



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Corrélation entre la spectroscopie par résonance magnétique  
et l'EEG de référence chez les nouveau-nés traités par hypothermie  
thérapeutique pour une encéphalopathie anoxo-ischémique périnatale**

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2023 à Lille  
par **Jade JACQUES**

---

## **JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Florence FLAMEIN**

**Monsieur le Docteur Gustavo SOTO ARES**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Riyad HANAFI**

**Travail du Service de neuroradiologie du CHU de Lille**

---

## **ABRÉVIATIONS**

EAI : encéphalopathie anoxo-ischémique

IRM : imagerie par résonance magnétique

SRM : spectroscopie par résonance magnétique

EEG : électroencéphalogramme

ADC : coefficient de diffusion apparent

NGC : noyaux gris centraux

Lac : lactate

NAA : N-acétylaspartate

tCho : glycérophosphocholine et phosphocholine

Glx : glutamate et glutamine

tCr : créatine et phosphocréatine

RSB : rapport signal sur bruit

TE : temps d'écho

EC : écart-type

IC : intervalle de confiance

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

# SOMMAIRE

<b>I- INTRODUCTION.....</b>	<b>6</b>
A. DEFINITION DE L'EAI.....	7
1. Définition.....	7
2. Epidémiologie.....	8
3. Physiopathologie.....	8
4. Etiologies.....	10
5. Prise en soins.....	10
6. Diagnostics différentiels.....	11
7. Complications.....	12
B. DIAGNOSTIC DE L'EAI.....	12
1. Clinique.....	12
2. EEG.....	13
3. Imagerie.....	15
C. APPORT DE L'IRM.....	16
1. Séquences traditionnelles : T1, T2 et diffusion.....	16
a. Aspect normal du cerveau du nouveau-né.....	16
b. Aspects pathologiques rencontrés dans l'EAI.....	17
2. Spectroscopie par résonance magnétique.....	20
a. Technique .....	20
○ Déplacement chimique.....	20
○ Matériel requis .....	21
○ Qualité du spectre.....	22
○ Principaux métabolites étudiés.....	23
○ Spectroscopie monovoxel.....	24
○ Quantification <i>in vivo</i> des métabolites.....	25

b. Spectre normal.....	25
c. Artéfacts les plus courants.....	27
d. Plus-value par rapport à des séquences traditionnelles.....	27
e. Applications en pratique clinique.....	27
f. Perturbations retrouvées dans l'EAI.....	29
<b>II- MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>32</b>
A. Objectifs de l'étude.....	32
B. Population de l'étude.....	32
C. Recueil des données.....	33
D. Protocole en IRM.....	34
E. Variables recueillies.....	34
F. Analyse statistique.....	35
G. Ethique.....	36
<b>III- RESULTATS.....</b>	<b>37</b>
A. Caractéristiques des patients inclus.....	37
B. Concordance entre la gravité de l'EEG et chaque variable testée.....	37
<b>IV- DISCUSSION.....</b>	<b>43</b>
<b>V- CONCLUSION .....</b>	<b>47</b>
<b>VI- BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>48</b>
<b>VII- ANNEXES.....</b>	<b>52</b>
- Note d'information et de consentement délivrée aux représentants légaux des enfants inclus.....	52

## INTRODUCTION

L'encéphalopathie anoxo-ischémique périnatale est une cause significative de morbi-mortalité dans le monde (2 à 3 pour 1000 naissances vivantes [1]). Elle est de pronostic défavorable, associée à des risques de troubles du neurodéveloppement (20% des cas d'infirmité motrice cérébrale chez les enfants à terme [2]) et/ou de décès (au moins 15% des cas [1]). La détection précoce et l'évaluation de la sévérité de l'atteinte cérébrale à la phase initiale de l'EAI sont primordiales puisqu'elles permettent une prise en charge précoce par hypothermie thérapeutique contrôlée [2] et, pour les cas les plus graves, d'éventuellement amener à une décision collégiale de prise en charge palliative.

De nombreuses études ont montré que la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) était un outil pronostique fiable permettant une analyse qualitative mais aussi quantitative des perturbations du métabolisme énergétique cérébral [3] [4] [5]. Il a été prouvé qu'une diminution de la concentration du N-acétylaspartate (NAA) et la présence d'un pic de lactates au sein du thalamus étaient associées à une évolution plus défavorable chez les nouveau-nés atteints d'EAI [6]. De plus, de récentes données suggèrent que la combinaison de l'IRM et de l'électroencéphalogramme (EEG) serait mieux prédictive de l'évolution neurologique de ces enfants que ces examens réalisés isolément [7] [8].

L'objectif de notre étude était de confronter les données de l'IRM cérébrale faite dans les premiers jours de vie (celles de la SRM en particulier mais également de la séquence de diffusion) et les données de l'EEG de référence réalisé dans les 48 premières heures de vie.

## A. DEFINITION DE L'ENCEPHALOPATHIE ANOXO-ISCHEMIQUE

### 1. Définition

L'ischémie désigne un défaut (diminution ou arrêt) de perfusion sanguine, résultant d'une hypotension artérielle ou d'une occlusion vasculaire. L'anoxie est la conséquence de l'ischémie.

L'anoxie périnatale est définie comme un état de privation en oxygène du cerveau lié à une altération sévère des échanges utéro-placentaires, survenant à proximité de l'accouchement (avant, pendant ou juste après la naissance), et pouvant *in fine* aboutir à une encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) néonatale.

Une définition précise est nécessaire en raison d'éventuelles implications médico-légales, avec 4 critères essentiels [9] :

- Une acidose métabolique à la naissance, objectivée grâce au sang artériel du cordon ombilical avec un pH inférieur à 7,15 et un déficit de bases d'au minimum 12 mmol/L ;
- Une encéphalopathie modérée à sévère de début néonatal chez un enfant né à au moins 34 semaines d'aménorrhée ;
- Une paralysie cérébrale spastique ou, moins souvent, dyskinétique ;
- L'élimination d'une autre étiologie identifiable comme une infection, un traumatisme, une maladie métabolique, une malformation congénitale, des troubles de la coagulation, etc.

Il arrive que l'acidose métabolique ne soit pas documentable immédiatement après la naissance. Dans ce cas, les cliniciens se basent sur un score d'Apgar bas ( $\leq 5$ ) à 10 minutes de vie et sur la nécessité d'une assistance prolongée, notamment ventilatoire.

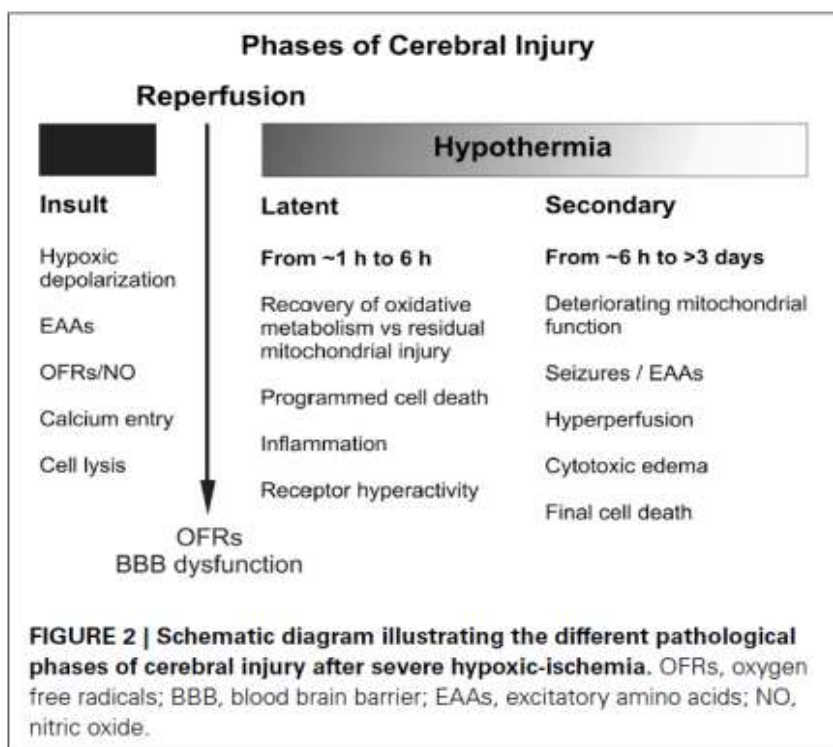
## 2. Epidémiologie

Son incidence est estimée à 2 à 3 pour 1000 naissances vivantes dans les pays développés, et encore bien davantage dans les pays en développement [10]. À Lille, on recense en moyenne chaque année entre 20 et 30 cas à la maternité de Jeanne de Flandres.

## 3. Physiopathologie

L'EAI évolue en plusieurs phases [11] :

- Phase hypoxique initiale avec défaillance énergétique primaire (de 0 à 6 heures),
- Reperfusion puis phase de latence,
- Défaillance énergétique secondaire retardée (après 6 heures).



*Différentes phases de constitution des lésions anoxo-ischémiques cérébrales [12]*

Un apport sanguin placentaire insuffisant engendre chez le fœtus une hypotension artérielle, une diminution du débit cardiaque puis une diminution du débit sanguin cérébral. Au début, des mécanismes de compensation sont mis en œuvre pour rediriger le flux sanguin vers trois organes nobles à préserver en priorité : le cœur, le cerveau et les surrénales.

En cas d'insuffisance circulatoire persistante ou de défaillance grave, ces mécanismes sont rapidement dépassés. L'arrêt du métabolisme énergétique oxydatif et la mise en place d'un métabolisme anaérobie, dans le but de maintenir la production d'adénosine triphosphate (ATP), induisent une accumulation d'acide lactique (lactate). Il s'en suit une altération du transport ionique membranaire avec notamment une dépolarisation des fibres nerveuses et un afflux de calcium dans les cellules. Les transporteurs du calcium libèrent alors des acides aminés excitateurs tels que le glutamate (Glu) dans la fente synaptique. Ce dernier est nécessaire au développement et au fonctionnement neuronal normal mais est toxique à des concentrations élevées. La libération d'enzymes à type de peroxydases entraîne quant à elle la destruction de la membrane neuronale. La conjonction de tous ces phénomènes (acidose lactique cérébrale, excitotoxicité du glutamate et peroxydation des lipides membranaires) conduit à une nécrose neuronale [11].

La réoxygénation cérébrale obtenue après la réanimation permet de rétablir transitoirement le métabolisme énergétique oxydatif (reperfusion) et signe le début d'une période de latence où il persiste cependant une poursuite de l'inflammation et de l'apoptose. Cette période correspond à la fenêtre temporelle d'initiation de l'hypothermie thérapeutique contrôlée, instaurée dans le but d'interrompre la cascade métabolique.



Une troisième phase dite de déficit énergétique retardé, survenant 6 à 24 heures après la naissance, est caractérisée par un œdème cytotoxique et une dysfonction mitochondriale [1], aggravée par l'augmentation des neurotransmetteurs excitateurs (glutamate), de radicaux libres dérivés de l'oxygène et du monoxyde d'azote, et de médiateurs de l'inflammation. La cascade apoptotique se poursuit. Chez les nouveau-nés, la sévérité de cette phase est corrélée à la survie et au devenir neurodéveloppemental à 1 an et à 4 ans [11] [12].

Au-delà de 72 heures, on observe soit un processus de réparation tissulaire avec différenciation des cellules gliales préservées, régénération et prolifération, soit une poursuite de phénomènes inflammatoires avec libération de cytokines par les cellules gliales et les astrocytes [11].

#### **4. Etiologies**

Parmi les causes d'asphyxie périnatale, on peut citer à titre d'exemple :

- Des causes maternelles : choc hémorragique, anaphylaxie, convulsions ;
- Des causes fœtales : anomalies du rythme cardiaque fœtal (très souvent retrouvées dans notre étude), hémorragie fœto-maternelle, hémorragie de Benckiser ;
- D'autres causes : procidence du cordon ombilical, circulaire serrée du cordon ombilical, hématome rétroplacentaire, rupture utérine, etc.

#### **5. Prise en soins**

Le traitement des enfants souffrant d'EAI repose avant tout sur l'hypothermie thérapeutique contrôlée à visée neuroprotective, avec maintien de la température corporelle à 33-34°C pendant 72 heures. Elle doit être débutée dès que possible, dans

les 6 premières heures de vie, afin de minimiser l'extension des lésions cérébrales existantes et/ou prévenir l'apparition de nouvelles lésions [15]. En effet, elles ne sont pas toutes constituées au moment de la naissance (notion de fenêtre thérapeutique). L'objectif de l'hypothermie est de réduire la sévérité de la phase d'apoptose neuronale [2]. Elle permet une diminution significative de la mortalité et des atteintes sévères chez les survivants ainsi qu'une réduction des séquelles [16] [17]. Son innocuité a été démontrée par des essais contrôlés randomisés [18].

Le reste de la prise en charge est essentiellement symptomatique : maintien de l'homéostasie, surveillance métabolique et traitement anticonvulsivant sur indications cliniques et/ou électrophysiologiques.

## **6. *Diagnostics différentiels***

L'EAI est la principale cause d'atteinte cérébrale acquise chez le nouveau-né à terme [19]. Malgré les progrès de l'IRM, il peut parfois être difficile de la distinguer d'autres pathologies également sources d'atteinte diffuse, par exemple :

- L'ictère nucléaire (hypersignal bi-pallidal en T1 et T2, en général isolé) ;
- L'hypoglycémie (atteinte souvent bilatérale des NGC, du bras postérieur de la capsule interne, des cortex pariéto-occipital et insulaire, et des hippocampes notamment) [20] ;
- L'encéphalopathie hépatique (hypersignal T1 du pallidum sans atteinte putaminale ou thalamique) ;
- Certaines cytopathies mitochondriales : par exemple le syndrome de Leigh (atteinte des putamen, noyaux caudés, pallidum, cervelet, avec épargne thalamique en général) [21].
- Certaines maladies métaboliques : par exemple la maladie des urines sirop d'érable (leucinoase).

## **7. Complications**

Leur probabilité de survenue et leur sévérité dépendent de la durée et de la sévérité de la phase aiguë et en particulier de la phase d'apoptose neuronale. On peut évoquer :

- Des troubles des acquisitions ;
- Un retard mental ;
- Des troubles neurosensoriels à type de cécité, de surdité, etc. ;
- Des troubles cognitifs ;
- L'épilepsie ;
- L'infirmité motrice cérébrale ;
- Le décès.

## **B. DIAGNOSTIC DE L'EAI**

### **1. Clinique : Classification de Sarnat et Sarnat**

Cliniquement, l'encéphalopathie néonatale peut se traduire par des troubles de la vigilance, des anomalies du tonus avec une posture anormale, des troubles du contrôle respiratoire et une altération des réflexes. L'enfant peut présenter une agitation avec des mouvements peu modulés voire stéréotypés, ou à l'inverse sembler comateux dans les cas les plus graves. Des convulsions peuvent survenir, mais rarement avant la sixième heure de vie [22]. Des convulsions précoces ne plaident pas en faveur d'une anoxie et doivent plutôt faire évoquer d'autres causes (métaboliques, génétiques).

La gradation clinique s'effectue selon une classification dérivée de la classification de Sarnat et Sarnat. Les EAI modérées à sévères sont définies respectivement comme des grades 2 et 3. Elles justifient la mise sous hypothermie thérapeutique contrôlée [23].

*Examen neurologique normal et signes cliniques d'encéphalopathie modérée ou sévère,*

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

*adaptée de la classification de Sarnat et Sarnat.[2]*

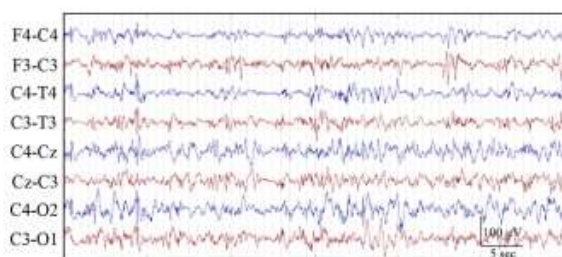
## **2. Electrique : électro-encéphalogramme (EEG)**

L'EEG est un examen permettant de mesurer l'activité neurophysiologique du cerveau, et notamment du cortex cérébral. C'est un outil non invasif qui présente un intérêt diagnostique mais aussi pronostique à la phase initiale de l'EAI [24] [5] [25]. Il est réalisé de façon systématique et répétée chez tous les patients dans les premiers jours de vie (avant la 6<sup>ème</sup> heure de vie, à 48 heures et à la levée de l'hypothermie au CHU de Lille) afin d'évaluer la sévérité et de suivre l'évolution de l'encéphalopathie [26] [27].

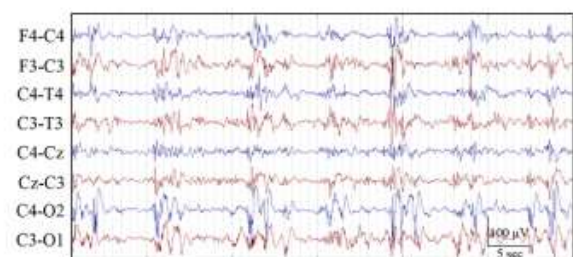
À noter, l'administration de certains traitements en néonatal comme des opiacés, des benzodiazépines ou des anticonvulsivants perturbe l'activité électrique cérébrale [28] et peut faire surestimer la sévérité de l'EAI par l'EEG. Son enregistrement dans les 6 premières heures de vie doit donc être effectué idéalement avant l'instauration de ce type de thérapeutiques, ou par exemple à relative distance d'une injection de barbituriques. Son interprétation doit tenir compte du niveau de sédation de l'enfant.

L'EEG peut mettre en évidence chez les enfants souffrant d'EAI un tracé hyperactif rapide ou au contraire lent, voire discontinu. Dans des atteintes plus sévères, il peut objectiver des anomalies paroxystiques ou un tracé inactif, dont l'amplitude reste inférieure à 10  $\mu\text{V}$  [29].

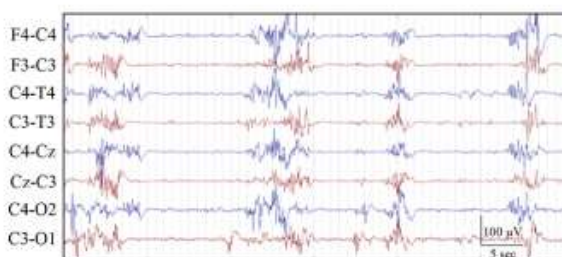
*Exemples de tracés EEG montrant différents grades d'EAI [29]*



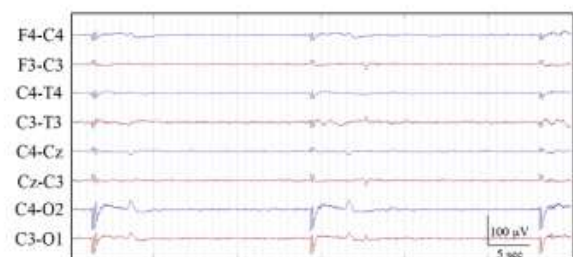
(a) Normal/Mild abnormalities



(b) Moderate abnormalities



(c) Major abnormalities



(d) Inactive abnormalities

Grade	Findings	Description of EEG
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 (e.g., mild asymmetry, mild voltage depression, or poorly defined SWC)
2	Moderate abnormalities	Discontinuous activity with IBI of <10 s, no clear SWC, or clear asynchrony
3	Major abnormalities	Discontinuous activity with IBI of 10–60 s, severe attenuation of background patterns, or no SWC
4	Inactive EEG abnormalities	Background activity of <10 $\mu$ V or severe discontinuity with IBI of >60 s

Abbreviations: IBI, interburst interval; SWC, sleep–wake cycling.

*Interprétation visuelle de l'EEG dans l'EAI selon Murray et al [29]*

### 3. Imagerie

L'exploration neuroradiologique chez le nouveau-né est largement dominée par l'imagerie par résonance magnétique.

L'échographie transfontanellaire peut permettre de détecter certains signes d'EAI comme des hyperéchogénités périventriculaires [30] ou une augmentation de l'index de résistance de l'artère cérébrale moyenne en Doppler dans le cadre d'une EAI sévère [31]. Elle a l'avantage d'être non irradiante et peu coûteuse mais elle est opérateur-dépendante.

Le scanner présente peu d'intérêt dans ce contexte en-dehors de l'éventuelle recherche de lésions hémorragiques (qui pourront toutefois être objectivées en IRM). De plus, son caractère irradiant limite considérablement son usage en pédiatrie.

L'IRM est l'examen le plus sensible pour la détection de lésions du parenchyme cérébral néonatal. C'est actuellement le gold standard en imagerie pour l'évaluation des enfants présentant une EAI [32].

## **C. APPORT DE L'IRM DANS L'EAI**

### **1. Séquences traditionnelles : T1, T2 et diffusion**

#### **a. Aspect normal du cerveau du nouveau-né**

Interpréter une IRM cérébrale pédiatrique peut être difficile et représenter un défi pour des radiologues non spécialisés. Pour reconnaître un aspect pathologique, il faut d'abord connaître l'aspect normal d'un cerveau néonatal, en gardant à l'esprit quelques règles de base auxquelles obéit le processus normal de myélinisation : il progresse du centre vers la périphérie (régions péri-ventriculaires, juxta-ventriculaires puis sous-corticales), du bas vers le haut, et de l'arrière vers l'avant.

La myélinisation est visualisée différemment selon la pondération en T1 ou en T2 de la séquence :

- La myéline normale apparaît en hypersignal en T1 et en hyposignal en T2.
- La séquence en T1 visualise la « pré-myéline ». À la naissance, l'étage sous-tentorial apparaît myélinisé comme à l'âge adulte. En sus-tentorial, on observe une myélinisation uniquement au niveau des bras postérieurs des capsules internes et des régions rolandiques. La myélinisation apparaît complète (comme à l'âge adulte) en T1 à l'âge de 6-8 mois.
- La séquence en T2/FLAIR visualise la « vraie » myélinisation (la myéline organisée), avec du retard comparativement au T1. À la naissance, l'étage sous-tentorial apparaît également myélinisé comme à l'âge adulte. En sus-tentorial, on observe seulement un début de myélinisation des bras postérieurs des capsules internes et des régions rolandiques. Puis le reste va progressivement se myéliniser jusqu'à l'âge de 4 ans, en finissant par les pôles temporaux. On ne réalise donc pas de séquence FLAIR chez les nourrissons pour étudier la myélinisation.

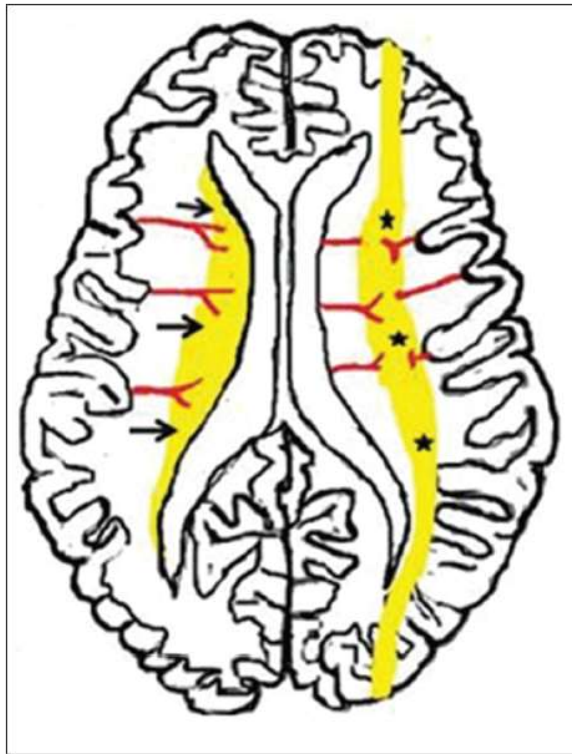
## **b. Aspects pathologiques rencontrés dans l'EAI**

Les atteintes cérébrales associées à l'EAI sont complexes et s'inscrivent dans un continuum pathologique encore en évolution au moment où on réalise l'IRM. Les lésions sont plus ou moins bien visibles sur les séquences d'IRM conventionnelle en fonction de la sévérité de l'hypotension fœtale, du degré de maturité du cerveau (donc du terme) et du délai de réalisation de l'IRM par rapport à l'évènement anoxo-ischémique.

La littérature fait état de 3 principaux patterns lésionnels [33] :

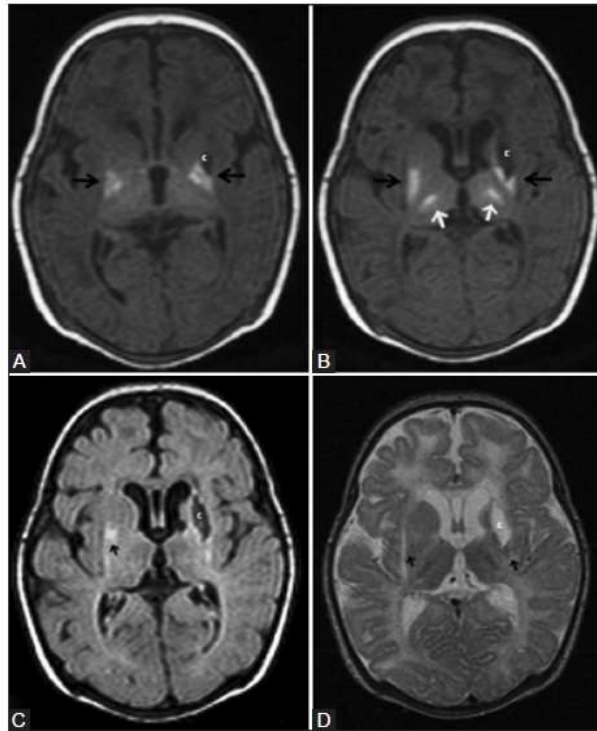
- *Atteinte des zones jonctionnelles* (zones se trouvant à la jonction des principaux territoires vasculaires artériels) : d'après *Barkovitch et al*, c'est typiquement le type de lésion observé en cas d'hypotension légère à modérée [21], dans le cadre d'hypoxo-ischémie partielle mais prolongée [34]. Elle se caractérise par un œdème cérébral et une nécrose du cortex cérébral, préférentiellement dans les régions para-sagittales. On observe un hypersignal sur la séquence de diffusion qui apparaît maximal entre 3 et 5 jours de vie. La SRM peut révéler un pic de lactate dans la substance blanche. Les images en pondération T1 et T2 habituelles peuvent encore être normales dans les premiers jours de vie. En général, dès les 5 à 8 jours de vie, on observe une hyperintensité en T1 au niveau des régions péri-rolandiques (typiquement), de la scissure interhémisphérique, ainsi qu'à la partie profonde des sillons, témoignant d'une nécrose corticale. Les lésions deviennent évidentes en T1 et T2 vers 10 à 14 jours [34].





*Patterns lésionnels habituels chez les nouveau-nés prématurés et à terme présentant une EAI avec hypoperfusion légère à modérée. A gauche : cerveau néonatal prématuré montrant des lésions de la substance blanche périventriculaire. A droite : cerveau de nouveau-né à terme avec atteinte de la substance blanche sous-corticale et du cortex parasagittal. [35]*

- *Atteinte de la substance grise profonde* (ganglions de la base et thalamus) : elle est plus souvent retrouvée dans les anoxo-ischémies profondes. La substance grise profonde est caractérisée par ses importants besoins énergétiques, la rendant plus rapidement et plus sévèrement lésée en cas d'anoxie. La restriction de diffusion est maximale à environ 3 jours. En cas d'anoxo-ischémie grave, on peut observer dès les premiers jours un hypersignal en T1 des ganglions de la base et dans les thalamus qui va s'accroître avec le temps, d'abord au sein du noyau ventrolatéral du thalamus, puis dans toute la substance grise profonde. On peut également observer de façon précoce une perte de l'intensité normale du bras postérieur de la capsule interne, ou une perte de la différenciation entre le bras postérieur de la capsule interne et le noyau lenticulaire adjacent chez les enfants nés à plus de 37 semaines d'aménorrhée.



*Enfant de 29 jours ayant présenté une EAI sévère avec atteinte de la substance grise profonde. On peut observer un hypersignal en T1 de la partie ventrolatérale des thalamus et de la partie postérieure des putamen ainsi qu'une absence de signal normal du bras postérieur de la capsule interne. [35]*

- *Atteinte diffuse* : elle associe les deux patterns précédents et touche les deux hémisphères cérébraux.

Dans les EAI sévères et prolongées, il existe un œdème cérébral diffus, épargnant généralement le tronc cérébral et le cervelet. Les lésions évoluent par cavitation, aboutissant à une encéphalomalacie multikystique [9] [36].

Sur la séquence de diffusion, les anomalies sont maximales entre 3 et 5 jours de vie et se pseudonormalisent vers la fin de la première semaine [31]. Certaines études rapportent une légère diminution du coefficient apparent de diffusion (ADC) avec l'abaissement de la température du corps (2% par variation de 1°C), sans que cela ait un impact sur la valeur pronostique de l'ADC à la phase précoce de l'EAI (il pourrait donc en théorie surestimer les lésions sous hypothermie). [37]

## 2. Spectroscopie par résonance magnétique

La SRM est une séquence d'IRM en plein essor, non chronophage (prenant 2 à 3 minutes sur 3T, 3-4 minutes sur 1.5 T) et relativement aisément réalisable en routine clinique. Elle permet une exploration non invasive *in vivo* de la constitution moléculaire des tissus en identifiant certains métabolites impliqués dans divers processus physiologiques ou pathologiques. Bien qu'elle soit réalisable pour différents noyaux atomiques (principalement dans le domaine de la recherche), la spectroscopie de l'hydrogène est de loin la plus utilisée en pratique clinique. Elle se prête bien à l'étude du cerveau car il présente une forte teneur en eau et est peu sujet aux artéfacts de mouvements comparativement à d'autres organes.

### a. Technique

L'IRM conventionnelle et la SRM reposent en partie sur les mêmes principes physiques pour collecter le signal des structures étudiées. Alors que l'IRM utilise le noyau d'hydrogène (contenu dans les molécules d'eau notamment) pour générer des images, la SRM analyse quant à elle le signal de l'hydrogène *attaché* à d'autres molécules (autres que l'eau).

- Déplacement chimique

L'IRM crée des cartographies anatomiques en utilisant un seul pic, celui de l'eau. La SRM rend un tracé, appelé spectre, comprenant plusieurs pics d'une certaine amplitude sur l'axe des ordonnées en fonction de fréquences définies sur l'axe des abscisses. L'axe des abscisses du spectre est aussi appelé « déplacement chimique » (*chemical shift*), exprimé en parties par millions (ppm). Il est orienté de la droite vers la gauche. Son origine prend pour référence le Tétraméthylsilane (TMS), molécule utilisée en résonance magnétique nucléaire *in vitro*, à 0 ppm par convention.

Le déplacement chimique désigne la modification de la fréquence de résonance magnétique de l'atome d'hydrogène lorsqu'il est inclus dans certains groupements moléculaires, en fonction de ses liaisons biochimiques. Cette différence de fréquence de résonance magnétique nucléaire dépend uniquement de la fréquence de résonance de la molécule d'intérêt et de celle de la molécule de référence. Ainsi, l'importance du déplacement chimique nous renseigne sur la molécule portant l'hydrogène.

- Matériel requis

La SRM est réalisable en pratique clinique sur une IRM 1.5 Tesla ou 3 Tesla, aussi bien aux urgences qu'en programmé. Elle exige :

- Un champ magnétique extrêmement homogène et assez puissant permettant de bien discerner les pics de résonance (procédure de *shimming* sur la région d'intérêt avant toute acquisition, au minimum 1,5 T).
- Des séquences spécifiques. Il existe deux types de SRM :
  - La spectroscopie monovoxel (*Single Voxel Spectroscopy SVS*) : elle ne recueille le spectre que d'un seul voxel ;
  - La spectroscopie multivoxel (*Chemical Shift Imaging CSI*) : elle analyse les spectres de plusieurs voxels, sur une coupe (2D) ou un volume (3D).
- Des logiciels de traitement des données adéquats.

Dans notre étude, nous utilisons la spectroscopie monovoxel car elle présente l'avantage d'être plus rapide par rapport à la spectroscopie multivoxel et d'être réalisable sur une IRM 1,5 T (donc plus adaptée pour la pédiatrie, même si une SRM à 3T peut théoriquement être menée en toute sécurité chez les enfants [38]). De plus, son analyse est plus aisée et plus reproductible.

A 3T, la résolution spectrale est meilleure et la quantification plus précise mais les inhomogénéités de champ magnétique sont plus marquées et rendent la suppression du pic de l'eau plus délicate.

- Qualité du spectre

L'analyse des différences de fréquence de résonance des métabolites n'est possible que si le champ magnétique est bien homogène. Une hétérogénéité de champ magnétique engendre une dispersion des fréquences de résonance aboutissant à un étalement des pics.

La proximité de zones hémorragiques, de l'os ou de calcifications peut également nuire à la qualité du spectre en raison des perturbations de champ provoquées par les différences de susceptibilité magnétique (par exemple en fosse postérieure ou au niveau de la partie inférieure des lobes frontaux et temporaux).

La qualité d'un spectre s'évalue sur deux critères principaux :

- Le rapport signal/bruit (RSB), représenté par la hauteur des pics de métabolites par rapport au bruit de fond. Un RSB satisfaisant limite la variabilité interobservateur d'interprétation des spectres ;
- La résolution spectrale, représentée par la largeur des pics. Elle désigne la capacité à bien séparer les différents pics de métabolites, par exemple ceux de la choline et de la créatine (critère de qualité). Elle dépend de l'homogénéité du champ et de la résolution digitale (la précision avec laquelle le signal est échantillonné).

L'administration de produit de contraste n'affecte pas la qualité du spectre [39].

- Principaux métabolites explorés

Le nombre de molécules ayant des protons observables en SRM est limité (jusqu'à 40 dans le domaine de la recherche). La SRM cérébrale permet d'en individualiser un certain nombre en pratique.

Parmi ceux qui nous intéressent dans le cadre de l'étude d'une EAI, on peut citer notamment :

- Le *N-acétylaspartate (NAA)* à 2,0 ppm. C'est le métabolite le plus sensible pour l'étude des pathologies du système nerveux central. Il s'agit d'un marqueur des neurones sains. Il apparaît donc diminué en cas de souffrance neuronale (toutefois de façon souvent non spécifique), qu'elle soit réversible ou non. Le NAA est bas dans le cerveau des nouveau-nés bien portants et augmente rapidement avec la maturation cérébrale pour devenir le pic dominant du spectre dès l'âge de 6 mois. Il atteint sa valeur maximale à l'âge de 10-15 ans [40].
- La *choline et ses composés dérivés (choline totale tCho)* à 3,2 ppm. Il s'agit d'un composant membranaire et donc d'un marqueur du métabolisme (synthèse et dégradation) des membranes cellulaires. Elle est augmentée en cas d'important *turn-over* cellulaire, par exemple dans les processus tumoraux ou démyélinisants. Elle diminue pendant et après la période post-natale jusqu'à l'âge de 3 ans.
- La *créatine/phosphocréatine (Cr)* à 3,0 ppm. C'est un marqueur du métabolisme énergétique cellulaire. Elle augmente rapidement avant et autour du terme. Du fait de sa relative constance dans de nombreuses pathologies cérébrales, elle est fréquemment utilisée comme pic de référence ;
- Le *lactate (Lac)*, qui se présente sous la forme d'un doublet à 1,35 ppm. C'est un produit du métabolisme anaérobie du glucose. Il apparaît donc augmenté de

façon pathologique dans le cadre d'ischémies, de processus tumoraux mais aussi de cytopathies mitochondriales ;

Il en existe bien d'autres dont l'utilité est moindre dans ce contexte : le myo-inositol (mlns) (marqueur glial), le complexe glutamine-glutamate-GABA (Glx) (neurotransmetteurs excitateurs pouvant augmenter dans le cadre d'une infection à VIH ou dans l'encéphalopathie hépatique par exemple), les lipides libres (détectables de façon pathologique notamment en cas de tumeurs nécrotiques) ou encore les acides aminés (pouvant faire évoquer certains types d'abcès cérébraux).

- Spectroscopie monovoxel

En SRM monovoxel, on recueille le signal d'un seul voxel. Cette acquisition est rapide (1 à 3 minutes), robuste, et se déroule en quatre étapes :

- Suppression du pic de l'eau (grâce au module *Chemical Shift Selective CHESSE* le plus souvent) : elle est indispensable pour observer les métabolites d'intérêt car le nombre d'atomes d'hydrogène de molécules d'eau dans le corps humain est tel que le pic de l'eau masque le signal des autres métabolites (elle est 50 000 fois plus concentrée que les métabolites) ;
- Suppression des lipides de la graisse sous-cutanée (grâce au module *Outer Volume Saturation OVS* et des bandes de saturation du volume extérieur) ;
- Sélection du voxel d'intérêt ;
- Acquisition du spectre (signal provenant du voxel sélectionné), possible avec deux types de séquences : *Point-RESolved Spectroscopy (PRESS)* ou *STimulated Echo Acquisition Mode (STEAM)*. Au CHU de Lille nous utilisons la séquence PRESS en raison du meilleur RSB proposé.

- Quantification *in vivo* des métabolites

La méthode de quantification de la spectroscopie est controversée. Certains utilisent la hauteur du pic, d'autre l'aire sous le pic (qui serait plus précise selon certains auteurs [3]). Elle peut être relative, le plus souvent, ou absolue :

- *Quantification relative* : Les résultats sont exprimés en rapports de concentrations, en utilisant le pic de créatine ou la zone saine controlatérale comme références ;
- *Quantification absolue* : La mesure de la concentration réelle des métabolites par SRM se heurte à de nombreuses difficultés techniques et fait actuellement l'objet de travaux de recherche. L'aire des pics est déterminée précisément puis convertie en concentrations grâce à des logiciels de post-traitement avancés.

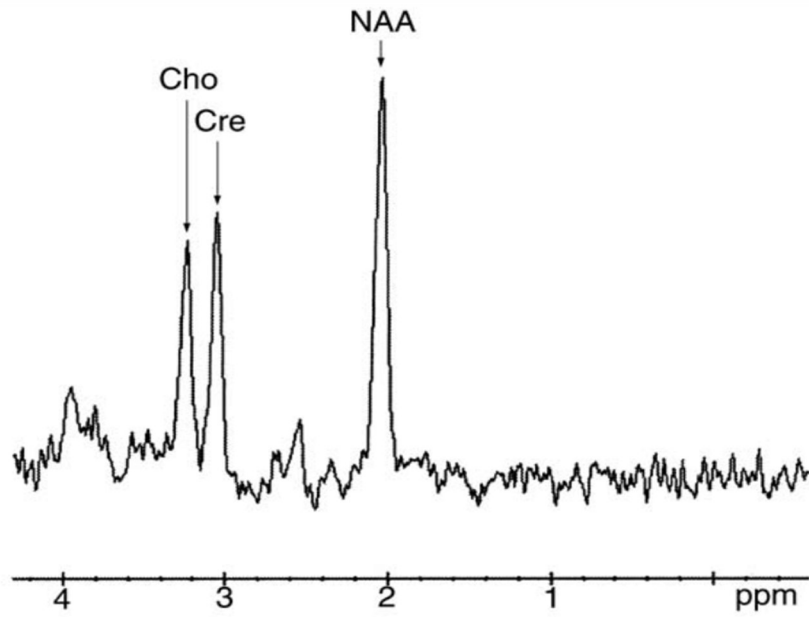
## **b. Spectre normal**

Ce qu'on appelle spectre normal dépend principalement de la région étudiée et du temps d'écho (TE) choisi (paramètre le plus important).

Le TE impacte le nombre de métabolites discernables. En effet, plus il est long (135 ou 270 ms), plus on sélectionne les métabolites ayant un temps de relaxation T2 long. A TE court (15 à 20 ms), le spectre visualise davantage de métabolites mais leurs pics vont se superposer, posant un certain nombre de problèmes d'interprétation. NAA, tCho et Cr peuvent facilement être individualisés et possiblement quantifiés que ce soit à TE court, intermédiaire ou long.

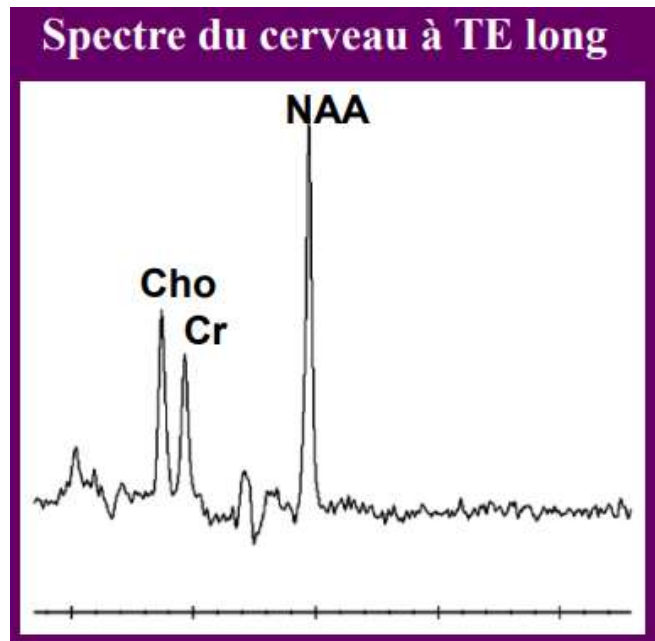
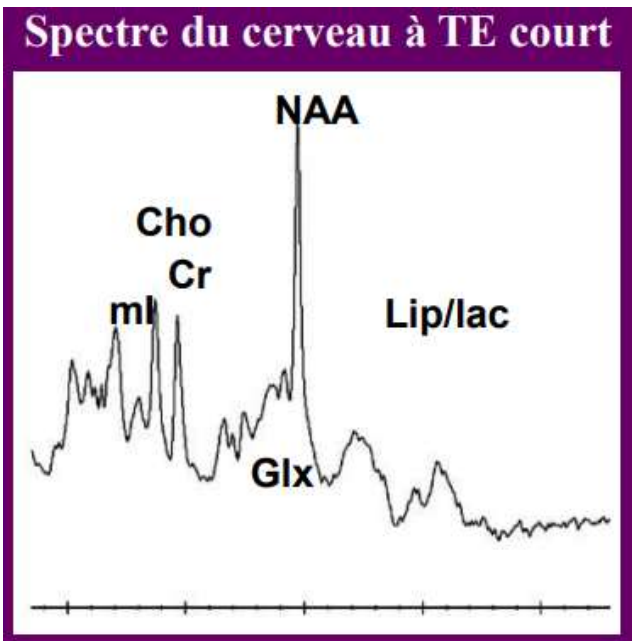
Pour des raisons de clarté (suppression de pics indésirables) et de reproductibilité, les SRM réalisées pour l'évaluation des EAI à Lille sont paramétrées avec un TE long. Cela permet d'objectiver les métabolites d'intérêt (principalement le NAA et le lactate) sans que le spectre ne soit parasité par des informations inutiles.





Spectre normal à TE = 44 ms. Le pic de NAA est le plus élevé. On ne visualise pas de pic pathologique à droite du pic de NAA (lactate, lipides) [41]

Source : CERF radiologie



### **c. Artéfacts les plus courants**

Afin d'éviter une mauvaise interprétation des spectres, les neuroradiologues doivent se familiariser avec les artéfacts les plus courants tels qu'une suppression inappropriée de l'eau, les artéfacts de déplacement chimique ou encore « l'hémorragie de voxel » (signal qui peut apparaître dans un voxel adjacent ; cela concerne surtout la spectroscopie multivoxel).

### **d. Plus-value comparativement aux séquences traditionnelles**

On peut citer quelques avantages de la SRM :

- La possibilité de distinguer différents types de lésions alors même qu'elles présentent un aspect similaire sur les seules séquences morphologiques en IRM (par exemple des pathologies néoplasiques et non néoplasiques [42]) ;
- La possibilité de détecter des anomalies métaboliques avant la survenue de modifications structurelles sur les séquences conventionnelles (par exemple dans l'EAI).

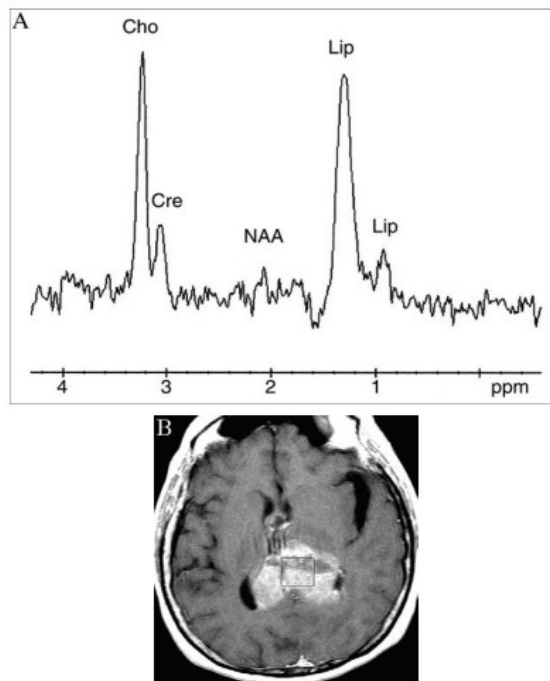
### **e. Exemples d'applications en pratique clinique**

Les indications de la SRM sont de plus en plus nombreuses grâce aux progrès faits en termes de faisabilité en pratique clinique, notamment au niveau du cerveau. La SRM cérébrale apporte d'ores et déjà une aide diagnostique précieuse au neuroradiologue.

À titre d'exemple [40] :

- Dans les pathologies tumorales : choline, myo-inositol (gliome), lipides libres (tumeur nécrotique : glioblastome, métastase...), alanine (méningiome), taurine (médulloblastome), lactate ;
- Dans les pathologies inflammatoires démyélinisantes (SEP) : myo-inositol ;
- Dans les pathologies infectieuses : acétate et acides aminés libres pour certains abcès, baisse du NAA et encéphalopathie à VIH ;
- Dans les pathologies métaboliques : myo-inositol et glutamine/glutamate dans l'encéphalopathie hépatique, lactate et souffrance cérébrale diffuse ;
- Dans l'épilepsie, la maturation cérébrale et les maladies dégénératives, etc.

Cela étant, de multiples travaux de développement sont en cours pour d'autres organes (par exemple le citrate et le cancer de la prostate, la choline et le cancer du sein, le système musculo-squelettique, le foie, etc.).



*Spectre d'un glioblastome du corps calleux. On peut observer un effondrement du pic de NAA et un important pic de lipides traduisant la nécrose. [41]*

## **f. Perturbations retrouvées dans l'EAI**

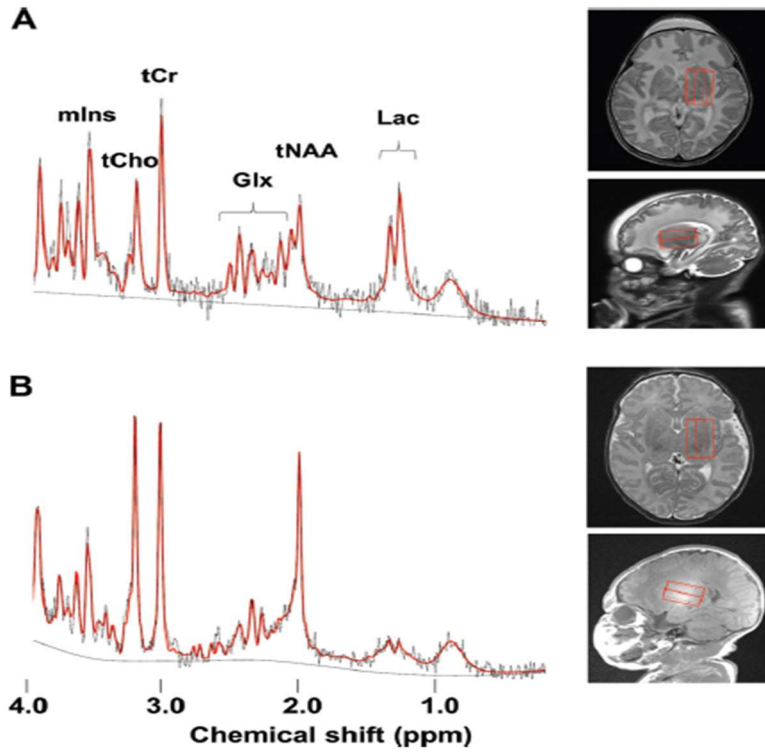
La SRM dans ce contexte présente l'intérêt majeur d'apporter des informations fonctionnelles partiellement chiffrables sur le métabolisme cérébral. Elles apparaissent comme un complément précieux aux séquences morphologiques dont l'interprétation peut parfois être subjective [6].

Dans l'EAI modérée à sévère, la spectroscopie centrée sur la substance grise profonde peut retrouver :

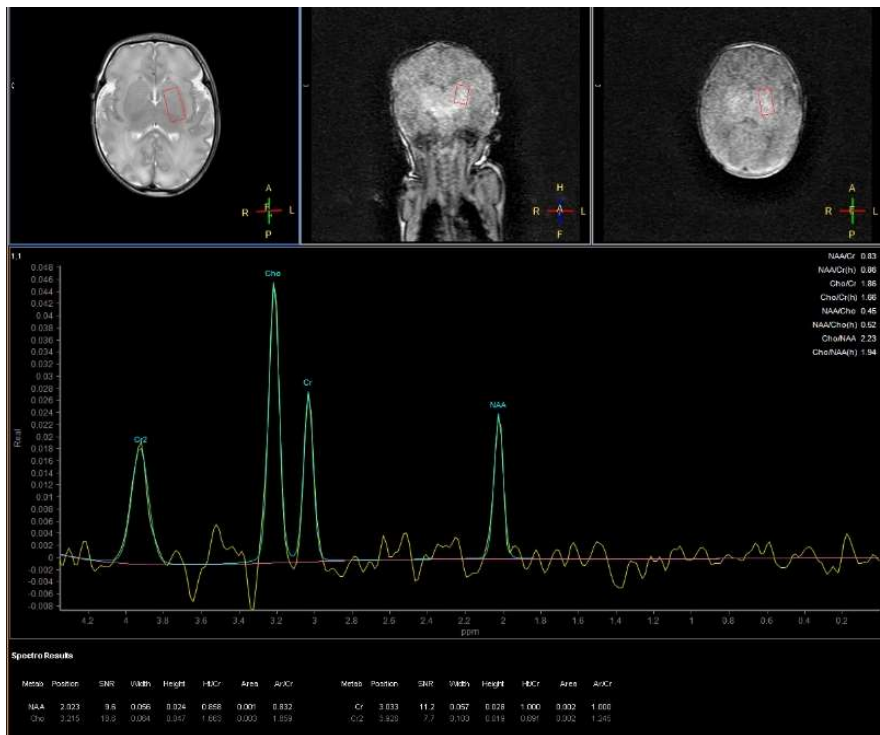
- Une diminution de la concentration de NAA : il a été prouvé que c'était le marqueur quantitatif en IRM le plus fiable durant les 2 premières semaines de vie [43]. Il s'agit du marqueur le mieux corrélé au pronostic des enfants souffrant d'EAI, quel que soit le délai de réalisation de l'IRM (précoce dans les premiers jours de vie, ou plus tardif à 10-14 jours de vie) [38]. Une diminution du NAA peut se voir sous la forme d'une baisse des ratios NAA/Cr ou NAA/Cho ;
- Un pic de lactates à 1,35 ppm, visible sous la forme d'un doublet. Le lactate atteint sa valeur maximale 5-6 jours après l'évènement anoxo-ischémique et diminue progressivement au cours du temps avec la reperfusion [44];
- Une augmentation du ratio Lac/NAA ( $>0,4$ ) : en rapport avec l'augmentation du lactate et la diminution concomitante du NAA ;

Le lactate et le ratio Lac/NAA présentent également une grande valeur pronostique [6] et une forte sensibilité pendant les 24-96 premières heures de vie mais le NAA est le seul marqueur à conserver cette valeur durant la deuxième semaine de vie, tout en gardant de très bonnes sensibilité et spécificité [38].

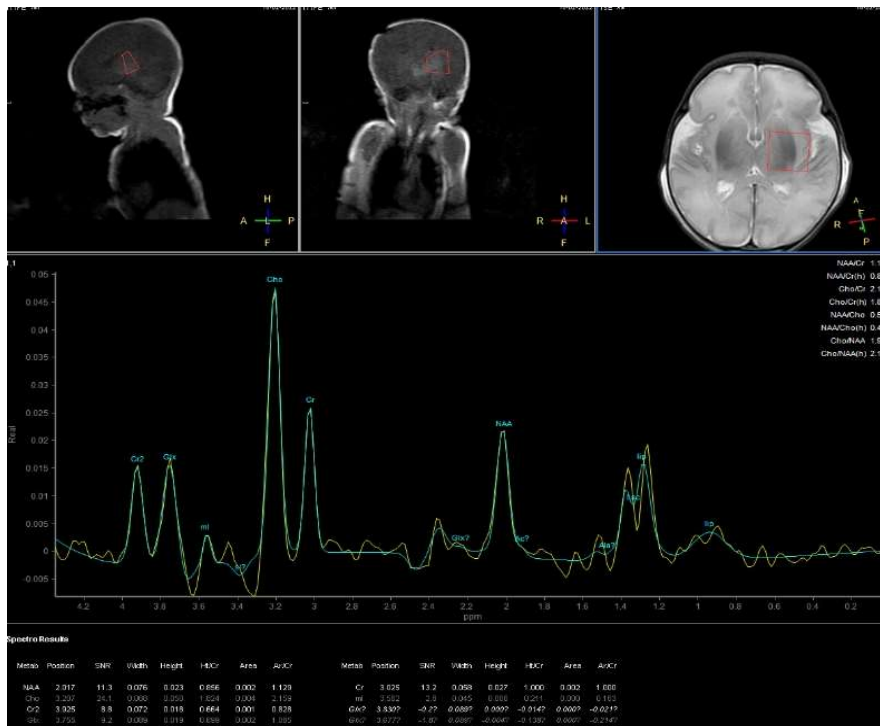
L'ADC, en comparaison, aurait une sensibilité plus faible que ces 3 marqueurs spectroscopiques [38].



SRM centrée sur la substance grise profonde chez un nouveau-né présentant une évolution neurologique défavorable (A) et chez un nouveau-né présentant une atteinte modérée d'évolution favorable (B). [4]



Spectroscopie objectivant une nette diminution du NAA sans pic de lactate chez un nouveau-né présentant une EAI modérée. (Source : CHU de Lille)



Spectroscopie objectivant un pic de lactates et une importante diminution du NAA chez un nouveau-né présentant une EAI sévère. (Source : CHU de Lille)

## **MATERIEL ET METHODE**

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique au sein du CHU de Lille.

### **A. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

L'objectif principal était d'évaluer la concordance entre les anomalies du N-acétylaspartate (NAA) et/ou du lactate (Lac) en SRM et la gravité de l'EEG de référence. De façon annexe, nous avons également analysé la concordance entre la gravité de l'EEG et respectivement l'ADC moyen du thalamus gauche sur la séquence de diffusion, le rapport NAA/Cr et le rapport NAA/Cho.

### **B. POPULATION DE L'ETUDE**

Nous avons inclus 26 enfants hospitalisés en réanimation néonatale à la maternité de Jeanne de Flandres entre septembre 2021 et août 2023.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Tout nouveau-né présentant des lésions d'EAI modérée à sévère, cotée selon la classification de Sarnat et Sarnat et l'EEG de référence réalisés dans les premières heures de vie. L'EAI était diagnostiquée en néonatal devant la survenue de phénomènes ischémiques périnataux connus ou suspectés par un évènement sentinelle alarmant (par exemple une bradycardie fœtale grave) ou 2 critères parmi : une acidose métabolique néonatale ( $\text{pH} < 7,15$  ou déficit en bases  $> 12 \text{ mmol/L}$ ), un score Apgar  $\leq 5$  à 10 minutes de vie ou la nécessité d'un support ventilatoire durant  $\geq 10$  minutes ;
- placé en hypothermie thérapeutique à  $33\text{-}34^\circ\text{C}$  durant 72h ;

- et ayant bénéficié d'une IRM cérébrale avec séquence de spectroscopie avant le 10<sup>ème</sup> jour de vie.

Les critères d'exclusion comprenaient :

- Une grande prématurité : pour minimiser l'hétérogénéité clinique et parce que l'hypothermie n'est pas indiquée chez les enfants nés à moins de 34 SA, nous avons exclu les nourrissons prématurés nés à moins de 35 SA ;
- Un délai de réalisation de l'IRM trop important, au-delà de 10 jours de vie (en raison du risque de fortement diminuer la sensibilité de l'examen, notamment en cas d'EAI modérée d'évolution favorable) ;
- Une spectroscopie de qualité insuffisante, rendue ininterprétable par la présence d'importants artéfacts (par exemple par des mouvements de l'enfant).

### **C. RECUEIL DES DONNEES**

Les données d'imagerie sont issues principalement des comptes-rendus d'IRM visibles sur le PACS du CHU de Lille. Pour chaque IRM, il y a eu, en aveugle des données cliniques et de l'EEG, une relecture du spectre de la SRM (couplée à celle d'un autre neuroradiologue également en aveugle en cas de doute ou de discordance avec ce qui était écrit dans le compte-rendu) et une nouvelle mesure de la valeur moyenne du coefficient de diffusion apparent (ADC) dans le thalamus gauche sur la séquence de diffusion. Le reste des données (EEG, données cliniques) provient des courriers contenus dans le dossier médical informatisé du patient (Logiciel Sillage ®). Quand un patient avait bénéficié de plusieurs enregistrements EEG sur une courte période d'hospitalisation, c'est le premier (le plus grave) qui était pris en compte.



## D. PROTOCOLE IRM

L'IRM cérébrale avait été faite dans la première semaine de vie, sous hypothermie, sur une IRM 1,5 T. Son protocole comprenait des séquences axiales pondérées en T1, T2, T2 écho de gradient, diffusion et une spectroscopie monovoxel à TE long centrée sur le thalamus gauche, avec pour paramètres d'acquisition TR = 2288 ms et TE = 288 ms.

## E. VARIABLES RECUEILLIES

Les principales variables recueillies étaient :

- La gravité de l'EEG de référence : cotée 1 si grade  $\geq 2b$  et 0 si grade  $< 2b$  ;
- Le rapport Lac/NAA : coté 1 si  $\geq 0,4$  et 0 si  $< 0,4$  ;
- La présence ou non d'un pic de lactates, par appréciation visuelle sur la spectroscopie : cotée 1 s'il existait et 0 s'il n'existait pas.

Ces deux derniers paramètres étant significativement corrélés à une évolution défavorable des enfants présentant une EAI selon la littérature, nous les avons rassemblés en une seule et même variable composite appelée binaire lactate-NAA, cotée 1 si l'une ou l'autre de ces variables était cotée 1 (*a fortiori* si les deux l'étaient simultanément). La binaire lactate-NAA était donc cotée 1 s'il existait un pic de lactates et/ou un ratio Lac/NAA supérieur ou égal à 0,4. Elle était cotée 0 s'il n'y avait pas de pic de lactate et si le ratio Lac/NAA était inférieur à 0,4.

De façon annexe, nous avons également recueilli :

- Le sexe de l'enfant,
- Son terme de naissance,
- La présence ou non de convulsions en néonatal ;
- Le délai de réalisation de l'IRM (en jours de vie) ;
- Le délai de mise sous hypothermie (en heures) ;
- L'ADC du thalamus gauche : coté 1 si  $\leq 0,87$  et 0 si  $> 0,87$  ;
- Le rapport NAA/Cr : 1 si  $\leq 1,20$  et 0 si  $> 1,20$  ;
- Le rapport NAA/Cho : 1 si  $\leq 0,7$  et 0 si  $> 0,7$ .

## **F. ANALYSE STATISTIQUE**

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. La variable quantitative gaussienne (le nombre d'heures sous hypothermie) a été décrite en termes de moyenne et d'écart-type et la variable quantitative non gaussienne (le nombre de jours de vie pour l'IRM) en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La concordance entre la gravité de l'EEG et chacun des 4 autres paramètres étudiés a été évaluée à l'aide du coefficient de Kappa et de son intervalle de confiance à 95%. Les valeurs du coefficient de Kappa ont été interprétées comme : concordance mauvaise pour des valeurs  $< 0.40$ , moyenne à bonne pour des valeurs entre 0.40 et 0.75, et excellente pour des valeurs  $> 0.75$  (Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments, New York, John Wiley & Sons, 1986).

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Elles ont été réalisées par l'Unité SEED du CHU de Lille.

## **G. ETHIQUE**

Tous les parents ou représentants légaux des enfants ont été informés de l'étude par courrier avec possibilité de s'opposer ou non à l'utilisation des données des enfants concernés. L'étude a été préalablement inscrite au registre des traitements de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) en application du Règlement général pour la protection des données personnelles (RGPD), sous le numéro de référence DEC23-015.

## RESULTATS

Les caractéristiques cliniques des 26 patients inclus sont présentées dans le Tableau 1. Elles étaient notamment : un terme moyen de 39,15 SA ( $\pm 2$ ), 69% de sexe féminin, 27% à avoir présenté des convulsions, 15% d'accouchements par voie basse normale, 23% d'accouchements par voie basse instrumentale et 62% de césariennes en urgence. 4 enfants sur les 26 inclus sont décédés moins d'une semaine après leur naissance. La médiane de l'âge au moment de l'IRM était de 5 jours. Les nouveau-nés étaient placés sous hypothermie en moyenne à 4,70 heures de vie ( $\pm 1.53$ ). La quasi-totalité des patients ont été placés en hypothermie thérapeutique dans les 6 premières heures de vie (à l'exception d'un enfant qui en a bénéficié à partir de la 8ème heure de vie).

La gravité de l'EAI était estimée en EEG modérée (grade 2a ou moins) dans 42% des cas et sévère (grade 2b ou plus) dans 58% des cas. En spectroscopie, un pic de lactates était retrouvé dans 31% des cas et le ratio Lac/NAA était supérieur à 0,4 dans 31% des cas également. L'ADC moyen du thalamus gauche apparaissait significativement abaissé dans 11,5% des cas. Les ratios NAA/Cr et NAA/Cho étaient abaissés respectivement dans 35% et 42% des cas.

La concordance entre la gravité de l'EEG et chacun des 4 autres paramètres étudiés (binaire lactate-NAA, ADC moyen du thalamus gauche, rapport NAA/Cr et rapport NAA/Cho) était mauvaise avec un coefficient de Kappa inférieur à 0.40 dans chacun des cas de figure, respectivement de 0.20, 0.17, 0.26 et 0.25.

Variable	Modalités	Descriptif
Terme de naissance (moyenne $\pm$ EC)		39,1 SA $\pm$ 2 SA
Sexe	Féminin	18/26 (69.2%)
	Masculin	8/26 (30.8%)
Circonstances de l'accouchement	Accouchement par voie basse normal	4/26 (15%)
	Accouchement par voie basse instrumental	6/26 (23%)
	Césarienne en urgence	16/26 (62%)
Convulsions en néonatal	Présence	7/26 (26.9)
	Absence	19/26 (73.1%)
Délai de mise sous hypothermie thérapeutique (moyenne $\pm$ EC)		4.70h $\pm$ 1.53
Âge au moment de l'IRM (délai de réalisation de l'IRM) Médiane (Q1 ; Q3)		5 jours (5 ; 7)

*Tableau 1. Caractéristiques cliniques des patients inclus. N = 26.*

Nom	Variable		Descriptif
	Unité	Modalités	N=26
ADC thalamus gauche	N(%)	0	23/26 (88.5)
		1	3/26 (11.5)
		Données manquantes	0
Rapport Lactates/NAA	N(%)	0	18/26 (69.2)
		1	8/26 (30.8)
		Données manquantes	0
Pic lactates	N(%)	0	18/26 (69.2)
		1	8/26 (30.8)
		Données manquantes	0
Binaire Lactate-NAA	N(%)	0	18/26 (69.2)
		1	8/26 (30.8)
		Données manquantes	0
Gravité EEG	N(%)	0	11/26 (42.3)
		1	15/26 (57.7)
		Données manquantes	0
Rapport NAA/Cr	N(%)	0	17/26 (65.4)
		1	9/26 (34.6)
		Données manquantes	0
Rapport NAA/Cho	N(%)	0	15/26 (57.7)
		1	11/26 (42.3)
		Données manquantes	0

*Tableau 2. Descriptif des principales variables analysées.*

	Lactates/NAA	Pic lactates	Bin Lac-NAA	Gravité EEG	NAA/Cr	NAA/Cho	ADC T gauche
1	0	0	0	1	1	1	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	1	1	1	1	0	1	1
4	1	1	1	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0
6	1	0	1	1	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0
8	1	1	1	1	1	1	1
9	0	0	0	0	0	1	0
10	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	1	0	0	0
12	0	0	0	0	1	0	0
13	0	0	0	1	0	0	0
14	0	0	0	1	0	0	0
15	1	1	1	1	1	1	0
16	0	0	0	1	1	1	0
17	0	0	0	1	0	0	0
18	0	0	0	1	1	1	0
19	1	1	1	1	1	1	0
20	0	1	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	1	0	0	0
23	0	0	0	1	0	0	0
24	1	1	1	0	1	1	0
25	1	1	1	1	1	1	1
26	0	0	0	0	0	1	0

Tableau 3. Confrontation des variables analysées.

Table of Bin_Lac_NAA by Gravite_EEG			
Bin_Lac_NAA	Gravite_EEG		
Frequency	0	1	Total
0	9	9	18
1	2	6	8
Total	11	15	26

Simple Kappa Coefficient			
Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits	
0.2011	0.1616	-0.1157	0.5179

*Analyse de la concordance entre la gravité de l'EEG et la binaire lactate-NAA.*

Table of ADC_T_gauche by Gravite_EEG			
ADC_T_gauche	Gravite_EEG		
Frequency	0	1	Total
0	11	12	23
1	0	3	3
Total	11	15	26

Simple Kappa Coefficient			
Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits	
0.1746	0.0987	-0.0189	0.3681

*Analyse de la concordance entre et la gravité de l'EEG et l'ADC moyen du thalamus gauche.*



Table of rapport_NAA_Cr by Gravite_EEG			
rapport_NAA_Cr	Gravite_EEG		
Frequency	0	1	Total
0	9	8	17
1	2	7	9
Total	11	15	26

Simple Kappa Coefficient			
Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits	
0.2655	0.1662	-0.0603	0.5913

*Analyse de la concordance entre la gravité de l'EEG et le rapport NAA/Cr.*

Table of rapport_NAA_Cho by Gravite_EEG			
rapport_NAA_Cho	Gravite_EEG		
Frequency	0	1	Total
0	8	7	15
1	3	8	11
Total	11	15	26

Simple Kappa Coefficient			
Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits	
0.2486	0.1796	-0.1034	0.6005

*Analyse de la concordance entre et la gravité de l'EEG et le rapport NAA/Cho.*

## DISCUSSION

Dans le cadre des EAI néonatales, le choix de la prise en charge repose sur un faisceau d'arguments où la clinique, les données électroencéphalographiques et l'IRM apparaissent complémentaires. Il est important qu'il y ait un minimum de consensus pour pondérer des décisions prises parfois dans des circonstances difficiles et pour répondre le plus précisément possible aux interrogations des parents afin qu'ils puissent envisager sereinement l'avenir.

Dans notre étude, nous avons observé qu'il y avait globalement un certain consensus entre l'EEG et la SRM pour les cas les plus graves et les cas moins graves. En revanche, des discordances apparaissaient fréquemment pour des formes plus modérées, qui représentent une part non négligeable des cas que nous avons pu examiner. Ces résultats vont à l'encontre d'études récentes qui, comme *Steiner et al*, suggèrent que la combinaison de l'EEG et de la SRM offre une meilleure valeur prédictive que les deux faits isolément. Cette mauvaise corrélation entre les deux examens peut potentiellement s'expliquer par plusieurs raisons.

Premièrement, toutes les IRM cérébrales n'ont pas été réalisées dans un même délai post-natal, avec une variabilité finalement conséquente quand on sait que les lésions cérébrales et le degré de maturité du cerveau évoluent rapidement dans les premiers jours de vie. Ainsi, il est fort probable que certains marqueurs en IRM comme l'ADC et le lactate aient déjà commencé à décroître voire à se normaliser au moment de la réalisation de certaines IRM, conduisant possiblement à des faux négatifs. En effet, il a été prouvé que l'ADC se pseudonormalisait dès J6-J7 et que la concentration de lactate diminuait progressivement avec la reperfusion, perdant au fur et à mesure la valeur pronostique qu'elle présentait à 24-96 heures de vie. Il existait ainsi un risque de biais de classement par sous-estimation des lésions en cas d'IRM trop tardive (après le

6<sup>ème</sup> ou le 7<sup>ème</sup> jour de vie). Dans notre étude, l'ADC du thalamus gauche n'a détecté que 3 cas graves quand l'EEG en recensait une quinzaine. Le caractère rétrospectif de l'étude ne permettait malheureusement pas de contrôler le moment précis où était faite la première évaluation en imagerie.

Deuxièmement, l'EEG pris pour référence était le plus grave et, dans la totalité des cas, celui qui était réalisé dans les toutes premières heures de vie, alors que nos spectroscopies n'étaient réalisées pour les plus précoces qu'à partir du 3<sup>ème</sup> jour. Il serait intéressant qu'une étude ultérieure compare l'IRM à un EEG enregistré le même jour afin d'évaluer leur concordance. De plus, l'IRM était réalisée après déjà plusieurs heures voire jours sous hypothermie thérapeutique, permettant certainement déjà d'atténuer les lésions cérébrales. Dans le cas des EAI modérées, on pouvait effectivement constater que les anomalies en EEG avaient tendance à s'amender progressivement sous hypothermie sur les enregistrements ultérieurs.

Autre élément pouvant expliquer une discordance, l'évaluation en EEG des enfants présentant une atteinte limitée aux noyaux gris centraux est plus difficile comparativement à celle de ceux présentant une atteinte diffuse très sévère par exemple, alors qu'ils représentent une part conséquente des enfants inclus. Cela pourrait expliquer que l'on retrouve des anomalies sévères en spectroscopie chez ces patients alors que l'EEG estime leur atteinte plus modérée.

A l'inverse, le fait que nos spectroscopies soient toujours centrées sur le thalamus, conformément à ce qui est recommandé dans la littérature, peut certainement avoir conduit à des faux négatifs, en particulier chez les nouveau-nés ne présentant qu'une atteinte limitée au cortex cérébral.

Il faut aussi prendre en compte le fait que l'interprétation d'une spectroscopie est difficile et doit être faite par des radiologues entraînés pour rester fiable et reproductible.

Une analyse quantitative standardisée avec des seuils prédéfinis permettrait de s'affranchir partiellement d'éventuels biais de classement inhérents à une lecture subjective des spectres.

Enfin, il est possible que le faible champ magnétique utilisé dans notre étude (1.5T) soit à l'origine d'un manque de sensibilité, expliquant qu'on n'objective pas d'anomalies spectroscopiques sévères chez une proportion significative de patients pourtant jugée comme grave par l'EEG. Pour détecter des anomalies métaboliques plus subtiles et s'assurer que les discordances soient bien imputables à un faible champ magnétique, il faudrait sans doute utiliser des IRM à plus haut champ magnétique, à 3T notamment, dont l'accessibilité est désormais facilitée dans les Hauts-de-France par le projet ARIANES.

Ces observations soulèvent la question du timing idéal de la première IRM cérébrale d'évaluation des EAI. Il n'y a à notre connaissance pas encore de recommandation précise à ce sujet dans la littérature. *Ment et al* recommande de la réaliser entre le 2<sup>ème</sup> et le 8<sup>ème</sup> jour de vie [45]. De son côté, l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* préconise une imagerie précoce à 24-96 heures de vie et un suivi ultérieur pour définir la nature exacte des lésions, idéalement vers le 10<sup>ème</sup> jour [46]. Avant 24h de vie, cela semble trop précoce en raison du risque de fortement sous-estimer les lésions cérébrales encore en cours de constitution [31]. Pour les raisons évoquées précédemment, il faudrait probablement la faire entre le 2<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> jour, en prenant garde à ne pas interférer avec la prise en charge réanimatoire néonatale. En pratique, elle est souvent difficile à organiser dans les 2 premiers jours de vie. Dans tous les cas, une première évaluation pronostique après la première semaine de vie semble inutile au vu du défaut de sensibilité prévisible de la plupart des marqueurs en IRM.

Parmi les autres limites importantes de notre étude, on peut citer sa faible puissance statistique, sa durée relativement limitée ainsi que son caractère rétrospectif exposant à des biais et à une extrapolabilité discutable. Il serait intéressant de poursuivre les inclusions de ces patients sur le long terme et de les suivre de façon prospective en contrôlant cette fois le moment de la réalisation de l'IRM et en prenant éventuellement en compte d'autres paramètres comme l'évolution clinique à moyen et long terme.

## CONCLUSION

Notre étude nous montre que l'EEG et la spectroscopie par résonance magnétique évaluaient souvent de façon différente le degré de sévérité des nouveau-nés atteints d'EAI, prenant le contre-pied de certaines études récentes. Ces constatations peuvent cependant être expliquées par diverses raisons, en premier lieu une faible puissance statistique, la différence de délai de réalisation post-natal entre l'EEG et la SRM, et possiblement un défaut de sensibilité lié au faible champ magnétique utilisé en IRM.

La SRM reste toutefois un outil prometteur de plus en plus demandé alors que l'EEG peut être pris en défaut dans certains types d'atteintes cérébrales, et que la détection des lésions peut être largement sous-estimée par les séquences morphologiques traditionnelles et la diffusion lorsque l'IRM est faite trop précocement (avant 24 heures de vie) ou trop tardivement (après le 5<sup>ème</sup>-6<sup>ème</sup> jour de vie). Il faudrait cependant, pour optimiser ses performances diagnostiques, harmoniser les pratiques en standardisant notamment son délai de réalisation ainsi que ses méthodes de quantification.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] E. Saliba, K. Norbert, et S. Cantagrel, « Neuroprotection par hypothermie de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme », *Réanimation*, vol. 19, n° 7, p. 655-664, nov. 2010, doi: 10.1016/j.reaurg.2010.10.001.
- [2] V. Meau-Petit *et al.*, « Hypothermie contrôlée du nouveau-né à terme après asphyxie périnatale », *Archives de Pédiatrie*, vol. 17, n° 3, p. 282-289, mars 2010, doi: 10.1016/j.arcped.2009.10.030.
- [3] C. J. Peden, M. A. Rutherford, J. Sargentoni, I. J. Cox, D. J. Bryant, et L. M. S. Dubowitz, « PROTON SPECTROSCOPY OF THE NEONATAL BRAIN FOLLOWING HYPOXIC-ISCHAEMIC INJURY », *Developmental Medicine & Child Neurology*, vol. 35, n° 6, p. 502-510, nov. 2008, doi: 10.1111/j.1469-8749.1993.tb11680.x.
- [4] J. Shibasaki, N. Aida, N. Morisaki, M. Tomiyasu, Y. Nishi, et K. Toyoshima, « Changes in Brain Metabolite Concentrations after Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy », *Radiology*, vol. 288, n° 3, p. 840-848, sept. 2018, doi: 10.1148/radiol.2018172083.
- [5] H. Barta *et al.*, « Prognostic value of early, conventional proton magnetic resonance spectroscopy in cooled asphyxiated infants », *BMC Pediatr*, vol. 18, n° 1, p. 302, déc. 2018, doi: 10.1186/s12887-018-1269-6.
- [6] S. Thayyil *et al.*, « Cerebral Magnetic Resonance Biomarkers in Neonatal Encephalopathy: A Meta-analysis », *Pediatrics*, vol. 125, n° 2, p. e382-e395, févr. 2010, doi: 10.1542/peds.2009-1046.
- [7] M. Steiner *et al.*, « Outcome Prediction in Neonatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy Using Neurophysiology and Neuroimaging », *Neonatology*, vol. 119, n° 4, p. 483-493, 2022, doi: 10.1159/000524751.
- [8] L. M. Leijser, A. A. Vein, L. Liauw, T. Strauss, S. Veen, et G. van Wezel-Meijler, « Prediction of short-term neurological outcome in full-term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy based on combined use of electroencephalogram and neuro-imaging », *Neuropediatrics*, vol. 38, n° 5, p. 219-227, oct. 2007, doi: 10.1055/s-2007-992815.
- [9] G. Hankins, « Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy », *Obstetrics & Gynecology*, vol. 102, n° 3, p. 628-636, sept. 2003, doi: 10.1016/S0029-7844(03)00574-X.
- [10] I. Sánchez Fernández, J. L. Morales-Quezada, S. Law, et P. Kim, « Prognostic Value of Brain Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-analysis », *J Child Neurol*, vol. 32, n° 13, p. 1065-1073, nov. 2017, doi: 10.1177/0883073817726681.
- [11] Martha Douglas-Escobar, MD1; Michael D. Weiss, MD, « Hypoxic-Ischemic Encephalopathy : A Review for the Clinician », avril 2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2014.3269>
- [12] G. Wassink, E. R. Gunn, P. P. Drury, L. Bennet, et A. J. Gunn, « The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy », *Front. Neurosci.*, vol. 8, 2014, doi: 10.3389/fnins.2014.00040.
- [13] P. N. Amess *et al.*, « Early brain proton magnetic resonance spectroscopy and neonatal neurology related to neurodevelopmental outcome at 1 year in term infants after presumed hypoxic-ischaemic brain injury », *Developmental Medicine & Child Neurology*, vol. 41, n° 7, p. 436-445, juill. 1999, doi: 10.1111/j.1469-8749.1999.tb00635.x.
- [14] S. Roth *et al.*, « Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years », *Developmental*

*Medicine & Child Neurology*, vol. 39, n° 11, p. 718-725, sept. 2008, doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07372.x.

- [15] P. Montaldo *et al.*, « Therapeutic hypothermia initiated within 6 hours of birth is associated with reduced brain injury on MR biomarkers in mild hypoxic-ischaemic encephalopathy: a non-randomised cohort study », *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 104, n° 5, p. F515-F520, sept. 2019, doi: 10.1136/archdischild-2018-316040.
- [16] B. B. Abate *et al.*, « Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials », *PLoS One*, vol. 16, n° 2, p. e0247229, févr. 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0247229.
- [17] G. Natarajan, A. Laptook, et S. Shankaran, « Therapeutic Hypothermia: How Can We Optimize This Therapy to Further Improve Outcomes? », *Clin Perinatol*, vol. 45, n° 2, p. 241-255, juin 2018, doi: 10.1016/j.clp.2018.01.010.
- [18] S. E. Jacobs, M. Berg, R. Hunt, W. O. Tarnow-Mordi, T. E. Inder, et P. G. Davis, « Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy », *Cochrane Database of Systematic Reviews*, janv. 2013, doi: 10.1002/14651858.CD003311.pub3.
- [19] C. Gale, Y. Statnikov, S. Jawad, S. N. Uthaya, et N. Modi, « Neonatal brain injuries in England: population-based incidence derived from routinely recorded clinical data held in the National Neonatal Research Database », *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, vol. 103, n° 4, p. F301-F306, juill. 2018, doi: 10.1136/archdischild-2017-313707.
- [20] E. G. Kang, S. J. Jeon, S. S. Choi, C. J. Song, et I. K. Yu, « Diffusion MR Imaging of Hypoglycemic Encephalopathy », *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 31, n° 3, p. 559-564, mars 2010, doi: 10.3174/ajnr.A1856.
- [21] M. Severino, « Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Term Neonates », in *Brain Imaging with MRI and CT*, 1<sup>re</sup> éd., Z. Rumboldt, M. Castillo, B. Huang, et A. Rossi, Éd., Cambridge University Press, 2012, p. 15-16. doi: 10.1017/CBO9781139030854.008.
- [22] « Encéphalopathie hypoxo-ischémique du nouveau-né à terme Diagnostic, orientation et prise en charge - PDF Free Download ». Consulté le: 14 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/219342792-Encephalopathie-hypoxo-ischemique-du-nouveau-ne-a-terme-diagnostic-orientation-et-prise-en-charge.html>
- [23] S. Shankaran *et al.*, « Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy », *The New England Journal of Medicine*, 2005.
- [24] E. Bourel-Ponchel, L. Querne, F. Flamein, G. Ghostine-Ramadan, F. Wallois, et M. D. Lamblin, « The prognostic value of neonatal conventional-EEG monitoring in hypoxic-ischemic encephalopathy during therapeutic hypothermia », *Develop Med Child Neuro*, vol. 65, n° 1, p. 58-66, janv. 2023, doi: 10.1111/dmcn.15302.
- [25] H. B. Sarnat, « Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress: A Clinical and Electroencephalographic Study », *Arch Neurol*, vol. 33, n° 10, p. 696, oct. 1976, doi: 10.1001/archneur.1976.00500100030012.
- [26] L. Chaton *et al.*, « Use of EEG in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A French survey of current practice and perspective for improving health care », *Neurophysiol Clin*, vol. 53, n° 1, p. 102883, févr. 2023, doi: 10.1016/j.neucli.2023.102883.
- [27] D. M. Murray, G. B. Boylan, C. A. Ryan, et S. Connolly, « Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years », *Pediatrics*, vol. 124, n° 3, p. e459-467, sept. 2009, doi: 10.1542/peds.2008-2190.
- [28] A. Rayi et K. Mandalaneni, « Encephalopathic EEG Patterns », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Consulté le: 15 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564371/>



- [29] S. A. Raurale, G. B. Boylan, S. R. Mathieson, W. P. Marnane, G. Lightbody, et J. M. O'Toole, « Grading hypoxic-ischemic encephalopathy in neonatal EEG with convolutional neural networks and quadratic time–frequency distributions », *J. Neural Eng.*, vol. 18, n° 4, p. 046007, août 2021, doi: 10.1088/1741-2552/abe8ae.
- [30] J. Salas, A. Tekes, M. Hwang, F. J. Northington, et T. A. G. M. Huisman, « Head Ultrasound in Neonatal Hypoxic-Ischemic Injury and Its Mimickers for Clinicians: A Review of the Patterns of Injury and the Evolution of Findings Over Time », *Neonatology*, vol. 114, n° 3, p. 185-197, 2018, doi: 10.1159/000487913.
- [31] S. Bano, V. Chaudhary, et U. Garga, « Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A radiological review », *J Pediatr Neurosci*, vol. 12, n° 1, p. 1, 2017, doi: 10.4103/1817-1745.205646.
- [32] C. E. J. Parmentier, L. S. de Vries, et F. Groenendaal, « Magnetic Resonance Imaging in (Near-)Term Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy », *Diagnostics (Basel)*, vol. 12, n° 3, p. 645, mars 2022, doi: 10.3390/diagnostics12030645.
- [33] Y. W. Wu *et al.*, « How well does neonatal neuroimaging correlate with neurodevelopmental outcomes in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy? », *Pediatr Res*, vol. 94, n° 3, p. 1018-1025, sept. 2023, doi: 10.1038/s41390-023-02510-8.
- [34] S. T. Sorokan, A. L. Jefferies, et S. P. Miller, « L'imagerie du cerveau du nouveau-né à terme », *Paediatrics & Child Health*, vol. 23, n° 5, p. 329-335, juill. 2018, doi: 10.1093/pch/pxy002.
- [35] B. Varghese *et al.*, « Magnetic resonance imaging spectrum of perinatal hypoxic–ischemic brain injury », *Indian Journal of Radiology and Imaging*, vol. 26, n° 03, p. 316-327, juill. 2016, doi: 10.4103/0971-3026.190421.
- [36] F. Triulzi, C. Parazzini, et A. Righini, « Patterns of damage in the mature neonatal brain », *Pediatr Radiol*, vol. 36, n° 7, p. 608-620, juill. 2006, doi: 10.1007/s00247-006-0203-5.
- [37] N. Bednarek, A. Mathur, T. Inder, J. Wilkinson, J. Neil, et J. Shimony, « Impact of therapeutic hypothermia on MRI diffusion changes in neonatal encephalopathy », *Neurology*, vol. 78, n° 18, p. 1420-1427, mai 2012, doi: 10.1212/WNL.0b013e318253d589.
- [38] J. Shibusaki *et al.*, « Comparison of Predictive Values of Magnetic Resonance Biomarkers Based on Scan Timing in Neonatal Encephalopathy Following Therapeutic Hypothermia », *The Journal of Pediatrics*, vol. 239, p. 101-109.e4, déc. 2021, doi: 10.1016/j.jpeds.2021.08.011.
- [39] J. K. Smith, L. Kwock, et M. Castillo, « Effects of contrast material on single-volume proton MR spectroscopy », *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 21, n° 6, p. 1084-1089, 2000.
- [40] R. Liserre, L. Pinelli, et R. Gasparotti, « MR spectroscopy in pediatric neuroradiology », *Transl Pediatr*, vol. 10, n° 4, p. 1169-1200, avr. 2021, doi: 10.21037/tp-20-445.
- [41] S. Chanalet, C. Lebrun-Frenay, M. Frenay, M. Lonjon, et M. Chatel, « Symptomatologie clinique et diagnostic neuroradiologique des tumeurs intracrâniennes ».
- [42] R. Hanafi *et al.*, « Variations spectrales et IRM aident à différencier métastases et abcès dans les processus expansifs cérébraux nécrotiques », *Journal of Neuroradiology*, vol. 44, n° 2, p. 80-81, mars 2017, doi: 10.1016/j.neurad.2017.01.022.
- [43] R. Zou *et al.*, « Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Biomarkers in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Front. Neurol.*, vol. 9, p. 732, août 2018, doi: 10.3389/fneur.2018.00732.
- [44] T.-W. Wu *et al.*, « Cerebral Lactate Concentration in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: In Relation to Time, Characteristic of Injury, and Serum Lactate Concentration », *Front. Neurol.*, vol. 9, p. 293, mai 2018, doi: 10.3389/fneur.2018.00293.
- [45] L. R. Ment *et al.*, « Practice parameter: Neuroimaging of the neonate: [RETIRED]: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the

Practice Committee of the Child Neurology Society », *Neurology*, vol. 58, n° 12, p. 1726-1738, juin 2002, doi: 10.1212/WNL.58.12.1726.

- [46] « Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Executive Summary », *Obstetric Anesthesia Digest*, vol. 35, n° 1, p. 12-13, mars 2015, doi: 10.1097/01.aoa.0000460381.83865.a7.

# ANNEXES

*Note d'information délivrée aux parents et représentants légaux des enfants inclus.*



## **Corrélation entre la spectroscopie par résonance magnétique et l'EEG de référence chez les nouveau-nés traités par hypothermie thérapeutique pour une encéphalopathie anoxo-ischémique périnatale**

**Dr. Riyad HANAFI – Jade JACQUES, interne**

*Cette note d'information a pour objectif de vous expliquer le but de cette étude afin que vous puissiez décider d'y participer ou non. Votre participation à cette étude doit être entièrement volontaire. Prenez le temps de lire cette note d'information et n'hésitez pas à poser des questions à votre médecin pour avoir des renseignements complémentaires.*

### **I. Le but de la recherche**

Cette recherche porte sur l'évaluation de l'intérêt de la séquence de spectroscopie en IRM cérébrale chez les nouveau-nés présentant des lésions cérébrales d'anoxo-ischémie et placés sous hypothermie thérapeutique contrôlée.

### **II. Quelles données sont recueillies, pourquoi et comment ?**

Vous êtes sollicité en raison de l'hospitalisation de votre enfant entre le ..... et capté le ..... Cette recherche portera sur l'analyse de données recueillies sur une période de 12 à 18 mois à partir de la date à laquelle il/elle a été hospitalisé(e) et pris(e) en charge pour une encéphalopathie anoxo-ischémique. Le recueil de données se fera à partir des informations présentes dans son dossier médical informatif de l'hôpital de Lille.

Les données nécessaires pour la conduite de la recherche comprennent notamment : âge, sexe, terme de naissance, résultats de l'IRM cérébrale (notamment de la spectroscopie) et de l'EEG réalisés dans les premiers jours de vie.

### **III. Confidentialité des données**

Les données médicales recueillies dans le cadre de cette étude seront traitées par le CHU de Lille, représenté par son représentant légal en exercice, en tant que responsable de traitement sur le fondement de l'intérêt public. Les données vous concernant seront pseudonymisées, c'est-à-dire identifiées par un numéro de code et par vos initiales.

La base de données ainsi créée sera conservée pendant la durée de réalisation de l'étude et jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de l'étude. Puis, la base de données sera archivée pendant la durée légale autorisée.

Vos données pourront également être réutilisées par le CHU de Lille dans le cadre de futures études. Vous pouvez également être informé des projets d'études ultérieures à partir de cette base de données et faire valoir votre droit d'opposition à la participation à ces études à l'adresse suivante : [www.chu-lille.fr/rgpd-recherche](http://www.chu-lille.fr/rgpd-recherche). Vous pouvez vous opposer à la réutilisation de vos données à tout moment.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 et au règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données



à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, de limitation du traitement et du droit de vous opposer au traitement.

Si vous souhaitez exercer vos droits et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez-vous adresser au délégué à la protection des données du Groupement Hospitalier Territorial Lille Métropole Flandres Intérieur à l'adresse suivante : [dpo@chu-lille.fr](mailto:dpo@chu-lille.fr).

Si vous considérez que vos droits n'ont pas été respectés, vous avez également la possibilité de saisir la Commission Nationale de l'Informatique des Libertés (CNIL) directement via son site internet : [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr).

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

#### **IV. Acceptation et interruption de votre participation**

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Dans le cas où vous répondriez par la positive, vous disposez de la possibilité d'interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice et sans engager votre responsabilité. Cela n'affectera évidemment pas la prise en charge de votre enfant.

#### **V. Comment cette recherche est-elle encadrée ?**

Le responsable de la recherche, a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément à la loi française aux dispositions de la Loi Informatique et Liberté applicables aux recherches n'impliquant pas la personne humaine (CNIL loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et européenne (Règlement européen n° 2016/679 relatif à la protection des données - RGPD).

Fait à ..... Le .....

**Signature du responsable de la recherche :**

<b>CADRE RESERVE A L'EXPRESSION DE L'OPPOSITION</b>
<b>NOM/Prénom du patient :</b> .....
<input type="checkbox"/> Je m'oppose à l'utilisation de mes données dans le cadre de cette recherche.
<input type="checkbox"/> Je m'oppose à la réutilisation de mes données dans le cadre de futures recherches.
<b>Signature (précédée de la mention « lu et approuvé » :</b>

**AUTEUR : Nom :** JACQUES

**Prénom :** Jade

**Date de soutenance :** 27 octobre 2023

**Titre de la thèse :** Corrélation entre la spectroscopie par résonance magnétique et l'EEG de référence chez les nouveau-nés traités par hypothermie thérapeutique pour une encéphalopathie anoxo-ischémique périnatale

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement :** *Neuroradiologie*

**DES + FST/option :** *Radiologie et imagerie médicale*

**Mots-clés :** encéphalopathie anoxo-ischémique, spectroscopie par résonance magnétique, électro-encéphalogramme, hypothermie thérapeutique

## **RÉSUMÉ :**

**Contexte :** L'EAI périnatale est une cause significative de morbi-mortalité dans le monde. Elle reste associée à un risque élevé de troubles du neurodéveloppement et de décès malgré l'instauration précoce d'une hypothermie thérapeutique contrôlée. L'estimation de la sévérité de l'atteinte cérébrale à la phase initiale est primordiale pour guider la suite de la prise en charge. Elle repose principalement sur la clinique, l'EEG et l'IRM cérébrale. Dans notre étude, nous avons cherché à évaluer la concordance entre la spectroscopie par résonance magnétique réalisée dans les premiers jours de vie et l'EEG de référence chez ces enfants.

**Méthode :** Nous avons mené une étude rétrospective au CHU de Lille. Nous avons inclus 26 enfants présentant une EAI modérée à sévère et ayant bénéficié d'une première évaluation en EEG dans les 48 heures de vie et en IRM dans la première semaine de vie.

**Résultats :** Nous avons retrouvé une mauvaise concordance entre l'EEG et divers marqueurs en IRM (en spectroscopie par résonance magnétique et sur la séquence de diffusion) chez ces patients.

## **Composition du Jury :**

**Président :** Pr. Jean-Pierre PRUVO

**Assesseurs :** Dr. Florence FLAMEIN, Dr. Gustavo SOTO ARES

**Directeur de thèse :** Dr. Riyad HANAFI