p.12).

Ce modèle était efficace pour classer automatiquement les EEG selon leur grade EEG de sévérité : 86.7% des tracés étaient gradés correctement par rapport à l'analyse visuelle de référence. Nos résultats étaient comparables à ceux des études précédentes (44,59–61). Les grades 2 d'encéphalopathie modérée étaient les moins bien classés (80%), reflétant les difficultés déjà existantes lors l'analyse visuelle. Le modèle était également efficace pour prédire le pronostic clinique à long terme des enfants avec une performance comparable à celle de l'analyse visuelle des EEG : 79.8% des évolutions cliniques étaient bien classées à 1 an et 77.9% à 2 ans par rapport à l'évolution clinique réelle des enfants. La prédiction du

pronostic défavorable était cependant médiocre (50%) du fait de la précocité des enregistrements (31,45).

Cette première étude comportait plusieurs limites méthodologiques : les EEG analysés étaient des tracés précoces, enregistrés dans les 6 premières heures de vie avant l'hypothermie thérapeutique dans des conditions très hétérogènes. Notamment, la température corporelle et la présence de sédations étaient variables entre les enfants et associées de façon significative à la sévérité des grades EEG. De plus, l'analyse quantitative était réalisée sur des extraits courts de 10 minutes et après retrait manuel des artéfacts.

Objectif de l'étude

L'objectif de cette nouvelle étude était de valider la performance de notre modèle de classification automatique en le testant sur une autre cohorte de tracés EEG. Les tracés utilisés pour ces nouvelles analyses étaient issus des monitorings EEG enregistrés durant 72 heures en continu chez les nouveau-nés mis en hypothermie thérapeutique pour une encéphalopathie anoxo-ischémique. Ces tracés étaient donc enregistrés plus tardivement et dans des conditions plus homogènes que les tracés EEG initiaux de la première étude. Il fallait vérifier dans un premier temps que notre algorithme d'AFD pouvait s'appliquer à ces nouvelles données quantitatives issues des monitorings. Dans un deuxième temps, l'algorithme entraîné sur les données de la première étude était directement testé sur les nouveaux tracés afin de valider le modèle proposé. L'objectif principal était d'analyser la performance de classification automatique des grades EEG de sévérité en comparaison aux grades EEG visuels de référence. L'objectif secondaire était d'analyser la performance de prédiction automatique du pronostic à long terme à partir de tracés à des âges postnataux différents.

E1 / Apprentissage automatique d'un algorithme ou « machine learning »

L'apprentissage automatique est un sous-domaine de l'intelligence artificielle, consistant à entraîner automatiquement un algorithme à partir de données afin de résoudre au mieux un problème posé.

L'apprentissage est supervisé lorsque les classes sont prédéterminées et les exemples connus ([dans ce cas les grades EEG visuels](#)). L'algorithme apprend à classer selon un modèle de classement.

L'apprentissage automatique se fait en deux phases :

- Phase d'apprentissage : entraînement de l'algorithme afin de déterminer un modèle de classement à partir des données ([première étude](#))
- Phase de test ou de validation : mise en production de l'algorithme sur de nouvelles données afin de les classer selon le modèle préalablement appris ([étude actuelle](#))

Exemples d'algorithmes d'apprentissage automatique :

- Analyse factorielle discriminante (AFD) ([utilisée pour notre modèle](#))
- Arbres de décision
- Méthode des k plus proches voisins (k-NN)
- Machines à vecteur de support (SVM)

E2 / Analyse factorielle discriminante (AFD)

Il s'agit d'un algorithme de classification automatique non linéaire, permettant de prédire l'appartenance à un groupe, défini par une variable qualitative à plusieurs modalités (ici les 3 grades EEG visuels) à partir de variables quantitatives explicatives (les variables des marqueurs sélectionnées).

MATERIEL ET METHODES

I. Recueil des données

1.1. Ethique et démarches légales

L'étude avait préalablement été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Les parents étaient informés lors de leur séjour dans le service de néonatalogie de la possible utilisation anonyme de données concernant leur enfant, oralement puis par écrit avec recueil de leur non opposition à partir de septembre 2015 dans le cadre de l'étude Lytonépal.

1.2. Population étudiée

Etaient inclus les nouveau-nés mis en hypothermie thérapeutique entre 2013 et 2015 dans le service de réanimation néonatale du CHRU de Lille pour une encéphalopathie anoxo-ischémique, selon les critères recommandés par la Société Française de Néonatalogie (tableau 1). L'HT devait être initiée avant H6 de vie et maintenue entre 32 et 34°C pendant au moins 48 heures avec un enregistrement EEG débuté avant H12 et continu durant toute la période d'hypothermie. Tous les nouveau-nés étaient intubés et sédatisés durant l'HT.

Les nouveau-nés étaient exclus si une autre cause d'acidose métabolique ou d'encéphalopathie néonatale était retrouvée ou fortement suspectée (ex. cardiopathie congénitale sévère, hernie diaphragmatique, maladie héréditaire du métabolisme, etc...)

Au total, 53 patients étaient inclus entre le 25 janvier 2013 et le 30 décembre 2015.

Tableau 1 – Critères de mise en hypothermie thérapeutique pour une EAI néonatale, recommandés par la SFN et utilisés dans le service de réanimation néonatale du CHRU de Lille.

A	Naissance dans un contexte d'asphyxie périnatale
B	AG ≥ 36 SA
C	PN > 1800 g
D	Age post-natal ≤ H6
E	Etat à la naissance : au moins 1 des critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 1. Acidose métabolique majeure à la naissance : pH ≤ 7 et/ou Base Deficit ≥ 13 mmol/L et/ou lactate ≥ 11 mmol/L au cours de la première heure de vie (cordon, capillaire, veineux, artériel) 2. OU en l'absence de documentation biologique de l'acidose métabolique : Apgar ≤ 5 à 5 minutes de vie OU nécessité d'une réanimation ventilatoire à la naissance (intubation ou ventilation au masque), poursuivie à 10 minutes de vie
F	Signes d'encéphalopathie anoxo-ischémique modérée ou sévère <ol style="list-style-type: none"> 1. Cliniques : cf. classification de Sarnat (annexe 1.1) Altération de la conscience (léthargie, stupeur, coma) ET deux items parmi les 6 répertoriés dans le tableau (Sarnat 2 ou 3) 2. EEG ou aEEG initial (réalisé avant H6 de vie) : grade 2 (encéphalopathie modérée) ou grade 3 (encéphalopathie sévère) selon la Classification Française (annexe 1.2)

AG = âge gestationnel ; SA = semaines d'aménorrhées ; PN = poids de naissance ; EEG électroencéphalogramme

1.3. Données EEG

1.3.1. Méthode d'enregistrement et récupération des tracés EEG

Les EEG étaient enregistrés 24h/24 et 7 jours/7 à l'aide du logiciel « Micromed EEG System® », par l'intermédiaire de 8 électrodes cupules (Nicolet®) positionnées selon le système international 10:20 modifié pour la néonatalogie, 1 électrode terre et 1 électrode de référence. Les électrodes cupules étaient attachées après nettoyage du scalp grâce à de la pâte adhésive et maintenue par un filet. L'impédance était inférieure à 5 kOhm et le signal EEG était échantillonné à 256 Hz. Les EEG étaient enregistrés en continu durant toute la période d'hypothermie thérapeutique par blocs de 6 heures. Les tracés EEG étaient récupérés et analysés sur le logiciel System Plus Evolution Software® (Micromed SAS, Mâcon, France).

1.3.2. Tracés EEG analysés

Les tracés analysés étaient extraits des monitorings EEG enregistrés en continu pendant 72 heures (n=53). Cinq extraits de 30 minutes étaient analysés par monitoring à H12, H24, H36, H48 et H72 de vie, sélectionnés comme les 30 minutes de tracé continu comportant le moins d'artéfacts dans un intervalle de +/- 1 heure autour de chaque délai post-natal. Quatre extraits manquaient du fait de l'interruption précoce de 2 enregistrements avant H72. Au total, 261 tracés étaient analysés (figure 2).

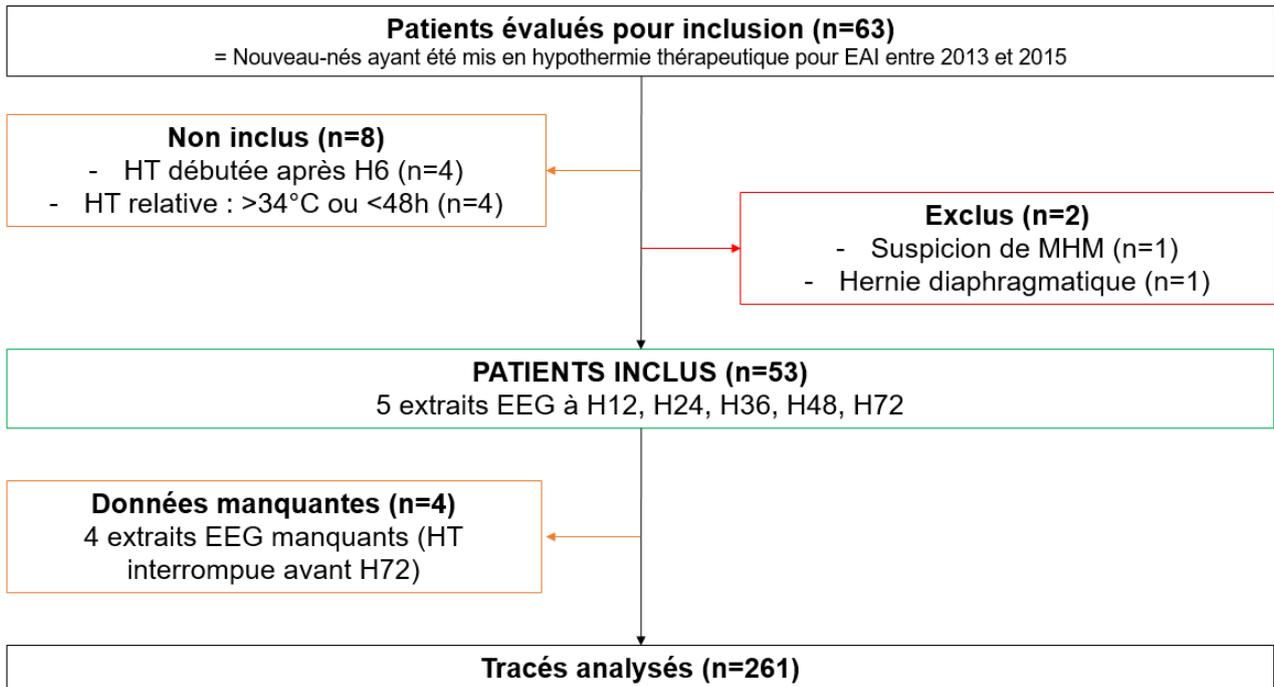


Figure 2 - Diagramme de flux

EAI : encéphalopathie anoxo-ischémique ; HT : hypothermie thérapeutique ; MHM : maladie héréditaire du métabolisme

1.3.3. Grades EEG visuels

Chaque tracé EEG était analysé rétrospectivement par deux neurophysiologistes, en aveugle par rapport aux données cliniques. L'analyse était réalisée sur des pages de 30 secondes avec un montage bipolaire, des filtres de 0,53-70 Hz et une amplitude de 100 µV/cm. Un grade de sévérité de 0 à 3 était attribué visuellement pour l'extrait entier, selon la Classification Française (annexe 1.2). Les grades 0 et 1 étaient regroupés en grade 1 (tracé normal ou subnormal), les grades 2 et 3 correspondaient respectivement à des anomalies modérées et sévères (figure 3). Pour les grades 2, il était précisé si le tracé était discontinu type A (2A) ou discontinu type B (2B). Les tracés « hyperactifs rapides » étaient rattachés aux grades 2A, les tracés « lents pathologiques » aux grades 2B. Pour les grades 3, il était précisé si le tracé était paroxystique (3P) ou inactif (3N). Les tracés « pauvres plus thêta »

étaient rattachés aux grades 3P. La première analyse était récupérée à partir du compte-rendu initial effectué par un neurophysiologiste et je réalisais la seconde analyse en aveugle, validée par la suite par le Docteur M-D. Lamblin. Si les deux analyses étaient discordantes, l'EEG était relu par un troisième neurophysiologiste (Dr L. Chaton) et le grade était rediscuté jusqu'au consensus. Les anomalies paroxystiques et les crises (définies comme des modifications brusques et transitoires du tracé dont la durée varie de 10 secondes à plusieurs minutes (64)) étaient relevées lors de l'analyse. Un tracé comportant « beaucoup de crises » était défini comme un tracé avec une durée cumulée de crises supérieure ou égale à 7 minutes. Ce seuil était défini selon l'étude de Kharoshankaya qui a montré que le risque d'anomalies neuro-développementales était multiplié par 8 lorsque les nouveau-nés avaient une durée horaire de crises de plus de 13 minutes dans un contexte d'EAI (65).

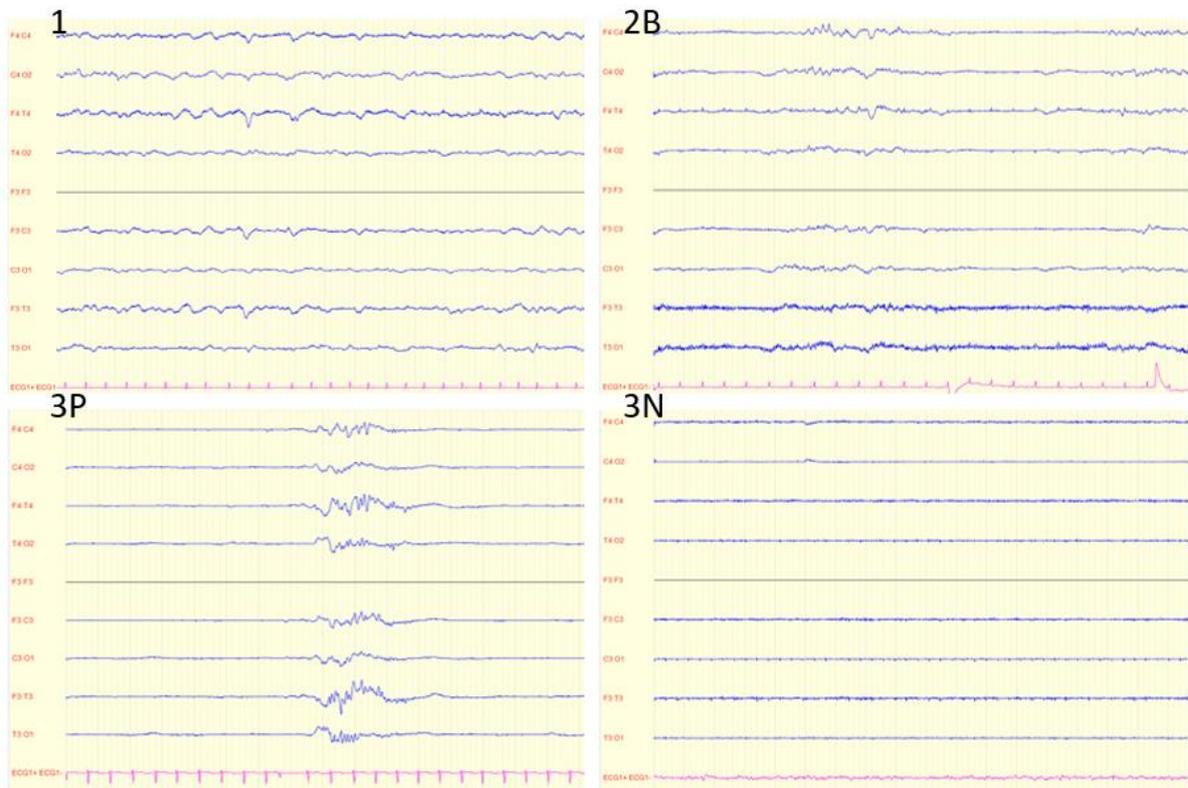


Figure 3 – Différents grades de sévérité EEG selon l'analyse visuelle

1 = grade 1 ; 2B = grade 2 discontinu type B ; 3P = grade 3 paroxystique ; 3N = grade 3 inactif

1.4. Données cliniques

Les données cliniques et paracliniques périnatales ainsi que l'évolution précoce des enfants avant le retour à domicile étaient recueillies à partir des courriers de sortie du service de néonatalogie. Les IRM cérébrales et potentiels évoqués (PE) étaient réalisés à J4 de vie, juste après la levée de l'hypothermie thérapeutique. Les lésions anoxo-ischémiques à l'IRM cérébrale étaient définies comme majeures ou mineures selon une classification adaptée de l'étude de Mercuri et al. 2000 et reprise par Leijser et al. 2007 (66,67). Après anoxie périnatale, tous les enfants étaient suivis systématiquement lors de consultations pédiatriques organisées notamment à l'âge de 1 et 2 ans. L'évolution clinique était recueillie à partir des courriers de consultation de suivi pédiatrique, récupérés sur le logiciel informatique Sillage pour la plupart et par appel téléphonique des médecins traitants pour les enfants perdus de vue au CHRU. L'examen neurologique à 1 et 2 ans était gradé de 0 à 4 selon un score adapté de la classification ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health) présenté en annexe 1.3. L'évolution était décrite comme favorable ou défavorable, une évolution défavorable étant définie par un score ≥ 3 ou le décès de l'enfant.

II. Analyse des données

2.1. Analyses descriptives

Les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du logiciel xLStat pour Microsoft Excel. Les caractéristiques cliniques de la population et des EEG étaient décrites par la moyenne et l'écart-type pour les variables quantitatives, par la fréquence et le pourcentage pour les variables qualitatives. La concordance inter-observateurs des grades d'analyse visuelle était appréciée par l'intermédiaire du Kappa de Cohen. Les valeurs prédictives positives des grades sur les différentes caractéristiques d'évolution clinique étaient calculées. L'association entre les grades EEG et les différents critères d'évolution clinique était étudiée par un test du χ^2 . L'association entre les variables quantitatives et les grades EEG était étudiée par un test de Kruskal-Wallis et l'association entre les variables quantitatives et l'évolution clinique par un test de Mann-Whitney. Le seuil de significativité était fixé à 0,05 (risque alpha).

2.2. Analyse quantitative des EEG

La méthodologie utilisée dans la première étude était reprise à l'identique, à l'exception des artéfacts de signal qui n'étaient pas retirés avant l'analyse quantitative. Les données quantitatives étaient recueillies à l'aide du logiciel « EEG Analyser » (Micromed®) avec un protocole spécifique (figure 4). Les marqueurs quantitatifs utilisés sont présentés dans le tableau 2 et la figure 5. Le logiciel était paramétré pour analyser le tracé EEG sur la dérivation C3-C4, avec un filtre de 0,5-70 Hz. Les bandes de fréquences étaient définies comme telles : Delta = 0,5-3,5 Hz ; Thêta = 4,0-7,5 Hz ; Alpha 8,0-12,5 Hz ; Beta 13-19,5 Hz. Chaque marqueur était mesuré toutes les 2 secondes (avec une fenêtre de glissement de 50%) sur les 30 minutes de tracé. Les variables quantitatives étaient définies comme les valeurs

moyenne, médiane, minimale, maximale et le coefficient de variation de chaque marqueur, calculés pour chaque marqueur sur l'ensemble du tracé.

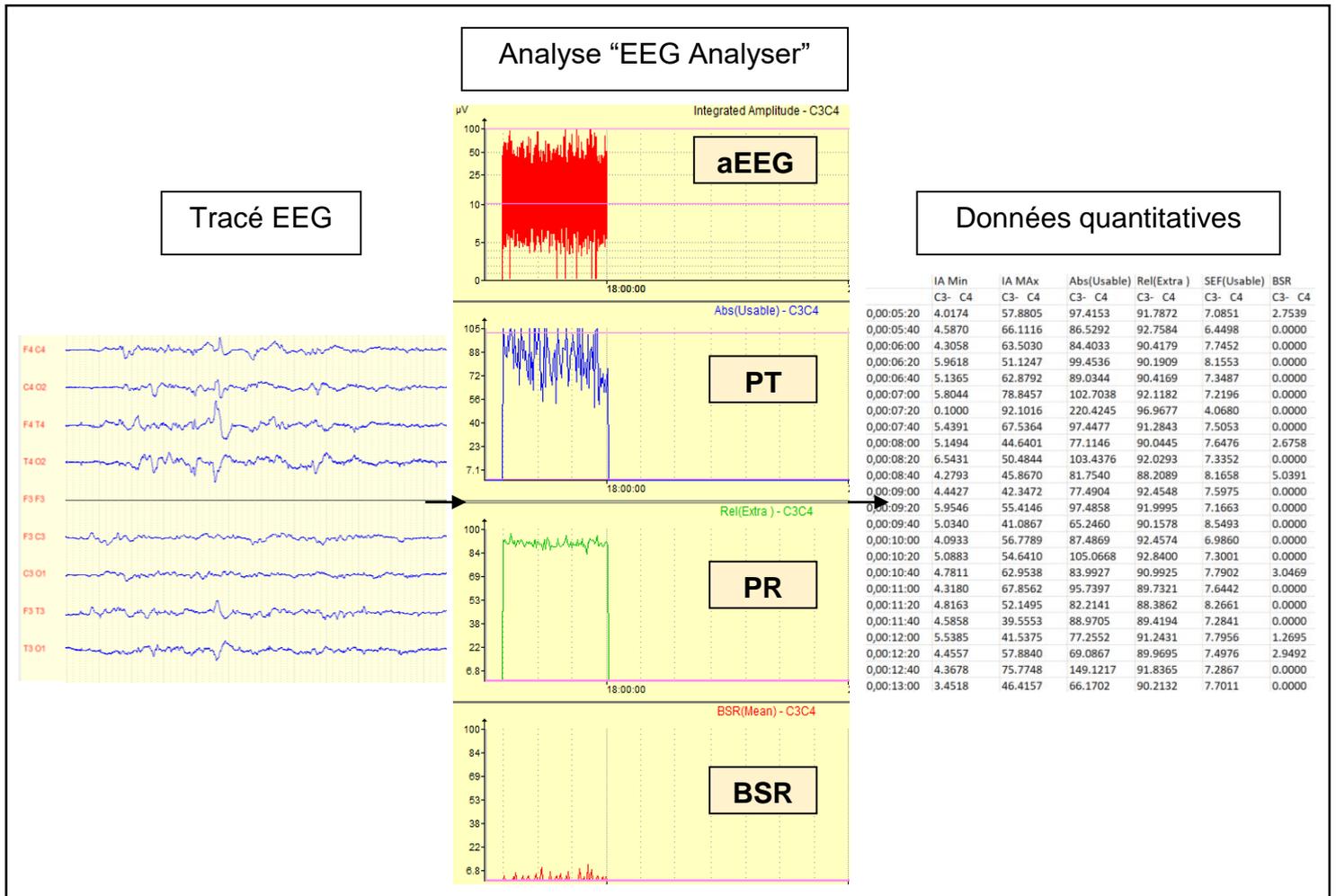


Figure 4 - Analyse à l'aide de l'outil « EEG Analyser » (Micromed®) : données calculées toutes les 2 secondes (moyenne toutes les 20 secondes) pour les 6 marqueurs (IA min et IA max, BSR, PT, PR et SEF)

aEEG : EEG d'amplitude ; IA : Index d'Amplitude ; PT : Puissance Absolue Totale ; PR : Puissance Relative des basses fréquences ; BSR : Burst Suppression Ratio ; SEF : Spectral Edge Frequency

Tableau 2 - Marqueurs utilisés pour l'analyse quantitative des EEG

Caractéristiques du signal EEG analysées	Marqueurs quantitatifs	Unité
Continuité	Burst Suppression Ratio (BSR)	%
Amplitude	Index d'Amplitude minimal (IA min)	μV
	Index d'Amplitude maximal (IA max)	
Spectre de Fréquence	Puissance Absolue Totale (PT)	μV^2
	Puissance Relative des basses fréquences (PR)	%
	Spectral Edge Frequency (SEF)	Hz

- Le **Burst Suppression Ratio** (BSR : figure 5a) mesure la discontinuité du signal EEG. Il correspond au ratio de la durée des discontinuités (intervalles inter-bouffées) sur la durée totale du segment analysé. Les discontinuités étaient détectées pour une amplitude inférieure à 5 μV durant plus de 500 ms. S'il y avait plusieurs segments de discontinuités sur l'intervalle analysé, la mesure correspondait à la somme de ces segments.
- Les **Index d'Amplitude** (IA : figure 5b) mesurent le pic minimal et le pic maximal de l'amplitude du tracé d'aEEG sur un segment donné. Le signal était préalablement filtré à 2-20 Hz.
- Les marqueurs d'analyse spectrale (figure 5c) mesurent l'intensité et la distribution de la fréquence du signal EEG :
 - La **Puissance spectrale Absolue Totale** (PT) est calculée à l'aide d'une transformée de Fourier comme la puissance spectrale absolue sur toutes les fréquences (0,5-70 Hz).
 - La **Puissance spectrale Relative des Basses Fréquences** (PR) correspond au ratio de la puissance absolue des basses fréquences (0,5-5 Hz) sur la puissance absolue totale.
 - La **Spectral Edge Frequency** correspond à la fréquence délimitant 95% de la puissance spectrale absolue totale (51).

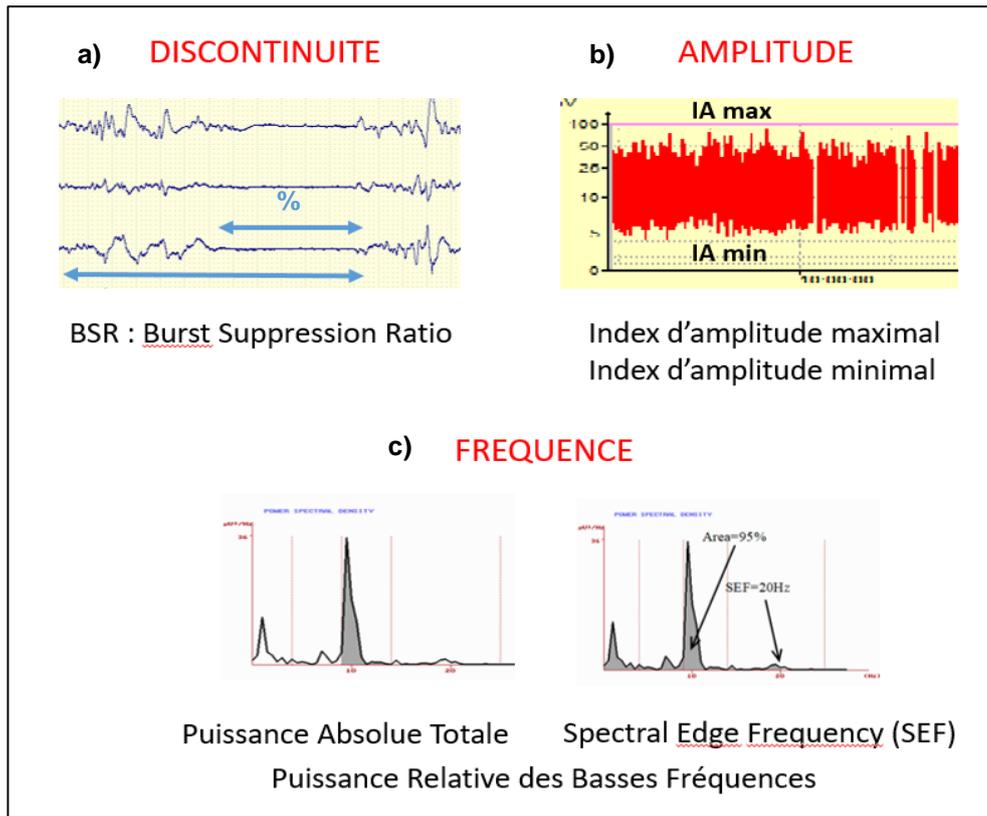


Figure 5 - Représentation des différents marqueurs quantitatifs EEG utilisés dans notre étude

Dans la première étude, pour chaque marqueur, la variable quantitative la mieux corrélée aux grades EEG visuels avait été sélectionnée (test de corrélation de Spearman). Il s'agissait des variables suivantes :

- valeur médiane du Burst Suppression Ratio (*coefficient de corrélation : +0.81*)
- valeur maximale de l'Index d'Amplitude minimal (*coefficient de corrélation : -0.74*)
- valeur minimale de l'Index d'Amplitude maximal (*coefficient de corrélation : -0.72*)
- valeur minimale de la Puissance spectrale Absolue Totale (*coefficient de corrélation : -0.77*)
- le coefficient de variation de la Puissance spectrale Relative des Basses Fréquences (*coefficient de corrélation : +0.65*)
- la valeur maximale de la Spectral Edge Frequency (*coefficient de corrélation : +0.64*)

Les données de ces variables issues de l'analyse quantitative des 90 tracés EEG étaient utilisées pour la phase d'apprentissage de l'algorithme, permettant d'optimiser la classification automatique des EEG. Cet algorithme initial constitue le modèle de classification automatique que nous souhaitons tester dans cette étude, il sera appelé « AFD1 ».

2.3. Vérification de l'applicabilité du modèle de classification automatique

Les conditions d'enregistrement des tracés issus des monitorings EEG n'étant pas les mêmes que celles des EEG initiaux utilisés dans la première étude et les artéfacts n'étant plus retirés avant les analyses, il fallait vérifier dans un premier temps que le modèle de classification automatique élaboré dans la première étude pouvait s'appliquer à ces nouveaux tracés. La méthodologie de la première étude était donc reprise :

- Sélection d'attributs par un test de corrélation afin de vérifier que les variables quantitatives les mieux corrélées aux grades EEG restaient les mêmes
- Elaboration d'un nouvel algorithme d'analyse factorielle discriminante (AFD2) après une phase d'apprentissage à partir des données quantitatives issues des nouveaux tracés
- Analyse de la performance de classification automatique de cet algorithme AFD2

2.3.1. Sélection d'attributs par un test de corrélation

Un test de Spearman était réalisé afin d'étudier la corrélation entre les différentes variables quantitatives de chaque marqueur et les grades EEG visuels de référence. Pour rappel, les différentes variables étaient les valeurs moyenne, médiane, minimale, maximale et le coefficient de variation calculés pour chaque marqueur (BSR, IA min et IA max, PT, PR et SEF) sur l'ensemble du tracé.

Le coefficient de corrélation était calculé pour chaque variable, le seuil de significativité étant fixé à 0,05 (risque alpha). Les variables significatives les mieux corrélées aux 3 grades EEG étaient sélectionnées. Afin de sélectionner les variables les moins corrélées entre elles, une variable était sélectionnée par marqueur.

2.3.2. Phase d'apprentissage d'un nouvel algorithme AFD2

- Apprentissage par rapport aux grades de sévérité EEG

Un nouvel algorithme AFD2 était élaboré et optimisé par un apprentissage automatique supervisé à partir des données quantitatives issues des monitorings EEG. Comme dans la première étude, l'algorithme AFD2 était entraîné à distinguer les 3 grades de sévérité EEG visuels à l'aide une méthode de validation croisée avec 5 échantillons (« 5-folds cross-validation »). Les données étaient automatiquement divisées en 5 échantillons : l'apprentissage était réalisé sur 4 échantillons et l'algorithme validé sur le dernier. L'opération était répétée 5 fois en sélectionnant à chaque fois un autre échantillon comme ensemble de validation. Pour chacun des 261 tracés EEG analysés, un grade de 1 à 3 était donc automatiquement attribué par l'algorithme, au plus proche de l'analyse visuelle.

- Apprentissage par rapport à l'évolution clinique

Dans un second temps, afin de pouvoir se détacher des grades EEG, l'algorithme était également entraîné à distinguer une évolution clinique favorable d'une évolution clinique défavorable à 1 et 2 ans et un pronostic clinique était automatiquement attribué, au plus proche de l'évolution clinique réelle des enfants.

Un pronostic clinique automatique était donc obtenu à partir des tracés à H12, H24, H36, H48 et H72 de vie pour les 53 monitorings EEG.

2.3.3. Performance de classification automatique des EEG par AFD2

- Classification automatique selon les grades de sévérité EEG

Pour l'attribution des grades, chaque extrait EEG était supposé indépendant. Les grades EEG attribués automatiquement par l'algorithme AFD2 étaient donc comparés aux grades EEG attribués visuellement pour les 261 tracés analysés. Les résultats étaient présentés sous forme de matrices de confusion.

- Classification automatique selon l'évolution clinique

A chaque délai post-natal, les pronostics cliniques attribués automatiquement étaient comparés à l'évolution clinique réelle des patients (n=53) à 1 et 2 ans. Les résultats étaient présentés sous forme de matrices de confusion. Les valeurs prédictives du modèle de classification automatique sur l'évolution clinique favorable ou défavorable à 1 et 2 ans étaient calculées à chaque délai post-natal.

2.4. Validation du modèle de classification automatique

Après avoir montré que le modèle de classification automatique restait pertinent et pouvait s'appliquer aux nouvelles données, l'algorithme AFD1 développé dans la première étude (phase d'apprentissage) était utilisé pour classer automatiquement les tracés issus des monitorings (phase de test) selon les grades EEG et l'évolution clinique. La performance du modèle de classification automatique élaboré lors de cette première étude était analysée en comparant les grades de sévérité attribués automatiquement aux grades de sévérité EEG attribués visuellement et le pronostic clinique prédit automatiquement à l'évolution clinique réelle des enfants à 1 et 2 ans. Les résultats étaient également présentés sous forme de matrices de confusion.

RESULTATS

I. Analyses descriptives

1.1. Données cliniques périnatales

Les données démographiques et périnatales de la population analysée sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 - Données démographiques et périnatales (N=53).

Données démographiques	
Genre (M/F)	36/17
Âge gestationnel à la naissance (en semaines d'aménorrhées) <i>moy ± e-t (min-max)</i>	39.5 ± 1.2 (36.4–41.6)
Poids de naissance (en grammes) : <i>moy ± e-t (min-max)</i>	3158 ± 622.6 (2000-4210)

Données périnatales	
Déroulement de la grossesse	N(%)
Normal	24 (45.3%)
Anomalie fœtale (RCIU, anomalie échographique, grossesse gémellaire...)	17 (32.1%)
Anomalie maternelle (diabète, médicaments, toxiques, maladie particulière...)	12 (22.6%)
Modalités d'accouchement	N(%)
Césarienne en urgence	28 (52.8%)
Extraction instrumentale	15 (28.3%)
Voie basse simple	8 (26.7%)
Césarienne programmée	2 (3.8%)
Critères d'anoxie périnatale	<i>moy ± e-t (min-max)</i>
pH avant H1	7.0 ± 0.1 (6.7-7.3)
Lactate avant H1 (mmol/L)	12.6 ± 4.2 (5.0-20.0)
Score d'APGAR à 5 min	5.3 ± 2.6 (0–10)
Réanimation ventilatoire poursuivie à 10 min	44 (83%)
Score de Sarnat	N(%)
1	4 (7.5%)
2	33 (62.3%)
3	16 (30.2%)

1.2. Données EEG

1.2.1. EEG initiaux

Le tableau 4 décrit les conditions de réalisation et les résultats de l'analyse visuelle des EEG initiaux, réalisés chez chaque patient avant la mise en hypothermie thérapeutique.

Ces EEG initiaux étaient réalisés à un délai post-natal de 3.6 heures en moyenne (écart-type ± 1.1), le délai minimal était de 1.5 heure et de délai maximal de 6 heures.

Tableau 4 – Conditions d'enregistrement et analyse visuelle des EEG réalisés avant H6 (N=53).

EEG initiaux	
Conditions de l'EEG	N(%)
Sédation reçue avant l'EEG	24 (46.2%)
Enfant intubé/ventilé	47 (88.7%)
Hypothermie (si $t^{\circ} < 34^{\circ}\text{C}$)	33 (62.3%)
Analyse visuelle*	N(%)
Grade 1	0
Grade 2	20 (37.7%)
- Discontinu type A	10 (18.9%)
- Discontinu type B	10 (18.9%)
Grade 3	33 (62.3%)
- Paroxystique	20 (37.7%)
- Inactif	13 (24.5%)
Présence de crises ou de décharges	11 (20.8%)

* Grades visuels attribués selon la Classification Française (annexe 1.2)

1.2.2. EEG monitorings

Les enregistrements monitorings EEG étaient débutés en moyenne à 5.4 heures de vie (écart-type ± 0.1). Le délai post-natal minimal de début de l'enregistrement était de 2.4 heures, le délai maximal était de 10 heures. Le tableau 5 présente les résultats de l'analyse visuelle des tracés à H12, H24, H36, H48 et H72 de vie et la figure 6 représente l'évolution des grades EEG en fonction du temps. La cohérence inter-observateurs d'attribution des grades EEG visuels par les 2 neurophysiologistes était satisfaisante (coefficient kappa : 0.7).

Tableau 5 - Analyse visuelle des monitorings EEG (N=53).

Monitorings EEG					
Grades visuels*	H12 N(%)	H24 N(%)	H36 N(%)	H48 N(%)	H72 N(%)
Grades 1	7 (13.2%)	12 (22.6%)	16 (30.8%)	16 (30.8%)	14 (27.5%)
Grades 2	26 (49.1%)	24 (45.3%)	22 (42.3%)	23 (44.2%)	26 (51%)
Discontinu A	16 (30.2%)	17 (32.1%)	18 (34.6%)	15 (28.8%)	20 (39.2%)
Discontinu B	10 (18.9%)	7 (13.2%)	4 (7.7%)	8 (15.4%)	6 (11.8%)
Grades 3	20 (37.7%)	17 (32.1%)	14 (26.9%)	13 (25%)	11 (21.6%)
Paroxystique	11 (20.8)	10 (18.9)	9 (17.3%)	10 (19.2%)	8 (15.7%)
Inactif	9 (17%)	7 (13.2%)	5 (9.6%)	3 (5.8%)	3 (5.9%)
Données manquantes	0	0	1	1	2
Présence de crises ou décharges					
Aucune	45 (84.9%)	45 (84.9%)	42 (80.8%)	47 (90.4%)	47 (90.2%)
< 7 min / 30 min	0	3 (5.7%)	4 (7.7%)	3 (5.8%)	3 (5.9%)
≥ 7 min / 30 min	8 (15.1%)	5 (9.4%)	6 (11.5%)	2 (3.8%)	1 (2%)
Artéfacts					
Pas ou peu	22 (41.5%)	19 (35.8%)	28 (53.8%)	25 (48.1%)	31 (60.8%)
Modérés	20 (37.7%)	27 (50.9%)	20 (38.5%)	19 (35.5%)	16 (31.4%)
Nombreux	11 (20.8%)	7 (13.2%)	4 (7.7%)	8 (15.4%)	4 (7.8%)

* Grades visuels attribués selon la Classification Française (annexe 1.2)

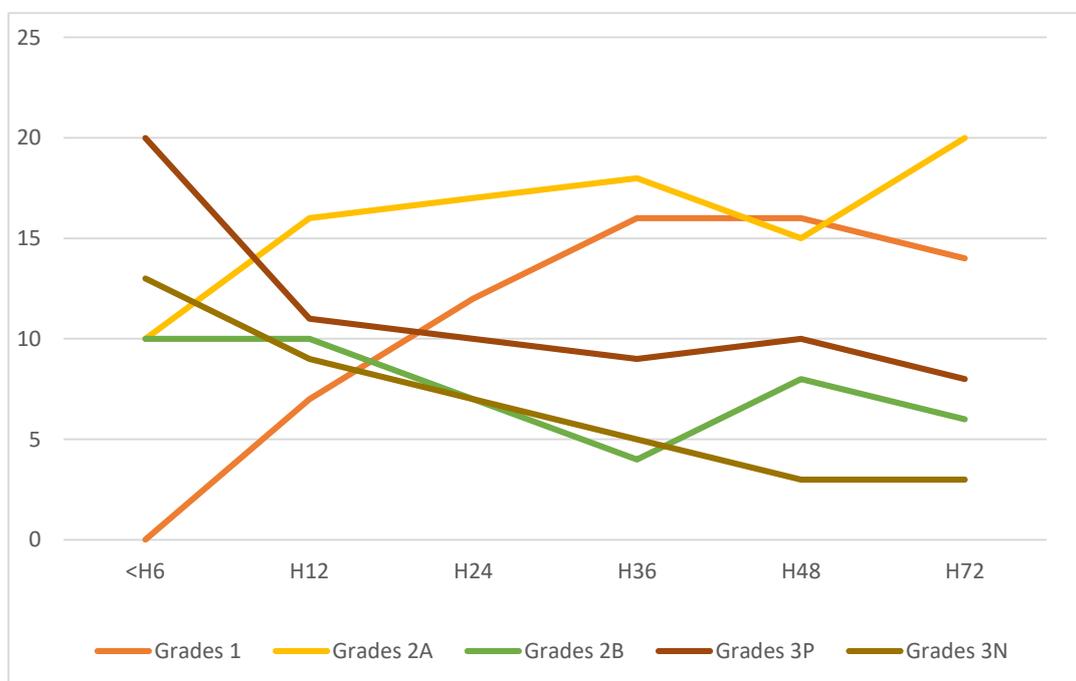


Figure 6 - Evolution des grades EEG en fonction du temps

Grades 2A : grades 2 discontinus type A, grades 2B : grades 2 discontinus type B, grades 3P : grades 3 paroxystiques, grades 3N : grades 3 inactifs

1.3. Evolution clinique

1.3.1. Evolution clinique précoce

L'évolution néonatale précoce des patients de la cohorte étudiée est présentée dans le tableau 6 avec les résultats des IRM cérébrales et des potentiels évoqués réalisés à J4 (après le réchauffement de l'enfant) ainsi que l'examen neurologique lors de la sortie du service de néonatalogie (au retour à domicile). La figure 7 représente les résultats des différents examens et l'examen neurologique de sortie en fonction du grade de sévérité EEG attribué visuellement à H48 de vie, ainsi que les valeurs prédictives des 3 grades sur ces résultats. Les résultats en fonction du grade EEG à H36 sont présentés en annexe 2 (figure 2.1). Les résultats du test du khi² montraient que le grade EEG à H48 était associé de façon significative aux résultats de l'IRM ($p < 0.0001$), aux PEA ($p = 0.003$), aux PES ($p = 0.005$) et à l'examen clinique de sortie ($p < 0.0001$).

Tableau 6 - Evolution clinique précoce, IRM cérébrale et potentiels évoqués réalisés à J4 (N=53).

Evolution clinique précoce	
IRM cérébrale	N(%)
Normale	25 (49%)
Lésions anoxo-ischémiques mineures	7 (13.7%)
Lésions anoxo-ischémiques majeures	19 (37.3%)
Non réalisée	2 (3.9%)
PES	N(%)
Normaux	19 (35.8%)
Anormaux	26 (49.1%)
Non réalisés	8 (15.1%)
PEA	N(%)
Normaux	22 (41.5%)
Anormaux	22 (41.5%)
Non réalisés	9 (17%)
Examen clinique à la sortie	N(%)
Normal	22 (42.3%)
Anormal	19 (36.5%)
Décès avant la sortie	11 (21.2%)
Données manquantes	1 (1.9%)

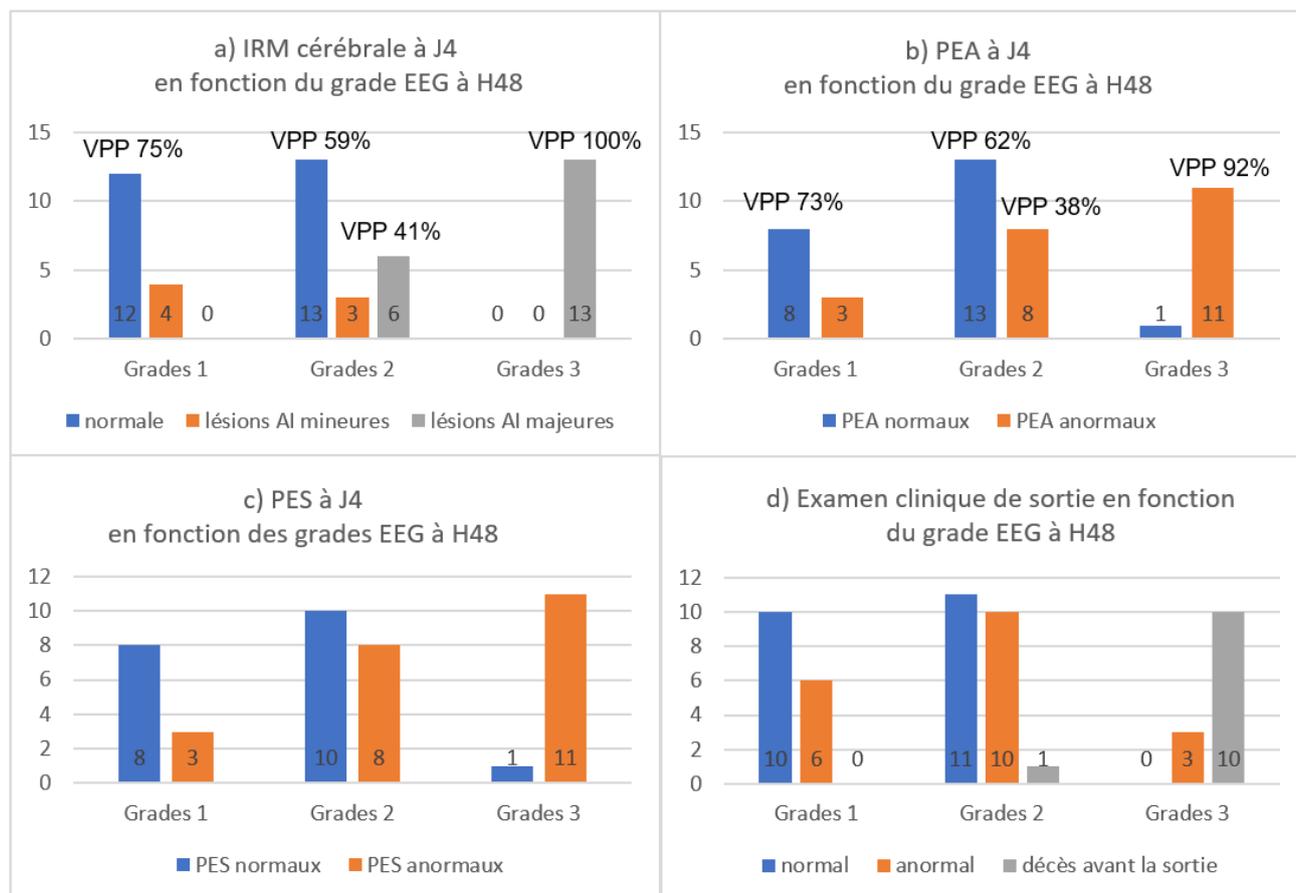


Figure 7 - Evolution précoce en fonction du grade EEG attribué à H48 de vie, avec les valeurs prédictives (VPP) des grades sur les résultats des examens (IRM cérébrale et potentiels évoqués)

Données manquantes : n=1 grade EEG à H48 ; n=2 IRM non réalisées ; n=8 PES non réalisés ; n=9 PEA non réalisés ; n=1 examen clinique de sortie

Lésions AI : lésions anoxo-ischémiques ; PEA : potentiels évoqués auditifs ; PES : Potentiels évoqués somesthésiques ; VPP : valeur prédictive positive

1.3.2. Evolution clinique à long terme

Le tableau 7 présente l'évolution clinique globale (tous grades confondus) à l'âge de 1 et 2 ans, avec le score de sévérité de l'examen neurologique (0 à 4 selon l'ICF) ou le décès de l'enfant. A 2 ans, 29 enfants avaient une évolution clinique favorable (score de 0 à 2) et 17 avaient une évolution clinique défavorable (score 3-4 ou décès). La figure 8 représente l'évolution clinique à 1 an en fonction des grades de sévérité EEG attribués visuellement aux

différents délais postnataux. Le tableau 8 présente les valeurs prédictives des grades sur l'évolution clinique. Le test du χ^2 montrait une association significative entre l'évolution clinique à 1 an et les 3 grades de sévérité EEG aux différents délais postnataux ($p < 0.0001$), à H24 ($p < 0.0001$), à H36 ($p < 0.0001$), à H48 ($p < 0.0001$) et à H72 ($p < 0.0001$). La figure 9 représente l'évolution clinique à 1 an en fonction de la présence de crises électriques sur les tracés de H12 et H48. A H12, la valeur prédictive de l'absence de crises sur l'évolution clinique favorable était de 78% et la valeur prédictive d'une durée totale de crises de plus de 7 minutes sur l'évolution clinique défavorable était de 88%. Une association significative entre la présence de crises et l'évolution clinique pouvait être mise en évidence ($p = 0$ à H12, $p = 0.022$ à H48).

Tableau 7 - Evolution clinique à long terme des enfants à l'âge de 1 et 2 ans (N=53).

Evolution clinique à long terme		
Score ICF moy ± e-t (min-max)	A 1 an	A 2 ans
	1.8 ± 2.1 (0-5)	1.9 ± 2.1 (0-5)
Evolution favorable N(%)	32 (66.7%)	29 (63%)
Score = 0	23 (47.9%)	21 (45.7%)
Score = 1	6 (12.5%)	5 (10.9%)
Score = 2	3 (6.3%)	3 (6.5%)
Evolution défavorable N(%)	16 (33.3%)	17 (37%)
Score = 3	3 (6.3%)	4 (8.7%)
Score = 4	2 (4.2%)	2 (4.3%)
Décès	11 (22.9%)	11 (23.9%)
Données manquantes	5 (10.4%)	7 (15.2%)

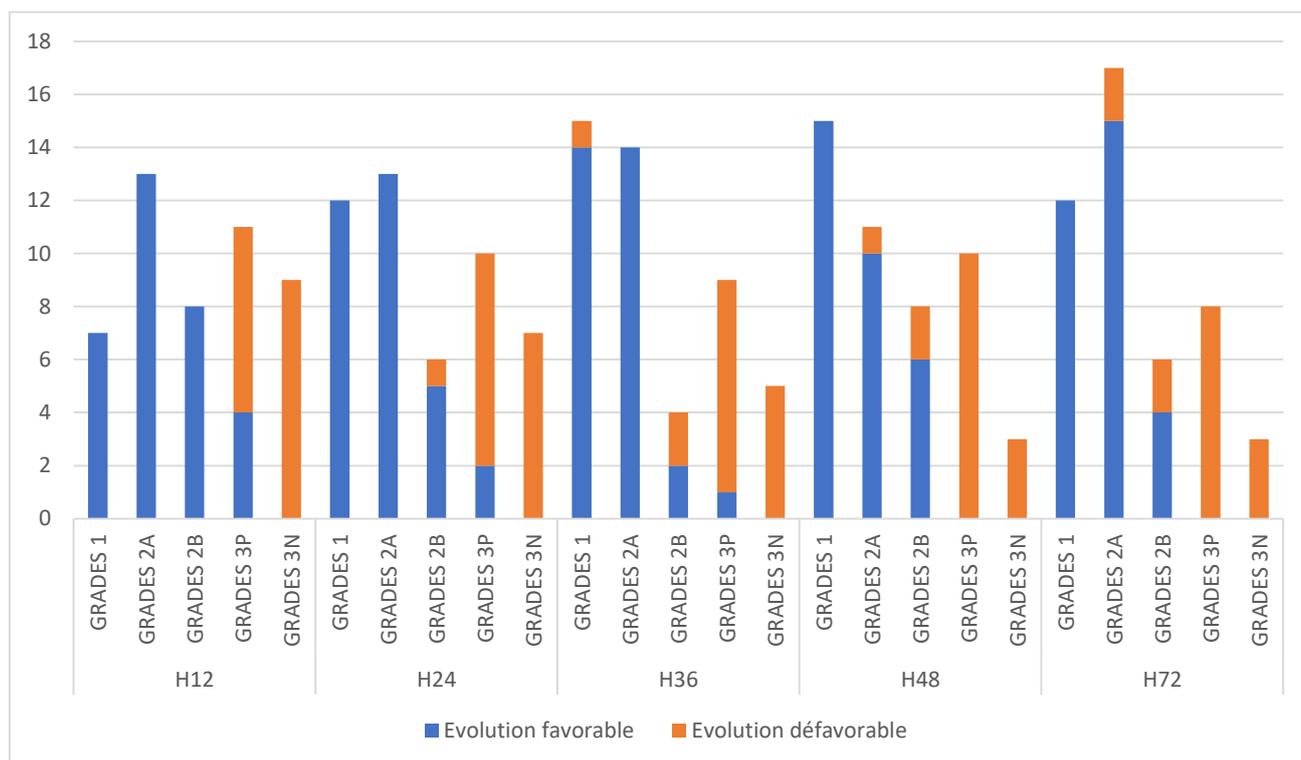


Figure 8 - Evolution clinique à 1 an en fonction des grades EEG aux différents temps postnataux

Grades 2A : grades 2 discontinus type A, grades 2B : grades 2 discontinus type B, grades 3P : grades 3 paroxystiques, grades 3N : grades 3 inactifs

Tableau 8 - Valeurs prédictives des grades EEG attribués visuellement aux différents temps postnataux sur l'évolution clinique favorable et défavorable à 1 an.

		Valeurs prédictives aux différents délais postnataux				
Valeur prédictive	Grades	H12	H24	H36	H48	H72
D'une évolution clinique favorable	Grade 1	100%	100%	93%	100%	100%
	Grade 2	100%	95%	89%	84%	83%
	Grade 3	20%	12%	7%	0%	0%
D'une l'évolution clinique défavorable	Grade 1	0%	0%	7%	0%	0%
	Grade 2	0%	5%	11%	16%	17%
	Grade 3	80%	88%	93%	100%	100%

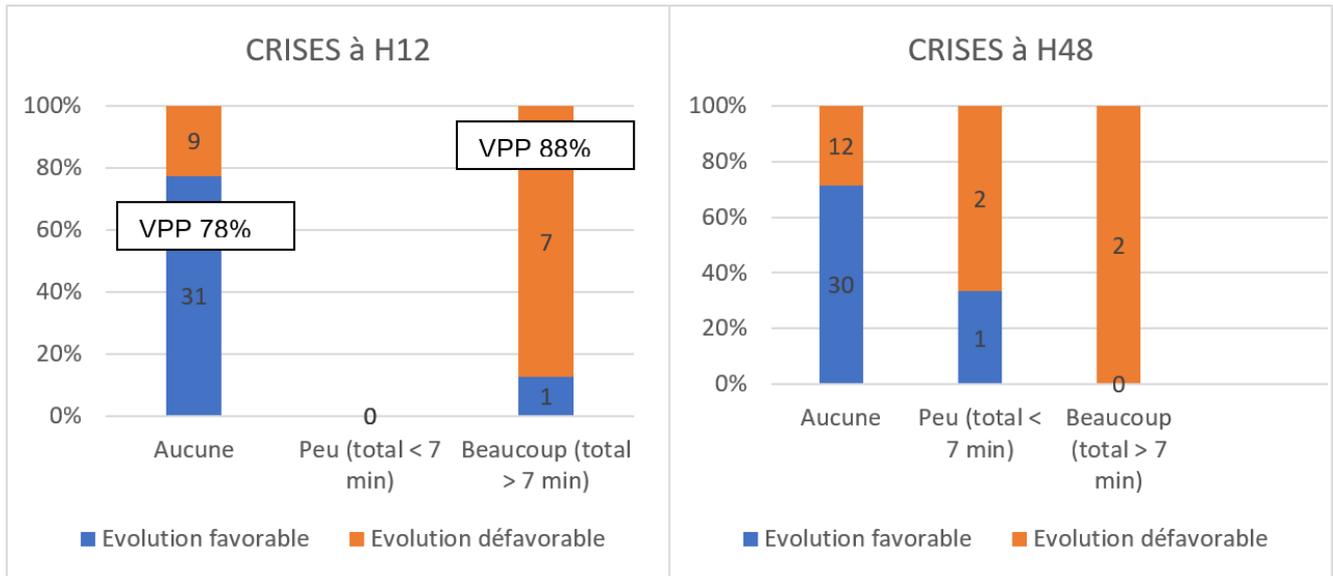


Figure 9 - Evolution à 1 an en fonction de la présence de crises électriques sur les tracés EEG à H12 et H48

Données manquantes : n=7 évolutions cliniques à 1 an ; n=1 grade EEG à H48

« Peu de crises » si durée totale < 7 minutes sur la durée du tracé de 30 minutes ; « Beaucoup de crises » si durée totale ≥ 7 min

VPP : Valeur Prédictive Positive

II. Analyse quantitative des EEG

2.1. Sélection d'attributs par le test de corrélation

Les 6 marqueurs testés avaient tous au moins une variable significativement corrélée avec les 3 grades EEG visuels (tableau 9). Toutes les variables étaient très corrélées entre elles. Pour le BSR, les Index d'Amplitude et la Puissance Absolue Totale, les variables les mieux corrélées étaient les mêmes que celles sélectionnées lors de l'étude des EEG initiaux (en jaune dans le tableau 9). Pour la SEF et la Puissance Relative, les valeurs moyennes et médianes des 2 marqueurs étaient mieux corrélées aux grades que la valeur maximale et le coefficient de variation respectivement mais la performance du modèle de classification n'était pas modifiée par ce changement de variables car elles étaient très corrélées entre elles. Le coefficient de variation de la Puissance Relative était beaucoup moins corrélé aux grades que lors de la première étude mais lorsqu'il était retiré du modèle, la performance de classification des grades 1 était très abaissée (tableau 2.1 en annexe 2). Les variables utilisées pour le modèle de classification dans la première étude restaient donc pertinentes et pouvaient être utilisées pour classer les nouveaux tracés issus des monitorings.

Tableau 9 - Corrélation des variables des 6 marqueurs quantitatifs avec les 3 grades EEG visuels

Test de corrélation de Spearman avec coefficient de corrélation et valeur p correspondante, risque alpha <0,05.

En gras : les variables corrélées significativement aux 3 grades EEG.

En jaune : les variables sélectionnées pour le modèle de classification automatique.

Marqueur	Variabes	Coefficient de corrélation	Valeur p
BSR	Valeur moyenne	0,60	<0,0001
	Valeur minimale	0,49	<0,0001
	Valeur maximale	0,58	<0,0001
	Valeur médiane	0,61	<0,0001
	Coefficient de variation	-0,16	0,012
IA max	Valeur moyenne	-0,40	<0,0001
	Valeur minimale	-0,535	<0,0001
	Valeur maximale	-0,20	0,001
	Valeur médiane	-0,40	<0,0001
	Coefficient de variation	0,10	0,098
IA min	Valeur moyenne	-0,49	<0,0001
	Valeur minimale	-0,07	-0,260
	Valeur maximale	-0,49	<0,0001
	Valeur médiane	-0,47	<0,0001
	Coefficient de variation	-0,02	0,970
PT	Valeur moyenne	-0,34	<0,0001
	Valeur minimale	-0,45	<0,0001
	Valeur maximale	-0,23	<0,0001
	Valeur médiane	-0,39	<0,0001
	Coefficient de variation	0,12	0,071
SEF	Valeur moyenne	0,52	<0,0001
	Valeur minimale	0,22	<0,0001
	Valeur maximale	0,37	<0,0001
	Valeur médiane	0,50	<0,0001
	Coefficient de variation	0,13	0,035
PR	Valeur moyenne	-0,40	<0,0001
	Valeur minimale	-0,36	<0,0001
	Valeur maximale	-0,23	0,008
	Valeur médiane	-0,41	<0,0001
	Coefficient de variation	0,158	0,011

2.2. Description des données quantitatives EEG

2.2.1. Par rapport aux grades de sévérité EEG

Le tableau 10 décrit les données des différentes variables quantitatives utilisées pour le modèle de classification automatique par rapport aux grades EEG visuels. Les 6 variables permettaient de discriminer le grade 3 des 2 autres de façon significative ($p < 0.0001$). La valeur maximale de l'Index d'Amplitude minimal permettait de discriminer significativement les 3 grades EEG visuels (Box Plots présentés dans la figure 10).

Tableau 10 - Description des données quantitatives en fonction des 3 grades EEG

Description des données quantitatives			
Variables quantitatives	Grades 1 moy ± e-t (min-max)	Grades 2 moy ± e-t (min-max)	Grades 3 moy ± e-t (min-max)
BSR (med) en %	19.3 ± 24.6 (0-81.5)	25.9 ± 25.2 (0-90.9)	76.3 ± 26.6 (0-100)
IA max (min) en µV	24.8 ± 10.4 (9.5-44.9)	23.9 ± 9.7 (7.5-51.8)	8.8 ± 5.4 (2.0-35.6)
IA min (max) en µV	6.5 ± 2.1 (2.6-13.3)	5.3 ± 2.1 (2.0-13.3)	3.2 ± 2.0 (0.8-12.1)
PT (min) en µV ²	30.9 ± 23 (4-95)	23.6 ± 19.7 (2.2-125.8)	4.5 ± 13.9 (0.1-119.9)
SEF (max) en Hz	13.2 ± 4.3 (7.9-22.1)	12.4 ± 4.0 (7.5-22.7)	18.1 ± 5.0 (8.4-30.2)
PR (var) en %	5.0 ± 2.2 (2.2-14.4)	5.2 ± 3.3 (1.7-24.3)	6.4 ± 3.5 (1.6-19.4)

BSR (med) : valeur médiane du Burst Suppression Ratio ; IA min (max) : valeur maximale de l'Index d'Amplitude minimal ; IA max (min) : valeur minimale de l'Index d'Amplitude maximal ; PT (min) : valeur minimale de la Puissance Absolue Totale ; SEF (max): valeur maximale de la Spectral Edge Frequency ; PR (var) : coefficient de variation de la Puissance Relative des Basses Fréquences

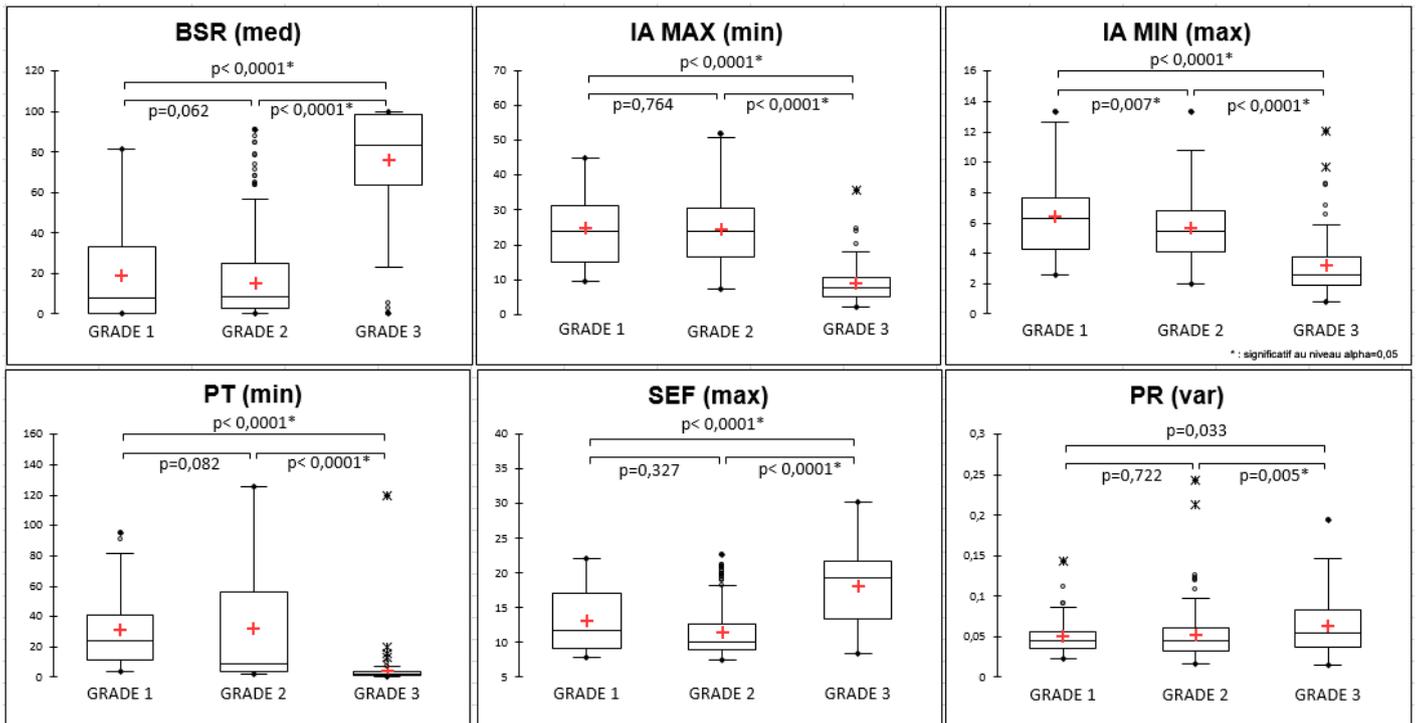


Figure 10 - Box Plots des 6 variables sélectionnées en fonction des grades EEG et valeurs p (test de Kruskal-Wallis), risque alpha < 0,05

BSR (med) : valeur médiane du Burst Suppression Ratio ; IA min (max) : valeur maximale de l'Index d'Amplitude minimal ; IA max (min) : valeur minimale de l'Index d'Amplitude maximal ; PT (min) : valeur minimale de la Puissance Absolue Totale ; SEF (max) : valeur maximale de la Spectral Edge Frequency ; PR (var) : coefficient de variation de la Puissance Relative des Basses Fréquences

2.2.2. Par rapport à l'évolution clinique

Le tableau 11 décrit les données des différentes variables quantitatives par rapport à l'évolution clinique des patients à 1 an. A H48, toutes les variables excepté le coefficient de variation de la Puissance Relative permettaient de différencier significativement un pronostic favorable d'un pronostic défavorable à 1 an à partir des tracés (Box Plots présentés dans la figure 11).

Tableau 11 - Description des données quantitatives en fonction de l'évolution clinique à 1 an

Données quantitatives						
Variables	Evolution	H12	H24	H36	H48	H72
BSR (med) en %	Favorable	28.9 ± 28.8 (0-97)	25.0 ± 26.2 (0-90.8)	23.1 ± 25.7 (0-87.7)	23.7 ± 24.7 (0-84.8)	23.3 ± 25.4 (0-81.5)
	Défavorable	81.6 ± 22.6 (25.4-100)	72.8 ± 28.9 (0-100)	82.4 ± 16.3 (51.3-100)	70.2 ± 33.3 (0-100)	66.1 ± 30.4 (2.6-100)
IA max (min) en µV	Favorable	22.9 ± 10.0 (6.3-44.9)	23.8 ± 10.2 (11.1-44.9)	24.4 ± 10.6 (10-51.8)	24.0 ± 10.1 (11.3-50.9)	23.9 ± 10.4 (9.5-50.9)
	Défavorable	7.1 ± 3.1 (2.2-12.4)	9.5 ± 4.8 (4.6-24.6)	7.8 ± 3.3 (3.4-15.4)	11.5 ± 11 (4.3-40.1)	12.3 ± 8.1 (2.0-34.1)
IA min (max) en µV	Favorable	5.7 ± 2.8 (1.9-13.3)	5.8 ± 2.6 (2.4-13.3)	5.8 ± 2.1 (2.4-11.1)	5.5 ± 2.2 (2.1-11.8)	5.4 ± 2.1 (2.2-10.4)
	Défavorable	3.2 ± 2.2 (0.9-8.5)	3.2 ± 1.3 (1.9-6.5)	2.7 ± 0.9 (1.4-4.1)	4.0 ± 2.7 (1.5-9.7)	2.8 ± 1.8 (0.8-7.8)
PT (min) en µV ²	Favorable	25.8 ± 26.6 (0.7-125.8)	25.9 ± 23 (2.7-81.2)	26.0 ± 19.5 (2.6-70.2)	24.6 ± 19.8 (3.6-90.5)	25.4 ± 21.0 (3.4-95.0)
	Défavorable	2.2 ± 1.8 (0.1-6.1)	3.2 ± 3 (0.5-12.7)	2.8 ± 2.8 (0.4-9.9)	11.5 ± 29.8 (0.6-119.9)	6.9 ± 8.8 (0.3-33.0)
SEF (max) en Hz	Favorable	4.5 ± 5.2 (7.9-30.2)	13.3 ± 4.1 (7.5-21.1)	12.9 ± 4.3 (8.5-21.0)	12.6 ± 3.5 (8.8-21.1)	13.0 ± 5.1 (7.9-22.7)
	Défavorable	20.8 ± 5.0 (10.7-28.1)	18.7 ± 4.4 (10.9-24.4)	18.0 ± 4.7 (8.5-24.1)	15.7 ± 4.7 (8.4-24.1)	13.7 ± 4.1 (8.0-21.9)
PR (var) en %	Favorable	6.3 ± 4.3 (1.9-24.3)	5.6 ± 3.9 (2.1-21.4)	5.4 ± 2.5 (2.2-12.4)	5.4 ± 3.2 (1.9-14.4)	4.7 ± 2.2 (2.2-11.3)
	Défavorable	6.7 ± 3.3 (2.8-14.5)	6.7 ± 4.2 (2.8-19.4)	5.8 ± 3.2 (1.6-13.0)	5.4 ± 2.0 (2.2-9.0)	4.9 ± 2.3 (2.2-11.3)

BSR (med) : valeur médiane du Burst Suppression Ratio ; IA min (max) : valeur maximale de l'Index d'Amplitude minimal ; IA max (min) : valeur minimale de l'Index d'Amplitude maximal ; PT (min) : valeur minimale de la Puissance Absolue Totale ; SEF (max): valeur maximale de la Spectral Edge Frequency ; PR (var) : coefficient de variation de la Puissance Relative des Basses Fréquences

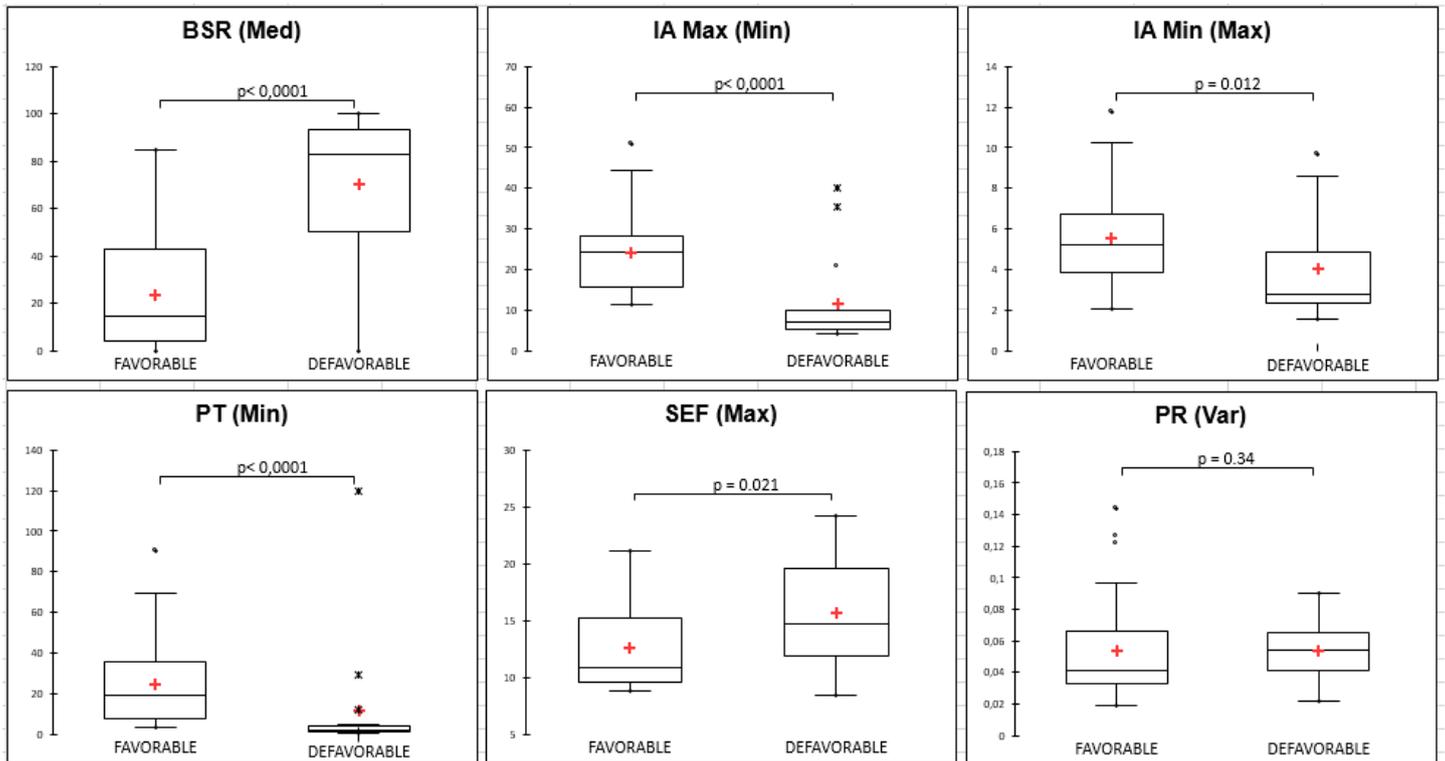


Figure 11 - Box Plots des 6 variables à H48 en fonction de l'évolution clinique à 1 an et valeurs p (test de Mann-Whitney), risque alpha < 0,05

BSR (med) : valeur médiane du Burst Suppression Ratio ; IA min (max) : valeur maximale de l'Index d'Amplitude minimal ; IA max (min) : valeur minimale de l'Index d'Amplitude maximal ; PT (min) : valeur minimale de la Puissance Absolue Totale ; SEF (max): valeur maximale de la Spectral Edge Frequency ; PR (var) : coefficient de variation de la Puissance Relative des Basses Fréquences

III. Classification automatique des EEG par l'algorithme AFD2 :

Vérification de l'applicabilité du modèle

3.1. Performance de classification automatique des EEG par AFD2 selon les grades

Le tableau 12 compare les grades de sévérité EEG attribués automatiquement par l'algorithme AFD2 aux grades EEG de référence attribués visuellement, sous forme d'une matrice de confusion. La dernière colonne présente les pourcentages de tracés EEG bien classés pour chaque grade visuel. Au total, 71.7% des 261 tracés EEG analysés étaient bien classés (n=187). Vingt-sept EEG de grade 2 étaient mal classés en grade 1 par le modèle (soit 22% des grades 2) et 17 grades 1 mal classés en grades 2 (26%). Treize grades 3 étaient mal classés en grades 1 ou 2 (17%).

A chaque délai post-natal, les pourcentages d'EEG bien classés étaient de : 73.6% à H12 ; 60.4% à H24 ; 76.9% à H36 ; 76.9% à H48 et 70.6% à H72.

Tableau 12 - Matrice de confusion des grades EEG automatiques (AFD2) vs grades EEG visuels

En ligne : grades de sévérité attribués visuellement

En colonne : grades de sévérité attribués automatiquement par l'algorithme AFD2

Colonne de droite : % de tracés bien classés automatiquement par rapport aux grades visuels de référence

Grades visuels	Grades auto			Total visuel	% correct
	1	2	3		
1	40	17	8	65	61,5%
2	27	85	9	121	70,2%
3	5	8	62	75	82,7%
Total auto	72	110	79	261	71,7%

En annexe 2, les tableaux 2.2 à 2.6 présentent la performance du modèle pour classer des groupes de grades différents (autres matrices de confusion).

3.2. Performance de classification automatique des EEG par AFD2 selon l'évolution clinique

Le tableau 13 présente les pourcentages des évolutions cliniques réelles des enfants à 1 et 2 ans bien prédites par l'algorithme AFD2 à partir des tracés aux différents temps postnataux (correspondant à la sensibilité du modèle). A partir des tracés de H36 et H48, 100% des évolutions cliniques favorables et défavorables à 1 an étaient classées correctement par le modèle. Le tableau 14 présente les valeurs prédictives du modèle de classification automatique utilisant AFD2 pour prédire l'évolution clinique à 1 et 2 ans.

Tableau 13 - Performance de la prédiction automatique du pronostic clinique à 1 et 2 ans par AFD2 en comparaison à l'évolution clinique réelle des enfants.

Prédiction automatique du pronostic clinique						
Evolution réelle	Bien classés (%)	H12	H24	H36	H48	H72
1 AN	Favorable	90.3%	96.8%	100%	100%	86.3%
	Défavorable	100%	100%	100%	100%	90%
	Total	93.5%	97.8%	100%	100%	87.5%
2 ANS	Favorable	96.6%	82.8%	100%	95.2%	76.2%
	Défavorable	100%	94.1%	100%	81.8%	90.9%
	Total	97.8%	87.0%	100%	90.6%	81.2%

Tableau 14 - Valeurs prédictives du modèle de classification automatique AFD2 sur l'évolution clinique à 1 et 2 ans à partir des tracés aux différents délais postnataux.

Valeurs prédictives sur l'évolution clinique à 1 an					
Valeur prédictive	H12	H24	H36	H48	H72
Sur l'évolution clinique favorable	100%	96%	100%	100%	95%
Sur l'évolution clinique défavorable	83%	76%	100%	100%	75%

Valeurs prédictives sur l'évolution clinique à 2 ans					
Valeur prédictive	H12	H24	H36	H48	H72
Sur l'évolution clinique favorable	100%	100%	100%	91%	94%
Sur l'évolution clinique défavorable	94%	94%	100%	90%	67%

IV. Classification automatique des EEG par l'algorithme AFD1 :Validation du modèle

4.1. Performance de classification automatique des EEG par AFD1 selon les grades

Le tableau 15 compare les grades EEG attribués automatiquement par l'algorithme AFD1 aux grades EEG de référence attribués visuellement, sous forme d'une matrice de confusion. Au total, 51.4% des EEG étaient bien classés. Vingt-trois EEG de grade 2 étaient mal classés en grade 1 par le modèle (19% des grades 2) et 28 grades 1 classés en 2 (43%) sur les 261 tracés analysés. Onze grades 3 étaient mal classés en grade 1 ou 2 (15%).

Tableau 15 - Matrice de confusion des grades EEG automatiques (AFD1) vs grades EEG visuels

En ligne : grades de sévérité attribués visuellement

En colonne : grades de sévérité attribués automatiquement par l'algorithme AFD1

Colonne de droite : % de tracés bien classés automatiquement par rapport aux grades visuels de référence

Grades visuels	Grades auto			Total visuel	% correct
	1	2	3		
1	20	28	17	65	30.8%
2	23	46	52	121	38,0%
3	1	10	64	75	85,3%
Total auto	72	110	79	261	51.4%

4.2. Performance de classification automatique des EEG par AFD1 selon l'évolution clinique

Le tableau 16 présente les pourcentages des évolutions cliniques réelles des enfants à 1 et 2 ans bien prédites par l'algorithme AFD1 à partir des tracés aux différents temps postnataux (correspondant à la sensibilité du modèle). A H36, l'algorithme AFD2 permettait de prédire correctement 100% des évolutions cliniques défavorables. Le tableau 17 présente les valeurs prédictives du modèle de classification automatique utilisant AFD1 pour prédire l'évolution clinique à 1 et 2 ans.

Tableau 16 - Performance de la prédiction automatique du pronostic clinique à 1 et 2 ans par AFD1 comparée à l'évolution clinique réelle des enfants.

Prédiction automatique du pronostic clinique						
Evolution réelle	Bien classés (%)	H12	H24	H36	H48	H72
1 AN	Favorable	62.5%	68.8%	71.0%	71.0%	67.7%
	Défavorable	87.5%	81.3%	100%	75.0%	60.0%
	Total	70.8%	75.5%	80.9%	72.3%	65.2%
2 ANS	Favorable	55.1%	69.0%	64.3%	60.7%	53.6%
	Défavorable	100%	94.1%	94.1%	64.7%	64.7%
	Total	71.7%	76.1%	75.6%	62.2%	57.8%

Tableau 17 - Valeurs prédictives du modèle de classification automatique AFD1 sur l'évolution clinique à 1 et 2 ans à partir des tracés aux différents délais postnataux.

Valeurs prédictives sur l'évolution clinique à 1 an					
Valeur prédictive	H12	H24	H36	H48	H72
D'une évolution clinique favorable	91%	88%	100%	85%	78%
D'une évolution clinique défavorable	54%	57%	64%	57%	47%

Valeurs prédictives sur l'évolution clinique à 2 ans					
Valeur prédictive	H12	H24	H36	H48	H72
D'une évolution clinique favorable	100%	95%	95%	74%	71%
D'une évolution clinique défavorable	57%	64%	62%	50%	46%

DISCUSSION

L'objectif de cette étude était de valider la performance de notre modèle de classification automatique des EEG post-anoxie périnatale en le testant sur de nouvelles données. Ce modèle, basé sur un algorithme d'analyse factorielle discriminante, permet de classer automatiquement la sévérité des tracés EEG à partir de données d'analyse quantitative du signal. Cet algorithme avait été élaboré lors d'une première étude par une méthode d'apprentissage automatique à partir de données issues des EEG enregistrés avant H6 de vie dans un contexte d'anoxie périnatale. Dans une première partie, nous avons vérifié que le modèle proposé pouvait s'appliquer à des données différentes, issues des monitorings EEG enregistrés plus tardivement sous hypothermie thérapeutique, et nous avons montré que l'algorithme entraîné sur ces nouvelles données était efficace pour classer les EEG selon les grades de sévérité visuels et excellent pour prédire automatiquement le pronostic clinique. Dans une deuxième partie, l'algorithme initial entraîné sur les EEG précoces dans la première étude était directement testé sur ces monitorings EEG : sa performance était bonne pour prédire le pronostic clinique aux différents délais postnataux mais faible pour classer les EEG selon les grades de sévérité visuels.

Préalablement aux parties relatives à l'applicabilité et à la performance de notre modèle de classification automatique, il nous paraît tout d'abord intéressant de discuter de l'analyse visuelle des tracés EEG issus des monitorings et de rapporter les grades de sévérité visuels à l'évolution clinique des enfants de la cohorte étudiée.

Analyse des tracés EEG et de l'évolution de la population étudiée

Les tracés étudiés étaient enregistrés dans des conditions différentes de la première étude : il s'agissait de tracés plus tardifs (entre H12 et H72 de vie), extraits des monitorings enregistrés en continu chez les enfants mis en hypothermie thérapeutique pour une EAI modérée ou sévère. Les conditions d'enregistrement étaient cependant plus homogènes puisque tous les enfants étaient intubés, sédatisés et hypothermes (32-34°C), contrairement à notre première étude où ces paramètres pouvaient être une source de biais puisque la présence de sédations comme de l'hypothermie est susceptible de modifier à la fois l'amplitude et la continuité des tracés EEG (43,68,69). Enfin, la durée des tracés était plus longue (30 minutes) et les artéfacts de signal n'étaient pas retirés avant l'analyse quantitative.

Analyse visuelle des tracés EEG étudiés

Ces monitorings EEG étaient enregistrés suite à un tracé initial de grade 2 (anomalies modérées) pour un tiers des enfants ou de grade 3 (anomalies sévères) pour deux tiers. Ils étaient analysés à différents délais postnataux (H12, H24, H36, H48, H72). Au cours du temps et en particulier dans les premières 36 heures de vie, il y avait une diminution nette de la fréquence des tracés inactifs (3N) et dans une moindre mesure des tracés paroxystiques (3P) et discontinus de type B (2B), et au contraire une augmentation des tracés normaux et subnormaux (grades 1) (tableau 5 et figure 6). Les tracés avaient donc tendance à s'améliorer avec un tracé de fond de plus en plus ample et continu, voire à se normaliser avec l'apparition de grapho-éléments physiologiques (encoches frontales, dysrythmie lente antérieure), d'une organisation temporo-spatiale, de cycles veille-sommeil et d'une bonne réactivité (annexe 1.2). La fréquence des tracés discontinus de type A (2A) augmentait initialement puis restait stable au cours du temps. Néanmoins, une augmentation de la

fréquence des grades 2A aux dépens des grades 1 est à noter entre H48 et H72, reflétant une légère dégradation des tracés avec un signal plus discontinu. Cette dégradation pourrait être due à l'hypothermie prolongée ou à l'accumulation des sédations reçues. Enfin, il y avait peu de crises, en particulier après 48 heures de vie, probablement en lien avec le traitement par hypothermie (70).

Sur le plan physiopathologique, cette évolution des tracés durant les 3 premiers jours de vie post-anoxie périnatale reflète l'évolution de l'encéphalopathie anoxo-ischémique, bien que les mécanismes restent partiellement connus. Les études sur les modèles animaux montrent que l'anoxie cérébrale aiguë est associée à une suppression initiale de l'amplitude des tracés EEG durant la phase primaire de défaillance énergétique qui persiste ensuite durant la phase latente malgré la normalisation des mécanismes énergétiques (71–73). Cette suppression de l'activité cérébrale semble correspondre à un mécanisme protecteur réversible d'adaptation du métabolisme cérébral permettant une diminution des besoins énergétiques mais n'est pas prédictive de l'apparition de lésions cérébrales définitives (74–77). Par contre, la sévérité de la phase de défaillance énergétique secondaire, marquée notamment par l'apparition d'un œdème cytotoxique cellulaire et de crises (72,78), est fortement associée à un pronostic clinique défavorable (décès et séquelles majeures) (9,79). La récupération rapide d'une activité cérébrale plus physiologique est donc de bon pronostic alors que les tracés restant pathologiques tardivement sont associés à un mauvais pronostic avec la présence de lésions cérébrales définitives visibles à l'IRM (58,67,80,81).

De même, les tracés discontinus sont typiquement retrouvés dans un contexte d'anoxie cérébrale mais les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à ces discontinuités ne sont pas bien connus.

Rapport entre les grades EEG et l'évolution clinique des enfants

L'évolution précoce des enfants était associée de façon significative aux grades de sévérité EEG à H48 de vie (figure 7). La majorité des enfants ayant un tracé de grade 1 à H48 n'avait pas de lésions à l'IRM cérébrale de J4 (75%) ou rarement des lésions mineures d'anoxo-ischémie (25%), des potentiels évoqués auditifs et somesthésiques normaux (73%) et il n'y avait aucun décès avant la sortie du service de néonatalogie. Dans un tiers des cas, l'examen neurologique de sortie était considéré comme anormal (légère hypotonie généralement) mais cet élément était peu fiable car l'examen clinique était estimé à partir du courrier de sortie. Par contre, les enfants avec un tracé de grade 3 à H48 avaient tous des lésions majeures à l'IRM, des potentiels évoqués pathologiques (sauf un enfant) et la majorité (77%) décédait avant la sortie. Les résultats étaient plus mitigés pour les grades 2 mais les valeurs prédictives semblaient plutôt en faveur d'une évolution favorable.

L'évolution clinique à long terme (tableau 7) était favorable chez deux tiers des enfants (pas ou peu de séquelles à 1 et 2 ans). Un tiers des enfants avait une évolution défavorable : il s'agissait en majorité de décès pour 11 d'entre eux (tous en période néonatale) et 6 enfants avaient des séquelles majeures à 2 ans. Le pronostic à long terme était associé de façon significative aux 3 grades de sévérité EEG à tous les délais postnataux et semblait surtout bien corrélé à l'évolution des tracés. Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature puisqu'il a été montré que le pronostic à moyen et long terme des enfants était associé à l'évolution des tracés EEG dans les premiers jours de vie, y compris chez les enfants mis en hypothermie thérapeutique (29–32,43,82,83).

Concernant les tracés normaux et subnormaux (grades 1) : dès H12 et à tous les délais excepté H36, nos tracés EEG de grade 1 étaient prédictifs à 100% d'un devenir favorable à 1 an (tableau 8). A H36, un seul tracé de grade 1 était associé à une évolution défavorable. Après relecture de ce tracé, le grade 1 avait été attribué visuellement devant un tracé de fond quasiment continu présentant des grapho-éléments physiologiques sur les dérivations antérieures. Cependant, le tracé était beaucoup moins ample et monotone sur les dérivations postérieures et il s'agissait d'une amélioration transitoire car les tracés de H24 et H48 étaient gradés 2B. Ce tracé était donc probablement faussement rassurant et avait plutôt la valeur pronostique d'un grade 2. Dans les études antérieures à l'utilisation de l'hypothermie thérapeutique (HT), les tracés EEG normaux ou subnormaux (grades 1) précoces étaient déjà fortement associés à une évolution favorable à long terme (VPP de 100% à H12 et H24 dans l'étude de Murray et al. 2009 (31)). Dans notre étude comme dans l'étude de Hamelin et al. 2011 (32), le traitement par HT semble améliorer la valeur prédictive des grades 1 plus tardifs puisqu'elle reste excellente jusque H72.

Concernant les tracés sévères (grades 3) : leur valeur prédictive d'une évolution clinique défavorable à long terme augmentait avec le temps et la persistance d'un tracé sévère après H48 était toujours associée à une évolution défavorable. Des résultats comparables ont été retrouvés dans les études antérieures, surtout sous HT : VPP de 100% après H48 chez Hamelin et al. 2011 sous HT, contre 86% chez Murray et al. 2009 sans HT (31,32). Par contre, avec le traitement par HT, un tracé sévère précoce semble beaucoup moins prédictif d'une évolution défavorable : VPP de 50% dans notre précédente étude sur les EEG initiaux avant H6 de vie, 40% avant 24 heures de vie chez Hamelin sous HT, contre 88% avant H12 chez Murray sans HT). Néanmoins, 80% (n=16) de nos tracés de grade 3 à H12 étaient associés à une évolution clinique défavorable à long terme. Les 4 tracés EEG

de grade 3 à H12 associés à une évolution clinique normale étaient tous des tracés paroxystiques (non inactifs) et s'améliorèrent rapidement par la suite. Ces résultats semblent signifier que la valeur pronostique des grades 3 sous HT, et notamment des tracés inactifs, devient surtout péjorative entre H6 et H12.

Concernant les tracés présentant des anomalies modérées (grades 2) : la valeur prédictive d'une évolution favorable était de 100% à H12 puis diminuait (surtout à partir de H36) pour atteindre 83% à H72. Ces tracés semblent beaucoup plus prédictifs d'une évolution favorable depuis le traitement par HT (VPP de 100% à H12 chez Hamelin et al. 2011 comme dans notre étude) mais la valeur pronostique d'un grade 2 persistant dans le temps reste plus incertaine. Cependant, ce groupe rassemblait plusieurs types de tracés dont les valeurs pronostiques semblent différentes. En effet, la majorité des grades 2A évoluaient favorablement alors que les grades 2B pouvaient être associés à une évolution défavorable, d'autant plus qu'ils persistaient dans le temps. En effet, les tracés discontinus de type A présentent par définition des grapho-éléments physiologiques, une labilité et une réactivité partiellement conservées, éléments connus comme étant des facteurs de bon pronostic (31,83), alors que ces éléments ne sont pas présents dans les tracés de grade 2B. La valeur pronostique des grades 2A, même persistant après H36, semble se rapprocher de celle des tracés subnormaux et la pertinence d'un regroupement avec les tracés discontinus de type B peut être critiquable.

Enfin, la présence de crises à H12 et H48 était associée de façon significative à une évolution défavorable à long terme, sous réserve d'un effectif trop faible de tracés comportant des crises dans notre cohorte (figure 9). Dans la littérature, la valeur pronostique de la présence de crises après anoxie périnatale reste incertaine et les résultats diffèrent selon les

études (84,85). L'étude récente de l'équipe de Kharoshankaya semble cependant montrer qu'une durée de crise supérieure à 40 minutes au total ou durant plus de 13 minutes par heure est associée de façon significative à un pronostic défavorable (65).

Suite à cette discussion préalable dédiée aux tracés EEG et à l'évolution des enfants, nous reviendrons à l'objectif principal de l'étude : la validation de notre outil de classification automatique des EEG.

Dans une première partie, nous vérifierons l'applicabilité de ce modèle aux nouveaux tracés EEG issus des monitorings : nous discuterons dans un premier temps de la pertinence des 6 variables quantitatives sélectionnées dans la première étude puis, dans un deuxième temps, de la performance de l'algorithme AFD2 entraîné directement sur les nouvelles données EEG.

Dans une deuxième partie, nous discuterons de la performance de l'algorithme AFD1 élaboré dans la première étude, en étudiant sa capacité à classer automatiquement les tracés EEG issus des monitorings.

Enfin, nous discuterons des limites de notre modèle de classification automatique et de l'étude avant d'en évoquer les perspectives.

PREMIERE PARTIE :

Applicabilité du modèle de classification automatique des EEG aux nouveaux tracés

Variables quantitatives sélectionnées et analyse quantitative

Dans un premier temps, le test de corrélation permettait de confirmer que les variables quantitatives sélectionnées lors de la première étude restaient pertinentes et pouvaient être utilisées pour classer les tracés issus des monitorings. Les différentes variables d'un même marqueur étaient très corrélées entre elles, c'est pourquoi une variable était sélectionnée par marqueur afin que les données apportées soient complémentaires. La valeur médiane du BSR, la valeur minimale de l'Index d'Amplitude maximal et la valeur maximale de l'Index d'Amplitude minimal, la valeur minimale de la Puissance Totale, la valeur maximale de la SEF et le coefficient de variation de la Puissance Relative étaient toutes significativement corrélées aux 3 grades de sévérité EEG attribués visuellement et différenciaient au moins le grade 3 des 2 autres (tableau 9 et figure 10). Les coefficients de corrélation de ces variables étaient cependant inférieurs à ceux de la première étude, notamment pour la valeur maximale de la SEF et le coefficient de variation de la Puissance Relative.

Les marqueurs utilisés dans notre modèle mesuraient principalement la continuité et l'amplitude du tracé de fond des EEG.

La médiane du BSR était la variable la mieux corrélée aux grades EEG. Elle était corrélée positivement aux grades de sévérité visuels, reflétant l'augmentation de la longueur des discontinuités avec la sévérité de l'atteinte cérébrale (tableaux 9 et 10) : 19% du tracé en moyenne dans les grades 1, 26% dans les grades 2 et 76% dans les grades 3. En effet, les tracés de grade 3 paroxystiques présentent par définition des discontinuités plus longues (10-60 secondes) et plus déprimées ($< 5 \mu\text{V}$) que les tracés de grade 2 discontinus type A

ou B (durée < 10 secondes et amplitude < 10 μV). Les tracés de grade 3 inactifs sont discontinus en permanence (amplitude < 5 μV) et les tracés de grade 1 (normaux ou subnormaux) ne sont pas ou très peu discontinus (annexe 1.2). L'étude de Korotchikova, bien que n'utilisant pas le même marqueur d'analyse quantitative de la discontinuité du signal, retrouvait des résultats comparables (44).

De même, le coefficient de variation de la Puissance Relative des Basses Fréquences semble être un marqueur de discontinuité : plus l'alternance entre les bouffées et les périodes de discontinuités est marquée, plus le coefficient de variation est élevé. Cette variable était cependant moins bien corrélée aux grades que dans la première étude car probablement très sensible à la présence d'artéfacts. Elle permettait particulièrement mal de différencier les grades 1 des grades 2.

La valeur maximale de l'Index d'Amplitude minimal ainsi que la valeur minimale de l'Index d'Amplitude maximal des tracés étaient corrélées négativement aux grades de sévérité EEG, reflétant la diminution de l'amplitude des tracés d'encéphalopathie sévère jusqu'à un tracé d'amplitude nulle (inactif). L'Index d'Amplitude minimal est également lié à la discontinuité des tracés puisqu'il diminue avec le seuil inférieur d'amplitude des IBI. La valeur maximale de l'Index d'Amplitude minimal permettait à elle seule de discriminer les 3 grades de sévérité EEG visuels avec une moyenne d'amplitude de 6.5 μV dans les grades 1, de 5.3 μV dans les grades 2 et de 3.2 μV dans les grades 3. La valeur minimale de l'Index d'Amplitude maximal ne discriminait pas bien le grade 2 du grade 1 avec respectivement des moyennes de 24.8 μV et 23.9 μV mais diminuait fortement dans les grades 3 avec une moyenne de 8.8 μV . Ces résultats sont cohérents avec les valeurs retrouvées dans la littérature (41,42). Ils correspondent notamment à la classification des grades de sévérité de l'EEG d'amplitude (aEEG) proposée par al Naqeeb en 1999 (41) (encadré 3 ci-dessous).

La classification d'aEEG proposée par Hellström-Westas en 2006 (42) et basée sur différents patterns d'aEEG semble également cohérente avec nos résultats (encadré 4).

E3 / Classification aEEG proposée par al Naqeeb en 1999 (41)

1. Amplitude normale : limite haute de la bande d'aEEG $> 10 \mu\text{V}$ et limite basse $> 5 \mu\text{V}$
2. Amplitude modérément anormale : limite haute de la bande d'aEEG $> 10 \mu\text{V}$ et limite basse $\leq 5 \mu\text{V}$
3. Amplitude déprimée : limite haute de la bande d'aEEG $< 10 \mu\text{V}$ et limite basse $< 5 \mu\text{V}$

E4 / Nouvelle classification aEEG proposée par Hellström-Westas en 2006 (42), décrivant les différents patterns de l'activité du tracé de fond :

1. Continu (C) : Activité continue avec limite haute d'amplitude entre 10 et 50 μV et basse entre 5 et 10 μV .
2. Discontinu (DC) : Tracé de fond discontinu avec limite haute d'amplitude $> 10 \mu\text{V}$ et limite basse variable mais $< 5 \mu\text{V}$.
3. Burst-Suppression (BSA) : Tracé de fond discontinu avec limite basse d'amplitude non variable entre 0 et 2 μV , et bouffées d'amplitude $> 25 \mu\text{V}$.
BS+ : fréquence des bouffées $\geq 100/\text{heure}$. BS- : fréquence des bouffées $< 100/\text{heure}$.
4. Voltage bas (LV) : Tracé de fond continu d'amplitude très faible $\leq 5 \mu\text{V}$.
5. Inactif (FT) : tracé isoélectrique avec amplitude $< 5 \mu\text{V}$

La valeur minimale de la Puissance Totale était également corrélée négativement aux grades de sévérité EEG, reflétant le ralentissement des tracés avec la sévérité de l'atteinte cérébrale comme précédemment décrit (49,50). Exceptés certains tracés probablement artéfactés, la Puissance Totale était quasiment nulle dans les tracés de grades 3, reflétant la suppression du signal dans les tracés inactifs.

La valeur maximale de la SEF, correspondant à la fréquence délimitant 95% de la puissance spectrale absolue totale, était corrélée positivement mais n'augmentait significativement que dans les grades 3 (18.1 Hz en moyenne). Elle diminuait légèrement

entre les grades 1 et 2 (respectivement 13.2 Hz et 12.4 Hz en moyenne), reflétant le ralentissement des tracés, puis augmentait de façon significative dans les grades 3 en lien avec la suppression du signal dans les tracés sévères. La SEF est généralement utilisée pour mesurer la profondeur d'une anesthésie chez l'adulte (diminution significative de 16 à 12 Hz lors d'une anesthésie efficace) (86). La SEF a également été étudiée chez les prématurés : elle augmente avec l'âge gestationnel (de 5 à 12 Hz environ entre 30 et 40 SA) et une valeur faible à l'âge du terme est associée à des lésions de la substance blanche et à un pronostic défavorable (51,52). Par contre, en contexte d'anoxie, les études précédentes n'avaient pas encore montré de différence significative des valeurs de SEF selon les grades de sévérité EEG et le devenir des enfants (44,50,53).

Concernant l'évolution clinique, les variables les mieux associées au pronostic à 1 an étaient la médiane du BSR et les valeurs minimales de l'Index d'Amplitude maximal et de la Puissance Totale (tableau 11 et figure 11). Le coefficient de variation de la Puissance Relative des basses fréquences ne différenciait pas le pronostic clinique de façon significative. Ces résultats étaient en accord avec les études précédentes qui ont bien montré que le pronostic à long terme était associé à la longueur et au seuil d'amplitude des intervalles inter-bouffées dans les tracés discontinus (31,34,35,54,58), à l'amplitude du tracé de fond (36,45) et dans une moindre mesure à la puissance spectrale des tracés (49).

Au total : le BSR, les Index d'Amplitude et la Puissance Totale semblaient donc les marqueurs les plus pertinents. Ils reflétaient essentiellement la continuité et l'amplitude du signal EEG qui sont les principales caractéristiques utilisées par le neurophysiologiste pour évaluer la sévérité et grader les tracés EEG selon les différentes classifications proposées en contexte d'anoxie périnatale (37). Des résultats comparables étaient retrouvés dans les

études précédentes utilisant une analyse quantitative des EEG après anoxie périnatale (44,45,48,50,58). La SEF et la Puissance Relative semblaient moins discriminantes mais ces variables restaient pertinentes puisque le modèle était moins performant lorsqu'elles étaient retirées de l'algorithme.

Les 6 variables sur lesquelles était basé notre modèle de classification automatique des EEG élaboré dans la première étude restaient donc pertinentes et pouvaient être appliquées aux nouvelles données pour discriminer les grades de sévérité des EEG issus des monitorings. Dans un deuxième temps, afin de vérifier l'applicabilité de notre modèle de classification, nous avons développé un second algorithme (AFD2) entraîné directement sur les données issues des monitorings (phase d'apprentissage sur la nouvelle cohorte), et nous avons testé sa performance de classification automatique sur ces nouveaux tracés.

Classification automatique des EEG par AFD2

Selon les grades de sévérité EEG

Après apprentissage automatique à partir des données issues des nouveaux tracés, l'algorithme AFD2 avait une performance acceptable pour discriminer les 3 grades de sévérité EEG par rapport à l'analyse visuelle avec un total de 72% d'EEG bien classés automatiquement (tableau 12). Les performances de classification étaient comparables aux différents délais postnataux, sauf à H24 où seulement 60% des EEG étaient correctement classés par rapport aux grades visuels. La performance de classification globale était cependant moins bonne que dans la première étude sur les tracés EEG initiaux enregistrés avant H6 (87% de tracés bien classés dans cette étude). Cette différence s'explique en partie par la présence d'artéfacts de signal dans les nouveaux tracés étudiés (notamment à H24), alors que les artéfacts avaient été retirés des EEG initiaux dans la première étude. Cette performance était également inférieure à celle des systèmes de classification automatique

des EEG proposés par les études précédentes : 83% d'EEG bien classés dans l'étude de Stevenson et al. 2013, 89% dans l'étude de Matic et al. 2014 et 87% dans l'étude d'Ahmed et al. 2016 (48,59,60). Ces 3 études utilisaient des algorithmes complexes basés sur l'analyse quantitative de tracés EEG enregistrés dans les 3 premiers jours de vie sans hypothermie thérapeutique.

Dans cette étude, il y avait notamment beaucoup d'erreurs de classification entre les grades 1 et les grades 2 (un quart des tracés de grades 1 et 2), notamment à H24, reflétant les difficultés de classification déjà présentes lors de l'analyse visuelle que nous reprendrons ci-dessous. Lorsque la classification automatique était testée sur des groupes de grades différents, il était mis en évidence que la majorité des confusions avait lieu entre les grades 1 et 2A (tableau 2.2 et 2.3 en annexe 2). Lorsque les tracés 1 et 2A étaient rassemblés en un seul groupe (tableau 2.4), la performance de classification s'élevait à 80%. Les tracés subnormaux (grades 1) et discontinus de type A (grades 2A) ont en effet des caractéristiques et une valeur pronostique très proches et il semble particulièrement difficile de les différencier visuellement comme automatiquement.

Selon l'évolution clinique à long terme

Les grades visuels EEG pour évaluer la sévérité de l'encéphalopathie pouvant être dans certaines situations difficile à préciser, le modèle était également testé sur sa performance à prédire le pronostic clinique à long terme. Après avoir été entraîné automatiquement à différencier au mieux l'évolution clinique des enfants à partir des nouvelles données aux différents temps postnataux, l'algorithme AFD2 s'avérait excellent pour prédire le pronostic à 1 et 2 ans (tableaux 13 et 14). L'analyse automatique des tracés de H36 était la plus performante puisqu'elle permettait de prédire correctement 100% des évolutions cliniques favorables comme défavorables, alors que la valeur prédictive de

l'analyse automatique des tracés de H72 était plus faible (95% et 75% respectivement à 1 an). La performance de l'algorithme AFD2 pour prédire le pronostic clinique était comparable à celle des grades EEG visuels (tableau 8) avec des valeurs prédictives équivalentes à celles des grades 1 pour prédire une évolution clinique favorable (excellentes à tous les délais postnataux) et à celles des grades 3 pour prédire une évolution clinique défavorable (augmentation progressive sauf à H72 pour le modèle). Les résultats étaient bien meilleurs que ceux de notre première étude sur les EEG initiaux puisque dans cette première étude 87% des évolutions cliniques favorables à long terme étaient bien classées par le modèle utilisé avant H6 (VPP de 63%) et seulement 50% des évolutions cliniques défavorables (VPP de 78%). En effet, il a été vu que les tracés précoces étaient peu fiables pour prédire le pronostic clinique à long terme et notamment l'évolution clinique défavorable, il était donc attendu que la prédiction du pronostic clinique soit meilleure à partir des tracés plus tardifs. Le délai de H36 était intéressant car rarement analysé dans les études précédentes. L'analyse automatique à ce délai semblait encore plus prédictive du devenir clinique que les grades EEG visuels à H36. Par contre, la prédiction du devenir défavorable à partir de l'analyse automatique des tracés à H72 était décevante, probablement en lien avec la prédominance de tracés intermédiaires peu prédictifs à ce délai et avec la dégradation de nos tracés entre H48 et H72 (certains tracés étant à nouveau plus discontinus)

Ces résultats confirmaient que le modèle de classification automatique élaboré à partir des tracés EEG initiaux lors de la première étude pouvait théoriquement s'appliquer aux nouveaux tracés issus des monitorings, en particulier pour prédire l'évolution clinique à long terme. Dans une deuxième partie, afin de valider ce modèle de classification automatique, nous avons testé l'algorithme AFD1 (élaboré suite à l'apprentissage automatique sur les EEG initiaux) par sa mise en production sur les nouvelles données issues des monitorings.

DEUXIEME PARTIE :

Validation du modèle de classification automatique des EEG

Classification automatique des EEG par AFD1

Selon les grades de sévérité EEG

Le modèle (algorithme AFD1) était peu performant pour classer automatiquement les monitorings en fonction des grades de sévérité EEG puisque la moitié seulement des tracés étaient correctement classés (tableau 15). Les grades 3 étaient bien discriminés mais la performance de classification des grades 1 et 2 était très mauvaise avec un tiers seulement de tracés bien classés. Les confusions entre grade 1 et 2 étaient encore plus nombreuses que précédemment : près de la moitié des tracés gradés visuellement 1 étaient classés automatiquement en grade 2 par l'algorithme AFD1, contre 43% par AFD2 après entraînement sur les nouvelles données et seulement 10% dans la première étude sur les EEG initiaux avant H6. Il était difficile de savoir si ces erreurs étaient liées aux limites de l'analyse automatique, dues notamment à la présence d'artéfacts, ou à celles de l'analyse visuelle qui n'est pas toujours reproductible au cours du temps.

Selon l'évolution clinique à long terme

L'algorithme AFD1 restait par contre performant pour classer les tracés des monitorings EEG selon l'évolution clinique des enfants à 1 et 2 ans (tableau 16). Le modèle était très efficace pour prédire une évolution clinique favorable, surtout avant H48, malgré des valeurs prédictives inférieures à celles des grades visuels aux mêmes délais et à celles de l'algorithme AFD2, surtout à H72 de vie (tableau 17). Par contre, le modèle était moins performant pour prédire une évolution clinique défavorable, en particulier à partir des tracés

tardifs, contrairement à l'analyse visuelle. Le délai de H36 semblait également le plus prédictif du pronostic clinique.

Limites de notre modèle de classification automatique

Limites liées à la méthodologie de l'étude

Comme attendu, notre modèle était moins performant pour classer automatiquement les données issues des monitorings que pour classer les données des EEG initiaux à partir desquelles l'algorithme avait été entraîné statistiquement lors de la phase d'apprentissage. Les données actuelles étaient différentes car issues d'une autre cohorte de tracés EEG, d'autant plus que les monitorings étaient enregistrés dans des conditions qui différaient de celles des tracés EEG initiaux. En effet, il s'agissait de tracés plus tardifs (H12-H72) et possiblement modifiés (de façon plus ou moins homogène) par l'hypothermie corporelle des enfants ainsi que par la présence de sédations. De plus l'analyse quantitative du signal pouvait être perturbée par la présence d'artéfacts et de crises dans les tracés. Nous avons choisi de ne pas retirer ces éléments des tracés analysés afin de tester le modèle sur le signal EEG brut correspondant aux tracés disponibles en pratique clinique. Enfin, les tracés issus d'un même monitoring à différents délais postnataux étaient supposés indépendants les uns des autres et les grades de sévérité étaient attribués séparément par l'algorithme de classification automatique. Ces tracés issus d'un même monitoring avaient cependant des propriétés similaires et les erreurs de classification automatique risquaient donc de se répéter au cours du temps sur les autres tracés du monitoring. Nous avons d'ailleurs pu observer que les performances de classification n'étaient pas forcément homogènes entre les différents délais.

Limites liées à l'automatisation de l'analyse visuelle

La performance du modèle de classification était limitée par les difficultés d'automatisation de l'analyse visuelle des tracés EEG, liées d'une part aux limites de l'analyse quantitative et d'autre part aux limites de l'analyse visuelle elle-même.

Limites de l'analyse quantitative

Les marqueurs d'analyse quantitative utilisés dans notre modèle sont efficaces pour mesurer la continuité et l'amplitude des tracés mais ne permettent pas d'analyser certains facteurs pris en compte lors de l'analyse visuelle comme la labilité et la réactivité des tracés, l'organisation temporo-spatiale, la présence de cycles veille-sommeil ou encore la présence d'éléments paroxystiques (pointes et crises), alors que ces éléments sont connus pour avoir une certaine valeur pronostique (31,47,65). Si nous prenons l'exemple du tracé EEG 3.1 (annexe 3), l'asymétrie et l'asynchronie du tracé de fond n'étaient pas prises en compte par l'analyse quantitative, de même que l'absence de réactivité et de labilité, l'absence de figures physiologiques et de cycles veille-sommeil ou la présence de nombreuses pointes. Or ces éléments étaient interprétés par le neurophysiologiste comme des signes de sévérité (31,47). Le tracé de fond étant continu et d'amplitude normale, il était classé en grade 1 par l'algorithme alors qu'il s'agissait visuellement d'un grade 2. Cependant, la valeur pronostique de la présence de crises et surtout de pointes dans les tracés des premiers jours de vie après anoxie reste incertaine dans la littérature (65,84,85). De plus, l'asymétrie et l'asynchronie d'un tracé de fond sont plutôt retrouvées dans des tracés sévères, or ces tracés sont déjà très bien classés par notre modèle et l'analyse quantitative de ces caractéristiques ne permettrait probablement pas d'améliorer la discrimination des grades 1 et des grades 2 qui reste la plus problématique. Enfin, l'ajout dans notre modèle d'algorithmes de détection automatique des

pointes, des crises, des cycles veille-sommeil ou encore de l'asymétrie du tracé de fond (87–91), complexifierait beaucoup le modèle alors que l'objectif du travail était de développer un algorithme basé sur des paramètres d'analyse quantitative déjà disponibles en pratique et pouvant servir à la création d'un outil directement utilisable en routine.

Au contraire, les artéfacts de signal peuvent être pris en compte par l'analyse quantitative alors qu'ils sont ignorés lors de l'analyse visuelle. En particulier, les artéfacts permanents comme les artéfacts respiratoires liés à une ventilation mécanique par exemple sont fréquents et peuvent être analysés quantitativement comme une activité continue (EEG 3.2 en annexe 3). L'utilisation d'outils de détection automatisée des artéfacts pourrait être envisagée afin de retirer automatiquement les artéfacts intermittents et améliorer la performance du modèle (92,93). De même, une activité critique permanente peut être analysée quantitativement comme une activité de fond continue alors qu'elle serait interprétée visuellement comme un signe de sévérité (EEG 3.3 en annexe 3).

Enfin, la pertinence des paramètres choisis pour l'analyse quantitative peut être discutée. L'analyse quantitative était réalisée sur la dérivation C3-C4 alors que l'analyse visuelle est globale, ce qui pouvait être source d'erreurs notamment en cas d'asymétrie du tracé ou de la présence d'artéfacts sur cette dérivation. Cependant, nous avons montré lors de l'étude précédente que les données issues d'une analyse quantitative globale de toutes les dérivations n'étaient pas différentes de celles issues uniquement de C3-C4. Nous pouvons également nous demander si le seuil de détection des discontinuités du BSR (amplitude inférieure à 5 μ V durant plus de 500 ms) n'était finalement pas trop haut car de nombreux tracés de grade visuel 1 étaient automatiquement classés en grades 2 par le modèle.

Limites de l'analyse visuelle

Par ailleurs, les grades visuels ne sont pas une référence absolue puisque l'analyse visuelle reste observateur-dépendante malgré l'aide des classifications. Ainsi, les différences de grades entre l'analyse automatique et l'analyse visuelle pourraient être en partie liées aux limites même de la classification visuelle. En effet, les classifications proposées dans la littérature ne sont pas exhaustives et certains aspects EEG ne sont pas décrits dans les critères de grades. Les tracés sévères sont en général bien identifiés mais certains tracés présentant des caractéristiques intermédiaires, notamment entre grade 1 (subnormal) et grade 2 (anomalies modérées), restent difficiles à classer. En particulier, les tracés modérément déprimés ou légèrement discontinus, ne rentrent pas dans les critères des classifications et l'attribution du grade de sévérité dépend de l'appréciation du neurophysiologiste. Par exemple, un tracé de fond très légèrement discontinu peut être classé en grade 1 selon la classification française si les intervalles inter-bouffées sont «transitoires avec une organisation temporo-spatiale, des cycles veille-sommeil et une réactivité conservées », cependant le seuil en durée et abondance des IBI n'est pas précisé (annexe 1.2). La présence de pointes peut également être retrouvée dans un tracé subnormal mais le seuil en fréquence n'est pas précisé. De même, les tracés continus mais légèrement trop lents, les tracés présentant une amplitude modérément réduite entre 15 et 30 μV , les tracés continus mais peu labiles ne rentrent dans aucun des critères (EEG 3.4, annexe 3). De ce fait, l'attribution visuelle d'un grade de sévérité reste subjective dans certains cas et ne peut pas être reproductible de façon absolue dans le temps, contrairement à l'analyse quantitative. Cela pourrait éventuellement expliquer les différences de performance du modèle aux différents délais postnataux, en comparaison à l'analyse visuelle.

Limites de l'étude

Certaines limites méthodologiques de l'étude doivent également être relevées. Les trois groupes de grades ne comprenaient pas le même effectif de patients avec une prédominance de grades 2 à tous les délais postnataux. De même, l'effectif du groupe de patients ayant une évolution clinique défavorable à long terme était réduit, ce qui limitait les analyses statistiques et notamment les analyses multivariées. De plus, tous les patients étaient hypothermes et sédatisés mais la température corporelle exacte et la dose de sédation n'étaient pas prises en compte dans les analyses car les données n'étaient pas toujours disponibles au moment exact de l'analyse des tracés. Enfin, nous avons choisi de réaliser la phase de validation de notre algorithme sur des données très différentes de celles de la phase d'apprentissage puisque les EEG n'étaient pas enregistrés dans les mêmes conditions. Il aurait été plus rigoureux de le tester dans un premier temps sur une autre cohorte d'EEG initiaux avec des tracés plus similaires puis en présence d'artéfacts avant de passer aux tracés plus tardifs.

Conclusion de la discussion et perspectives

Nous proposons un modèle de classification automatique des EEG post-anoxie périnatale qui semble efficace, malgré les limites discutées ci-dessus, et original car directement utilisable en pratique clinique. En effet, ce modèle peut être utilisé en présence d'artéfacts et repose sur des variables quantitatives issues de marqueurs EEG pertinents cliniquement et disponibles dans des logiciels utilisés en routine (aEEG, puissance spectrale et SEF, BSR). Dans notre étude, l'analyse quantitative de la discontinuité du signal semble être la plus discriminante mais l'association des différents marqueurs est pertinente car leurs données

sont complémentaires. Actuellement, il n'existe encore aucun outil d'analyse EEG multiparamétrique utilisable en pratique. En effet, les études précédentes proposent des systèmes de classification automatique reposant sur des marqueurs quantitatifs complexes et non utilisés en pratique clinique, ce qui rend leur utilisation compliquée à mettre en place en routine (48,55,59,60).

Notre précédente étude a montré que ce modèle était efficace pour classer les EEG initiaux (enregistrés avant H6 de vie) selon leurs grades de sévérité visuels. Notre étude actuelle a permis de valider la performance du modèle sur des EEG plus tardifs : l'algorithme était performant pour prédire l'évolution clinique à long terme des enfants à partir de leurs tracés EEG monitorings enregistrés sous hypothermie thérapeutique, en particulier à H36 de vie, mais ne semblait pas fiable pour classer ces tracés selon les grades de sévérité.

Le modèle de classification automatique proposé correspond donc aux principales problématiques cliniques et thérapeutiques qui se posent dans les premiers jours de vie d'un nouveau-né après une anoxie périnatale :

1. Il peut être utilisé avant H6 de vie comme aide à la décision de mise en hypothermie thérapeutique indiquée chez les nouveau-nés présentant une EAI modérée ou sévère.
2. Associé aux données cliniques, biologiques et paracliniques (imagerie et potentiels évoqués), il peut être utilisé dans les premiers jours de vie de l'enfant pour l'évaluation de son pronostic clinique à long terme afin de pouvoir déterminer la conduite thérapeutique à entreprendre : notamment l'indication ou non à une poursuite active des traitements et/ou l'établissement du projet de vie du nouveau-né après sa sortie du service de réanimation.

Dans une étude future, il serait intéressant de reprendre l'algorithme AFD2, entraîné sur les tracés tardifs, afin de tester sa performance de classification sur les EEG initiaux. De plus, pour analyser le pronostic clinique en fonction de la cinétique d'évolution des tracés, une analyse automatique continue pourrait être envisagée durant les premiers jours de vie. Cela permettrait également de déterminer plus précisément le délai exact ayant la meilleure valeur pronostique sur l'évolution à long terme des enfants. Enfin, un modèle multiparamétrique pourrait être étudié, associant à nos marqueurs EEG des marqueurs cliniques comme le score d'Apgar, des marqueurs ECG de variabilité de la fréquence cardiaque et/ou des marqueurs paracliniques à partir des résultats des IRM cérébrales et potentiels évoqués réalisés à J4.

Après obtention de l'algorithme définitif, le modèle proposé pourra servir de base à l'implémentation d'un logiciel d'évaluation automatique de la sévérité de l'encéphalopathie anoxo-ischémique avant H6 de vie puis au cours des 72 heures sous hypothermie thérapeutique. Cet outil d'aide diagnostique, complémentaire aux données cliniques, biologiques et paracliniques, pourrait être utilisé au lit du malade pour aider les médecins de néonatalogie dans leurs décisions thérapeutiques. Il pourrait également être utile aux neurophysiologistes pour aider à classer et établir un pronostic à partir des tracés intermédiaires et comparer les tracés entre eux et au cours du temps de façon plus reproductible. Par la suite, cet outil pourra être validé sur une cohorte prospective actuellement en cours (étude Lytonépal).

CONCLUSION

Le modèle validé dans cette étude permet de classer automatiquement la sévérité des EEG néonataux post-anoxie périnatale. Il est efficace pour grader les EEG initiaux selon les grades de sévérité visuels avant H6 de vie et pour prédire le pronostic clinique à long terme à partir des EEG plus tardifs, en particulier à H36. L'algorithme peut être utilisé pour implémenter un logiciel d'évaluation automatique de la sévérité de l'EAI, complémentaire aux données cliniques, biologiques, paracliniques et à l'analyse visuelle des EEG. Cet outil permettrait, en collaboration avec le neurophysiologiste, de contribuer aux décisions thérapeutiques après anoxie périnatale comme la mise en hypothermie avant H6, la poursuite active des traitements dans les premiers jours de vie ou l'établissement du projet de vie du nouveau-né après sa sortie du service de réanimation.

REFERENCES

1. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*. 5 mars 2005;365(9462):891- 900.
2. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2008. 1109 p.
3. Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet*. 11 janv 1986;1(8472):67-9.
4. Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ. Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Semin Fetal Neonatal Med*. oct 2007;12(5):398-407.
5. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol*. mai 2009;13(3):224-34.
6. Ahearn CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J Clin Pediatr*. 8 févr 2016;5(1):67-74.
7. Thoresen M, Satas S, Puka-Sundvall M, Whitelaw A, Hallström Å, Løberg E-M, et al. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins. *NeuroReport*. oct 1997;8(15):3359.
8. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Seminars in Neonatology*. 1 févr 2000;5(1):3-16.
9. Roth SC, Baudin J, Cady E, Johal K, Townsend JP, Wyatt JS, et al. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol*. nov 1997;39(11):718-25.
10. Hanrahan JD, Cox IJ, Azzopardi D, Cowan FM, Sargentoni J, Bell JD, et al. Relation between proton magnetic resonance spectroscopy within 18 hours of birth asphyxia and neurodevelopment at 1 year of age. *Dev Med Child Neurol*. févr 1999;41(2):76-82.
11. Thoresen M, Penrice J, Lorek A, Cady EB, Wylezinska M, Kirkbride V, et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res*. mai 1995;37(5):667-70.
12. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics*. nov 1998;102(5):1098-106.
13. Wagner BP, Nedelcu J, Martin E. Delayed postischemic hypothermia improves long-term behavioral outcome after cerebral hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Pediatr Res*. mars 2002;51(3):354-60.
14. Gunn AJ, Bennet L, Gunning MI, Gluckman PD, Gunn TR. Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res*. sept 1999;46(3):274-80.

REFERENCES

15. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, Halliday H, Levene M, Thoresen M, et al. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr.* 30 avr 2008;8:17.
16. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood Outcomes after Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *New England Journal of Medicine.* 31 mai 2012;366(22):2085-92.
17. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 janv 2013;(1):CD003311.
18. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology.* 2013;104(3):228-33.
19. Saliba E, Debillon T. Neuroprotection par hypothermie contrôlée dans l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme. /data/revues/0929693X/v17sS3/S0929693X10709040/ [Internet]. 21 août 2010 [cité 6 avr 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/263302>
20. Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. *BMJ.* juill 1988;297(6640):24-7.
21. Dalili H, Nili F, Sheikh M, Hardani AK, Shariat M, Nayeri F. Comparison of the four proposed Apgar scoring systems in the assessment of birth asphyxia and adverse early neurologic outcomes. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0122116.
22. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* oct 1976;33(10):696-705.
23. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr.* juill 1997;86(7):757-61.
24. Murray DM, Bala P, O'Connor CM, Ryan CA, Connolly S, Boylan GB. The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months. *Dev Med Child Neurol.* févr 2010;52(2):e55-59.
25. Rørbye C, Perslev A, Nickelsen C. Lactate versus pH levels in fetal scalp blood during labor--using the Lactate Scout System. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(8):1200-4.
26. Anthonioz C, Loisel D, Delorme B, Pasco-Papon A, Aube C, Caron C. pédiatrie - Aspects IRM de l'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né à terme et du prématuré. /data/revues/02210363/008711-c1/1651/ [Internet]. 19 mars 2008 [cité 7 avr 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/121890>
27. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-

REFERENCES

- ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* janv 2010;9(1):39-45.
28. Cainelli E, Trevisanuto D, Cavallin F, Manara R, Suppiej A. Evoked potentials predict psychomotor development in neonates with normal MRI after hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol.* juin 2018;129(6):1300-6.
 29. Pressler RM, Boylan GB, Morton M, Binnie CD, Rennie JM. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clinical Neurophysiology.* 1 janv 2001;112(1):31-7.
 30. Mariani E, Scelsa B, Pogliani L, Introvini P, Lista G. Prognostic value of electroencephalograms in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *Pediatr Neurol.* nov 2008;39(5):317-24.
 31. Murray DM, Boylan GB, Ryan CA, Connolly S. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics.* sept 2009;124(3):e459-467.
 32. Hamelin S, Delnard N, Cneude F, Debillon T, Vercueil L. Influence of hypothermia on the prognostic value of early EEG in full-term neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Neurophysiol Clin.* févr 2011;41(1):19-27.
 33. Boylan GB, Murray DM, Rennie JM. The normal EEG and aEEG. In: *Neonatal Cerebral Investigation* [Internet]. 2008 [cité 10 févr 2018]. p. 83-91. Disponible sur: <http://discovery.ucl.ac.uk/1495196/>
 34. Pezzani C, Radvanyi-Bouvet MF, Relier JP, Monod N. Neonatal electroencephalography during the first twenty-four hours of life in full-term newborn infants. *Neuropediatrics.* févr 1986;17(1):11-8.
 35. Menache CC, Bourgeois BFD, Volpe JJ. Prognostic value of neonatal discontinuous EEG. *Pediatr Neurol.* août 2002;27(2):93-101.
 36. ter Horst HJ, Sommer C, Bergman KA, Fock JM, van Weerden TW, Bos AF. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. *Pediatr Res.* juin 2004;55(6):1026-33.
 37. Walsh BH, Murray DM, Boylan GB. The use of conventional EEG for the assessment of hypoxic ischaemic encephalopathy in the newborn: a review. *Clin Neurophysiol.* juill 2011;122(7):1284-94.
 38. Scavone C, Radvanyi-Bouvet MF, Morel-Kahn F, Dreyfus-Brisac C. Coma apres souffrance foetale aigue chez le nouveau-ne a terme: Evolution electro-clinique. *Revue d'Electroencéphalographie et de Neurophysiologie Clinique.* 1 déc 1985;15(3):279-88.
 39. Lamblin MD, Walls EE, André M. The electroencephalogram of the full-term newborn: review of normal features and hypoxic-ischemic encephalopathy patterns. *Neurophysiol Clin.* déc 2013;43(5-6):267-87.
 40. Lamblin M, Racoussot S, Pierrat V, Duquennoy C, Ouahsine T, Lequien P, et al. Encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né à terme. Apport de l'électroencéphalogramme et de l'échographie transfontanelle à l'évaluation

REFERENCES

- pronostique. À propos de 29 observations. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 1 janv 1996;26(6):369-78.
41. al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics*. juin 1999;103(6 Pt 1):1263-71.
 42. Hellström-Westas L, Rosén I, Vries LS de, Greisen G. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. *NeoReviews*. 1 févr 2006;7(2):e76-87.
 43. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*. juill 2010;126(1):e131-139.
 44. Korotchikova I, Stevenson NJ, Walsh BH, Murray DM, Boylan GB. Quantitative EEG analysis in neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*. août 2011;122(8):1671-8.
 45. Csekő AJ, Bangó M, Lakatos P, Kárdási J, Pusztai L, Szabó M. Accuracy of amplitude-integrated electroencephalography in the prediction of neurodevelopmental outcome in asphyxiated infants receiving hypothermia treatment. *Acta Paediatr*. juill 2013;102(7):707-11.
 46. Hellström-Westas L. Monitoring brain function with aEEG in term asphyxiated infants before and during cooling. *Acta Paediatr*. juill 2013;102(7):678-9.
 47. Shellhaas RA, Gallagher PR, Clancy RR. Assessment of neonatal electroencephalography (EEG) background by conventional and two amplitude-integrated EEG classification systems. *J Pediatr*. sept 2008;153(3):369-74.
 48. Ahmed R, Temko A, Marnane W, Lightbody G, Boylan G. Grading hypoxic-ischemic encephalopathy severity in neonatal EEG using GMM supervectors and the support vector machine. *Clin Neurophysiol*. janv 2016;127(1):297-309.
 49. Bell A, McClure B, M Hicks E. Power spectral analysis of the EEG of term infants following birth asphyxia. *Developmental medicine and child neurology*. 1 déc 1990;32:990-8.
 50. Wong FY, Barfield CP, Walker AM. Power spectral analysis of two-channel EEG in hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. juin 2007;83(6):379-83.
 51. Inder TE, Buckland L, Williams CE, Spencer C, Gunning MI, Darlow BA, et al. Lowered electroencephalographic spectral edge frequency predicts the presence of cerebral white matter injury in premature infants. *Pediatrics*. janv 2003;111(1):27-33.
 52. Bell AH, McClure BG, McCullagh PJ, McClelland RJ. Spectral edge frequency of the EEG in healthy neonates and variation with behavioural state. *Biol Neonate*. 1991;60(2):69-74.
 53. Doyle OM, Temko A, Murray DM, Lightbody G, Marnane W, Boylan GB. Predicting the neurodevelopmental outcome in newborns with hypoxic-ischaemic injury. In: 2010

- Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology. 2010. p. 1370-3.
54. Flisberg A, Kjellmer I, Löfhede J, Lindecrantz K, Thordstein M. Prognostic capacity of automated quantification of suppression time in the EEG of post-asphyctic full-term neonates. *Acta Paediatr.* oct 2011;100(10):1338-43.
 55. Löfhede J, Thordstein M, Löfgren N, Flisberg A, Rosa-Zurera M, Kjellmer I, et al. Automatic classification of background EEG activity in healthy and sick neonates. *J Neural Eng.* févr 2010;7(1):16007.
 56. Koolen N, Jansen K, Vervisch J, Matic V, De Vos M, Naulaers G, et al. Line length as a robust method to detect high-activity events: automated burst detection in premature EEG recordings. *Clin Neurophysiol.* oct 2014;125(10):1985-94.
 57. Matic V, Cherian PJ, Jansen K, Koolen N, Naulaers G, Swarte RM, et al. Improving Reliability of Monitoring Background EEG Dynamics in Asphyxiated Infants. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2016;63(5):973-83.
 58. Dunne JM, Wertheim D, Clarke P, Kapellou O, Chisholm P, Boardman JP, et al. Automated electroencephalographic discontinuity in cooled newborns predicts cerebral MRI and neurodevelopmental outcome. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition.* 1 janv 2017;102(1):F58-64.
 59. Stevenson NJ, Korotchikova I, Temko A, Lightbody G, Marnane WP, Boylan GB. An automated system for grading EEG abnormality in term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Ann Biomed Eng.* avr 2013;41(4):775-85.
 60. Matic V, Cherian PJ, Koolen N, Naulaers G, Swarte RM, Govaert P, et al. Holistic approach for automated background EEG assessment in asphyxiated full-term infants. *J Neural Eng.* déc 2014;11(6):066007.
 61. Ahmed R, Temko A, Marnane WP, Boylan G, Lightbody G. Classification of hypoxic-ischemic encephalopathy using long term heart rate variability based features. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2015;2015:2355-8.
 62. Temko A, Doyle O, Murray D, Lightbody G, Boylan G, Marnane W. Multimodal predictor of neurodevelopmental outcome in newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Comput Biol Med.* août 2015;63:169-77.
 63. Sinclair DB, Campbell M, Byrne P, Prasertsom W, Robertson CM. EEG and long-term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol.* avr 1999;110(4):655-9.
 64. Lamblin MD, André M, Challamel MJ, Curzi-Dascalova L, d'Allest AM, Giovanni ED, et al. Électroencéphalographie du nouveau-né prématuré et à terme. Aspects maturatifs et glossaire. /data/revues/09877053/00290002/99800513/ [Internet]. 28 mai 2008 [cité 22 avr 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/163968>

REFERENCES

65. Kharoshankaya L, Stevenson NJ, Livingstone V, Murray DM, Murphy BP, Ahearne CE, et al. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. déc 2016;58(12):1242-8.
66. Mercuri E, Ricci D, Cowan FM, Lessing D, Frisone MF, Haataja L, et al. Head Growth in Infants With Hypoxic–Ischemic Encephalopathy: Correlation With Neonatal Magnetic Resonance Imaging. *Pediatrics*. 1 août 2000;106(2):235-43.
67. Leijser LM, Vein AA, Liauw L, Strauss T, Veen S, Wezel-Meijler G van. Prediction of short-term neurological outcome in full-term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy based on combined use of electroencephalogram and neuro-imaging. *Neuropediatrics*. oct 2007;38(5):219-27.
68. Boylan G, Rennie J, Pressler R, Wilson G, Morton M, Binnie C. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. mai 2002;86(3):F165-70.
69. Bernet V, Latal B, Natalucci G, Doell C, Ziegler A, Wohlrab G. Effect of sedation and analgesia on postoperative amplitude-integrated EEG in newborn cardiac patients. *Pediatr Res*. juin 2010;67(6):650-5.
70. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. août 2011;165(8):692-700.
71. Azzopardi D, Wyatt JS, Cady EB, Delpy DT, Baudin J, Stewart AL, et al. Prognosis of newborn infants with hypoxic-ischemic brain injury assessed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*. mai 1989;25(5):445-51.
72. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest*. 15 janv 1997;99(2):248-56.
73. Iwata O, Iwata S, Bainbridge A, De Vita E, Matsuishi T, Cady EB, et al. Supra- and sub-baseline phosphocreatine recovery in developing brain after transient hypoxia-ischaemia: relation to baseline energetics, insult severity and outcome. *Brain*. août 2008;131(Pt 8):2220-6.
74. Kaneko M, White S, Homan J, Richardson B. Cerebral blood flow and metabolism in relation to electrocortical activity with severe umbilical cord occlusion in the near-term ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol*. avr 2003;188(4):961-72.
75. Wassink G, Bennet L, Davidson JO, Westgate JA, Gunn AJ. Pre-existing hypoxia is associated with greater EEG suppression and early onset of evolving seizure activity during brief repeated asphyxia in near-term fetal sheep. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e73895.
76. Frasch MG. Putative Role of AMPK in Fetal Adaptive Brain Shut-Down: Linking Metabolism and Inflammation in the Brain. *Front Neurol* [Internet]. 11 août 2014 [cité 17 sept 2018];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127551/>

REFERENCES

77. Wang X, Durosier LD, Ross MG, Richardson BS, Frasch MG. Online detection of fetal acidemia during labour by testing synchronization of EEG and heart rate: a prospective study in fetal sheep. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e108119.
78. Bennet L, Roelfsema V, Pathipati P, Quaedackers JS, Gunn AJ. Relationship between evolving epileptiform activity and delayed loss of mitochondrial activity after asphyxia measured by near-infrared spectroscopy in preterm fetal sheep. *J Physiol*. 1 avr 2006;572(Pt 1):141-54.
79. Martin E, Buchli R, Ritter S, Schmid R, Largo RH, Boltshauser E, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Cerebral³¹P Magnetic Resonance Spectroscopy in Neonates with Perinatal Asphyxia. *Pediatric Research*. nov 1996;40(5):749-58.
80. Biagioni E, Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, Azzopardi D, Frisone MF, et al. Combined use of electroencephalogram and magnetic resonance imaging in full-term neonates with acute encephalopathy. *Pediatrics*. mars 2001;107(3):461-8.
81. Shah DK, Lavery S, Doyle LW, Wong C, McDougall P, Inder TE. Use of 2-channel bedside electroencephalogram monitoring in term-born encephalopathic infants related to cerebral injury defined by magnetic resonance imaging. *Pediatrics*. juill 2006;118(1):47-55.
82. Takeuchi T, Watanabe K. The EEG evolution and neurological prognosis of neonates with perinatal hypoxia [corrected]. *Brain Dev*. 1989;11(2):115-20.
83. d'Allest A, André M, Radvanyi-Bouvet M. Apport de l'électroencéphalogramme pour le diagnostic et le pronostic de l'asphyxie périnatale du nouveau-né à terme. *Archives de Pédiatrie*. 1 janv 1996;3:S254-6.
84. Glass HC, Glidden D, Jeremy RJ, Barkovich AJ, Ferriero DM, Miller SP. Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *J Pediatr*. sept 2009;155(3):318-23.
85. Kwon JM, Guillet R, Shankaran S, Lupton AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, et al. Clinical seizures in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy have no independent impact on neurodevelopmental outcome: secondary analyses of data from the neonatal research network hypothermia trial. *J Child Neurol*. mars 2011;26(3):322-8.
86. Schwender D, Daunderer M, Mulzer S, Klasing S, Finsterer U, Peter K. Spectral edge frequency of the electroencephalogram to monitor « depth » of anaesthesia with isoflurane or propofol. *Br J Anaesth*. août 1996;77(2):179-84.
87. van Putten MJAM. The revised brain symmetry index. *Clin Neurophysiol*. nov 2007;118(11):2362-7.
88. TEMKO A, BOYLAN G, MARNANE W, LIGHTBODY G. ROBUST NEONATAL EEG SEIZURE DETECTION THROUGH ADAPTIVE BACKGROUND MODELLING. *Int J Neural Syst*. août 2013;23(4):1350018.
89. Eklund JM, Fontana N, Pugh E, McGregor C, Yelder P, James A, et al. Automated Sleep-Wake Detection in Neonates from Cerebral Function Monitor Signals. In: 2014

REFERENCES

IEEE 27th International Symposium on Computer-Based Medical Systems. 2014. p. 22-7.

90. Abbasi H, Bennet L, Gunn AJ, Unsworth CP. Robust Wavelet Stabilized 'Footprints of Uncertainty' for Fuzzy System Classifiers to Automatically Detect Sharp Waves in the EEG after Hypoxia Ischemia. *Int J Neur Syst*. 18 août 2016;27(03):1650051.
91. Mathieson SR, Stevenson NJ, Low E, Marnane WP, Rennie JM, Temko A, et al. Validation of an automated seizure detection algorithm for term neonates. *Clin Neurophysiol*. janv 2016;127(1):156-68.
92. Nolan H, Whelan R, Reilly RB. FASTER: Fully Automated Statistical Thresholding for EEG artifact Rejection. *Journal of Neuroscience Methods*. 30 sept 2010;192(1):152-62.
93. Mognon A, Jovicich J, Bruzzone L, Buiatti M. ADJUST: An automatic EEG artifact detector based on the joint use of spatial and temporal features. *Psychophysiology*. 2011;48(2):229-40.

ANNEXE

Annexe 1: Classifications

1.1. Classification de Sarnat

Grades cliniques de sévérité de l'encéphalopathie anoxo-ischémique : normal, encéphalopathie modérée, encéphalopathie sévère (22).

	<i>Normal</i>	Encéphalopathie modérée	Encéphalopathie sévère
1. Conscience	<i>bébé bien présent quand ouvre les yeux : regarde, fixe, suit la cible</i>	bébé peu présent si ouvre les yeux : regard dans le vague	comateux
2. Activité motrice globale	<i>harmonieuse, variée</i>	pauvre ou agitation mouvements stéréotypés : boxe, pédalage	absente ou trémulations de décortication
3. Posture	<i>normale flexion des 4 membres</i>	extension des membres flexion distale	décérébré enroulement des membres supérieurs
4. Tonus axial	<i>normal ou hypotonie modérée</i>	hypotonie franche	flaccide
Tonus périphérique	<i>bonne ouverture des mains</i>	mains et pieds crispés	flaccide
5. Succion	<i>efficace</i>	faible ou mâchonnements sans aspiration	absente
6. SNA Pupilles	<i>normales, réactives</i>	myosis	mydriase aréactive
FC	<i>normale, modulée</i>	lente	immuable
Respiration	<i>normale</i>	périodique ou hyperventilation	apnée ou gasps
Réflexes du tronc (cornéens, toux) à examiner si conscience altérée	<i>présents</i>	<i>présents</i>	abolis

1.2. Classification française des EEG néonataux post-anoxie (2013)

Grades EEG de sévérité de l'encéphalopathie anoxo-ischémique (Lamblin 2013).
L'hypothermie thérapeutique est indiquée pour les grades 2 et 3.

Grade EAI	Tracé	Description
0	Normal	Activité moyenne avec un tracé de fond continu ou tracé alternant (pendant le sommeil calme) comportant des grapho-éléments physiologiques (encoches frontales, dysrythmie lente antérieure), une organisation temporo-spatiale avec des cycles veille-sommeil et une bonne réactivité.
1	Subnormal (anomalies minimales)	Présence de pointes fréquentes ou amplitude modérément déprimée (30-50 μ V) ou discontinuités transitoires avec une organisation temporo-spatiale, des cycles veille-sommeil et une réactivité conservées.
2	Intermédiaire (anomalies modérées)	<p>Tracé " hyperactif rapide " : activité de base continue, figures physiologiques présentes intriquées avec des rythmes de 4 à 12 Hz abondants, amples, diffus, souvent asynchrones, parfois aigus. Labilité et réactivité présentes mais faibles, cycles veille-sommeil non reconnaissables.</p> <p>Tracé lent pathologique : tracé continu avec ondes delta diffuses à 0.5 – 1,5 Hz dans la veille et dans le sommeil, faible amplitude < 50 μV. Labilité et réactivité présentes mais faibles, cycles veille-sommeil non reconnaissables.</p> <p>Tracé discontinu type A : bouffées d'amplitude et de morphologie physiologiques, d'une durée de 10 à 30 secondes, IBI d'amplitude inférieure à 10 μV et de durée < 10s, labilité et réactivité partiellement conservées, pas de cycles veille-sommeil mais respect de l'organisation spatiale.</p> <p>Tracé discontinu type B : bouffées d'amplitude constante entre 30 et 50μv d'une durée de 10 à 30 secondes, IBI d'amplitude inférieure à 10 μv et de durée < 10s, peu labile, absence de grapho-éléments physiologiques, pas d'organisation spatio-temporelle et veille-sommeil.</p>

3	Sévère (anomalies sévères)*	<p>Tracé paroxystique : discontinu sans labilité ni réactivité, absence de graphoéléments physiologiques, pas d'organisation temporo-spatiale et veille-sommeil. Bouffées courtes (constituées de pointes intriquées avec des éléments thêta et delta) entre 1 et 10 secondes, intervalles inter-bouffées (IBI) d'amplitude <5 µV entre 10 et 60 secondes.</p> <p>Tracé " pauvre + thêta " ou bas voltage plus thêta : bouffées thêta entre 5 - 30 µV de durée variable souvent prolongée, activité de base très faible inférieure à 15µV, pas de labilité ni réactivité, absence de grapho-éléments physiologiques, pas d'organisation spatio-temporelle et veille-sommeil.</p> <p>Tracé inactif : amplitude < 5 µV de façon constante, sans labilité ni activité physiologique.</p>
---	-----------------------------	--

* sur des tracés d'une durée d'au moins une heure.

1.3. Classification de Murray

Grades EEG de sévérité de l'encéphalopathie anoxo-ischémique selon Murray (31). L'hypothermie thérapeutique est indiquée pour les grades 2 à 4.

TABLE 1 Classification of EEG Background Activity

Grade	Findings	Description
0	Normal EEG findings	Continuous background pattern with normal physiologic features such as anterior slow waves
1	Normal/mild abnormalities	Continuous background pattern with slightly abnormal activity (eg, mild asymmetry, mild voltage depression, or poorly defined SWC)
2	Moderate abnormalities	Discontinuous activity with IBI of <10 s, no clear SWC, or clear asymmetry or asynchrony
3	Major abnormalities	Discontinuous activity with IBI of 10–60 s, severe attenuation of background patterns, or no SWC
4	Inactive EEG findings	Background activity of <10 µV or severe discontinuity with IBI of >60 s

IBI indicates interburst interval.

1.4. Score ICF

Score clinique adapté de l'ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health, World Health Organization Geneva, 2002) par Jill C. Heathcock, kinésithérapeute (en cours de publication)

Score clinique de 0 à 4 :

1 point est attribué par catégorie de dysfonction :

- **1 point** en cas de déficience d'une structure ou d'une fonction corporelle*

Ex. hypotonie axiale ou hypertonie, parésie, spasticité, ataxie, etc...

- **1 point** en cas de limitation d'activité

Ex. mauvaise tenue de tête ou tenue assise non acquise à 1 an ; marche non acquise ou absence de développement du langage à 2 ans

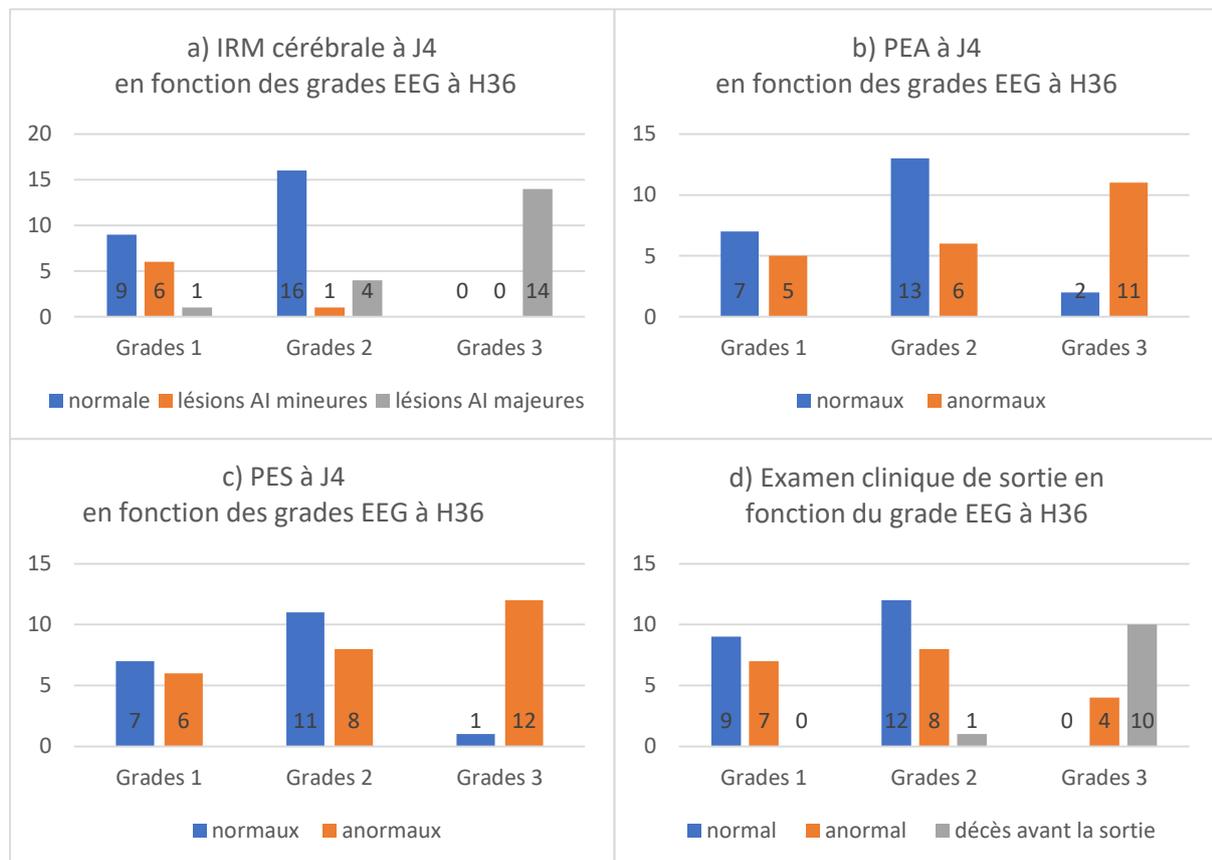
- **1 point** en cas de restriction de participation

Ex. absence de communication à 1 an, absence de jeux à 2 ans

* Si plusieurs structures ou fonctions corporelles sont atteintes, le nombre de déficiences est compté dans la catégorie « amount ». En cas d'amount > 4, 1 point est ajouté au score final.

Annexe 2 : Résultats des analyses secondaires

Figure 2.1 : Evolution précoce en fonction du grade EEG à H36 de vie



Données manquantes : n=1 grade EEG à H36 ; n=2 IRM non réalisées ; n=8 PES non réalisés ; n=9 PEA non réalisés ; n=1 examen clinique de sortie

Lésions AI : lésions anoxo-ischémiques ; PEA : potentiels évoqués auditifs ; PES : Potentiels évoqués somesthésiques

Autres matrices de confusion :

Grades 2A : grades 2 discontinus type A, grades 2B : grades 2 discontinus type B, grades 3P : grades 3 paroxystiques, grades 3N : grades 3 inactifs

Tableau 2.1 - Matrice de confusion des grades EEG automatiques vs grades EEG visuels
Avec 5 variables (retrait du coefficient de variation de la Puissance Relative)

Grades visuels	Grades auto			Total visuel	% correct
	1	2	3		
1	25	30	10	65	38,5%
2	14	96	11	121	79,3%
3	2	10	63	75	84,0%
Total auto	41	136	84	261	70,5%

Tableau 2.2 - Matrice de confusion des grades EEG automatiques vs grades EEG visuels
Avec 5 grades EEG (grades 1, 2A, 2B, 3P, 3N)

Grades visuels	Grades auto					Total visuel	% correct
	1	2A	2B	3P	3N		
1	32	25	2	6	0	65	49.2%
2A	18	62	3	3	0	86	72.1%
2B	3	13	10	9	0	35	28.6%
3P	5	4	4	15	20	48	31.3%
3N	0	0	0	0	27	27	100%
Total auto	58	104	19	33	47	261	55.9%

Tableau 2.3 - Matrice de confusion des grades EEG automatiques vs grades EEG visuels
Avec 4 grades EEG (grades 1, 2A, 2B, 3)

Grades visuels	Grades auto				Total visuel	% correct
	1	2A	2B	3		
1	31	25	1	8	65	47.7%
2A	18	62	3	3	86	72.1%
2B	3	12	10	10	35	28.6%
3	5	3	4	63	75	84%
Total auto	58	104	19	33	261	63.6%

Tableau 2.4 - Matrice de confusion des grades EEG automatiques vs grades EEG visuels
Avec 3 grades EEG : 1 et 2A, 2B, 3

Grades visuels	Grades auto			Total visuel	% correct
	1 et 2A	2B	3		
1 et 2A	134	4	10	151	90.7%
2B	18	9	8	35	25.7%
3	8	5	62	75	82.7%
Total auto	163	18	80	261	79.7%

Tableau 2.5 - Matrice de confusion des grades EEG automatiques vs grades EEG visuels

Avec 2 grades EEG : 1 et 2A vs 2B et 3

Grades visuels	Grades auto		Total visuel	% correct
	1 et 2A	2B et 3		
1 et 2A	136	15	151	90.1%
2B et 3	24	86	110	78.2%
Total auto	160	101	261	85.1%

Tableau 2.6 - Matrice de confusion des grades EEG automatiques vs grades EEG visuels

Avec 2 grades EEG : 1 vs 2 et 3

Grades visuels	Grades auto		Total visuel	% correct
	1	2 et 3		
1	37	28	65	56.9%
2 et 3	31	165	196	84.2%
Total auto	68	193	261	77.4%

Annexe 3 : Iconographie

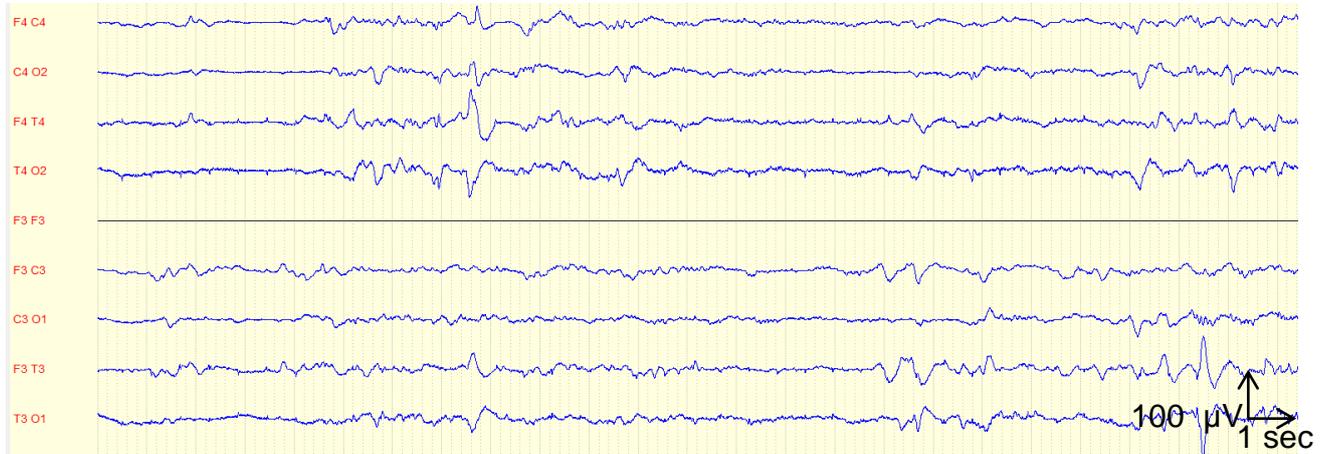
Exemples de tracés EEG mal classés par le modèle de classification automatique (AFD2) en comparaison à l'analyse visuelle:

EEG 3.1 : Grade 2 visuel / grade 1 automatique

Grade 2A visuel car asynchrone, légèrement asymétrique et présence de pointes fréquentes. Sur le reste du tracé : faible réactivité et labilité, absence de figures physiologiques et de cycles veille-sommeil.

Grade 1 automatique car tracé de fond continu et d'amplitude normale.

Evolution : discrètes anomalies de signal de la substance blanche sus-tentorielle à l'IRM cérébrale de J4, PES normaux et PEA anormaux (allongement de latence de l'onde I, discret allongement du temps de conduction I-III à prédominance gauche, allongement du temps de conduction III-V de manière bilatérale, diminution de l'onde V sur l'onde I), examen clinique rassurant à la sortie mais légère hypotonie axiale puis perdue de vue.

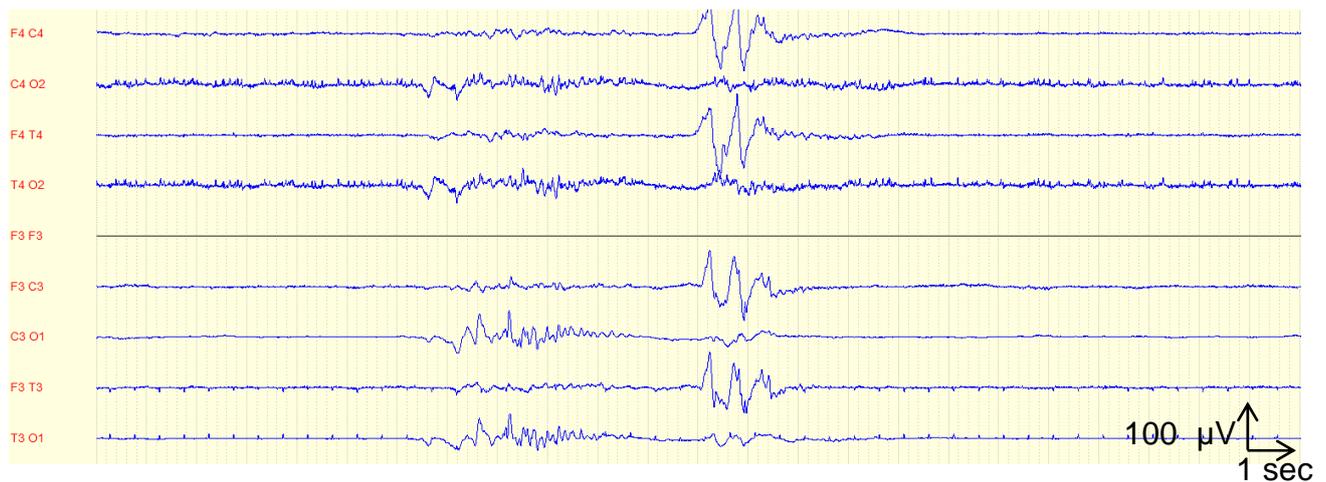


EEG 3.2 : Grade 3 visuel / grade 1 automatique

Grade 3 visuel paroxystique.

Grade 1 automatique car artéfacts de signal permanents sur la dérivation C4O2, analysée quantitativement.

Evolution défavorable : IRM cérébrale anormale (lésions anoxo-ischémiques sévères lobaires et profondes bilatérales), potentiels évoqués anormaux, soins proportionnées et décès en période néonatale.

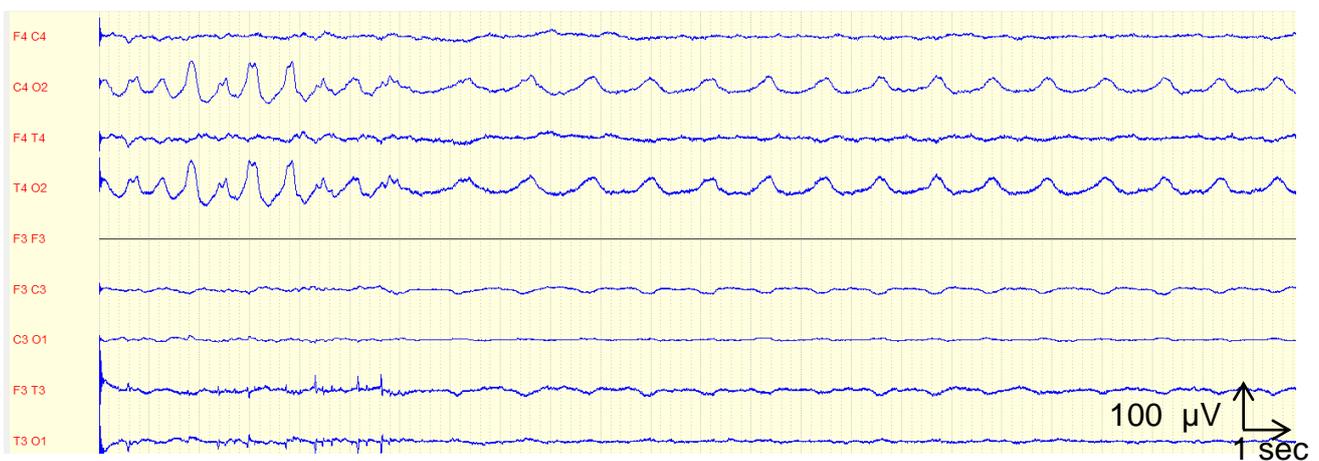


EEG 3.3 : Grade 3 visuel / grade 1 automatique

Grade 3 visuel car tracé nul en dehors des crises

Grade 1 automatique car état de mal avec longues crises prédominant en occipital droit et visibles sur C4O2.

Evolution défavorable : (même enfant que 3.2) décès en période néonatale.

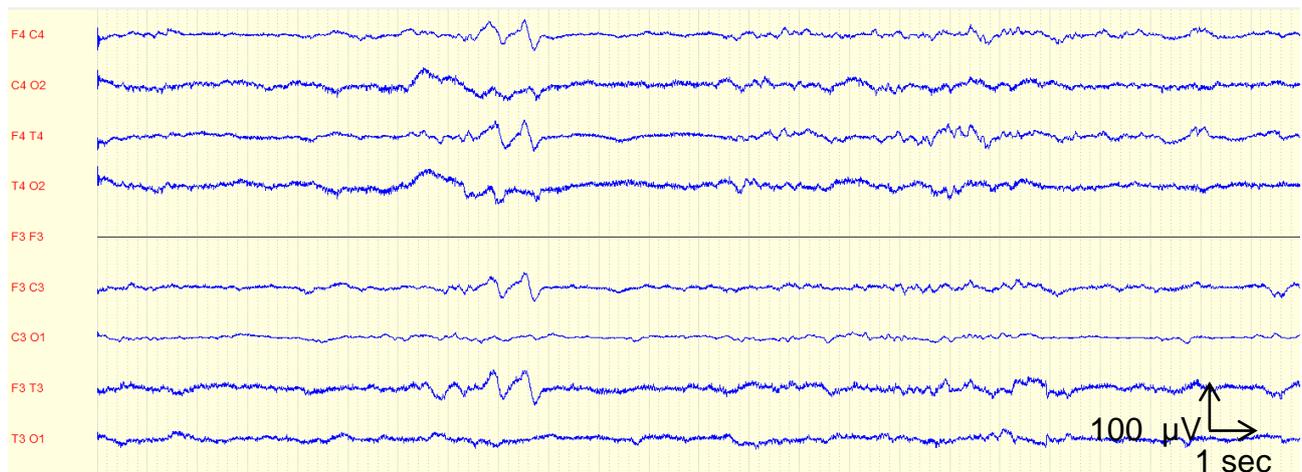


EEG 3.4 : Grade 2 visuel / grade 1 automatique

Grade 2A visuel car tracé un peu trop lent avec une amplitude légèrement réduite. Peu de labilité et de réactivité sur l'ensemble du tracé.

Grade 1 automatique car tracé de fond continu.

Evolution favorable : IRM cérébrale et potentiels évoqués à J4 normaux, examen clinique normal à la sortie, examen neurologique normal à 1 et 2 ans, IRM cérébrale normale à 2 ans.



Annexe 4 : Abstract de la première étude

An automated EEG grading system for the early neonatal brain injury severity prediction post-perinatal asphyxia

L. Lacan^{1,3}, N. Betrouni², M-D. Lamblin², L. Chaton², A. Delval², J-L. Bourriez², L. Storme³, P. Derambure², S. Nguyen-The Tich^{1,3}

¹ Service de Neuropédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, France

² Service de Neurophysiologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, France

³ EA4489, Environnement périnatal et santé, Faculté de médecine, Université de Lille, France

Background: Perinatal asphyxia can lead to hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). The prognosis is improved by therapeutic hypothermia, indicated for moderate and severe HIE. Reliable evaluation of cerebral injury is necessary in the first hours of life. The objective was to develop a quantitative EEG-based automatic grading system for neonatal HIE.

Material and methods: Neonatal EEGs were recorded in full term infants in the first 6 hours of life after perinatal asphyxia. The severity of HIE was determined by the visual conventional EEG grades (French classification), assessed by two neurophysiologists blinded to clinical data. Six EEG quantitative features were selected based on their correlation scores with the 3 visual grades. Thereafter, the 6 selected features were analysed using Discriminant Factorial Analysis (DFA) to predict the severity grade and the long-term outcome.

Results: 90 EEGs were analysed between 2013 and 2017. The EEG quantitative features measuring the discontinuity and the amplitude of the signal were able to discriminate the 3 visual grades. The DFA results showed an accuracy of 86.7% for predicting EEG grades and 79.8% for predicting outcome at one year

Conclusion: The proposed automated system using DFA was effective for grading initial EEG and predicting long-term outcome early after perinatal asphyxia. This system is based on simple quantitative features already proposed in marketed programs and could be easily used in clinical routine by unexperienced users. It may facilitate the evaluation of HIE's severity within 6 hours after birth and then be useful to determine whether therapeutic hypothermia has to be initiated.

Présentation poster aux 3èmes Journées de Neurophysiologie Clinique (SNCLF) en juin 2018. Présentations orales au 29^{ème} Congrès de la Société Française de Neurologie Pédiatrique en janvier 2019, 47^{ème} Réunion de la Société Européenne de Neurologie Pédiatrique en mars 2019. Publié dans Neuropediatrics.

AUTEUR : Nom : LACAN

Prénom : Laure

Date de Soutenance : 9 mai 2019 à 18h

Titre de la Thèse : Etude d'un modèle de classification automatique des EEG pour grader la sévérité de l'atteinte cérébrale post-anoxie périnatale

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : PEDIATRIE

DES + spécialité : pédiatrie

Mots-clés : Anoxie périnatale, encéphalopathie anoxo-ischémique, EEG néonataux, modèle de classification automatique

RESUME :

Contexte : L'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) néonatale reste fréquente mais son pronostic a été amélioré par l'hypothermie thérapeutique, indiquée pour les EAI modérées et sévères. L'EEG permet d'évaluer la sévérité de l'EAI mais son interprétation nécessite une expertise qui n'est pas toujours disponible. Dans une première étude, nous avons développé un modèle de classification automatique, efficace pour classer la sévérité des tracés EEG dans les 6 premières heures de vie après anoxie périnatale. L'objectif de cette étude est de valider ce modèle en le testant sur une autre cohorte d'EEG plus tardifs.

Méthode : 261 tracés EEG étaient extraits à H12, H24, H36, H48 et H72 de vie des monitorings EEG enregistrés chez 53 nouveau-nés à terme mis sous hypothermie thérapeutique pour une EAI. Les tracés étaient gradés visuellement de 1 à 3 selon la Classification Française et l'évolution clinique des enfants était recueillie à 1 et 2 ans. Ces tracés étaient ensuite classés automatiquement par l'algorithme du modèle proposé, selon le grade de sévérité EEG et l'évolution clinique, à partir des données d'analyse quantitative de marqueurs mesurant l'amplitude, le contenu fréquentiel et la continuité du signal EEG.

Résultats : Les 6 marqueurs quantitatifs EEG sélectionnés dans la première étude restaient bien corrélés aux grades EEG et pouvaient être utilisés pour classer ces nouveaux tracés, issus des monitorings. Le modèle de classification automatique était efficace pour prédire le pronostic clinique à long terme à partir de ces tracés plus tardifs, notamment à partir des tracés de H36 (81% de tracés bien classés). Par contre, sa performance était faible pour classer ces tracés selon leurs grades de sévérité visuels avec 51% de tracés bien classés.

Conclusion : Le modèle de classification automatique proposé semble efficace pour grader automatiquement la sévérité des EEG enregistrés avant H6 de vie et pour prédire le pronostic clinique à long terme à partir des tracés plus tardifs extraits des monitorings enregistrés sous hypothermie thérapeutique. Ce modèle est basé sur des marqueurs quantitatifs EEG pertinents cliniquement et disponibles dans des logiciels utilisés en routine. L'algorithme de ce modèle peut servir à l'implémentation d'un logiciel d'évaluation automatique de la sévérité de l'EAI à partir des EEG, utilisable au lit du malade pour aider les médecins dans les décisions thérapeutiques des premiers jours de vie après anoxie périnatale.

Composition du Jury :

Président : Pr NGUYEN

Asseseurs : Pr STORME, Pr DERAMBURE, Pr LETEURTRE

Directrice : Dr LAMBLIN