

2016-2017

THÈSE  
pour le  
**DIPLOÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**Qualification en PEDIATRIE**

**Effet du retard de croissance  
intra-utérin sur la croissance à  
terme des structures cérébrales  
chez des enfants grands  
prématurés**

**MOREAU Marie**

Née le 25 Juillet 1989 à La Roche sur Yon (85)

Sous la direction de Mme GASCOIN Géraldine

Membres du jury

Monsieur le Professeur VAN BOGAERT Patrick | Président  
Madame le Professeur GASCOIN Géraldine | Directeur  
Monsieur le Professeur DINOMAIS Mickaël | Membre  
Monsieur le Docteur LOISEL Didier | Membre

Soutenue publiquement le :  
23 Octobre 2017



**UFR SANTÉ**

# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Marie Moreau  
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **28/09/2017**



# **LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS**

---

**Directeur de l'UFR : Pr Isabelle RICHARD**

**Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric LAGARCE**

**Directeur du département de médecine : Pr Nicolas LEROLLE**

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUDRAN Maurice	Rhumatologie	Médecine
AZZOUI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire	Médecine
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; transfusion	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GARRE Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie

HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUEZ Jean-François	Médecine générale	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JARDEL Alain	Physiologie	Pharmacie
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile	Médecine
LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
MILEA Dan	Ophtalmologie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET M.-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique	Médecine
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
ZAHAR Jean-Ralph	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DUCANCELLA Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine

TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRICAUD Anne	Biologie cellulaire	Pharmacie
TURCANT Alain	Pharmacologie	Médecine

#### AUTRES ENSEIGNANTS

AMIARD Stéphane	Informatique	Médecine
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
LETERTRE Elisabeth	Coordination ingénierie de formation	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Van Bogaert, vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail,

A Madame le Professeur Géraldine Gascoin, pour m'avoir encadrée dans mes différents travaux et soutenue avec une grande disponibilité. Je vous remercie de m'accorder votre confiance et de me donner la chance de poursuivre ma formation dans votre service,

A Monsieur le Professeur Mickaël Dinomais, pour votre aide précieuse dans ce travail, vos conseils avisés et votre optimisme,

A Monsieur le Docteur Didier Loisel, pour votre présence dans ce jury et pour votre enseignement lors de mon stage dans votre service,

Au Docteur Valérie Charon, pour tout le travail que tu as fourni pour ce projet, tes conseils et ta gentillesse,

Au Docteur Adriana Bildea, avec une pensée émue, en souvenir de mon stage chez les grands, entouré par ta bienveillance,

Aux médecins qui m'ont formé et épaulé tout au long de mon parcours d'interne, aux équipes paramédicales avec qui j'ai partagé les gardes,

A mes co-internes, avec qui j'ai partagé un bout de chemin :

Charlotte et Elise, la crème de la crème,

Mathilde, pour nos longues heures aux archives et la solution au problème de Lola C.,

Maxime, Marc, Paule, Gauthier, Benjaminne, Vincent, Hélène, Morgane, Anne Claire, Oriane, Maël, Popol, KK, Violette, Pedro, Antoinette...

Les nantais et autres expatriés qui ont vécu les rebondissements de cette thèse au jour le jour.

A mes amis, ceux qui sont tous les jours à mes côtés et ceux que je n'ai pas su garder,

Charlotte et Max, pour votre amitié si sincère, votre écoute et vos clés,

Caro et Max, pour votre soutien indispensable et vos conseils à chaque étape, sans oublier Faustine,

Ugo, pour ton amitié qui m'est si précieuse,

Lénou, pour ta patience en or et ton optimisme,

Quentin, c'est le game,

Camille et Gauthier, mes deux rayons de soleil australiens,

Timothée, Tim, Timy, dark-Timi, red-Timi, TimT..., autant de bons souvenirs que de surnoms,

Louis, et pas seulement pour tes anniversaires,

Théo, merci pour ta musique,

Alice et Luigi, pour votre gentillesse à toute épreuve,

Marianne, mon totem « qui vient de l'Aveyron »,

Charlyne, pour ton bazar plein de vie et de bonne humeur, et tes péripéties incroyables,

Alban, Bénin, Justine, Cécile, Julianne, Mathou et les futurs arrivants...

Les occupants de la coloc des 4 fantastiques : Jerem et Flore, Sam, Adrien et Marion, Sylvain, Padoue...

Vous êtes la famille angevine qui a fait de ces années d'internat une tranche de vie inoubliable.

Claire, mon amie de toujours,

Lise, Blandine, Camille, Amandine, Hélène et tous les copains nantais d'externat du groupe des Vendéens,  
Sans oublier les Zomblards : Alexis, Antoine, Clément, Florian, Jérôme, Fabien.

A mes parents, pour votre soutien infaillible pendant ces longues années d'études, et pour m'avoir transmis le goût du travail,

A mes sœurs Manon et Mathilde, dont je suis si fière,

A mes grands-parents Maurice, Monique et Gilles, et toute la famille, Philippe, cousine Mélo, Cic, les gens du Nord et ceux du Centre,

A Ida, mon modèle de courage.

## Liste des abréviations

RCIU	Retard de croissance intra-utérin
PAG	Petit poids pour l'âge gestationnel
TDAH	Trouble Déficit de l'Attention - Hyperactivité
IRM	Imagerie par Résonnance Magnétique
VBM	Voxel Based Morphometry
SA	Semaines d'Aménorrhée
LIFT	Loire Infant Follow-up Team
IQ	InterQuartile
HTA	Hypertension Artérielle
IMC	Indice de Masse Corporelle
HIV	Hémorragie Intra-Ventriculaire
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure

## **Plan**

**LISTE DES ABREVIATIONS**

**RESUME**

**INTRODUCTION**

**MÉTHODES**

**1. Population**

**2. Acquisition des IRM**

**3. Analyses IRM**

3.1. Mesures 2D

3.2. Segmentation manuelle : mesures 3D

3.3. Rapport des structures mesurées par rapport au volume cérébral total

**4. Critère de jugement principal**

**5. Analyses statistiques**

**6. Ethique**

**RESULTATS**

**DISCUSSION ET CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**

**LISTE DES FIGURES**

**LISTE DES TABLEAUX**

**TABLE DES MATIERES**

**ANNEXES**

# **Effet du retard de croissance intra-utérin sur la croissance à terme des structures cérébrales chez des enfants grands prématurés.**

**M Moreau<sup>1</sup>, V Charon<sup>2</sup>, M Dinomais<sup>3</sup>, G Gascoin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Service de réanimation et médecine néonatale, CHU Angers

<sup>2</sup> Service de radiologie pédiatrique, CHU Angers

<sup>3</sup> Service de médecine physique et de réadaptation, CHU Angers

## Résumé

**Introduction :** Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) augmente la morbi-mortalité néonatale et constitue un facteur de risque d'un moins bon neuro-développement dans l'enfance. Sur le plan cérébral, le RCIU entraîne une diminution de volume de la substance grise totale et des noyaux gris centraux. Cependant peu d'études ont comparé les volumes des noyaux gris centraux rapportés au volume total cérébral. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact du RCIU sur les volumes mesurés à l'IRM du thalamus, du noyau lenticulaire et de l'amygdale rapportés au volume cérébral total à terme dans une population de prématurés.

**Méthodes :** Cette étude de cohorte prospective a été menée sur une population de prématurés nés avant 29 semaines d'aménorrhée (SA) dans un centre hospitalier de niveau III, d'Octobre 2013 à Février 2016. Le critère d'inclusion était la réalisation d'une IRM cérébrale à la date du terme théorique comprenant une séquence d'acquisition 3DT1. Les critères d'exclusion étaient la présence d'artéfacts sur les images ou la présence de lésions cérébrales sévères. Le volume cérébral total et les volumes des thalami, noyaux lenticulaires et amygdales ont été segmentés manuellement sur les séquences 3DT1. Le critère de jugement principal était les ratios des volumes des structures d'intérêt mesurées rapportés au volume cérébral total.

**Résultats :** 50 prématurés nés avant 29 SA ont été inclus et 39 IRM ont été segmentées : 10 dans le groupe RCIU et 29 dans le groupe contrôle. Le volume cérébral total, le volume des thalami, noyaux lenticulaires et amygdales n'étaient pas différents entre les groupes. Les ratios des volumes des noyaux lenticulaires droit ( $6,9 \cdot 10^{-3}$  versus  $6,15 \cdot 10^{-3}$  p=0,0141) et gauche ( $6,674 \cdot 10^{-3}$  versus  $6,139 \cdot 10^{-3}$  p=0,0458) et de l'amygdale gauche (1,015 versus 0,9075 p=0,0491) étaient significativement plus grands dans le groupe RCIU.

**Conclusion :** Le volume cérébral total et les volumes bruts des thalami, noyaux lenticulaires et amygdales n'étaient pas différents chez les anciens prématurés nés RCIU à terme, alors que les ratios des volumes des noyaux lenticulaires et de l'amygdale gauche rapportés au volume cérébral total étaient plus élevés dans le groupe RCIU. Le RCIU semble avoir une influence relative positive sur la croissance de la substance grise profonde comparé aux contrôles.

**Mots clés :** RCIU, noyaux gris centraux, IRM, segmentation, prématurés

## INTRODUCTION

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est défini comme un défaut de croissance pathologique associé à une estimation de poids fœtal inférieure au 10<sup>ème</sup> percentile : arrêt ou infléchissement de la croissance fœtale de manière longitudinale définie par au moins 2 mesures à trois semaines d'intervalle). Plus rarement, le RCIU est caractérisé par une croissance fœtale anormale mais un poids de naissance supérieur au 10<sup>ème</sup> percentile. Il est à différencier du « petit poids pour l'âge gestationnel » (PAG) défini par un poids isolé (estimation pondérale in utero ou poids de naissance) inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile (1, 2).

Le RCIU augmente le risque de morbi-mortalité néonatale : anoxie per natale, inhalation méconiale, hypertension artérielle pulmonaire, hypothermie, dysrégulation glycémique, polyglobulie, ictere, entérocolite ulcéro-nécrosante, hémorragie intra-pulmonaire, difficultés alimentaires (3, 4, 5).

A plus long terme, le RCIU est un facteur de risque d'un moins bon neuro-développement dans l'enfance chez les prématurés comme chez les nouveau-nés à terme (6) et notamment de trouble déficit de l'attention – hyperactivité TDAH (7).

Le RCIU est associé à un risque augmenté de prématurité en engendrant le plus souvent un contexte d'hypoxie chronique (8, 9). Le RCIU induit une redistribution vasculaire cérébrale préférentielle, qui pourrait impacter de façon inégale les structures cérébrales (10, 11).

L'impact du RCIU sur la croissance et la maturation cérébrale a fait l'objet de plusieurs analyses d'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez les prématurés. En Voxel Based Morphometry (VBM), technique permettant une segmentation automatique (12), les analyses des IRM cérébrales à 12 mois d'âge corrigé ont montré que le RCIU avait un impact sur le développement cérébral en diminuant le volume de substance grise totale (13), et notamment des amygdales, des noyaux gris centraux, des thalami et des aires péri-rolandiques (14). La substance blanche présente un développement inhabituel surtout dans les régions cérébrales

antérieures (13, 14). Ces résultats sont corrélés au poids de naissance des enfants mais pas à l'âge gestationnel. La restriction de volume de substance grise est présente dès la naissance et persiste à l'âge de 12 mois (15). Les nouveau-nés présentant un RCIU ont également un volume hippocampique diminué par rapport aux enfants eutrophes, en VBM et segmentation manuelle (16). Le volume cérébral total peut aussi être réduit par le RCIU (15). La restriction de croissance liée au RCIU sur le volume de la substance grise profonde doit donc être analysée par rapport au volume cérébral total. Des données d'IRM fœtale n'ont pas montré de croissance préférentielle de certaines régions sus-tentorielles au profit d'autres par rapport au volume cérébral total (17). Il n'existe pas à notre connaissance de données de segmentation manuelle concernant l'impact du RCIU sur le volume des noyaux gris centraux rapporté au volume cérébral total à terme.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact du RCIU sur le volume du thalamus, du noyau lenticulaire et de l'amygdale rapporté au volume cérébral total à terme chez les grands prématurés nés avant 29 SA.

# MÉTHODES

## 1. Population

Nous avons mené une étude de cohorte prospective en population. Tous les prématurés de moins de 29 semaines d'aménorrhée (SA) hospitalisés en réanimation néonatale au CHU d'Angers, nés entre octobre 2013 et février 2016 étaient éligibles. Le critère d'inclusion était la réalisation d'une IRM cérébrale autour du terme avec séquence d'acquisition 3DT1, réalisée au CHU d'Angers. Les critères d'exclusion étaient la présence d'artéfacts sur les images IRM rendant la segmentation impossible ou la présence de lésions cérébrales sus-tentorielles sévères : hémorragie intra-ventriculaire III ou IV, leucomalacie périventriculaire III ou IV, hémorragie intra-parenchymateuse, malformation cérébrale congénitale. Les prématurés présentant des lésions cérébelleuses n'étaient pas exclus. Les données cliniques obstétricales et néonatales étaient collectées prospectivement pour tous les nouveau-nés suivis dans la cohorte Loire Infant Follow-up Team (LIFT) (18). Le terme était défini par l'échographie de datation du premier trimestre, réalisée entre 11 et 13 SA.

Le retard de croissance intra-utérin était défini par les échographies obstétricales anténatales : restriction de croissance fœtale avec poids fœtal estimé inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile, indépendamment du poids de naissance réel.

Le petit poids pour l'âge gestationnel était défini par un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile, indépendamment de la croissance fœtale.

Nous avons défini deux groupes : les nouveau-nés RCIU et les nouveau-nés non RCIU.

## 2. Acquisition des IRM

Toutes les IRM ont été réalisées au CHU d'Angers, sur deux machines différentes : 1.5T whole body system (Magnetom Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) et 3T whole body

system (Magnetom Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany), sans sédation, avec protection auditive par coques, pendant une phase de sommeil post-prandiale. Les IRM étaient réalisées « autour du terme » théorique de naissance. Chaque IRM comprenait une séquence tridimensionnelle pondérée en T1 (3DT1) écho de gradient et des séquences axiales et coronales T2 turbo spin echo.

### 3. Analyses IRM

Deux types de mesures ont été réalisées.

#### 3.1 Mesures 2D

Quatre coupes de référence ont été utilisées : une coupe antérieure coronale des lobes frontaux passant par l'apex orbitaire et les bulbes olfactifs (coupe coronale frontale), une coupe médiane coronale temporo-pariétale passant par les cochlées, le troisième ventricule et l'artère basilaire (coupe coronale temporo-pariétale), une coupe coronale postérieure passant par les ventricules latéraux et le quatrième ventricule (coupe coronale pariéto-occipitale), une coupe sagittale médiane passant par le corps calleux et l'aqueduc du mésencéphale (Annexe 1).

Neuf mesures ont été réalisées pour chaque IRM : diamètre bifrontal cérébral et osseux, diamètre bipariétal cérébral et osseux, largeur du troisième ventricule et des ventricules latéraux sur les coupes coronales, diamètre fronto-occipital cérébral et longueur du corps calleux dans la coupe sagittale médiane (Annexe 2).

Des mesures de surfaces sur ces 4 coupes ont été également réalisées : surfaces cérébrales frontale, temporo-pariétale et pariéto-occipitale dans le plan coronal, ainsi que la surface cérébrale sagittale médiane (Annexe 1). Ces mesures ont été effectuées sur les séquences 3DT1 à l'aide du logiciel Synapse3D® (Fujifilm).

Ces mesures ont été effectuées par un seul opérateur entraîné, en aveugle de la croissance fœtale et du poids de naissance.

### **3.2 Segmentation manuelle : volumes 3D**

Six structures d'intérêt ont été segmentées manuellement toutes les 5 coupes dans le plan axial : thalami droit et gauche, noyaux lenticulaires droit et gauche, amygdales droite et gauche, à l'aide du logiciel ITK-SNAP (19). Les limites anatomiques des structures à segmenter ont été définies selon les limites décrites dans la littérature (20), dans le plan axial de la séquence 3DT1 avec ajustement dans les 3 plans de l'espace sur les séquences pondérées T1 et T2.

A partir de l'ensemble des surfaces mesurées, le logiciel interpolait, et après correction dans les 3 plans de l'espace et sur la séquence T2, permettait de calculer un volume. Le volume cérébral total sus-tentoriel a également été segmenté, en excluant le volume des ventricules latéraux et du troisième ventricule. Les volumes des ventricules latéraux et du troisième ventricule ont été segmentés et considérés comme un ensemble appelé volume ventriculaire sus-tentoriel. La segmentation a été réalisée par un seul opérateur, radiologue expérimenté dans l'interprétation d'IRM néonatale, en aveugle de la croissance fœtale et du poids de naissance.

### **3.3 Rapport des structures mesurées par rapport au volume cérébral total**

Les mesures de volumes ont ensuite été rapportées au volume cérébral total mesuré, pour chaque IRM. Le ratio « volume de la structure d'intérêt / volume cérébral total sus-tentoriel » permettait d'évaluer la croissance de la structure par rapport à celle du cerveau global, indépendamment du terme à l'acquisition de l'IRM.

Les mesures de longueurs ont été rapportées à la surface des coupes dont elles étaient issues, en suivant le même objectif : « diamètre mesuré / surface cérébrale totale de la coupe ».

## 4. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était les ratios des volumes des thalamis, des noyaux lenticulaires et des amygdales mesurés sur l'IRM de terme, rapportés au volume cérébral total sus-tentoriel, dans le groupe RCIU et le groupe contrôle non RCIU.

Le critère de jugement secondaire était les ratios des mesures des diamètres bifrontaux, bipariétaux, fronto-occipital, la longueur du corps calleux et les largeurs du troisième ventricule et des ventricules latéraux rapportés à la surface des coupes de référence, entre le groupe RCIU et le groupe contrôle non RCIU.

## 5. Analyses statistiques

Les caractéristiques maternelles et obstétricales entre les 2 groupes ont été comparées : comparaison des médianes avec interquartiles (IQ) à 25% et 75% avec test t de Student pour les variables quantitatives et test du Chi2 pour les variables qualitatives, à l'aide du logiciel SPSS.

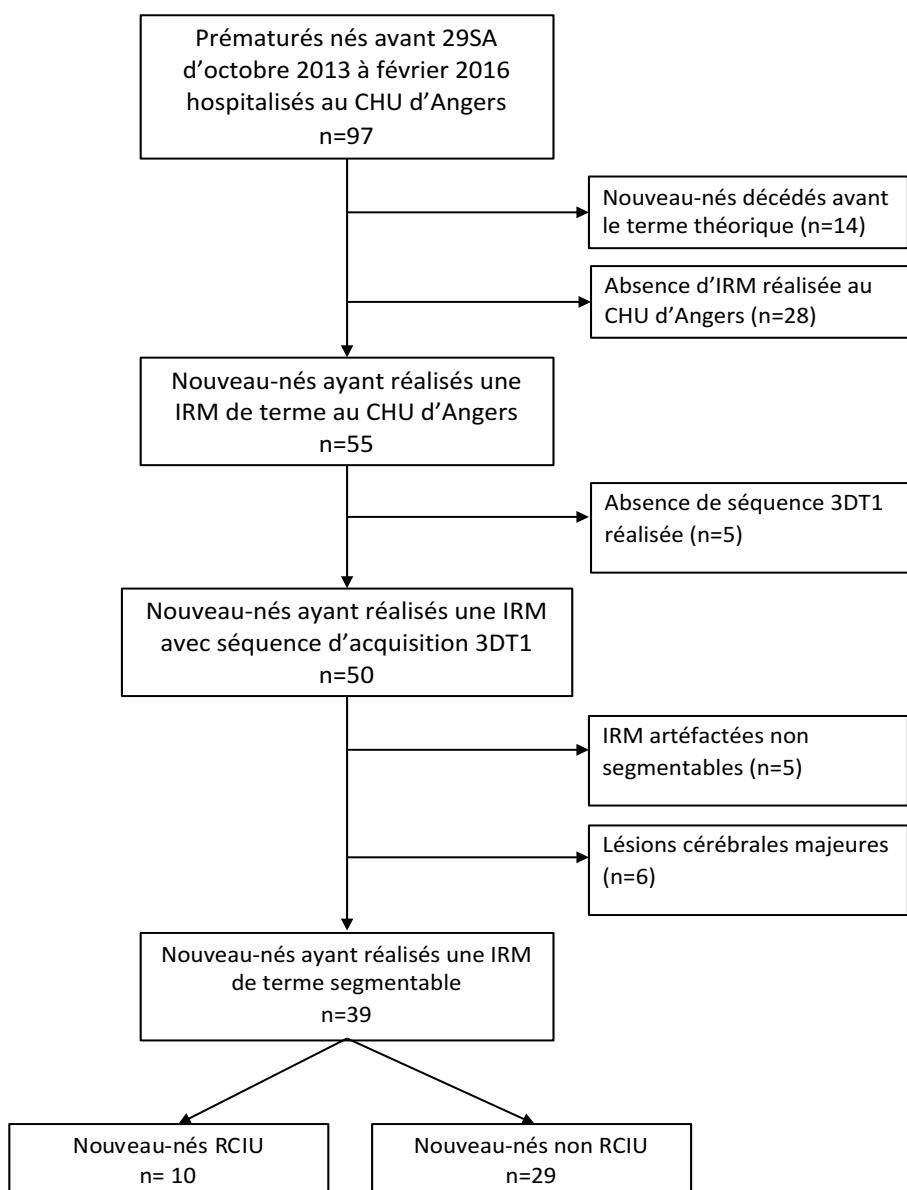
Les volumes et longueurs mesurés ont été analysés par un test de Mann Whitney, à l'aide du logiciel GraphPadPrism.

## 6. Ethique

Un consentement parental écrit était obtenu avant l'inclusion des enfants dans la cohorte LIFT. La cohorte était enregistrée à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés n° 851117). Notre étude a reçu l'accord du comité d'éthique du CHU d'Angers.

# RÉSULTATS

Quatre-vingt-dix-sept prématurés nés avant 29 SA ont été hospitalisés au CHU d'Angers entre le 1<sup>er</sup> Octobre 2013 et le 28 Février 2016. Cinquante-cinq ont réalisé une IRM cérébrale de terme au CHU d'Angers, dont 50 avec acquisition de la séquence 3DT1. Cinq ont été exclus en raison d'artéfacts sur les images d'IRM, et 6 présentaient des lésions cérébrales majeures (HIV III ou IV, leucomalacie péri-ventriculaire III ou IV, hémorragie cérébrale intra-parenchymateuse). Trente-neuf IRM ont été analysées : 10 dans le groupe RCIU et 29 dans le groupe non RCIU (Figure 1). Les IRM ont été réalisées entre 37 SA et 52 SA d'âge corrigé.



**Figure 1. Flow chart**

Les caractéristiques maternelles et obstétricales n'étaient pas différentes entre les 2 groupes (Tableau I).

**Tableau I. Caractéristiques obstétricales**

Caractéristiques obstétricales	RCIU n=10	non RCIU n=29	p
Primiparité	5 (50%)	9 (31%)	<b>0,281</b>
Grossesse multiple	1 (10%)	12 (41%)	<b>0,069</b>
Procréation médicalement assistée	1 (10%)	3 (10%)	<b>0,757</b>
Couverture maladie universelle	1 (10%)	4 (14%)	<b>0,757</b>
Indice de masse corporelle maternel > 30kg/m <sup>2</sup>	3 (30%)	6 (21%)	<b>0,547</b>
Tabagisme avant la grossesse	3 (30%)	5 (17%)	<b>0,389</b>
Tabagisme pendant la grossesse	2 (20%)	5 (17%)	<b>0,845</b>
Toxiques pendant la grossesse	0 (0%)	1 (3%)	<b>0,552</b>
Diabète gestationnel	0 (0%)	4 (14%)	<b>0,215</b>
Diabète pré-existant	0 (0%)	2 (7%)	<b>0,394</b>
HTA pré-existante	0 (0%)	2 (7%)	<b>0,394</b>
HTA gravidique	1 (10%)	2 (7%)	<b>0,751</b>
Prééclampsie, HELLP syndrome	3 (30%)	2 (7%)	<b>0,061</b>
Chorioamniotite	1 (10%)	11 (38%)	<b>0,099</b>
Rupture des membranes > 12 heures	1 (10%)	13 (45%)	<b>0,049</b>
Corticothérapie anténatale	10 (100%)	28 (97%)	<b>0,552</b>
Sulfate de magnésium	10 (100%)	23 (79%)	<b>0,118</b>
Césarienne	4 (40%)	14 (48%)	<b>0,651</b>

Les caractéristiques néonatales sont présentées dans le Tableau II. Les enfants du groupe RCIU présentaient un poids, une taille et un périmètre crânien de naissance significativement plus petits que ceux du groupe contrôle. Les comorbidités néonatales n'étaient pas différentes entre les groupes. L'âge corrigé à la date de l'IRM n'était pas différent entre les groupes.

**Tableau II. Caractéristiques néonatales**

Caractéristiques néonatales	RCIU n=10	non RCIU n=29	p
Age gestationnel (SA)	27 [26-28]	27 [26-28]	<b>0,834</b>
Poids de naissance (grammes)	720 [668,5-810]	900 [800-1072,5]	<b>0,005</b>
Taille de naissance (cm)	32 [31,75-33,25]	35,5 [34-36,5]	<b>0,005</b>
Périmètre crânien de naissance (cm)	23 [23-24,55]	24,5 [24-25,43]	<b>0,017</b>
Petit poids pour l'âge gestationnel	8 (80%)	5 (17%)	<b>&lt;0,001</b>
Sexe masculin	6 (60%)	13 (45%)	<b>0,408</b>
Apgar <7 à 5 minutes	6 (60%)	9 (31%)	<b>0,104</b>
Intubation	10 (100%)	25 (86%)	<b>0,215</b>
Durée d'intubation (jours)	11 [1,75-22,25]	5 [1-19]	<b>0,591</b>
CPAP	10 (100%)	29 (100%)	<b>1</b>
Durée CPAP (jours)	28,5 [19,75-36]	32 [25,25-43,25]	<b>0,169</b>
Oxygénotherapie haut débit	10 (100%)	27 (93%)	<b>0,394</b>
Durée d'oxygénotherapie haut débit (jours)	9,5 [4,75-19]	12,5 [5,5-17,75]	<b>0,791</b>
Dysplasie broncho-pulmonaire	7 (70%)	20 (69%)	<b>0,951</b>
Entéro-colite ulcéro-nécrosante	0 (0%)	2 (7%)	<b>0,394</b>
Hémorragie intra-ventriculaire I ou II	2 (20%)	7 (24%)	<b>0,789</b>
Age corrigé à l'IRM (SA)	41 [40,75-45,25]	44 [41-46]	<b>0,349</b>
IRM 1.5 Tesla	6 (60%)	15 (52%)	<b>0,651</b>

Données exprimées en nombre de patients (%) ou médiane [interquartile 25-75%]

Concernant le critère de jugement principal, les résultats sont présentés dans le Tableau III.

Le volume cérébral total n'était pas différent entre les 2 groupes (médiane 368200mm<sup>3</sup> dans le groupe RCIU versus 378600mm<sup>3</sup> dans le groupe contrôle, p=0,116). Les thalami droit et gauche du groupe RCIU semblaient plus petits que dans le groupe contrôle (thalamus droit 3364mm<sup>3</sup> versus 3825mm<sup>3</sup>, p=0,218 ; thalamus gauche 3328mm<sup>3</sup> versus 3629mm<sup>3</sup>, p=0,185) mais la différence n'était pas significative. Le volume des amygdales droite et gauche était plus petit dans le groupe RCIU (amygdale droite 320mm<sup>3</sup> versus 337mm<sup>3</sup>, p=0,431 ; amygdale gauche 342mm<sup>3</sup> versus 365mm<sup>3</sup>, p=0,422), mais la différence n'était pas significative. Le volume des noyaux lenticulaires droit et gauche n'était pas significativement

différent entre les 2 groupes (noyau lenticulaire droit  $2499\text{mm}^3$  versus  $2421\text{mm}^3$ ,  $p=0,472$  ; noyau lenticulaire gauche  $2530\text{mm}^3$  versus  $2418\text{mm}^3$ ,  $p=0,481$ ). Par contre, les volumes relatifs des noyaux lenticulaires droits et gauches et de l'amygdale gauche exprimés en fonction du volume cérébral total étaient significativement plus grands dans le groupe RCIU : ratio du noyau lenticulaire droit  $6,915 \cdot 10^{-3}$  versus  $6,150 \cdot 10^{-3}$   $p=0,014$  ; ratio du noyau lenticulaire gauche  $6,674 \cdot 10^{-3}$  versus  $6,139 \cdot 10^{-3}$   $p=0,046$  ; ratio de l'amygdale gauche  $1,015 \cdot 10^{-3}$  versus  $0,908 \cdot 10^{-3}$   $p=0,049$ . Il n'y avait pas de différence pour le volume relatif des thalamis droit et gauche, ni de l'amygdale droite.

Le volume des ventricules sus-tentoriels (ventricules latéraux et 3<sup>ème</sup> ventricule) était significativement plus petit dans le groupe RCIU que dans le groupe contrôle ( $7750\text{mm}^3$  versus  $10500\text{mm}^3$ ,  $p=0,027$ ), avec un ratio volume ventriculaire sur volume cérébral total plus petit mais non significatif dans le groupe RCIU ( $22,00 \cdot 10^{-3}$  versus  $25,76 \cdot 10^{-3}$ ,  $p=0,077$ ).

**Tableau III. Mesures 3D : valeurs absolues et relatives**

Volumes (mm <sup>3</sup> ) et ratios	RCIU Médiane [IQ 25-75%]	non RCIU Médiane [IQ 25-75%]	p
Volume cérébral total	368200 [293075 - 424200]	378600 [334400 - 472400]	0,116
Thalamus droit	3364 [2849 - 4286]	3825 [3037 - 4412]	0,218
Thalamus gauche	3328 [2748 - 4456]	3629 [3180 - 4285]	0,185
Ratio thalamus droit	$9,719 \cdot 10^{-3}$ [9,227.10-3 - 10,09.10-3]	$9,307 \cdot 10^{-3}$ [8,703.10-3 - 9,706.10-3]	0,073
Ratio thalamus gauche	$9,591 \cdot 10^{-3}$ [8,769.10-3 - 10,11.10-3]	$9,195 \cdot 10^{-3}$ [8,766.10-3 - 9,78.10-3]	0,238
Noyau lenticulaire droit	2499 [2169 - 2851]	2421 [2205 - 2838]	0,472
Noyau lenticulaire gauche	2530 [2110 - 2773]	2418 [2115 - 2880]	0,481
Ratio noyau lenticulaire droit	$6,915 \cdot 10^{-3}$ [6,254.10-3 - 7,603.10-3]	$6,15 \cdot 10^{-3}$ [5,693.10-3 - 6,767.10-3]	<b>0,014</b>
Ratio noyau lenticulaire gauche	$6,674 \cdot 10^{-3}$ [5,997.10-3 - 7,694.10-3]	$6,139 \cdot 10^{-3}$ [5,691.10-3 - 6,797.10-3]	<b>0,046</b>
Amygdale droite	320 [258,5 - 448,8]	337 [274,5 - 442,5]	0,431
Amygdale gauche	342 [317 - 433,3]	365 [283,5 - 427,5]	0,422
Ratio amygdale droite	$0,954 \cdot 10^{-3}$ [0,831.10-3 - 1,106.10-3]	$0,892 \cdot 10^{-3}$ [0,721.10-3 - 1,008.10-3]	0,093
Ratio amygdale gauche	$1,015 \cdot 10^{-3}$ [0,967.10-3 - 1,10.10-3]	$0,908 \cdot 10^{-3}$ [0,790.10-3 - 1,01.10-3]	<b>0,049</b>
Ventricules sus-tentoriels	7750 [6850 - 10275]	10500 [7400 - 13100]	<b>0,027</b>
Ratio ventricules sus-tentoriels	$22,00 \cdot 10^{-3}$ [17,97.10-3 - 26,85.10-3]	$25,76 \cdot 10^{-3}$ [20,18.10-3 - 34,09.10-3]	0,077

Concernant le critère de jugement secondaire, les diamètres bifrontaux, bipariétaux et fronto-occipitaux n'étaient pas différents entre les groupes (Tableau IV). Il n'y avait pas non plus de différence sur les valeurs relatives, rapportées à la surface des coupes cérébrales. Le corps calleux était significativement plus court dans le groupe RCIU (39,3mm versus 44,2mm, p=0,049). Cette différence n'était pas retrouvée lors du calcul du ratio du corps calleux sur la surface cérébrale sagittale médiane. La largeur du troisième ventricule n'était pas différente entre les groupes. La largeur du ventricule latéral gauche était plus petite dans le groupe RCIU (6,2mm versus 6,6mm, p=0,035) mais pas celle du ventricule droit. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant la valeur des ratios des mesures des ventricules.

**Tableau IV. Mesures 2D : valeurs absolues et relatives**

Longueurs (mm), surfaces (mm <sup>2</sup> ) et ratios	RCIU Médiane [IQ 25-75%]	non RCIU Médiane [IQ 25-75%]	p
Diamètre bifrontal cérébral	66,5 [64,3 - 70,9]	68,4 [61,2 - 74,5]	0,491
Diamètre bifrontal osseux	70,9 [67,38 - 75,7]	71,9 [65,35 - 79,85]	0,367
Surface coronale frontale	2574 [2085 - 2729]	2255 [2070 - 2679]	0,258
Ratio diamètre bifrontal cérébral	26,28.10-3 [23,43.10-3 - 31,53.10-3]	29,08.10-3 [26,42.10-3 - 32,14.10-3]	0,104
Ratio diamètre bifrontal osseux	27,63.10-3 [25,16.10-3 - 33,61.10-3]	30,87.10-3 [28,05.10-3 - 35,03.10-3]	0,064
Diamètre bipariétal cérébral	84,2 [78,78 - 91,23]	86,8 [75,4 - 95,3]	0,343
Diamètre bipariétal osseux	89,1 [82,75 - 97,88]	92,2 [81,05 - 99,8]	0,314
Largeur du troisième ventricule	3,75 [2,975 - 4,325]	4,1 [3,1 - 4,85]	0,221
Surface coronale temporo-pariétale	4710 [4386 - 5721]	5039 [4595 - 5608]	0,238
Ratio diamètre bipariétal cérébral	17,33.10-3 [16,00.10-3 - 18,18.10-3]	16,85.10-3 [15,93.10-3 - 17,89.10-3]	0,258
Ratio diamètre bipariétal osseux	18,74.10-3 [16,66.10-3 - 19,06.10-3]	17,79.10-3 [17,09.10-3 - 19,14.10-3]	0,312
Ratio largeur torisième ventricule	0,696 [0,625.10-3 - 0,907.10-3]	0,773 [0,631.10-3 - 0,913.10-3]	0,312
Ventricule latéral gauche	6,2 [4,3 - 6,55]	6,6 [5,7 - 7,85]	<b>0,035</b>
Ventricule latéral droit	5,6 [4,675 - 6,6]	6,4 [5,1 - 7,65]	0,083
Surface coronale pariéto-occipitale	4623 [4198 - 5143]	4865 [4545 - 5622]	0,091
Ratio ventricule latéral gauche	1,15.10-3 [0,957.10-3 - 1,486.10-3]	1,256.10-3 [1,136.10-3 - 1,545.10-3]	0,158
Ratio ventricule latéral droit	1,189.10-3 [0,938.10-3 - 1,396.10-3]	1,259.10-3 [0,990.10-3 - 1,471.10-3]	0,312
Diamètre fronto-occipital	105,3 [97,9 - 110,9]	108,9 [105,4 - 115,1]	0,053
Corps calleux	39,3 [37,08 - 40,5]	42,2 [38,95 - 47,3]	<b>0,049</b>
Surface coupe sagittale	4920 [4396 - 5225]	5151 [4712 - 5745]	0,116
Ratio diamètre fronto-occipital	21,61.10-3 [20,15.10-3 - 22,44.10-3]	21,41.10-3 [20,2.10-3 - 21,96.10-3]	0,279
Ratio corps calleux	8,28.10-3 [7,647.10-3 - 8,681.10-3]	8,377.10-3 [7,558.10-3 - 8,769.10-3]	0,469

## DISCUSSION

L'objectif de cette étude de cohorte en population était de mettre en évidence un impact du RCIU sur la croissance des thalami, des noyaux lenticulaires et des amygdales. Les volumes bruts de ces six structures n'étaient pas significativement différents entre les groupes. Les ratios des volumes des noyaux lenticulaires et de l'amygdale gauche sur le volume cérébral total sus-tentoriel étaient significativement plus grands dans le groupe RCIU. Le RCIU semble donc avoir un impact relatif sur la croissance des noyaux lenticulaires et des amygdales par rapport au volume total cérébral.

Notre étude ne retrouve pas de différence significative sur le volume des thalami et des amygdales, conformément à une analyse VBM précédente (15). Une analyse VBM (14) et une étude de segmentation manuelle (21) retrouvent un volume significativement plus petit des thalami et des amygdales chez les RCIU à 12 mois d'âge corrigé et à terme. Ces mesures, peu étudiées, sont donc variables selon les méthodes utilisées et peut être aussi selon l'âge au moment de l'étude des volumes cérébraux. Aussi on peut se demander si au moment du terme, les structures ne sont pas significativement plus petites dans le groupe RCIU mais vont le devenir par la suite notamment à 12 mois. Il y aurait alors un défaut de croissance post-terme en lien avec le RCIU. Le RCIU n'impactera pas la croissance immédiate mais la croissance cérébrale « extra-utérine ». Cette hypothèse est à étudier dans une étude longitudinale.

Il faut noter que les études sur les volumes cérébraux en cas de prématurité ou de RCIU se font le plus souvent par des mesures brutes et non rapportées au volume cérébral total. L'intérêt de notre étude réside dans le calcul des ratios permettant d'exprimer le volume des structures d'intérêt par rapport au volume cérébral total. Le calcul du ratio du volume de chaque structure sur le volume cérébral total permet d'intégrer la variabilité de terme de naissance et d'âge à la réalisation de l'IRM. Dans notre étude, les ratios des volumes des thalami n'étaient pas différents entre les groupes : la restriction de croissance de volume des

thalami serait donc proportionnelle à celle du volume cérébral total. Le thalamus ne souffrirait pas plus spécifiquement du RCIU que le reste du cerveau. Alors que les volumes bruts des noyaux lenticulaires et de l’amygdale gauche entre les 2 groupes n’étaient pas différents, leurs volumes relatifs étaient augmentés. Le RCIU n’entraîne donc pas de restriction de croissance sélective sur ces structures. Une hypothèse serait que la redistribution vasculaire cérébrale chez le fœtus RCIU préserveraient voire favoriseraient la croissance de la substance grise profonde (22, 23). L’étude du neuro-développement des anciens prématurés RCIU met en évidence des troubles cognitifs particulièrement dans la vie de relation et des troubles du comportement et de l’attention (7, 24, 25). Si le RCIU n’atteint pas la croissance en volume de la substance grise profonde par rapport au reste du cerveau, il pourrait être responsable d’une atteinte structurelle et organisationnelle de ces noyaux gris centraux.

Les mesures des diamètres bifrontaux et bipariétaux ne sont pas différentes entre les groupes. Il a été démontré que les diamètres bifrontaux et bipariétaux à terme des anciens prématurés étaient corrélés au volume cérébral total (26). Nos résultats sont concordants : en effet le volume cérébral total mesuré dans notre étude n’était pas différent entre les 2 groupes, comme attendu par la mesure des diamètres bifrontaux et bipariétaux.

La largeur des ventricules latéraux mesurée sur la coupe de référence n’était pas différente entre les groupes. Cette mesure est inversement corrélée au volume de la substance grise profonde, à laquelle appartiennent les thalami, noyaux lenticulaires et amygdales (26). Nous retrouvons cette tendance sur nos mesures volumiques avec des ratios des noyaux lenticulaires et l’amygdale gauche plus élevés chez les RCIU alors que le volume ventriculaire sus-tentoriel était significativement plus petit.

Cette étude monocentrique concerne une population restreinte : celle des prématurés nés avant 29 SA. Nous avons choisi cette population car une IRM de terme est systématiquement réalisée dans le protocole de suivi de notre centre, nous permettant d’avoir un recueil exhaustif

sur cette population. Cependant, tous les patients n'ont pas réalisé leur IRM cérébrale au CHU d'Angers. Nous n'avons pas analysé les IRM réalisées dans d'autres centres, afin de conserver les mêmes paramètres d'acquisition des images. Les patients présentant des lésions cérébrales sévères ou une imagerie artéfactée ont été exclus : parmi eux, seulement deux patients présentaient un RCIU.

Les mesures 2D et 3D ont été réalisées par deux opérateurs distincts et entraînés, en aveugle des données de croissance fœtale et de poids de naissance. Il n'y a donc pas de biais de mesure entre les groupes. Cependant, les mesures effectuées manuellement étaient dépendantes de la qualité d'acquisition de la séquence 3DT1, variable selon les IRM. Les deux groupes étaient comparables en termes de caractéristiques obstétricales et néonatales, en dehors des biométries de naissance et des biométries de terme, plus petites dans le groupe RCIU. Le principal biais de l'étude est la variabilité de l'âge lors de la réalisation de l'IRM, allant de 37 à 52 SA. Pour des raisons logistiques, il est effectivement difficile de réaliser l'IRM précisément à 41 SA. Cependant, nos résultats s'intéressent au ratio du volume des structures d'intérêt par rapport au volume cérébral total sus-tentoriel : la croissance de ces structures et du volume cérébral total étant linéaire (27), la variabilité de l'âge à la réalisation de l'IRM n'a que peu d'effet sur nos résultats. De plus, l'âge à l'acquisition de l'IRM n'était pas différent entre les 2 groupes.

La principale limite de notre étude est l'effectif réduit du groupe RCIU. Ce manque de puissance pourrait masquer un effet du RCIU sur le volume des structures mesurées. Le RCIU concerne moins de 10% des grossesses et nous nous sommes intéressés uniquement aux très grands prématurés de moins de 29 SA afin d'avoir une population relativement homogène. Nous poursuivons actuellement les inclusions afin d'augmenter la puissance de notre étude.

Cette étude est sous-tendue par le devenir neurologique à plus long terme des prématurés nés RCIU, pour lesquels des troubles du développement cognitif ont été décrits (6, 7, 28). Il paraît

donc essentiel de confronter ces données morphométriques au devenir clinique de ces enfants.

Le second temps de cette étude est en cours et portera donc sur l'analyse du neuro-développement à 2 ans de cette cohorte de prématurés.

## **CONCLUSION**

Le volume cérébral total et le volume brut des thalami, noyaux lenticulaires et amygdales n'étaient pas différents chez les anciens prématurés nés RCIU à terme, alors que les ratios des volumes des noyaux lenticulaires et de l'amygdale gauche rapportés au volume cérébral total étaient plus élevés dans le groupe RCIU. Le RCIU semble avoir une influence relative positive sur la croissance de la substance grise profonde comparé aux contrôles. Ce résultat peut paraître contradictoire par rapport à la littérature existante, il semble que des études complémentaires utilisant les ratios de volumes soient nécessaires.

## BIBLIOGRAPHIE

1. USSCN (United Nations System, Standing Committee on Nutrition) Rapport on the world nutrition situation: nutrition for improved development outcomes; 2004. Mars
2. Vayssi  re C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, Gascoin G, Gaudineau A, Grang   G, Houfflin-Debarge V, Langer B, Malan V, Marcorelles P, Nizard J, Perrotin F, Salomon L, Senat MV, Serry A, Tessier V, Truffert P, Tsatsaris V, Arnaud C, Carbonne B. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Oct;193:10-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.021. Epub 2015 Jul 2.
3. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016 Jul 14;10:67-83. Doi: 10.4137/CMPed.S'0070. eCollection2016
4. McIntrie DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340:1234-8.
5. Nobile S, Marchionni P, Carnielli VP. Neonatal outcome of small for gestational age preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2017 Aug;176(8):1083-1088. doi: 10.1007/s00431-017-2957-1. Epub 2017 Jun 28.
6. Murray E, Fernandes M, Fazel M, Kennedy SH, Villar J, Stein A. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. *BJOG.* 2015 Jul;122(8):1062-72. Doi: 10.1111/1471-0528.13435. Review
7. Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Joelsson P, Gissler M, Sourander A. Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Pediatrics.* 2015 Sep;136(3):e599-608.
8. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG.* 2003 Jan;110(1):27-32.
9. Temming LA, Dicke JM, Stout MJ, Rampersad RM, Macones GA, Tuuli MG, Cahill AG. Early Second-Trimester Fetal Growth Restriction and Adverse Perinatal Outcomes. *Obstet Gynecol.* 2017 Sep 5. doi: 10.1097/AOG.
10. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Jansson T, Rangel-Navia H, Gratacos E. Changes in regional fetal cerebral blood flow perfusion in relation to hemodynamic deterioration in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 32:71-76

11. Figueroa-Diesel H, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, Cabero L, Gratacos E. Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30:297-302.
12. Beare RJ, Chen J, Kelly CE, Alexopoulos D, Smyser CD, Rogers CE, Loh WY, Matthews LG, Cheong JL, Spittle AJ, Anderson PJ, Doyle LW, Inder TE, Seal ML, Thompson DK. Neonatal Brain Tissue Classification with Morphological Adaptation and Unified Segmentation. *Front Neuroinform*. 2016 Mar 29;10:12. doi: 10.3389/fninf.2016.00012. eCollection 2016.
13. Padilla N, Falcón C, Sanz-Cortés M, Figueras F, Bargallo N, Crispi F, Eixarch E, Arranz A, Botet F, Gratacós E. Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: a magnetic resonance imaging study. *Brain Res*. 2011 Mar 25;1382:98-108. doi: 10.1016/j.brainres.2011.01.032. Epub 2011 Jan 19.
14. Padilla N, Junqué C, Figueras F, Sanz-Cortes M, Bargalló N, Arranz A, Donaire A, Figueras J, Gratacos E. Differential vulnerability of gray matter and white matter to intrauterine growth restriction in preterm infants at 12 months corrected age. *Brain Res*. 2014 Jan 30;1545:1-11. doi: 10.1016/j.brainres.2013.12.007. Epub 2013 Dec 17.
15. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, Freschi M, Sancho Rossignol A, Lazeyras F, Hanquinet S, Pfizenmaier M, Huppi PS. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res*. 2004 Jul;56(1):132-8. Epub 2004 May 5.
16. Lodygensky GA, Seghier ML, Warfield SK, Tolsa CB, Sizonenko S, Lazeyras F, Hüppi PS. Intrauterine growth restriction affects the preterm infant's hippocampus. *Pediatr Res*. 2008 Apr;63(4):438-43. doi: 10.1203/PDR.0b013e318165c005.
17. Polat S, Barlow R, Ber R, Achiron, E. Katorza. Volumetric MRI study of the intrauterine growth restriction fetal brain. *Eur Radiol* (2017) 27:2110–2118 DOI 10.1007/s00330-016-4502-4
18. Matthieu Hanf, Simon Nusinovici, Valérie Rouger, Marion Olivier, Isabelle Berlie, Cyril Flamant, Géraldine Gascoin, Patrick Van Bogaert, and Jean-Christophe Rozé. Cohort profile: Longitudinal study of preterm infants in the Pays de la Loire region of France (LIFT cohort). *International Journal of Epidemiology*, 2017 in press.
19. Paul A. Yushkevich, Joseph Piven, Heather Cody Hazlett, Rachel Gimpel Smith, Sean Ho, James C. Gee, and Guido Gerig. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*. 2006 Jul 1; 31(3):1116-28. [doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.015]

20. Katyucia de Macedo Rodrigues, Emma Ben-Avi, Danielle D. Sliva, Myong-sun Choe, Marie Drottar, Ruopeng Wang, Bruce Fischl, Patricia E. Grant, and Lilla Zöllei. A FreeSurfer-compliant consistent manual segmentation of infant brains spanning the 0–2 year age range
21. Bruno CJ, Bengani S, Gomes WA, Brewer M, Vega M, Xie X, Kim M, Fuloria M. MRI Differences Associated with Intrauterine Growth Restriction in Preterm Infants. *Neonatology.* 2017 Jan 11;111(4):317-323. doi: 10.1159/000453576.
22. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol.* 2016 Feb 15;594(4):807-23. doi: 10.1113/JP271402. Epub 2016 Jan 5.
23. Hernandez-Andrade E, Serralde JA, Cruz-Martinez R. Can anomalies of fetal brain circulation be useful in the management of growth restricted fetuses? *Prenat Diagn.* 2012 Feb;32(2):103-12. doi: 10.1002/pd.2913.
24. Streimish IG, Ehrenkranz RA, Allred EN, O'Shea TM, Kuban KC, Paneth N, Leviton A; ELGAN Study Investigators. Birth weight- and fetal weight-growth restriction: impact on neurodevelopment. *Early Hum Dev.* 2012 Sep;88(9):765-71. Epub 2012 Jun 23.
25. Muñoz-Moreno E, Fischi-Gomez E, Batalle D, Borradori-Tolsa C, Eixarch E, Thiran JP, Gratacós E, Hüppi PS. Structural Brain Network Reorganization and Social Cognition Related to Adverse Perinatal Condition from Infancy to Early Adolescence. *Front Neurosci.* 2017 May 9;11:257. doi: 10.3389/fnins.2017.00257. eCollection 2017.
26. Nguyen The Tich S, Anderson PJ, Shimony JS, Hunt RW, Doyle LW, Inder TE. A novel quantitative simple brain metric using MR imaging for preterm infants. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Jan;30(1):125-31. Doi: 10.3174/ajnr.A1309. Epub 2008 Oct 2.
27. Makropoulos A, Aljabar P, Wright R, Hüning B, Merchant N, Arichi T, Tusor N, Hajnal JV, Edwards AD, Counsell SJ, Rueckert D. Regional growth and atlasing of the developing human brain. *Neuroimage.* 2016 Jan 15;125:456-478. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.047. Epub 2015 Oct 21.
28. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, Pinnamaneni R, Foran A, Alderdice FA. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics.* 2015 Jan;135(1):126-41. doi: 10.1542/peds.2014-1143.

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1: Flow chart.....9

## **LISTE DES TABLEAUX**

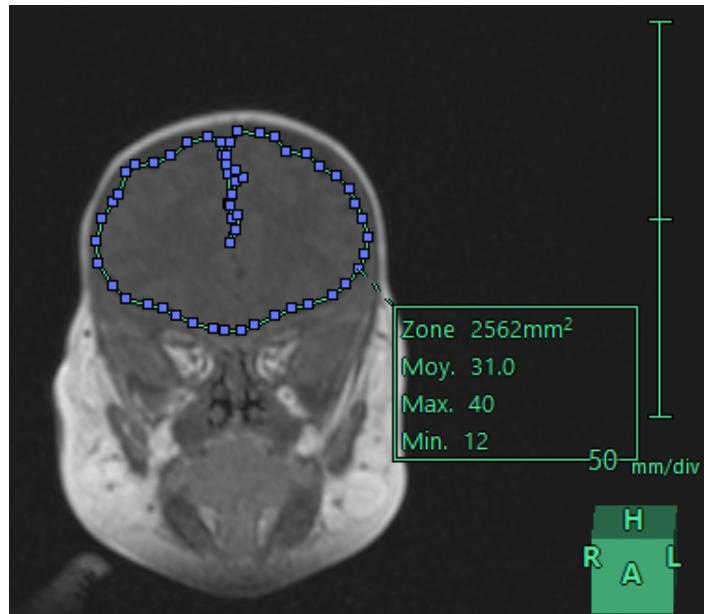
Tableau I. Caractéristiques obstétricales .....	10
Tableau II. Caractéristiques néonatales .....	11
Tableau III. Mesures 3D : valeurs absolues et relatives.....	12
Tableau IV. Mesures 2D : valeurs absolues et relatives.....	13

# TABLE DES MATIERES

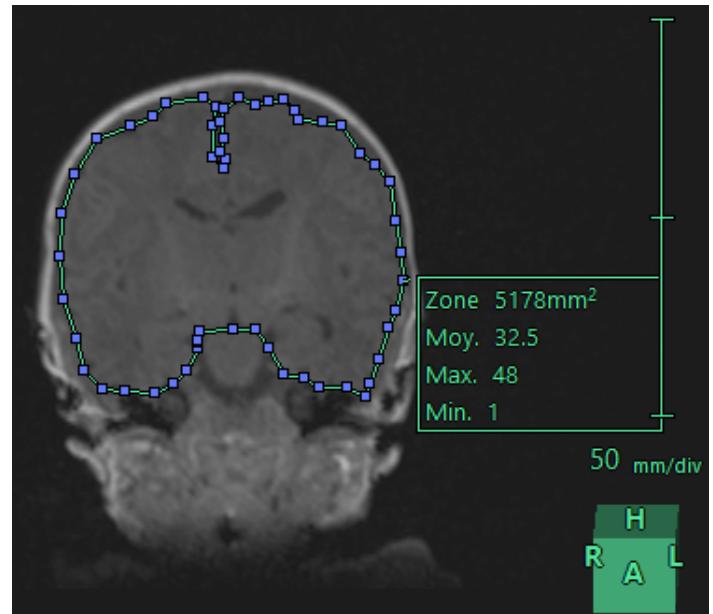
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>I</b>
<b>TITRE.....</b>	<b>1</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>METHODES.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Population.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Acquisition des IRM.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Analyses IRM.....</b>	<b>6</b>
3.1. Mesures 2D.....	6
3.2. Segmentation manuelle : mesure 3D.....	7
3.3. Rapport des structures mesurées par rapport au volume cérébral total.....	7
<b>4. Critère de jugement principal.....</b>	<b>8</b>
<b>5. Analyses statistiques.....</b>	<b>8</b>
<b>6. Ethique.....</b>	<b>8</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>9</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>14</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>17</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>18</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>21</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>22</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>23</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>X</b>

## ANNEXES

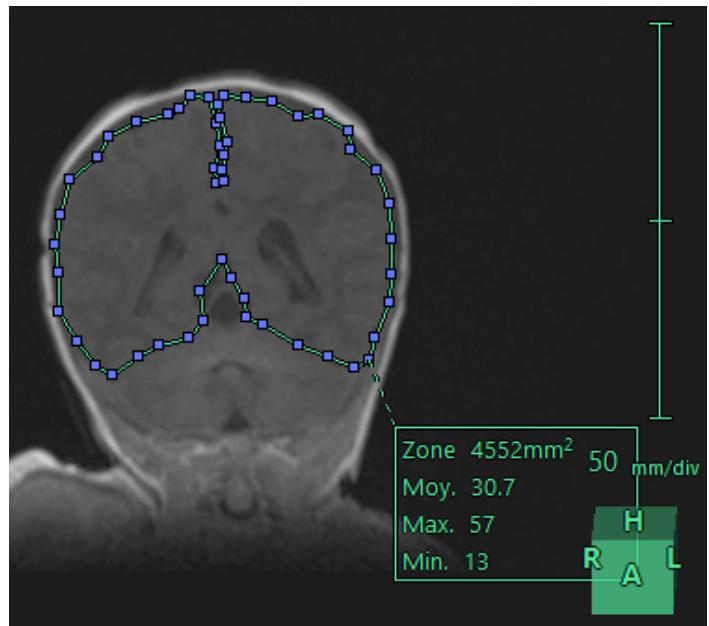
### Annexe 1. Coupes de référence pour les mesures 2D : surfaces



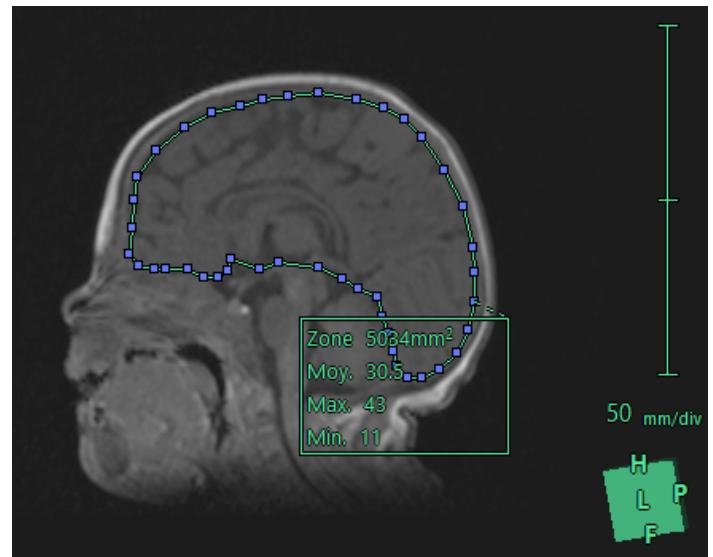
Coupe coronale frontale



Coupe coronale temporo-pariétaire

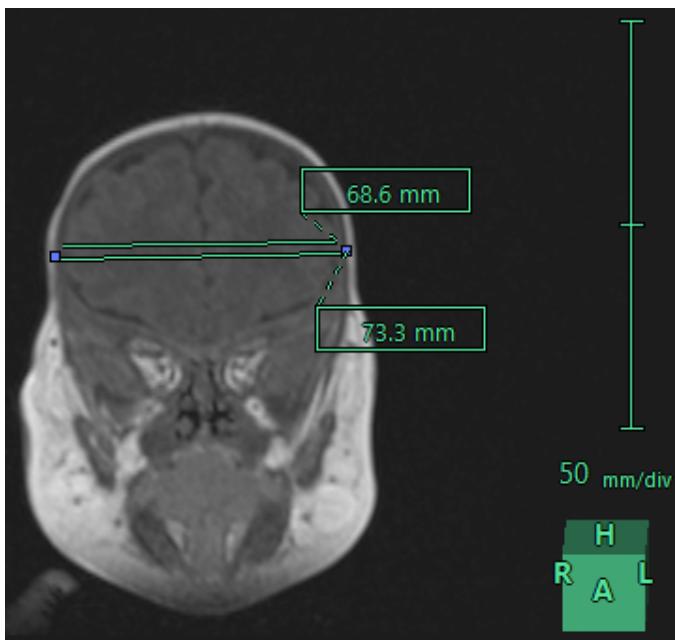


Coupe coronale pariéto-occipitale

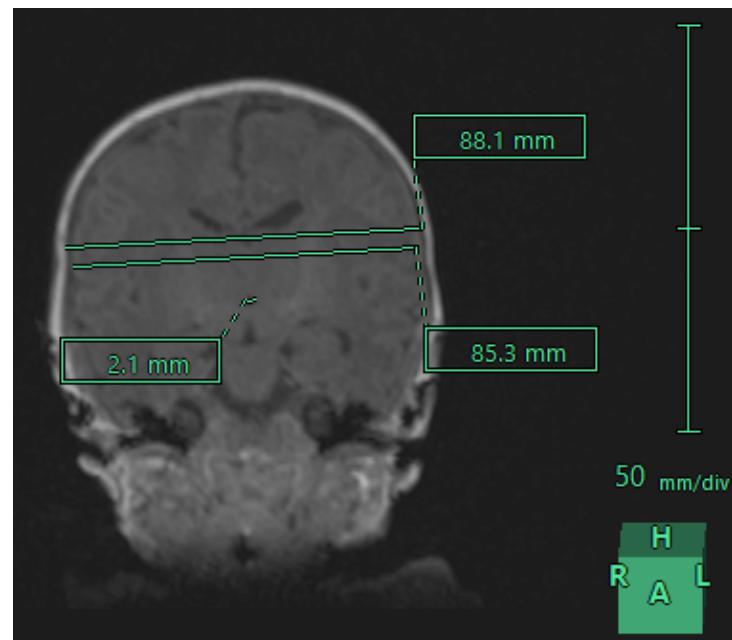


Coupe sagittale médiane

## Annexe 2. Coupes de références pour les mesures 2D : longueurs et diamètres

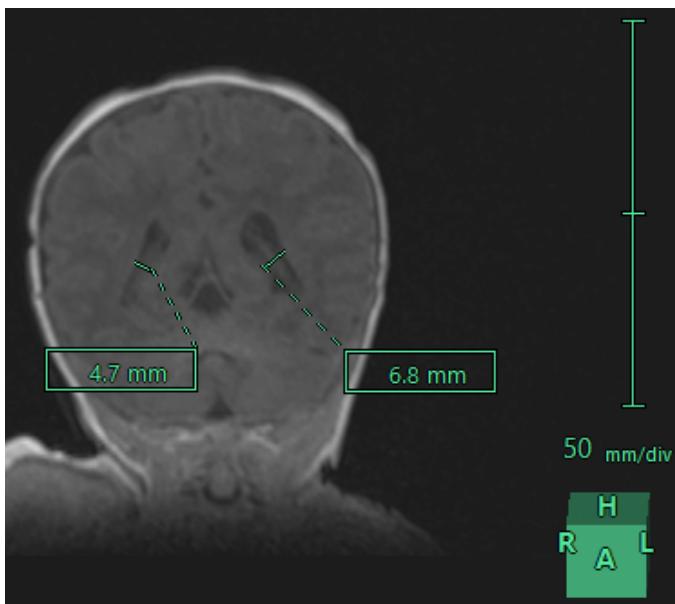


Diamètre bifrontal cérébral et osseux

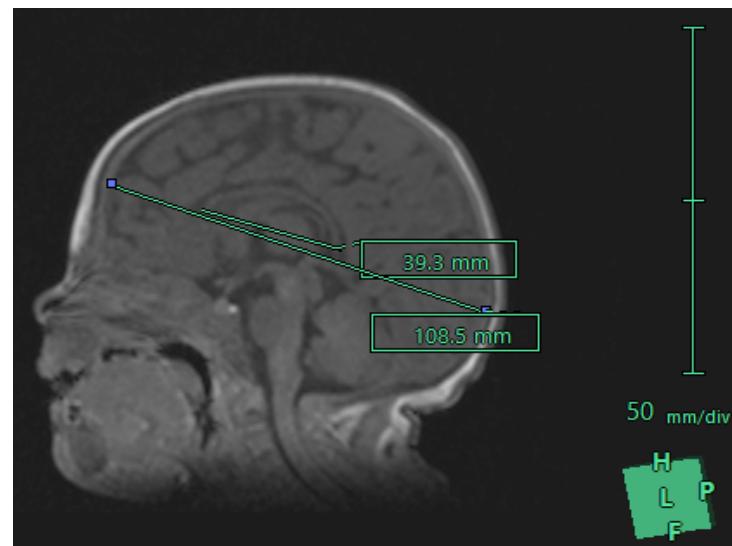


Diamètre bipariétal cérébral et osseux

Largeur du troisième ventricule



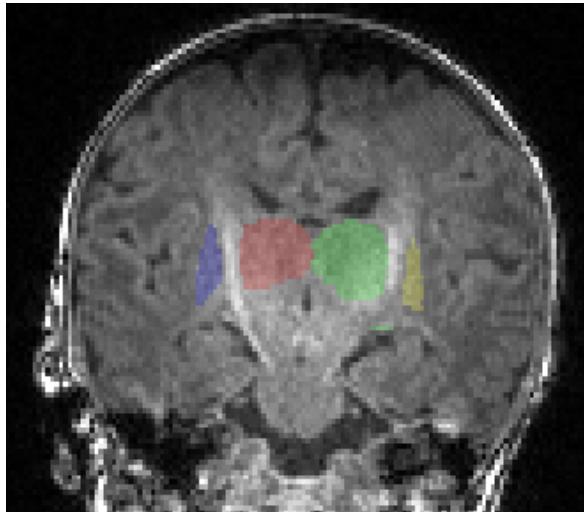
Largeur des ventricules latéraux



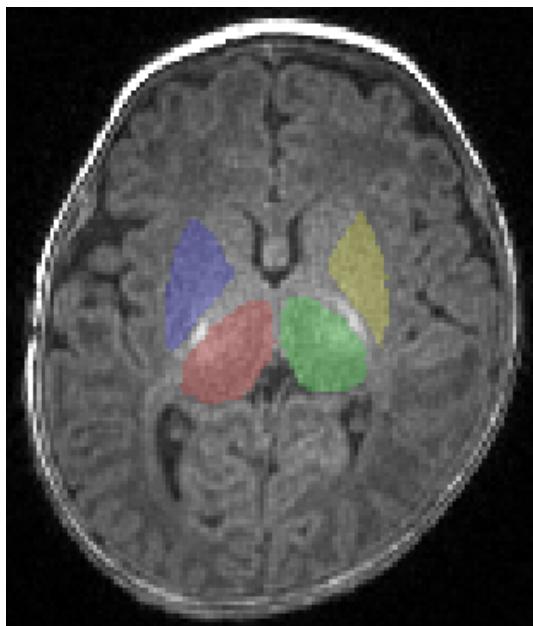
Diamètre fronto-occipital cérébral

Longueur du corps calleux

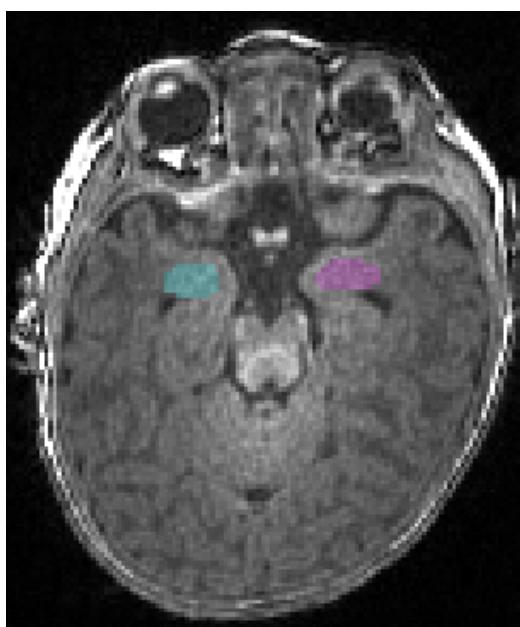
### **Annexe 3. Segmentation manuelle**



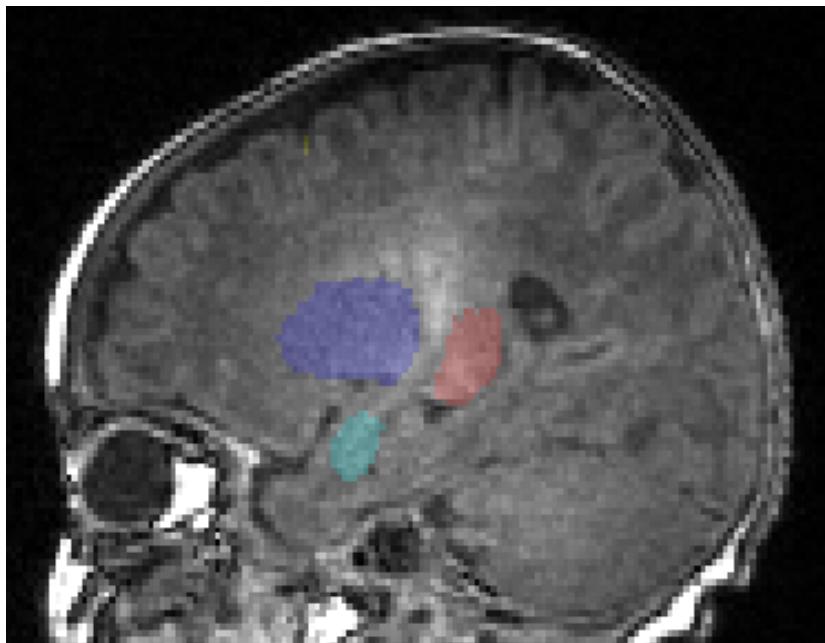
**Coupe coronale : noyaux lenticulaires et thalami**



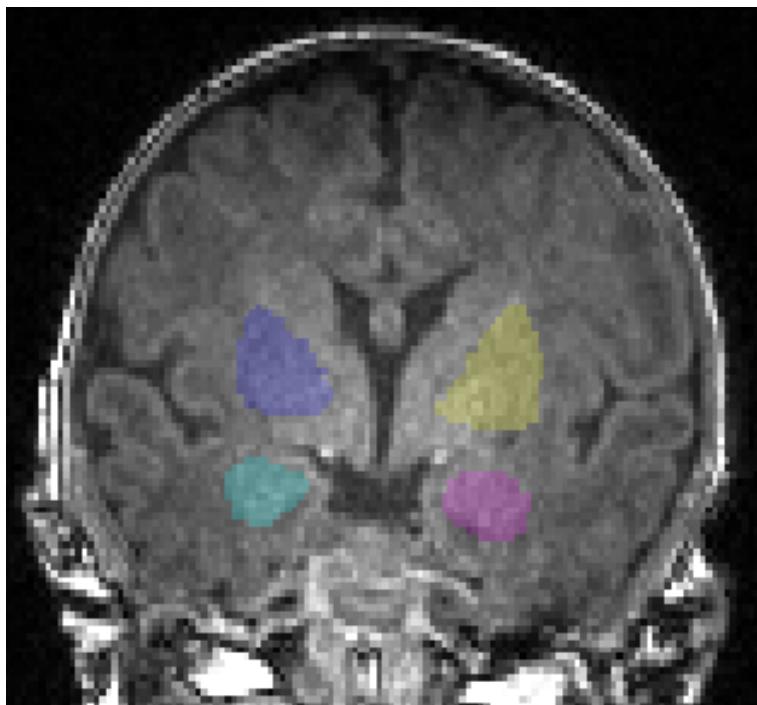
**Coupe axiale : noyaux lenticulaires et thalami**



**Coupe axiale : amygdales**

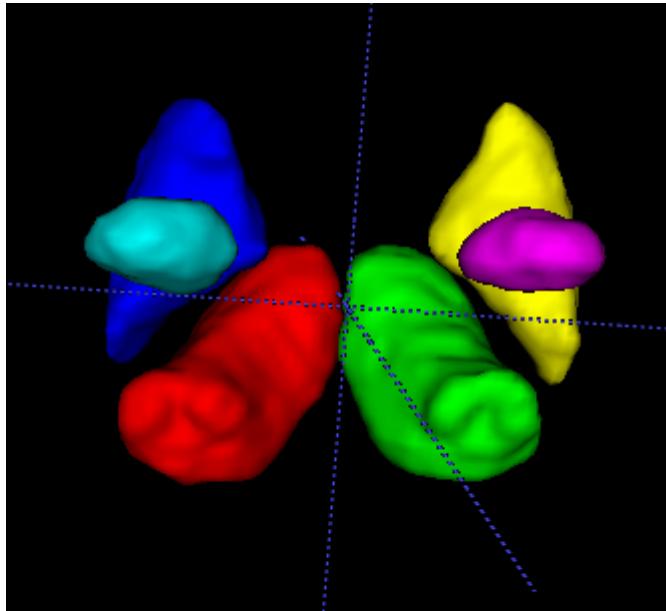


**Coupe sagittale : thalamus, amygdale et noyau lenticulaire**

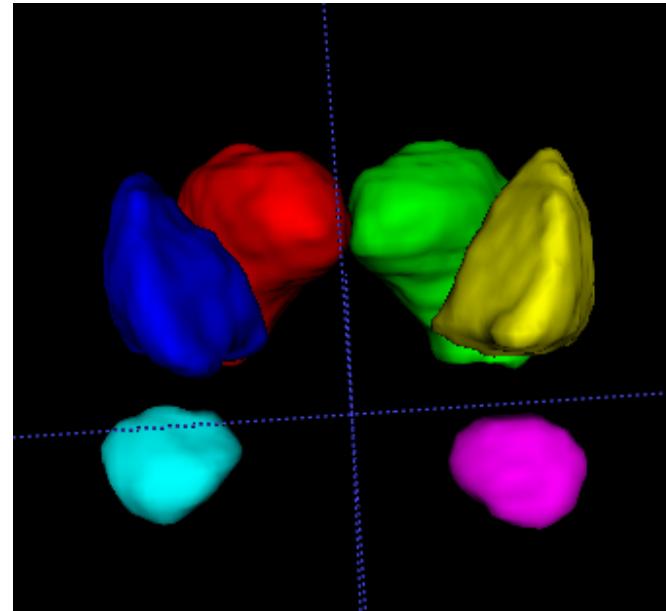


**Coupe coronale : noyaux lenticulaires et amygdales**

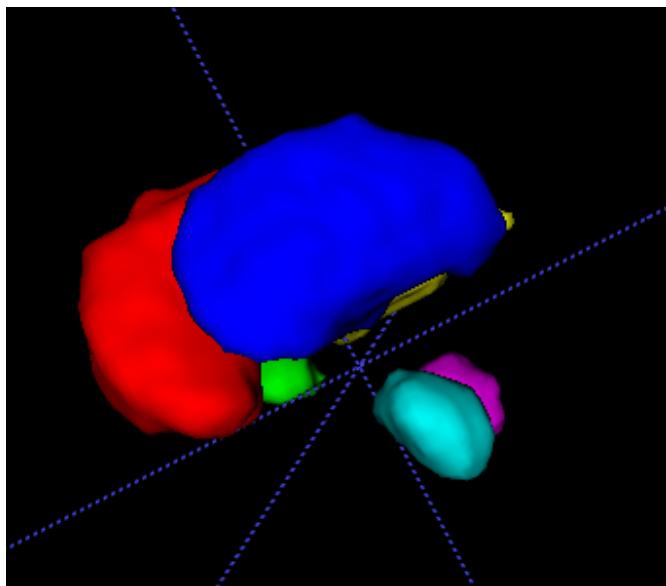
#### **Annexe 4. Volumes 3D après segmentation manuelle**



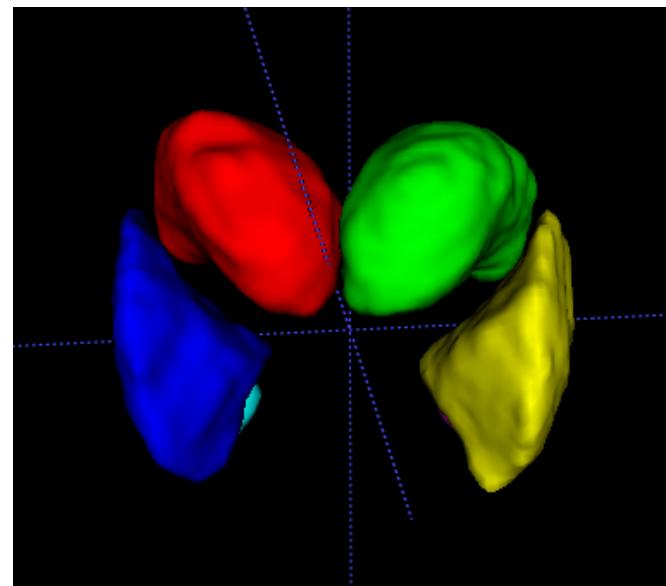
**Vue inférieure**



**Vue antérieure**



**Vue latérale droite**



**Vue supérieure**

## Effet du retard de croissance intra-utérin sur la croissance des structures cérébrales à terme chez des enfants grands prématurés

**Introduction :** Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) augmente la morbi-mortalité néonatale et constitue un facteur de risque d'un moins bon neuro-développement dans l'enfance. Sur le plan cérébral, le RCIU entraîne une diminution de volume de la substance grise totale et des noyaux gris centraux. Cependant peu d'études ont comparé les volumes des noyaux gris centraux rapportés au volume total cérébral. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact du RCIU sur les volumes mesurés à l'IRM du thalamus, du noyau lenticulaire et de l'amygdale rapportés au volume cérébral total à terme dans une population de prématurés.

**Méthodes :** Cette étude de cohorte prospective a été menée sur une population de prématurés nés avant 29 semaines d'aménorrhée (SA) dans un centre hospitalier de niveau III, d'Octobre 2013 à Février 2016. Le critère d'inclusion était la réalisation d'une IRM cérébrale à la date du terme théorique comprenant une séquence d'acquisition 3DT1. Les critères d'exclusion étaient la présence d'artéfacts sur les images ou la présence de lésions cérébrales sévères. Le volume cérébral total et les volumes des thalami, noyaux lenticulaires et amygdales ont été segmentés manuellement sur les séquences 3DT1. Le critère de jugement principal était les ratios des volumes des structures d'intérêt mesurés rapportés au volume cérébral total.

**Résultats :** 50 prématurés nés avant 29 SA ont été inclus et 39 IRM ont été segmentées : 10 dans le groupe RCIU et 29 dans le groupe contrôle. Le volume cérébral total, le volume des thalami, noyaux lenticulaires et amygdales n'étaient pas différents entre les groupes. Les ratios des volumes des noyaux lenticulaires droit ( $6,915 \cdot 10^{-3}$  versus  $6,150 \cdot 10^{-3}$   $p=0,014$ ) et gauche ( $6,674 \cdot 10^{-3}$  versus  $6,139 \cdot 10^{-3}$   $p=0,046$ ) et de l'amygdale gauche ( $1,015 \cdot 10^{-3}$  versus  $0,908 \cdot 10^{-3}$   $p=0,049$ ) étaient significativement plus grands dans le groupe RCIU.

**Conclusion :** Le volume cérébral total et les volumes bruts des thalami, noyaux lenticulaires et amygdales n'étaient pas différents chez les anciens prématurés nés RCIU à terme, alors que les ratios des volumes des noyaux lenticulaires et de l'amygdale gauche rapportés au volume cérébral total étaient plus élevés dans le groupe RCIU. Le RCIU semble avoir une influence relative positive sur la croissance de la substance grise profonde comparé aux contrôles.

**Mots-clés :** RCIU, noyaux gris centraux, IRM, segmentation, prématuré

## Effect of the intra-uterine growth restriction on the growth at term of cerebral structures by extremely preterm newborns

**Introduction:** Intrauterine growth restriction (IUGR) increase neonatal morbi-mortality and the risk of neurodevelopmental impairment in childhood. The IUGR induce a reduction of the grey cortical matter volume and basal ganglia volume. Few studies have compared the ratio of the volume of basal ganglia to the total cerebral volume. The aim of this study was to evaluate the influence of the IUGR on the volume measured on Magnetic Resonance Imaging (MRI) of thalami, lenticular nucleus and amygdalia report to the total cerebral volume, at term, on a preterm newborn population.

**Methods:** This prospective monocentric cohort study was conducted on a population of preterm born before 29 of gestational age (GA), from October 2013 to February 2016, in a type III Hospital Center. Newborns were included if they had realized a cerebral scanning MRI with 3DT1 acquisition sequence, at the moment of the term. Newborns were excluded if they had artefacts on the scanning and if they suffered of several neurologic injuries. Total cerebral volume and volume of thalami, lenticular nuclei and amygdalia were segmented slide by slide by an operator on the 3DT1 sequences. First outcome was ratio of the volume of interest structures to the total cerebral volume.

**Results:** Fifty preterms born before 29 GA were included and 39 MRI were segmented: 10 in the IUGR group and 29 in the control group. There was no difference on the total cerebral volume, volume of thalami, lenticular nuclei and amygdalia between the groups. Ratio of the right lenticular nucleus ( $6,915 \cdot 10^{-3}$  versus  $6,150 \cdot 10^{-3}$   $p=0,014$ ) and of the left lenticular nucleus ( $6,674 \cdot 10^{-3}$  versus  $6,139 \cdot 10^{-3}$   $p=0,046$ ) and of the left amygdala ( $1,015$  versus  $0,9075$   $p=0,049$ ) were larger in the IUGR group.

**Conclusion:** Total cerebral volume and gross volumes of thalami, lenticular nuclei and amygdalia were not different whereas ratio of lenticular nuclei and left amygdala were larger on the IURG preterm population. IUGR seems have a positive relative influence on the growth of the sub-cortical grey matter.

**Keywords:** IUGR, basal ganglia, MRI, segmentation, preterm