

Prédiction du devenir neurologique à moyen terme par IRM cérébrale précoce, après encéphalopathie hypoxique-ischémique néonatale traitée par hypothermie contrôlée : apports de la séquence de diffusion et du calcul du coefficient apparent de diffusion (ADC), comparativement aux séquences morphologiques en pondération T1 et T2*

Early Diffusion Weighted Imaging versus T1 and T2 Imaging to Predict Medium-Term Outcome after Moderate Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

K. Gaillot · L. Maurin · P. Bertrand · N. Fakhri · E. Saliba · D. Sirinelli

Reçu le 16 janvier 2015 ; accepté le 18 avril 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé Objectif : Comparer la prédictibilité de la séquence de diffusion (sans et avec calcul du coefficient apparent de diffusion [ADC]) et des séquences morphologiques (en pondération T1 et T2), lors de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale précoce, pour le devenir neurologique à moyen terme des nouveau-nés traités par hypothermie contrôlée pour encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI).

Matériel et méthodes : Suivi prospectif à moyen terme d'une cohorte de 27 nouveau-nés à terme traités par hypothermie pour EHI néonatale : confrontation de leur devenir clinique (favorable ou défavorable) entre 9 et 15 mois à leur IRM cérébrale néonatale (analyse qualitative des séquences morphologiques et de diffusion par scores lésionnels, et mesures quantitatives des ADC de 17 régions cérébrales).

Résultats : Le groupe avec devenir défavorable avait des scores lésionnels significativement plus élevés pour toutes les séquences. L'aire sous la courbe ROC (*receiver operating characteristic*) de la séquence de diffusion (0,83) n'était pas significativement supérieure à celles des séquences morphologiques (0,82 et 0,89). Les ADC de la plupart des régions cérébrales étaient significativement plus bas en cas de devenir défavorable, les noyaux caudés et lenticulaires avaient les aires sous la courbe les plus élevées (0,96 et 0,99), cependant non significativement supérieures à celles des séquences morphologiques.

Conclusion : Après EHI traitée par hypothermie, l'analyse qualitative de toutes les séquences était prédictive du devenir défavorable à moyen terme, la prédictibilité de la séquence de diffusion n'étant pas supérieure à celle des séquences morphologiques. Les ADC de la plupart des régions cérébrales étaient également prédictifs du devenir, sans supériorité significative par rapport aux séquences morphologiques.

K. Gaillot (✉) · P. Bertrand

CHRU de Tours, hôpital Bretonneau, 2, boulevard Tonnelé,
F-37000 Tours, France
e-mail : kathleen.gaillot@hotmail.fr

L. Maurin

Cabinet de radiologie, 60, rue Blaise-Pascal, Tours, France

N. Fakhri · E. Saliba · D. Sirinelli

Service de réanimation pédiatrique et néonatale,
CHRU de Tours, hôpital Gatiens-de-Clocheville,
49, boulevard Béranger, F-37000 Tours, France

Mots clés Imagerie par résonance magnétique de diffusion · Hypothermie contrôlée · Encéphalopathie hypoxique-ischémique · Naissance à terme · Troubles du développement

Abstract Objective: To compare the value of early Diffusion Weighted Imaging (DWI) (with or without measurement of Apparent Diffusion Coefficient [ADC]) and early T1 and T2 weighted imaging and to predict medium-term neurodevelopmental outcome of neonates treated by moderate hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE).

Materials and Methods: Prospective medium-term follow-up of 27 term neonates after moderate hypothermia for

* Une partie de ce travail a fait l'objet d'une communication orale aux Journées françaises de radiologie 2014 sous le titre « IRM de diffusion et prédiction du devenir neurologique après encéphalopathie hypoxique-ischémique néonatale traitée par hypothermie contrôlée »

K. Gaillot (Tours, France), D. Sirinelli (Tours, France), P. Bertrand (Tours, France), E. Saliba (Tours, France).

neonatal HIE; and confrontation of 9–15 months neurodevelopmental outcome with neonatal cerebral magnetic resonance imaging (qualitative analysis of conventional image and DWI by cumulative scores and quantitative measurements of Apparent Diffusion Coefficient [ADC] of 17 brain regions).

Results: Infants with adverse outcome had higher cumulative scores on conventional and DW images. Cumulative scores on DWI were not significantly better than cumulative scores on conventional images to predict adverse outcome (area under the ROC [Receiver Operating Characteristic] curve: 0.83 for DWI versus 0.82 and 0.89 for conventional images). ADC were significantly lower for infants with adverse outcome; ADC of caudate and lentiform nuclei had the highest areas under the curve (0.96 and 0.99, respectively), but these areas were not significantly higher than those of conventional images.

Conclusion: After neonatal HIE treated by moderate hypothermia, cumulative scores were predictive of neurodevelopmental medium-term adverse outcome for conventional and DW images, and DWI alone (without measures of ADC) was not better than conventional images. ADC of the most brain regions were predictive of neurodevelopmental medium-term adverse outcome, but were not significantly better than conventional images.

Keywords Diffusion weighted imaging · Therapeutic hypothermia · Hypoxic-ischemic encephalopathy · Term neonate · Neurodevelopmental outcome

Introduction

L'encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI) survient pour 1 à 2,5 naissances à terme pour 1 000 dans les pays développés [1]. Elle est en général en rapport avec un événement périnatal (hématome rétroplacentaire, rupture utérine, procdence du cordon ombilical... [2]), causant un épisode d'asphyxie qui entraîne une cascade moléculaire aboutissant à la mort cellulaire des neurones [3]. Il s'agit d'une pathologie grave pouvant entraîner le décès (15 % des cas [1]) ou des séquelles motrices et/ou cognitives ; l'EHI serait ainsi en cause dans 24 % des infirmités motrices cérébrales et dans 35 % des troubles cognitifs de l'enfant [4]. Même en cas d'EHI modérée sans séquelles précoces apparentes, il peut exister des troubles cognitifs démasqués plus tardivement [5].

En cas d'EHI, l'induction précoce d'une hypothermie contrôlée diminue le métabolisme cérébral et ainsi l'œdème cytotoxique et l'apoptose cellulaire. L'hypothermie est désormais le traitement de référence de l'EHI, car il est prouvé qu'elle diminue la mortalité et les séquelles neuro-

logiques [6,7] sans provoquer d'effets secondaires majeurs [8–10].

Avant le développement du traitement par hypothermie, il avait été montré que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) était l'outil le plus précis pour évaluer la sévérité de l'EHI : les lésions cérébrales caractéristiques de l'EHI ont été décrites précisément [2,11], et plusieurs études ont ainsi montré que les lésions cérébrales visibles à l'IRM précoce étaient corrélées aux séquelles motrices et cognitives précoces ou tardives [12,13].

Parmi les différentes séquences, la séquence de diffusion s'était révélée la plus sensible [14,15] et détectait plus précocement les lésions par rapport aux séquences morphologiques T1 et T2 [14,16]. Le coefficient apparent de diffusion (ADC) des zones lésées était également bien corrélé aux séquelles à long terme si l'IRM était réalisée dans la première semaine de vie [13,17,18].

Depuis l'utilisation de l'hypothermie contrôlée, il a été montré que les lésions cérébrales visibles à l'IRM morphologique sont moins sévères après traitement, sans que leur distribution ou leur aspect soient modifiés ; elles restent donc prédictives des séquelles neurologiques [10,19].

La séquence de diffusion et l'ADC n'ont été que peu étudiés après hypothermie [20–22], alors que leur valeur prédictive, supérieure aux séquences morphologiques T1 et T2, était établie chez les normothermes [14,15,17,20]. Les études récentes sont contradictoires : certaines n'ont pas retrouvé de prédictibilité de l'ADC pour le devenir des nouveau-nés traités par hypothermie [21] ; d'autres ont montré une association de l'ADC avec le devenir, mais sur échantillon de très petite taille (trois patients) [22] ou mixte, mêlant hypothermes et normothermes [20].

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer la valeur de la séquence de diffusion, et plus particulièrement de l'ADC (facilement utilisable en routine clinique), comparativement aux séquences morphologiques T1 et T2, pour la prédiction du devenir moteur et cognitif après traitement d'une EHI néonatale par hypothermie. Nous avons ainsi confronté les IRM néonatales de notre cohorte de patients traités par hypothermie à leur devenir neurologique prospectif à moyen terme.

Patients et méthodes

Patients

Nos patients ont été inclus à partir de la cohorte de nouveau-nés à terme traités par hypothermie pour une EHI néonatale dans le service de réanimation néonatalogique du centre hospitalier régional universitaire de Tours, de juin 2009 (date où la procédure d'hypothermie a été validée dans ce centre) à novembre 2012.

Pour pouvoir bénéficier du traitement par hypothermie contrôlée, les nouveau-nés devaient remplir les trois critères suivants, recommandés par la Société française de néonatalogie [23] :

- critère A : terme supérieur ou égal à 36 semaines d'aménorrhée et poids de naissance supérieur ou égal à 1 800 g dans un contexte d'asphyxie aiguë périnatale avec au moins un des critères suivants : Apgar inférieur ou égal à 5, à dix minutes après la naissance, nécessité d'une réanimation à dix minutes après la naissance, acidose avec pH inférieur à 7 sur tout prélèvement de cordon, artériel, veineux ou capillaire dans les 60 minutes après la naissance, excès de base supérieur ou égal à 16 mmol/l ou taux de lactates supérieur ou égal à 11 mmol/l sur tout prélèvement de cordon, artériel, veineux ou capillaire dans les 60 minutes après la naissance ;
- critère B : encéphalopathie clinique modérée ou sévère selon le score de Sarnat [24], définie par une atteinte des fonctions corticales (léthargie ou coma) associée à au moins un des signes suivants : hypotonie globale ou limitée à la partie supérieure du corps, réflexes anormaux (Moro faible ou absent ou anomalies oculomotrices ou pupillaires), succion absente ou faible, convulsions cliniques ;
- critère C : électroencéphalogramme (EEG) ou EEG d'amplitude (aEEG) montrant des anomalies péjoratives du tracé de fond (critères d'anomalies à l'EEG standard huit électrodes : tracé paroxystique sans figures physiologiques (*burst suppression*), tracé très pauvre enrichi de quelques ondes thêta, tracé inactif (amplitude inférieure à 5 μ V), activité critique continue ; critères d'anomalies aEEG : tracé discontinu modérément anormal avec limite inférieure inférieure à 5 μ V et limite supérieure supérieure à 10 μ V, tracé discontinu sévèrement anormal avec limite inférieure inférieure à 5 μ V et limite supérieure supérieure à 10 μ V, tracé paroxystique avec *burst suppression*, activité critique continue).

Nous avons ainsi inclus les nouveau-nés ayant bénéficié d'un protocole d'hypothermie complet, initié dans les six heures après la naissance, puis d'une IRM néonatale avec séquences T1, T2 et de diffusion, après obtention du consentement éclairé de leurs parents.

Les critères d'exclusion étaient : protocole d'hypothermie incomplet (température cible non atteinte, hypothermie ayant duré moins de 72 heures), hypothermie initiée plus de six heures après la naissance, IRM incomplète ou ininterprétable.

Pour chaque patient inclus, nous avons relevé le terme, le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne), le sexe, le poids et le périmètre crânien de naissance, l'événement ayant précédé l'EHI et la sévérité de l'EHI selon le score de Sarnat [24]. Nous avons également relevé le délai en

jours de la réalisation de l'IRM cérébrale par rapport à la naissance.

Protocole de réalisation de l'hypothermie contrôlée

Le protocole d'hypothermie contrôlée réalisé était le protocole recommandé par la Société française de néonatalogie [23]. Il s'agissait d'un refroidissement corporel systémique, obtenu à l'aide d'une jaquette refroidissante (CritiCool[®], MTRE, Israël) pour une durée de 72 heures.

Ce dispositif permettait d'atteindre une température cible de $33,5 \pm 0,5$ °C [25], monitorée par thermomètre rectal ou œsophagien.

Protocole de réalisation des IRM

Les IRM cérébrales étaient réalisées au sortir immédiat de l'hypothermie, entre le troisième et le sixième jour de vie, sous surveillance par un réanimateur pédiatrique.

Les IRM ont toutes été réalisées sur la même machine 1,5 tesla (Signa HDx, General Electric Healthcare, États-Unis), avec une antenne crâne adaptée aux nouveau-nés.

Nous avons réalisé des séquences en pondération T1 (Fast Spoiled Gradient Echo, TR 260 à 480 ms, TE : 4,2 ms, coupes sagittales de 4 mm et Multi Echo Multi Planar, TR : 460 ms, TE : 10 ms, coupes coronales ou axiales de 3,5 mm), des séquences en pondération T2 (Fast Spin Echo, TR : 3400 ms, TE : 145 ms, coupes axiales de 3,5 mm), et des séquences en pondération de diffusion (trois directions de gradients, $b = 0$ et 600 s/mm², TR : 6 000 ms, TE : 90 ms, coupes axiales de 5 mm).

Interprétation des IRM

Analyse qualitative

Les séquences morphologiques (T1 et T2), puis les images natives de la séquence de diffusion (désignées ensuite par « séquence de diffusion ») ont été interprétées en sessions séparées, par deux radiologues différents (KG et LM) n'ayant pas accès au dossier médical des patients.

Quinze régions cérébrales ont été analysées de façon bilatérale, et le corps calleux a été analysé en antérieur (genou) et postérieur (splénium) (Fig. 1). Les anomalies recherchées étaient des hyposignaux, des hypersignaux ou une dédifférenciation du cortex et de la substance blanche sur les séquences morphologiques T1 et T2, et des hypersignaux sur la séquence de diffusion.

Une note était attribuée à chaque région [17] : 0 en l'absence d'anomalie, 2 en cas d'anomalie certaine et 1 en cas d'anomalie incertaine. Un score lésionnel était ainsi calculé pour chaque séquence (score maximal de 64).

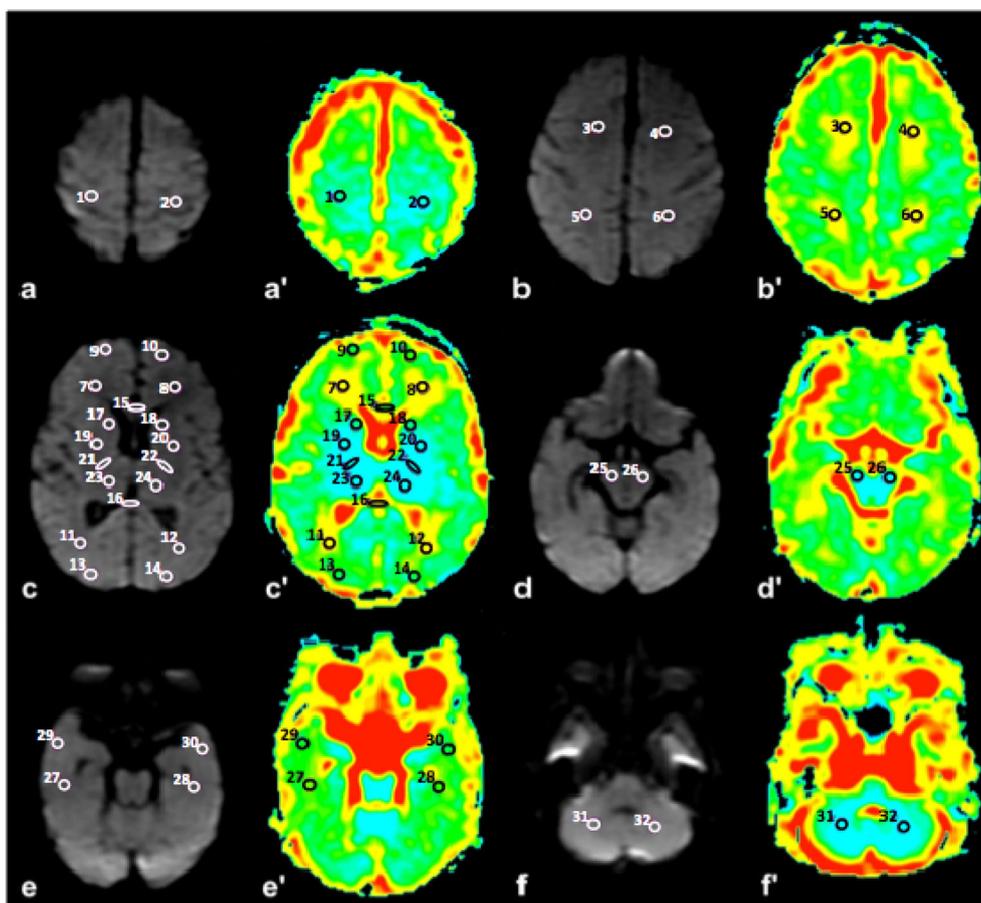


Fig. 1 Placement des ROI sur les cartographies d'ADC en coupes axiales à partir de la séquence de diffusion, en l'absence de lésion identifiée sur les séquences morphologiques et de diffusion. Les images avec lettre simple correspondent à la séquence de diffusion, les lettres avec « ' » correspondent à la cartographie d'ADC. a et a') 1 et 2 : cortex précentral, b et b') 3 et 4 : centres semi-ovales frontaux, 5 et 6 : centres semi-ovales pariétaux, c et c') 7 et 8 : substance blanche frontale, 9 et 10 : cortex frontal, 11 et 12 : substance blanche pariéto-occipitale, 13 et 14 : cortex pariéto-occipital, 15 : genou du corps calleux, 16 : splénium du corps calleux, 17 et 18 : têtes des noyaux caudés, 19 et 20 : noyaux lenticulaires, 21 et 22 : bras postérieurs des capsules internes, 23 et 24 : thalamus, d et d') 25 et 26 : pédoncules cérébraux, e et e') 27 et 28 : substance blanche temporale, 29 et 30 : cortex temporal, f et f') 31 et 32 : hémisphères cérébelleux

Les divergences d'interprétation majeures (supérieures ou égales à quatre points) étaient résolues par consensus entre les deux radiologues avec l'aide d'un troisième radiologue (DS). Après calcul du coefficient de corrélation interobservateur et vérification de la bonne corrélation interobservateur, nous avons moyenné les valeurs relevées par les deux radiologues pour chaque nouveau-né.

Mesures quantitatives d'ADC

Les deux radiologues ont ensuite recueilli séparément les valeurs d'ADC des régions cérébrales précédemment citées, à l'aide du logiciel FuncTool sur une station de travail Advantage Windows (General Electric Healthcare). Des zones d'intérêt circulaires (*region of interest* : ROI) étaient dessinées sur la séquence de diffusion, en évitant d'y inclure

du liquide cébrospinal, puis copiées sur la cartographie d'ADC. Les ROI mesuraient 30 mm², sauf pour les capsules internes et le corps calleux, où elles mesuraient 20 mm² [26].

Pour chaque région, si aucune anomalie n'avait été identifiée sur les séquences morphologiques et la séquence de diffusion, les ROI étaient placées à des endroits prédéfinis (Fig. 1). Si des lésions avaient été identifiées, les ROI étaient placées en regard (Fig. 2).

Après calcul du coefficient de corrélation interobservateur et vérification de la bonne corrélation interobservateur, nous avons moyenné les valeurs relevées par les deux radiologues pour chaque nouveau-né. Les valeurs d'ADC des régions droites et gauches n'étant pas significativement différentes ($p > 0,05$ pour toutes les régions cérébrales, test de permutation pour mesures paires), nous les avons également moyennées pour l'analyse [20].

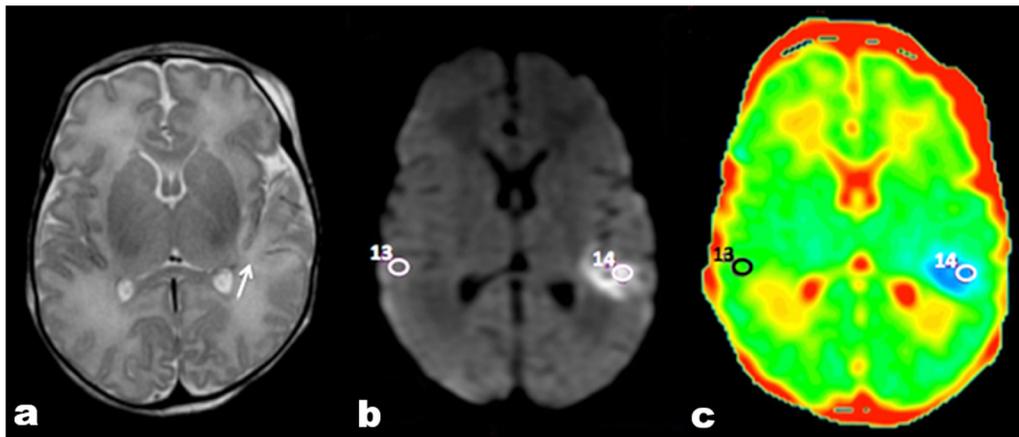


Fig. 2 Exemple de placement des ROI sur les cartographies d'ADC en coupes axiales à partir de la séquence de diffusion en cas de lésions sur les séquences morphologiques et/ou de diffusion. a : lésion du centre semi-ovale frontal gauche en hyposignal T2 (flèche) ; b : la lésion est en hypersignal sur la séquence de diffusion, placement de la ROI en regard de la lésion [14] et placement de la ROI symétrique [13] ; c : copie des ROI sur la cartographie d'ADC

Suivi clinique

Les enfants survivants ont été évalués entre 9 et 15 mois par une consultation avec un pédiatre ou par un questionnaire adapté à l'âge de l'enfant, rempli par les parents [27]. La consultation et le questionnaire évaluaient les cinq mêmes axes du développement psychomoteur : la motricité globale et le tonus, la motricité fine, la communication, la résolution de problèmes et les aptitudes sociales et individuelles.

Le questionnaire utilisé était la version française d'un outil américain (Ages and Stages Questionnaires : ASQ) [27], qui comporte 19 versions, chacune adaptée à un âge donné, couvrant l'intervalle de quatre mois à cinq ans et demi d'âge. Chaque version comprend 30 questions simples, évaluant les gestes et activités que l'enfant doit être capable de réaliser, et auxquelles les parents doivent répondre par « oui », « parfois » ou « pas encore » (exemples de questions tirées du questionnaire correspondant à l'âge de 12 mois : « lorsque vous habillez votre bébé, pousse-t-il son bras dans la manche une fois qu'il l'a engagé dans l'ouverture ? », « votre bébé marche-t-il en se tenant à des meubles avec une seule main ? »).

En fonction de la consultation ou du questionnaire, le développement neurologique était coté « normal », « peu altéré » (séquelles visibles n'altérant pas significativement la vie quotidienne : anomalie de tonus d'un membre, hypotonie modérée, troubles de la motricité fine, légers troubles de la marche) ou « très altéré » (séquelles graves incompatibles avec une vie normale : troubles majeurs de la déglutition nécessitant une gastrostomie, cécité, spasticité importante).

Les catégories « normal » et « peu altéré » ont été regroupées sous le terme « devenir favorable », la catégorie « très altéré » et le décès sous le terme « devenir défavorable ».

Analyse des données

L'analyse statistique des données a été réalisée avec les logiciels SPSS 18.0 (IBM, France), XLSTAT 2015 (Addinsoft, Paris, France) et StatXact 5 (Cytel Software Corporation, États-Unis).

La corrélation interobservateur a été évaluée par le coefficient de corrélation de Spearman.

La comparaison des données catégorielles et quantitatives, entre elles et entre les groupes de devenir favorable ou défavorable, a été testée respectivement par le test du Chi² de Pearson ou le test Anova à un facteur et par le test de Mann-Whitney ou le test de permutation pour mesures paires.

Pour les variables quantitatives significativement différentes entre les deux groupes de devenir, nous avons réalisé des courbes ROC (*receiver operating characteristic*). La comparaison des aires sous la courbe obtenues a été réalisée avec un test z.

Les différences de variables quantitatives entre les trois sous-catégories de devenir ont été étudiées par analyse de variance (Anova).

Pour toutes nos analyses, une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Patients

Dans notre CHRU, 35 nouveau-nés ont été traités par hypothermie entre juin 2009 et novembre 2012. Quatre patients n'ont pas été inclus (deux du fait d'un protocole d'hypothermie incomplet, un décédé avant la réalisation de l'IRM et un

n'ayant pas eu de séquence de diffusion) et quatre patients ont été exclus secondairement car perdus de vue : nous avons donc analysé les données de 27 nouveau-nés (Fig. 3).

Parmi ces nouveau-nés inclus, quatre (15 %) sont décédés entre 5 et 44 jours de vie : trois du fait des complications neurologiques de l'EHI et un du fait d'une défaillance multi-viscérale compliquant l'hypoxie.

Les 23 enfants survivants ont été évalués entre 9 et 15 mois par une consultation (16 cas) ou un questionnaire (7 cas). Au total, 19 enfants avaient un devenir favorable (14 « normaux » et 5 « peu altérés »), et 8 avaient un devenir défavorable (4 « très altérés » et 4 décédés).

Il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes pour le sexe, le terme, le mode d'accouchement, le poids et le périmètre crânien de naissance, les événements précédant l'EHI et le délai de l'IRM cérébrale postnatale. En revanche, les enfants avec devenir défavorable avaient plus souvent eu une EHI néonatale considérée comme sévère ($p = 0,03$) (Tableau 1).

IRM

Analyse qualitative

Il existait une forte corrélation entre les deux radiologues ayant interprété les IRM pour les scores lésionnels, et ce pour toutes les séquences ($R = 0,76$ à $0,91$ pour les différentes séquences, $p < 0,001$). Six IRM ont été relues par un troisième radiologue (DS) pour divergence entre les deux radiologues (KG et LM) supérieure ou égale à quatre points pour au moins une séquence.

Les scores lésionnels déterminés sur les séquences T1, T2 et de diffusion étaient tous significativement plus élevés chez les patients au devenir défavorable que chez les patients

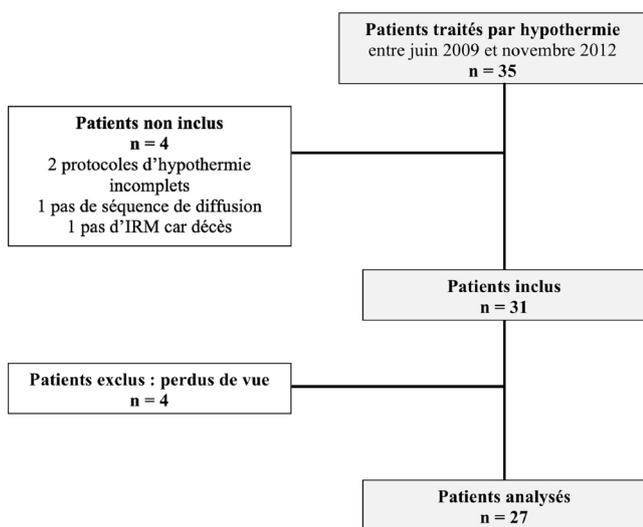


Fig. 3 Diagramme de flux des patients inclus

au devenir favorable (Fig. 4). Le détail des scores lésionnels des patients au devenir favorable et défavorable pour les différentes séquences est présenté dans le Tableau 2.

Les caractéristiques des courbes ROC des différentes séquences pour la prédiction d'un devenir défavorable sont présentées dans le Tableau 3. Les aires sous la courbe étaient proches pour les trois séquences, sans supériorité de la séquence de diffusion par rapport aux séquences morphologiques (pas de différence significative entre les aires sous la courbe des trois séquences ; $p = 0,32$ à $0,4$; test z).

Mesures quantitatives d'ADC

Il existait également une forte corrélation entre les deux radiologues ayant mesuré les ADC ($R = 0,77$ à $0,98$ pour les différentes régions cérébrales).

Les ADC des différentes régions cérébrales étaient tous significativement plus bas chez les patients au devenir défavorable, sauf pour le cervelet, où il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de devenir (Tableau 4).

L'analyse des courbes ROC de l'ADC des différentes régions montrait que les régions semblant les plus prédictives du devenir défavorable étaient les noyaux lenticulaires et les têtes des noyaux caudés (aire sous la courbe calculée à $0,99$ pour les noyaux lenticulaires et $0,96$ pour les têtes des noyaux caudés, Tableau 4). Ces courbes ROC nous ont ainsi permis de déterminer les valeurs seuils d'ADC de ces deux régions, en dessous desquelles on pouvait détecter la survenue d'un devenir défavorable : la valeur seuil de l'ADC des noyaux lenticulaires était de $1,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (sensibilité [Se] : $89,5\%$; spécificité [Sp] : 100%), la valeur seuil de l'ADC des têtes des noyaux caudés était de $1,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Se : $94,7\%$; Sp : $87,5\%$). La Figure 5 montre la distribution des ADC de ces deux régions selon le devenir.

Les caractéristiques des courbes ROC de l'ADC de ces deux régions sont exposées dans le Tableau 3, où l'on observe que leurs aires sous la courbe sont supérieures à celles des séquences morphologiques et de diffusion (exemple d'IRM en Figure 6).

Cependant, la comparaison des aires sous la courbe ROC des séquences morphologiques et de diffusion et des ADC des différentes régions cérébrales ne montrait pas de différence significative ($p > 0,05$).

Analyse du sous-groupe de devenir favorable

La comparaison entre les sous-groupes de devenir « normal » et « peu altéré » ne montrait aucune différence significative ($p > 0,05$), tant pour les scores lésionnels des différentes séquences que pour les valeurs d'ADC.

Tableau 1 Caractéristiques cliniques des groupes de devenir favorable et défavorable			
Variabiles^a	Devenir favorable (n = 19)	Devenir défavorable (n = 8)	Valeur de p
Sexe			0,14 ^c
Masculin	11 (58)	4 (50)	
Féminin	8 (42)	4 (50)	
Terme (SA)^b	39,3 (± 1,5)	39,1 (± 1,3)	0,65 ^d
Poids de naissance (g)^b	3229 (± 534)	3147 (± 494)	0,71 ^d
Périmètre crânien de naissance (cm)^b	34,2 (± 1,8)	34,1 (± 3,3)	0,8 ^d
Mode d'accouchement			
Voie basse	7 (37)	1 (12,5)	0,21 ^c
Césarienne	12 (63)	7 (87,5)	
Événement précédant l'EHI			0,66 ^e
Altération du rythme cardiaque fœtal	5 (26)	2 (25)	
Circulaire ou procidence du cordon	2 (10,5)	1 (12,5)	
Rupture utérine	3 (16)	0 (0)	
Hématome rétroplacentaire	2 (10,5)	1 (12,5)	
Hémorragie de Benkiser	2 (10,5)	0 (0)	
Dystocie	1 (5)	1 (12,5)	
Choc maternel	1 (5)	1 (12,5)	
Transfusion fœtomaternelle	0 (0)	1 (12,5)	
Thrombose du cordon	0 (0)	1 (12,5)	
Embolie amniotique	1 (5)	0 (0)	
Aucun	2 (10,5)	0 (0)	
Sévérité de l'EHI			0,03 ^c
Modérée	15 (79)	2 (25)	
Sévère	4 (21)	6 (75)	
Délai postnatal de l'IRM cérébrale (jours)^b	4,5 (± 0,9)	4 (± 0,5)	0,31 ^d

Sauf précision, les données sont des nombres de patients avec pourcentages correspondants entre parenthèses.

^a SA : semaines d'aménorrhée ; EHI : encéphalopathie hypoxo-ischémique.

^b Les valeurs sont des moyennes (± écart-type).

^c Test du Chi² de Pearson.

^d Test de Mann-Whitney.

^e Test Anova à un facteur.

Discussion

Notre étude a donc évalué la séquence de diffusion et le calcul de l'ADC de 17 régions cérébrales, réalisés en période néonatale, comparativement aux séquences morphologiques T1 et T2, pour la prédiction du devenir clinique à moyen terme après EHI néonatale traitée par hypothermie contrôlée.

Dans notre étude, l'analyse de la séquence de diffusion seule (sans calcul de l'ADC) n'était pas plus prédictive du devenir défavorable que les séquences morphologiques. Ces résultats sont en désaccord avec les résultats précédemment publiés concernant des nouveau-nés normothermes, qui retrouvaient une meilleure efficacité de la séquence de diffusion [14,15]. L'explication peut être la suivante : sur nos huit

nouveau-nés avec devenir défavorable, six avaient des lésions sévères, facilement visibles sur les séquences morphologiques (Tableau 2). Le taux de décès dans notre étude correspond cependant à celui rapporté dans la littérature [1]. La meilleure sensibilité de la séquence de diffusion chez les normothermes pourrait également s'expliquer par la réalisation plus précoce de l'IRM dans cette population, alors que le traitement par hypothermie diffère la réalisation de l'imagerie [15].

Notre étude met également en évidence un défaut de sensibilité de la séquence de diffusion, puisque deux des huit nouveau-nés avec devenir défavorable (25 %) n'avaient aucune lésion visible sur cette séquence (Tableau 2), alors que des études réalisées chez des normothermes retrouvaient des sensibilités de la séquence de diffusion allant jusqu'à

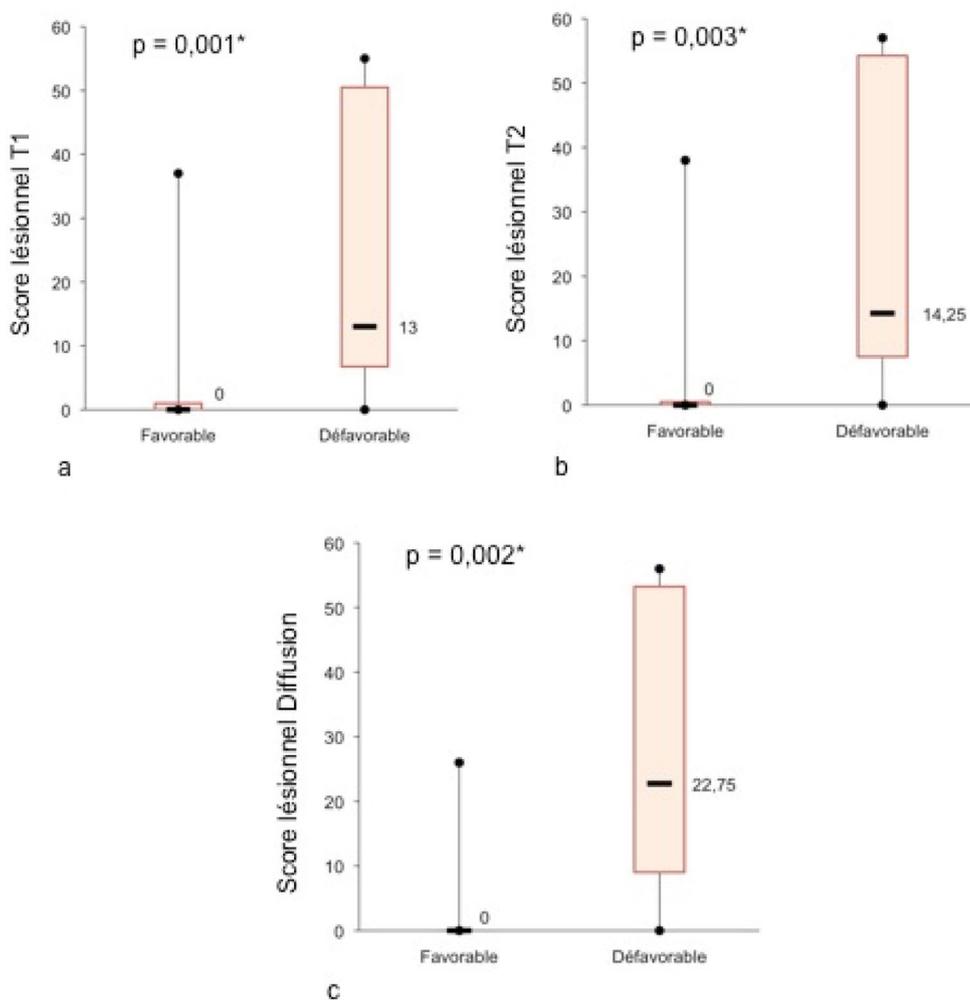


Fig. 4 Distribution des scores lésionnels des groupes de devenir favorable et défavorable pour les séquences T1, T2 et de diffusion. a : séquence T1 ; b : séquence T2 ; c : séquence de diffusion. Les boîtes rouges montrent les premiers et troisièmes quartiles, les traits noirs avec valeurs chiffrées correspondent aux médianes et les points noirs correspondent aux valeurs maximales et minimales. * Test de Mann-Whitney.

100 % pour la prédiction du devenir défavorable [15]. Cette faible sensibilité et l'absence de supériorité de la séquence de diffusion sur les séquences morphologiques sont peut-être dues à notre technique : en effet, nous utilisons une valeur maximale de facteur b de 600 s/mm^2 (contre $1\,000$ à $1\,200 \text{ s/mm}^2$ dans les études comparant les séquences de diffusion et morphologiques [14,15,17,20]). La valeur de 600 s/mm^2 permet d'obtenir un rapport signal sur bruit optimal chez le nouveau-né normal [28], dont le cerveau a des valeurs de diffusibilité élevées du fait d'une myélinisation inachevée. Cependant, les lésions peuvent être sous-estimées en cas de diffusibilité diminuée du fait d'un œdème cytotoxique [29].

Nous avons également montré que l'ADC de toutes les régions cérébrales est significativement diminué chez les patients au devenir défavorable (sauf pour le cervelet, probablement du fait de la faible prévalence des lésions cérébel-

leuses dans notre cohorte). Les ADC des noyaux lenticulaires et des noyaux caudés semblent les plus prédictifs du devenir, avec les aires sous la courbe ROC les plus élevées à $0,99$ et $0,96$ (même s'il ne s'agit que d'une tendance, puisque la comparaison des aires sous la courbe des différentes régions ne retrouvait pas de différence significative). Pour détecter le devenir défavorable avec la meilleure efficacité possible, nous avons déterminé, à partir des courbes ROC, les valeurs seuils de $1,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ pour les noyaux lenticulaires (Se : $89,5 \%$; Sp : 100% ; VPP : 100% ; VPN : 80%) et de $1,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ pour les noyaux caudés (Se : $94,7 \%$; Sp : $87,5 \%$; VPP : $94,7 \%$; VPN : $87,5 \%$).

Ces résultats contredisent ceux de Massaro et al. [21], qui ne trouvaient pas de différence entre les ADC des noyaux gris centraux de nouveau-nés au devenir favorable et

Tableau 2 Scores lésionnels pour les séquences T1, T2 et de diffusion des nouveau-nés au devenir favorable et défavorable

Patients	Devenir ^a	Score T1	Score T2	Score diffusion
1	F	0	0	0
2	F	0	0	0
3	F	0	0	0
4	F	0	0	0
5	F	0	0	0
6	F	0	0	0
7	F	0	0	0
8	F	0	0	0
9	F	0	0	0
10	F	0	0	0
11	F	0	0	0
12	F	0	0	0
13	F	0	0	0
14	F	0	0	0
15	F	2	1	0
16	F	2	2	1
17	F	2	2	8
18	F	4	5	4,5
19	F	37	38	26
20	D	0	0	0
21	D	3	0	0
22	D	8	10	25
23	D	12	12	12
24	D	14	16,5	20,5
25	D	49	57	52,5
26	D	55	54	55,5
27	D	55	55	56

^a F : favorable ; D : défavorable.

défavorable après hypothermie. Cela peut s'expliquer par le délai de réalisation de l'IRM après l'hypoxie, qui était d'au moins sept jours dans leur étude (contre un maximum de six jours dans notre étude), avec possible pseudonormalisation de l'ADC des zones lésées après sept jours [20,30].

Nos résultats concernant l'ADC sont à rapprocher des études réalisées sur des nouveau-nés normothermes, qui retrouvaient également des ADC plus bas en cas de devenir défavorable, au sein des bras postérieurs des capsules internes [17,18], des thalamus [17,20], des noyaux lenticulaires [13,17,20], des hippocampes [17], du cortex précentral [17], de la substance blanche frontale et occipitale [13]. La tendance à la prédictibilité supérieure des noyaux gris centraux pour le devenir par rapport aux autres régions concorde également avec les résultats de la littérature [17,20,26].

De plus, nos valeurs moyennes d'ADC des noyaux lenticulaires ($0,87 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ pour le groupe défavorable et $1,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ pour le groupe favorable) sont proches des valeurs décrites dans la littérature pour les normothermes

($0,79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ et $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ pour Boichot et al. [13], $0,91 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ et $1,14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ pour Vermeulen et al. [17]) ; il en est de même pour la valeur seuil que nous proposons ($1,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ dans notre étude contre $1,031 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ pour Alderliesten et al. [20]).

La comparaison de la prédictibilité des ADC des différentes régions cérébrales et des scores lésionnels des séquences morphologiques ne montrait pas de différence significative, ce qui est en désaccord avec la littérature [17,20]. Cependant, il existait une tendance à la supériorité de l'ADC des noyaux gris centraux par rapport aux séquences morphologiques pour la prédictibilité du devenir défavorable (aire sous la courbe ROC de 0,99 et 0,96 pour les noyaux lenticulaires et caudés contre 0,89 et 0,82 pour les séquences T1 et T2).

Notre étude a plusieurs limites : tout d'abord, la petite taille de notre échantillon, qui a peut-être empêché de mettre en évidence une prédictibilité supérieure de la séquence de diffusion (sans calcul de l'ADC) par rapport aux séquences morphologiques et qui a probablement empêché de mettre en

Tableau 3 Caractéristiques des courbes ROC des différentes méthodes d'analyse des IRM (scores lésionnels des séquences T1, T2 et de diffusion et ADC des noyaux lenticulaires et des têtes des noyaux caudés)

Variables ^a	AUC ^b	Valeur seuil	Se ^c	Sp ^c	VPP ^c	VPN ^c	RV+ ^d	RV- ^d
Score T1	0,89 (0,73–1)	≥ 2,5	87,5	89,5	77,8	94,4	8,3	0,14
Score T2	0,82 (0,62–1)	≥ 7,5	75	94,7	85,7	90	14,1	0,26
Score diffusion	0,83 (0,64–1)	≥ 10	75	94,7	85,7	90	14,1	0,26
ADC noyaux lenticulaires	0,99 (0,96–1)	≤ 1,11 ^e	89,5	100	100	80	NC ^f	0,11
ADC tête noyaux caudés	0,96 (0,89–1)	≤ 1,18 ^e	94,7	87,5	94,7	87,5	7,58	0,06

^a ADC : coefficient apparent de diffusion.
^b AUC : aire sous la courbe (intervalles de confiance à 95 %), la comparaison de ces AUC par un test z ne montre pas de différence significative ($p > 0,05$).
^c Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative, en %.
^d RV+ : rapport de vraisemblance positif ; RV- : rapport de vraisemblance négatif.
^e $\times 10^{-3}$ mm²/s.
^f NC : non calculable.

Tableau 4 ADC des différentes régions cérébrales des groupes de devenir favorable et défavorable avec aire sous la courbe ROC correspondante

Régions cérébrales	ADC ^a Devenir favorable (<i>n</i> = 19)	ADC ^a Devenir défavorable (<i>n</i> = 8)	Valeur de <i>p</i> ^b	AUC ^c
Substance blanche frontale	1,59 (± 0,12)	1,09 (± 0,34)	< 0,001	0,94 (0,85–1)
Cortex frontal	1,3 (± 0,11)	0,92 (± 0,33)	0,012	0,82 (0,63–1)
Substance blanche pariéto-occipitale	1,4 (± 0,19)	0,92 (± 0,28)	< 0,001	0,95 (0,88–1)
Cortex pariéto-occipital	1,22 (± 0,12)	0,93 (± 0,28)	0,01	0,82 (0,63–1)
Centres semi-ovales frontaux	1,49 (± 0,13)	1,06 (± 0,3)	0,002	0,89 (0,73–1)
Centres semi-ovales pariéto-occipitaux	1,25 (± 0,12)	0,93 (± 0,25)	0,005	0,86 (0,63–1)
Cortex précentral	1,16 (± 0,05)	0,92 (± 0,16)	< 0,001	0,94 (0,86–1)
Substance blanche temporale	1,4 (± 0,14)	1,03 (± 0,32)	0,002	0,88 (0,75–1)
Cortex temporal	1,33 (± 0,11)	1,06 (± 0,29)	0,013	0,81 (0,63–0,99)
Genou du corps calleux	1,29 (± 0,11)	0,86 (± 0,3)	0,001	0,90 (0,75–1)
Splénium du corps calleux	1,23 (± 0,16)	0,77 (± 0,34)	0,003	0,87 (0,68–1)
Têtes des noyaux caudés^d	1,26 (± 0,06)	0,9 (± 0,25)	< 0,001	0,96 (0,89–1)
Noyaux lenticulaires^d	1,15 (± 0,04)	0,87 (± 0,15)	< 0,001	0,99 (0,96–1)
Thalamus	1,07 (± 0,09)	0,79 (± 0,18)	0,001	0,90 (0,76–1)
Bras postérieurs des capsules internes	1,05 (± 0,05)	0,84 (± 0,12)	< 0,001	0,93 (0,84–1)
Pédoncules cérébraux	1,07 (± 0,04)	0,93 (± 0,08)	< 0,001	0,93 (0,83–1)
Cervelet	1,17 (± 0,08)	1,21 (± 0,17)	0,111	NA ^e

^a ADC : coefficient apparent de diffusion, valeurs $\times 10^{-3}$ mm²/s (± écart-type).
^b Test de Mann-Whitney.
^c AUC : aire sous la courbe (intervalles de confiance à 95 %), la comparaison de ces AUC par un test z ne montre pas de différence significative ($p > 0,05$).
^d Régions avec les AUC les plus élevées.
^e NA : non applicable.

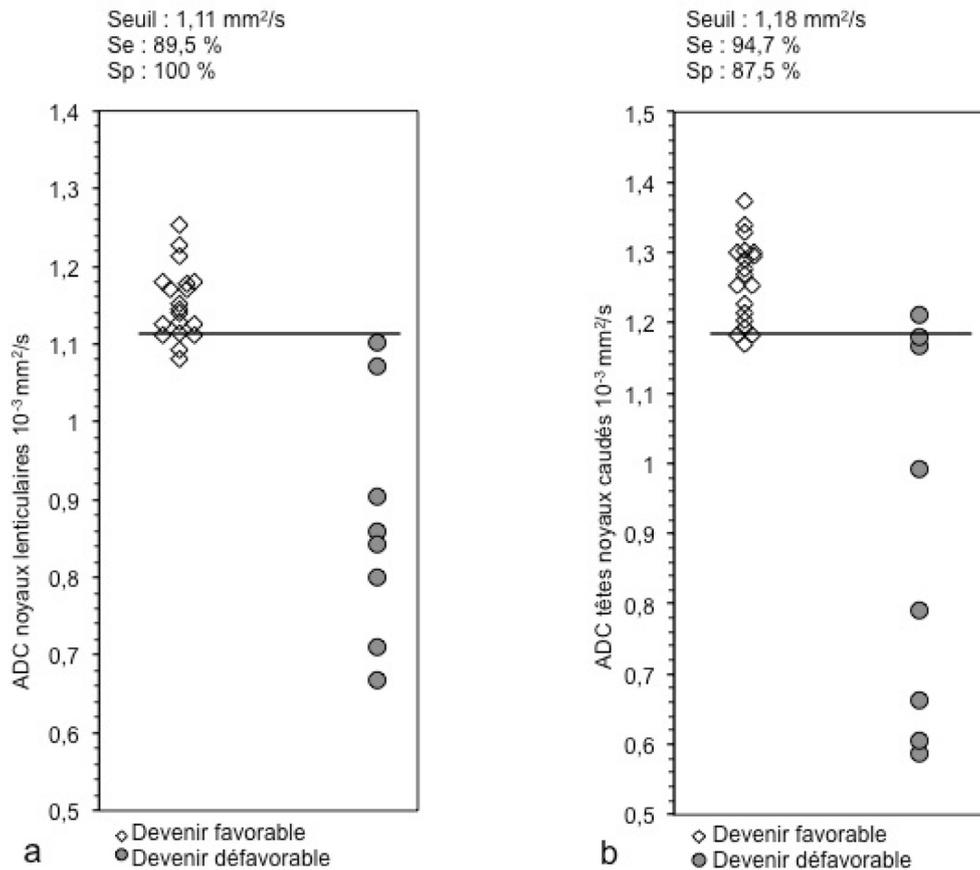


Fig. 5 Distribution des valeurs d'ADC des noyaux lenticulaires et des têtes des noyaux caudés des groupes de devenir favorable et défavorable. a : distribution des valeurs d'ADC des noyaux lenticulaires. La ligne horizontale correspond à la valeur seuil de $1,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ permettant de détecter les nouveau-nés au devenir défavorable avec une sensibilité de 89,5 % et une spécificité de 100 % (Se : Sensibilité, Sp : Spécificité) ; b : distribution des valeurs d'ADC des têtes des noyaux caudés. La ligne horizontale correspond à la valeur seuil de $1,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ permettant de détecter les nouveau-nés au devenir défavorable avec une sensibilité de 94,7 % et une spécificité de 87,5 % (Se : Sensibilité ; Sp : Spécificité)

évidence une prédictibilité supérieure des ADC des noyaux gris centraux par rapport aux séquences morphologiques.

La courte durée de suivi clinique a peut-être empêché de démasquer des troubles cognitifs peu sévères, qui seront peut-être mieux diagnostiqués au cours du suivi à long terme de notre cohorte. En effet, le langage et l'éveil psychomoteur sont variables selon les individus entre 9 et 15 mois, et il est prouvé que des troubles cognitifs peuvent survenir tardivement, à l'âge scolaire, même après une EHI modérée sans séquelles précoces [5]. De ce fait, nous n'avons pas évalué la prédictibilité de la diffusion pour la survenue spécifique de séquelles motrices ou cognitives.

Conclusion

Notre étude a donc confirmé l'efficacité de l'IRM pour la prédiction du devenir neurologique défavorable à moyen

terme après traitement d'une EHI néonatale par hypothermie, mais n'a pas montré de supériorité de la séquence de diffusion seule (sans calcul de l'ADC) sur les séquences morphologiques.

Nous n'avons pas non plus montré de supériorité significative de la mesure de l'ADC par rapport à l'analyse des séquences morphologiques pour la prédiction du devenir, mais nous avons tout de même montré une forte tendance à une meilleure prédictibilité de l'ADC des noyaux gris centraux. Cet outil de mesure objectif semble intéressant en routine, car moins subjectif que l'analyse visuelle des séquences morphologiques, avec des valeurs seuils permettant d'identifier les nouveau-nés à risque de séquelles graves.

Le suivi clinique à plus long terme de notre cohorte, ainsi que la réalisation d'autres études avec un plus grand nombre de patients, voire l'utilisation de nouvelles techniques de diffusion, seront nécessaires pour affiner ces résultats. Ces perspectives permettront peut-être de prédire des séquelles

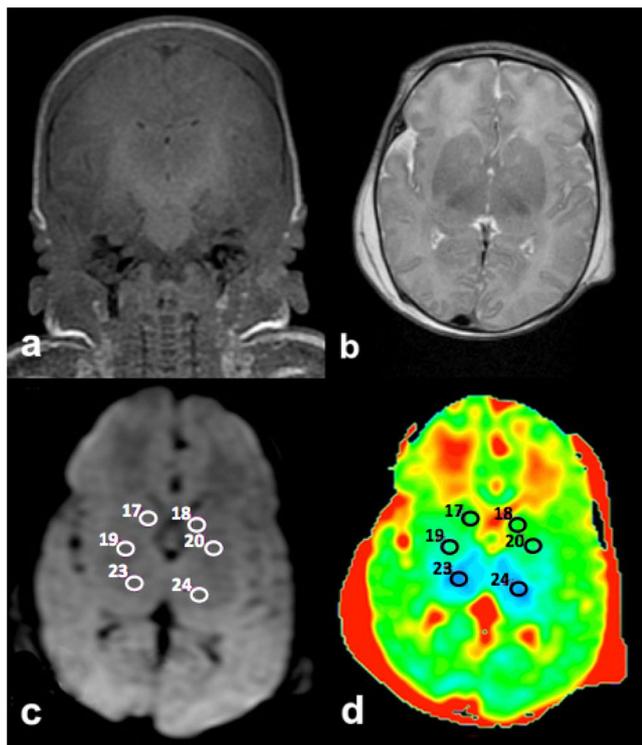


Fig. 6 Exemple d'IRM d'un patient au devenir défavorable, avec diminution de l'ADC des noyaux gris centraux, sans lésion retrouvée sur les séquences morphologiques et de diffusion. a : séquence coronale T1 : aspect normal du cortex et de la substance blanche ainsi que des noyaux gris centraux et des faisceaux pyramidaux ; b : séquence axiale T2 : aspect normal du cortex et de la substance blanche ainsi que des noyaux gris centraux ; c : séquence axiale de diffusion : pas d'hypersignal pathologique visible ; d : cartographie de coefficient apparent de diffusion (ADC) : diminution de l'ADC moyen des têtes des noyaux caudés ($1,16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 17 et 18), des noyaux lenticulaires ($1,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 19 et 20), et des thalamus ($0,88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 23 et 24)

modérées ou d'apparition tardive dans notre groupe de devenir favorable et ainsi d'améliorer la prise en charge des nouveau-nés à risque.

Liens d'intérêts : K. Gaillot, L. Maurin, P. Bertrand, N. Fakhri, E. Salibaet et D. Sirinelli déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Smith J, Wells L, Dodd K (2000) The continuing fall in incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *BJOG* 107:461–6
- Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, et al (2003) Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 361:736–42
- Saliba E, Debillon T (2010) Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy in fullterm newborns. *Arch Pediatr* 17:S67–S77
- Badawi N, Felix JF, Kurinczuk JJ, et al (2005) Cerebral palsy following term newborn encephalopathy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 47:293–8
- Van Kooij BJM, van Handel M, Nieuvelstein RAJ, et al (2010) Serial MRI and neurodevelopmental outcome in 9- to 10-year-old children with neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 157:221–7
- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al (2005) Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 365:663–70
- Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al (2010) Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 340:c363
- Shah PS, Ohlsson A, Perlman M (2007) Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 161:951–8
- Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, et al (2007) Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003311
- Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, et al (2010) Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 9:39–45
- Barkovich AJ, Miller SP, Bartha A, et al (2006) MR imaging, MR spectroscopy, and diffusion tensor imaging of sequential studies in neonates with encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 27:533–47
- Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, et al (1998) Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *Am J Neuroradiol* 19:143–9
- Boichot C, Walker PM, Durand C, et al (2006) Term neonate prognoses after perinatal asphyxia: contributions of MR imaging, MR spectroscopy, relaxation times, and apparent diffusion coefficients. *Radiology* 239:839–48
- Johnson AJ, Lee BC, Lin W (1999) Echoplanar diffusion-weighted imaging in neonates and infants with suspected hypoxic-ischemic injury: correlation with patient outcome. *Am J Roentgenol* 172:219–26
- Dağ Y, Firat AK, Karakaş HM, et al (2006) Clinical outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy evaluated with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Diagn Interv Radiol* 12:109–14
- Robertson RL, Ben-Sira L, Barnes PD, et al (1999) MR line-scan diffusion-weighted imaging of term neonates with perinatal brain ischemia. *Am J Neuroradiol* 20:1658–70
- Vermeulen RJ, van Schie PEM, Hendrikx L, et al (2008) Diffusion-weighted and conventional MR imaging in neonatal hypoxic ischemia: two-year follow-up study. *Radiology* 249:631–9
- Hunt RW, Neil JJ, Coleman LT, et al (2004) Apparent diffusion coefficient in the posterior limb of the internal capsule predicts outcome after perinatal asphyxia. *Pediatrics* 114:999–1003
- Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, et al (2012) Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 97:F398–F404
- Alderliesten T, de Vries LS, Benders MJNL, et al (2011) MR imaging and outcome of term neonates with perinatal asphyxia: value of diffusion-weighted MR imaging and 1H MR spectroscopy. *Radiology* 261:235–42
- Massaro AN, Kadom N, Chang T, et al (2010) Quantitative analysis of magnetic resonance images and neurological outcome in encephalopathic neonates treated with whole-body hypothermia. *J Perinatol* 30:596–603

22. Artzi M, Sira LB, Bassan H, et al (2011) Brain diffusivity in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy following whole body hypothermia: preliminary results. *J Child Neurol* 26:1230–6
23. Saliba E, Norbert K, Cantagrel S (2010) Neuroprotection par hypothermie de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme. *Réanimation* 19:655–64
24. Sarnat HB, Sarnat MS (1976) Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 33:696–705
25. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al (2009) Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 361:1349–58
26. Liauw L, van Wezel-Meijler G, Veen S, et al (2009) Do apparent diffusion coefficient measurements predict outcome in children with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy? *AJNR Am J Neuroradiol* 30:264–70
27. Bonin M, Robaey P, Vandaele S, et al (2000) Questionnaires sur les étapes du développement, évaluation de l'enfant par les parents, Deuxième édition. Paul H. Brookes Publishing Co, Baltimore, traduit de : Bricker D, Squires J, Mounts L, et al (1999) *Ages and Stages Questionnaires : a parent-completed child monitoring system*, Second Edition. Paul H. Brookes Publishing Co, Baltimore
28. Hüppi PS, Maier SE, Peled S, et al (1998) Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatr Res* 44:584–590
29. Righini A, Bianchini E, Parazzini C, et al (2003) Apparent diffusion coefficient determination in normal fetal brain: a prenatal MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:799–804
30. Mader I, Schöning M, Klose U, et al (2002) Neonatal cerebral infarction diagnosed by diffusion-weighted MRI: pseudonormalization occurs early. *Stroke* 33:1142–5