

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

**ETUDE DE LA DISCONTINUITÉ DE
L'ELECTROENCEPHALOGRAMME
DU NOUVEAU-NE PREMATURE**

THESE DE DOCTORAT

Ecole Doctorale : CHIMIE-BIOLOGIE

Discipline : Physiologie

Spécialité : Neurophysiologie

présentée et soutenue publiquement par

Sylvie NGUYEN THE TICH

Le 22 Novembre 2006, devant le jury ci-dessous

Président Monsieur POUPLARD François, Professeur des Universités, Angers

Rapporteurs Monsieur KHAZIPOV Rustem, Directeur de Recherche INSERM, Marseille

Monsieur DEBILLON Thierry, Professeur des Universités, Grenoble

Examineurs Monsieur BONNEAU Dominique, Professeur des Universités, Angers

Monsieur ROZE Jean-Christophe, Professeur des Universités, Nantes

Directeur de thèse : Mr PEREON Yann, Professeur des Universités, Nantes

Co-directeur Mr DONCARLI Christian, Professeur des Universités, Nantes

Table des abréviations

aEEG	amplitude intégrée du signal EEG
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
CP	cerebral palsy
ECG	électrocardiogramme
EMG	électromyogramme
ETF	échographie transfontanellaire
FFT	Fast Fourier Transformation
GABA	Gamma-AminoButyric Acid
HIV	hémorragie intraventriculaire
Hz	Hertz
IBI	interburst interval
IIB	intervalles inter bouffées
IMC	infirmité motrice cérébrale
IMOC	infirmité motrice d'origine cérébrale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LMPV	leucomalacie périventriculaire
LSB	lésions de la substance blanche
NMDA	N-methyl-D-aspartate
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PPSE	potentiels post synaptiques excitateurs
QI	quotient intellectuel
SA	Sommeil agité
SC	Sommeil calme
SEF	spectral edge frequency
VA	veille agitée
VC	veille calme

Introduction

Chaque année en France, environ 9000 enfants naissent prématurément, avant 8 mois de gestation. Les progrès de la réanimation néonatale ont permis d'améliorer la survie de ces enfants qui, pour la plupart, vont évoluer favorablement. Mais statistiquement, ils ont un risque de handicap neurosensoriel 2 à 5 fois supérieur à celui de la population générale. La question de leur devenir neurologique est capitale du fait du plus grand nombre d'enfants survivants, mais aussi de la prise en compte de séquelles dites « mineures » comme les difficultés d'apprentissage qui, malgré leur apparente bénignité, sont une réelle morbidité pour l'enfant et pour sa famille. Les lésions cérébrales à l'origine de ces handicaps neurosensoriels sont d'autant plus fréquentes que l'enfant est né plus prématurément, mais la durée de la gestation n'est pas le seul facteur en cause. Ces lésions sont le plus souvent asymptomatiques en période néonatale. Leurs conséquences n'apparaissent que progressivement au cours du développement. Pour prévenir ces lésions, ou pour en limiter l'étendue, il faudrait pouvoir les détecter dès leur survenue, ce qui n'est possible que par des examens complémentaires dont l'électroencéphalogramme (EEG) fait partie avec l'imagerie cérébrale.

L'EEG est un examen peu invasif et réalisable au lit de l'enfant. Son intérêt dans le diagnostic et le pronostic des atteintes cérébrales néonatales a été démontré dans de nombreuses études, initiées par l'école française de Port Royal à partir des années 1960. Pourtant l'utilisation de l'EEG dans les services de néonatalogie reste limitée car il est considéré comme un examen difficile à réaliser et à interpréter. L'activité EEG du nouveau-né prématuré est très différente de celle de l'enfant et de l'adulte car elle est physiologiquement discontinue. Cet aspect est très spécifique car dans toutes les autres situations cliniques un EEG discontinu signe une atteinte cérébrale sévère ou est secondaire à l'administration de drogues anesthésiques. L'importance de la discontinuité est un aspect capital dans l'analyse des EEG des nouveau-nés prématurés car cela permet de suivre la maturation et de détecter les atteintes cérébrales. Malgré l'intérêt de ce paramètre il y a peu de données quantitatives récentes.

L'objectif de ce travail est l'étude des caractéristiques quantitatives de la discontinuité de l'EEG chez des enfants prématurés. Pour pouvoir réaliser ces travaux sur une population suffisante en nombre, nous avons établi une collaboration avec des ingénieurs afin de développer un logiciel dédié à cette analyse.

1 Conséquences neurologiques de la prématurité



Avant propos

La prématurité est définie comme une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée, la durée de la gestation normale étant entre 38 et 41 semaines. Le degré de prématurité est évalué par l'**âge gestationnel** en nombre de semaines écoulées entre la date des dernières règles et la naissance. On distingue la moyenne prématurité entre 33 et 37 semaines, la grande prématurité entre 28 et 32 semaines 6 jours et la très grande prématurité avant 28 semaines. L'âge gestationnel est l'élément clé du pronostic mais le poids de naissance est un élément indépendant. A âge gestationnel égal les enfants ayant un retard de croissance intra-utérin ont un risque plus élevé de séquelles. Il arrive donc qu'une classification sur le poids de naissance soit proposée : enfants de moins de 1500 g (ce qui correspond environ à 32 semaines), moins de 1000 g (environ 28 semaines). Le pronostic vital est constamment engagé pour les enfants nés avant 28 semaines. Les limites actuelles de la prise en charge médicale se discutent pour les enfants nés avant 25 semaines d'aménorrhée (INSERM, 1997).

Pendant la période néonatale il est habituel d'évaluer l'âge de l'enfant en **âge post menstruel** qui correspond au délai écoulé entre la date des dernières règles et le moment de l'examen.

La naissance avant terme expose à des complications multiviscérales. La survenue de ces pathologies, brièvement exposées ci-dessous, n'est pas systématique et la période néonatale peut être très simple comme particulièrement difficile.

La détresse respiratoire a été longtemps au premier plan de la prise en charge du nouveau-né mais a été transformée par l'administration de surfactant exogène et par la réalisation de cures de corticoïdes chez la mère en cas de risque de naissance prématurée. L'immaturation pulmonaire (avant 35 semaines) se traduit par une absence ou une insuffisance de surfactant, lipoprotéine qui tapisse normalement la paroi des alvéoles pulmonaires pour en réduire la tension de surface et les empêcher de se collaber à l'expiration. Ce déficit se traduit par la constitution de membranes à la surface des alvéoles : la maladie des membranes hyalines. Une assistance respiratoire est alors nécessaire mais peut avoir pour conséquence d'abîmer le tissu pulmonaire entraînant une dysplasie broncho-pulmonaire (définie par la persistance d'une oxygène-dépendance à l'âge du terme). L'utilisation du surfactant exogène ainsi que l'accélération de la maturation pulmonaire grâce à la corticothérapie ont permis de diminuer la morbidité et la mortalité des détresses respiratoires du prématuré.

L'immaturation digestive peut obliger à recourir à une nutrition parentérale prolongée et expose à des complications intestinales de type entérocolite ulcéro-nécrosante et surtout à une insuffisance de croissance post natale. Ce retard de croissance est d'autant plus sévère qu'il s'ajoute à un retard de croissance intra utérin.

La naissance correspond à une transformation hémodynamique. La circulation fœtale est différente puisque les échanges gazeux ne se font pas au niveau des poumons et le sang du ventricule droit passe directement dans l'aorte par le canal artériel. A la naissance les poumons deviennent fonctionnels et le canal artériel se ferme spontanément dans les heures ou les jours qui suivent. Sa persistance est fréquente chez le nouveau-né prématuré et va contribuer à la détresse respiratoire. Une fermeture médicale ou chirurgicale devient parfois nécessaire. Des troubles métaboliques sont fréquents : hyponatrémie, hypoglycémie et hypocalcémie principalement.

L'immaturation du système immunitaire expose à des infections materno-fœtales et nosocomiales. L'infection materno-fœtale est aussi une cause d'accouchement prématuré. Ces infections causent un syndrome inflammatoire et peuvent entraîner des défaillances hémodynamiques graves. Elles nécessitent l'utilisation fréquente et répétée d'antibiotiques.

A la différence des situations cliniques citées ci-dessus, les atteintes neurologiques des prématurés entraînent peu de signes cliniques. Des apnées (lorsqu'elles ne sont pas dues à d'autres causes, respiratoires en particulier) et des crises convulsives (souvent peu symptomatiques) peuvent survenir. Pourtant le troisième trimestre de gestation correspond à une période de construction fonctionnelle du cerveau qui peut être perturbée du fait de la

naissance avant terme. Certaines lésions seront détectées en période néonatale mais d'autres ne le seront que plus tardivement devant l'apparition d'un handicap.

Par souci de simplification¹ l'âge des enfants est mentionné en semaines et en jours que ce soit pour l'âge gestationnel ou pour l'âge post- menstruel.

¹ Afin d'éviter une confusion entre l'abréviation SA pour Semaines d'Aménorrhée et SA pour Sommeil Agité

1.1 Le développement normal du cerveau

1.1.1 Phase de construction anatomique.....

1.1.2 Phase de construction fonctionnelle.....

Le développement du système nerveux comporte deux phases. La première moitié de la grossesse correspond à la construction anatomique avec une intense activité proliférative. La deuxième moitié est celle de la construction fonctionnelle avec la maturation des cellules précédemment produites (Gelot, 2003)²

1.1.1 Phase de construction anatomique

Morphogenèse cérébrale

Le tissu nerveux commence à apparaître à partir de la 3^{ème} semaine de gestation. A cette date l'embryon est au stade de 2 feuillets : l'ectoblaste et l'entoblaste. Les cellules de l'épiblaste vont migrer vers le centre du disque puis s'invaginer le long d'une ligne sagittale formant la ligne primitive dont l'extrémité est appelée nœud de Hensen.

Ensuite ces cellules se glissent entre les deux feuillets existants pour en former un troisième, le mésoblaste. Les cellules de l'épiblaste qui s'invaginent au niveau du nœud de Hensen migrent vers la partie rostrale en formant une structure mésoblastique médiane le canal chordal, future notochorde. Son développement rostral s'arrête au niveau de la plaque préchordale, zone d'accolement entre l'épiblaste et l'entoblaste.

Les cellules épiblastiques restées en surface vont constituer l'ectoblaste précurseur du tissu épithélial et nerveux. Les cellules situées au dessus de la notochorde vont se différencier en tissu nerveux sous l'effet des protéines sécrétées par la plaque préchordale, la notochorde et le nœud de Hensen. Ces cellules constituent la plaque neurale dont les berges vont se soulever pendant la 4^{ème} semaine de gestation pour former une gouttière neurale et ensuite fusionner dorsalement pour former le tube neural (Figure 1).

Lors de la fermeture du tube neural les crêtes neurales (formations parasagittales) s'individualisent. Elles ont la capacité de migrer au sein du tissu mésenchymateux (ex mésoblaste).

² Remerciements à Antoinette Gelot pour son aide précieuse

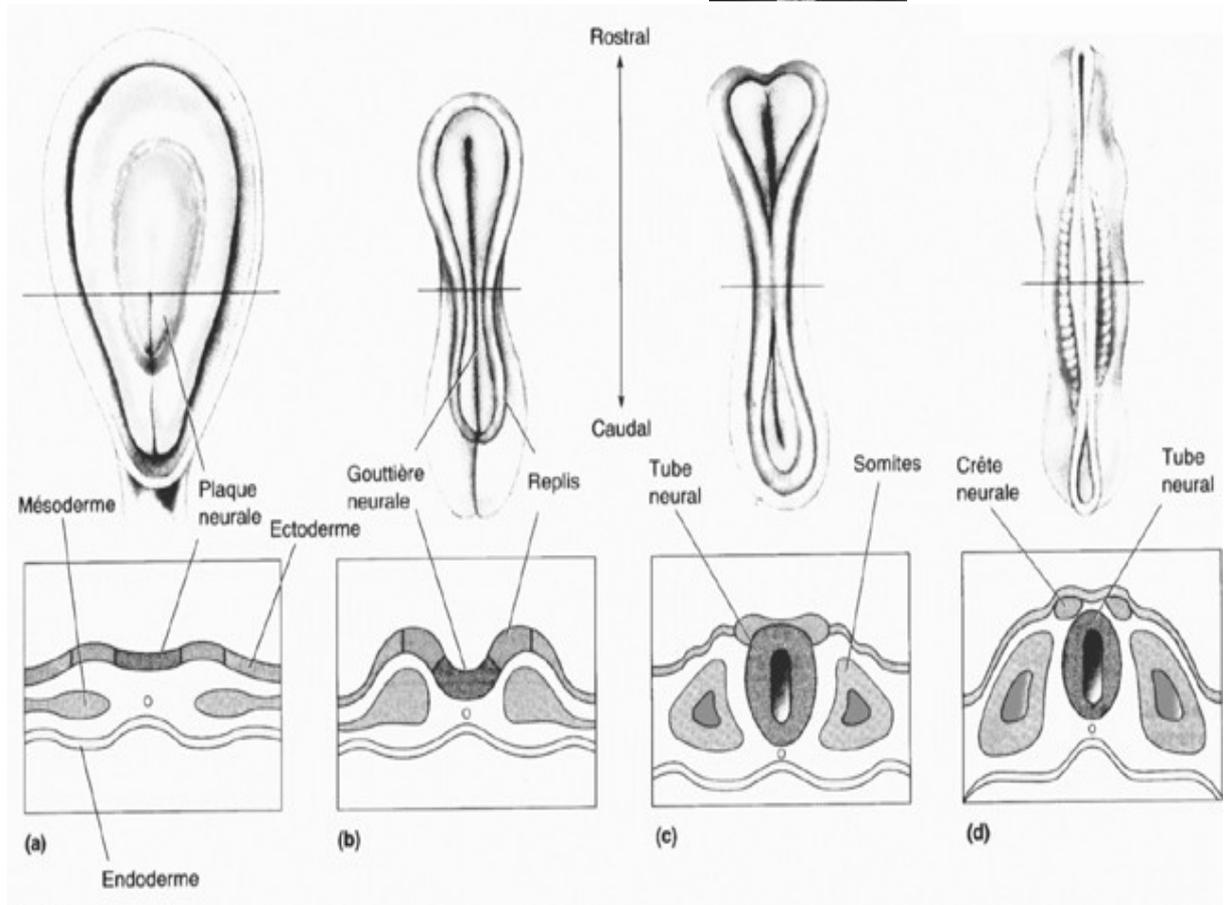
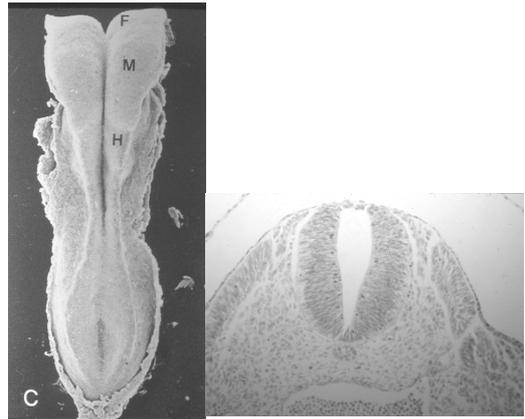


Figure 1 : Fermeture du tube neural

L'apparition de la ligne médiane donne le point de départ des événements dits blastogénétiques : fusion sur la ligne médiane, latéralisation (distance des organes par rapport à la ligne médiane), asymétrie (position droite ou gauche des organes impairs), segmentation le long de la ligne médiane, septation (création des cavités), rotation des anses digestives, décussation (franchissement de la ligne médiane). Dans le système nerveux central ces différents événements correspondent à la fermeture du tube neural (fusion), l'émergence de deux vésicules télencéphaliques (latéralisation), l'apparition des métamères médullaires et des rhombomères (segmentation), l'apparition des commissures cérébrales (décussation). Le tube neural va se segmenter d'abord en 3 puis en 5 cavités avec l'apparition des hémisphères cérébraux vers la 10^{ème} semaine (Figure 2).

L'induction de tissu nerveux s'accompagne de l'apparition de polarisations au sein du tube neural. Il existe une polarité caudo-rostrale sous l'influence de l'acide rétinoïque sécrété par le nœud de Hensen. La partie caudale se transforme en moelle et rhombencéphale. L'acide rétinoïque favorise la sortie des cellules de la zone ventriculaires du cycle mitotique. Les structures nerveuses les plus caudales seront donc matures plus rapidement (moelle et tronc cérébral). Les crêtes neuronales acquièrent une identité variable selon leur position le long du tube neural (les crêtes neurales prosencéphaliques participeront à la formation du

baso frontal, les crêtes neurales médullaires à celle des ganglions centraux. Dans les structures dorsales le même gradient existe : les noyaux

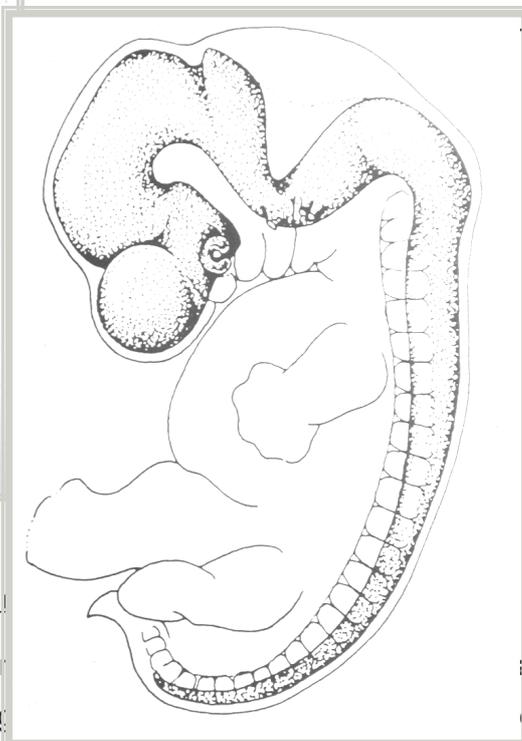


5^{ème} semaine, stade 3 vésicules

Histogénèse

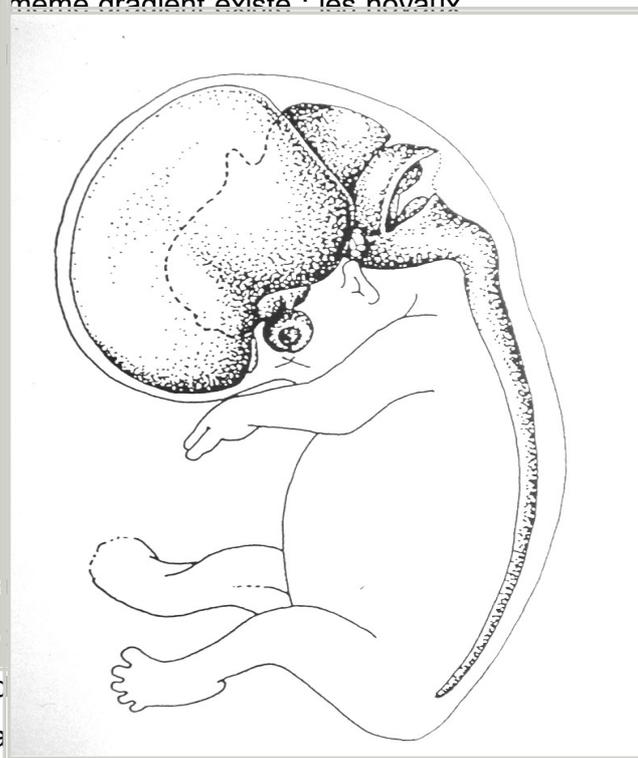
C'est l'ensemble des cellules morphologiques

(Figure 3). La neurogénèse est la phase de production et de migration des neurones post mitotiques se déplaçant de la



6^{ème} semaine, stade 5 vésicules, cervelet primordial

Le développement normal du cerveau



10^{ème} semaine, hémisphères cérébraux, fermeture du tube

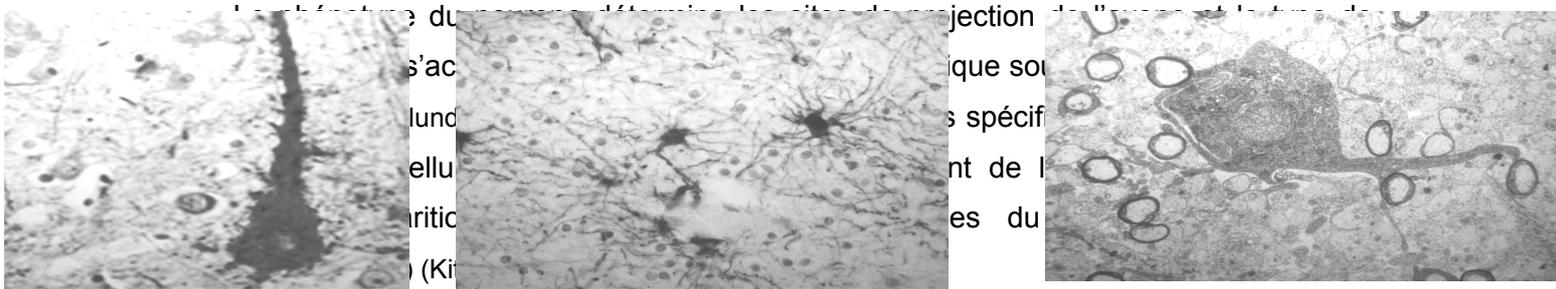
Figure 2 : Vésiculation

vers la surface du cortex à travers la zone intermédiaire, future substance blanche. Enfin la synaptogénèse pendant le troisième trimestre crée les contacts entre les neurones et conditionne les derniers événements : la gyration cérébrale et la myélinisation.

La neurogénèse

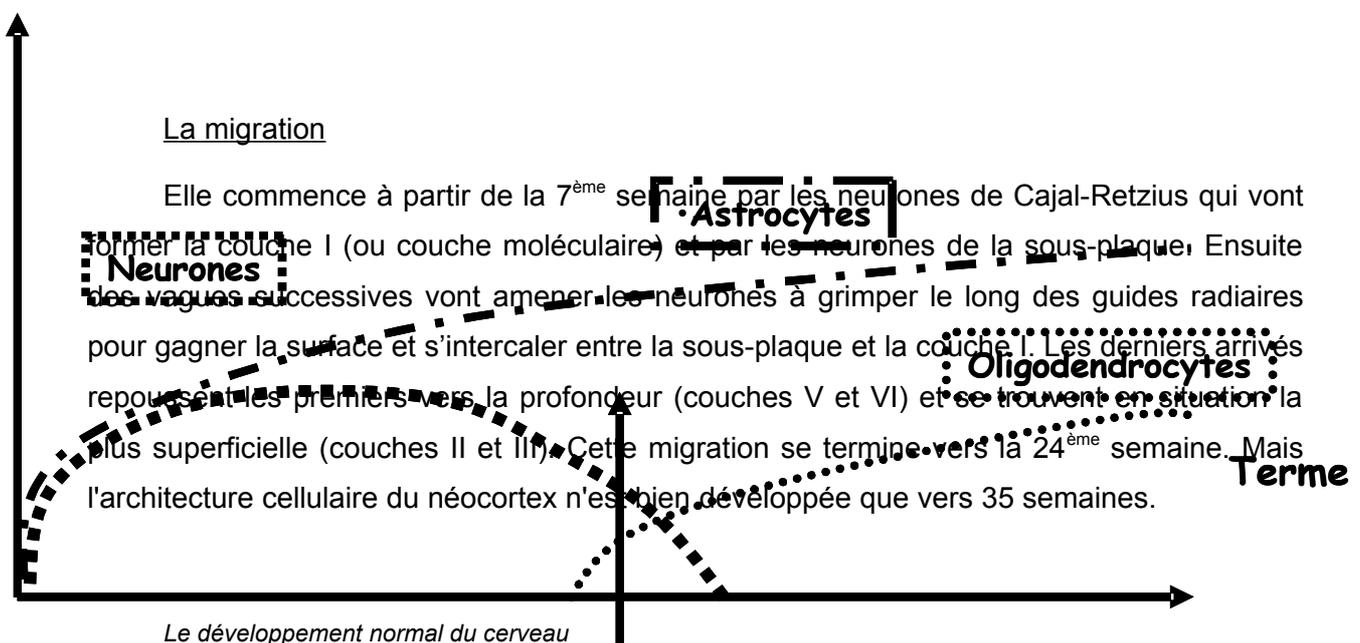
Les neurones et les cellules gliales dérivent de cellules souches à haut potentiel mitotique qui produisent des cellules filles identiques à elles mêmes. Après un nombre prédéterminé de mitoses, elles donnent des cellules « précurseur ». Les cellules souches expriment des protoneurogènes, dont l'expression permet aux cellules ectodermiques de devenir des cellules de la plaque neurale. Sous l'influence des facteurs de l'induction neuronale, ces cellules sont d'emblée imprégnées d'informations relatives à la polarisation du futur tube neural. En fonction de leur localisation rostrale ou caudale, les protoneurogènes, tout en ayant la même fonction, seront différents.

La cellule précurseur a également un haut pouvoir mitotique. La mitose produit une cellule souche et une cellule précurseur. Après un nombre déterminé de mitoses elles cessent de se diviser et deviennent des cellules post mitotiques, prêtes à entreprendre la migration neuronale. Il existe deux types de cellules précurseurs : neuronales (qui produiront seulement des neurones) et neuro-gliales (qui produiront des neurones et la glie radiaire).



La migration

Elle commence à partir de la 7^{ème} semaine par les neurones de Cajal-Retzius qui vont former la couche I (ou couche moléculaire) et par les neurones de la sous-plaque. Ensuite des vagues successives vont amener les neurones à grimper le long des guides radiaires pour gagner la surface et s'intercaler entre la sous-plaque et la couche I. Les derniers arrivés repoussent les premiers vers la profondeur (couches V et VI) et se trouvent en situation la plus superficielle (couches II et III). Cette migration se termine vers la 24^{ème} semaine. Mais l'architecture cellulaire du néocortex n'est bien développée que vers 35 semaines.



Le développement normal du cerveau

Figure 3 : Déroulement de l'histogène
22 SA

A côté de cette migration radiaire il existe une migration tangentielle qui concerne des neurones générés en dehors de la zone ventriculaire dans les aires de neurogénèse rostrales récemment décrites (Meyer, 1999). Il s'agit de la zone ventriculaire du bulbe olfactif puis de la zone ventriculaire située en avant de la tête du noyau caudé, l'éminence ganglionnaire (futur striatum). Les neurones produits vont constituer la couche sous piaie à la surface cérébrale à partir de la 11^{ème} semaine et s'étendre à la surface de l'ensemble du cerveau par un mouvement de migration ventro-dorsale. Cette migration met en place entre autres, toute la population d'interneurones GABAergiques du cortex et des neurones de la couche I (Zecevic 2001). Ces neurones GABAergiques accomplissent ensuite une autre migration qui les fait « plonger » de leur position corticale vers la zone ventriculaire avant de regagner le plateau cortical par migration radiaire. On considère que cette sortie transitoire du plateau cortical est nécessaire à l'acquisition d'informations sur le positionnement intra cortical futur de ces interneurones.

Le développement des axones

Dès le début de la phase de migration les neurones émettent leur axone qui va se diriger vers sa cible, le site de projection étant l'un de premiers paramètres de différenciation phénotypique. Les faisceaux corticospinaux formés d'axones émis par les neurones de la couche V progressent de façon rostro-caudale au travers des noyaux gris centraux, puis dans le rhombencéphale, puis en avant des olives bulbaires, dès la 8^{ème} semaine. Les axones thalamo-corticaux vont contacter les neurones de la sous-plaque vers la 8^{ème} semaine. Les axones calleux émis par les neurones de la couche III se dirigent vers la ligne médiane à partir de la 12^{ème} semaine. Le pic d'extension des axones se situe 24 et 37 semaine (Haynes, 2005). Le développement des axones est suivi d'une phase de régression visant à éliminer les prolongements surnuméraires.

Le développement de la sous-plaque

La sous-plaque est une couche temporaire cruciale pour la formation du cortex. Elle contient des neurones "pionniers" qui sont les premiers formés et qui vont être les premiers à devenir matures dans le cortex et à émettre des axones (Del Rio, 2000).

La sous-plaque est plus importante dans les espèces avec une gyration marquée. Chez l'homme la sous-plaque se forme vers 15 semaines et disparaît vers 6 mois post terme. Son épaisseur est maximale entre 22 et 34 semaines. Cette épaisseur est 4 fois celle de la plaque corticale, alors que chez le rat l'épaisseur de la sous-plaque n'est que la moitié de celle de la plaque corticale.

Les neurones de la sous-plaque envoient des axones dans de multiples régions, vers le cortex sus-jacent, dans le thalamus mais aussi dans l'hémisphère controlatéral. La sous-plaque fournit des axones pour le corps calleux entre 25 et 32 semaines. Les neurones de la sous-plaque reçoivent des afférences à destinée corticale qui vont réaliser avec eux des connections temporaires. Ces relais d'attente sont essentiels pour l'organisation future de la plaque corticale. Ainsi l'ablation de la sous-plaque bloque le développement des colonnes de dominance oculaire dans le cortex visuel (Ghosh, 1992).

Les neurones de la sous plaque ont une activité GABA et glutamate et sont impliqués très tôt dans des circuits fonctionnels à l'intérieur de la sous-plaque, avec le cortex et le thalamus. Environ la moitié des neurones de la sous-plaque ayant des connexions corticales sont glutamatergiques et ces neurones sont les premiers à envoyer des informations à la plaque corticale.

Le mode de disparition des neurones de la sous-plaque reste controversé. Leur nombre décroît brutalement dans la période post natale, ils perdent leurs caractéristiques de neurotransmission.

La gliogénèse

La gliogénèse qui va aboutir à la formation des astrocytes, des oligodendrocytes et de la microglie, suit la neurogénèse mais se poursuit beaucoup plus longtemps. Des précurseurs de oligodendrocytes persistent chez l'adulte.

La glie radiaire est la première à se développer suivie des précurseurs des oligodendrocytes puis des oligodendrocytes et des astrocytes.

La maturation des oligodendrocytes suit un schéma précis pour qu'un nombre adéquat d'oligodendrocytes soit présent pour myéliniser les axones (Lee, 2000). Les précurseurs des oligodendrocytes sont générés dans l'éminence ganglionnaire par les cellules pluripotentes. Ils migrent vers la zone sub-ventriculaire, prolifèrent pour donner des formes tardives des

pro-oligodendrocytes O4+ qui vont se différencier ensuite en oligodendrocytes O1+ matures capables de fabriquer de la myéline. Ils se dispersent dans la zone intermédiaire et la sous-plaque pendant le troisième trimestre. La myélinisation commence à 33 semaines. Dans la deuxième partie de la grossesse on trouve surtout des formes tardives des pro-oligodendrocytes. C'est la forme la plus vulnérable aux processus d'hypoxie-ischémie cérébrale et au stress oxydatif (Back, 2001).

Les astrocytes semblent avoir une double origine. A la fin de la migration des neurones les fibres gliales radiaires se transforment en précurseurs d'astrocytes qui peuplent les couches neuronales profondes et la substance blanche. Cette transformation commence vers 21 semaines et est maximale vers 26 semaines. D'autres astrocytes sont générés dans la zone germinative après la fin de la neurogénèse et gagnent les couches corticales. Cette prolifération astrocytaire survient entre 24 et 32 semaines avec un pic de prolifération vers 26 semaines. Le nombre des astrocytes est proportionnel au nombre de neurones. Ils sont renouvelés tout au long de la vie et vont proliférer en réponse à un traumatisme ou une hypoxie.

1.1.2 Phase de construction fonctionnelle

A 25 semaines la mise en place du plateau cortical est terminée, les axones des premiers neurones arrivés au cortex sont proches de leur cible ou à destination.

La synaptogénèse

Elle débute vers la 23^{ème} semaine et se poursuit en postnatal. La phase de construction des circuits qui se fait en deux étapes : reconnaissance de la cible et apparition de l'activité synaptique puis le remodelage des contacts initiaux par l'activité synaptique. Le remodelage des circuits va aboutir à une sélection des synapses actives avec disparition de certains axones et développement de l'arbre dendritique du neurone cible sur lequel les synapses sont maintenues. Ce phénomène a une expression macroscopique qui est la diminution de la surface de section du corps calleux, mais il existe aussi dans les autres faisceaux. Chez les rongeurs ce phénomène aboutit à l'élimination des axones n'ayant pas projeté dans la bonne région. Chez les primates, les axones projettent toujours dans la bonne région et dans la bonne sous couche mais en excès. Seuls les axones qui auront établi un contact synaptique efficace vont persister. L'inhibition de l'activité synaptique aboutit à une inhibition de ce phénomène (la section du corps calleux reste constante). Le développement des arbres dendritiques des neurones ayant une activité synaptique se traduit par une différenciation histologique. Au niveau du cortex cérébral les deux types de neurones intra corticaux (pyramidaux et granulaires) apparaissent tandis qu'émergent les différentes couches (couche II et IV avec des neurones granulaires, couche III et V avec des neurones pyramidaux). Les couches les plus profondes (V et VI) sont discernables entre 25 et 30 semaines, les plus superficielles (III et II) après 30 semaines.

La morphogénèse

La synaptogénèse aboutit à une augmentation de volume de l'encéphale et à l'apparition des sillons : la gyration (Figure 4). Celle-ci se déroule selon un schéma précis (Garel, 2003). Avant 25 semaines sont visibles la scissure inter hémisphérique, le sillon olfactif, la scissure sylvienne, le sillon pariéto-occipital et la scissure calcarine. A 25 semaines apparaissent le sillon central et la scissure temporale supérieure. Entre 25 et 30 semaines apparaissent les sillons précentral, frontal supérieur, postcentral, intraparietal, temporal inférieur, occipito-temporal. Après 33 semaines apparaissent les sillons secondaires, après 36 semaines les sillons tertiaires. La plus grande richesse en synapses des couches superficielles associatives III et IV entraînerait une expansion plus importante de leur volume que celle des couches profondes et à l'apparition de gyri à la surface cérébrale.

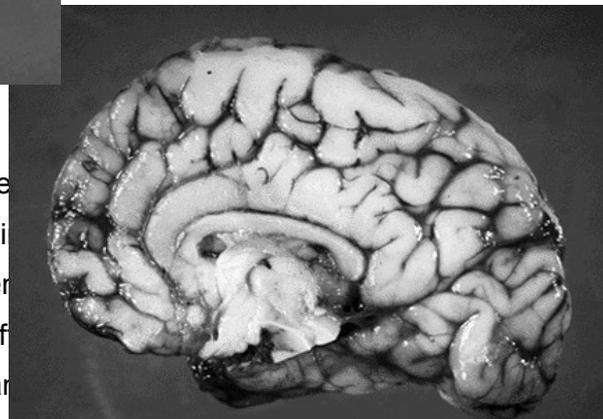
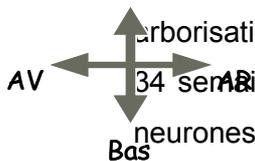
des afférences corticales

...ant des monoamines (dopamine, noradrénaline, sérotonine, ... la sous-plaque pendant la ... es et noradrénergiques ont ... 7), au moment où le GABA ... la gestation et diminuent ... ergiques apparaissent entre ... pic d'expression entre 22 et ... mportant dans la régulation

16 semaines de gestation
la 5^{ème} et la 12^{ème} sem
26 semaines (Verney, 2
de la différenciation de
peu plus tard. On les
dans la plaque corticale ap

26 semaines de gestation

Les afférents corticaux forment d'abord des synapse
matures des couches profondes, puis, entre 27 et 32 semai
superficielles. Les neurones de la couche III développer
arborisations complexes, peut-être sous l'influence de ces af
34 semaines la granularité de la couche IV diminue, reflétar
neurones de la sous-plaque sur le remodelage des synapses cor



à terme

Figure 4 : Développement de la gyration

Le développement des neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs apparaissent très tôt au cours du développement cérébral, avant la différenciation des neurones. Ils ont un rôle morphogénétique et trophique. Ils ont ensuite une action essentielle dans la formation et le fonctionnement des réseaux neuronaux (Lujan, 2005).

Pendant la fin de la gestation la transmission glutamatergique est lente et faible car il existe une forme immature du récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Le glutamate, neurotransmetteur excitateur, agit par l'intermédiaire des récepteurs NMDA. Bien que le pic d'expression de ces récepteurs soit entre 1 et 3 ans chez l'homme (Herlenius, 2004), ils sont présents dans le cortex en développement. Ils peuvent être impliqués dans les mécanismes d'excito-toxicité.

Les neurones GABAergiques constituent les principaux interneurons inhibiteurs dans le système nerveux adulte. Ils ne constituent que 20 à 25 % des neurones dans le cortex cérébral immature. Leur petit nombre est compensé par leur rôle majeur dans le développement (Ben Ari, 1997; Owens, 2002).

Les neurones corticaux excitateurs sont relativement épargnés par les lésions neurologiques de la prématurité car ils ont terminé leur migration vers le milieu de la gestation. Plusieurs éléments suggèrent que les neurones GABAergiques seraient particulièrement vulnérables aux agressions périnatales en cas de naissance prématurée. Certains migrent encore pendant le troisième trimestre pour gagner les couches II et III (Lopez Bendo, 2004). Il y a un pic d'expression du GABA dans le cerveau fœtal entre 24 et 26 semaines, qui diminue ensuite jusqu'à 35 semaines (Das, 1996).

Sur le plan électrophysiologique, l'activité des neurones GABAergiques a pu être identifiée chez l'animal dans des cellules en culture puis in vivo. Il s'agit de potentiels dépolarisants géants, dont la durée est de 300 ms et qui sont récurrents avec une fréquence de 0.1 Hertz (Hz). Dans l'hippocampe de rongeur, ces potentiels constituent la majeure partie de l'activité dans les deux premières semaines de vie postnatale. Ils représentent une activité synchrone propre aux réseaux en développement qui est retrouvée dans diverses structures cérébrales. Cette activité est présente tant que le GABA a un rôle excitateur et non inhibiteur comme dans le cerveau adulte. Dans le cerveau immature l'ouverture des récepteurs ionotropiques GABA_A dépolarise les cellules car la concentration intracellulaire en chlore est élevée. Le co-transporteur Na⁺K⁺2Cl⁻ (NKCC1) prédomine dans les cellules immatures. C'est la maturation du co-transporteur K⁺Cl⁻ (KCC2) qui va faire diminuer la concentration des ions Cl⁻ de la cellule. L'expression de KCC2 augmente dans la deuxième moitié de la gestation sous l'effet du GABA lui-même (Ben-Ari, 2004). Les synapses glutamatergiques participent également à la génération de ces potentiels lents.

1.2 Conséquences de la naissance avant terme sur le développement cérébral

- [1.2.1 Mécanismes physiopathologiques.....](#)
- [1.2.2 Imagerie cérébrale.....](#)
- [1.2.3 Handicaps d'origine périnatale.....](#)

1.2.1 Mécanismes physiopathologiques

Une naissance prématurée expose à un risque de lésions neurologiques (pour revue voir Robinson, 2005). Les lésions touchent en priorité la substance blanche et se classent en

- leucomalacies cavitaires correspondant à une nécrose focale de toutes les populations cellulaires aboutissant à la formation d'un kyste
- leucomalacies non cavitaires correspondant à un aspect de gliose diffuse
- hémorragies intra-parenchymateuses habituellement secondaires à une hémorragie intraventriculaire
- dilatations ventriculaires isolées qui traduisent une atrophie non spécifique de la substance blanche

Les lésions hémorragiques sont favorisées par la vascularisation importante de la zone germinative au début du troisième trimestre. Elles sont donc plus fréquentes chez les très grands prématurés avec un risque maximal avant 30 semaines. Les mécanismes conduisant à des hémorragies intraparenchymateuses sont moins bien connus.

Les lésions de la substance blanche (LSB) sont les plus étudiées car elles ont un retentissement clinique majeur. Elles sont visibles en période néonatale par imagerie cérébrale. Il n'y a apparemment pas d'atteinte corticale en imagerie conventionnelle. Mais des mesures spécifiques montrent que le volume cortical est diminué chez les prématurés avec LSB comparés à des prématurés sans lésion sous corticale (Inder, 1999). Des études anatomiques ont confirmé qu'il y avait des hypertrophies et des atrophies des neurones chez les enfants avec LSB et moins de connections transcallosales avec une prédominance de circuits courts locaux entre les neurones (Marin-Padilla, 1999). Le développement des dendrites semble aussi retardé ou arrêté (Takashima, 1982). Les lésions ne sont donc pas limitées à la substance blanche et peuvent toucher aussi les structures corticales. De plus le suivi clinique montre qu'un certain nombre d'enfants dont l'imagerie est normale vont avoir des séquelles neurologiques (Laptook, 2005). Certaines lésions cérébrales restent donc inapparentes.

Plusieurs phénomènes peuvent expliquer la survenue de ces lésions : l'hypoxo-ischémie due aux variations hémodynamiques, les atteintes inflammatoires dues aux infections materno-fœtales ou post natales, des mécanismes d'excito-toxicité ou d'apoptose excessive. Les cibles de ces agressions sont les cellules en cours de croissance ou d'organisation fonctionnelle de la deuxième moitié de la gestation. Les cellules gliales et les axones en développement sont particulièrement exposés comme en témoignent les anomalies visibles dans les régions sous corticales. Les oligodendrocytes prémyélinisants sont les cellules prédominantes dans la substance blanche entre 24 et 32 semaines et sont

très sensibles au stress oxydatif, aux phénomènes inflammatoires et hypoxo-ischémiques (Volpe, 2001). Mais les neurones de la sous-plaque et les neurones GABAergiques qui migrent tangentiellement vers le cortex sont également des cibles potentielles (Kostovic, 2006). Les neurones de la sous plaque expriment des récepteurs NMDA et sont sensibles à une agression excitotoxique (Volpe, 1996; Mc Quillen, 2004).

Les atteintes hypoxo-ischémiques

Elles ont longtemps été considérées comme le facteur étiologique principal. La substance blanche est plus sensible à l'ischémie à cause de son anatomie. Dans la zone germinale et la plaque corticale, il y a une augmentation progressive du pourcentage de zones irriguées et du nombre de vaisseau à partir de 16 semaines. Dans la substance blanche l'augmentation de la densité de vaisseaux ne commence qu'à 32 semaines (Ballabh, 2004). Ces zones mal irriguées (Borch, 1998) sont plus sensibles à des variations modérées du débit cérébral, physiologiquement abaissé chez le nouveau-né et dont la régulation est immature (Pryds et Edwards, 1996). Des variations modérées de la pression artérielle peuvent entraîner des variations significatives du débit sanguin cérébral. De plus le tonus artériolaire, principal régulateur des résistances vasculaires cérébrales, peut être modifié par certains produits utilisés en clinique.

Les atteintes inflammatoires médiées par les cytokines et les oxydants

Les médiateurs de l'inflammation semblent jouer un rôle prédominant dans la genèse des LSB. Les cytokines ont des actions diverses, certaines sont pro-inflammatoires, d'autres anti-inflammatoires. Elles jouent un rôle complexe dans la croissance et la différenciation neuronale. La réaction inflammatoire suscitée par l'infection entraîne une sécrétion élevée de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α ou l'IL6. Les données épidémiologiques confirment un lien entre des marqueurs inflammatoires élevés et la survenue de LSB. Les données expérimentales confirment le lien entre infection materno-foetale et lésions cérébrales (Debillon, 2003a).

L'excitotoxicité : une voie finale commune ?

La défaillance énergétique due à une hypoxie-ischémie induit une élévation de la concentration extracellulaire en glutamate qui active les récepteurs AMPA (α -Amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate) et entraîne un influx massif de sodium dans la cellule, et les récepteurs NMDA provoquant l'entrée de calcium. L'œdème cellulaire secondaire à l'entrée de sodium conduit à une mort neuronale. L'excès de calcium déclenche la cascade excito-toxique : synthèse de radicaux libres dérivés de l'oxygène et l'oxyde d'azote, activation de protéase et de lipases, fragmentation de l'ADN, aboutissant à une mort

cellulaire retardée. Les radicaux libres ont des effets toxiques sur la cellule qui les a produits mais ils peuvent aussi être libérés au niveau extracellulaire et propager les lésions notamment en inhibant les transporteurs du glutamate qui auraient pu éliminer l'excès de glutamate dans la fente synaptique (récepteurs portés par les astrocytes).

L'excès d'apoptose

L'apoptose ou mort cellulaire programmée est un phénomène physiologique mais peut survenir en excès dans certaines situations. La déprivation en facteurs de survie des neurones peut intervenir. A la différence d'une mort par nécrose, la mort par apoptose est retardée de 12 à 48 h après l'agression. Cet intervalle libre est donc une cible potentielle pour la neuroprotection.

Les facteurs précédemment cités se surajoutent et semblent synergiques dans la survenue des lésions. Ainsi la combinaison d'une agression hypoxo-ischémique et d'une infection va produire une perte du volume cortical et une atteinte cognitive que ces phénomènes ne produisent pas séparément. Il est possible que certaines atteintes modérées passent inaperçues cliniquement ou semblent peu graves mais aient des conséquences sévères si elles se combinent avec une autre agression. Leurs conséquences ne seront pas toujours détectables en période néonatale et apparaîtront au cours du développement.

1.2.2 Imagerie cérébrale

Les lésions cérébrales de la prématurité n'entraînent que rarement des manifestations cliniques en période néonatale. L'observation spécialisée et l'examen clinique peuvent dépister des comportements neurologiques anormaux qui n'ont pas de spécificité par rapport à l'agression cérébrale en cours. L'observation des mouvements spontanés généraux permet de déceler une motricité qualitativement anormale bien corrélée avec la survenue d'un trouble moteur et même de troubles cognitifs (Hadders-Algra, 1999a,b). Mais il faut attendre l'âge du terme pour obtenir une valeur pronostique satisfaisante. Une formation spécifique et un enregistrement vidéo de plusieurs minutes sont nécessaires à cet examen.

Le diagnostic en période néonatale repose donc sur des examens complémentaires incluant l'EEG, l'échographie transfontanellaire (ETF) et l'IRM. La pratique de potentiels évoqués somesthésiques est intéressante mais de réalisation difficile en routine (Pike, 2000 ; Pierrat, 1997). L'ETF est l'examen standard de diagnostic des atteintes cérébrales en période néonatale. Il se pratique au lit de l'enfant et peut être répété aussi souvent que nécessaire. L'examen morphologique peut être complété par un examen doppler de la circulation cérébrale. Les ETF sont généralement réalisées par les médecins de néonatalogie eux-mêmes et permettent de distinguer :

Les lésions hémorragiques, classées en fonction de leur localisation et de leur étendue en grade de gravité croissante

- Grade I : hémorragie de la zone germinative périventriculaire
- Grade II : hémorragie de la zone germinative avec hémorragie intraventriculaire (HIV) remplissant moins de 50 % de la cavité ventriculaire
- Grade III : HIV abondante distendant le ventricule en phase aiguë et le remplissant à plus de 50 %
- Grade IV : HIV avec atteinte intra parenchymateuse due à un infarctus veineux ou artériel

Les lésions de la substance blanche (LSB) périventriculaire, qui peuvent également être classées en

- Grade I : zones hyperéchogènes périventriculaires (échodensité supérieure à celle des plexus choroïdes) persistant sur plusieurs ETF pendant plus de 7 jours
- Grade II : zones hyperéchogènes périventriculaires avec microkystes de moins de 10 mm localisés : leucomalacie périventriculaire (LMPV)
- Grade III : zones hyperéchogènes périventriculaires avec kystes s'étendant à plusieurs lobes

Les infarctus parenchymateux

Hyperéchogénicité focalisée avec ou sans évolution kystique dans une région artérielle

La dilatation ventriculaire

Il s'agit d'une anomalie non spécifique qui peut être secondaire à plusieurs mécanismes physiopathologiques. Elle peut être temporaire à la suite d'une hémorragie intraventriculaire ou séquellaire de LSB.

Les lésions évoluent dans le temps, la pratique d'examen successifs est donc nécessaire pour interpréter les images. Les hyperdensités périventriculaires sont visibles dès le 3^{ème} jour de vie alors que les lésions kystiques n'apparaissent qu'à la troisième semaine (Resch 2000). Les lésions hémorragiques sont souvent présentes dès les premiers jours de vie. Les lésions hémorragiques intraventriculaires, les infarctus parenchymateux et les lésions kystiques de la substance blanche sont bien identifiés par l'ETF. Les lésions non kystiques de la substance blanche sont parfois moins visibles. De la même façon des lésions microkystiques peuvent être masquées par une dilatation ventriculaire.

L'échographie pose le problème de l'interprétation et de sa fiabilité inter observateur. Dans une étude de 2001, Reynolds a montré une variabilité dans l'interprétation des images présentées à 42 médecins pratiquant régulièrement des ETF. Le taux de réponses correctes était de 59 % (Reynolds, 2001).

La surveillance échographique peut être complétée par une IRM (Woodward, 2005). Cet examen est de réalisation plus difficile puisqu'il faut transporter l'enfant. Réalisée précocement l'IRM apporte des éléments sur l'étendue des lésions, et sur d'éventuelles atteintes de la fosse postérieure. Plus tardivement l'IRM est intéressante pour les lésions non kystiques de la substance blanche et pour étudier la myélinisation du bras postérieur de la capsule interne qui apparaît à l'âge du terme (de Laveaucoupet, 2003). Elle est alors plus informative que l'ETF (Mirmiran, 2004). Par ailleurs l'IRM peut mettre en évidence des lésions dont la signification reste discutée comme les pétéchiés de la substance blanche. Le meilleur moment de réalisation de l'IRM est la troisième semaine de vie post natale (Debillon, 2003b).

La valeur prédictive de l'imagerie est connue surtout pour les atteintes motrices.

La gravité de l'atteinte motrice est corrélée au grade de leucomalacie. Dans l'étude de Pierrat (Pierrat, 2001) la prévalence globale des atteintes motrices était faible (2.8 %) sur une population de 3541 enfants nés avant 32 semaines. Parmi les 39 enfants avec des LSB de grade II, 1 était décédé, 9 étaient normaux (24%) et 29 avaient une infirmité motrice cérébrale (IMC) dont 22 avec marche possible. Parmi les 39 enfants qui avaient des lésions de grade III, 12 étaient décédés, 26 avaient une IMC dont 3 avec marche possible et 1 seul était normal

La ventriculomégalie peut être un signe de LSB mais aussi être secondaire à une HIV. Les anomalies de forme des ventricules dont les bords sont irréguliers et carrés dans la région postérieure sont en faveur de LSB (de Laveaucoupet 2003). La persistance d'une dilatation ventriculaire à terme est associée à un pronostic défavorable (Dyet, 2006).

La valeur prédictive de l'imagerie pour les séquelles autres que motrice n'est pas très bonne. A l'adolescence il n'y a pas de corrélation démontrée entre les lésions cérébrales à l'IRM et les déficits cognitifs. Les facteurs de croissance corporelle et cérébrale semblent plus importants que les anomalies morphologiques, en l'absence de séquelle motrice (Cooke, 2003).

Chez les prématurés de moins de 1000 g ayant une imagerie cérébrale normale en période néonatale, Laptok retrouve 30% d'enfants avec une atteinte motrice et/ou intellectuelle (Laptok, 2005).

Ces lésions, diagnostiquées ou non en période néonatale, vont devenir cliniquement apparentes au cours du développement, entraînant un handicap de nature et de gravité variables.

1.2.3 Handicaps d'origine périnatale

Définitions

Les conséquences sur le développement peuvent apparaître au cours d'un suivi systématique. Il peut aussi arriver que la question de l'origine périnatale se pose devant un handicap avéré alors que le déroulement de la naissance n'avait pas justifié de suivi particulier. Cela explique que plusieurs définitions existent pour le terme "période périnatale" (pour revue voir INSERM, 2004).

D'un point de vue épidémiologique la période périnatale s'étend de la 22^{ème} semaine d'aménorrhée jusqu'au 8^{ème} jour post natal. La période néonatale s'étend du 8^{ème} au 28^{ème} jour de vie. Dans certaines études la définition de la période périnatale tient compte de l'étiologie du handicap (Hagbeg 1996). Ces auteurs différencient la période « prénatale » entre le dernier jour des règles et le début du travail, et « périnatale » entre le début du travail et le 7^{ème} jour de vie. Il s'agit souvent de situation à risque³ plus que d'événements précis (Tableau I).

Tableau I : Définition de l'origine périnatale du handicap

Prénatale	Génétique Chromosomique Embryofœtopathies (CMV, toxoplasmose, rubéole, herpès...) Anomalie cérébrale (microcéphalie, hydrocéphalie...) Anomalie congénitale multiple avec retard mental Hémorragie et accident vasculaire cérébral anténatal Si naissance > 34 semaines : imagerie cérébrale anormale (leucomalacie périventriculaire) et absence d'évènement péri/néonatal
Péri ou néonatale après 34 semaines	Hémorragie ou accident vasculaire cérébral d'origine péri/néonatale identifiée Oedème/souffrance cérébrale lié à un choc ou souffrance néonatale (insuffisance viscérale et réanimation) Bactériémie et infection du SNC d'origine péri/néonatale identifiée Encéphalopathie hypoxique ischémique (Apgar < 5 à 1 minute ou 5 minutes, réanimation/ventilation, convulsions avant J3)
Péri ou néonatale à 34 SA et moins	Vraisemblable Hémorragie de grade III ou IV d'origine péri/natale identifiée Oedème/souffrance cérébrale lié à un choc ou souffrance néonatale (insuffisance viscérale et réanimation) Bactériémie et infection du SNC d'origine péri/néonatale identifiée Imagerie cérébrale initiale normale puis apparition des images (leucomalacie périventriculaire et/ou hémorragie intraventriculaire) qui ne répondent pas aux critères anténataux
	Probable Apgar < 3 à 5 minutes ou à 5 à 10 minutes ou pH<6.9 Ventilation assistée > 7 j ou pneumothorax

(d'après Hagberg et coll 1996, dans INSERM, expertise collective 2004)

³ Les critères proposés le sont dans le contexte d'une recherche de responsabilité médicale et sont plutôt restrictifs.

Classifications

La classification et la définition du handicap ont récemment évolué (Cans, 2003).

La classification la plus applicable chez l'enfant reste celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 1980 en "déficiences, incapacités et handicaps". Elle décrit une relation linéaire entre la lésion ("disease") qui engendre une déficience organique et fonctionnelle ("impairment"). La déficience conduit à une incapacité ("disability"). L'incapacité engendre un désavantage (handicap) qui dépend de la situation dans laquelle se trouve le patient.

D'autres classifications tenant compte de l'environnement, de la qualité de vie ont été proposées pour arriver à la Classification Internationale du Fonctionnement adoptée par l'OMS en 2001 (WHO, 2001). Cette classification considère le handicap en tant que résultat d'une maladie requérant des soins médicaux et en tant que problème créé par la société à ceux de ses membres en incapacité de réaliser certaines actions. Le handicap est le résultat de l'interaction des caractéristiques de santé personnelles de l'individu et des facteurs environnementaux.

En l'absence d'échelles de mesure adaptées, cette classification n'est pas encore applicable à l'enfant. Elle serait particulièrement pertinente dans l'évaluation des difficultés d'apprentissage. La prise en compte du retentissement de la déficience de l'enfant sur sa vie quotidienne et sur sa famille reste difficile à évaluer et à faire apparaître dans les études.

Les handicaps peuvent être classés en fonction de leur nature (motrice, sensorielle intellectuelle ou psychiatrique) ou en fonction de leur gravité. Il est habituel de distinguer :

Les atteintes motrices

Elles sont regroupées dans la littérature anglo-saxonne sous le terme « cerebral palsy ». Cela désigne un ensemble de dysfonctionnements moteurs non évolutifs mais souvent changeants, secondaires à des lésions ou à des anomalies cérébrales qui surviennent à des stades précoces du développement (Mutch 1992). Le diagnostic de « cerebral palsy » (CP) est uniquement clinique et ne tient pas compte de l'étiologie ou des déficiences associées.

En France le terme le plus souvent employé est celui d' IMC pour "infirmité motrice cérébrale" qui correspond à une atteinte d'origine périnatale exclusivement motrice ou fortement prédominante sur les fonctions motrices. La présence d'une déficience intellectuelle associée fera parler d'IMOC "infirmité motrice d'origine cérébrale".

L'IMC est donc un sous ensemble des "Cerebral Palsy" correspondant aux conséquences de lésions périnatales.

Les atteintes des fonctions supérieures

✓ Déficience intellectuelle

Le fonctionnement intellectuel peut être exploré de façon globale par les tests psychométriques : échelles de Weschler (WISC IV) ou de Kaufman (KABC). Ces tests différencient les compétences verbales faisant appel au langage (compréhension, vocabulaire...) et les compétences non verbales (visuo-spatiales, mémoire..). Le score représente le quotient de l'âge mental sur l'âge réel. La norme est de 100 +/- 15. La terminologie utilisée pour l'interprétation des résultats diffère selon les tests. La classification de l'OMS définit la déficience intellectuelle par un quotient intellectuel (QI) inférieur à 70 (déficience légère pour un QI entre 50 et 70, sévère si QI < 50). Les enfants avec un QI entre 71 et 85 sont considérés en zone limite mais ont souvent des troubles adaptatifs et sociaux.

✓ Troubles des apprentissages

Certains enfants dont le niveau intellectuel est normal peuvent avoir des troubles touchant une compétence cognitive précise : troubles du langage oral, trouble de la lecture, troubles praxiques. Les difficultés vont apparaître plus tardivement au moment où l'enfant sera confronté aux apprentissages plus compliqués. Les facteurs déterminant l'apparition de ces difficultés sont nombreux. Certains sont liés aux événements de la période périnatale (poids de naissance, terme de naissance, gravité de l'évolution initiale avec durée de ventilation corticothérapie...). Mais les facteurs environnementaux jouent un rôle majeur.

Les atteintes sensorielles

- ✓ Auditives sévères (perte bilatérale supérieure à 70 db avant correction) ou modérées (hypoacousie de plus de 40db)
- ✓ Visuelles sévères (acuité visuelle inférieure à 3/10 au meilleur œil après correction) ou modérées (myopie, strabisme, amblyopie)

Les troubles envahissants du développement

L'appellation actuelle « troubles envahissant du développement » regroupe des manifestations de gravité variable dont la plus sévère est l'autisme infantile. Ces troubles ont été individualisés dans les années 80 pour les différencier clairement des troubles psychopathologiques survenant à l'adolescence après une phase de développement indéniablement normale.

La classification actuelle s'appuie uniquement sur des observations comportementales détaillées sans tenir compte des facteurs médicaux qui peuvent être associés de manière

causale ou non (anomalie génétique, lésion cérébrale, épilepsie..). On distingue actuellement l'autisme atypique, le syndrome d'Asperger (autisme avec haut niveau intellectuel), le syndrome de Rett (maladie génétique maintenue dans la classification car c'est un diagnostic différentiel dans les premières années), les troubles désintégratifs de l'enfance, les troubles envahissants du développement non spécifiques.

Les anomalies touchent le développement du langage et de la communication, des relations sociales, des activités de jeu et des intérêts. Il s'agit d'un trouble qualitatif qui entrave l'utilisation des compétences cognitives de l'enfant.

Les difficultés n'apparaissent souvent de manière évidente qu'autour de 18 mois-2 ans avec un trouble du développement du langage. Le diagnostic ne pourra être posé avec certitude qu'après un temps assez long d'observation de l'évolution.

Le polyhandicap

L'association de ces déficiences peut aboutir à un plurihandicap ou à un polyhandicap lorsqu'elles entraînent une restriction majeure de l'autonomie et des possibilités de communication.

Prévalence

D'un point de vue épidémiologique, la prévalence des handicaps dépend de la durée du suivi et la classification retenue pour évaluer le devenir. Plus l'âge de l'enfant est avancé, plus les atteintes peu sévères vont avoir un retentissement fonctionnel et plus la prévalence du handicap sera importante.

Parmi les handicaps d'origine périnatale, les atteintes motrices sont les mieux étudiées. Ces atteintes sont détectables tôt (au plus tard à deux ans) et sont assez faciles à identifier et à classer. Au moment du diagnostic les données de la période périnatale sont plus facilement accessibles. Les atteintes des fonctions supérieures sont plus difficiles à diagnostiquer. Elles apparaissent plus tardivement dans l'enfance. Le diagnostic nécessite l'utilisation de tests étalonnés dont la passation est longue et nécessite de faire appel à des psychologues spécialisés. Les facteurs sociaux, affectifs et environnementaux sont source de confusion. Les atteintes sensorielles doivent être systématiquement recherchées car elles peuvent rester pauci-symptomatiques chez l'enfant.

En population générale

La prévalence globale des handicaps est autour de 2 % chez l'enfant.

La prévalence des atteintes motrices est de 1.5 à 2.5 pour mille (Parkes, 2001 ; Drumond et Colver, 2002 ; Winter, 2002 ; Clark et Hankins, 2003).

La prévalence des déficiences intellectuelles serait autour de 3 % mais d'importantes variations existent entre les études. La prévalence des retards mentaux sévères serait autour de 3.8 pour mille avec une relative homogénéité des résultats (Roeleveld, 1997).

La prévalence de l'atteinte visuelle est entre 0.2 et 1.8 pour mille dont 0.1 à 0.5 pour mille cas de cécité (INSERM, 2002). Pour la surdité la prévalence des déficits de plus de 40 db est de 1.1 à 1.3 pour mille et de 0.4 à 0.7 pour mille pour les déficits de plus de 70 db (Van Naarden, 1999).

La prévalence des troubles envahissants du développement est autour de 3 pour mille. Ils sont très fréquemment accompagnés de déficience intellectuelle (Yeargin-Allsopp, 2003).

En cas de naissance avant terme

La prévalence de la prématurité augmente : 5.9 % en 1995, 6.8 % en 1998 et 1.5 % de grands prématurés nés avant 33 semaines (Blondel 2001).

En France le taux de survie augmente avec une diminution de la mortalité périnatale (21 pour mille en 1972, 7 pour mille en 1998) et néonatale (14 pour mille en 1968, 3 pour mille en 1997) (Larroque, 2004).

Environ la moitié des handicaps de l'enfant sont considérés comme d'origine périnatale, mais la cause exacte n'en est connue que pour 15 à 45 % d'entre eux.

Les atteintes motrices

Les données de la littérature concernent la « cerebral palsy » et regroupent IMC, IMOC et polyhandicap (Nelson 2002).

Pour les enfants nés avant 28 semaines, la prévalence de la CP varie de 85.5 pour mille (Hagberg, 2001) à 112.7 pour mille (Drummond, 2002). Elle est autour de 100 pour mille pour les enfants de moins de 1000 g. Elle est autour de 60 pour 1000 pour les enfants nés entre 28 à 31 semaines (Hutton 1997, Wolke 1999) et varie de 3.5 (Stanley 2000) à 9.6 pour mille (Drummond 2002) pour les enfants nés entre 32 et 36 semaines. Le risque décroît donc très nettement pour les naissances après 32 semaines.

L'évolution au cours du temps montre qu'il n'y a pas eu de diminution nette de la paralysie cérébrale chez les enfants nés après 37 semaines au cours des deux dernières décennies (Colver, 2000 ; Topp, 2001 ; Winter, 2002). Chez l'enfant très prématuré une augmentation de la prévalence de la CP a été observée pendant la période 1967-1985 (Pharoah, 1987). Les données récentes montrent une stabilisation voire une diminution de la prévalence (O'Shea, 1997 ; Grether et Nelson, 2000).

Les troubles cognitifs

Ils sont très souvent présents en cas d'atteinte motrice mais touchent aussi des enfants dont l'examen moteur est normal.

Déficiência intellectuelle

La naissance avant 32 semaines déplace en moyenne le quotient intellectuel d'une déviation standard vers la gauche (Wolke et Meyer, 1999). Les déficits globaux touchent 5 à 15 % des grands prématurés (Magny et Rigourd, 2003).

Troubles des apprentissages

Ils sont plus fréquents chez les anciens prématurés que dans la population générale (Saigal, 2000). Le recours à des aides à la scolarité (prise en charge orthophonique, soutien scolaire, classes spécialisées..) est 3 à 4 fois plus élevé que dans la population générale (Buck, 2000).

Il ne semble pas exister de tableau typique mais il faut noter la grande fréquence des troubles praxiques (dyspraxie visuo-spatiale et visuo-constructive) et des troubles gnosiques visuels. Des troubles des fonctions exécutives ont été récemment décrits (Anderson, 2004).

Les troubles sensoriels

La grande prématurité multiplie le risque de surdité par 8 à 10 (Herrgard, 1995). Cela justifie un dépistage systématique par des otoémissions acoustiques. Il existe aussi un risque d'hypoacousie par otite séreuse sévère (Gray, 2001) qui peut retentir sur le développement du langage.

La rétinopathie du prématuré est maintenant rare et le risque de cécité est faible (Holmstrom, 1999). Mais les troubles visuels sont plus fréquents que dans la population générale et touchent 25 à 50 % des enfants : strabisme, myopie (par altération de la croissance du segment antérieur de l'œil), amblyopie (Schalij-Delfos, 2000).

Les troubles psychiatriques

Certains troubles du comportement existent avec une plus grande fréquence : agitation motrice, impulsivité, troubles de l'attention, ou à l'inverse passivité excessive. Ils participent aux difficultés d'apprentissage. Ils semblent s'atténuer avec le temps.

Les troubles envahissants du développement ne semblent pas beaucoup plus fréquents que dans la population générale. Ils apparaissent le plus souvent en association à une déficience intellectuelle ou visuelle sévère (Ek, 1998).

Le polyhandicap

Il concerne surtout les prématurés nés avant 25 semaines (Hack, 1996).

Déroulement de la période néonatale et risque de handicap

L'âge gestationnel et le poids de naissance sont les facteurs les plus déterminants pour évaluer le risque de handicap. Mais le risque de séquelles n'est pas uniquement lié à la durée de la gestation puisque certains prématurés nés avant 25 semaines grandissent sans séquelle alors que d'autres nés à 33 semaines auront une IMC.

L'influence de certains facteurs apparaît après ajustement sur l'âge gestationnel. Ils concernent la cause de la prématurité, le déroulement de la naissance, la survenue ou non de complications en période néonatale, l'utilisation de certains traitements.... Il s'agit de situation à risque et l'imputabilité d'un handicap à ces événements reste incertaine.

Le risque de handicap moteur augmente dans les situations suivantes (Wilson-Costello, 1998 ; Inserm, 2004)

- Infection maternelle et in utero
- Rupture prématurée des membranes
- Accouchement rapide dans les 3 heures qui suivent l'admission
- Hématome rétro placentaire et placenta praevia
- Gémellité surtout monochoriale et en cas de décès in utero d'un des jumeaux
- Infection néonatale
- Pathologies respiratoires et dysplasie broncho pulmonaire
- Persistance du canal artériel
- Nécessité d'une intervention chirurgicale pendant la première hospitalisation
- Corticothérapie postnatale notamment avec la dexaméthasone
- Hypothyroxinémie

Le retard de croissance intra utérin joue un rôle mais qui n'est pas indépendant des facteurs précédents puisqu'il augmente aussi le risque de dysplasie bronchopulmonaire.

Le risque de handicap intellectuel augmente en cas de (Inserm, 2004)

- Déficit de croissance cérébrale post natale : le pronostic est corrélé à la croissance du périmètre crânien dans la première année de vie (Waternberg 2000).
- Retard de croissance intra utérin lorsqu'il ne se corrige pas dans la première année
- Sexe masculin
- Dysplasie broncho-pulmonaire
- Milieu socio-économique défavorisé, évalué par le niveau d'étude de la mère et les conditions de vie (difficultés matérielles, statut marital)

Ces facteurs sont souvent associés entre eux. Ainsi l'impact de la dysplasie broncho-pulmonaire sur le développement est particulièrement chez les enfants ayant un petit périmètre crânien (Chiriboga, 2003). De la même façon l'impact des facteurs socio-économiques apparaît surtout en cas d'absence d'atteinte motrice et est très important pour les extrêmes prématurés.

Doyle (Doyle, 2001) estime que les chances de survie sans séquelle majeure (CP, déficience intellectuelle, cécité ou surdité) sont proches de 95 % chez les prématurés nés avant 27 semaines s'ils n'ont pas de lésion cérébrale grave (HIV de grade III ou IV, leucomalacie periventriculaire), pas de dysplasie bronchopulmonaire, pas eu de corticothérapie post natale ou d'intervention chirurgicale. La survenue d'un des événements précédents fait diminuer ces chances à 80 %, de deux événements à 50 %, de 3 à 30 %. De la même façon Schmidt (Schmidt, 2003) montre qu'en l'absence de dysplasie bronchopulmonaire, de lésion cérébrale décelée et de rétinopathie, 18 % des enfants de moins de 1000 g sont atteints de séquelles. La présence d'un de ces facteurs augmente ce taux à 42%, de 2 facteurs à 62% et de 3 à 88%.

Influence des pratiques obstétricales et néonatales sur le risque de handicap sévère

Malgré les progrès de la prise en charge de la grossesse et de l'accouchement, la prévalence des troubles n'a pas vraiment diminué. La survenue d'une anoxie per-partum n'est donc pas le seul facteur dans la survenue des lésions cérébrales. Les traitements employés influent sur le devenir. L'utilisation du surfactant n'a pas amélioré le pronostic neurologique des extrêmes prématurés (Hintz, 2005b). La corticothérapie anténatale diminue le risque d'HIV et de LMPV s'il s'agit de betaméthasone alors que la dexaméthasone en augmentait le risque (Baud, 1999). La corticothérapie post natale par dexaméthasone augmente le risque d'IMC par 2 ou 3 (Yeh, 2004). La nécessité d'une intervention chirurgicale digestive augmente le risque de séquelles (Hintz, 2005a).

Les modifications de pratique avec une prise en charge plus systématique des extrêmes prématurés peuvent aussi jouer un rôle sur la prévalence globale des handicaps. Les conséquences de ces stratégies qui reposent sur des choix médicaux mais aussi éthiques, culturels, sociaux et organisationnels (accès aux soins) sont insuffisamment étudiées.

La naissance avant terme aboutit à conjuguer la survenue de situations très à risque de déséquilibre respiratoire, hémodynamique, infectieux et une période de grande fragilité pour le cerveau en construction. La connaissance de ces phénomènes physiologiques et pathologiques qui vont perturber la croissance cérébrale est indispensable pour mieux comprendre la physiopathologie des lésions. Les études épidémiologiques permettent d'identifier des facteurs de risque de survenue de ces lésions. Pour pouvoir appliquer des mesures de neuroprotection, il faudrait aussi avoir la possibilité de diagnostiquer les atteintes cérébrales au moment où elles surviennent, et pas seulement sur les anomalies morphologiques tardivement visibles en imagerie et encore moins très à distance quand les séquelles apparaissent. Seuls les examens fonctionnels, dont l'EEG fait partie, peuvent apporter ce type de renseignements.

2 Place de l'EEG dans le diagnostic néonatal des lésions cérébrales

2.1 Historique et électrogénèse



2.1.1 Historique

Utilisant le galvanomètre inventé en 1858 par Lord Kelvin, Richard Caton, à Liverpool en 1875, est le premier à enregistrer chez l'animal des signaux électriques à la surface du cerveau. Avec une forme primitive d'amplification à l'aide de miroirs, l'instrument pouvait déjà détecter des variations de l'ordre du micro-ampère. En 1887, il montre que les signaux changent lors de l'exposition à la lumière.

Dans les années qui suivent plusieurs scientifiques reproduisent ces travaux, sans en avoir eu connaissance : Adolph Beck en Pologne, Vasili Yakovlevich Danilevsky en Russie, Nikolai Y. Wedensky qui utilise un téléphone pour écouter l'activité électrique de chats et de chiens, Vladimir V. Pravdich-Neminsky qui publie en 1912 les premières photographies d'ondes cérébrales chez le chien.

C'est un médecin autrichien, Hans Berger, qui, dans les années 1920 commence obtenir les premiers résultats chez l'homme. Après la première guerre mondiale, il enregistre des patients avec des défauts osseux de la boîte crânienne. Il nomme alors « alpha » le premier rythme (à 10 Hz) qu'il enregistre.

En 1929 il publie la série d'examens enregistrés dans les cinq années précédentes chez son fils Klaus. Il utilise la différence de potentiel entre une électrode occipitale avec une électrode de référence frontale. Il propose l'abréviation « EEG » et les dénominations « alpha » et « bêta ». Il montre que l'amplitude de l'alpha est supérieure à celle du bêta, alors que les ondes bêta sont plus abondantes pendant les activités de réflexion. Il décrit les variations de l'EEG dans certaines situations physiologiques ou pathologiques : sommeil, anesthésie, hypertension intracrânienne et surtout épilepsie. Berger constate avec déception que dans beaucoup d'autres maladies neurologiques, l'EEG n'est pas modifié.

En 1933, avec un appareil plus moderne, il commence à enregistrer des enfants mais pense alors que l'activité EEG n'apparaît qu'à l'âge de 2 mois, âge qu'il fait correspondre avec le début de la myélinisation⁴.

En 1938 Smith décrit chez le nouveau-né à terme une activité « irrégulière » constituée de fréquences de 4 à 7 Hz entrecoupées d'ondes plus lentes et avec des rythmes rapides de 7 à 14 Hz (cité dans Samson-Dolfus, 1955).

⁴ Soumis aux persécutions nazies, Berger se suicidera en 1941 après avoir été pressenti à deux reprises pour le prix Nobel.

Entre 1940 et 1950 les études chez le nouveau-né se précisent et les activités cérébrales sont mieux décrites avec une différenciation entre la veille et le sommeil. Tous les auteurs insistent sur l'activité irrégulière qui diffère de l'activité bien régulière de l'adulte.

Chez le prématuré les travaux débutent en 1942 par la publication par Lindsey du tracé d'un fœtus de 7 mois in utero enregistré à travers la paroi abdominale de la mère (Lindsey, 1942). L'activité ressemble beaucoup à celle obtenue 3 semaines après la naissance dans la zone sensori-motrice de ce même nourrisson. Les premiers enregistrements de nouveau-nés sont réalisés par Hughes (Hughes, 1951) chez 22 prématurés pesant entre 1800 et 2200 g. Les ondes obtenues ressemblent beaucoup à celles obtenues en post natal et certains auteurs se demandent si cette activité ne serait pas sous corticale. Schroeder et Heckel en 1952 publient le tracé d'un fœtus de 580 g enregistré quelques heures avant sa mort et montre un tracé discontinu avec des bouffées bilatérales brèves qui rappellent les aspects enregistrés au cours du sommeil profond dans la zone sous corticale chez le chat (Schroeder et Heckel, 1952).

Aucun de ces auteurs ne met en évidence de corrélation entre l'état de maturation nerveuse et l'activité électrique cérébrale. Les tracés montrent que chez les plus petits prématurés (1000 à 1600 g) il existe une rythmicité discontinue qui s'atténue peu à peu pour faire place vers la date du terme à une activité irrégulière de fréquence variable mais où les ondes de 4 à 6 Hz dominant.

En France c'est C. Dreyfus-Brisac, bientôt rejointe par D. Samson-Dollfus et N. Monod, qui commence à étudier l'EEG des prématurés (Dreyfus-Brisac, 1955). Le vocabulaire français se constitue : « activité moyenne, tracé alternant », désignant l'alternance de bouffées amples et d'aplatissements qui caractérise le sommeil calme du nouveau-né à terme. Ce terme restera employé dans la littérature anglo-saxonne parfois abusivement. L'essentiel de ce travail pionnier est présenté dans la thèse de Mme Samson-Dollfus (Samson-Dollfus, 1955)⁵. Elle porte sur 170 tracés enregistrés chez 120 nouveau-nés à terme et sur 267 enregistrements chez 106 prématurés (encadré 1).

Le matériel utilisé est le casque « preborn » qui restera un standard pendant plusieurs décennies. Il s'agit de deux bandes de caoutchouc perforé de 1.5 cm de large dans lesquelles sont passées les électrodes. L'une des bandes est circulaire et passée autour du crâne. L'autre bande est reliée à la première par deux boutons de manchette mobile et passe par les oreilles et le vertex. Cette bande se prolonge par deux segments libres qui

⁵ La lecture des cas cliniques est instructive quant aux soins apportés à l'époque aux nouveau-nés et à la difficulté de déterminer des critères de normalité quand l'atteinte cérébrale est diagnostiquée à l'autopsie.

permettent la fixation du casque aux vêtements ou à la couche de l'enfant. Cela permet d'enregistrer les régions frontales, rolandiques, temporales et occipitales. Les montages sont le plus souvent bipolaires mais parfois référentiels avec une électrode de référence céphalique souvent frontale, du fait des difficultés à fixer les électrodes extra céphaliques.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1955

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Dominique SAMSON-DOLLFUS

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 18 Décembre 1928, à Paris-16°

Présentée et soutenue publiquement le

Dr. AG. D. SAMSON - DOLLFUS
SERVICE 195

D'EXPLORATIONS NEUROLOGIQUES

PAVILLON FÉLIX-DÉVÉ

HOPITAL CHARLES NICOLLE

— ROUEN —

L'ÉLECTRO-ENCÉPHALOGRAMME
DU PRÉMATURÉ JUSQU'À L'ÂGE DE TROIS MOIS
ET DU NOUVEAU-NÉ A TERME

Président : M. R. DEBRE, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1955

Encadré 1 : résumé de résultats publiés dans la thèse de D. Samson-Dollfus, 1955

Pour les prématurés de cinq mois non viables (6 EEG chez 5 fœtus pesant entre 590 et 700 g)

L'activité est discontinue

S'agit-il d'une activité spontanée ou évoquée ?

Il semble que chaque bouffée soit accompagnée d'un mouvement, l'activité motrice apparaissant de façon très précoce chez le fœtus, avant même un développement important du système nerveux ce serait celle-ci qui induirait au niveau du cerveau une activité électrique

S'agit-il d'une activité corticale ?

Ceci est douteux car à cinq mois le cortex est la formation grise la moins différenciée du cerveau, rien ne permet non plus d'affirmer que cette activité a son origine dans les formations grises profondes. Ces ondes seraient donc d'origine sous corticale

On note des oscillations très amples et très lentes de la ligne de base, qui sont interprétées comme des potentiels lents.

A 6 mois (44 EEG chez 17 enfants prématurés de 5 mois 2 tiers à 6 mois et demi pesant entre 1000 et 1200 g, 8 de ces enfants étaient considérés comme normaux)

Les bouffées sont plus visibles en inter hémisphérique que dans les autres montages bipolaires faisant penser qu'il existe une isosynchronie très importante. Les bouffées à 4 ou 5 Hz persistent mais les potentiels très lents ont tendance à disparaître. Cette synchronie hémisphérique laisse penser qu'il s'agit d'une activité profonde.

Vers 7 mois (115 tracés chez 39 enfants nés entre 7 mois et 7 mois et demi dont 7 normaux)

L'activité rythmique à 5 Hz a pratiquement disparu. On note des bouffées d'ondes à 1 Hz surchargées de rythmes rapides de 8 à 14 Hz à prédominance postérieure. Vers 7 mois et demi apparaît une activité continue peu ample vers 4 à 5 Hz. Il devient possible de différencier un tracé de veille et de sommeil. En sommeil profond l'activité rappelle l'activité rythmique discontinue. Ce nouveau type d'activité semble d'origine corticale car cela est en conformité avec ce qu'on observe chez l'animal et qu'il y a des différences régionales.

La nature des rythmes en bouffées de 9 à 14 Hz n'est pas connue : faut-il en chercher l'origine dans des structures transitoires ?

La description se précise dans les années qui suivent (Monod, 1977) parallèlement au début de la description de la maturation des différents états de sommeil chez l'animal (Jouvet, 1961). Dans le même temps Pretschl (Pretschl, 1974) décrit les caractéristiques cliniques des différents états de vigilance de la veille active au sommeil profond.

Il faut ensuite citer le travail de Parmelee (Parmelee, 1968) qui montre l'intérêt de l'enregistrement polygraphique pour aider à l'interprétation des états de vigilance. Il propose un codage de l'EEG et des stades comportementaux (encadré 2). L'étude porte sur 15 nouveau-nés à terme dont 5 avec un RCIU, 17 prématurés de 28 à 37 semaines. Dix patterns sont décrits avec leur répartition en fonction de l'âge gestationnel et des stades de sommeil. Les deux premiers chiffres du code font référence à l'âge post menstruel auquel le pattern est le plus souvent rencontré (28, 32, 36 ou 40). Le troisième chiffre correspond à l'aspect EEG. La reproductibilité inter observateur est satisfaisante. L'étude qui porte en réalité sur des enfants enregistrés après 30 semaines conclut que la maturation ex utero est la même que in utero et que l'estimation de l'âge post menstruel est possible dans un créneau de 2 semaines.

En 1978, Nolte reprend le principe du codage mais décrit 16 patterns différents chez 26 enfants nés entre 29 et 37 semaines enregistrés entre 1 et 4 fois à des âges variant entre 32 et 45 semaines (58 tracés). Il confirme la validité de la détermination de l'âge post menstruel mais note une maturation plus rapide des enfants les plus prématurés (Nolte et Haas, 1978).

En 1985, Anderson propose des données chez 33 enfants plus prématurés nés entre 27 et 32 semaines et cliniquement stables (Anderson, 1985). L'ETF n'est pas pratiquée de façon systématique mais uniquement en cas de suspicion d'hémorragie intra ventriculaire. L'étude donne des valeurs de continuité mais n'établit pas de valeur pronostique car trop peu d'enfants sont revus (sur 17 revus, les 13 normaux avaient des EEG normaux).

Les années 1990 voient l'essor de techniques simplifiées d'enregistrement de l'activité cérébrale (voir chapitre III), en partie devant la complexité apparente de l'interprétation conventionnelle de l'EEG.

Une synthèse des connaissances nécessaires à l'interprétation de l'EEG du nouveau-né est réalisée en 1999 par les médecins français formés par l'équipe de Port Royal (Lamblin, 1999) complétée ensuite par des données sur les enfants les plus prématurés (Selton, 2000; Vecchierini, 2003).

Des recommandations quant à l'utilisation de l'EEG en néonatalogie ont été publiées en 2004 (Lamblin, 2004).

Encadré 2 : codage en stades selon Parmelee

287 : bouffées paroxystiques jusqu'à 5 secondes plus nettes dans les régions occipitales alternant avec des phases de tracé peu ample de 5 à 15 secondes et constituée d'ondes de 0.5 à 2 Hz de 100 à 300 μ V souvent mêlées de rythmes plus rapides de 12 à 14 Hz, moins amples.

322 : activité continue polymorphe peu ample mêlant plusieurs fréquences et des ondes lentes de 0.5 à 2 Hz, de 100 à 200 μ V à maximum postérieur qui peuvent arriver en brèves bouffées avec ou sans rythmes rapides à 12-14 Hz peu amples. Des bouffées de 4 à 6 Hz de 30 à 100 μ V peuvent survenir.

323 : ondes lentes de 0.5 à 2 Hz de 100 à 400 μ V prédominant en occipital et en temporo occipital surchargées de rythmes rapides de 1 à 30 Hz de bas voltage. Dans les régions frontales les ondes lentes peuvent être interrompues par des périodes d'ondes de 4 à 8 Hz de 100 μ V donnant une apparence discontinue.

361 : activité continue polymorphe avec peu de variation d'amplitude et peu de différence entre régions frontale et occipitale avec surtout des ondes de 1 à 3 Hz de 50 μ V mêlées d'ondes de 4 à 8 Hz jusqu'à 100 μ V. Des rythmes rapides de 1 à 16 Hz de bas voltage se superposent à l'activité sous jacente.

367 : bouffées de 0.5 à 2 Hz jusqu'à 300 μ V alternant avec des périodes moins amples (tracé alternant). Les bouffées d'ondes lentes sont souvent interrompues ou complètement remplacées par des bouffées de 4 à 8 Hz aiguës de 50 à 300 μ V maximales dans les régions occipitales. Une activité de fond irrégulière de 4 à 10 Hz de 10 à 30 μ V parfois sous-tendue par des ondes de 1 à 3 Hz de très faible voltage peut aussi être observée.

401 : activité continue irrégulière de 4 à 10 Hz de 20 à 40 μ V.

402 : activité continue irrégulière avec des périodes de 3 à 8 sec d'activité rythmique de 4 à 8 Hz de 20 à 50 μ V.

403 : activité polymorphe diffuse de 0.5 à 13 Hz de 30 à 100 μ V maximale dans les régions frontales avec des périodes d'activité rythmiques de 4-8 Hz.

405 : activité mixte d'ondes à 2-4 Hz de 40 à 150 μ V et d'ondes à 4-8 Hz de 50 μ V. Dans les régions frontales l'activité à 2-4 Hz peut arriver par groupe d'ondes aiguës.

407 : bouffées d'ondes lentes 0.5 à 3 Hz très amples parfois surchargées de rythmes rapides de faible voltage et d'ondes aiguës de 2 à 4 sec séparées par des périodes peu amples et 4 à 8 sec (tracé alternant).

2.1.2 Electrogénèse des potentiels recueillis par l'EEG

L'EEG est le reflet fonctionnel de l'activité synaptique des neurones corticaux, des neurones cortico-thalamiques et des neurones réticulaires du thalamus (pour revue, voir Steriade, 2006). Les potentiels recueillis correspondent aux oscillations lentes des potentiels post synaptiques excitateurs (PPSE) dendritiques. Seule l'activité des neurones disposés perpendiculairement à la surface est enregistrée. L'activité de neurones situés dans les sillons échappe donc à l'EEG. La contribution des courants ioniques impliqués dans la génération des potentiels d'action rapides est mineure.

Un potentiel de surface négatif correspond soit à une excitation des dendrites apicales, soit à une inhibition des couches profondes. A l'inverse, un potentiel de surface positif correspond soit à une excitation des couches moyennes et profondes, soit à une inhibition dans les couches superficielles. Les ondes recueillies en surface reflètent donc les interactions complexes entre inhibition et activation au sein de la substance grise corticale et profonde.

Ces PPSE sont synchronisés et rythmiques. Ils sont habituellement décrits par leur fréquence en hertz artificiellement découpée en bande delta (1-3.5 Hz), thêta (4-8 Hz), alpha (9-12 Hz), bêta (13-24 Hz), gamma (24-40 Hz). Ces dénominations ont été proposées par Berger, car elles correspondaient à des états de vigilance différents. Le découpage précis des bandes de fréquence peut varier selon les études. Ces différents rythmes se groupent pour constituer des ondes complexes.

L'origine de ces oscillations a suscité de nombreux travaux de recherche pour déterminer les groupements cellulaires pouvant être responsables de certaines fréquences. Le sommeil a été particulièrement étudié en relation avec les études expérimentales chez l'animal. Les trois rythmes principaux qui constituent le stade de sommeil lent sont les spindles, les ondes delta et les oscillations lentes. Ces trois rythmes sont associés à une d'hyperpolarisation des neurones corticaux et thalamo-corticaux. Chacune de ces oscillations prédispose le cerveau à la déconnection avec les stimulations afférentes. Les études récentes ont montré l'existence de rythmes très lents et très rapides, habituellement non enregistrés par l'EEG conventionnel mais qui pourraient l'être avec des amplificateurs adaptés.

Ces travaux ont abouti à une conception différente de l'électrogénèse avec la notion d'un « syncytium fonctionnel » cérébral. Les oscillations reflètent les interactions complexes entre les populations qui le composent plutôt que la juxtaposition de populations différentes.

L'idée de cellules «pace makers » assurant la rythmicité comme dans le muscle cardiaque laisse place à la notion d'un réseau de neurones dont les interactions provoquent les oscillations. Les connections des interneurons GABAergiques entre eux et avec les cellules principales jouent un rôle majeur dans la génération de ces oscillations.

Chez le nouveau né, l'immaturation cérébrale modifie certaines caractéristiques de l'EEG. L'activité électrique des structures neuronales profondes peut être enregistrée du fait des caractéristiques physiques des milieux traversés par le signal (faible distance, absence de structures osseuses, forte teneur en eau). La quasi-absence de gyration avant 28 semaines favorise le recueil de l'ensemble de l'activité corticale et aussi de l'activité sous corticale. Les ondes delta brush ont été récemment étudiées. La possibilité d'enregistrer l'EEG chez le raton nouveau-né a permis de montrer la présence de bouffées d'activité de 5 à 25 Hz, durant environ 1 sec survenant environ toutes les 5 minutes et séparées par des périodes de silence électrique. Ces bouffées ressemblent aux ondes delta brush observées chez le nouveau-né humain. Chez le rat ces décharges sont étroitement corrélées à la survenue de mouvements spontanés de type myoclonie qui sont probablement d'origine spinale. Elles pourraient représenter le feedback sensorimoteur du mouvement spontané (Khazipov, 2004 & 2006). Des ondes identiques ont été retrouvées dans le cortex visuel de ferret après stimulation lumineuse. Elles témoigneraient d'interaction précoce avec l'environnement sur un modèle hautement conservé entre les espèces. Il y a probablement peu de rapport entre ces spindles et ceux rencontrés chez l'adulte en sommeil lent qui sont plus diffus et dont on sait qu'ils sont générés par les neurones réticulaires du thalamus et déclenchés par une onde lente corticale.

Les rapports des ondes delta brush avec le mouvement ont pu être mis en évidence chez des nouveau-nés prématurés entre 29 et 32 semaines (Milh, 2006). Des ondes delta brush sont significativement associées à des mouvements spontanés, ou peuvent être déclenchées par des stimulations cutanées. On peut supposer qu'elles reflètent la mise en place de la carte somatosensorielle dans le cerveau immature. Il faut noter que dès 1955, Samson-Dollfus notait que les bouffées d'activité cérébrale étaient souvent précédées d'un mouvement.

Comme chez l'adulte des enregistrements utilisant des amplificateurs et des électrodes spécifiques (« full-band EEG») ont montré qu'il existait des rythmes cérébraux en dehors des bandes de fréquences habituellement analysées (Vanhatalo, 2002). Chez le nouveau-né prématuré il existe des ondes très lentes de moins de 0.1 Hz qui pourraient être le reflet des potentiels dépolarisants géants retrouvés expérimentalement dans le cerveau immature (Vanhatalo, 2005).

***2.2 Méthodes d'enregistrement et
recommandations pour la pratique chez le
nouveau-né***

Méthodes d'enregistrement

L'EEG est enregistré à l'aide de capteurs (ou électrodes) placés sur le cuir chevelu. Il représente l'activité des neurones immédiatement sous-jacents sous la forme d'une différence de potentiel entre deux électrodes actives ou entre une électrode active et une électrode neutre dite de référence (placée en dehors du cuir chevelu : oreille, mastoïde, nez) (pour revue voir Curzi-Dascalova, 1996). Chaque électrode est désignée par son emplacement sur le scalp selon une terminologie internationale (système 10-20) (Figure 5). L'activité enregistrée s'inscrit sous la forme d'une ligne continue appelée dérivation qui représente la différence de potentiel entre deux électrodes actives (montage bipolaire) ou entre une électrode active et une électrode neutre (montage monopolaire). L'analyse de l'activité recueillie sur ces différentes dérivations donne une approche de l'organisation spatiale de l'activité cérébrale. La valeur localisatrice de l'EEG dépend du nombre d'électrodes utilisé. Elle est limitée chez le nouveau-né, le nombre d'électrodes étant obligatoirement réduit du fait de la taille de la tête d'autant qu'il faut absolument éviter que deux électrodes se touchent (effet shunt).

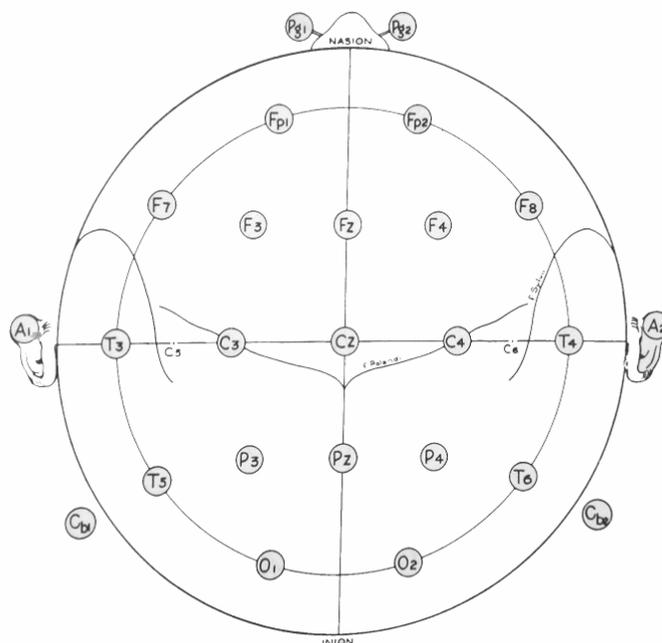


Figure 5 : Montage «10-20»

Pour assurer un recueil correct du signal électrique il est nécessaire d'obtenir un bon contact entre le cuir chevelu et l'électrode. La qualité de ce contact est vérifiée par la mesure de l'impédance qui doit être la plus faible possible (inférieure à 10 K Ω). Les électrodes les plus utilisées chez le nouveau-né sont des électrodes cupules posées sur le scalp. Cela nécessite une préparation soigneuse de la peau et l'utilisation d'une pâte conductrice. Les électrodes seront maintenues en place par un filet élastique ou des lanières en caoutchouc. La fixation des électrodes par du collodion est à proscrire chez le nouveau-né. Des électrodes aiguilles, plus rapides à mettre en place, ont été utilisées en cas d'urgence. Elles assurent une très bonne conduction du signal mais rendent l'examen beaucoup plus invasif.

Les appareils utilisés actuellement sont pour la plupart des appareils numériques qui comprennent un convertisseur analogique/numérique qui va transformer le signal électrique en une suite de points et les afficher sur un écran. Pour garantir la fiabilité de l'enregistrement il faut que la conversion se fasse avec une fréquence d'échantillonnage au moins 2 fois supérieure à la fréquence contenue dans le signal pour éviter un effet de repliement (théorème de Shannon). La plupart des appareils ont une fréquence d'échantillonnage de 256 Hz. Un effet de repliement peut toutefois survenir lors de l'affichage en fonction de la résolution de l'écran. L'habitude européenne d'affichage à l'équivalent de 1.5 cm/sec expose à des erreurs d'interprétation qui pourront être évitées en affichant plus de point par secondes ou lors de l'impression. L'utilisation généralisée de l'EEG numérisé ouvre des perspectives d'utilisation de techniques de traitement du signal en routine.

L'amplitude du signal EEG est très faible, de l'ordre du microvolt. Tous les signaux électriques émanant du patient et de son environnement vont se superposer à l'activité cérébrale générant des artefacts. Certains sont particulièrement difficiles à éliminer comme l'électrocardiogramme (ECG) ou ceux liés aux mouvements corporels. L'enregistrement systématique de l'ECG et des mouvements respiratoires (polygraphie minimale) ainsi que l'observation des mouvements par le technicien serviront à déterminer si une modification de l'EEG correspond à une onde cérébrale ou à un artefact. De nombreux appareils médicaux génèrent des artefacts (couveuse, seringue électrique, respirateur, matelas chauffant...). Il faut tenter de les éliminer en débranchant les appareils qui peuvent fonctionner sur batterie. Il faut également éviter au maximum les déplacements autour de l'enfant pendant l'enregistrement. Le problème des artefacts est particulièrement crucial quand l'EEG est réalisé au lit de l'enfant ou dans la couveuse en réanimation, cas le plus fréquent.

Dans certaines indications cliniques (mouvements anormaux par exemple) des capteurs supplémentaires peuvent être nécessaires. L'enregistrement des mouvements oculaires, des mouvements des membres et des flux respiratoires réalise une polygraphie complète qui pourra être couplée avec la vidéo (Tableau II).

Tableau II : Recommandations techniques pour l'enregistrement polygraphique chez le nouveau-né

Paramètres	Capteurs	Position des électrodes	Gain	Constante de temps minimum	Filtre passe-haut	Filtre passe-bas
EEG	Electrode « preborn » ou cupules en argent chloruré ou Aiguilles à usage unique <i>en situation d'urgence</i>	Adaptation du système 10-20 avec au moins Fp2, C4, T4,O2, Fp1, ,C3,T3,O1 <i>si possible Fz Cz Pz</i>	10µV/mm modulable	0.3 s	0.5 Hz à <i>moduler</i>	30 Hz à <i>moduler</i>
	Fixation par casque et par pate adhésive ou <i>par filet élastique</i>	Montages longitudinal et transversal, 6 dérivations au moins				
ECG	Electrodes ECG à usage unique	Thorax (précordial) ou membres	Modulable	0.1 s	1.5 Hz	30 Hz
Mouvements oculaires	Quartz	Paupière supérieure	Modulable	0.3 s	1.5 Hz	70 Hz
	Electrodes	Angles externes des orbites		0.1 s	0.5 Hz	30 Hz
EMG Mentonnier	Electrodes de surface Cupules en argent chloruré	Active : muscle mentonnier Référence mandibule à 2 cm	Modulable	0.1 s	1.5 Hz	30-70 Hz
Autres muscles	Autres types	Modulable				
Respiration	Jauge de contrainte	2 cm au dessus de l'ombilic thorax inférieur		1 s	0.15 Hz	15 Hz
	Impédance thoracique					
	Quartz piézo-électrique	flux nasobuccal				
	Thermocouples Thermistances					
Mouvements corporels	Quartzs piézo-électriques Matelas charge-sensible	Sur les membres Sous le corps		0.1 s	1.5 Hz	70 Hz
SaO2	Capteur spécifique	Main ou pied	Amplificateurs à courant continu enregistrement parallèle avec relevé des valeurs			

EMG : électromyogramme

Modifié d'après Lamblin (Lamblin, 1999)

Recommandations pour la pratique de l'EEG en néonatalogie

Les indications retenues (annexe 1) lors d'un travail commun de la plupart des praticiens français impliqués dans cette activité ont été publiées en 2004 et sont résumées ci-dessous (Lamblin, 2004).

Moyen d'exploration cérébrale facile, reproductible, atraumatique, l'électroencéphalogramme (EEG) a un intérêt diagnostique et prédictif pertinent et précoce chez le nouveau-né. Chez le nouveau-né à terme, s'il existe des signes cliniques anormaux, l'aspect EEG peut évoquer une étiologie particulière. L'organisation de l'activité de fond et du sommeil, les caractéristiques des crises ont un intérêt pronostique. L'enregistrement prolongé couplé à la vidéo permet d'identifier des crises, convulsives ou non, et de les différencier de manifestations paroxystiques non épileptiques. Le premier EEG devrait être enregistré dès les premiers symptômes, si possible avant tout traitement anticonvulsivant ou sédatif. Lors d'une encéphalopathie présumée hypoxo-ischémique, des aspects inhabituels à l'EEG orientent vers une autre étiologie. Le degré de gravité des anomalies à l'EEG est lié au pronostic : tracés normaux, péjoratifs ou « intermédiaires ». Le premier tracé doit être enregistré entre 12 et 48 heures de vie, les suivants aux quatrième et huitième jours. Des anomalies sévères à l'EEG avant la douzième heure n'ont pas de valeur pronostique certaine. Elles peuvent être un critère d'indication de traitement neuroprotecteur précoce. **Chez le prématuré, en cas d'anomalies neurologiques, les indications sont les mêmes que chez le nouveau-né à terme. Sinon les indications varient en fonction de l'âge gestationnel et de facteurs pathogènes chez la mère ou l'enfant. Jusqu'à 28 semaines d'aménorrhée (SA), la surveillance EEG est systématique à J2-J3, J7-J8, 31-32 et 36 SA. De 29 à 32 SA, en situation de risques, on préconise des EEG à J1-J3, J7-J8 et 36 SA ; un EEG avant J7 pour les autres enfants. Après 32 SA, un EEG avant J7 en cas de risques.** La présence de pointes positives rolandiques (PPR) contribue au diagnostic de leucomalacie périventriculaire. L'abondance et la persistance des PPR sont corrélées à la sévérité des lésions. L'activité de fond, l'organisation et l'évolution de la maturation sont des indicateurs diagnostiques et pronostiques.

Ces indications devraient permettre d'obtenir le maximum de renseignements pertinents à partir d'un nombre limité de tracés, d'uniformiser les pratiques et donc de faciliter comparaisons et études multicentriques.

Les facteurs de risque devant conduire à la réalisation d'un EEG étaient :

- Souffrance fœtale aiguë
- Jumeau survivant à l'autre décédé in utero
- Infection (Infection materno-fœtale avérée, Rupture prolongée des membranes, Chorioamniotite)
- Ischémie (Troubles hémodynamiques, Hypotension artérielle marquée, Jumeaux transfuseur-transfusé, Hypovolémie)
- Entérocolite ulcéronecrosante
- Anémie
- ETF anormale ou suspecte

Pour l'interprétation des renseignements cliniques actualisés sont indispensables concernant les drogues reçues et les événements marquants des jours précédents. La corrélation avec la surveillance échographique est recommandée.

On peut remarquer que le nombre d'EEG proposé ici fait que les enfants nés avant 26 semaines n'auront pas d'EEG entre 27 et 31 semaines.

2.3 L'EEG normal du nouveau-né prématuré avant 34 semaines d'âge post menstruel

- [2.3.1 Les graphoéléments normaux.....](#)
- [2.3.2 Les différents types de tracés.....](#)
- [2.3.3 Description des patterns selon l'âge post menstruel.....](#)

L'EEG du nouveau-né prématuré se distingue de l'EEG de l'enfant et de l'adulte par

- ✓ son caractère discontinu. Cet aspect est pathologique à tous les autres âges de la vie. En dehors de la période « fœtale » des tracés discontinus peuvent se voir dans les situations d'anoxie cérébrale sévères, dans des encéphalopathies néonatales et après administration de certaines drogues.
- ✓ les modifications très rapides qui surviennent entre 24 semaines et le terme. Des patterns spécifiques à chaque âge post menstruel peuvent être identifiés avec une précision de une à deux semaines. Les modifications semblent se dérouler de la même façon que in utero. L'aspect de l'EEG permet donc de préciser l'âge gestationnel en cas de doute ou de discordance entre l'âge annoncé et les caractéristiques cliniques de l'enfant.

Comme chez l'adulte et chez l'enfant l'EEG change en fonction des états de vigilance, en particulier entre le stade de sommeil agité (habituellement considéré comme précurseur du sommeil paradoxal) et le stade de sommeil calme (précurseur du sommeil lent). Cette variabilité n'est toutefois observée qu'à partir du moment où ces deux stades de sommeil sont individualisés (Tableau III). Les études les plus récentes confirment qu'une rythmicité existe dès 25 semaines (Scher, 2005a) mais qu'avant 28 semaines il n'y a pas de concordance entre l'aspect EEG et les paramètres comportementaux (Curzi-Dascalova, 1993).

Tableau III : Identification des stades de sommeil chez le nouveau-né prématuré

	27-34 semaines		35-36 semaines	
	Sommeil agité (SA)	Sommeil calme (SC)	Sommeil agité (SA)	Sommeil calme (SC)
EEG	Continu ou demi-discontinu	Discontinu	Continu SA 1 ample, lent SA 2 moins ample	Discontinu ou demi-discontinu
Mouvements oculaires	+	-	++	-
Fréquence respiratoire	Irrégulière	Plus régulière	Irrégulière	Plus régulière
EMG du menton	0	Quelques mouvements	0	Quelques contractions
Mouvements corporels	+++	+	+++	+

En veille : mouvements de tout le corps : étirement, sursauts lents, torsion

En sommeil agité : mouvements localisés : brefs sursauts, succion, myoclonies...

L'analyse visuelle de l'EEG se fait en plusieurs étapes. Il s'agit de « lire » un EEG et un parallèle peut être fait avec les mécanismes de la lecture. L'interprétation de l'EEG pour un neurophysiologiste confirmé s'apparente à la lecture « experte » des adultes normo-lecteurs. Il s'agit d'une approche globale, rapide, automatique et involontaire. Les phrases sont reconnues sans obligatoirement lire tous les mots (en particulier les mots de liaison) et encore moins toutes les lettres, sauf s'il s'agit de lettres constituant des mots inhabituels. L'interprétation d'un tracé s'apparente à ce mécanisme. L'ensemble du tracé va être évalué (la phrase) en identifiant des patterns successifs (les mots) sans obligatoirement étudier tous les graphoéléments (les lettres) sauf s'ils sont inhabituels. La première analyse de l'ensemble de l'enregistrement permet d'évaluer très globalement l'amplitude, les principaux graphoéléments et la labilité. Ensuite on peut s'attacher à identifier différents types ou « pattern » de tracés. Enfin une description analytique des graphoéléments normaux et pathologiques est nécessaire.

Les descriptions « classiques » ont été faites à partir d'enregistrements réalisés sur des appareils analogiques. Les contraintes physiques de ces appareils utilisant de l'encre et des plumes ajoutaient un filtrage physique des ondes très lentes et très amples mais aussi des fréquences les plus rapides. Il n'y a pas eu de travaux spécifiques comparant les données « classiques » avec les tracés obtenus sur les appareils numériques. Les habitudes de prise en charge des nouveau-nés ont considérablement évolué ces dernières années et pourraient influencer la maturation cérébrale comme l'utilisation systématique de la corticothérapie.

Les descriptions qui suivent sont tirées principalement du glossaire publié en 1999 (Lamblin, 1999) et des compléments les plus récents (Selton, 2000; Vecchierini, 2003). Les illustrations sont tirées des tracés réalisés dans le Laboratoire des Explorations Fonctionnelles du CHU de Nantes depuis 2000 à l'aide d'un appareil numérique (Alliance, Nicolet Biomedical). La fréquence d'échantillonnage était de 256 Hz, avec un filtre pass haut à 70 Hz, un filtre pass bas à 0,3 Hz un filtre notch 50 Hz. Les enregistrements sont pratiqués à l'aide de 11 électrodes disposés en Fp1, Fp2, C3, C4, T3, T4, O1, O2, Fz, Cz, Pz selon la classification 10-20 avec une référence à l'oreille et deux électrodes ECG. Les électrodes cupules sont fixées avec une pâte conductrice après préparation de la peau avec une pâte abrasive sous un filet. Chaque tracé dure 30 minutes sous la surveillance d'un technicien spécialisé présent en permanence et qui note l'état clinique de l'enfant et les événements survenus pendant l'enregistrement. Pour chaque illustration l'âge post menstruel de l'enfant au moment de l'EEG est mentionné en semaines et en jours (S,j).

2.3.1 Les graphoéléments normaux

Les graphoéléments qui constituent l'activité de fond sont pour la plupart présents dès la 25^{ème} semaine (Figure 6). C'est leur amplitude, leur localisation et leur importance respective qui permettent de définir des patterns spécifiques à chaque âge gestationnel. Entre 24 et 34 semaines les changements majeurs sont la diminution de l'amplitude, la disparition de certains graphoéléments, l'augmentation des rythmes rapides.

Les éléments constitutifs de l'EEG sont décrits selon

- leur fréquence en Hz, divisée en bande delta (0,1 à 3 Hz), thêta (4 à 8 Hz), alpha (9 à 12 Hz) et bêta (13 à 15 Hz)
- leur amplitude en μV
- leur morphologie : rapide, lente, aigu, lisse...
- leur nombre évalué en pourcentage de l'activité ou en occurrence par unité de temps
- leur répartition : isolée, en séquence, en bouffées.

On distingue

Les ondes lentes delta lisses, aiguës ou surchargées de rythmes rapides (Figure 7 &

Figure 8)

Les ondes delta

Les bouffées thêta amples et suivies d'une onde lente (Figure 9&Figure 10), ou peu amples et isolées (Figure 11&Figure 12)

Les rythmes rapides de plus de 8 Hz associés à une onde lente (Figure 13&Figure

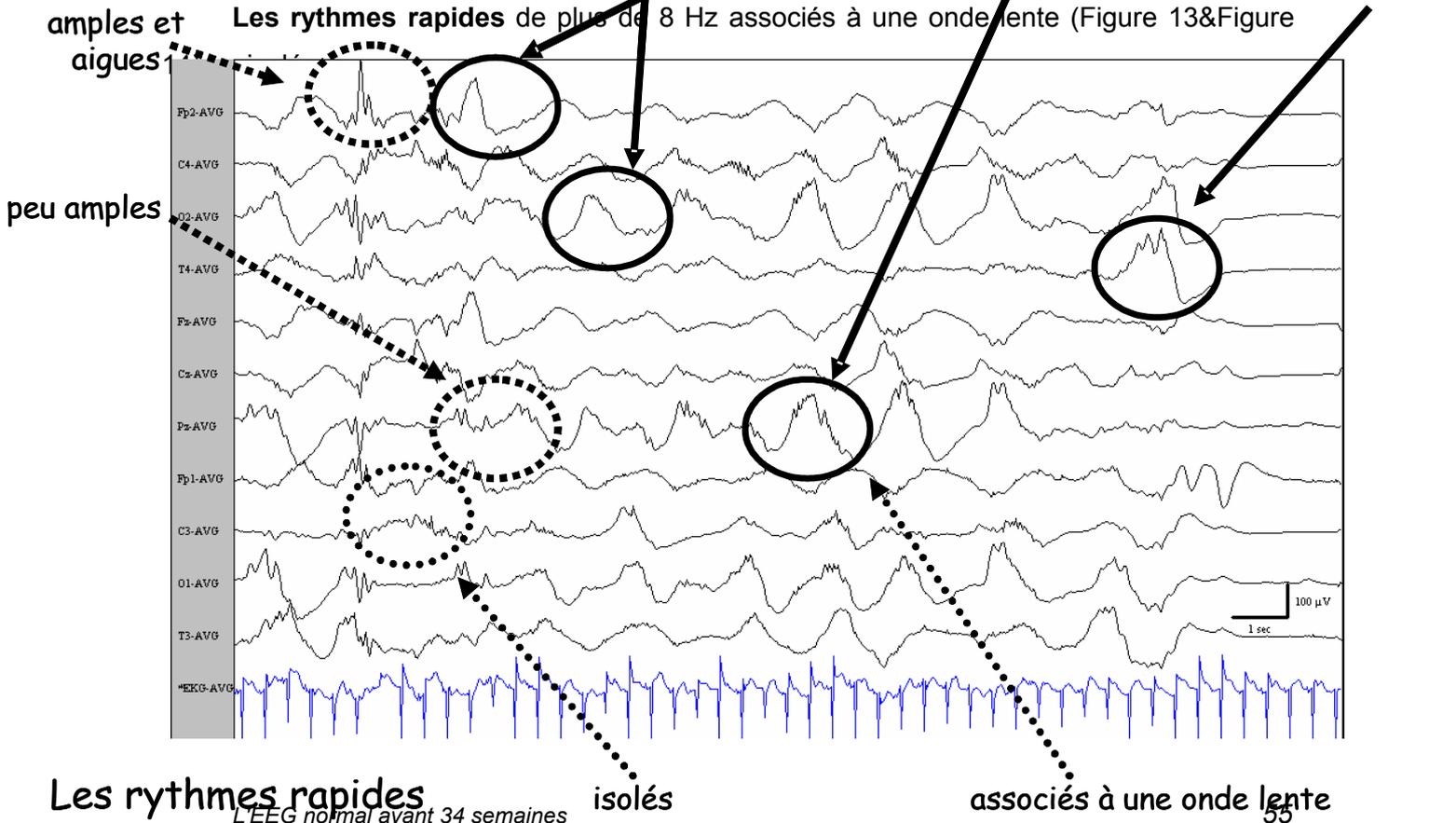


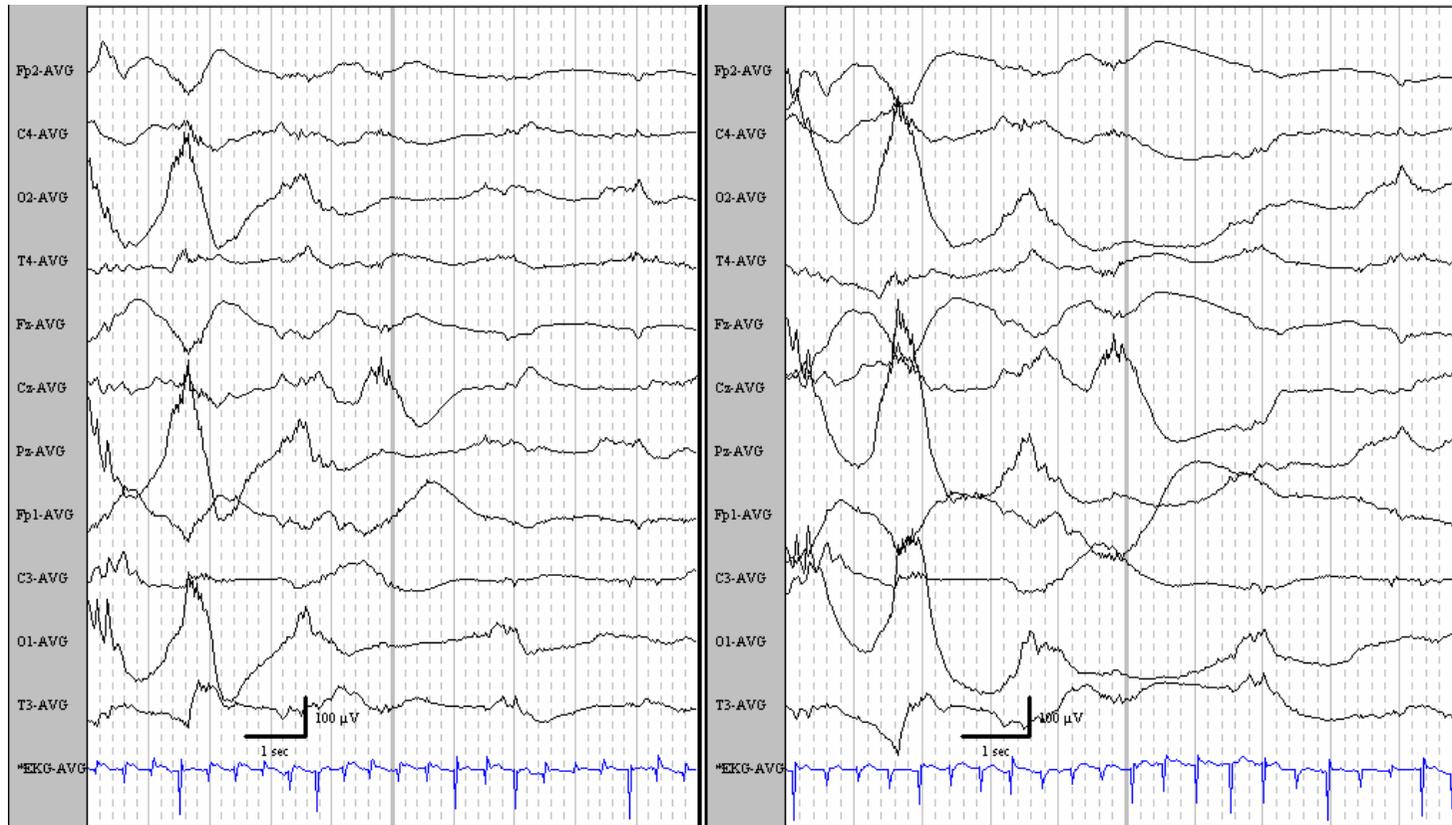
Figure 6 : Les différents graphoéléments (25 S 1 j)

Les ondes lentes delta lisses, aiguës ou surchargées de rythmes rapides (Figure 7&Figure 8)

Ondes de 0,3-1,5 Hz de 50-300 μ V, surchargées de rythmes rapides (> 8 Hz), de 10 à 60 μ V. Isolées ou non, elles peuvent être observées dès 28 semaines, sont de plus en plus abondantes jusqu'à 32-34 semaines, puis leur nombre et leur amplitude diminuent. Elles disparaissent chez le nouveau-né à terme. Leur topographie varie. Elles sont d'abord diffuses puis prédominent sur les régions temporales et occipitales : elles sont toujours occipitales à 36 semaines.

Filtre 0.5 Hz

Filtre off



ondes lentes occipitales, monophasiques lisses ou surchargées de rythmes rapides de 5 à 9 Hz, environ 4/minutes, 300 µV (ici 480 µV)

Figure 7 : Ondes delta (24 S 4 j)

Ondes lentes delta 1 Hz, postérieures, parfois surchargées
de rythmes rapides de 10 à 12 Hz

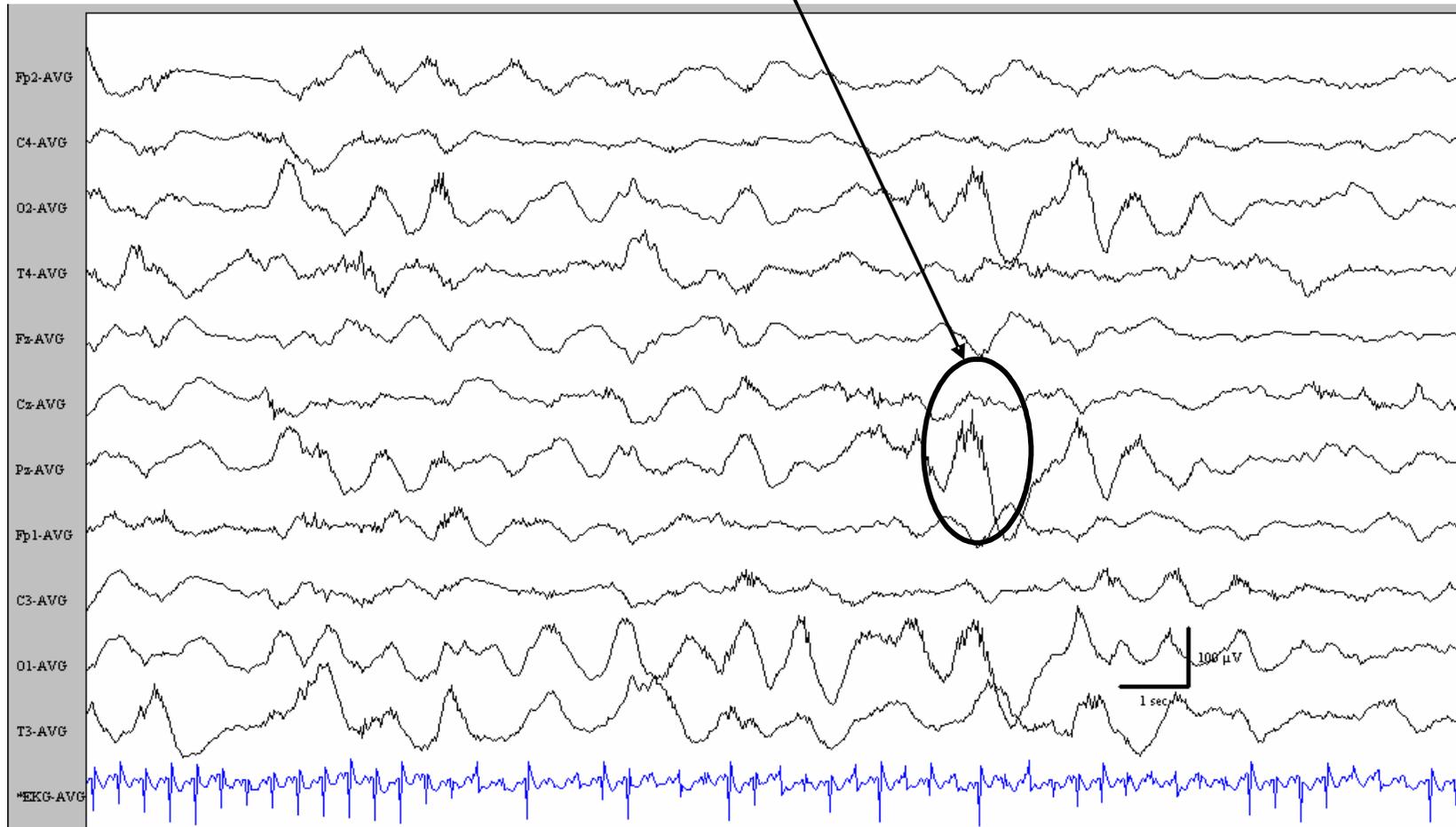
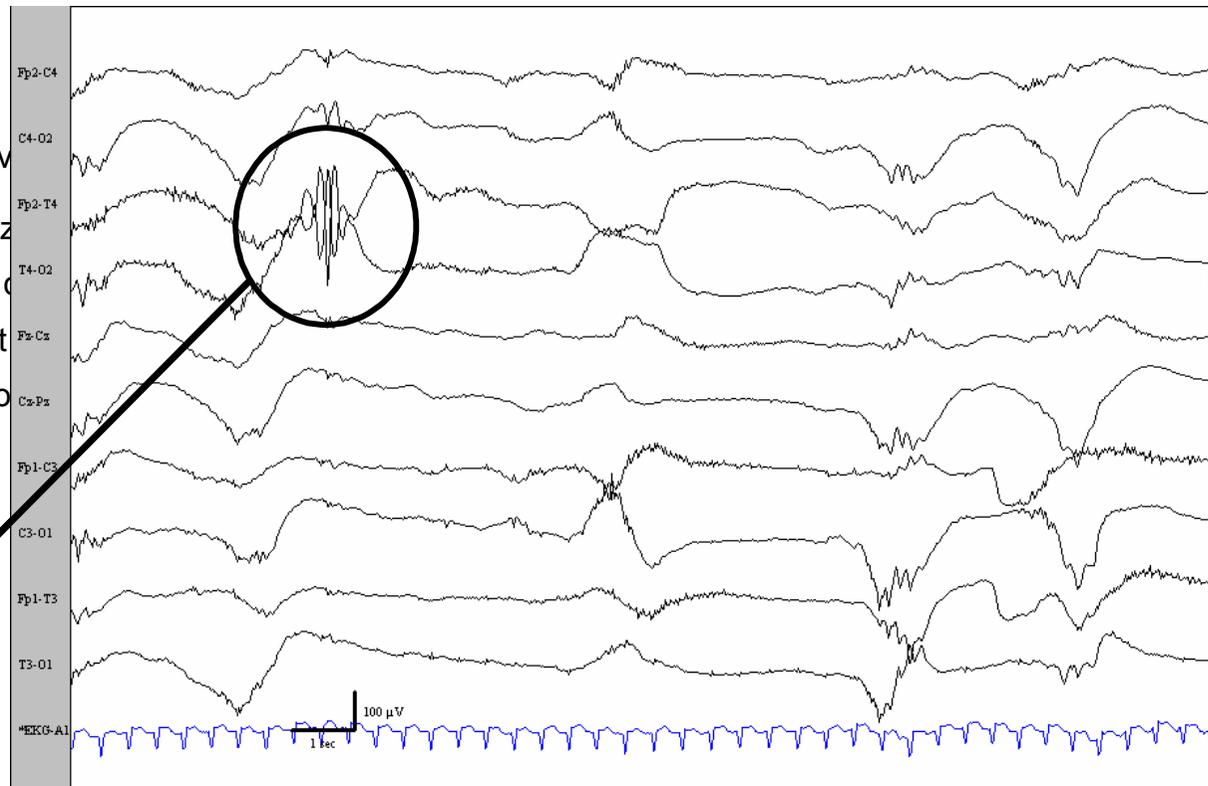
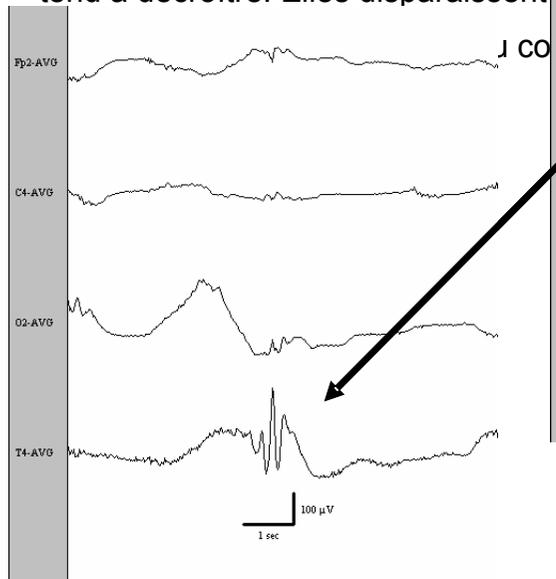


Figure 8 : Ondes delta (25 S)

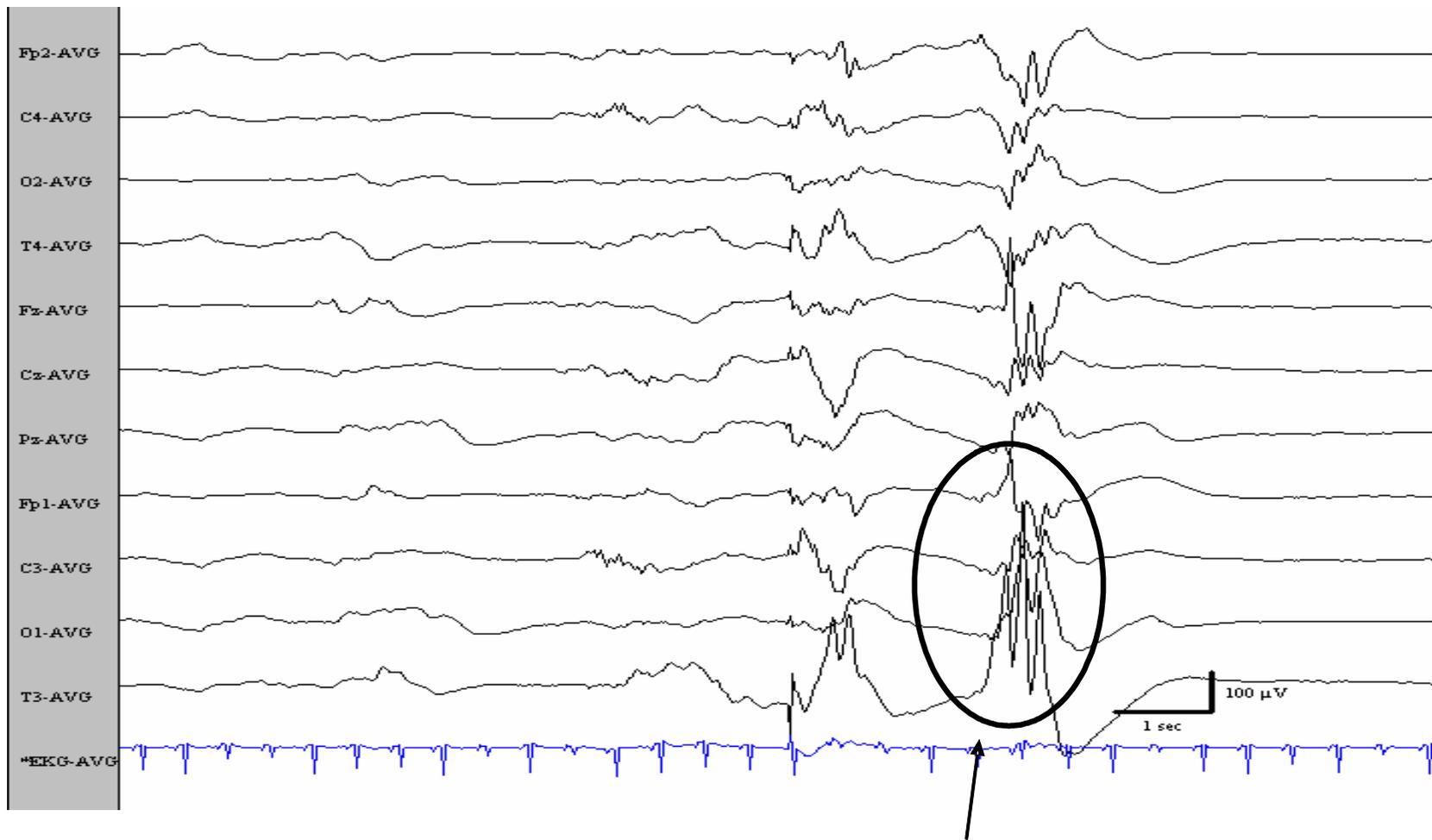
Les bouffées **thêta** amples et suivies
 Bouffées d'éléments de 4,5 à 6 Hz
 pic de survenue à 29-31 semaines. La c
 tend à décroître. Elles disparaissent



re 12)
 ec un
 litude
 nt

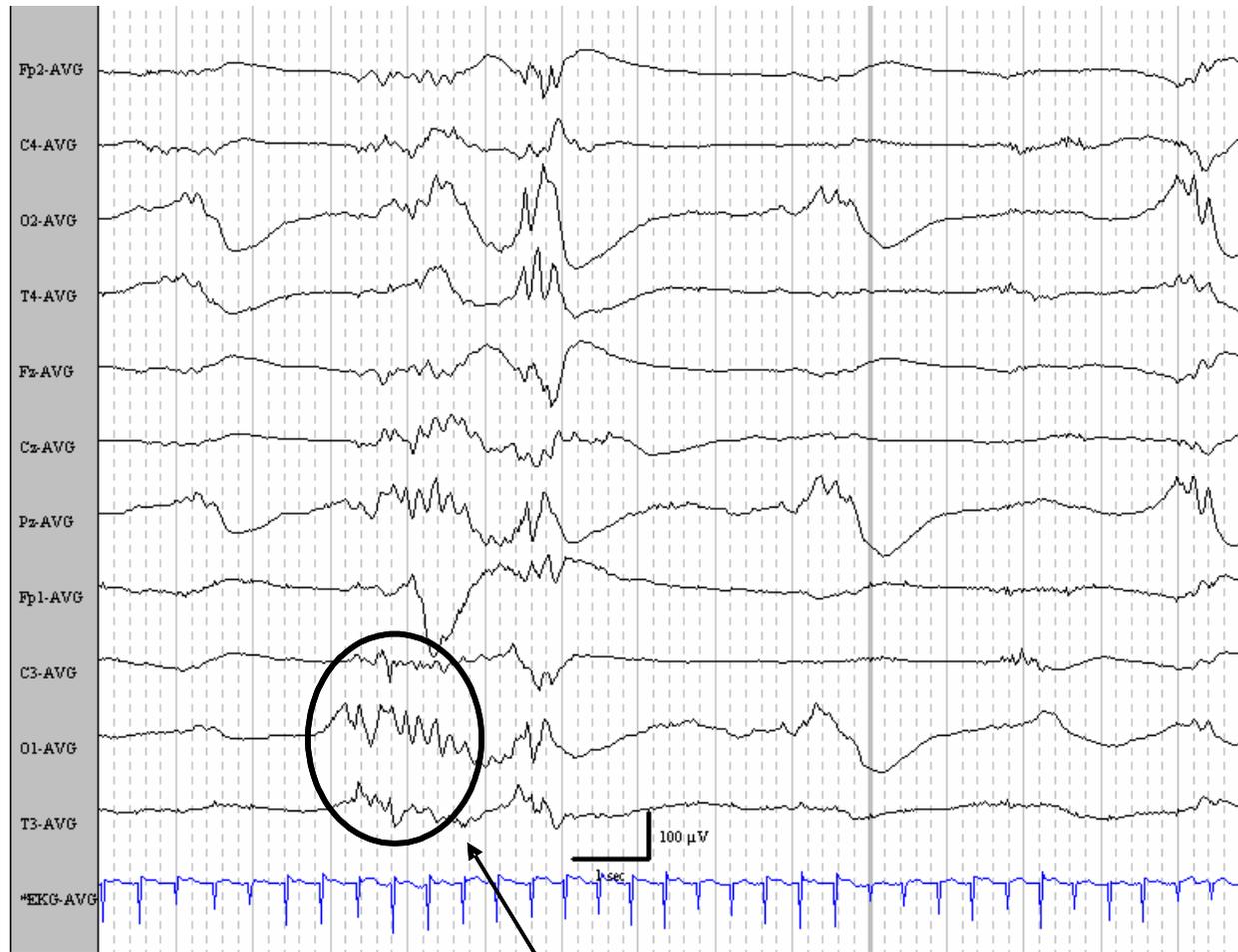
bouffées **thêta** temporales (temporal sawtooth)
 de 4 à 6 Hz, amplitude moyenne 150 µV (ici 252µV),
 l'amplitude augmente au cours de la bouffée,
 suivie d'une onde lente positive ou négative

Figure 9 : Bouffées thêta temporales (24 S 4 j)



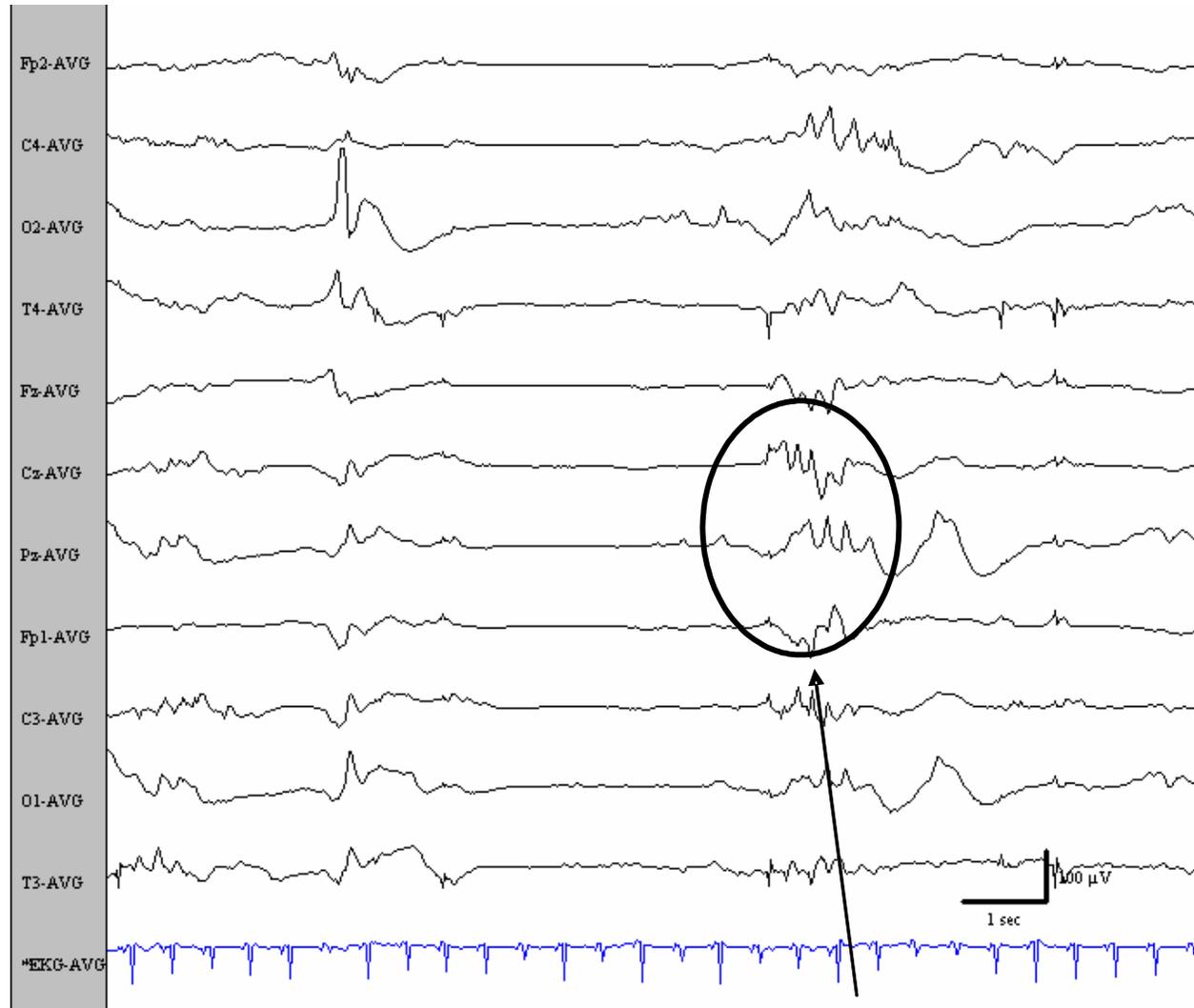
les bouffées theta aigues : déflexions rapides et très amples
(300µV) par série de 2 ou 3, diffuses, synchrones

Figure 10 : Bouffées thêta temporales (25 S)



bouffées thêta temporales moins amples, pas toujours suivies d'une onde lente

Figure 11 : Bouffées thêta temporales (24 S 4 j)



Ondes thêta 5 à 6 Hz à prédominance postérieure (50uV)
asynchrones

Figure 12 : Bouffées thêta temporales (25 S)

Les rythmes rapides de plus de 8 Hz associés à une onde lente (Figure 13&Figure 14) ou isolés.

Filtre à 3 Hz

20 sec par page

10 sec par page

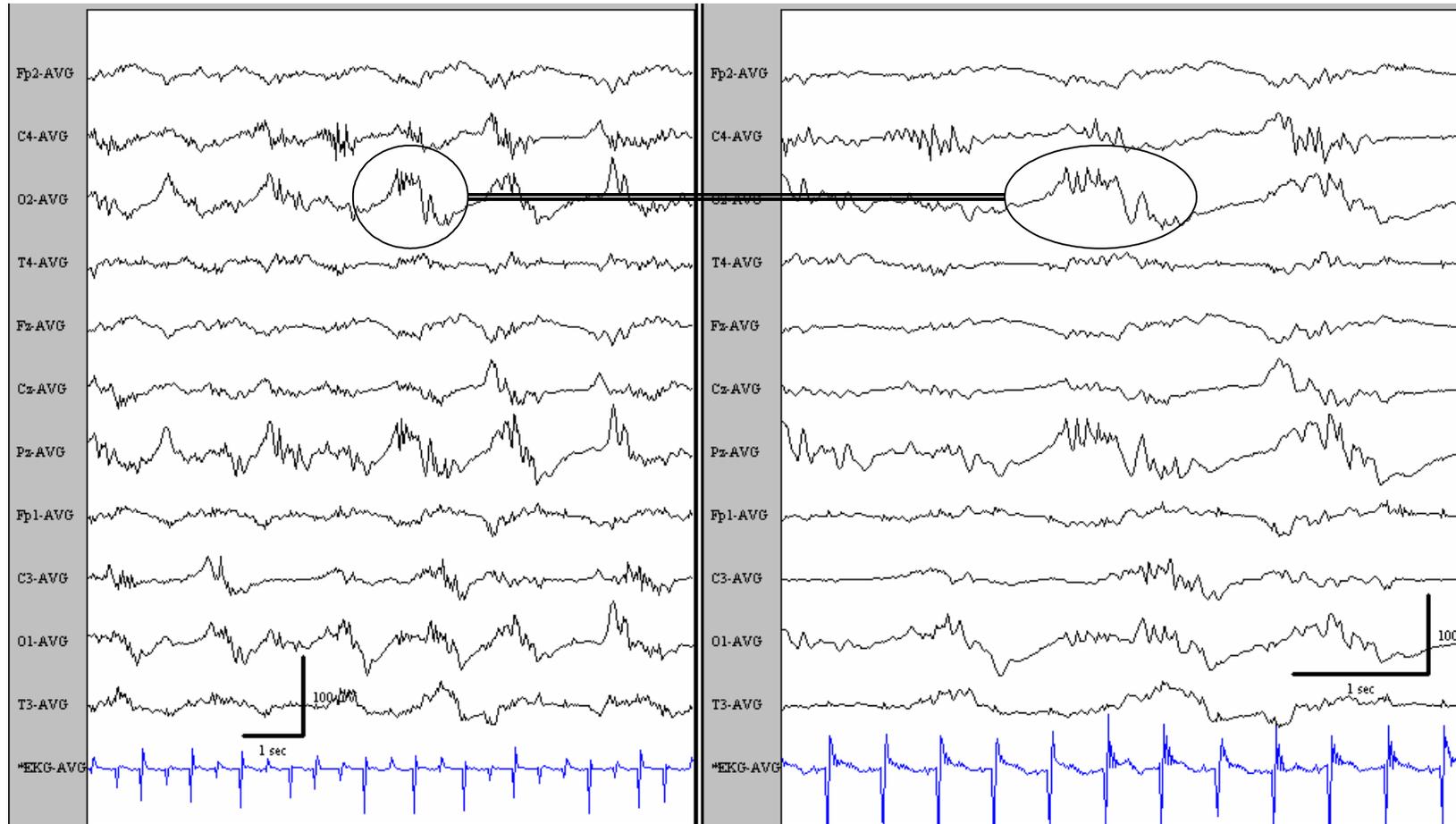


Figure 13 : Rythmes rapides (25 S)

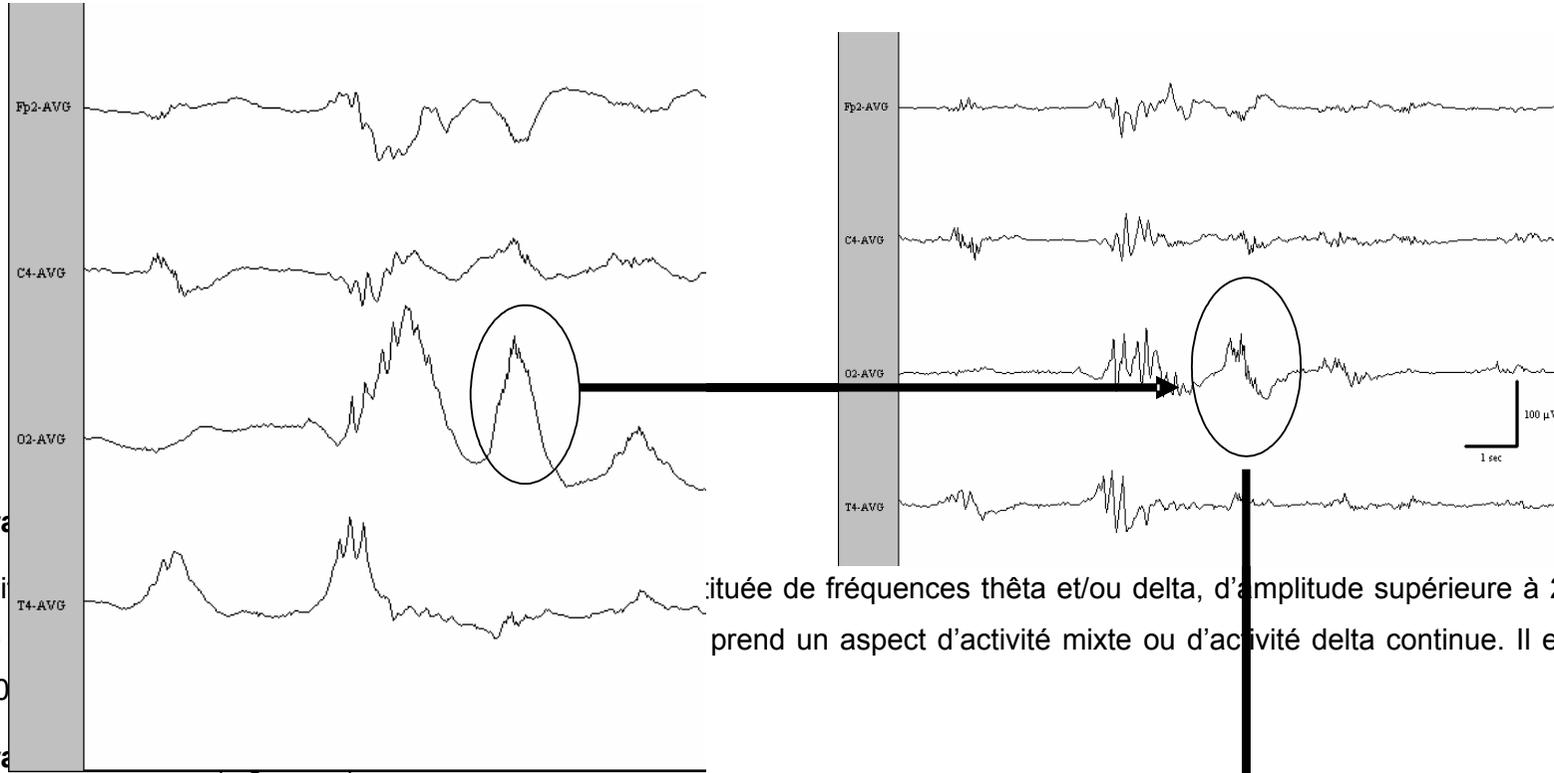
2.3.2

Le tra

Activi

l'amplitude
partir de 30

Le tra



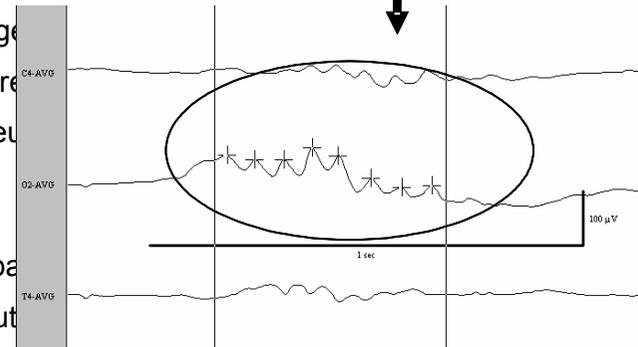
ituée de fréquences thêta et/ou delta, d'amplitude supérieure à 25 µV. Selon
prend un aspect d'activité mixte ou d'activité delta continue. Il est observé à

Succession de bouffées de graphoéléments physiologiques pour l'âge
supérieure à 3 secondes. La durée cumulée des périodes d'hypoactivité corre

rythmes rapides à 15 Hz, 75 µV,

Tracé asymétrique ou asynchrone durée 0.5 sec

Au cours du même enregistrement, les figures physiologiques n'appar
Elles peuvent être absentes sur l'un des hémisphères et présentes sur l'aut



rée variable mais
e diminue avec la

aux hémisphères.
ans le temps d'un

Figure 14 : Rythmes rapides (25 S)

hémisphère à l'autre (asynchronie). Cette asynchronie peut durer 4 à 6 minutes en moyenne. A partir de 35 semaines, on peut observer, lors

de l'entrée en sommeil calme, une asymétrie et une asynchronie, un aplatissement puis un tracé plus discontinu (de morphologie plus immature) de manière transitoire et le plus souvent unilatéral. Cet aspect n'a aucune signification pathologique ; ceci peut s'observer jusqu'au terme de 43 semaines.

Le tracé continu : activité de fond continue, durant au moins 1 minute, constituée de fréquences thêta et/ou delta, d'amplitude supérieure à 25 μ V. Selon l'amplitude et la proportion des rythmes thêta et delta, ce tracé prend un aspect d'activité mixte ou d'activité delta continue. Il est observé à partir de 30-31 semaines et est présent dans le sommeil agité.

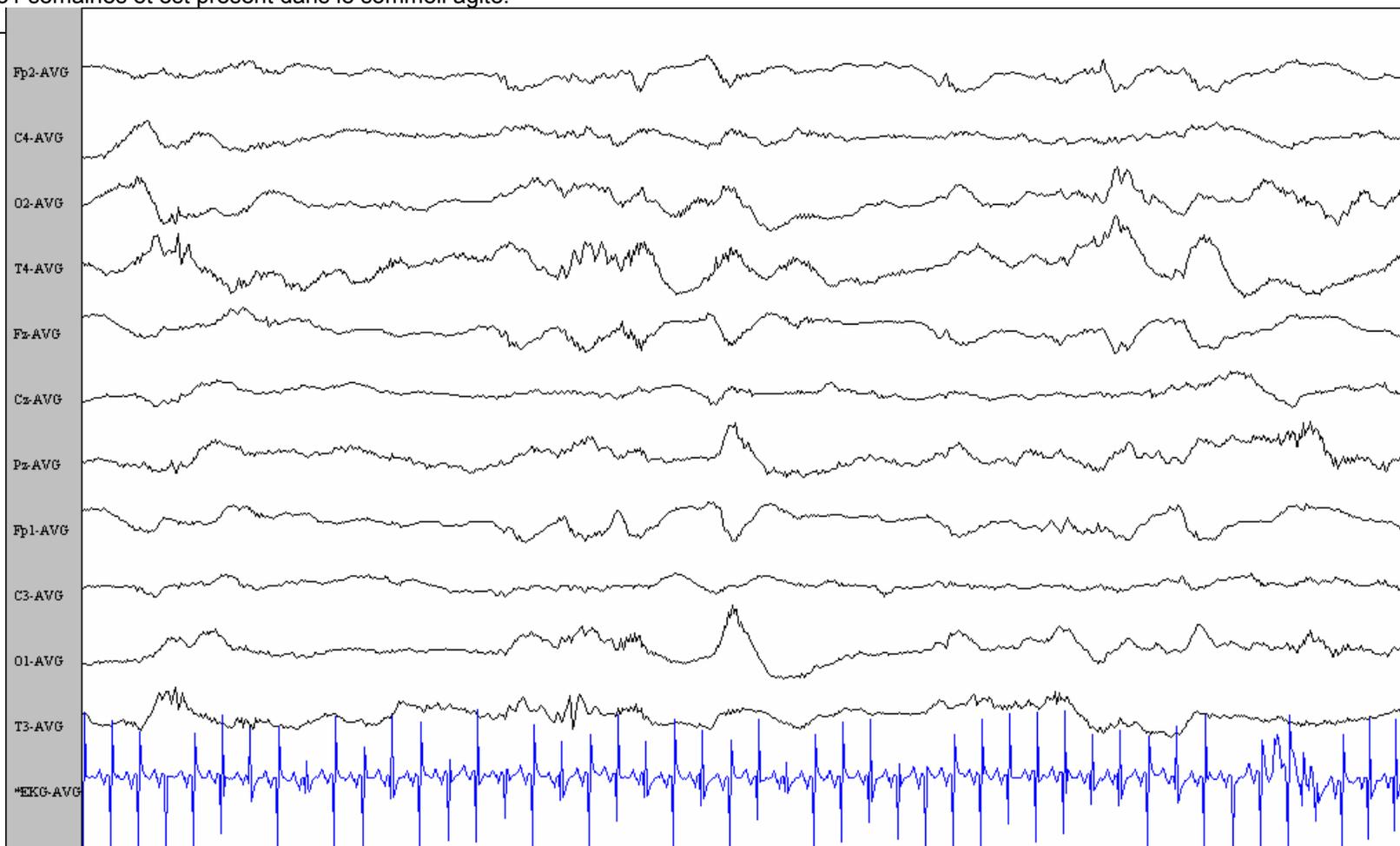
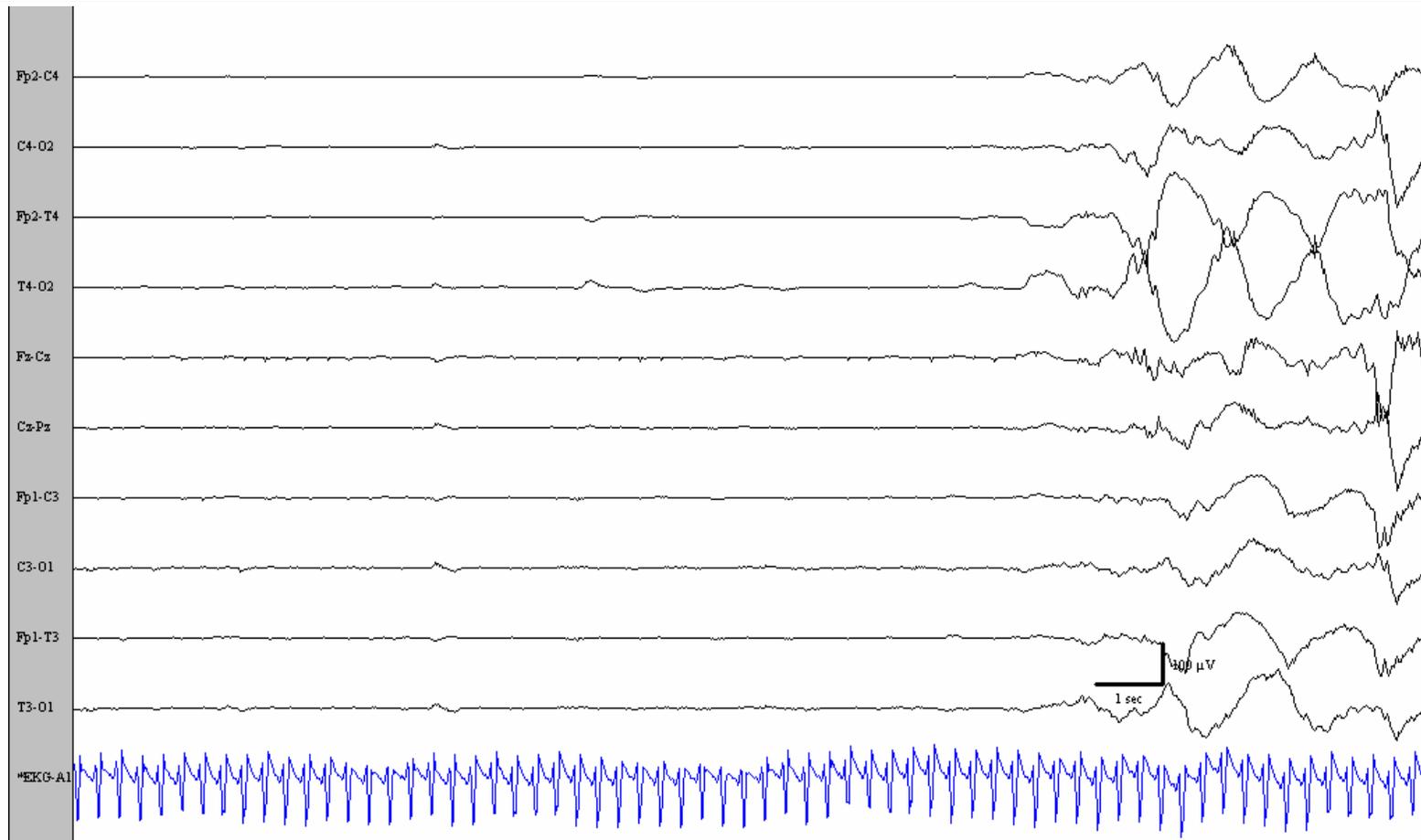


Figure 15 : Tracé continu (34 S)

Le tracé discontinu : Succession de bouffées de graphoéléments physiologiques pour l'âge et de périodes d'hypoactivité < 10 μ V, de durée variable mais supérieure à 3 s. La durée cumulée des périodes d'hypoactivité correspond à au moins 50 % du temps d'analyse. Elle diminue avec la maturation.



2.3.3 Description des patterns selon l'âge post menstruel

✓ Avant 26 semaines (Figure 18)

L'activité cérébrale est discontinue, les périodes d'inactivité ne dépassant pas 60 secondes. Elle est constituée surtout d'ondes lentes. Les ondes delta sont différentes selon leur localisation. Elles sont plus fréquentes et d'aspect assez proche en temporal et en

Figure 16 : Tracé discontinu (26 S)

occipital. En temporal elles sont diphasiques aiguës. En occipital, elles sont monophasiques, lisses ou surchargées de rythmes rapides de 5 à 9 Hz. En central elles sont monophasiques et moins amples (50 μ V), lisses ou surcharges de rythmes rapides > 9 Hz. Les ondes lentes frontales aiguës ou lisses sont plus rares (2/minutes) et même que les ondes lentes diffuses (1/minutes). Leur fréquence est de 0.5 à 1 Hz, leur amplitude proche de 300 μ V. Elles surviennent en série de 2 à 8. Les bouffées thêta sont le plus souvent aiguës et temporales, de 150 à 300 μ V et suivies d'une onde lente positive ou négative. Il existe aussi des bouffées thêta lisses et moins amples qui ne sont pas toujours suivies d'une onde lente. Les rythmes rapides de 8 à 13 Hz surviennent en bouffées de 0.2 à 1.8 s, le plus souvent sur une onde lente.

✓ Après 26 semaines (Figure 19)

Le tracé est très discontinu mais labile avec de brèves périodes de tracé continu constitué d'une activité très ample et très lente, le plus souvent synchrones entre les deux hémisphères.

✓ Entre 28 et 30 semaines (Figure 20)

Les périodes d'activité cérébrale continue sont plus nombreuses et plus longues, les périodes de discontinuité entre les bouffées d'activité durent entre 10 et 40 secondes. Les fréquences lentes delta sont prédominantes mais les rythmes thêta sont plus abondants, plus amples et souvent diffus. Les stades de vigilance sont reconnaissables, on peut distinguer le sommeil calme du sommeil agité le tracé devenant nettement plus discontinu lors de la disparition des mouvements oculaires rapides.

✓ Entre 30 et 32 semaines (Figure 21 & Figure 22)

La 30^{ème} semaine représente un tournant important dans la maturation cérébrale, l'activité devient beaucoup plus abondante, le tracé ayant en sommeil agité un aspect continu. L'aspect discontinu persiste en sommeil calme mais avec des intervalles entre les bouffées d'activité inférieurs à 20 secondes. Apparaissent des rythmes rapides qui se surimposent aux ondes lentes delta.

✓ **Entre 32 et 34 semaines** (Figure 23)

Le tracé devient plus continu avec des périodes entre les bouffées qui ne dépassent pas 15 secondes après 32sAG et 10 secondes après 34 sAG. Les ondes lentes mêlées de rythmes rapides sont au maximum de leur abondance et de leur diffusion spatiale. Les états de vigilance (veille, sommeil agité et sommeil calme) sont bien différenciés.

Ces différents patterns sont détaillés et illustrés ci-dessous. Un tableau récapitulatif (Tableau VI) et une figure (Figure 24) sont proposés ensuite.

Moins de 28 semaines	
Organisation des états de vigilance	Alternance de périodes d'activité et de repos
Aspect de l'activité de base	Tracé très discontinu mais labile : degré de discontinuité variable Ces deux aspects sont inconstamment liés au comportement. Brèves périodes de tracé continu
Graphoéléments de l'âge	Eléments delta biphasiques de haute amplitude, parfois > 300 μ V, de fréquence très basse (0,3 à 1 Hz), souvent d'aspect lisse Rythmes thêta amples
Organisation spatio-temporelle	Ondes lentes habituellement diffuses Asynchronie fréquente
Réactivité EEG provoquée	Encore discutée

(SA : sommeil agité, VA : veille active, SC : sommeil calme, VC : veille calme)

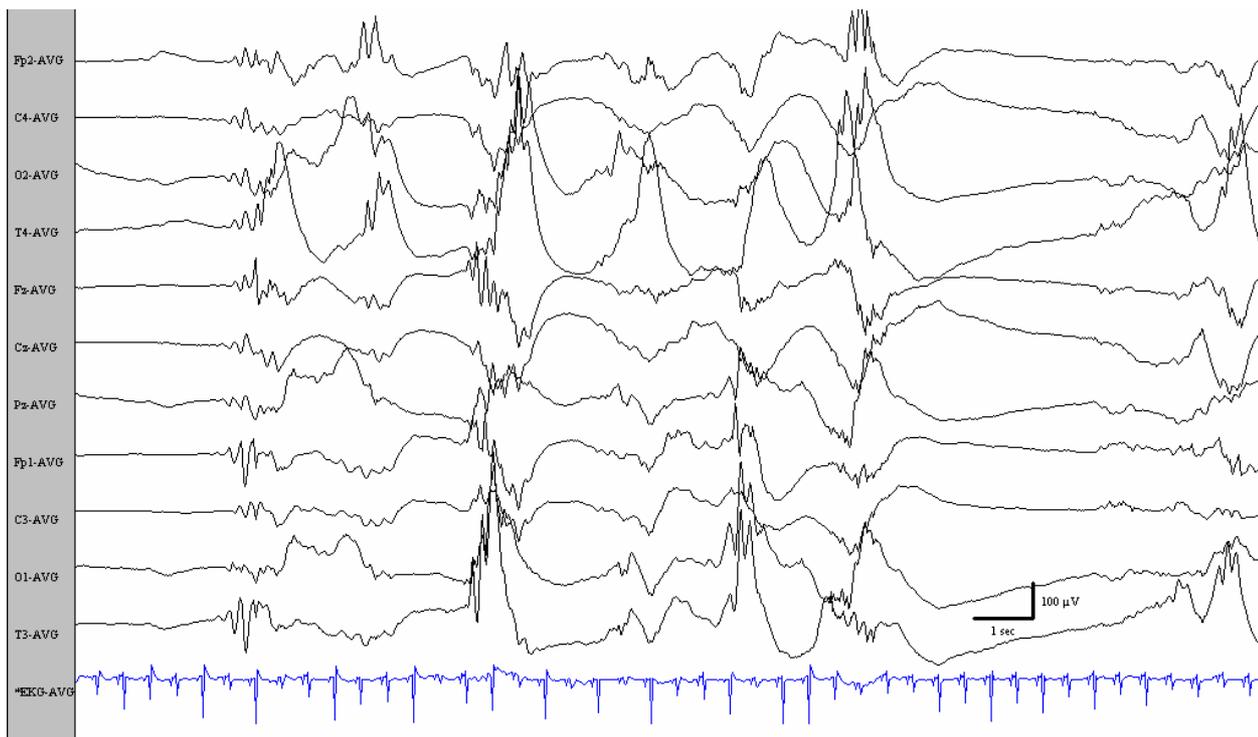


Figure 17 : Tracé à 25 S

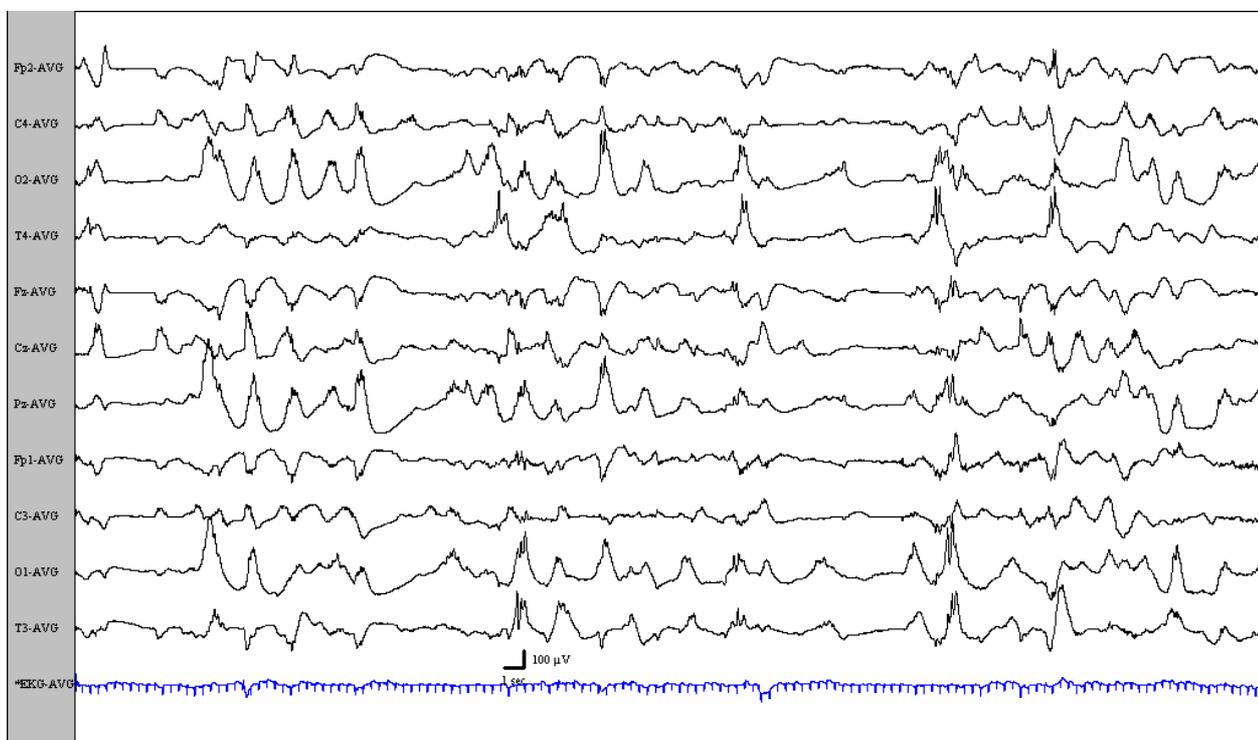


Figure 18 : Prédominance des ondes lentes (25 S)

Affichage de 1 minute de tracé



Figure 19 : Tracé à 26 S

28 et 29 semaines	
Organisation des états de vigilance	SA, avec mouvements oculaires rapides VA
Aspect de l'activité de base	Tracé discontinu. labile, la durée des périodes d'hypoactivité est très variable (jusqu'à 40 secondes) Périodes de continuité plus longues et plus nombreuses qu'avant 28 semaines plus souvent observées lorsque le comportement est celui du sommeil agité
Graphoéléments de l'âge	Eléments delta de haute amplitude (parfois > 300 μ V), souvent monophasiques avec une fréquence de 0,3 à 1 Hz Rythmes thêta isolé plus nombreux qu'avant 28 semaines, d'amplitude variable Présence de quelques ondes lentes surchargées de rythmes rapides ou de rythmes thêta
Organisation spatio-temporelle	Ondes lentes moins diffuses qu'auparavant; prédominance postérieure dans le SA et le SC thêta localisé souvent sur les régions antérieures ou temporales, ou en bouffées diffuses et amples dans le SA et le SC
Réactivité EEG provoquée	Inconstante et d'expression variable

(SA : sommeil agité, VA : veille active, SC : sommeil calme, VC : veille calme)

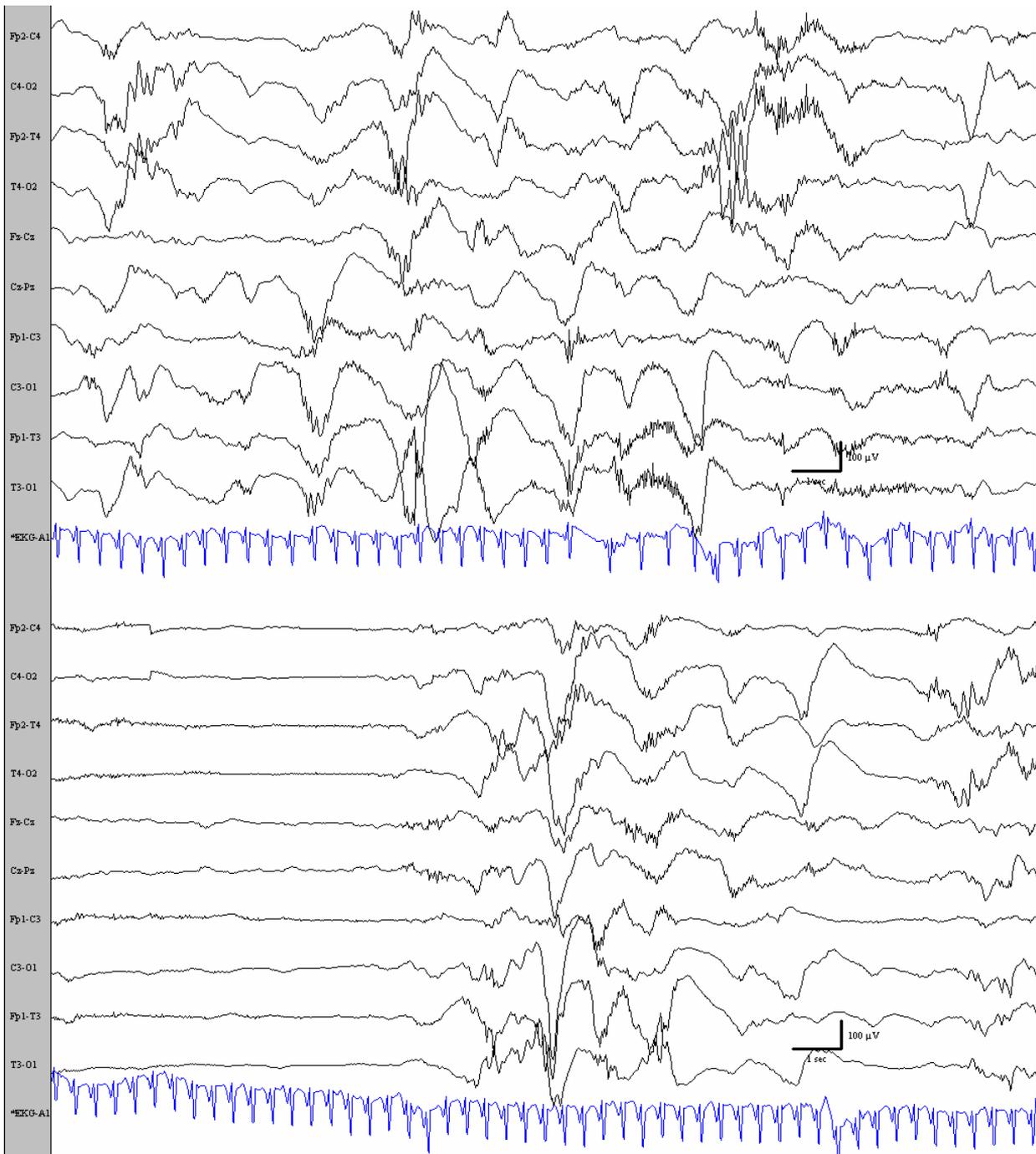


Figure 20 : Tracé à 28 S

30 et 31 semaines	
Organisation des états de vigilance	SA SC VA
Aspect de l'activité de base	<p>VA : souvent artefactée</p> <p>SA : tracé continu ou demi-discontinu</p> <p>SC : tracé discontinu ; bouffées de 2 à 3 sec, périodes d'hypoactivité 5 à 20 secondes</p> <p>A partir de cet âge gestationnel, la concordance entre EEG et états de vigilance est acquise.</p>
Graphoéléments de l'âge	<p>Ondes lentes (0,5 à 1,5 Hz), d'amplitude de 100 à 200 μV surchargées de rythmes rapides</p> <p>ces derniers sont plus nombreux à 31 semaines qu'à 30 semaines.</p> <p>Activité thêta de 4 à 6 Hz, d'amplitude >25 μV</p>
Organisation spatio-temporelle	<p>Ondes delta prédominant en occipital ou en occipito-temporal, le plus souvent synchrones, plus abondantes en SA</p> <p>Thêta temporal prédominant en SC</p>
Réactivité EEG provoquée	<p>SA : réaction d'éveil avec diminution d'amplitude de l'activité</p> <p>SC : apparition transitoire d'une activité continue</p>

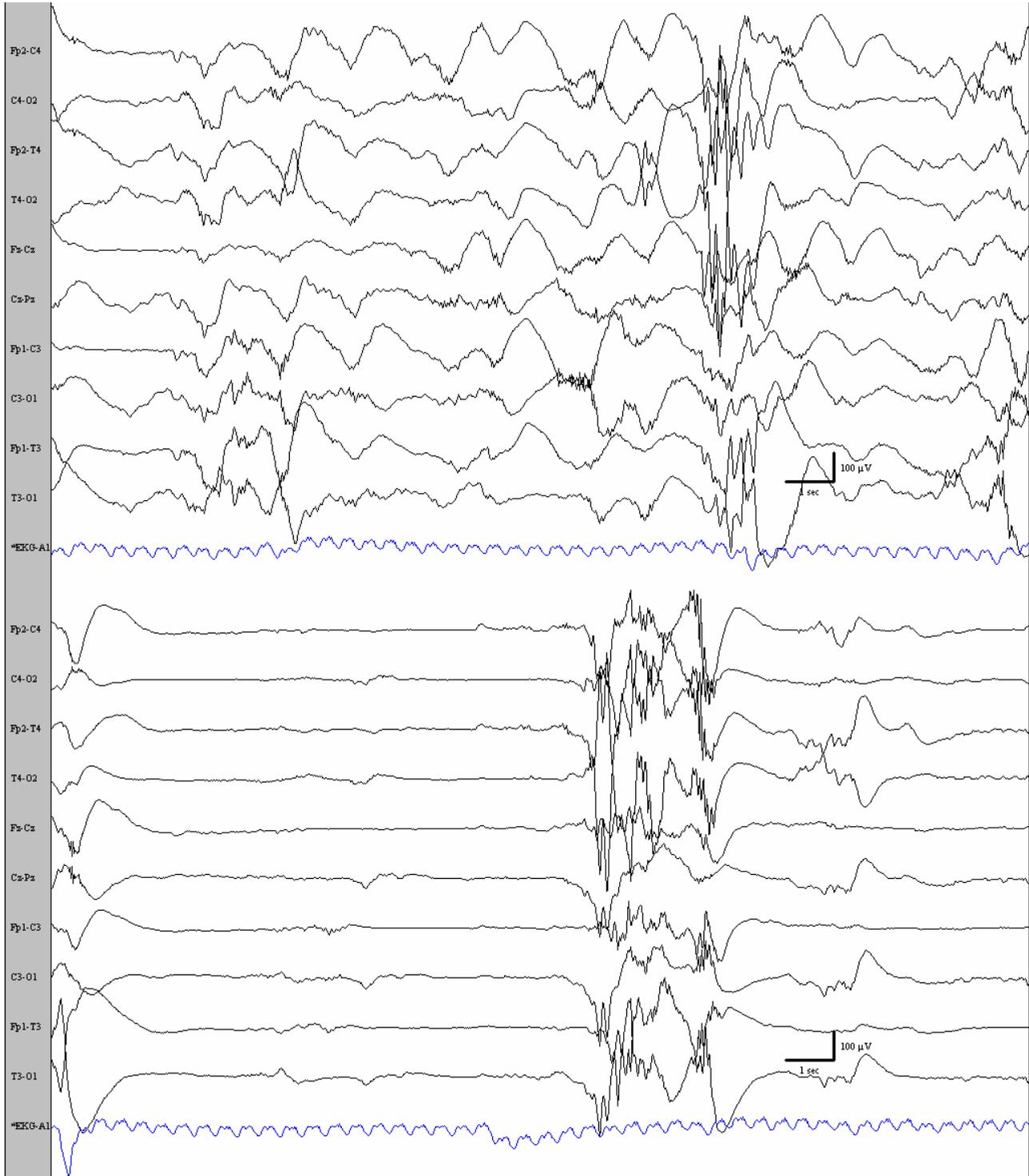


Figure 21 : tracé à 29 S 1 j

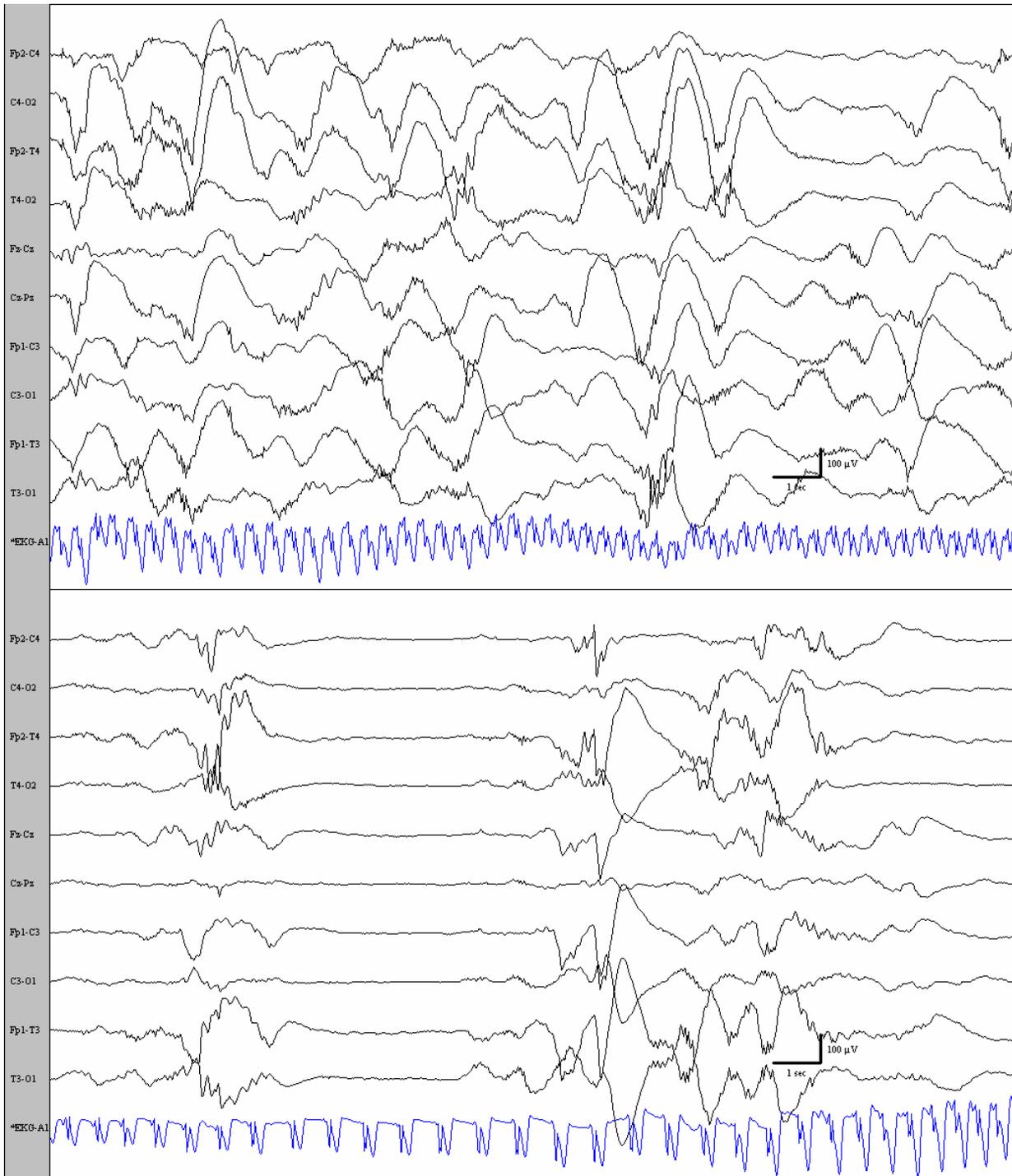


Figure 22 : Tracé à 30 S 1 j

32 à 34 semaines	
Organisation des états de vigilance	VA. SA et SC sont faciles à identifier, mais la veille calme est encore très rare
Aspect de l'activité de base	<p>VA : activité continue souvent surchargée d'artéfacts</p> <p>VC : tracé continu</p> <p>SA : tracé continu comme dans la VC ; les deux états VC et SA sont à distinguer par la polygraphie ou par l'observation</p> <p>En SC : tracé discontinu la durée des bouffées s'allonge entre 32 et 34 semaines alors que la durée des périodes inter bouffées diminue : 32 semaines < 15 secondes, 34 semaines < 10 secondes</p>
Graphoéléments de l'âge	<p>Les ondes lentes surchargées de rythmes rapides diminuent d'amplitude de 32 à 34 semaines et augmentent de fréquence (1 à 2 Hz). C'est à cet âge qu'elles sont les plus abondantes.</p> <p>Les bouffées de thêta temporal disparaissent à 33-34 semaines</p> <p>Les encoches frontales peuvent s'observer à 34 semaines, elles sont souvent incomplètes, étalées et asymétriques</p>
Organisation spatiotemporelle	Les ondes lentes surchargées de rythmes rapides sont temporo-occipitales à 32 semaines, elles deviennent occipitales à 33-34 semaines
Réactivité EEG provoquée	<p>SA : diminution d'amplitude globale et transitoire</p> <p>SC: plus difficile à obtenir, apparition transitoire d'une activité lente, ample et continue</p>

(SA : sommeil agité, VA : veille active, SC : sommeil calme, VC : veille calme)

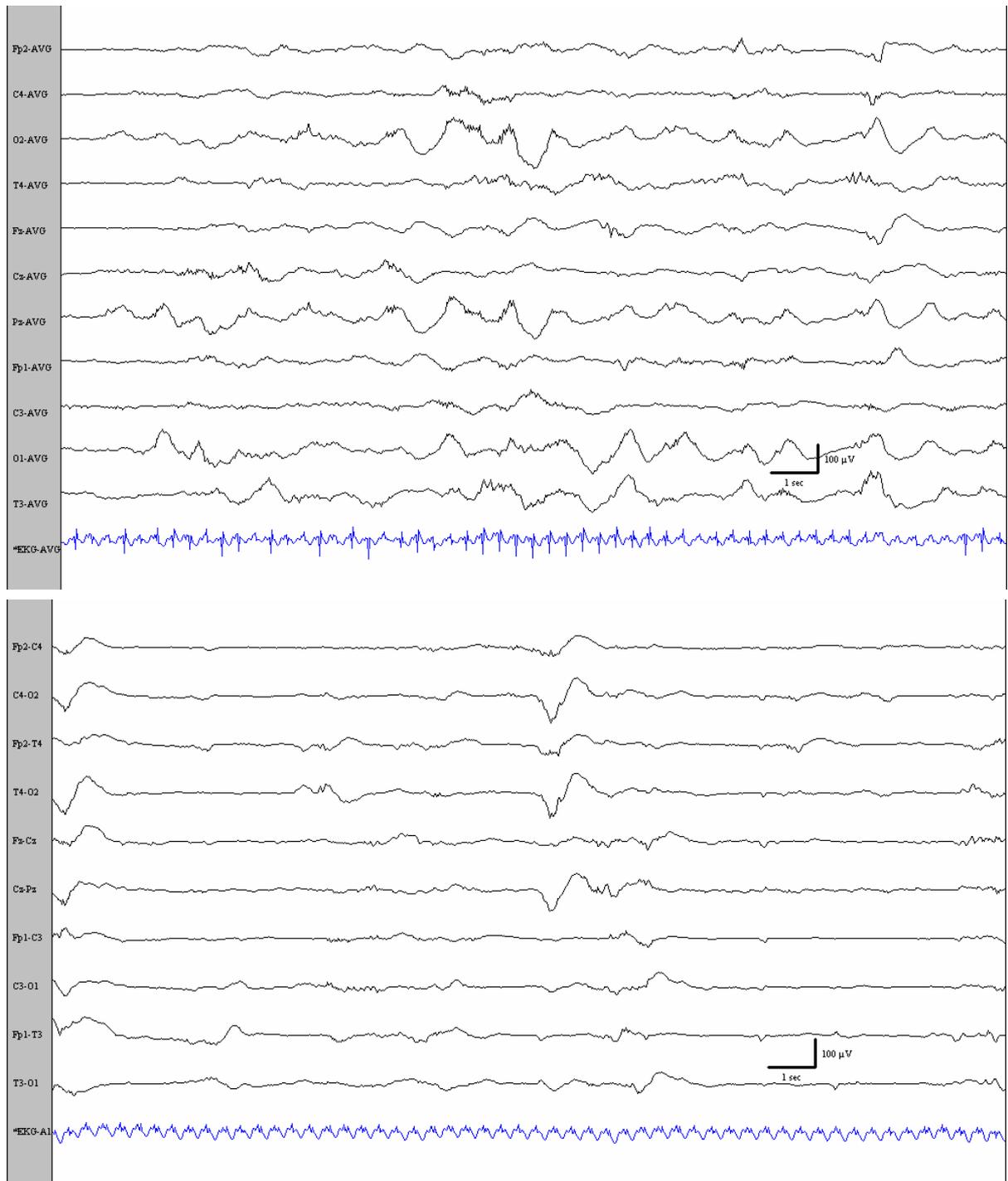


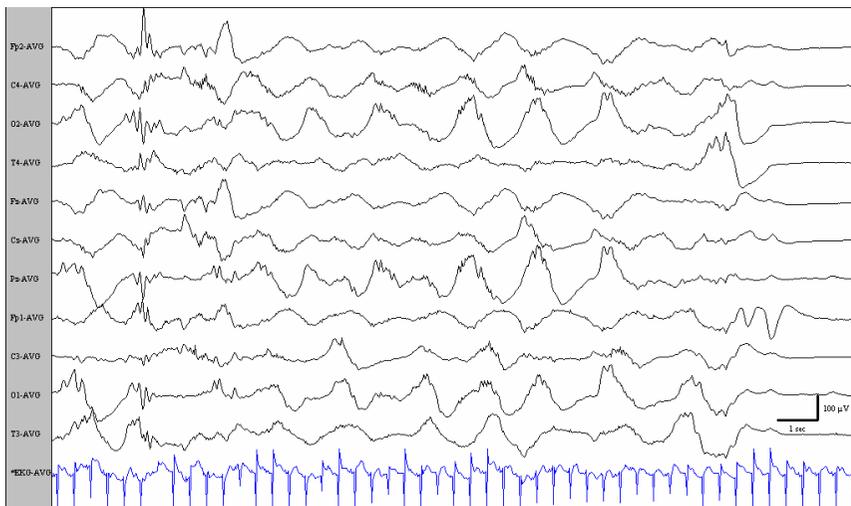
Figure 23 : Tracé à 32 S

Tableau IV : Récapitulatif de l'évolution de l'activité EEG entre 28 et 34 semaines

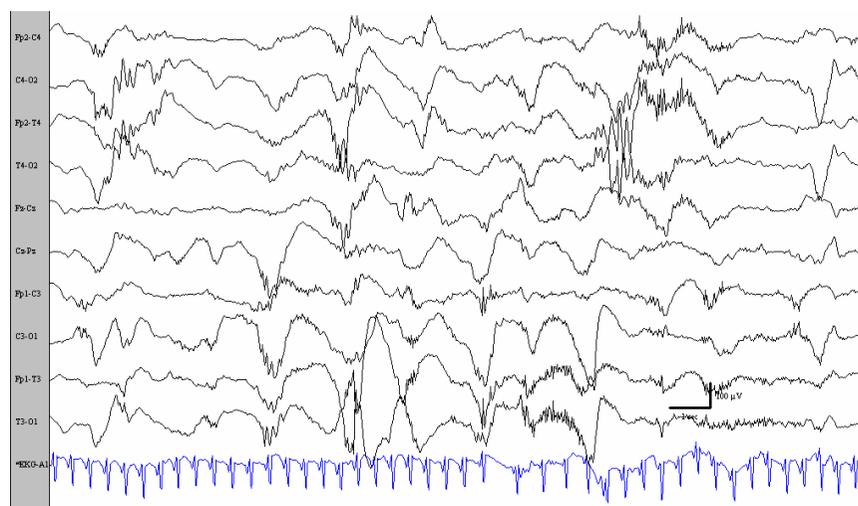
	Moins de 28 semaines	28 et 29 semaines	30 et 31 semaines	32 à 34 semaines
Organisation des états de vigilance	Alternance de périodes d'activité et de repos	SA, avec mouvements oculaires rapides VA	SA SC VA	VA, SA et SC sont faciles à identifier mais la veille calme est encore très rare
Aspect de l'activité de base	Tracé très discontinu mais labile : degré de discontinuité variable Ces deux aspects sont inconstamment liés au comportement. Brèves périodes de tracé continu	Tracé discontinu. labile, la durée des périodes d'hypoactivité est très variable (jusqu'à 40 secondes) Périodes de continuité plus longues et plus nombreuses qu'avant 28 semaines plus souvent observées lorsque le comportement est celui du sommeil agité	VA : souvent artefactée SA : tracé continu ou demi-discontinu SC : tracé discontinu ; bouffées de 2 à 3 sec, périodes d'hypoactivité 5 à 20 secondes A partir de cet âge gestationnel, la concordance entre EEG et états de vigilance est acquise.	VA : activité continue souvent surchargée d'artéfacts VC : tracé continu SA : tracé continu comme dans VC ; les deux états VC et SA sont à distinguer par la polygraphie ou par l'observation En SC : tracé discontinu la durée des bouffées s'allonge entre 32 et 34 semaines alors que la durée des périodes inter bouffées diminue : 32 semaines < 15 secondes, 34 semaines < 10 secondes
Graphoéléments de l'âge	Eléments delta biphasiques de haute amplitude, parfois > 300 µV, de fréquence très basse (0,3 à 1 Hz), souvent d'aspect lisse Rythmes thêta amples	Eléments delta de haute amplitude (parfois > 300 µV), souvent monophasiques avec une fréquence de 0,3 à 1 Hz Rythmes thêta isolé plus nombreux qu'avant 28 semaines, d'amplitude variable Présence de quelques ondes lentes surchargées de rythmes rapides ou de rythmes thêta	Ondes lentes (0,5 à 1,5 Hz), d'amplitude de 100 à 200 µV surchargées de rythmes rapides ces derniers sont plus nombreux à 31 semaines qu'à 30 semaines. Activité thêta de 4 à 6 Hz, d'amplitude >25 µV	Les ondes lentes surchargées de rythmes rapides diminuent d'amplitude de 32 à 34 semaines et augmentent de fréquence (1 à 2 Hz). C'est à cet âge qu'elles sont les plus abondantes. Les bouffées de thêta temporal disparaissent à 33-34 semaines Les encoches frontales peuvent s'observer à 34 semaines, elles sont souvent incomplètes, étalées et asymétriques
Organisation spatiotemporelle	Ondes lentes habituellement diffuses Asynchronie fréquente	Ondes lentes moins diffuses qu'auparavant; prédominance postérieure dans le SA et le SC thêta localisé souvent sur les régions antérieures ou temporales, ou en bouffées diffuses et amples dans le SA et le SC	Ondes delta prédominant en occipital ou en occipito-temporal, le plus souvent synchrones, plus abondantes en SA Thêta temporal prédominant en SC	Les ondes lentes surchargées de rythmes rapides sont temporo-occipitales à 32 semaines, elles deviennent occipitales à 33-34 semaines
Réactivité EEG provoquée	Encore discutée	Inconstante et d'expression variable	SA : réaction d'éveil avec diminution d'amplitude de l'activité SC : apparition transitoire d'une activité continue	SA : diminution d'amplitude globale et transitoire SC: plus difficile à obtenir, apparition transitoire d'une activité lente, ample et continue

SA : sommeil agité, VA : veille active, SC : sommeil calme, VC : veille calme

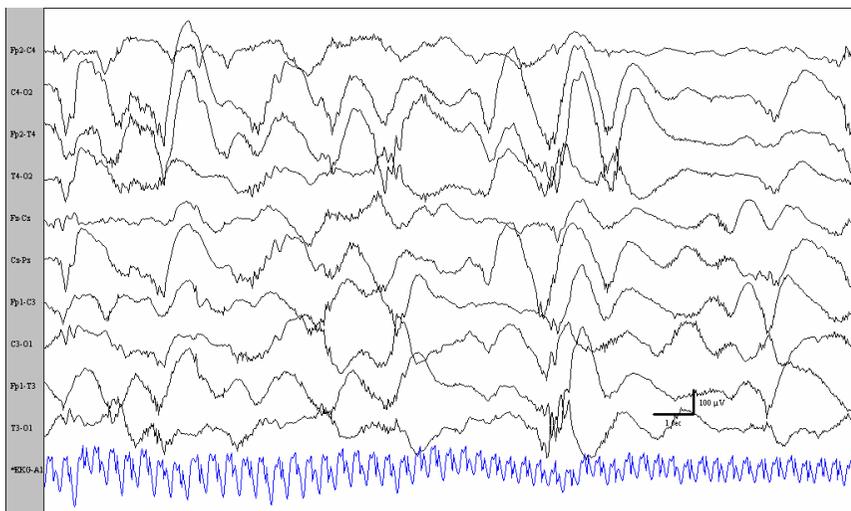
25 S



28 S



30 S



32 S

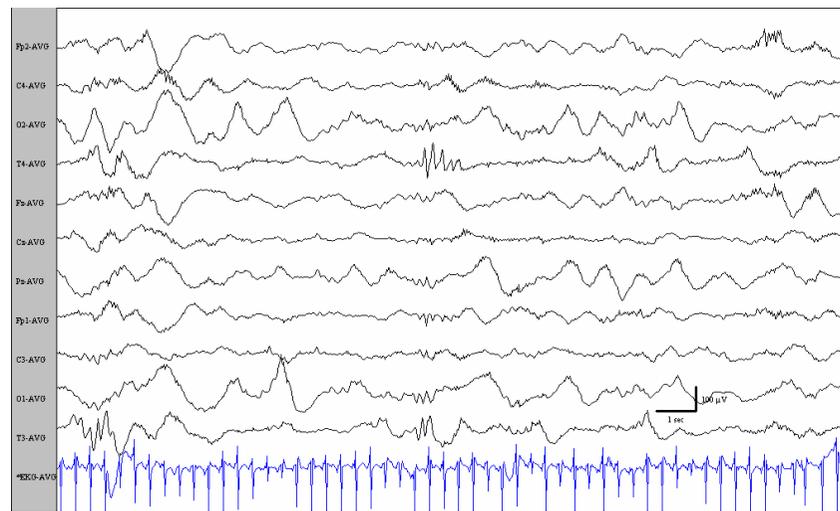


Figure 24 : Evolution des tracés entre 25 et 32 semaines

2.4 L'EEG pathologique du nouveau-né prématuré avant 34 semaines d'âge post menstruel

<u>2.4.1</u>	<u>Les graphoéléments pathologiques.....</u>
<u>2.4.2</u>	<u>Les patterns pathologiques.....</u>
<u>2.4.3</u>	<u>Les tracés pathologiques.....</u>
<u>2.4.4</u>	<u>Valeur diagnostique et pronostique des anomalies de l'activité de fond.....</u>

Dès les débuts de l'EEG les auteurs se sont attachés à en préciser la valeur diagnostique et pronostique. Les résultats restent confus pour plusieurs raisons.

La connaissance de la pathologie lésionnelle du prématuré a évolué avec la diffusion de l'échographie et les nouvelles techniques d'imagerie. A l'époque des études « historiques » les LSB n'étaient pas détectables en période néonatale (sauf à l'autopsie). Seules les hémorragies pouvaient être repérées par la ponction lombaire et confirmées par le scanner. Les LSB diffuses ne sont connues que depuis l'utilisation de l'IRM.

Plusieurs méthodes d'interprétation se sont succédées avec des classifications utilisant des terminologies parfois ambiguës et des définitions imprécises. Comme on le verra, il existe de réelles discordances, difficilement explicables, entre certaines approches.

Devant la complexité de l'interprétation de nombreuses équipes se sont tournées vers des analyses informatisées pour tenter d'obtenir une interprétation automatique de l'activité cérébrale directement accessible aux cliniciens. Les publications récentes portent plus sur l'étude de ce type de techniques que sur une réactualisation des connaissances en EEG conventionnel. Ainsi les modifications que pourrait apporter l'EEG numérisé sur la pratique en néonatalogie ne sont pas connues.

La description des EEG anormaux proposée ci-dessous va suivre le modèle adopté de lecture des graphoéléments pathologiques (« lettres »), des patterns (« mots ») et de l'ensemble du tracé (« phrase »),

2.4.1 Les graphoéléments pathologiques

On peut considérer séparément

Les graphoéléments rythmiques constituant des décharges ou des crises

Les graphoéléments pathologiques ou suspects

Les déformations des graphoéléments physiologiques

Les graphoéléments rythmiques constituant des décharges ou des crises (Figure 25)

Les crises se caractérisent par la répétition rythmique de graphoéléments inhabituels entraînant une modification brusque et transitoire de l'activité cérébrale dont la durée varie de 10 secondes à plusieurs minutes. Ces anomalies sont très variables en fréquence, en amplitude, en morphologie et en localisation y compris au cours d'une même décharge. C'est leur caractère rythmique qui signe leur nature critique. Elles peuvent être focalisées ou multifocales. Lombroso (Lombroso, 1985) s'est attaché à en décrire plusieurs patterns mais les corrélations entre la morphologie des crises et les conditions cliniques qui les provoquent restent mal connues. Les manifestations cliniques sont inconstantes et peu spécifiques. Le diagnostic est très souvent fait par l'EEG. La fréquence des crises chez le prématuré reste discutée de même que l'attitude thérapeutique face à ces crises pauci symptomatiques. (Desfrère, 2003).

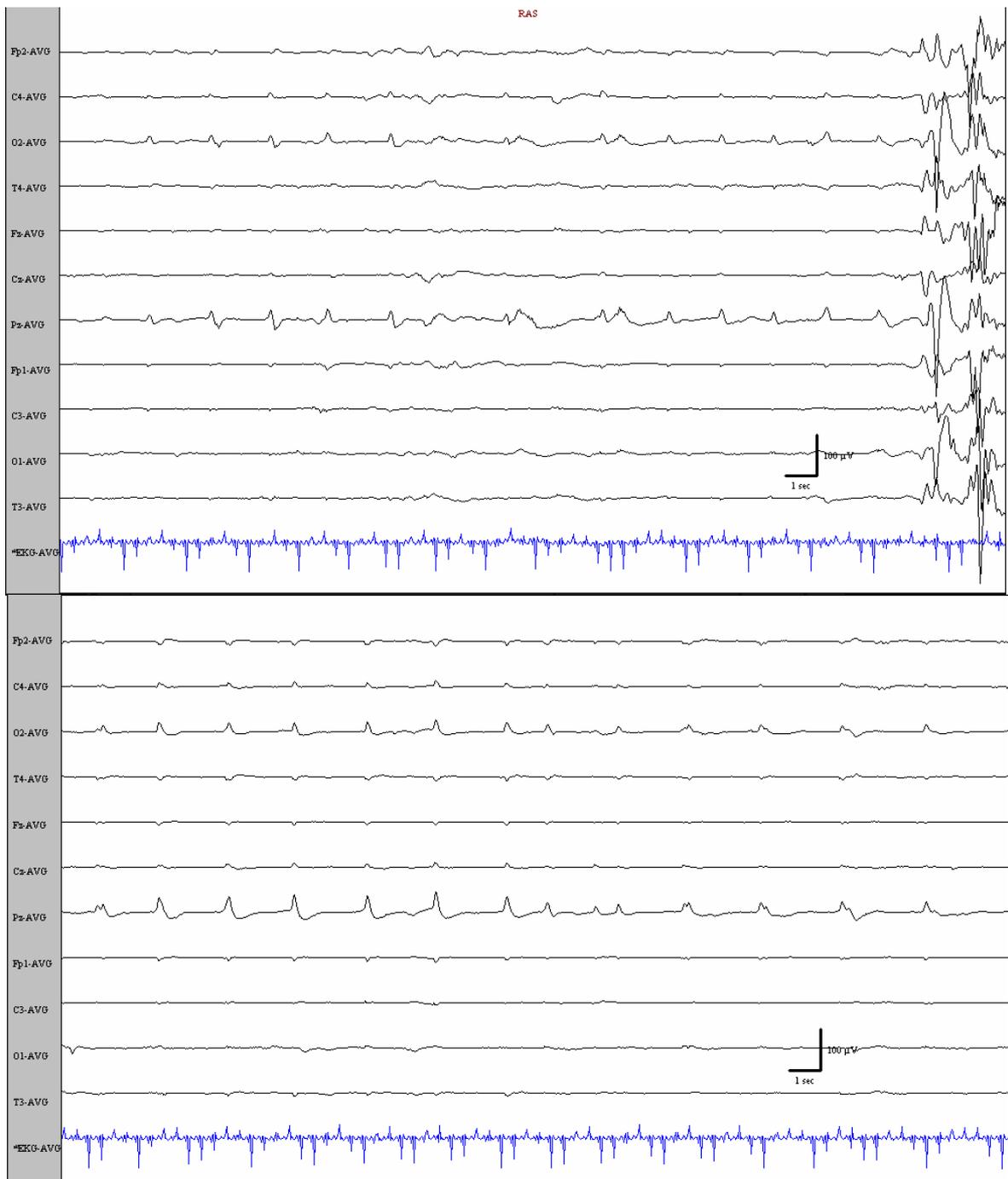


Figure 25 : Crise (28S)

Les graphoéléments pathologiques ou suspects

Il s'agit des pointes positives rolandiques (PPR), des pointes positives temporales (PPT) ou d'autre localisation.

Les PPR sont les graphoéléments pathologiques les mieux connus et les plus étudiés (Figure 26 & Figure 27). Elles ont été initialement décrites par C Dreyfus Brisac et Cukier en 1972 (Cukier, 1972) comme le graphoélément spécifique prédictif de l'HIV du prématuré, à un moment où le diagnostic des lésions de la substance blanche n'était pas possible en routine. Pour certains auteurs (Watanabe, 1999) les PPR sont décrites comme faisant partie des anomalies de l'activité de fond car elles ne correspondent pas à une activité "épileptiforme".

Il s'agit d'une pointe en opposition de phase en regard de la région rolandique lente, étalée, de polarité positive constante et d'amplitude entre 20 et 200 μ V parfois en bouffée de durée < 500 ms, avec ou sans surcharge en rythmes rapides. Deux types de PPR sont décrits dans la littérature.

PPR type A : pointe lente, positive, durant 500 ms, en opposition de phase en C₃ et/ou C₄ (dérivation bipolaire) ainsi qu'en Cz, de morphologie variable (simple, crochetée ou surchargées de rythmes rapides), d'amplitude entre 25 et 200 μ V.

PPR type B : moins amples que les PPR de type A, elles se distinguent mal de l'activité de fond et sont regroupées en séquences de 3 à 4 secondes. Ces PPR sont surtout observées après 34 semaines d'âge post menstuel. Leur valeur pronostique est encore discutée.

Les PPR sont un signe d'atteinte focale sévère de la substance blanche. Leur survenue est bien corrélée avec le devenir moteur. Elles apparaissent en moyenne au 7^{ème} jour de vie et précèdent les anomalies échographiques avec un délai variable (Okumura 1999 ; Kubota, 2001).

Dans l'étude de Marret (Marret, 1992) portant sur 301 enfants, la sensibilité et la spécificité des PPR comme marqueur de développement moteur anormal étaient respectivement de 98 % et de 84 %. Une fréquence de plus de 2 par minute était particulièrement corrélée à la survenue d'une diploégie spastique sévère et 96,7 % prématurés avec plus de 1 PPR par minute présentaient des séquelles neurologiques ou étaient décédés.

L'étude de Baud (Baud, 1998) confirme ces résultats mais montre une moindre sensibilité chez les prématurés nés avant 28 semaines d'âge gestationnel (32.4 %) par rapport à ceux nés entre 28 et 32 semaines (87.8%).

Notre étude rétrospective (Vecchierini-Blineau, 1996a) a confirmé la constatation précoce chez 84 % des prématurés des pointes positives rolandiques avec une fréquence moyenne de 1,54 /minutes. Toutefois cette fréquence était très variable, parfois faible et dans ce cas les PPR étaient parfois visibles uniquement sur la ligne médiane (C_z), dérivation qui n'est pas systématiquement enregistrée par toutes les équipes.

D'autres figures ont une valeur plus discutée.

Les pointes positives temporales (Figure 28)

Ces pointes sont définies comme des éléments isolés ou parfois groupés par 2 ou 3, mono ou di-phasiques, de polarité positive, d'expression maximale en T_3 et/ou T_4 , de durée inférieure ou égale à 400 msec.

Elles surviennent chez les prématurés avec un maximum entre 32 et 34 semaines d'âge gestationnel mais se rencontrent également chez les enfants à terme. Elles peuvent être présentes chez des prématurés normaux, mais sont dans ce cas peu nombreuses et peu amples. Elles se retrouvent de façon plus fréquente chez les enfants ayant des troubles métaboliques respiratoires ou hémodynamiques et peuvent être associées à des PPR et à des anomalies à l'ETF (Vecchierini-Blineau, 1996b ; Castro Conde, 2004).

D'autres types de pointes sont décrits mais leur corrélation aux images échographiques est mal connue (pointes négatives centrales, pointes frontales, pointes occipitales). Elles ont été récemment étudiées par Okumura (Okumura, 2003a) qui a retrouvé des pointes frontales et occipitales en revoyant de façon rétrospective les EEG de 31 enfants ayant des séquelles neurologiques. Elles ne sont pas toujours associées à des PPR et dans ce cas semblent indiquer une atteinte moins sévère.

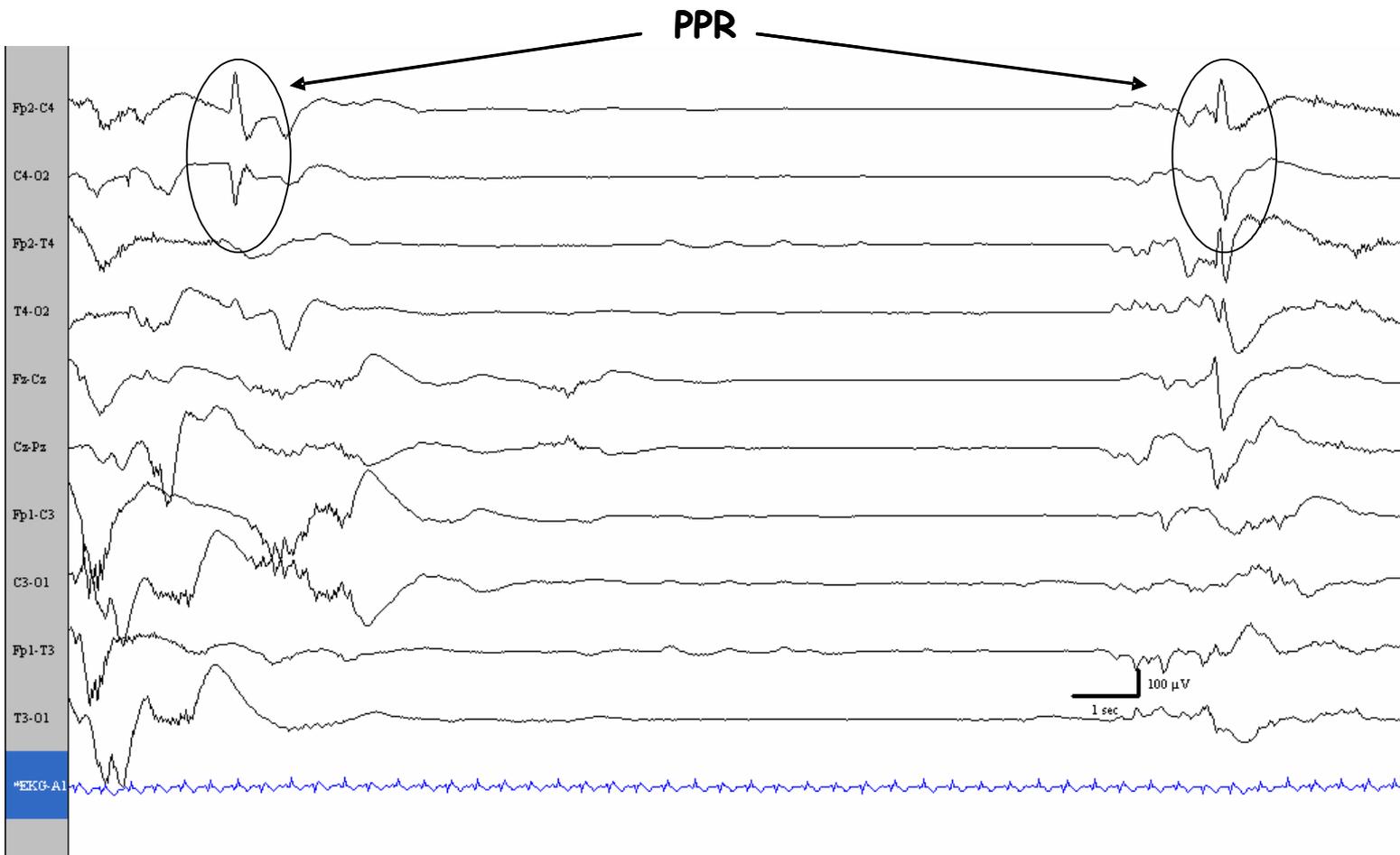
✓ **Les déformations des graphoéléments physiologiques**

Des ondes delta brush d'aspect « mécanique » ou avec peu de rythmes rapides ou à pente raide sont décrites dans les tracés désorganisés.

Pointes Positives Rolandiques

signe d'atteinte focale sévère de la substance blanche

Pointe lente, positive, durant 500 ms, en opposition de phase en C₃ et/ou C₄ (dérivation bipolaire) ainsi qu'en C_Z, de morphologie variable (simple, crochetée ou surchargées de rythmes rapides), d'amplitude entre 25 et 200 μ V



EEG pathologique avant 34 semaines

pointe en opposition de phase en regard de la région rolandique lente, étalée, de polarité positive constante et d'amplitude entre 20 et 200 μ V par figure en bouffée de durée 500 ms avec ou sans surcharge en rythmes rapides

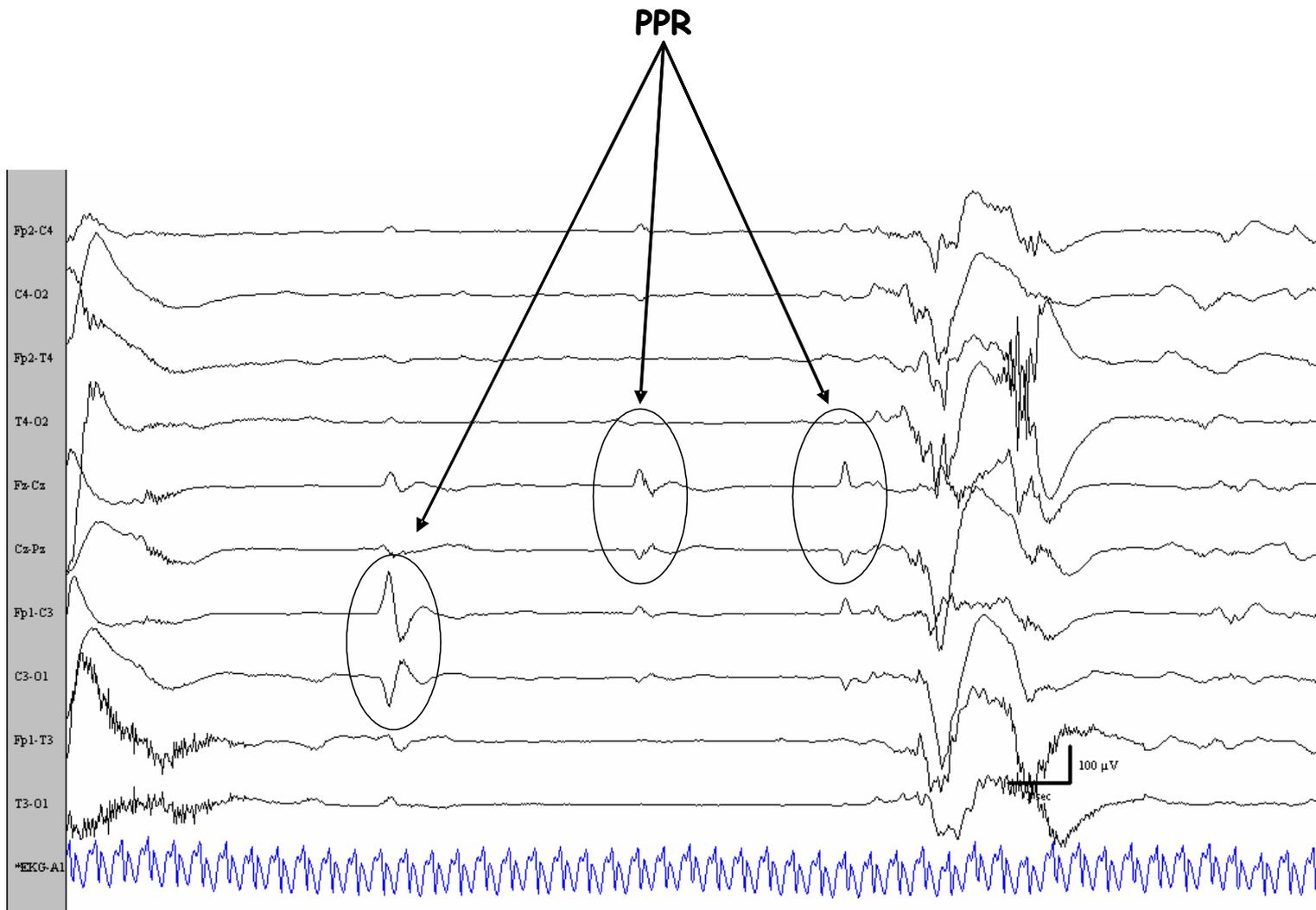
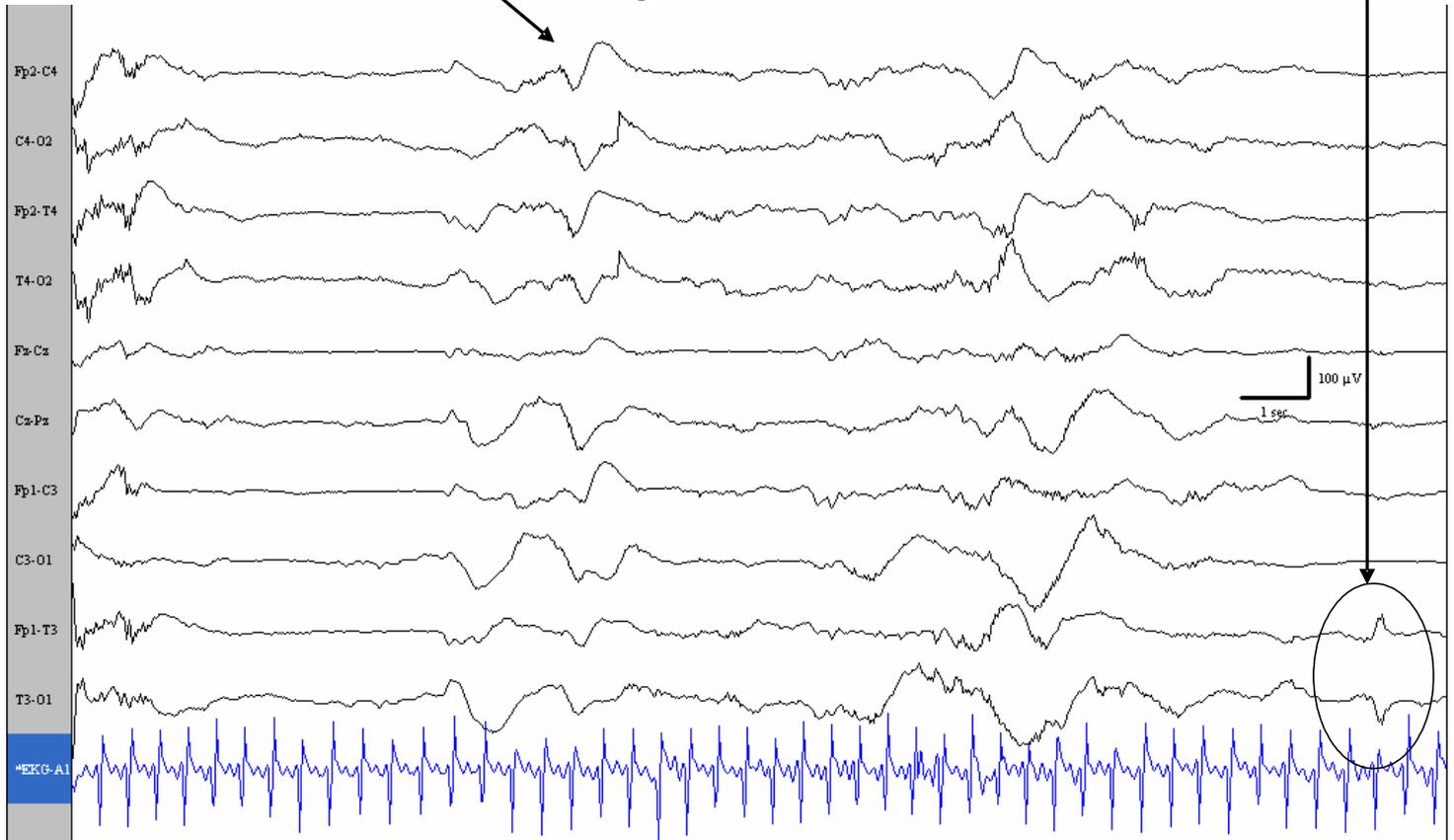


Figure 27 : Pointes Positives Rolandiques (28S)

ondes delta sans rythme
rapide, à pente raide

2.4.2 Les patterns pathologiques

Pointe Positive
Temporale



Le tracé avec absence de stades reconnaissables : Ce pattern peut être identifié

Figure 28 : Pointes Positives Temporales et ondes à pente raide (32 S 4j)

seulement après 35 semaines. L'effet éventuel des drogues est mentionné.

Le tracé dysmature (déjà décrit par C Dreyfus-Brisac sous le terme hétérochronie) : discordance entre l'aspect EEG et l'âge post menstruel. Le décalage peut être transitoire ou persistant. Pour évaluer avec plus de précision l'âge post menstruel l'auteur propose de compter le nombre total de delta brush pendant 5 minutes de sommeil agité et 5 minutes de

⁶ Lombroso propose d'appeler « discontinuous background » tout tracé comportant physiologiquement des changements dans les fréquences ou l'amplitude. Il distingue alors le terme « tracé discontinu » lorsqu'il s'agit d'un enfant prématuré et « tracé alternant » lorsqu'il s'agit d'un enfant à terme. Lorsque l'aspect est considéré comme pathologique il propose les termes « paroxysmal » ou « burst suppression ». De la même façon il propose de réserver les termes « spike » et « sharp waves » aux graphoéléments pathologiques et de dénommer « sharp transient » les ondes aiguës physiologiques.

sommeil calme, le pourcentage de synchronie interhémisphérique pendant 5 minutes de tracé alternant, et le degré de concordance entre l'EEG et les paramètres de comportement dans la détermination des stades dans les mêmes 5 minutes de sommeil agité et 5 minutes de sommeil calme. Il ne donne pas de valeurs normales.

Cette classification est sensiblement identique à celle proposée par Tharp (Tharp, 1981).

Anomalies modérées

- Immature pour l'âge chronologique
- Globalement peu ample avec activité de fond normale
- Peu ample avec asymétrie permanente de moins de 50 %
- Asynchronie excessive pour l'âge, symétrie permanente de moins de 50 %
- Peu de delta occipital avec préservation des autres caractéristiques

Anomalies sévères

- Tracé isoélectrique
- Présence de PPR
- Présence de crises
- Tracé paroxystique : augmentation de la durée de intervalles entre les bouffées avec absence des éléments physiologiques dans les bouffées (vus uniquement chez des enfants de 33-35 semaines)
- Asynchronie inter hémisphérique
- Asymétrie persistante de plus de 50 %
- Tracé très lent sans pattern caractéristique

L'équipe de Watanabe propose une classification tentant d'évaluer le moment de survenue de l'agression cérébrale à l'origine des anomalies. Il sépare les anomalies aiguës des anomalies chroniques. Les anomalies aiguës concernent la continuité, les fréquences et l'amplitude globale de l'activité. Les anomalies chroniques concernent la maturation et la morphologie. La synchronie et l'étude de stades de sommeil ne rentrent pas en compte, les auteurs considérant que ces anomalies ne surviennent jamais de façon isolée.

Les anomalies aiguës sont classées en 5 stades (Tableau V, Figure 29).

Tableau V : Classification des anomalies EEG aiguës

	Continuité	Fréquences	Amplitude
Grade I	Augmentation des intervalles inter bouffées (IIB) <i>Durée maximale > 90 sec avant 30 semaines ou > 60 sec entre 30 et 32 / Durée moyenne > 60 sec avant 30 semaines ou > 40 sec entre 30 et 32 semaines</i>	Peu de fréquences rapides	
Grade II			Amplitude légèrement diminuée <i>amplitude du delta inférieure à 200 micro volt avant 30 semaines, moins de 150 entre 30 et 32</i>
Grade III	Diminution globale de la continuité <i>périodes d'activité continue sur plus de 20 sec occupant monde 10% du tracé avant 30 sec, moins de 30 % du tracé entre 30 et 32</i>		
Grade IV	Absence d'activité continue <i>perte des cycles veille sommeil</i>	Uniquement des ondes delta	Amplitude nettement diminuée <i>activités entre 20 et 50 avec certaines ondes entre 50 et 100.</i>
Grade V			Tracé très peu ample/nul <i>activité de moins de 20 microvolts</i>

(d'après Watanabe, 1999)

affichage de 1 minute de tracé : activité très pauvre

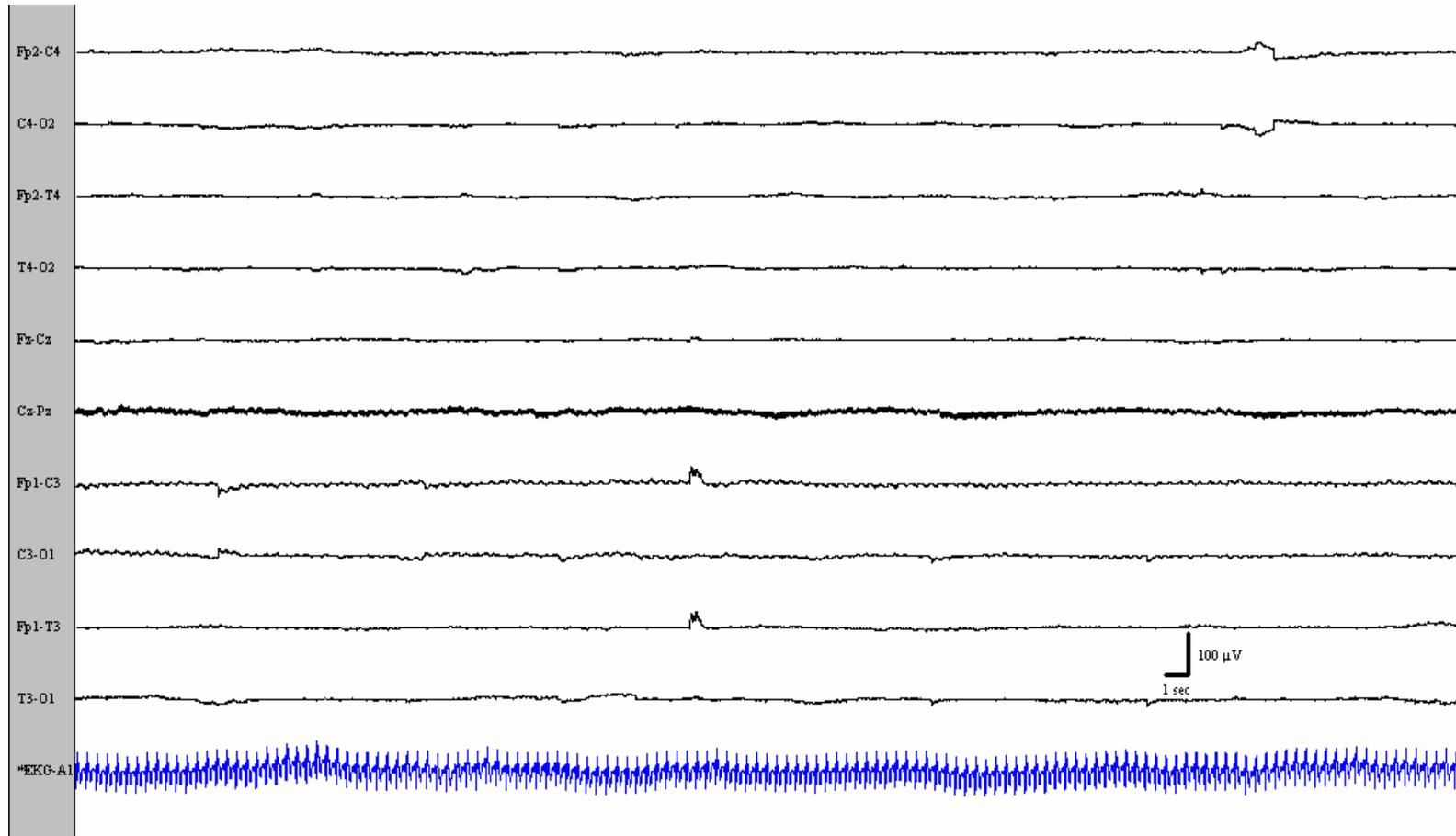


Figure 29 : Anomalies aiguës (29S)

Les anomalies chroniques correspondent à des anomalies EEG autres que les anomalies aiguës. Elles n'indiquent pas la présence d'une atteinte cérébrale chronique irréversible mais un stade où les signes d'atteinte aiguë s'améliorent ou sont en train de disparaître.

Les anomalies chroniques sont classées en deux groupes

Les patterns dysmatures (Figure 30&Figure 31) correspondent à des EEG qui comportent des éléments habituellement vus à un âge gestationnel inférieur. Un EEG montrant tous les aspects normaux d'un enfant plus jeune doit d'abord faire évoquer une erreur de terme. Souvent il s'agit de la persistance de figures comme les ondes delta très amples, des bouffées temporales, des fréquences rapides. Cet aspect dysmature peut être transitoire ou persistant. Dans ce dernier cas il indique un mauvais pronostic. Un aspect dysmature peut être isolé, c'est-à-dire ne pas faire suite à des anomalies aiguës. Il peut être difficile à distinguer d'un aspect d'augmentation de la discontinuité qui lui est classé dans les anomalies aiguës chez les enfants les plus prématurés. Dans ce cas c'est la surveillance des EEG suivants qui permettra de voir si la discontinuité s'améliore ou pas. La persistance d'un aspect dysmature à l'approche du terme se voit dans les bronchodysplasies et est associée à un mauvais pronostic.

Un pattern désorganisé (Figure 32) correspond à une activité anormale qui ne correspond pas à aucune organisation physiologique. Les enregistrements en série ont montré que l'aspect désorganisé fait suite à un aspect d'anomalie aiguë qui s'améliore. C'est typiquement le cas pour les ondes delta brush. Chez les prématurés les ondes delta brush typiques ont une onde ascendante raide suivie d'une onde descendante plus lente avec des rythmes rapides visibles sur la partie raide. Les pentes sont en général relativement douces. Cette onde typique est déformée. Les rythmes rapides sont aussi déformés d'allure mécanique ressemblant à des peignes. Ces aspects désorganisés peuvent être difficiles à reconnaître chez les extrêmes prématurés chez qui les ondes delta peuvent être déformées et chez les enfants à terme chez qui les ondes delta sont polymorphes. L'aspect désorganisé est typiquement vu entre 32 et 36 semaines. Il peut être modéré ou sévère selon qu'il concerne tout l'enregistrement ou seulement une partie. Il faut souligner que ces aspects sont plus faciles à reconnaître quand l'EEG est enregistré à 3 cm/s plutôt que 1,5. Les aspects désorganisés sont associés à des atteintes de la substance blanche et à la survenue d'une IMC.

Parfois une dépression modérée prolongée de l'activité de fond peut être suivie d'un pattern dysmature sans qu'il y ait des anomalies sur l'ETF. Ces patterns sont plus souvent associés à des déficiences intellectuelles plutôt qu'à des atteintes motrices. Des aspects dysmatures et désorganisés peuvent être associés sur un tracé, il faut prendre en compte les aspects désorganisés car ils indiquent une atteinte cérébrale plus sévère.

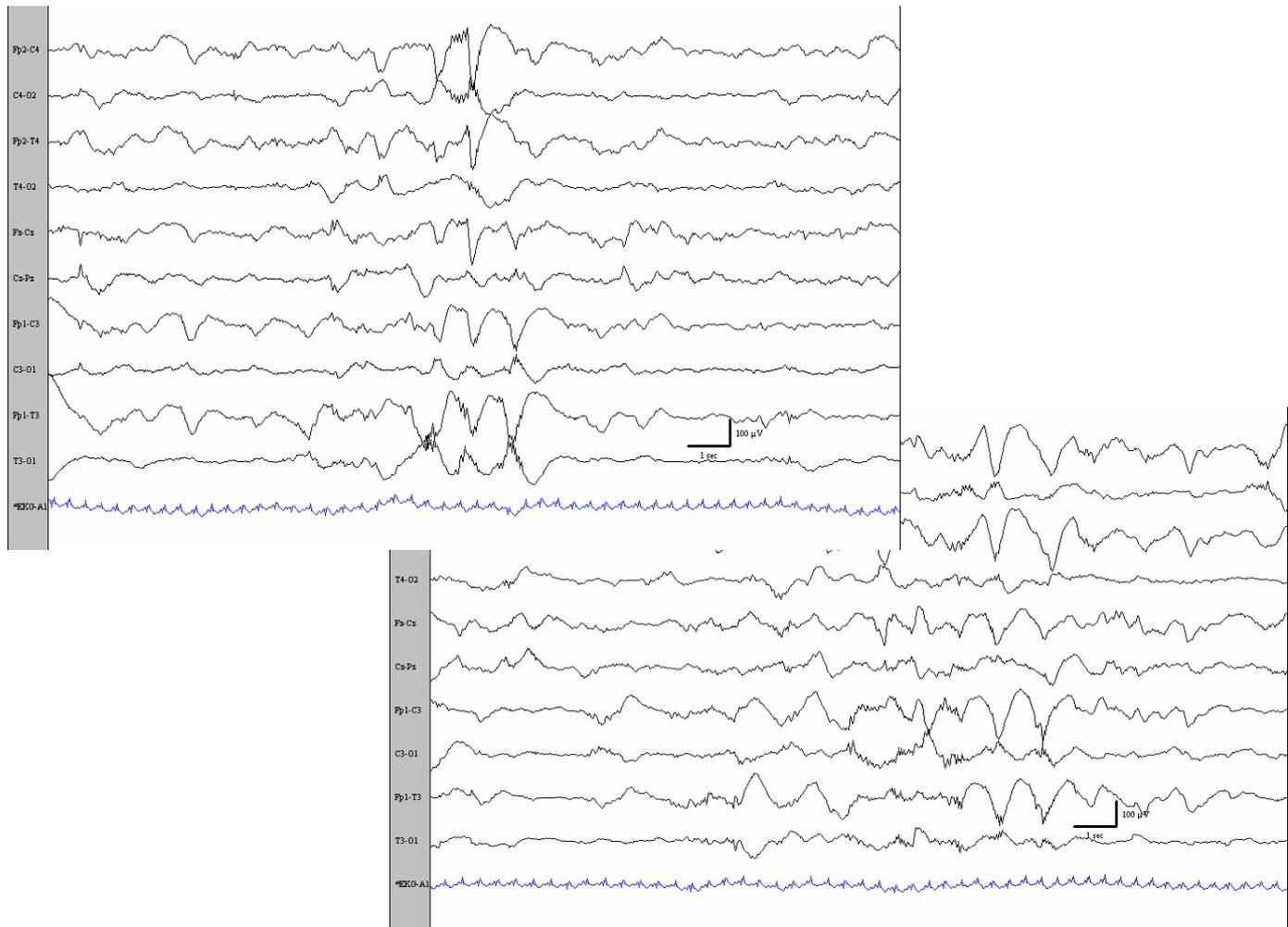
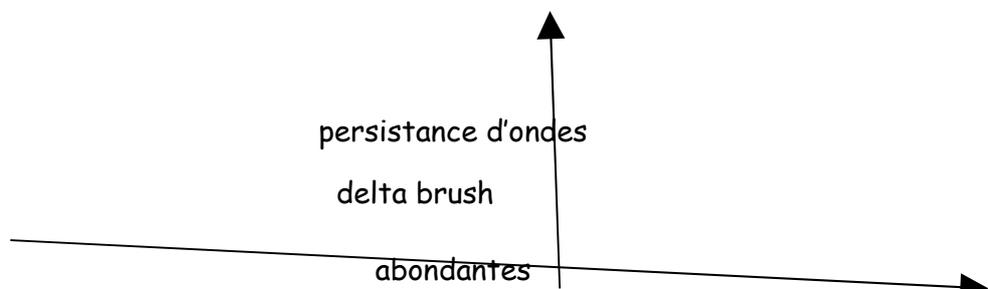


Figure 30 : Tracé dysmature à 34 S



persistance de bouffées thêta temporales

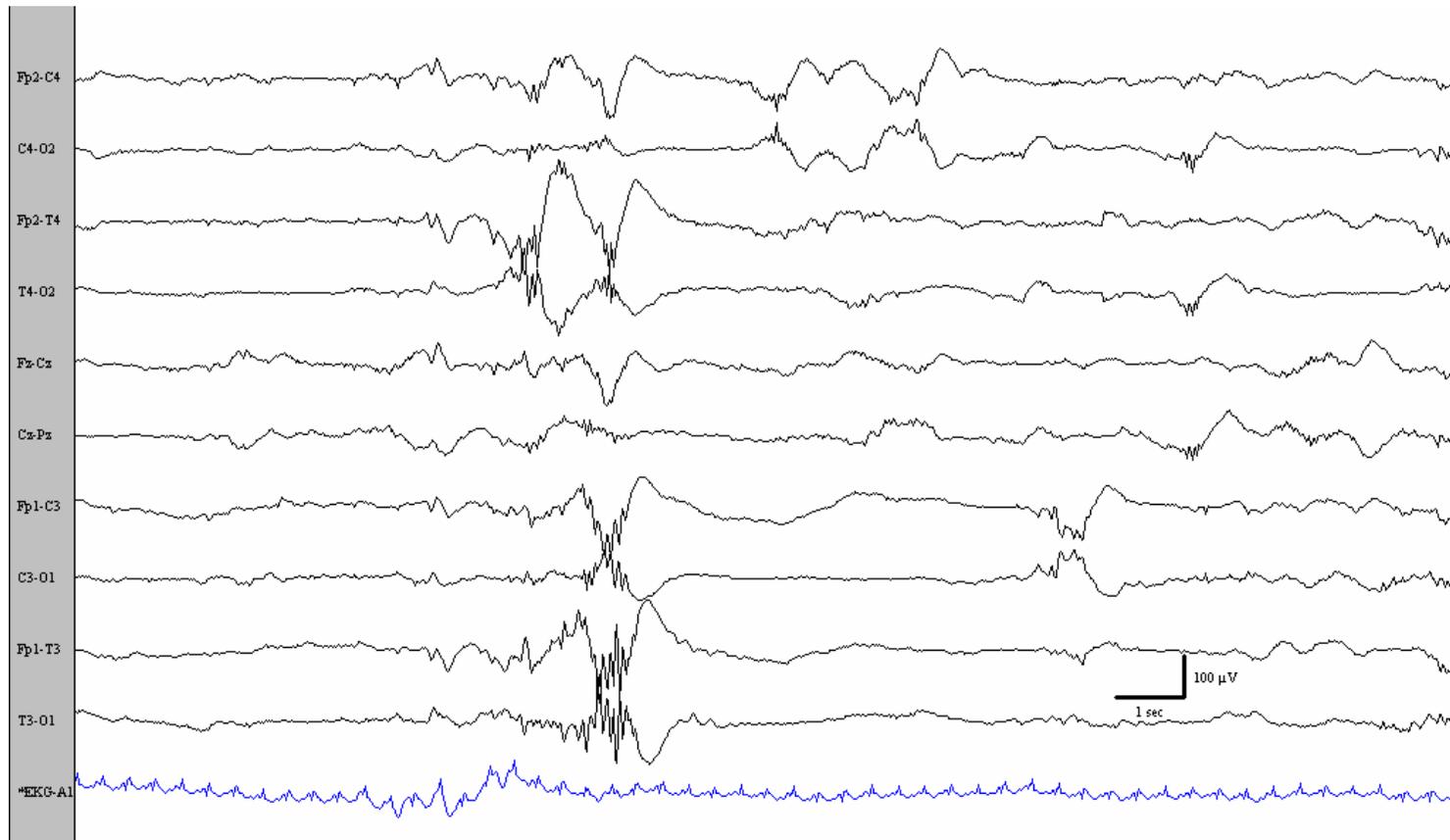


Figure 31 : Tracé dysmature à 34 S

2.4.3

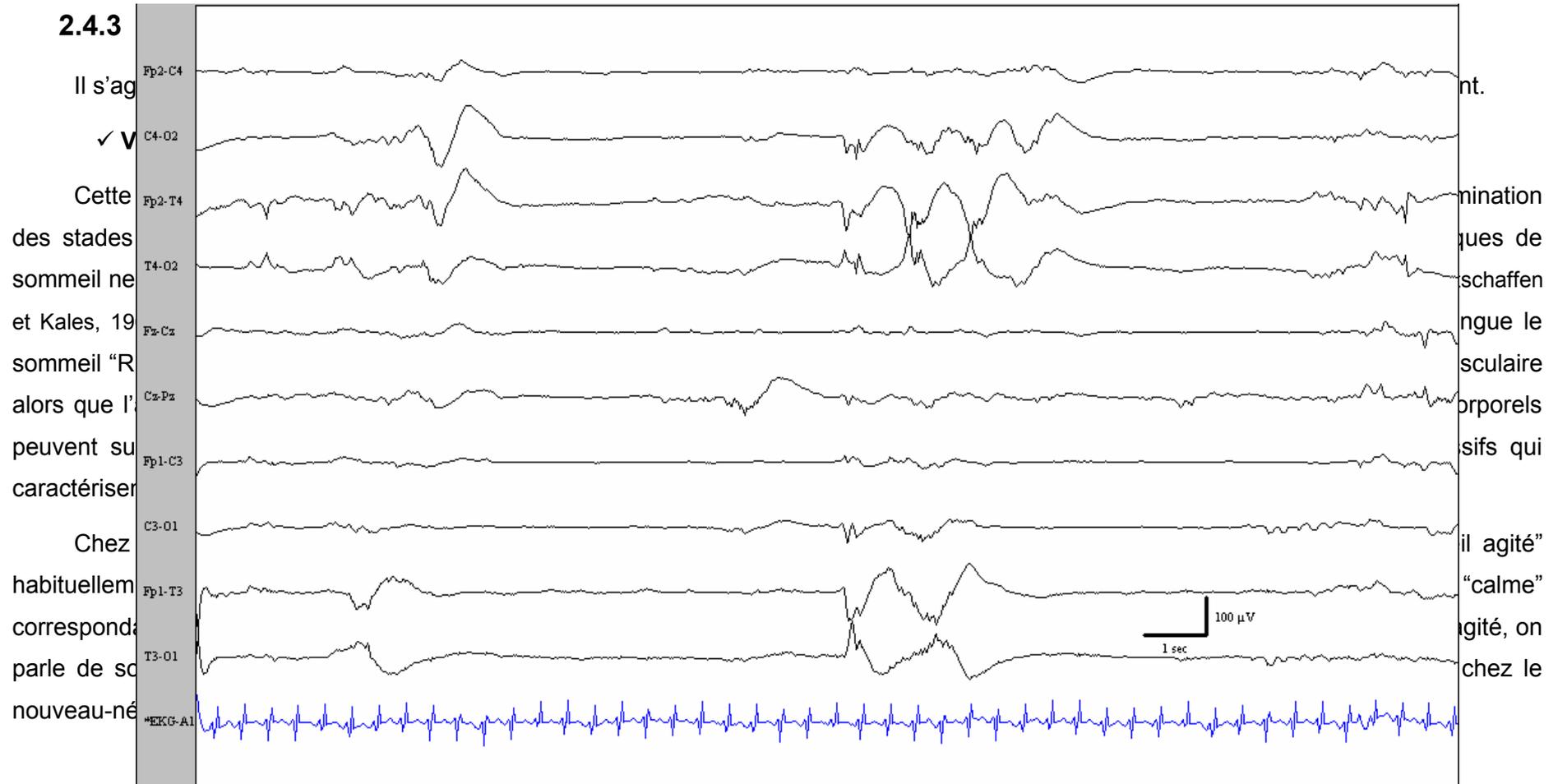


Figure 32 : Tracé désorganisé à 32 S

⁷ Certains remettent en cause la notion que les stades de sommeil identifiables chez les grands prématurés soient les précurseurs des stades de l'adulte, préférant parler de "pré-sommeil". (Frank et Heller, 2003)

La distinction de deux états de sommeil distincts semble présente de façon très précoce, dès 25 semaines (Scher, 2005a). A cet âge la concordance entre les paramètres de comportement (mouvements oculaires et corporels) et l'EEG n'est pas bonne et la latence d'apparition d'une phase de sommeil calme est élevée.

L'observation de plusieurs stades de vigilance avec identification de stades différenciés de sommeil est un critère important de normalité après 30 semaines. Avant cet âge l'absence d'obtention d'une phase de sommeil calme ne doit être prise en compte que si l'enregistrement est d'une durée suffisante (Curzi, 1993 ; Scher, 2005a). Si c'est le cas, l'absence de variabilité est considérée comme une anomalie de l'activité de fond.

Arrivés à l'âge du terme les nouveau-nés prématurés ont des cycles de sommeil plus longs avec un pourcentage plus important de sommeil calme, des éveils moins nombreux et plus courts, moins de mouvements corporels et de mouvements oculaires (Scher, 1996). Il semble que la diminution de la proportion de sommeil calme soit un marqueur d'évolution cognitive défavorable, bien qu'elle puisse être compensée par des soins plus attentifs (Beckwith, 1986).

✓ **La maturation progressive de l'activité EEG**

La plupart des anomalies sont temporaires et vont le plus souvent disparaître, l'évolution se faisant vers une quasi-normalisation à l'âge du terme. Les anomalies aiguës évoluent généralement vers des tracés désorganisés. Cela témoigne d'une récupération fonctionnelle à court terme, qui n'exclut pas qu'il puisse y avoir des conséquences à plus long terme. Cela signifie aussi qu'un seul EEG peut être normal s'il est réalisé à distance d'une atteinte cérébrale. Ainsi l'étude de Rando montre que l'analyse d'un EEG fait entre 38 et 40 semaines n'apporte rien de plus que l'ETF (Rando, 2006).

2.4.4 Valeur diagnostique et pronostique des anomalies de l'activité de fond⁸

L'étude de Port Royal de 1981 (Tharp, 1981) est une étude rétrospective de 184 EEG réalisés chez 81 enfants de 30 à 36 semaines. Le suivi à 2 ans montre que 34 enfants sont normaux, 13 ont des séquelles mineures, 17 des séquelles majeures, 17 décèdent en période néonatale. Les EEG avec des anomalies majeures sont prédictifs de séquelles alors que des anomalies modérées se voient dans les 3 groupes (enfants normaux, séquelles mineures, séquelles majeures). Si tous les EEG sont normaux, le devenir est le plus souvent normal. L'auteur insiste sur la nécessité de pratiquer plusieurs EEG, un EEG unique n'ayant de valeur pronostique que s'il est très anormal. Un seul EEG fait avant le retour à domicile n'a aucune valeur.

En 1986 Lacey propose une corrélation avec les données de l'imagerie pour le diagnostic des HIV qui touchent alors entre 40 et 50 % des enfants de moins de 1500 g (Lacey, 1986). Il s'agit de 102 enfants nés entre 27 et 32 semaines. Le diagnostic d'HIV est fait sur une ponction lombaire systématique dans les 24 à 48 premières heures de vie et contrôlée immédiatement par un scanner si elle est positive. Une hémorragie de la zone germinative était présente chez 21 enfants, 36 avaient une HIV. Les 182 EEG étudiés étaient réalisés entre J2 et J6 et duraient de 30 à 40 minutes. Les aspects sont classés en «immature pour l'âge, présence de PPR, burst-suppression ou augmentation des discontinuités, paroxystique, présence de pointes » selon la classification de Lombroso. Aucune corrélation n'est retrouvée avec les lésions hémorragiques vues au scanner ou avec le devenir à 2 ans. Les études ultérieures confirmeront que les PPR ne sont pas un marqueur d'hémorragie mais de LSB.

La valeur de la classification de Watanabe a été bien étudiée. L'étude de Kubota porte sur 288 enfants nés entre 27 et 32 semaines (Kubota, 2002). Il montre que les anomalies aiguës de grade II ou plus, prédisent la survenue d'une leucomalacie kystique ou non kystique avec une sensibilité de 0.63 et une spécificité de 0.91 alors que les anomalies chroniques ont une sensibilité de 0.88 et une spécificité de 0.84.

L'étude d'Hayakawa (Hayakawa, 2002) permet de mieux préciser la valeur des anomalies chroniques. Il s'agit de 227 enfants nés avant moins de 32 semaines (25-32)

⁸ Dans la classification de Watanabe, la présence de PPR indique un tracé désorganisé, elles font donc partie des anomalies chroniques et ne sont pas étudiées spécifiquement.

ayant eu un EEG dans les 72 premières heures, puis toutes les 1 à 4 semaines jusqu'à 40 ou 42 semaines. Cinquante-deux enfants avaient un tracé désorganisé. A deux ans, 39 (75%) avaient une atteinte motrice (6 avec une ETF normale) dont 12 avec une intelligence normale, 7 étaient normaux, 6 avaient un retard intellectuel sans atteinte motrice. Vingt-huit enfants (15%) avaient des tracés dysmatures. A deux ans 4 étaient normaux, 5 avaient une atteinte motrice dont 2 avec une intelligence normale, 18 (64%) avaient un retard sans atteinte motrice.

Plus récemment l'effet de la nutrition post natale chez 21 enfants nés entre 24 et 27 semaines sans retard de croissance intra-utérin a été étudié (Hayakawa, 2003). Une dysmaturité était retrouvée chez 8 des 9 enfants ayant des troubles de la croissance pondérale et céphalique postnatale et seulement chez 1 des 11 enfants ayant une croissance normale.

L'étude de Conde (Conde, 2005) confirme que des aspects dysmatures peuvent être rencontrés même en l'absence de LSB à l'échographie. Il souligne la difficulté d'interprétation de l'augmentation de la discontinuité qui pourrait être considérée comme un marqueur d'atteinte cérébrale chronique avant 30 semaines et aiguë après 30 semaines quand la discontinuité physiologique a diminué.

De ces études il ressort que deux tableaux cliniques peuvent être distingués

Les anomalies aiguës suivies d'un tracé désorganisé (qui comprend la présence de PPR) se voient en cas d'atteinte de la substance blanche visible sur l'imagerie et cliniquement responsable d'une atteinte surtout motrice. La phase d'anomalies aiguës peut ne pas être détectée si l'EEG n'est pas pratiqué suffisamment tôt après l'atteinte cérébrale.

Les anomalies chroniques avec un tracé dysmature sont plus souvent rencontrées chez les enfants les plus prématurés. L'ETF est alors souvent normale. Cliniquement? le suivi montre des atteintes cognitives plus souvent que des atteintes motrices. Ces anomalies correspondraient à une atteinte corticale et non sous-corticale.

Sur le plan clinique le repérage des anomalies aiguës est capital car il permet de faire un diagnostic précoce de l'agression cérébrale. Il doit conduire à une surveillance renforcée de l'imagerie cérébrale et ouvre des perspectives d'intervention de neuroprotection avant l'installation des lésions. L'identification des anomalies aiguës porte sur l'analyse de la discontinuité, des fréquences et de l'amplitude. Nous avons centré ce travail sur l'analyse de la discontinuité car c'est un paramètre spécifique de l'EEG du nouveau-né prématuré, accessible à une évaluation quantitative qui semble standardisable.

3 Etude de la discontinuité de l'activité EEG du nouveau-né prématuré

3.1 Analyse visuelle

[3.1.1 Revue de la littérature.....](#)

[3.1.2 Effects of sufentanil on electroencephalogram in very and extremely preterm neonates.....](#)

3.1.1 Revue de la littérature

La discontinuité est le paramètre le plus spécifique de l'EEG du prématuré. Il est classique de considérer que la discontinuité est d'autant plus importante que l'enfant est plus prématuré et diminue avec l'augmentation de l'âge post menstruel. La discontinuité varie aussi en fonction des stades de vigilance, le tracé étant plus discontinu en sommeil calme.

Alors que l'importance de la discontinuité est un critère majeur de normalité, les données de la littérature sont assez disparates quant aux valeurs normales. Un tableau récapitulatif de ces valeurs est présenté dans le sous chapitre 3.2.4.

C. Dreyfus Brisac (Dreyfus Brisac, 1968) parle de périodes de silence **d'au moins 20 secondes entre 24 et 25 semaines.**

Parmelee (Parmelee, 1968) décrit un aspect discontinu chez le prématuré, qu'il nomme "pattern 287" : des bouffées d'activité lente de 0,5 à 2 Hz, de 100 à 300 μ V, durant jusqu'à 5 sec plus prononcées dans les dérivations postérieures alternant avec des périodes de **5 à 15 secondes** de tracé déprimé, mêlées de rythmes rapides de 12 à 14 Hz. Ce pattern 287 correspond à **36 % de l'activité avant 30 semaines, 19 % à 32 semaines et 13 % à 36 semaines.** Cet aspect est retrouvé pendant 57 % du temps en sommeil calme, 19 % du temps en sommeil agité.

Pour Tharp (Tharp, 1981), **l'analyse des portions discontinues montre une faible valeur pronostique**, en dehors des tracés « paroxysmal ». La durée des bouffées et des intervalles inter bouffées (IIB) est assez variable à tous les âges. La durée des IIB est plus élevée à des âges plus jeunes. La répartition respective entre les stades de sommeil a peu de valeur prédictive, il n'y a pas de différenciation avant 32 semaines, mais la non reconnaissance des deux stades est plus fréquente quand le devenir est pathologique.

Lombroso (Lombroso, 1985) parle avant 29 semaines de périodes inactives de **quelques secondes à plus de 2 minutes** mais précise que malgré l'absence d'étude sur le sujet il considère que **des périodes de plus de 30 à 60 secondes sont pathologiques.**

En 1989, Benda (Benda, 1989) étudie la valeur de la discontinuité sur 105 EEG réalisés chez 46 enfants de moins de 1250 g dont 31 seront revus à 3 ans. Sept d'entre eux ont un handicap. L'analyse est quantitative (données brutes) et semi quantitative (le nombre d'IIB de moins de 20 secondes, entre 20 et 29 secondes, de plus de 29 secondes est compté). Les conclusions montrent que des **IIB de moins de 20 secondes sont corrélés avec un bon pronostic** et que des IIB de plus de 30 sec se voient plus souvent chez les enfants dont le devenir est péjoratif. L'auteur évoque la responsabilité du phénobarbital (administré de

façon préventive chez des enfants n'ayant pas de symptomatologie convulsive) sur la durée des IIB.

Hahn (Hahn, 1989) étudie 104 EEG réalisés pendant la première semaine de vie chez 35 enfants dont le suivi montre qu'ils sont normaux à 3 ans. Les EEG durent 1 heure et sont pratiqués pendant la première semaine de vie. Les valeurs retrouvées sont inférieures à celles publiées antérieurement, de l'ordre de **10 secondes avant 29 semaines, de 7 secondes entre 30 et 31 semaines et de 5 secondes à 32 semaines.**

En 1992, Goto (Goto, 1992) propose une étude semi quantitative de données EEG digitalisées à 5 Hz avec des périodes de 5.5 minutes par séquences de 24 h. Les résultats ne sont pas transposables à la pratique de l'EEG conventionnel, mais il montre une diminution significative de la discontinuité avec l'AG ($r = -0.20$, $p < 0.01$).

Hayakawa (Hayakawa, 1997) trouve des valeurs plus élevées chez des enfants nés avant 27 semaines avec une durée moyenne des IIB de 12 secondes et une durée maximale de 44 secondes.

Dans le glossaire français (Lamblin, 1999) les valeurs de discontinuité normales sont les suivantes :

Avant 28 semaines : Tracé très discontinu, IIB de durée variable, inférieure à 60 secondes

28 à 29 semaines : « hypoactivité » jusqu'à 40 secondes, périodes de continuité plus longues et plus nombreuses

30 à 31 semaines : les bouffées durent 3 secondes ou plus, les « hypoactivités » durent moins de 20 secondes en sommeil calme.

32 semaines : les « hypoactivités » durent moins de 15 secondes en sommeil calme.

34 semaines les « hypoactivités » durent moins de 10 secondes en sommeil calme

Dans les études sur la valeur pronostique de l'EEG les normes diffèrent également.

Dans l'étude de Marret (Marret, 1997) les anomalies sont séparées en anomalies modérées ou sévères. Les anomalies modérées correspondent à une immaturité pour le terme annoncé, ou un tracé globalement peu ample mais avec des figures physiologiques conservées, ou des discontinuités de **plus de 30 secondes avant 28 semaines, de plus de 25 secondes après 28 semaines**, ou une asynchronie excessive ou une asymétrie pendant moins de 50 % du tracé. Les anomalies sont dites sévères si le tracé est isoélectrique, **la discontinuité est excessive et prolongée**, le tracé est peu ample avec disparition des figures physiologiques, ou une asymétrie pendant plus de 50 % du tracé, ou en cas d'absence des stades de sommeil. Les anomalies isolées de l'activité de fond sont plus

fréquentes dans le groupe des enfants qui décèdent (42 % vs 10 %) mais la différence n'est significative que dans le groupe des enfants nés entre 28 et 32 semaines. Avec ces critères la valeur des anomalies de l'activité de fond est limitée chez les prématurés nés avant 28 semaines.

Dans la classification en anomalies aiguës ou chroniques de Watanabe (Watanabe, 1999), les valeurs de discontinuité sont très élevées. Un IIB est considéré comme pathologique si la durée maximale est **de plus de 90 secondes avant 30 semaines** et **plus de 60 secondes entre 30 et 32**, ou si la durée moyenne est **de plus de 60 secondes avant 30 semaines** ou de **plus de 40 secondes entre 30 et 32 semaines**. Le tracé est dit « trop discontinu » si les périodes d'activité continue de plus de 20 secondes n'occupent pas plus de 10% du tracé avant 30 semaines, ou de 30 % du tracé entre 30 et 32 semaines. Cet aspect est associé à une perte des cycles veille-sommeil.

Dans l'étude récente de Maruyama (Maruyama, 2002) utilisant ces critères, sur 295 enfants (ayant eu 349 EEG) 36 % des enfants ont un aspect d'atteinte aiguë. Le devenir était évalué à 18 mois, et 46 enfants avaient une « cerebral palsy » (soit 15 %, ce qui est le double des estimations françaises et internationales récentes). Le degré de gravité des anomalies EEG était corrélé au devenir puisque 90 % des enfants avec des EEG de grade 0 ou I avaient un devenir normal contre 0% des enfants avec des anomalies de grade IV/V. Le grade III était peu discriminatif puisque 53 % étaient enfants sont normaux. Alors que les conditions d'enregistrement paraissent habituelles (constante de temps à 0.3s) 23 enfants dont le devenir est normal ont des anomalies de grade I (IIB de plus de 90 secondes) et 13 des anomalies de grade III (diminution globale de la continuité).

Les valeurs de discontinuité retenues dans les dernières études citées sont très élevées par rapport aux normes habituellement retenues dans l'interprétation de l'EEG conventionnel. Dans les critères habituels un IIB de plus de 60 secondes est considéré comme pathologique quelque soit l'âge. Il est étonnant qu'un nombre conséquent d'enfant puisse avoir un devenir normal avec ce type d'anomalies. Nous avons cherché s'il existait des facteurs pouvant expliquer l'importance de ces variations.

Une partie de ces différences peut être attribuée à la définition de la discontinuité, au mode de mesure ou aux méthodes d'enregistrement dont la diversité est illustrée par le Tableau VI. Le principe est généralement de distinguer des périodes actives ou bouffées, de périodes d'aplatissement du tracé dites périodes « inactives », plus exactement dénommées par le terme « intervalle inter-bouffée » (IIB). Ces IIB sont définis par un seuil maximal d'amplitude, par l'étendue de l'aplatissement à l'ensemble ou à seulement une partie des dérivation enregistrées et par une durée minimale. La valeur de l'amplitude seuil est variable entre 10 μV (Lamblin, 1999 ; Hahn, 1989) et 30 μV (Hayakawa, 2001). La durée minimale retenue peut être de 2, 3 ou 5 secondes. Le nombre d'électrodes peut varier de 2 (Connell, 1988) à 11 (Hahn, 1989). Dans certaines études, la présence d'un élément isolé sur une dérivation n'empêche pas de classer la période comme IIB. Les bouffées sont parfois définies par un seuil d'amplitude très supérieur à celui des IIB. Ainsi Hayakawa (Hayakawa, 2001) parle de bouffées uniquement quand l'amplitude est supérieure à 100 μV .

L'appréciation peut être quantitative par le recueil des valeurs de durée des IIB. La durée de l'IIB le plus long au cours de l'enregistrement est le paramètre le plus fréquemment retenu. C'est celui qui est le plus simple et le plus rapide à évaluer visuellement. Une appréciation semi-quantitative est parfois pratiquée. Des périodes de durée variable (entre 20 et 40 secondes) sont analysées et classées en « continu » ou « discontinu » selon le pourcentage d'activité (souvent 50 %) dont l'amplitude est supérieure à un certain seuil. Pour mémoire, la définition du terme « tracé discontinu » est la suivante : *succession de bouffées de graphoéléments physiologiques pour l'âge et de périodes d'hypoactivité < 10 μV , de durée variable mais supérieure à 3 secondes. La durée cumulée des périodes d'hypoactivité correspond à au moins 50 % du temps d'analyse. Elle diminue avec la maturation. Si cette durée d'hypoactivité ne dépasse pas 50 %, certains auteurs adoptent le terme de « tracé demi discontinu ».*

Des différences entre les méthodes d'enregistrement peuvent aussi intervenir. Un nombre plus réduit d'électrodes expose à ne pas enregistrer certaines activités localisées. Les études anciennes nécessitant une digitalisation a posteriori utilisaient une fréquence d'échantillonnage plus faible. Les fréquences rapides étaient de ce fait mal étudiées.

Tableau VI : population et paramètres techniques dans les études de la discontinuité

Auteur	Année	électrodes	Technique	Durée de l'EEG	seuil	Durée IIB	population
Anderson	1985	8	BP : 0,12-70 Hz	30 minutes	Non précisée	Non précisée	33 enfants nés entre 27 et 31 semaines (3 décès, 4 anormaux, 13 normaux à 8 mois, 12 perdus de vue)
Benda	1989	9		20 minutes	Non précisée	Non précisée	44 enfants, nés en moyenne à 27 semaines
Eyre	1989	4	BP : 0,5 à 100 Hz	5 jours	< 25 μ V	Epoques de 1 minute, vitesse de 1 mm/secondes	23 enfants entre 26 et 42 semaines
Hahn	1989	11			< 15 μ V	2 secondes	104 EEG, enfants nés entre 26 et 40 semaines
Goto	1992	4	FE : 20 msec (5 Hz), filtre à 30 Hz		moins de 50 % d'activité (< 20 micro volt pour 5 secondes)	époques de 5.5 minutes	
Biagioni	1994	8		60 à 120 minutes	<30 μ V sur toutes les voies	Non précisée	83 EEG normaux chez 56 enfants normaux
Pan	1999	2	FE : 50 Hz	24 h	< 25 μ V	4	14 enfants enregistrés entre 30 et -39 semaines
Hayakawa	2001	8		30 minutes	< 30 μ V sur toutes les voies	5 secondes	< 27
Vecchierini	2003	11		30 minutes	< 15 μ V	1	
Victor	2005	6	FE : 256 Hz, BP : 0,3-70 Hz, notch filter 50 Hz	75 minutes	< 30 μ V sur toutes les voies	Non précisée	53 enfants nés avant 30 semaines
West	2005	4	FE256 Hz, BP : 1-50 Hz	2 à 12 h analyse de 60 minutes	< 10, 25, 50 or 100 μ V	2 secondes	62 enfants nés avant 32 semaines
Conde	2005	11	BP : 0,16-50 Hz, FE : 240 Hz	3 h	< 30 μ V sur toutes les voies	1 seconde	97 enfants nés avant 36 semaines dont 50 sans LSB

BP : bande passante, FE : fréquence d'échantillonnage

Aucune de ces raisons n'explique l'importance des écarts observés. Des facteurs liés aux pratiques de prise en charge des enfants peuvent intervenir. La pratique clinique fait suspecter que l'utilisation de drogues sédatives puisse jouer un rôle en augmentant artificiellement la discontinuité.

Nous avons voulu vérifier cette hypothèse en conduisant une étude prospective des variations de la discontinuité sous l'influence du sufentanil, morphinomimétique de synthèse couramment utilisé en néonatalogie.

3.1.2 Publication 1 : Effects of sufentanil on electroencephalogram in very and extremely preterm neonates.



Effects of Sufentanil on Electroencephalogram in Very and Extremely Preterm Neonates

Sylvie Nguyen The Tich, Marie-Françoise Vecchierini, Thierry Debillon and Yann Péréon

Pediatrics 2003;111;123-128

DOI: 10.1542/peds.111.1.123

Cette étude a permis de confirmer que l'emploi de drogues sédatives pouvait modifier significativement la durée des IIB.

Une relecture critique des articles cités montre que les traitements sédatifs administrés aux enfants ne sont pas toujours mentionnés. L'importance de la variation observée dans cette étude est cependant relativement peu élevée par rapport aux écarts observés dans la littérature. D'autres différences dans la prise en charge des nouveau-nés doivent être recherchées.

Cette étude a également permis de confirmer l'intérêt de la mesure des IIB comme un paramètre d'évaluation simple, pouvant être utilisé pour mieux évaluer les facteurs de variation de la discontinuité.

L'évolution dans le temps de cette mesure simple peut être représentée sur un graphique qui permet de donner une vision condensée de la variabilité du tracé (Figure 33). Cette représentation apporte une information complémentaire qui n'est pas obtenue par l'analyse visuelle conventionnelle. Elle permet d'évaluer à la fois le niveau de discontinuité et sa variabilité au cours du temps sur des tracés successifs.

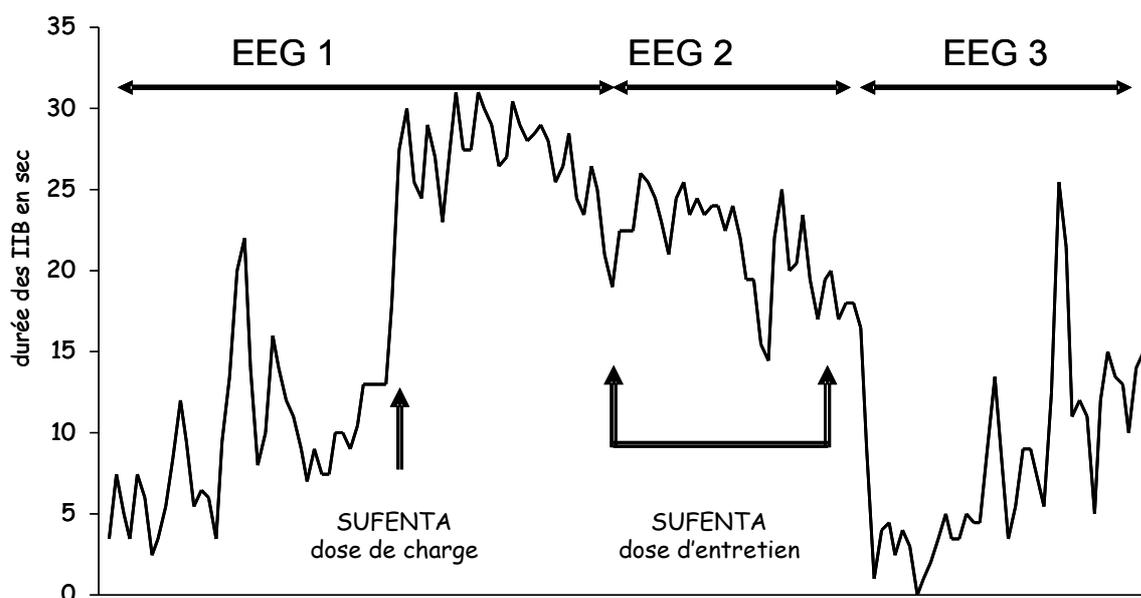


Figure 33 : Evolution des paramètres de discontinuité avant, pendant et après traitement par Sufentanil

Mais la mesure des IIB par analyse visuelle est une tâche répétitive, fastidieuse et qu'il est difficile de standardiser très rigoureusement. Pour conduire des études complémentaires nous avons cherché s'il existait un moyen d'analyser automatiquement les paramètres dont les variations étaient significatives : nombre et durée des bouffées et des IIB. L'utilisation en routine d'appareil d'acquisition numérique de l'EEG permettait d'envisager plus facilement un traitement du signal EEG.

Après une revue des méthodes existantes, nous avons constaté qu'il n'existait pas d'outils réalisant ce type de mesure. Nous avons donc développé un logiciel spécifiquement dédié à l'analyse de la discontinuité avec pour objectifs de pouvoir évaluer rapidement le degré de discontinuité d'un tracé et de fournir des paramètres quantitatifs reproductibles.

3.2 Analyse automatique

3.2.1	<i>Application des outils existants.....</i>
3.2.2	<i>Développement et présentation d'un logiciel spécifique.....</i>
3.2.3	<i>Publication 2 : Automatic analysis of discontinuity in electroencephalography of premature newborn infants : Part I : methodology.....</i>
3.2.4	<i>Publication 3 : Automatic analysis of discontinuity in electroencephalography of premature newborn infants : Part II : normal ranges.....</i>
3.2.5	<i>Analyse des tracés pathologiques.....</i>

3.2.1 Application des outils existants

Généralités

La nécessité d'outils d'analyse automatique de l'EEG dans la surveillance neurologique des prématurités est évidente pour plusieurs raisons. Comme tous les examens neurophysiologiques, l'EEG est caractérisé par son excellente résolution temporelle. Les données obtenues sont variables dans le temps rendant le moment et la durée de l'enregistrement déterminants. Pour être réellement efficace la surveillance EEG doit être réalisable de façon prolongée et régulière. C'est d'autant plus vrai que la situation clinique des prématurés n'est pas une situation de stabilité mais de réanimation avec des événements intercurrents très nombreux. Le volume de données générées par une surveillance prolongée est conséquent. Un EEG de 24 h avec une fréquence d'échantillonnage à 256 Hz sur 16 canaux génère environ 500 Mo de données, l'équivalent de 8500 pages de tracé. L'interprétation des données brutes est longue, fastidieuse, et difficile demandant une expertise en neurophysiologie. Un traitement automatique des données peut faire gagner du temps au spécialiste pour analyser les extraits les plus importants. Cette analyse permet aussi d'extraire des descripteurs statistiques qui ne sont pas visibles à l'œil nu et qui peuvent contribuer au diagnostic ou dégager les données les plus pertinentes dans les situations d'urgence, en les simplifiant pour les rendre accessibles à des non spécialistes. L'utilisation généralisée de l'EEG numérisé permet d'envisager des analyses 'on-line'. Des applications sont utilisées en routine chez l'adulte dans l'étude du sommeil, dans la surveillance en réanimation ou en anesthésie, pour la détection et la localisation des pointes et des crises.

L'utilisation chez le prématuré doit tenir compte des spécificités des conditions d'enregistrement et de l'importance des artefacts.

Les techniques d'enregistrement doivent être rapides et simples pour ne pas interférer avec les soins en cours. Une limitation du nombre d'électrodes est obligatoire du fait de la petite taille du périmètre crânien et de l'ensemble de l'installation de l'enfant (intubation, cathéter...). Il faut que le matériel puisse être installé par un utilisateur non expert, que l'ensemble ne prenne pas trop de place dans le box de l'enfant. Cette simplification ne doit pas se faire au prix d'une mauvaise qualité technique.

Chez le nouveau-né prématuré les artefacts sont très abondants, liés au patient et à l'environnement. Les mouvements corporels sont fréquents. L'accès à l'enfant n'est pas toujours aisé à cause du matériel lié aux soins (sonde d'intubation, sonde gastrique, perfusions...). L'environnement comprend beaucoup d'appareils électriques dont la plupart

ne peuvent être éteints pendant l'enregistrement. L'état de l'enfant peut nécessiter des soins pendant l'EEG et donc des déplacements de personnels autour de l'enfant.

La qualité technique dépend de l'attitude du sujet pendant l'enregistrement mais surtout de l'expérience des techniciens. Lors de l'EEG standard la présence d'un technicien pendant tout l'enregistrement permet de corrélérer les données enregistrées au comportement du patient et aux événements qui surviennent dans l'environnement et de séparer les artefacts des réelles anomalies. L'absence de surveillance spécialisée pendant l'enregistrement prolongé ajoute une difficulté supplémentaire au développement d'outils d'analyse automatique. La plupart des études publiées font état d'une sélection visuelle préalable des tracés étudiés, ce qui ne permet pas l'utilisation des techniques par des utilisateurs non avertis.

Le développement d'un système d'évaluation automatique de la qualité des enregistrements a été proposé (Nakamura, 2005). Il consiste à repérer les artefacts techniques (déplacement de l'électrode de référence, dérive de la ligne de base) et physiologiques (clignement, mouvements horizontaux des yeux, électromyogramme) à partir de leurs caractéristiques fréquentielles. Après échantillonnage à 250 Hz, des segments de 5 secondes sont analysés par une "transformée de Fourier rapide" (Fast Fourier Transformation ou FFT) pour chacune des voies. Plusieurs algorithmes sont proposés pour détecter spécifiquement chaque type d'artefacts (exemple : amplitude absolue des fréquences rapides de plus de 35 Hz et comparée à l'amplitude du bêta pour détecter l'EMG). Un système de score et d'avertissement automatique permet d'alerter le technicien pour qu'il remédie au problème (corrections techniques ou injonctions au patient). Les résultats montrent que les artefacts, chez les sujets adultes normaux, sont surtout dans les fréquences lentes (delta et thêta) bien que certaines ondes aiguës puissent contaminer les bandes plus rapides. La méthode a été appliquée avec succès chez ces sujets adultes normaux. Il n'y a pas encore de résultats pour des tracés pathologiques, en particulier ceux altérés par des ondes lentes. L'application de ce système permet de limiter le travail de surveillance du technicien, qui est alerté quand la qualité n'est pas bonne. Il pourrait permettre de sélectionner les parties de bonne qualité dans un tracé de longue durée sans surveillance clinique. Les algorithmes ne sont pas applicables chez le nouveau-né dont l'EEG comprend surtout des fréquences lentes.

L'autre possibilité est de limiter le signal acquis pour éliminer le maximum d'artefacts. Obligatoirement des données pertinentes sont perdues. Les fréquences normales de l'EEG de l'adulte se situent entre 3 et 15 Hz dans la veille mais le spectre est beaucoup plus large chez l'enfant et le nouveau-né.

Applications à l'EEG du prématuré

Seules les techniques ayant des applications cliniques sont présentées. Elles sont décrites en fonction de leurs objectifs. La synthèse des données obtenues avec ces différentes techniques est présentée ensuite.

✓ Fournir à un non spécialiste les données les plus pertinentes par rapport à une situation aiguë, en l'absence de spécialiste disponible

Quelques équipes ont développé des outils spécifiques au nouveau-né prématuré. Il faut citer les travaux de Connell (Connell, 1988) puis de Wertheim (Wertheim, 1991) avec une analyse automatique de 2 voies d'EEG. Ces équipes ont ensuite utilisé le Cerebral Function Monitoring (CFM) introduit par Maynard en 1969 (Maynard, 1969) qui propose une représentation imprimée de l'amplitude intégrée en temps réel d'une voie d'EEG. C'est la seule technique ayant actuellement une utilisation en clinique.

Le CFM

Le CFM étudie l'amplitude intégrée du signal EEG (parfois nommé aEEG) dans une fenêtre de temps variable (souvent 2 à 4 secondes). Par souci d'éviter les artéfacts une bande passante réduite a été choisie. Le signal est obtenu à partir de deux électrodes placées en P3 et en P4. Il est traité par amplification, puis par un algorithme de filtrage spécial (non communiqué) pour atténuer les fréquences de moins de 2 Hz et de plus de 16 Hz, puis comprimé en amplitude, en temps et rectifié. Le signal est ensuite inscrit sur un papier thermo sensible en utilisant une échelle semi logarithmique à une vitesse de 6 cm/h soit 10 minutes par cm. Un calibrage est fait avant chaque utilisation suivant les instructions du manuel, une recalibration périodique doit être réalisée pour s'assurer de l'absence de dérive de la ligne de base. L'impédance des électrodes est constamment enregistrée. Les versions les plus récentes permettent d'enregistrer 2 à 4 voies, de faire une analyse fréquentielle présentée en pourcentage de puissance et d'afficher simultanément l'EEG brut et le aEEG sur un écran. La courbe obtenue représente les variations de l'aEEG en fonction du temps sous la forme d'une bande de couleur (Figure 34). L'interprétation repose sur l'analyse visuelle de cette courbe, sur la largeur et les valeurs des bornes inférieures et supérieures de la bande de variation. Une bande très large signifie que les variations de l'aEEG sont importantes. L'absence de variation de l'aEEG pendant une période prolongée provoque une interruption de la bande. Certains parlent, par analogie avec l'EEG conventionnel, de « bouffées d'activité ». Pour les versions plus récentes le contenu fréquentiel est évalué par le SEF (spectral edge frequency) qui représente la valeur en dessous de laquelle 90 % de l'intensité du signal est contenu (Figure 35). Le repérage de cycle de sommeil est également pris en compte.

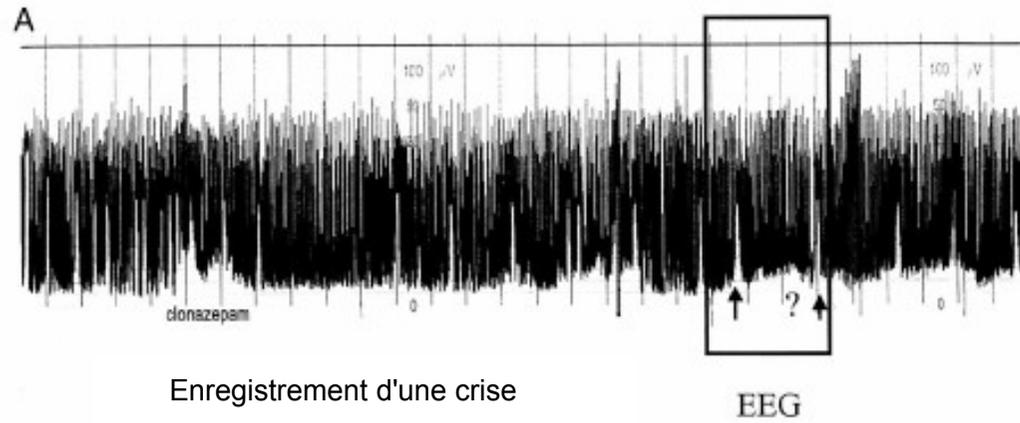


Figure 34 : Exemple d'enregistrement CFM avec concordance avec l'EEG (d'après Toet 2002)

Le CFM a été conçu
prolongé sur plusieurs heures

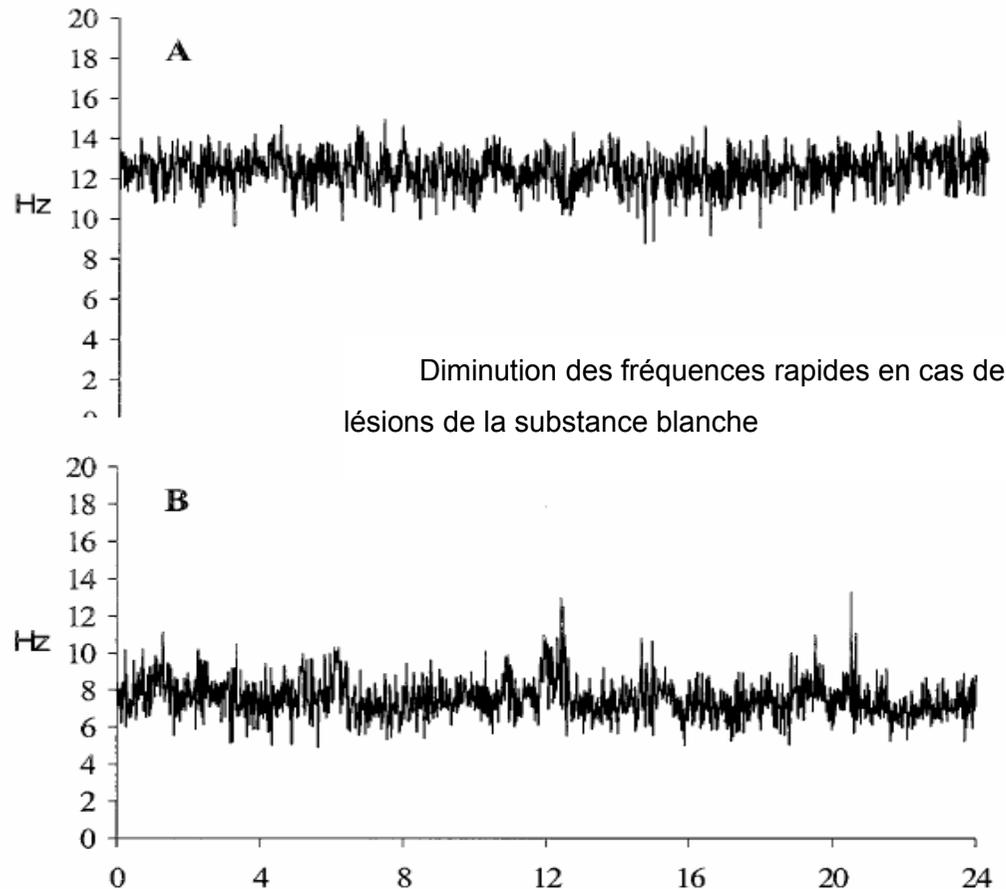
Il a été utilisé chez les
diagnostic de crise (Kleber
demande une expertise qui
marqué lorsque la correspon
CFM est incertaine pour les
(Toet, 2002).

Les utilisations chez l
Burgdalov, 2003 ; Olischar, 200

Hellstrom-Westas (Hel
d'activité » CFM par heure é
correct dans les 24 à 48 pre

Inder (Inder, 2003) a uti
31) de poids
moyen de
1080 g.
Aucun des
enfants ne

recevait d'anticonvulsivant mais 5 d'entre eux de la morphine entre 5 et 10 mg/kg/h. Le signal EEG était enregistré par 4 électrodes en C₃, C₄, P₃, P₄ pour une durée entre 24 et 106 heures. Tous les enfants avaient une IRM, revue de façon indépendante. Le résultat était considéré



permet un enregistrement

diagnostic (Toet, 1999) et pour le
prolongée car l'interprétation
d'intérêt est particulièrement
pendant ou crise). La valeur du
crises lentes de type delta

bornberg et Thiringer, 1990 ;

le nombre de « bouffées
favorable, avec un pronostic

diagnostic de 27 semaines (23 à

comme normal, anomalie légère (anomalies de signal focales, sans kyste et sans dilatation ventriculaire), anomalie modérée (anomalies de signal diffuses périventriculaire avec dilatation ventriculaire sans kyste), anomalie sévère (kyste et dilatation ventriculaire). Le devenir clinique des enfants était établi selon les résultats de l'IRM. Sur les 59 enfants enregistrés, 5 ont été exclus pour mauvaise qualité du signal. Finalement 108 enregistrements (étude séparée des tracés C4-P4 et C3-P3) chez 54 enfants ont été retenus, réalisés entre 1 et 20 jours de vie. Il y avait 26 enfants normaux, 18 enfants avec une atteinte légère, 8 avec une atteinte modérée et 2 avec une atteinte sévère.

Les résultats montrent que le paramètre le plus significatif est le SEF dont la valeur est liée à la gravité de l'atteinte cérébrale [normaux 11,2(8-14,9), atteinte légère : 9,9 (5,7-12,2) ; atteinte modérée : 7,9 (4,9-11,4) ; atteinte sévère : 6 (5,6-6,5)].

Il faut remarquer le petit nombre de sujet dans les groupes sévère et modéré et le recouvrement des valeurs minimales et maximales selon les catégories. Les variations en fonction de l'âge post menstruel ne sont pas significatives. Les variations d'amplitude n'étaient pas significatives. Il semble donc que la présence de rythmes rapides attestée par une valeur élevée de SEF soit un signe de normalité.

Très récemment West (West, 2005) propose des valeurs quantitatives normales avec une version plus récente qui comporte un affichage digitalisé des données CFM et la possibilité de consulter en même temps l'EEG brut. Les paramètres étudiés sont

- la puissance spectrale* du signal en μV^2 pour les fréquences entre 2 et 20 Hz,
- le SEF*
- l'amplitude* du signal filtré et rectifié

Elle étudie également *la continuité* déterminée sur les données brutes filtrées à 1 Hz et mesurée par le pourcentage par minute pendant lequel le signal EEG brut mesuré toutes les 2 secondes est supérieur à un seuil déterminé (10, 25, 50 ou 100 μV). Quatre EEG sont réalisés pendant la première semaine de vie chez 62 enfants (20 de moins de 28 semaines, 22 entre 28 et 29 semaines et 20 entre 30 et 31 semaines). Les résultats montrent que l'amplitude augmente alors que le SEF diminue mais les changements les plus importants portent sur la continuité avec une augmentation de 63% (pour le seuil à 50 μV) au cours des premiers jours de vie. Ce paramètre paraît être le principal facteur de variation, entraînant l'augmentation de l'amplitude. Les résultats de continuité en fonction du terme ne sont pas donnés.

La question majeure que pose l'utilisation du CFM est de savoir quelle fraction du signal est réellement étudiée. En effet les études de densités spectrales chez le nouveau né prématuré concordent toutes pour dire que 70 à 80 % de l'activité est dans la bande delta (0-3.5 Hz). Les changements les plus importants dans les premiers jours de vie touchent cette bande de fréquence et en particulier la bande inférieure à 1 Hz (Okumura, 2006). Il existe également des rythmes rapides bêta (12 à 24 Hz) assez abondants (Victor, 2005 ; Bell, 1991). Le signal filtré redressé et rectifié du CFM ne concerne que les fréquences de 2 à 20 Hz, qui constituent au maximum 20% de l'ensemble des fréquences présentes. Le paramètre souvent retenu est le SEF (fréquence qui comprend 90 % de l'ensemble des fréquences). Calculé par le CFM, le SEF normal est autour de 10 Hz et varie entre 7 et 12 Hz au maximum (West, 2005). Calculé sur le signal brut (Victor, 2005) le SEF varie entre 19 et 13 Hz dans les jours qui suivent la naissance avec un maximum à 24 HZ. Bien que le CFM annonce analyser les fréquences de 2 à 20 Hz, on peut penser que les filtres réduisent encore plus le signal étudié.

L'autre question est celle de la localisation. L'analyse visuelle et spectrale de l'EEG montre qu'il existe des variations de la répartition des fréquences avec en particulier une différenciation antero-postérieure et une variation significative des fréquences lentes de 1 à 4 Hz dans les régions postérieures (Okumura, 2003b). Le fait de n'enregistrer que les deux régions centrales réduit encore le signal étudié. Avec l'EEG numérisé et les possibilités actuelles de stockage et de traitement des signaux, la limitation du nombre d'électrodes ne se justifie plus.

Enfin l'interprétation de ces données varie selon les études. Les paramètres retenus peuvent être quantitatifs et fournis directement par l'appareil (valeur du SEF) ou faire l'objet d'une interprétation visuelle semi quantitative (nombre de "bouffées" par heure, classification semi-quantitative). De plus, des retours aux données EEG brutes sont parfois nécessaires. Il semble que l'utilisation ne soit pas si simple et ne dispense pas d'une expertise en EEG, surtout s'il s'agit de prendre des décisions thérapeutiques sur les éléments fournis.

Finalement les renseignements apportés par le CFM concernent surtout sur les variations lentes de l'amplitude en les condensant sur une échelle de temps qui les rend apparentes. C'est une approche du critère de variabilité. S'il est indéniable qu'il existe des modifications significatives du CFM chez les prématurés en fonction de leur âge, de leur terme et de leur atteinte neurologique, l'intérêt en pratique clinique paraît encore limité dans cette population. Par rapport à notre objectif, le CFM ne permet d'évaluer les IIB.

✓ Automatiser une tâche fastidieuse pour l'analyse de tracés de longue durée

Les travaux sur le codage du sommeil sont réalisés surtout par l'équipe de Scher (pour revue voir Scher, 2005b). C'est une approche très différente du CFM car l'objectif n'est plus de fournir à un non spécialiste le minimum de renseignement pertinent mais d'aider le spécialiste en automatisant une tâche. Il n'est donc pas question de diminuer le nombre d'électrodes mais plutôt d'en ajouter pour réaliser une étude polygraphique complète.

Sur le plan clinique il existe une maturation différente du sommeil chez les nouveau-nés prématurés (Scher, 1996). Dans cette étude, le devenir de 16 enfants prématurés et de 16 enfants à terme est comparé à 12 et à 24 mois d'âge chronologique. Les 16 enfants prématurés ont eu des EEG successifs à partir de 1 ou 2 semaines de vie puis tous les mois jusqu'au terme. Seul le dernier EEG est analysé et comparé à celui de 16 enfants à terme appariés pour le sexe et la race. Dans chaque groupe seulement 16 enfants sont revus (84%). Les polygraphies comprenaient ont 14 voies d'EEG et 10 non-EEG : EMG, ECG, 3 respiration, 2 EOG. La durée était de 3 heures avec une vitesse de 15 mm/s, une constante de temps de 0.3 Hz. Un technicien était présent pendant tout l'enregistrement et qui codait les stades de sommeil. Les données étaient enregistrées sur un disque dur et transférées sur une bande magnétique pour stockage préalable au traitement. La fréquence d'échantillonnage était de 64 Hz, et le stockage était fait par blocs de 1024 points. L'analyse se faisait minute par minute de toutes les fréquences spectrales.

Les paramètres étudiés étaient

- La longueur des cycles de sommeil ; temps en minutes entre deux intervalle d'au moins 3 minutes du même stade de sommeil
- Le pourcentage de sommeil agité
- Le nombre d'éveils : pour chaque minute les secondes de désynchronisation brutales de toutes les dérivation avec ou sans mouvement. Les périodes de discontinuité dans le tracé alternant n'étaient pas comptées comme des éveils.
- Les mouvements oculaires rapides MOR : par minute on compte les déviations synchrones des électro-oculogrammes correspondant aux mouvements latéraux
- Les puissances spectrales en 4 bandes (delta, thêta, alpha et bêta) en retenant les différences dans la bande bêta de façon arbitraire
- Les corrélations spectrales ; comparaison des domaines de fréquences dans les énergies spectrales entre deux dérivation C3-T3 et C4-T3

- La mobilité : nombre de mouvements corporels par minute dans chaque stade de sommeil, en sommeil agité parce qu'il n'y a pas de différence entre les cohortes
- La latence de sommeil : nombre de minutes entre le début de l'enregistrement et la survenue d'un état de sommeil
- L'efficacité du sommeil : temps passé en sommeil par rapport à l'ensemble de l'enregistrement

Quatre traitements statistiques étaient appliqués

- Analyse de régression sur les mesures spectrales qui diffèrent entre prématurés et enfants à terme : thêta pendant sommeil calme, delta pendant sommeil calme, corrélation pendant sommeil calme et agité
- Analyse de régression entre mesures non spectrales qui diffèrent entre prématurés et enfants à terme : éveils, durée des cycles, pourcent de sommeil agité
- Analyse de régression entre les mesures qui ne diffèrent pas : mouvements, latence de sommeil, efficacité du sommeil et bande thêta
- Régression composite finale reprenant les analyses significatives

Les résultats montrent qu'il existe des différences significatives dans la structuration des EEG de sommeil à l'âge du terme entre les enfants prématurés et ceux nés à terme. Certaines de ces différences sont liées avec le devenir à 12 mois et à 24 mois en l'absence d'ajustement sur la prématurité. Ce sont la diminution de la puissance du bêta, la diminution du nombre d'éveils et de mouvements oculaires rapides, la diminution de la latence du sommeil agité. Après ajustement, seule la diminution de la puissance du bêta reste proche du seuil de significativité à 2 ans. D'un point de vue physiologique, les auteurs pensent que la diminution de la puissance de bêta reflèterait un nombre réduit d'agrégats neuronaux alors que l'augmentation de la corrélation représenterait une augmentation des connexions inter hémisphérique.

L'équipe de Scher a ensuite développé des outils pour automatiser l'analyse des stades de sommeil. L'objectif est d'automatiser l'analyse des paramètres dont la pertinence a été démontrée dans des études antérieures pour définir un indice de dysmaturité. Chaque paramètre fait l'objet d'une technique d'analyse spécifique (Tableau VII).

La comparaison des EEG des enfants à terme et des enfants prématurés arrivés à l'âge du terme montre que

- La puissance de la bande bêta est diminuée : La diminution de la valeur du bêta est plus rapide chez les prématurés que chez les enfants à terme et surtout entre 40 et 45 semaines.
- Les valeurs de corrélations spectrales entre C_4T_4 et C_3T_3 sont augmentées
- Le pourcentage de sommeil calme est augmenté
- Le nombre de mouvements oculaires rapides est diminué
- Le nombre d'éveils est diminué
- La longueur des cycles de sommeil est augmentée
- La régularité des mouvements respiratoires est diminuée

L'ensemble permet de construire un index de dysmaturité qui est prédicteur du devenir neurologique.

Des analyses non linéaires sont ensuite appliquées à l'étude des changements de stade. Les stades sont des états physiologiques caractérisés par la survenue contemporaine de modifications de comportements qui constituent une condition physiologique stable. Ces comportements représentent un réseau de neurones interconnectés dans tout le système nerveux qui produisent collectivement une transition de stade.

D'autres approches sont possibles dont celle de Pan (Pan et Ogawa, 1999). Il étudie 36 EEG enregistrés chez 14 enfants nés entre 29 et 35 semaines, dans les 6 premières semaines de vie à un âge post menstruel de 30 à 39 semaines. Les tracés sont digitalisés a posteriori avec une fréquence d'échantillonnage de 50 Hz. Ces enfants sont normaux à 12 mois. Il propose une analyse autorégressive et par composantes en calculant 7 paramètres : le minimum du critère d'information d'Akaike, la puissance spectrale totale, la puissance du delta (0 à 3.5 Hz), du thêta (3.5 à 7.5 Hz) de l'alpha (7.5 à 13.5 Hz) et du bêta (13.5 à 25) et la discontinuité (calculée par le pourcentage d'activité inférieure à 25 μ V pendant 4 secondes sur des époques de 30 secondes après inspection visuelle des tracés). La comparaison de ces paramètres en fonction des stades de vigilance (éveil, sommeil calme, sommeil agité) montre que les variations concernent le critère d'information d'Akaike, la puissance totale, la puissance du delta et la discontinuité.

La complexité de ces analyses ne permet pas leur utilisation en routine.

Tableau VII : Méthode d'analyse des paramètres étudiés pour calculer un indice de dysmaturité

Paramètres	Technique	Analyse
N°1&2. L'énergie de la bande beta et les corrélations spectrales (T3-C3 & T4-C4)	FFT	
N°3. Le pourcentage de sommeil calme	Ondelettes de Daubechies. époques de 1 seconde.	L'analyse montre que des pics dans la bande de 4-8 Hz surviennent entre 5 et 10 fois par minute.
N°4. Le nombre de MOR	Estimation de la phase d'un signal EOG filtré en projetant le signal dans ses sinus et cosinus par rapport à la fréquence centrale de la bande filtrée	
N°5. Le nombre d'éveils	Hidden Markov modeling	FFT des signaux EEG et respiratoires dans les 4 stades (SA mixe et rapide, SC lent et TA)
N°6. La longueur des cycles de sommeil	Ondelettes de Daubechies. époques de 1 seconde.	Temps entre deux segments de sommeil calme
N°7. La régularité des mouvements respiratoires	Ratio d'harmoniques dans les mesures spectrales, propriétés d'autocorrélation	

D'après Scher 2005

✓ Décrire l'activité EEG et apporter des données quantitatives sur l'activité cérébrale

Les premières études sont celles de Bell (Bell, 1991) qui retrouve une relation entre la puissance absolue du bêta et l'âge gestationnel. Les études qui succèdent sont toutes gênées par la nécessité d'une digitalisation a posteriori demandant un temps de calcul très long avec une fréquence d'échantillonnage faible. D'autres études plus récentes (Witte, 2004) s'attachent à décrire les caractéristiques de fractions de tracés sélectionnées au préalable et n'ont donc pas d'applications cliniques.

La diffusion de l'EEG numérisé a permis d'envisager des applications cliniques. Les études publiées cherchent d'abord à établir des normes de densité spectrale.

L'étude la plus récente est celle de Victor (Victor, 2005) qui a concerné 53 enfants de moins de 30 semaines enregistrés dans les 4 premiers jours de vie. L'objectif était d'analyser 60 minutes sans artefacts, ce qui a été le cas pour 91 % des tracés. Ils soulignent ce problème puisqu'il a fallu en général 75 minutes d'enregistrement pour avoir 60 minutes de tracé interprétable. Cela relance l'intérêt d'un programme de rejet automatique des artefacts pour que la technique d'analyse automatique puisse être acceptée dans une unité de soins intensifs. Un total de 187 EEG a été fait (50 à J1, 51 à J2, 50 à J3, 36 à J4). Les valeurs normales ont été obtenues à partir de 101 EG de 39 enfants considérés comme bien portants au moment de l'EEG, d'âge médian 27 semaines [24-30] et de poids 970 g [534-1522]. La puissance absolue et relative des différentes bandes de fréquences était évaluée. Le SEF était mesuré. Les mesures de discontinuité étaient obtenues par analyse visuelle.

Les résultats montrent que la puissance relative de la bande delta augmente pendant les 4 premiers jours de vie de façon significative entre J1 et J3, et entre J3 et J4. Parallèlement la puissance relative des bandes thêta, alpha et bêta diminue ainsi que le SEF et la durée des IIB. Le meilleur paramètre pour suivre l'évolution est la puissance du delta qui a la plus grande reproductibilité au cours des 3 premiers jours. Il n'y a pas modification significative de la puissance des fréquences rapides. Une des explications avancées par l'auteur pourrait être l'absence de signal stationnaire pendant la fenêtre d'analyse par FFT (ici 2 secondes). L'analyse visuelle montre que la durée des bouffées de rythmes rapides bêta est le plus souvent inférieure à 2 secondes. Cela suggère que la FFT n'est peut être pas la méthode adéquate pour analyser les fréquences les plus élevées. Les variations de la bande delta sont liées aux variations de la discontinuité. L'auteur insiste sur la nécessité de séparer bouffées et IIB avant de pratiquer une analyse spectrale.

✓ Synthèse des principaux résultats

Les analyses automatiques confirment les différences majeures avec l'EEG de l'adulte et la nécessité de développer des outils spécifiques.

Les ondes lentes représentent la fréquence majoritaire chez les prématurés. Elles représentent plus de 80% du signal et le pourcentage de delta est le paramètre qui varie le plus dans les 4 premiers jours de vie (Victor, 2005). Cette variation se poursuit avec la maturation entre 29 et 34 semaines (Okumura, 2003b). Les études récentes utilisant des appareils « direct courant » (DC-EEG) ont montré l'existence d'ondes très lentes et très amples non visibles sur l'EEG standard (Vanhatalo, 2002). Ces résultats ne sont pas retrouvés dans les études utilisant le CFM puisque le signal étudié est filtré à 1 ou 2 Hz selon les cas. Il n'y a pas encore de données concernant la puissance du delta et le devenir neurologique.

Les rythmes rapides sont le plus souvent estimés par la valeur du SEF (fréquence en dessous de laquelle se trouve 90% du signal). C'est le paramètre le mieux corrélé au devenir neurologique dans l'étude de Inder (Inder, 2003), une valeur basse de SEF étant en faveur d'un mauvais pronostic neurologique. Pourtant la plupart des études montrent que la puissance des rythmes bêta diminue de façon physiologique dans les premiers jours de vie quelque soit le terme (West, 2005). Cette diminution est plus rapide chez les prématurés que chez les enfants à terme sur les EEG réalisés à l'âge du terme chez des enfants normaux. La signification de ces modifications reste imprécise.

Y a-t-il une augmentation des rythmes bêta au moment de la naissance ? Cette augmentation pourrait être en lien avec l'adaptation cérébrale à la vie extra utérine, ou marqueur d'une anoxie cérébrale. Il peut aussi s'agir d'un artefact technique puisque les signaux rapides sont rarement stationnaires sur les époques retenues pour la FFT (2 à 4 secondes). La puissance relative du bêta augmenterait faussement dans les tracés très discontinus car les rythmes rapides artefactuels comme le signal musculaire persistent.

Y a-t-il une diminution des fréquences rapides avec la maturation cérébrale ? Expérimentalement sur des tranches d'hippocampe, le rythme bêta est généré par les cellules pyramidales, les oscillations semblant être sous l'influence du thalamus et médiées par l'acétylcholine (Shimono, 2000). Les neurones cholinergiques sont aussi ceux qui sont actifs dans le sommeil agité (si on reste sur l'hypothèse qu'il s'agit d'un précurseur du sommeil paradoxal). Deux phénomènes peuvent alors expliquer qu'on recueille moins de rythmes bêta en surface avec l'augmentation de l'âge post mentuel. Le premier serait lié à la gyration corticale qui fait que seuls les PPSE des cellules perpendiculaires à la surface vont être captés. Avec l'apparition des

premiers sillons l'orientation d'une partie des cellules pyramidales change, et on capte moins de rythmes bêta. L'autre explication serait l'apparition du sommeil calme avec l'apparition d'aplatissements pendant lesquels il n'y a pas de fréquence rapide et pendant lesquels les neurones cholinergiques ne sont pas excités.

De l'ensemble de ces études il ressort que la présence de périodes d'aplatissement au sein de l'activité cérébrale gêne considérablement l'analyse du contenu fréquentiel. Actuellement l'évaluation de la discontinuité reste visuelle pour sélectionner les passages de tracé continu ou pour mesurer manuellement les valeurs des IIB.

En l'absence de techniques répondant aux objectifs que nous avons fixé, nous avons développé un outil spécifiquement destiné à évaluer la discontinuité de l'EEG du prématuré.

3.2.2 Développement et présentation d'un logiciel spécifique

Présentation du logiciel

L'objectif de cette partie du travail était de développer un outil d'analyse automatique de l'EEG du prématuré, conçu en tenant compte des spécificités de l'activité EEG à cet âge de la vie et destiné à être un complément à l'analyse visuelle. Nous avons orienté notre recherche sur la segmentation de l'activité cérébrale en bouffées et IIB car les caractéristiques de continuité du tracé sont un élément majeur de diagnostic d'atteinte cérébrale. Ce logiciel a été conçu pour reproduire et compléter l'analyse visuelle faite par le neurophysiologiste dans la détection des périodes de discontinuité. La contrainte principale était de proposer un outil utilisable en routine.

Principe du développement

Une méthode d'analyse automatique de la discontinuité a été mise au point en collaboration avec l'Ecole Centrale de Nantes. Le projet initial comprenait, outre l'étude de la discontinuité, une analyse des périodes d'activité et une technique de détection des PPR. Le logiciel a été développé initialement sous MATLAB®.

Dans un second temps le projet a été repris en collaboration avec la société BIOMEGA Technologies. Seule la partie « discontinuité » a été conservée.

Principe d'analyse

Pour détecter les IIB nous sommes partis de la manière dont se passe l'analyse visuelle. La définition d'un seuil d'amplitude pour discriminer une bouffée d'un IIB est relativement artificielle. Ce seuil n'est pas systématiquement mesuré mais évalué visuellement. En fait c'est l'absence de variabilité de la ligne de base qui est détectée et considérée comme un IIB si elle se prolonge suffisamment.

L'algorithme a donc été développé avec l'objectif de détecter les périodes de « stabilité » au sein d'une activité en changement permanent, quelque soit l'amplitude du signal.

Description de l'algorithme :

- Lecture du fichier EEG
- Pour chaque canal, calcul d'une moyenne glissante (ligne de base) centrée sur tous les points avec une fenêtre d'une largeur maximale de 2000 ms, réglable par l'utilisateur.
- Pour chaque canal, calcul d'une variance glissante (qui traduit la variabilité) sur tous les points de la ligne de base avec une fenêtre d'une largeur maximale de 160 ms, réglable par l'utilisateur.
- Détection des périodes de plus de 2 secondes pour lesquels la variance est inférieure au seuil déterminé par l'utilisateur, sur toutes les voies d'enregistrement. Toute période considérée non détectée comme un IIB est considérée comme une bouffée.
- Calcul des résultats (nombre de périodes d'activité/d'aplatissement, recherche des plus longues périodes d'activité/d'aplatissement ...)
- Affichage des résultats et du tracé

Le logiciel permet l'affichage des EEG en dérivation monopolaire. Les périodes reconnues comme des aplatissements peuvent être affichées avec une couleur différente permettant un contrôle visuel de la détection automatique. Les variables de discontinuité sont automatiquement calculées et affichées ainsi que les données administratives de l'enfant et les résultats de l'interprétation visuelle.

Historique du programme :

Originellement développé sous Matlab, le programme a été complètement réécrit sous le langage de programmation Delphi (Borland®) qui permet des développements de type RAD : Rapid Application Développement) et est actuellement compatible avec les systèmes d'exploitation de type Windows® dans les versions 2000 et XP. Ce portage a été nécessaire afin de remplir l'un des critères du projet, à savoir la rapidité d'exécution pour une utilisation quotidienne (pour un tracé d'une trentaine de minutes, il fallait 3 minutes à la version MATLAB® alors qu'il faut moins de 10 secondes à la version Delphi).

Compatibilité :

Le logiciel est actuellement capable de relire 3 types de formats d'EEG : les fichiers NICOLET® (puisque l'étude est réalisée au sein d'un service qui ne comporte que des appareils de cette marque), les fichiers EDF (European Data Format, pour assurer une compatibilité avec les autres fournisseurs après conversion dans ce format) et les fichiers NIHON KOHDEN® (puisque la société BIOMEGA Technologies distribue les appareils de cette marque). Il pourrait facilement être adapté pour relire les tracés de tous les appareils du marché à partir du moment où le format des fichiers seraient connus (il ne serait alors plus nécessaire de convertir les examens d'un format propriétaire, car chaque constructeur possède le sien, au format EDF).

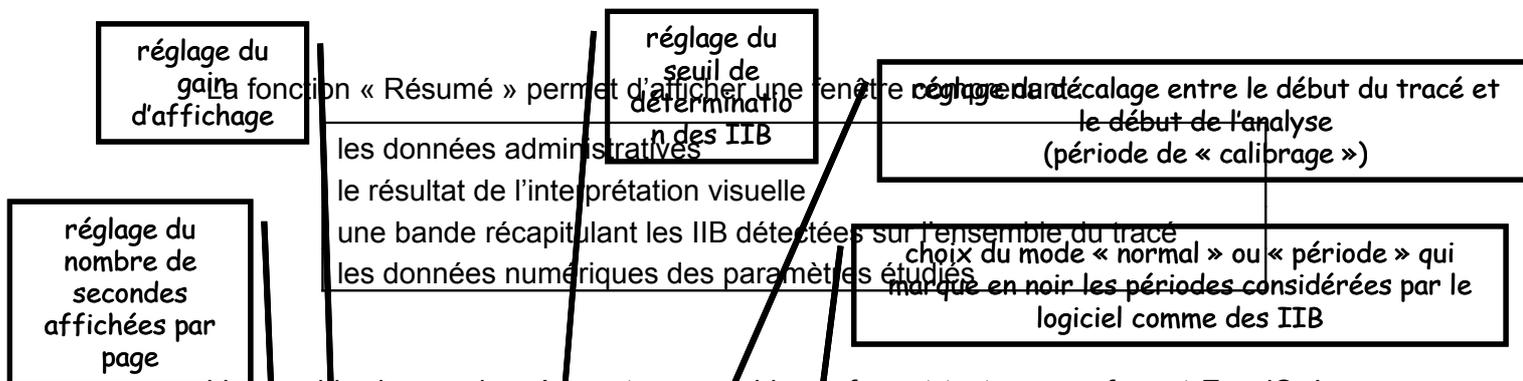
Utilisation du logiciel

L'analyse se fait quand l'acquisition des données est terminée. Après avoir démarré le logiciel « EEG Préma » l'utilisateur peut ouvrir le tracé à analyser. Les pas de calcul de la moyenne et de la variance peuvent être réglés. Le tracé s'affiche en dérivations monopolaires (Figure 36-Figure 37-Figure 38-Figure 39). Le seuil de la variance déterminant la détection d'un IIB peut être réglé. Il peut exister un décalage entre le début de l'enregistrement des données et le début réel de l'EEG (période de calibrage). Le début de l'analyse peut être déplacé de 10 à 60 secondes par rapport au début du tracé.

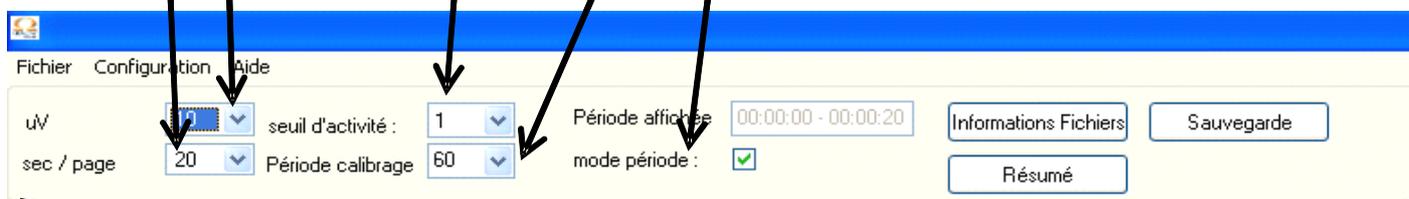
Les périodes considérées comme des IIB peuvent apparaître dans une couleur différente des bouffées en cliquant sur le "mode période".

Les paramètres étudiés sont :

- le nombre brut de bouffées et d'IIB pendant la période analysée
- la durée de l'IIB le plus long
- la durée cumulée des IIB en secondes
- le pourcentage d'IIB (et de bouffées)
- la durée de la bouffée la plus longue
- la durée cumulée des bouffées en secondes

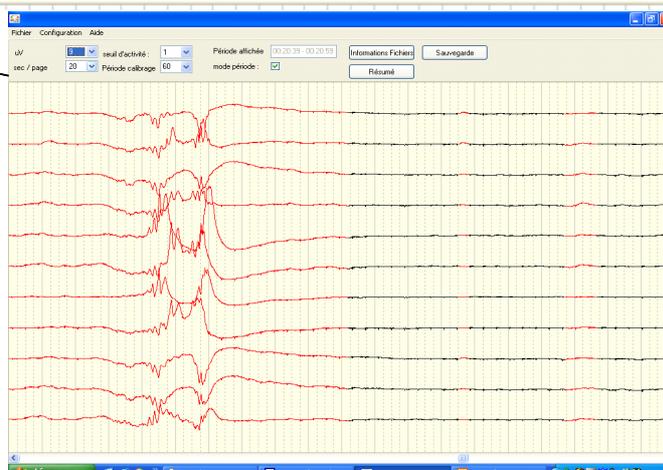


L'ensemble de ces données est exportable au format texte ou au format Excel®. Le calcul de la durée moyenne des IIB et des bouffées est réalisé sur les données exportées.



les traces sont affichées en monopolaire

dans l'ordre suivant : Fp1, FP2, C3, C4, O1, O2, T3, T4, Fz, Cz, Pz



La fonction « résumé » permet d'afficher les données administratives, une représentation graphique de la segmentation et les résultats chiffrés

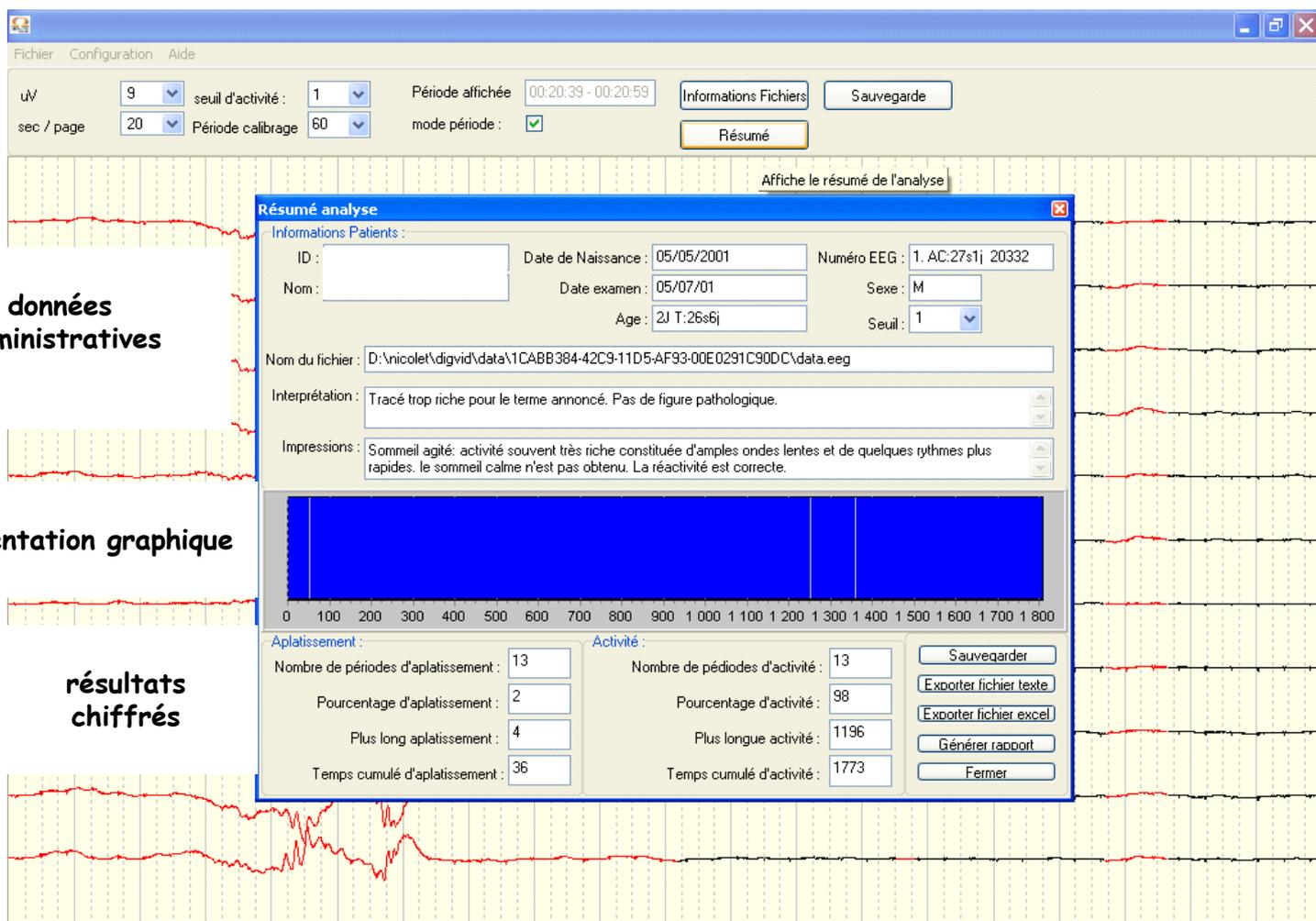
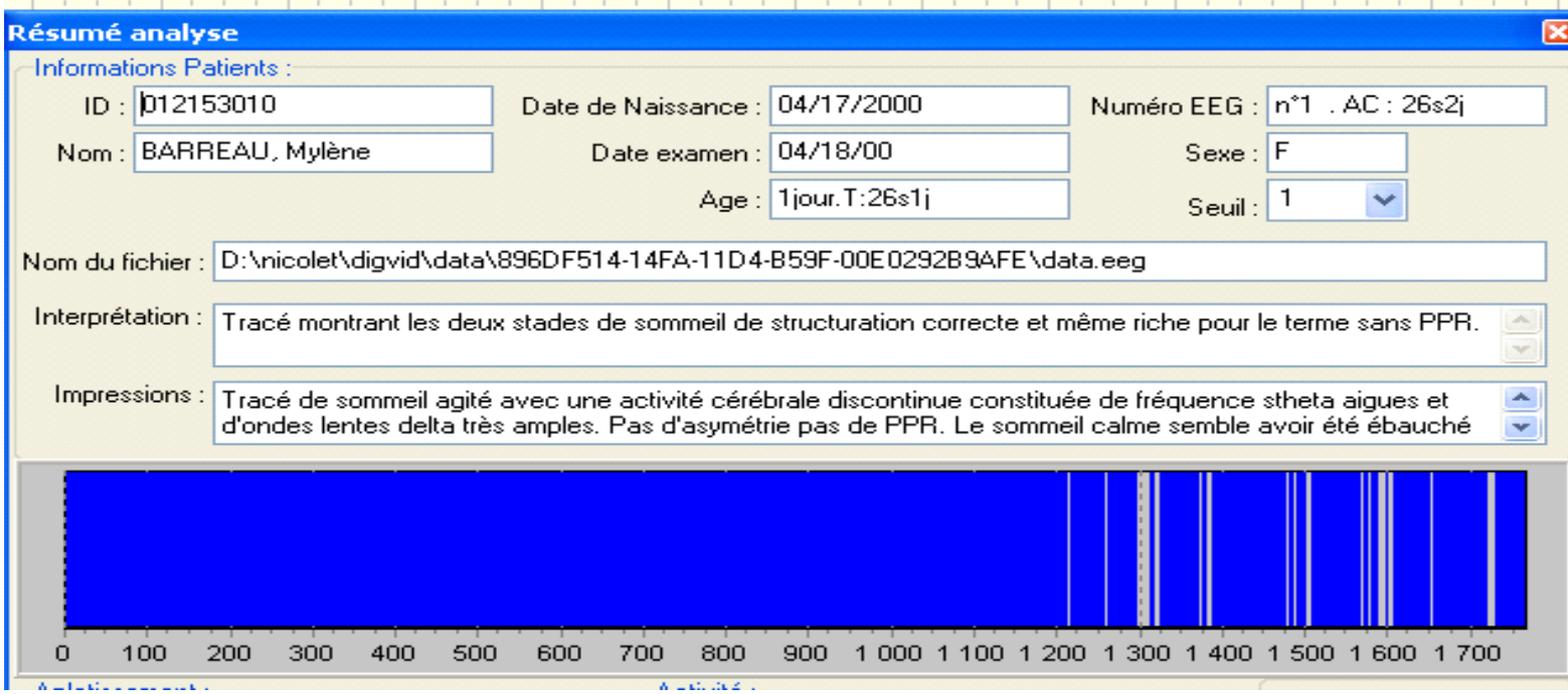


Figure 37 : Fenêtre «Résumé »

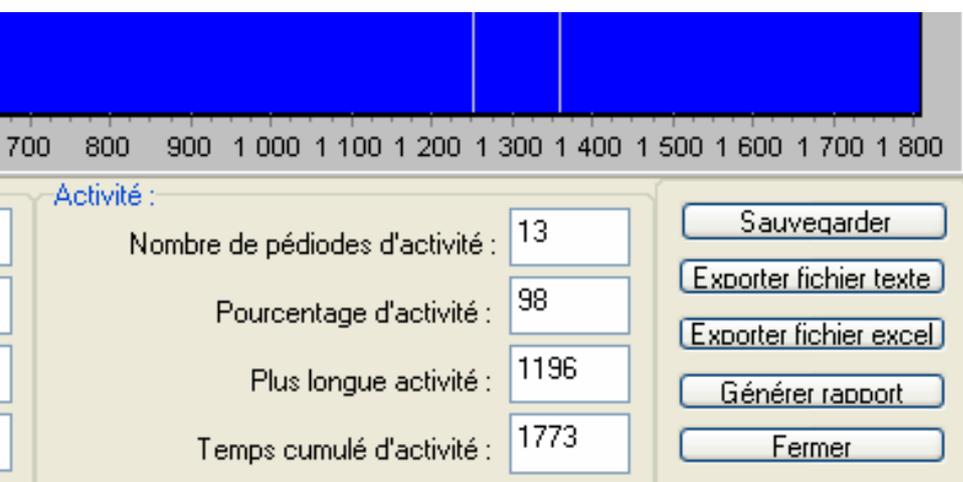


La représentation graphique permet d'estimer la labilité du tracé avec une répartition non homogène des périodes de discontinuité

Figure 38 : Représentation graphique

Les données peuvent être exportées au format texte ou dans un fichier Excell

Les résultats de tracés successifs peuvent être enregistrés dans un même fichier



Un rapport peut être imprimé

Figure 39 : Fonctions « Export »

RAPPORT

Patient ID : 012153010
Nom : BAR..., My....
Date de naissance : 04/17/2000
Date examen : 04/18/00
Age : 1jour.T:26s1j
Numéro EEG : n°1 . AC : 26s2j
Sexe : F
Nombre de canaux : 32

Nom du fichier interpréter :

D:\nicolet\digvid\data\896DF514-14FA-11D4-B59F-00E0292B9AFE\data.eeg

Interprétation : **Tracé montrant les deux stades de sommeil de structuration correcte et même riche pour le terme sans PPR.**

Impressions : Tracé de sommeil agité avec une activité cérébrale discontinue constituée de fréquences theta aiguës et d'ondes lentes delta très amples. Pas d'asymétrie pas de PPR. Le sommeil calme semble avoir été ébauché en fin d'enregistrement avec un tracé beaucoup plus discontinu

Seuil d'activité : 1

	Aplatissement	Activité
Nb de périodes	46	46
Pourcentage	12%	88%
Longueur maximum	16s	689s
Temps cumulé	203s	1563s

Applications du logiciel

Méthodologie

Un corpus de tracés a été constitué entre Janvier 2000 et Décembre 2001 à partir des tracés réalisés en routine par le Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles dans le service de Réanimation Néonatale du CHU de Nantes.

La surveillance EEG y est systématique pour tous les prématurés de moins de 33SA. Elle comporte 1 à 2 tracés la première semaine, 1 tracé la deuxième semaine puis 1 tracé toutes les deux semaines jusqu'à l'âge post menstruel de 34 semaines. Si la situation clinique le nécessite, des enregistrements supplémentaires sont réalisés. Si un tracé est anormal, il est contrôlé dans les jours qui suivent. Parallèlement une surveillance échographique systématique est réalisée une fois par semaine.

Les tracés sont réalisés par des techniciens spécialisés qui surveillent en permanence l'enfant pendant toute la durée de l'enregistrement. Ils notent l'état clinique, les drogues administrées, les événements marquants des jours précédents et les résultats de l'ETF.

L'interprétation est réalisée par les médecins du Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles selon les critères définis par Lamblin (1999). Chaque tracé a été classé comme « normal » ou « pathologique ».

L'analyse automatique est pratiquée après l'analyse visuelle uniquement sur les tracés n'ayant pas d'artefact permanent.

L'étude s'est ensuite déroulée en deux temps.

Une première phase de validation a été consacrée à la comparaison de l'analyse visuelle avec l'analyse automatique sur un échantillon réduit de tracés, comportant des tracés normaux et pathologiques à différents âges post menstruel. Différents réglages ont été testés pour choisir le plus approprié.

La suite de l'étude a consisté à analyser automatiquement un panel de tracés normaux et pathologiques pour étudier les facteurs de variation de la discontinuité.

Etude de validation

La validation de l'analyse automatique est présentée dans l'article ci-après, actuellement soumis à la revue « Clinical Neurophysiology ».

Une phase préalable de réglage a été réalisée mais n'est pas mentionnée dans l'article. Elle a consisté à sélectionner 10 tracés au hasard parmi les 44 tracés pour étudier les réglages des pas de calcul de la moyenne (400 ou 500) et de la variance (30, 40 ou 50) ainsi que 6 valeurs de seuil. Les 4 paramètres de discontinuité (n_ibi , p_ibi , max_ibi $mean_ibi$) ont été calculés sur 10 tracés avec les 36 réglages différents. Les 1440 résultats ont comparés par le coefficient de corrélation de Spearman et l'indice de corrélation interclasse.

Les coefficients de corrélation entre les valeurs obtenues par l'analyse visuelle et l'analyse automatique sont très élevés, le plus souvent supérieurs à 0,80. Les 5 meilleurs réglages pour chaque paramètre sont présentés dans le tableau I.

Le réglage qui a été retenu pour la suite de l'analyse est 500 pour le pas de calcul de la moyenne, 40 pour le pas de calcul de la variance.

3.2.3 Publication 2 : Automatic analysis of discontinuity in electroencephalography of premature newborn infants : Part I : methodology

Article soumis à Clinical Neurophysiology

L'objectif de cette étude était de comparer les résultats obtenus par un logiciel d'analyse automatique de la discontinuité chez le nouveau-né prématuré avec les résultats de l'analyse visuelle.

Quarante-quatre tracés réalisés chez 30 enfants nés avant 33 semaines ont été étudiés. Pour chaque tracé le nombre, la durée moyenne et maximale des intervalles inter bouffées (IIB) et des bouffées d'activité cérébrale ainsi que le pourcentage de temps correspondant à des IIB ont été déterminés visuellement puis de façon automatique.

Les résultats ont montré que la concordance entre les données visuelles et automatiques était bonne avec des coefficients de corrélation supérieur à 0.75 pour tous les paramètres étudiés.

Ce travail montre que la détermination automatique des paramètres de discontinuité est une méthode simple, rapide et fiable par rapport à l'analyse visuelle.

**Automatic analysis of discontinuity
in electroencephalography of premature newborn infants :**

Part I : methodology

Sylvie NGUYEN THE TICH*, Eric HITTI°, Marie-Françoise LUCAS#, Béatrice
NOGUES*, Vincent CHABERNAUD**, Anne PONTHEUX§, Yann PEREON*

**Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles, Centre Hospitalier Universitaire de
Nantes, France*

#IRCCyN, École Centrale de Nantes, Nantes, France

*§Centre de Recherche Clinique, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, France,
France*

*** BIOMEGA Technologies, Grandchamp des Fontaines, France*

° Laboratoire de mathématiques et de physique, Université de Rennes 1, France

Corresponding author at present address:

Sylvie NGUYEN THE TICH (MD)

Unité de Neurologie Pédiatrique, CHU, F-49000 Angers, France

Phone : +33 2 41 35 48 46

Fax : +33 2 41 35 55 01

Email address SyNguyen@chu-angers.fr

Keywords: EEG, preterm, brain maturation, automated analysis

Abstract

Objective: The objective of the study was to develop an automatic analysis of discontinuity in preterm EEG in order to provide quantitative data in complement of visual analysis

Methods: We studied 44 EEGs performed in 30 premature babies born before 33 weeks gestation. EEGs were part of routine monitoring of brain maturation of neonates and were first assessed by visual analysis counting interburst intervals (IBI). An automatic analysis was performed and compared with visual data. It was based on the detection of IBIs by calculating the moving average and variance of the signal. Studied parameters were the absolute number of IBIs by EEG, the mean and maximal duration of IBIs and the percentage of IBIs. Values were displayed on a result-screen together with administrative data.

Results: Automatic analysis of 30 minutes of raw EEG lasted 10 seconds. A close correlation between visual and automatic data was obtained. The coefficient of correlation was above 0.75 for all parameters.

Conclusion and significance: We provide an automatic and rapid assessment of discontinuity in preterm EEG using a user-friendly method proved to be well-correlated with visual analysis.

Introduction

Neurological outcome of premature infants is one of the major challenges of neonatal care. Technical improvements of the last years enabled a decrease of mortality specially in extremely preterm infants (Larroque et al., 2004; Doyle et al., 2004) but arise questions about morbidity (Colver et al., 2000; Hack et al., 2000; Saigal et al., 2000; Bhutta et al., 2002; Wilson-Costello et al., 1998). The risk of neurological impairment is linked to the gestational age at birth (Vohr et al., 2005). However other factors can be involved such as the cause of the premature birth like chorioamniotitis (Wu et al., 2000; Kaukola et al., 2006) or the occurrence of cerebral injury during neonatal period (Wilson Costello et al., 1998). These complications may result in significant brain lesion like haemorrhage or periventricular leukomalacia diagnosed by cerebral imaging. In other cases the brain injury remains clinically silent without cerebral ultrasound modification but may still lead to developmental delay or cerebral palsy.

EEG is a bedside, non-invasive technique used in neonatal intensive care units (NICU) for intermittent or continuous assessment of brain function. Diagnosis and prognosis value of EEG abnormalities are well known (Tharp et al., 1989; Biagioni et al., 1996; Marret et al., 1997) and can be used to estimate the timing of brain injury (Kubota et al., 2001). In preterm infants the normal background activity is discontinuous and consists of periods of electrical activity interspersed with periods of quiescence usually named interburst intervals (IBIs). IBI duration varies with post menstrual age (PMA) and sleep states. Prolonged interburst interval has been shown to be a definite marker of abnormal brain maturation in preterm infants (Watanabe et al., 1999). EEG monitoring should provide online information about cerebral function and allow neuroprotective measures.

However, neonatal EEG is considered as a high skilled technique and experts in this field are not widely available. An automatic and reliable analysis of EEG signal should provide useful information for clinicians.

The objective of this study was to develop an automatic analysis of discontinuity in conventional preterm EEG. The first part of this work is devoted to the description of the method and its validation. In a second part it was applied to a panel of EEGs considered as normal by classical visual analysis (Nguyen The Tich et al, submitted)

Subjects and methods

Subjects

Forty four EEGs performed in 30 premature babies, born before 33 weeks of gestational age and admitted in the NICU of University Hospital of Nantes, were studied. These records were part of the routine monitoring of EEG maturation in our unit. Normal and abnormal EEGs at different PMA were randomly selected in order to obtain a large range of value for discontinuity parameters. The PMA was calculated from the date of mother's last menstrual period to the day of the recording.

Electrophysiological recordings

Digital EEGs were performed at the bedside using an Alliance machine (Nicolet Biomedical, Madison, WI). Eleven miniature cup-shaped electrodes were placed at Fp1, Fp2, C3, C4, T3, T4, O1, O2, Fz, Cz, Pz positions according to the 10-20 International System (Klem GH et al, 1999). The reference electrode was placed at the ear. Skin impedance was maintained below 5 kOhm using EEG abrasive paste (NUPREP DO, Weaver and co) and conductive paste. A sampling rate of 256 Hz was used for digitalisation; EEG was displayed on a computer screen. Filter bandwidth was 0.3 Hz - 70 Hz, with a 50 Hz notch filter, and a time base of 15 mm/sec was used for visualization. The duration of recording was at least 30 minutes constantly looked after by specialised nurses. Clinical status of the newborn (respiratory and hemodynamic status) and events (abnormal movement, drug administration...) during the recording were noted.

EEG visual analysis

Each record was visually analyzed by two of the investigators (BN, SNTT) before automatic analysis and classified as normal (normal background activity with expected patterns for post menstrual age, no pathological figures) or pathologic (abnormal background activity and/or pathological figures – e.g. positive rolandic sharp waves or seizures) according to criteria defined by Lamblin (Lamblin et al., 1999). In the group of EEGs considered as normal by the physicians only those recorded more than 24 hours after bolus infusion of sedative drug in clinically stable babies were selected for further analysis. Only EEGs free of continuous artefacts were kept.

EEG continuity was assessed by identifying and counting IBIs. IBIs were defined as periods with peak-to-peak signal amplitude less than 15 μ V on all traces for at least two seconds. Each IBI was manually localized by marking its beginning and end. These marks were registered and the number and duration of IBIs were calculated for each recording.

Parameters selected to describe the discontinuity were the absolute number of IBIs (n-IBI) during the 30 minutes of record, the duration of the longest IBI (max-IBI), the mean duration of IBIs calculated by dividing the duration of cumulated IBIs by the number of IBIs (mean-IBI), the percentage of time corresponding to IBIs (p-IBI) calculated by dividing the total IBI duration by the total duration of recording.

EEG computerized analysis

A software was developed allowing automated detection of IBIs by calculating the moving average and variance of the signal. Widths of the analysis window were 500 points of data acquisition at 256 Hz for calculation of the mean and 40 points for computation of the variance. An operator-adjustable threshold was applied to the variance to classify the epoch as burst or IBI: A period with a variance under the threshold was considered as an IBI.

Raw EEG data were displayed on the computer screen in monopolar derivation. Epoch recognised as IBI were displayed in a different colour allowing a visual control of automatic detection. Parameters of discontinuity (n-IBI, max-IBI, mean-IBI, p-IBI) were automatically calculated and displayed in the result-screen together with administrative data and interpretation. Periods of burst were presented by a dark horizontal line interrupt by white lines representing IBIs. Three levels of threshold (1, 1.3 and 1.5) were tested.

Statistical analysis

The statistical analyses for visual and computerized data comparison were performed with SPSS software (version 12.0). Determination of the best setting values was made using the Spearman coefficient, the intraclass correlation coefficients (ICCs) and the Bland-Altman test for matched paired comparison between the automatic value and the corresponding manual value (Bland and Altman, 1986; Bland and Altman, 1995). The Wilcoxon test was used to perform the comparison of the mean measurements done by the two measures. The reference values of each parameter were estimated using the 95% confidence interval. Significance level was taken at $P < 0.05$.

Results

EEGs were recorded on the 9th day of life in average but half of them before the 5th day of life. The mean gestational age at birth was 27 wk [range 24-33]. The mean post menstrual age at the date of the EEG was 28 wk [range 24-33]. 21 EEGs out of 44 were considered as normal. Figure 1 shows two examples of normal EEGs recorded in premature neonates with bursts and IBIs. The results of visual analysis were (mean \pm SEM, [range]) : nIBI 62.0 ± 34.0 [5-147], pIBI 20.2 ± 18.0 % [0.7-78.5], mean IBI 5.2 ± 3.3 sec [0.7-17.8] and max IBI 20.8 ± 18.0 sec [3-78].

Computerized analysis was performed in all 44 EEGs. Figure 2 shows a demonstrative procedure of IBI automated assessment. The software automatically provides different colours for bursts and IBIs, allowing an a posteriori visual control of automated IBI detection.

Comparison of visual and computerized data showed a close correlation. Automatic analysis of 30 minutes of raw EEG was performed in approximately 10 seconds. Results of analyses with 3 different threshold levels performed in the 44 EEGs are presented in Table I. The 1.5 threshold gave the closest results to visual analysis for mean-IBI and max-IBI, the more routinely used parameters.

The results of automatic analysis were finally (mean \pm SEM [range]) : nIBI 75.8 ± 43.1 [5-162], pIBI 23.7 ± 19.0 % [1-82], mean IBI 4.8 ± 2.2 sec [2-12.5] and max IBI 17.3 ± 12.8 sec [2-60].

Discussion

This study is the first one to demonstrate that automatic analysis of discontinuity is possible in preterm EEG with a remarkable correlation with visual analysis. The above described was devised to provide quantitative information about parameters mostly used to describe discontinuity. It was designed on the basis of discussion between NICU physicians and neurophysiologists expert in EEG with 2 aims : i) to provide objective quantitative data about discontinuity in complement of visual analysis performed by the neurophysiologist, ii) to present data in a manner that is useful to clinicians. It is indeed a user-friendly method allowing an excellent response time and a routine use.

Apart the need for a specialized neurophysiologist, the use of EEG in NICU is limited by the fact that EEG acquired in NICU environment is particularly prone to numerous artefacts. The method described in the present work still remains very sensitive to artefacts. Only artefact-free recordings should be analysed, requiring a pre-visualisation of raw data. A special attention has to be paid to records in infants with high frequency ventilation. Artefacts remain a major concern for automatic analysis of EEG in adults and still more in infants. Automatic rejection techniques are developed for adults with little success (Nakamura et al., 2005). For bedside recording in NICU the constant monitoring by a specialised nurse stay the best way to avoid misinterpretation.

Previous studies focused on the segmentation of neonatal EEG in bursts and IBIs (Hughes et al., 1983; Goto et al., 1992; Eiselt et al., 1997). Some of them were technically impaired by a limited number of electrodes and the need for post recording digitalisation of EEG data with a low sampling frequency. The closest study to ours is Wertheim's (Wertheim, 1991). The point was to analyze post recording digitalised data with display of 2 EEG

channels over a 15 seconds period. Signal analysis calculated the average value of squared amplitude in order to find out IBIs. An IBI was defined as a period of at least 6 seconds with amplitude below 25 μ V. The total duration of non active period was obtained by adding the duration of all detected IBIs. Amplitude threshold and minimal duration were adjustable. Automatic detection was compared to visual analysis for 10 recordings with correlation coefficients around 0.8. No normative data were published. Another segmentation method is the one suggested by Arnold (Arnold et al., 1996). The purpose was to detect bursts using two contiguous windows moving along the signal together. Differences in their amplitude and frequency content were observed. Additional burst detection was used.

The only automated EEG analysis method presently used in NICU is the Cerebral Function Monitoring (CFM) proposed by Maynard (Maynard, 1979). It is based on the study of the amplitude-integrated EEG (aEEG) obtained from one or two pairs of electrodes usually located in C3-C4 and P3-P4. The EEG signal is amplified and filtered with a band-pass of 2 to 15 or 20 Hz. It is compressed and rectified for being displayed at a reduced speed of 6 cm/h. No commonly used method for tracing assessment has been defined yet despite scoring suggestions of Burdjalov (Burdjalov et al., 2003).

Clinical usefulness of the CFM as a complementary tool to conventional EEG is demonstrated in full term newborns to evaluate the severity of anoxo-ischemic encephalopathy and to detect seizures (for review see: De Vries and Hellstrom-Westas, 2005). In preterm newborns normal values for amplitude of aEEG have been defined (Olischar et al., 2004) based on a semi qualitative classification of 75 records. In a prospective study lowered spectral edge frequency has been associated to white matter injury whereas variations of amplitude were not significant (Inder et al., 2003). Spectral analysis complementary to aEEG has been recently proposed by West (West et al., 2005).

Results showed that changes in continuity were the most significant during the first week of life and the increase of amplitude was linked to the increase of continuity.

The use of CFM in premature infants raises some methodological issues. Reduced number of electrodes exposes to neglect normal or abnormal activity of the non recorded cerebral regions. The narrow bandpass has the advantage to avoid some artefacts. However it also neglects near 80 percent of the signal as low frequencies below 2 Hz constitute most of cerebral activity in preterm infant (Bell et al., 1991; Vanhatalo et al., 2002). Moreover short IBIs remain undetected because of the time scale.

Spectral analysis of conventional EEG associated to visual analysis of continuity was proposed by Victor (Victor et al., 2005). They showed that the most significant variations involved the delta band and the continuity. They emphasized the need for a systematic analysis of discontinuity before spectral analysis.

Most of the studies focused on spectral analysis of EEG (Okumura et al., 2006) used the Fast Fourier Transformation (FFT). FFT describes frequencies of a sinusoidal signal during a determined window. Basic assumptions of FFT are that the signal is stationary during the window and can be decomposed in sinusoids. In preterm infants, EEG signal is not stationary since sudden discontinuities can interrupt cerebral activity. Moreover EEG characteristics vary with sleep state.

Non linear analysis of neonatal EEG has been proposed in full term newborns to describe sleep stages (Turnbull et al., 2001; Carrozzi et al., 2004). In preterm infants, time-frequency approaches were proposed to determine a brain dysmaturity index comprising seven EEG-sleep measures using linear and non linear algorithms (Scher et al., 2005). This

method offers opportunities for neurophysiologic studies of maturation but is not of routine use.

In conclusion, our study provides a user-friendly method for rapid assessment of discontinuity in preterm EEG. It gives quantitative parameters with a high level of correlation with visual analysis. Meant to be complementary to conventional analysis, this method should help the neurophysiologist by giving useful information regarding normal and pathological brain maturation in preterm infants.

References

- Arnold M, Doering A, Witte H, Dorschel J, Eisel M. Use of adaptive Hilbert transformation for EEG segmentation and calculation of instantaneous respiration rate in neonates. *J Clin Monit.* 1996 Jan;12(1):43-60.
- Bell AH, McClure BG, McCullagh PJ, McClelland RJ. Variation in power spectral analysis of the EEG with gestational age. *J Clin Neurophysiol.* 1991;8(3):312-319.
- Biagioni E, Bartalena L, Biver P, Pieri R, Cioni G. Electroencephalographic dysmaturity in preterm infants: a prognostic tool in the early postnatal period. *Neuropediatrics.* 1996;27(6):311-316.
- Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA.* 2002 14;288(6):728-737.
- Bland JM and Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1:307-310.
- Bland JM and Altman DG: Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet.* 1995;346:1085-1087
- Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics.* 2003;112(4):855-61.
- Carrozzi M, Accardo A, Bouquet F. Analysis of sleep-stage characteristics in full-term newborns by means of spectral and fractal parameters. *Sleep.* 2004 1;27(7):1384-1393.
- Colver AF, Gibson M, Hey EN, Jarvis SN, Mackie PC, Richmond S. Increasing rates of cerebral palsy across the severity spectrum in north-east England 1964-1993. *The*

- North of England Collaborative Cerebral Palsy Survey. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000;83(1):F7-F12.
- De Vries LS, Hellstrom-Westas L. Role of cerebral function monitoring in the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90(3):F201-207.
- Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group. Evaluation of neonatal intensive care for extremely low birth weight infants in Victoria over two decades: I. Effectiveness. Pediatrics. 2004 ;113(3 Pt 1):505-509.
- Eiselt M, Schendel M, Witte H, Dörschel J, Cruze-Dascalova L, d'Allest AM, Zwiener U. Quantitative analysis of discontinuous EEG in premature and full-term newborns during quiet sleep Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1997(103):528-534.
- Goto K, Wakayama K, Sonoda H, Ogawa T. Sequential changes in electroencephalogram continuity in very premature infants. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1992;82(3):197-202.
- Hack M, Taylor HG. Perinatal brain injury in preterm infants and later neurobehavioral function. JAMA. 2000 18;284(15):1973-1974.
- Hughes JR, Fino J, Gagnon L. Periods of activity and quiescence in the premature EEG. Neuropediatrics 1983;14:66-72.
- Inder TE, Buckland L, Williams CE et al Lowered electroencephalographic spectral edge frequency predicts the presence of cerebral white matter injury in premature infants. Pediatrics. 2003;111(1):27-33.
- Kaukola T , Herva R, Perhomaa M, Paakko E, Kingsmore S, Vainionpaa L, Hallman M. Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants. Pediatr Res. 2006;59(3):478-483.

- Klem GH, Luders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:3-6.
- Kubota T, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Itomi K, Kuno K, Watanabe K. Relation between the date of cyst formation observable on ultrasonography and the timing of injury determined by serial electroencephalography in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Brain Dev.* 2001;23(6):390-404.
- Lamblin, M.D., André, M., Challamel, M.J. et al. Electroencephalography of the premature and term newborn. Developmental features and glossary. *Neurophysiol Clin* 1999;29:123-219
- Larroque B, Breart G, Kaminski M et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(2):F139-144.
- Marret S, Parain D, Menard JF et al. Prognostic value of neonatal electroencephalography in premature newborns less than 33 weeks of gestational age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;102(3):178-185.
- Maynard DE. EEG processing by the Cerebral Function Monitor (CFM). *Ann Anesthesiol Fr.* 1979;20(3):170-174
- Nakamura M, Chen Q, Sugi T, Ikeda A, Shibasaki H. Technical quality evaluation of EEG recording based on electroencephalographers' knowledge. *Med Eng Phys.* 2005;27(1):93-100.
- Okumura A, Kubota T, Tsuji T, Kato T, Hayakawa F, Watanabe K. Amplitude spectral analysis of theta/alpha/beta waves in preterm infants. *Pediatr Neurol.* 2006;34(1):30-34.
- Olischar M, Klebermass K, Kuhle S et al. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age. *Pediatrics.* 2004;113(1 Pt 1):e61-66.

- Saigal S, Hoult LA, Streiner DL, Stoskopf BL, Rosenbaum PL. School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight. *Pediatrics*. 2000;105(2):325-331.
- Scher MS, Turnbull J, Loparo K, Johnson MW. Automated state analyses: proposed applications to neonatal neurointensive care. *J Clin Neurophysiol*. 2005;22(4):256-270.
- Tharp BR, Scher MS, Clancy RR. Serial EEGs in normal and abnormal infants with birth weights less than 1200 grams--a prospective study with long term follow-up. *Neuropediatrics*. 1989;20(2):64-72.
- Turnbull JP, Loparo KA, Johnson MW, Scher MS. Automated detection of trace alternant during sleep in healthy full-term neonates using discrete wavelet transform. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(10):1893-1900.
- Vanhatalo S, Tallgren P, Andersson S, Sainio K, Voipio J, Kaila K. DC-EEG discloses prominent, very slow activity patterns during sleep in preterm infants. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(11):1822-1825.
- Victor S, Appleton RE, Beirne M, Marson AG, Weindling AM. Spectral analysis of electroencephalography in premature newborn infants: normal ranges. *Pediatr Res*. 2005;57(3):336-341.
- Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics*. 2005;116(3):635-43.
- Watanabe K, Hayakawa F, Okumura A. Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain Dev*. 1999;21(6):361-372.
- Wertheim DF, Murdoch Eaton DG, Oozeer RC et al A new system for cotside display and analysis of the preterm neonatal electroencephalogram. *Dev Med Child Neurol*. 1991 Dec;33(12):1080-1086.

West CR, Harding JE, Williams CE, Gunning MI, Battin MR. Quantitative electroencephalographic patterns in normal preterm infants over the first week after birth. *Early Hum Dev.* 2006;82(1):43-51.

Wilson-Costello D, Borawski E, Friedman H, Redline R, Fanaroff AA, Hack M. Perinatal correlates of cerebral palsy and other neurologic impairment among very low birth weight children. *Pediatrics.* 1998;102(2 Pt 1):315-322.

Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA.* 2000 20;284(11):1417-1424.

Legends

Figure 1

Examples of automatically-detected IBIs in premature newborn infants. Shaded areas correspond to IBIs.

Figure 2

Example of result-screen provided by the automatic analysis.

Figure 2

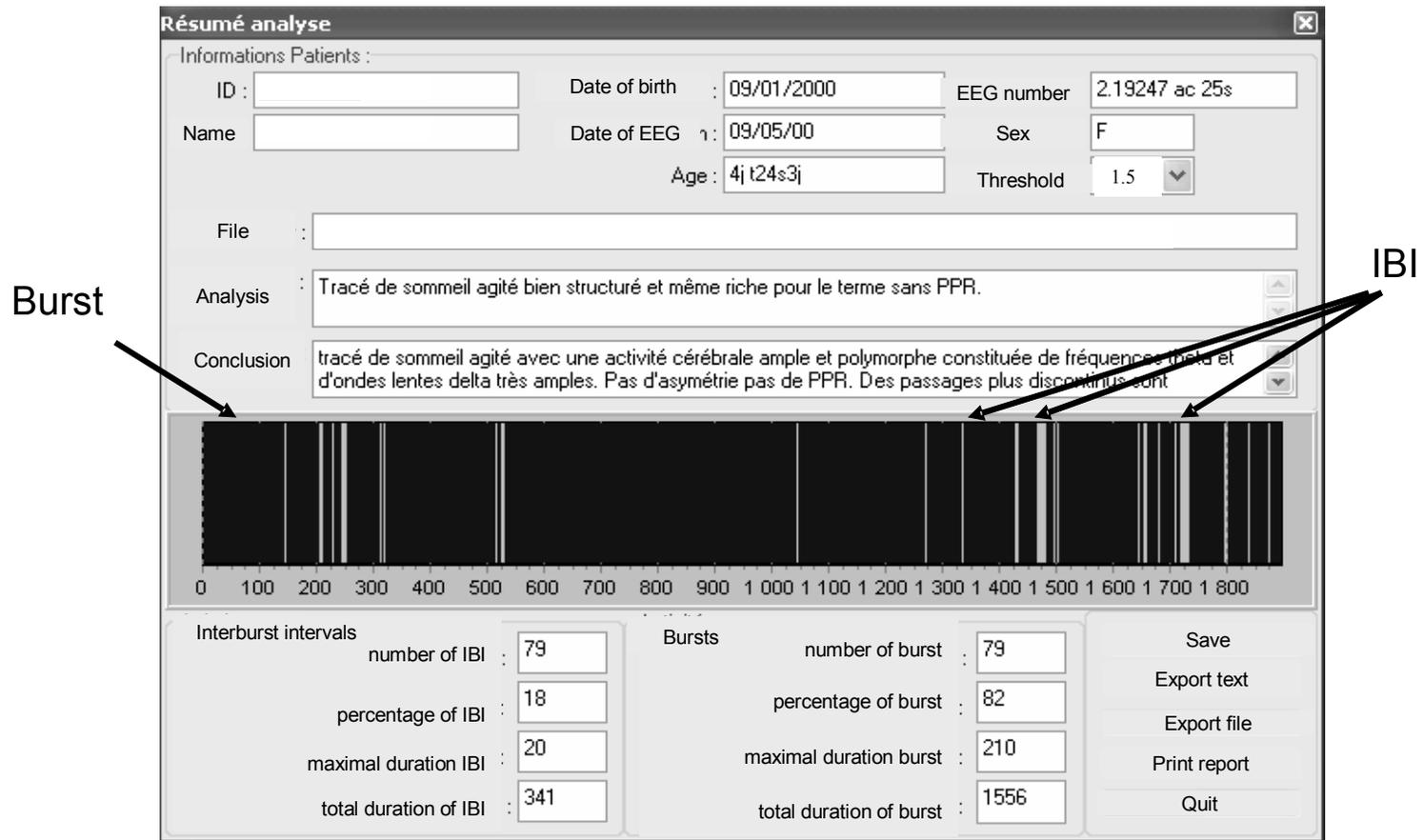


Table I

Comparison of visual and automatic values with three different thresholds

N = 44			Bland & Altman, Wilcoxon	Intra Class Correlation	Spearman
n-IBI	visual value	62.02			
	Automatic value Threshold 1.1	56.75	0.158	0.775	0.78
	Automatic value Threshold 1.3	67.14	0.319	0.754	0.75
	Automatic value Threshold 1.5	75.80	0.050	0.719	0.76
p-IBI (%)	visual value	20.20			
	Automatic value Threshold 1.1	16.09	0.030	0.841	0.86
	Automatic value Threshold 1.3	20.09	0.700	0.878	0.86
	Automatic value Threshold 1.5	23.73	0.049	0.869	0.86
Mean-IBI (sec)	visual value	5.18			
	Automatic value Threshold 1.1	4.01	0.001	0.527	0.73
	Automatic value Threshold 1.3	4.44	0.096	0.599	0.74
	Automatic value Threshold 1.5	4.78	0.900	0.655	0.77
Max-IBI (sec)	visual value	20.77			
	Automatic value Threshold 1.1	12.84	0.001	0.588	0.80
	Automatic value Threshold 1.3	15.64	0.050	0.699	0.84
	Automatic value Threshold 1.5	17.30	0.152	0.728	0.81

3.2.4 Publication 3 : Automatic analysis of discontinuity in electroencephalography of premature newborn infants : Part II : normal ranges

Article soumis à Clinical Neurophysiology

L'objectif de cette étude était d'établir des valeurs normales de discontinuité en utilisant une méthode automatique de détection des intervalles inter bouffées et d'étudier leur évolution en fonction de l'âge gestationnel, de l'âge post menstruel et de l'âge civil.

Cent vingt-trois EEG ont été examinés. Ces EEG étaient considérés comme normaux après analyse visuelle. Ils avaient été réalisés chez 76 enfants nés avant 33 semaines et cliniquement stables au moment de l'EEG.

Les valeurs obtenues par analyse automatique étaient concordantes avec les données les plus récentes de la littérature. L'âge post menstruel était le principal facteur de variation, indépendamment de l'âge gestationnel à la naissance. Les courbes d'évolution de la durée des IIB et des bouffées étaient très différentes. Il existait un accroissement linéaire de la durée des bouffées entre 27 et 32 semaines d'âge post menstruel alors que la diminution de la durée des IIB était marquée par deux périodes de décroissance rapide à 27 et à 30 semaines.

Ces données confirment que l'évolution post natale est proche de l'évolution in utero. Les modalités évolutives différentes des bouffées d'activité et des IIB suggèrent que deux mécanismes indépendants soient en jeu dans la maturation cérébrale. Les IIB devraient être considérés comme le reflet d'une forme immature d'activité cérébrale et non comme des périodes d'inactivité.

**Automatic analysis of discontinuity
in electroencephalography of premature newborn infants :**

Part II : normal ranges

Sylvie NGUYEN THE TICH*, Eric HITTI°, Marie-Françoise LUCAS#, Béatrice
NOGUES*, Chrystèle GRAS-LEGUEN*, Anne PONTHEUX§, Yann PEREON*

**Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles, Centre Hospitalier Universitaire de
Nantes, France*

#IRCCyN, École Centrale de Nantes, Nantes, France

**Service de Néonatalogie, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, France*

§Centre De Recherche Clinique, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, France

° Laboratoire de Mathématiques et de Physique, Université de Rennes 1, France

Corresponding author at present address:

Sylvie NGUYEN THE TICH (MD)

Unité de Neurologie Pédiatrique, CHU, F-49000 Angers, France

Phone : +33 2 41 35 48 46,

Fax : +33 2 41 35 55 01,

Email address SyNguyen@chu-angers.fr

Keywords :

EEG, preterm, brain maturation, automated analysis

Abstract

Objective: The objective of the study was i) to establish normal values of discontinuity in preterm infant EEG using an automatic detection of IBIs ii) to study the evolution of discontinuity with gestational age, post menstrual age and day of life.

Methods: We studied 123 EEGs performed in 76 clinically stable babies born before 33 weeks of gestation. EEGs were part of the routine assessment of brain maturation in the neonatal care unit. EEGs were first visually analyzed and considered as normal.

Results: Post menstrual age was the main factor of variation of discontinuity without effect of gestational age at birth. Duration of bursts followed a linear progression between 27 and 32 weeks PMA. IBIs' duration showed a different curve marked by 2 steps at 27 and 30 weeks.

Conclusion and significance: We confirm that discontinuity varies in the same way after birth and in utero. The dissimilarity between burst and IBI variations suggests the coexistence of two different mechanisms underlying the generation of these patterns. IBIs should then be considered as reflecting an immature form of cerebral activity instead of inactivity periods.

Introduction

Advances in neonatal care have increased the survival rate of sick preterm neonates and the risk of long-term developmental disabilities for some of them (Colver et al., 2000; Hack et al., 2000; Saigal et al., 2000; Bhutta et al., 2002; Wilson-Costello et al., 1998). Cerebral injuries are often clinically silent during the neonatal period. However early diagnosis of brain lesion should allow appropriate counseling of parents and potentially neuroprotective intervention. Along with cerebral imaging and neurological examination, EEG is one of the techniques used in the neonatal intensive care units (NICUs) to assess brain maturation and give indications about neurological outcome of premature babies (for review see Hellstrom-Westas & Rosen, 2005).

At this age the EEG is characterized by a discontinuous background activity, alternating bursts and interburst intervals (IBIs). This pattern is pathological at any other age of life. The ratio between bursts and IBIs varies with the gestational age and sleep states (Lamblin et al, 1999). The more premature the baby is, the more discontinuous is the EEG.

The degree of discontinuity can be evaluated by quantitative or semi quantitative parameters : percentage of IBI, number or percentage of epochs classified as discontinuous, mean duration of IBIs, duration of the longest IBI (Anderson et al., 1985; Connell et al., 1988; Benda et al, 1989; Hahn et al., 1989; Wertheim et al., 1991; Goto et al.,1992; Biagioni et al. 1994; Hayakawa et al., 2001; Victor et al., 2005; West et al, 2006; Conde et al, 2005). The latter is the most frequently used, as being easily assessed by visual analysis. Some discrepancies exist in the literature among the normal values of IBIs for each post menstrual age.

Increased discontinuity is recognized as a strong marker of altered brain maturation. It is usually considered as reflecting acute brain injury, along with diminished amplitude and disappearance of rapid frequency (Watanabe et al, 1999). Longer interburst interval and shorter burst duration may also represent a pattern of chronic stage abnormalities in the very premature infants whose normal background EEG activity is still discontinuous (Conde et al., 2005). Assessment of discontinuity is therefore one of the most important feature in interpretation of EEG in preterm infants.

In a separate part of the study we described a method for automated detection of IBIs, providing a strong correlation with visual analysis (Nguyen The Tich et al., submitted). The objective of the present study was to establish normal ranges of IBIs by using automated detection of discontinuity.

Methods

Patients

Preterm infants born before 33 weeks of gestational age (GA) and admitted in the NICU of University Hospital of Nantes between December 1999 and December 2001 were studied. Gestational age was calculated from the date of mother's last menstrual period and confirmed by antenatal ultrasound. All the infants admitted in our unit benefit from two EEGs in the first week of life and at least one EEG every two weeks after, until 34 weeks of post menstrual age (PMA) calculated from the date of mother's last menstrual period to the day of the recording.

Electrophysiological techniques

Digital EEGs were performed at the bedside using an Alliance system (Nicolet Biomedical, Madison, WI). Eleven miniature cup-shaped electrodes were placed at Fp1, Fp2, C3, C4, T3, T4, O1, O2, Fz, Cz, Pz positions according to the 10-20 International System. The reference electrode was placed at the ear. Skin impedance was maintained below 5 kOhm using EEG abrasive paste (NUPREP DO, Weaver and co) and conductive paste. A sampling rate of 256 Hz was used for digitalisation; EEG was displayed on a computer screen. Filter bandwidth was 0.3 Hz - 70 Hz, with a 50 Hz notch filter, and a time base of 15 mm/sec was used for visualization. The duration of recording was at least 30 minutes constantly looked after by specialised nurses. Clinical status of the newborn (respiratory and hemodynamic status) and events (abnormal movement, drug administration...) during the recording were noted.

Each recording was visually analyzed by two of the investigators (SNG, BN) and classified as normal (normal background activity with expected patterns for the post menstrual age, no pathological figures, presence of identified sleep stages) or pathologic

(abnormal background activity and/or pathological figures – e.g. positive rolandic sharp waves or seizures) according to criteria defined by Lamblin (Lamblin et al., 1999). In the group of EEGs considered as normal by the physicians, only those recorded in clinically stable babies and at least 24 hours after bolus infusion of sedative drug were qualified for further analysis. EEGs carried out in babies with chromosomal abnormalities and/or congenital malformations were excluded from this study.

Automatic analysis of discontinuity was performed after visual inspection of the recording using the previously described method (Nguyen The Tich et al, submitted). The automatic detected IBIs corresponded to periods of at least 2 seconds without any activity above 15 μ V for each of the 11 leads. All the periods not detected as IBIs were considered as bursts. Parameters used to describe the segmentation in active and inactive periods were: total number of IBIs (n-IBI) during the EEG, percentage of time corresponding to IBIs (p-IBI), mean IBI duration (mean-IBI) calculated by dividing the total duration of the inactive periods by the number of IBIs, maximum IBI duration (max-IBI), maximum burst duration (max-B) and mean burst duration (mean-B). No attempt was made to correlate the IBI measurement with sleep states.

Statistical analysis

Statistical analyses for visual and computerized data comparison were performed with SPSS software (version 12.0). The reference values of each parameter were estimated using the 95% confidence interval. EEG measures were analyzed by ANOVA. Significance level was taken at $P < 0.05$.

Results

Between December 1999 and December 2001, 135 EEGs considered as normal were performed in 76 clinically stable babies born before 33 weeks gestation. The mean GA was 28 weeks [25-33]; the mean PMA at the time of recording was 29 weeks [25-34]. Nineteen EEGs were done before 27 weeks PMA, 29 between 27 and 29 weeks PMA, 29 between 30 and 31 weeks PMA, 46 after 32 weeks PMA. Seventy percent of these EEGs were performed during the first week of life (mean 7 days [0-52]).

Before automatic analysis, visual inspection was performed and 12 EEGs were rejected because of permanent artifacts. For 2 EEGs the artifacts were due to high frequency ventilation with constant 15 Hz activity. The results of IBIs and burst duration obtained in the remaining 123 EEGs are shown in Table I.

There was a significant effect of PMA on all parameters, showing a decrease of IBI duration and an increase of burst duration as age increased. Burst and IBI variations are shown in figures 1 and 2 respectively. The curve of continuity was markedly different from the curve of discontinuity.

The continuity assessed by maximum and mean burst duration increased from 27 weeks and then followed a linear progression until 32 weeks (coefficient of regression 0.97).

Maximum and mean duration of IBI curves showed two periods of rapid changes. The first one was between 26 and 27 weeks PMA and the second one between 29 and 30 weeks. In between (id est from 24 to 26 weeks, from 27 to 29 weeks and after 30 weeks), values of discontinuity remained stable defining a three-step trend.

After adjustment on PMA, gestational age at birth and number of days of life did not significantly affect discontinuity parameters (logistic regression, $p=0.2$ for GA, $p=0.19$ for days of life). In particular this was also verified in the subgroup of EEGs realized after 32 weeks PMA (Table II).

Discussion

In this study we propose normative data for discontinuity of preterm EEG using an automatic method proved to be equivalent to visual analysis (Nguyen The Tich, submitted).

All the EEGs were performed in clinically stable infants without sedative drugs and were considered as normal after visual analysis. One major difficulty is the definition of a normal preterm infant because premature birth itself is not physiological. A preterm infant cannot be confirmed as truly healthy until psychomotor and cognitive development is achieved. Moreover some healthy infants could have had altered EEGs followed by a complete recovery during the neonatal period. As the principal objective of this study was to provide complementary quantitative data to visual analysis, we chose the latter as gold standard for defining normal EEGs.

Discontinuity is usually estimated in conventional EEG by the maximum duration of IBI which is the simplest parameter to assess by visual analysis. Our results showed that duration of the longest IBI varied from 20 seconds before 27 wks, to 10 seconds between 27 and 29 wks and to 5 seconds after 30 wks. There was little modification of IBIs between 30 and 32 wks. This is in accordance with Hahn's study (Hahn et al., 1989) using a methodology similar to ours, and with the more recent study of Victor (Victor et al, 2005).

Higher values for IBI duration have been reported (Table III). Indeed, there is no universal definition of IBI regarding threshold of amplitude or minimal duration of the epoch. Methodology of recording (sampling rate, number and location of electrodes, duration of the record...) may vary within studies. This leads to some difficulties in achieving commonly accepted values for assessment of neonatal EEG discontinuity. In the study of Hayakawa (Hayakawa et al., 2001) in extremely preterm infants, the maximum and mean IBI duration were much larger than ours (respectively 44 and 12 seconds). In this study 18 EEGs were

recorded in 15 infants, including 6 at 25-26 weeks. Six of the 15 infants died after the recording. Some of these EEGs were probably recorded in sick preterm infants. In the recent study of Conde (Conde et al., 2005) the definition of IBIs was less restrictive (activity of less than 30 μ V for at least 1 second). Moreover the duration of recordings was 3 hours. Former studies suggested that sleep state cyclicity existed as soon as 25 weeks (Curzi-Dascalova et al., 1993; Scher et al, 2005). The increased duration of IBIs may be explained by different sleep states including quiet sleep. As the duration of the EEGs was limited to 30 minutes (it was part of the routine neurological monitoring of all the infants admitted in the NICU), the effects of sleep stages on discontinuity cannot be evaluated in our study.

There was no specific effect of GA on maturation of discontinuity. In the study of Conde (Conde et al., 2005) maximum duration of IBI was lower in the more premature babies. In our population there was no difference neither in the whole group nor in the group of EEGs realized after 32 weeks PMA. Therefore extra-uterine maturation of discontinuity seems to be similar to the intra-uterine one (Torres and Anderson, 1985; Tharp et al., 1981, Nunes et al, 1997). We failed to find an increased discontinuity in EEGs realized in the first two days of life, as described by Victor (Victor et al., 2005). Most of the EEGs were recorded after 24 hours of life, and, as they were considered as normal, were not repeated in the following days. Hence, no valid comparison could be performed in our population to assess this observation.

The main factor influencing discontinuity was the post menstrual age. Discontinuity decreased and continuity increased as PMA increased. The most striking evidence is the difference between continuity and discontinuity variations through out the last trimester of gestation. Continuity increases in a linear way between 27 and 32 weeks whereas discontinuity varies by step changes. Sudden decreases of IBI duration occur at 26 and 30 weeks and are not phased with main changes in continuity. This dissimilarity suggests that that bursts and IBIs could be under the influence of independent phenomenon. The

coexistence of two separate generators of bursts and IBI was previously stressed by Eiselt (Eiselt et al, 1997). They described significant differences in the spatio-temporal organization of burst as compared with IBIs. Therefore IBIs should not be considered as periods of brain inactivity as discontinuity might reflect active mechanisms occurring during brain maturation.

Some hypotheses could explain these variations. Cerebral activity recorded by EEG corresponds to excitatory postsynaptic potentials. The period of 27 to 32 weeks corresponds to the development of synapses in the most superficial layers of the cortex. Therefore the steady increase of burst duration could reflect the rapid synaptic growth characterizing the third trimester of gestation.

The sudden modifications of discontinuity may reflect biochemical maturation rather than morphological changes. One of the most important phenomena during the end of gestation is the switch from excitatory to inhibitory actions of GABA. This modification is due to the maturation of chloride transporters (Ben-Ari Y, 2002). The first transporters to mature are the $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ co-transporters which raise the intracellular chloride concentration. In this conformation, activation of GABA receptors leads to an exit of chloride ions and to an excitatory synaptic response. During the last weeks of gestation, the maturation of the K^+/Cl^- co-transporters lowers the intracellular concentration of chloride ions and converts the actions of GABA from excitatory to inhibitory. In rats, GABA receptors are excitatory at birth and become inhibitory around the 5th day of life in the hippocampus (Ben Ari et al., 1998). In human the exact moment of the switch remains unknown.

Electrophysiological studies show that excitatory action of GABA participates in the generation of giant depolarising potentials (GDPs). GDPs are long lasting (300 ms), recurrent and low frequency (0.1 Hz) depolarizing potentials. They were initially described in intracellular recordings in the rat hippocampus (Khazipov R et al, 2001). They were also recorded in vivo in a variety of brain structures (Ben-Ari Y, 2001).

In human the actual presence of GDPs remains to be shown. However, the usual passband of routine EEGs (0.3 to 70 Hz) does not allow the recording of very slow waves. Using larger passband Vanhatalo showed that an important part of EEG activity in preterm newborns was constituted of very slow waves not detected by conventional EEG (Vanhatalo et al., 2002). Full-band EEG (Vanhatalo et al, 2005b) using direct current amplifiers and specific electrodes showed the presence of slow activity transients whose occurrence and amplitude declined by the time of normal birth (Vanhatalo et al, 2005a). Further studies are needed to determine the role of GABAergic maturation in the generation of these slow waves and their relationship with physiological discontinuity in preterm EEG.

In conclusion this simple automatic analysis provides normal ranges for discontinuity in preterm EEGs. Further studies in a larger population including pathological EEGs are needed to bring helpful information to neonatologists. The IBIs should be considered as reflecting an immature pattern of cerebral activity rather than inactive periods. Furthermore, the evolution of IBIs with PMA raises question about physiological mechanisms regulating discontinuity.

References

- Anderson CM, Torres F, Faoro A. The EEG of the early premature. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985;60:95-105.
- Ben Ari Y, Cherubini E, Corradetti R, Galarsa JL Giant synaptic potentials in immature rat CA3 hippocampal neurons *J Physiol (Lond.)* 1998;416:303-325
- Ben-Ari Y. Developing networks play a similar melody. *Trends Neurosci.* 2001;24:353-360.
- Ben-Ari Y. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3:728-739.
- Benda GI, Engel RC, Zhang YP. Prolonged inactive phases during the discontinuous pattern of prematurity in the electroencephalogram of very-low-birthweight infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1989;72:189-197.
- Biagioni E, Bartalena L, Boldrini A, Cioni G, Giancola S, Ipata AE. Background EEG activity in preterm infants: correlation of outcome with selected maturational features *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;91:154-162
- Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA.* 2002 14;288(6):728-737.
- Colver AF, Gibson M, Hey EN, Jarvis SN, Mackie PC, Richmond S. Increasing rates of cerebral palsy across the severity spectrum in north-east England 1964-1993. The North of England Collaborative Cerebral Palsy Survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83(1):F7-F12.
- Conde JR, de Hoyos AL, Martinez ED, Campo CG, Perez AM, Borges AA. Extrauterine life duration and ontogenic EEG parameters in preterm newborns with and without major ultrasound brain lesions. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:2796-2809.

- Connell J, de Vries L, Oozeer R, Regev R, Dubowitz LM, Dubowitz V. Predictive value of early continuous electroencephalogram monitoring in ventilated preterm infants with intraventricular hemorrhage. *Pediatrics* 1988;82(3):337-43.
- Curzi-Dascalova L, Figueroa JM, Eiselt M et al. Sleep state organization in premature infants of less than 35 weeks' gestational age. *Pediatr Res.* 1993;34:624-628.
- Dreyfus-Brisac C. The electroencephalogram of the premature infant. *World Neurol.* 1962;3:5-15.
- Eiselt M, Schendel M, Witte H, Dörschel J, Cruz-Dascalova L, d'Allest AM, Zwiener U. Quantitative analysis of discontinuous EEG in premature and full-term newborns during quiet sleep *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997(103):528-534.
- Eyre JA, Nanei S, Wilkinson AR. Quantification of changes in normal neonatal EEGs with gestation from continuous five-day recordings. *Dev Med Child Neurol.* 1988;30:599-607.
- Goto K, Wakayama K, Sonoda H, Ogawa T. Sequential changes in electroencephalogram continuity in very premature infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992;82:197-202.
- Hack M, Taylor HG. Perinatal brain injury in preterm infants and later neurobehavioral function. *JAMA.* 2000 18;284(15):1973-1974.
- Hahn JS, Monyer H, Tharp BR. Interburst interval measurements in the EEGs of premature infants with normal neurological outcome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1989;73:410-418.
- Hayakawa M, Okumura A, Hayakawa F et al. Background electroencephalographic (EEG) activities of very preterm infants born at less than 27 weeks gestation: a study on the degree of continuity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84:F163-7
- Hellstrom-Westas L, Rosen I. Electroencephalography and brain damage in preterm infants.

- Early Hum Dev. 2005 Mar;81(3):255-61.
- Khazipov R, Esclapez M, Caillard O et al. Early development of neuronal activity in the primate hippocampus in utero. *J Neurosci*. 2001 Dec 15;21:9770-9781.
- Lamblin, M.D., André, M., Challamel, M.J. et al. Electroencephalography of the premature and term newborn. Developmental features and glossary. *Neurophysiol Clin* 1999;29:123-219
- Nunes ML, Da Costa JC, Moura-Ribeiro MV. Polysomnographic quantification of bioelectrical maturation in preterm and fullterm newborns at matched conceptional ages. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;102:186-191.
- Saigal S, Hoult LA, Streiner DL, Stoskopf BL, Rosenbaum PL. School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight. *Pediatrics*. 2000;105(2):325-331.
- Scher MS, Johnson MW, Holditch-Davis D. Cyclicity of neonatal sleep behaviors at 25 to 30 weeks' postconceptional age. *Pediatr Res*. 2005;57:879-882
- Tharp BR, Cukier F, Monod N. The prognostic value of the electroencephalogram in premature infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1981 Mar;51:219-36.
- Torres F, Anderson C. The normal EEG of the human newborn. *J Clin Neurophysiol*. 1985 Apr;2:89-103.
- Vanhatalo S, Tallgren P, Andersson S, Sainio K, Voipio J, Kaila K. DC-EEG discloses prominent, very slow activity patterns during sleep in preterm infants. *Clin Neurophysiol*. 2002;113:1822-5.
- Vanhatalo S, Palva JM, Andersson S, Rivera C, Voipio J, Kaila K. Slow endogenous activity transients and developmental expression of K⁺-Cl⁻ cotransporter 2 in the immature human cortex. *Eur J Neurosci*. 2005a;22:2799-2804.

- Vanhatalo S, Voipio J, Kaila K. Full-band EEG (FbEEG): an emerging standard in electroencephalography. *Clin Neurophysiol.* 2005b;116:1-8.
- Victor S, Appleton RE, Beirne M, Marson AG, Weindling AM. Spectral analysis of electroencephalography in premature newborn infants: normal ranges. *Pediatr Res.* 2005;57:336-41.
- Watanabe K, Hayakawa F, Okumura A. Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain Dev.* 1999;21:361-72.
- Wertheim DF, Murdoch Eaton DG, Oozeer RC, et al. A new system for cotside display and analysis of the preterm neonatal electroencephalogram. *Dev Med Child Neurol* 1991;33(12):1080-6.
- West CR, Harding JE, Williams CE, Gunning MI, Battin MR. Quantitative electroencephalographic patterns in normal preterm infants over the first week after birth. *Early Hum Dev.* 2006;82:43-51.
- Wilson-Costello D, Borawski E, Friedman H, Redline R, Fanaroff AA, Hack M. Perinatal correlates of cerebral palsy and other neurologic impairment among very low birth weight children. *Pediatrics.* 1998;102(2 Pt 1):315-322.

Legends

Figure 1

Changes in EEG continuity with post menstrual age increase

Figure 2

Changes in EEG discontinuity with post menstrual age increase. $P < 0.001$ for all variables, see text for details

Figure 1

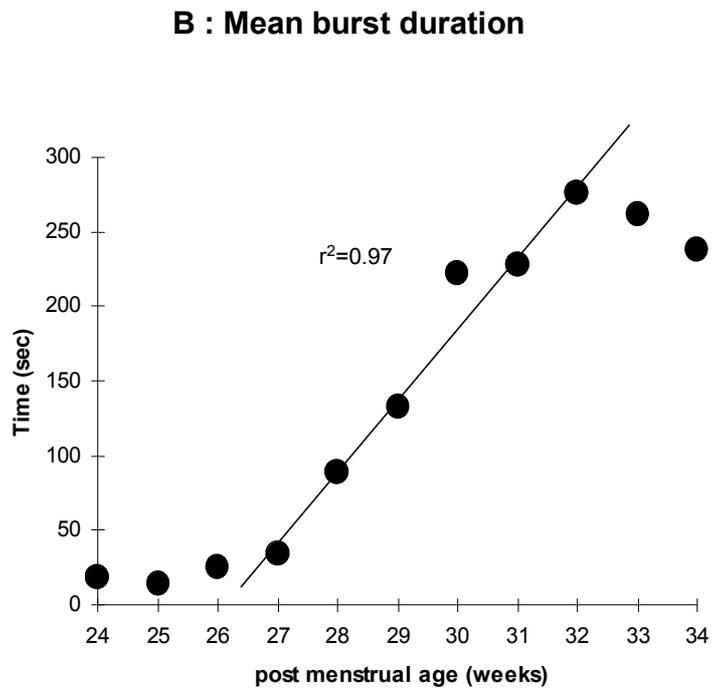
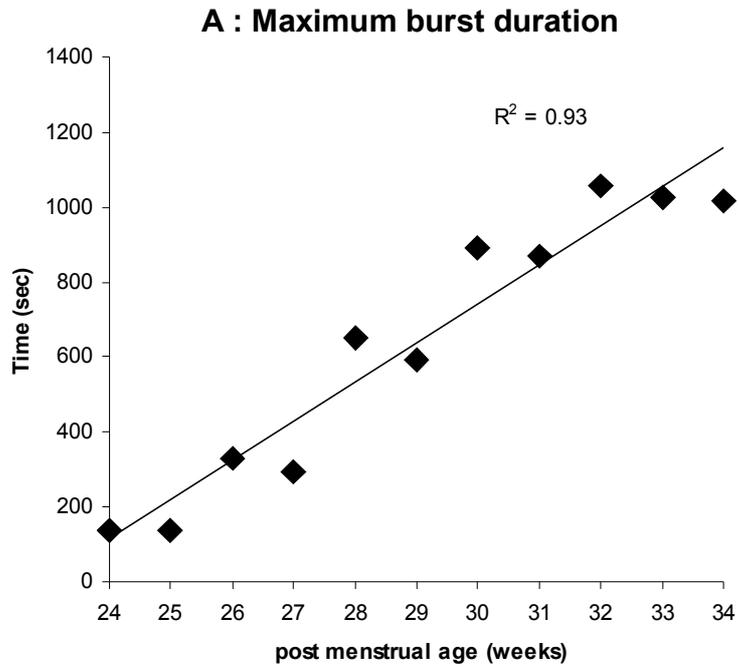
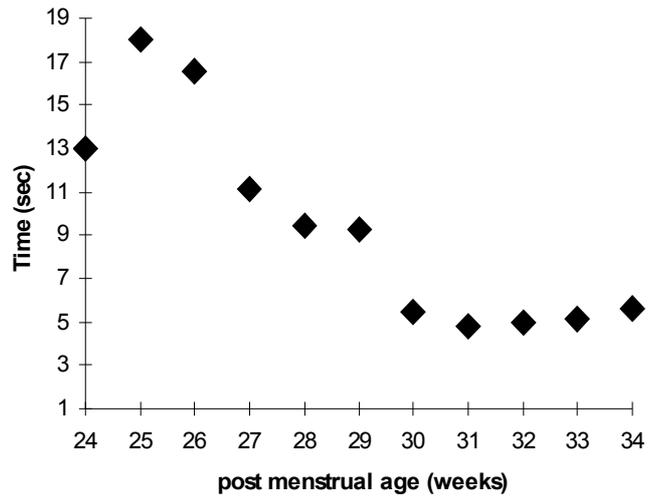


Figure 2

A : Maximum IBI duration



B : Mean IBI duration

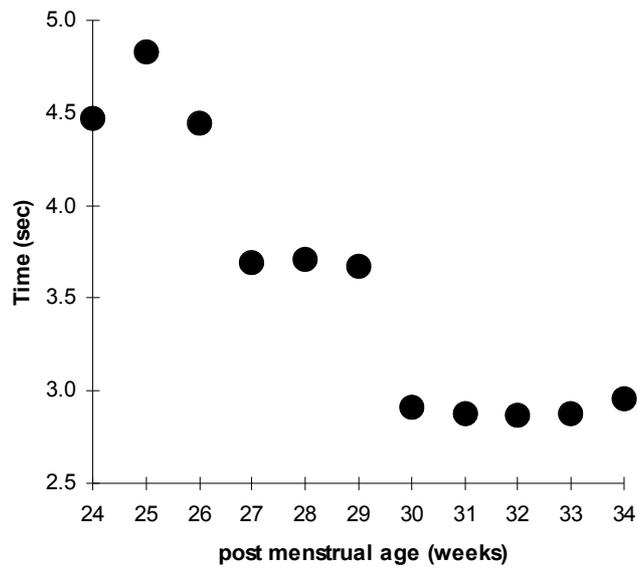


Table I : Discontinuity parameters by weeks of post menstrual age (mean [IC 95])

PMA (weeks)	n	n-IBI	p-IBI (%)	max-IBI (s)	mean-IBI (s)	max-B (s)	mean-B (s)
24	1	77	20	13	4.5	137	19
25	7	96 [80-112]	26 [19-34]	18 [11-25]	4.8 [4.0-5.7]	140 [94-185]	15 [11-18]
26	11	66 [53-79]	17 [13-21]	17 [11- 22]	4.4 [3.9-5.0]	331 [188-473]	25 [19-32]
27	6	58 [30-87]	13 [5-20]	11 [4-19]	3.7 [3.2-4.2]	295 [198-392]	34 [14-55]
28	7	31 [11-52]	8 [2-15]	9 [4-15]	3.7 [2.7-4.7]	653 [231-1075]	90 [16-164]
29	16	35 [22-49]	9 [5-12]	9 [7-12]	3.7 [3.3-4.1]	594 [400-789]	134 [39-228]
30	14	19 [10-28]	4 [2-6]	6 [4-7]	2.9 [2.5-3.3]	893 [653-1133]	223 [97-349]
31	15	18 [11-25]	4 [2-5]	5 [3-6]	2.9 [2.5-3.2]	867 [636-1098]	228 [87-369]
32	24	19 [11-26]	4 [2-5]	5 [4-6]	2.9 [2.6-3.1]	1056 [822-1290]	277 [141-413]
33	17	21 [11-31]	4 [2-6]	5 [4-6]	2.9 [2.5-3.2]	1027 [802-1251]	262 [108-416]
34	5	27 [-2-56]	5 [0-11]	6 [2-9]	3.0 [2.0-3.9]	1018 [349-1687]	238 [-217-693]
ANOVA		15,6	18,7	10,9	9,4	6,2	1,9
p		,000	,000	,000	,000	,000	,045

Table II : Burst and IBI duration in the group of EEGs realized at 32 weeks PMA or more depending on the GA at birth (mean \pm SD)

GA (weeks)	n	n-IBI	p-IBI (%)	max-IBI (s)	mean-IBI (s)	max-B (s)	mean-B (s)
< 27	4	19 \pm 14	3.8 \pm 2.2	4.8 \pm 1.9	2.9 \pm 0.6	1068 \pm 756	326 \pm 497
27 to 29	12	11 \pm 10	2.4 \pm 1.8	3.9 \pm 2.3	2.6 \pm 0.6	1240 \pm 462	393 \pm 342
30 to 31	14	21 \pm 17	4.4 \pm 3.5	5.3 \pm 2.6	2.9 \pm 0.6	970 \pm 450	248 \pm 309
32 or more	16	28 \pm 24	5.6 \pm 4.9	5.9 \pm 3	3 \pm 0.6	1041 \pm 508	267 \pm 222
<i>p (Student test)</i>		0,150	0,178	0,289	0,580	0.44	0.32

Table III : Progression of IBI across PMA as reported by other studies using a quite similar to present study methodology for recording (4 leads or more, sampling rate 256 Hz, data by PMA provided)

Group of PMA (weeks)	Study	Year	PMA (wk)	N	n IBI	% IBI	Maximum IBI (s)	Mean IBI (s)	Mean B (s)	Max B (minutes)
24 to 26	Present study	2006	24 26	19	78 [67-89]	21 [17-24]	17 [13-20]	4.6 [4.2-5]	21 [9-26]	4'10 [2'40-6']
	Victor*	2005	24-26 J3	14		14 (6 35)	10 (6-14)	4(3 6)		
	Victor*	2005	24-26 J4	8		14 (5 37)	10 (6-12)	4(3 5)		
	Conde¥	2005	27	5			51.8 ± 16.5			
	Vecchierini ¶	2003	25-26	9		53.7	< 60 sec			
	Hayakawa¶	2001	25-26	6		48.4 (18.9-49)	44.2 (19-76)	12.7 (10-16)	5.8 (4.9-7.2)	
	Selton¶	2000	26	4			1.2 to 46.4			
	Benda#	1989	25-26	4			22.6 (7-38)			
	Hahn §	1989	26-27	5	50.2		10 (4.8)	4		8'8" (6.2)
	Eyre §	1988	26	?				26 (26-30)		
Connell §	1987	26-27	3		30 (20-50)	60 (35-80)	14 (9-17)			
27 to 29	Present study	2006	27 29	30	38[29-48]	9 [7-12]	9 [7-12]	3.7 [3.4-3.9]	117 [57-177]	9'40" [7'8-12'12]
	Victor*	2005	27-28 J3	11		9 (3 40)	8 (5-13)	4 (3 6)		
	Victor*	2005	27-28 J4	13		9 (1 15)	9 (3 -11)	4 (3 6)		
	Conde¥	2005	29 30	?			12.5 to 30.3			
	Selton¶	2000	27	9			1 to 36			
	Selton¶	2000	28	4			1.6 to 26.6			
	Biagioni ¥	1994	27-28	7			30.7± 13.7			
	Benda#	1989	27-28	28			14.5			
	Hahn §	1989	28-29	15	27		10 (7)	3.4		20'7" (21)
	Eyre §	1988	28	?				26 (20 33)		
	Eyre §	1988	29	?				22(18 28)		
	Connell §	1987	28-29	4		20 (10-40)	50 (25-70)	12 (8-16)		
	Anderson ¶	1985	27-28	8		62(11-90)	48 (15-88)	12 (8-16)		
30 to 31	Present study	2006	30 31	28	19 [14-25]	4 [3-5]	5 [4-6]	2.9 [2.7-3.2]	214 [125-302]	14'15 [11'42-16'48]
	Victor*	2005	29-30 J3	2		4(4 4)	8(6-9)	5 (4 6)		
	Victor*	2005	29-30 J4	3		7 (3 9)	13 (10-13)	5 (1 9)		
	Conde¥	2005	31 32	?			7.9 to 18.7			
	Biagioni ¥	1994	29 30	10			30 ± 21			
	Hahn§	1989	30-31	13	15.1		6.8 (3.6)	3.1		24' (16)
	Anderson¶	1985	29 30	11		53(0-87)	36 (16-57)	9 (5-14)		
	Benda #	1989	30-31	12			9.58 (4-18)			
≥ 32	Present study	2006	32 34	46	21 [15-26]	4 [3-5]	5 [4-6]	2.9 [2.7-3.1]	267 [174-359]	17'21 [14'52-19'49]
	Conde¥	2005	33 34	?			4.6 to 10.5			
	Benda#	1989	32 35	10			5.4 (1-57)			
	Hahn§	1989	32 34		8		4.8(2)			27' (12)

Present study : mean [CI 95%], § Data extracted from figures showing mean (SD), * median (P10-P90) reported, # mean (range) calculated, ¶ mean (range) reported, ¥ mean ± SD reported

3.2.5 Analyse des tracés pathologiques

Méthodes

Les 80 tracés considérés comme pathologiques ont été réalisés chez 65 enfants, d'âge gestationnel moyen 27.8 semaines. Les EEG ont été réalisés en moyenne à un âge post menstruel de 29 semaines, à 12 jours de vie mais dans 48 % des cas avant J7.

Les anomalies repérées lors de l'analyse visuelle pouvaient porter sur la continuité du tracé mais aussi sur la présence de PPR ou d'autres figures anormales qui ne sont pas toujours associées à une discontinuité excessive.

Les tracés avec artefacts avaient été éliminés préalablement.

Les EEG ont été analysés selon la méthodologie précédemment décrite. Les paramètres mesurés ont été le nombre d'IIB, le pourcentage de temps passé en IIB, la durée maximale et moyenne des bouffées et des IIB.

Les résultats ont été comparés avec les données obtenues lors de l'analyse des tracés normaux. Aucune corrélation n'a été recherchée avec les résultats de l'imagerie ou le devenir clinique.

Résultats

Tous les paramètres diffèrent significativement entre les tracés normaux et pathologiques (Tableau VIII) avec une augmentation de toutes les variables de discontinuité dans les tracés pathologiques.

Il y a une perte de l'évolution de la discontinuité avec l'âge post menstruel (Tableau IX).

Les valeurs comparées des paramètres en fonction du résultat et de l'âge sont présentées sur la Figure 40. La valeur discriminante des variables est différente selon l'âge gestationnel.

Discussion

L'analyse automatique pratiquée sur les tracés pathologiques confirme le résultat de l'analyse visuelle. Cela confirme que la technique d'analyse automatique reste valide pour des valeurs extrêmes qui peuvent parfois être moins bien discriminées que les valeurs proches de la moyenne. Des études complémentaires sont nécessaires pour établir des corrélations avec l'imagerie cérébrale et le devenir clinique afin de confirmer l'intérêt diagnostique de la méthode.

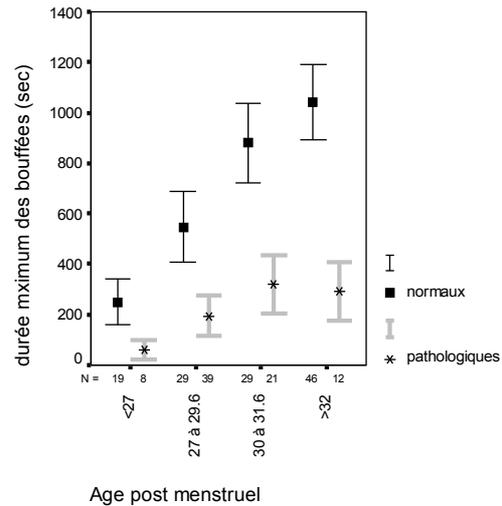
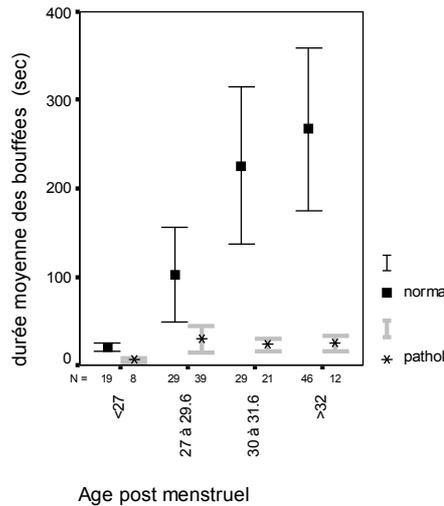
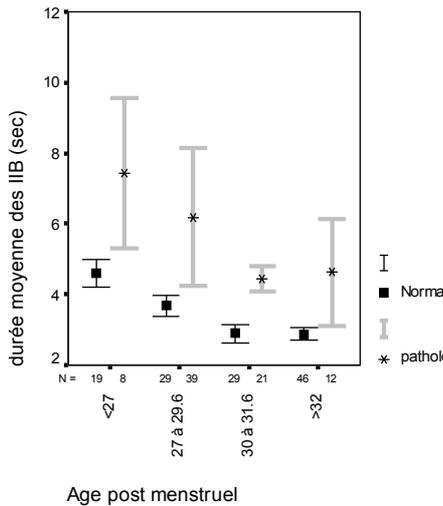
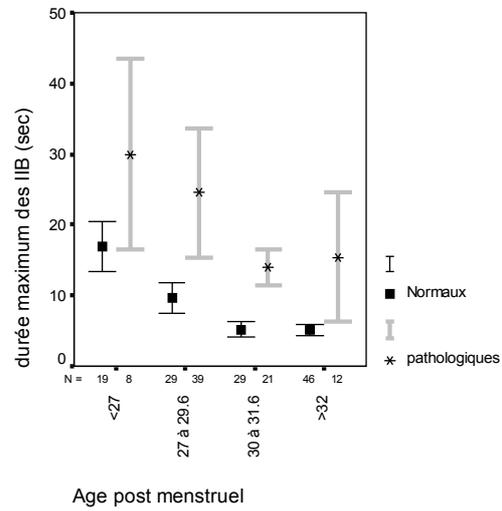
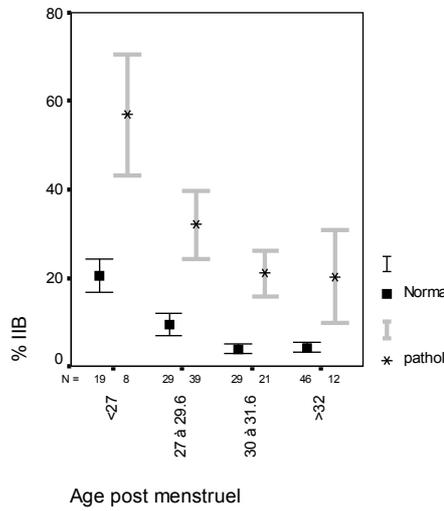
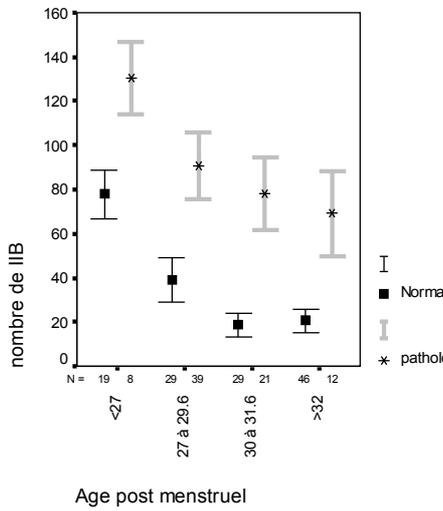
Tableau VIII : Comparaison des tracés normaux et des tracés pathologiques

		Durée maximale des bouffées (sec)	Durée maximale des IIB (sec)	Durée moyenne des IIB (sec)	Durée moyenne des bouffées (sec)	Nombre de IIB
=123)	Moyenne	764,25	8,01	3,3360	180,5959	33,33
	Ecart-type	501,690	6,133	,94005	248,27338	28,983
ue (n=80)	Moyenne	228,85	20,94	5,6184	24,6770	88,10
	Ecart-type	239,178	21,723	4,43949	35,54108	42,263
	<i>F</i>	79,285	38,900	30,486	31,085	120,003
	<i>P</i>	,000	,000	,000	,000	,000

Tableau IX : Evolution des paramètres de discontinuité et de continuité en fonction de l'âge gestationnel dans les tracés pathologiques

		Durée maximale des bouffées (sec)	Durée maximale des IIB (sec)	Durée moyenne des IIB (sec)	Durée moyenne des bouffées (sec)	Nombre de IIB	% IIB
<27 (n=8)	Moyenne	59,00	30,00	7,4329	5,8943	130,50	56,88
	Ecart-type	46,697	16,151	2,52996	3,05942	19,683	16,331
27 à 29.6 (n=39)	Moyenne	195,38	24,51	6,1920	29,1510	90,56	31,97
	Ecart-type	246,892	28,116	5,97695	48,49996	46,235	23,791
30 à 31.6 (n=21)	Moyenne	319,48	14,00	4,4333	23,3852	78,24	21,10
	Ecart-type	257,076	5,559	,78683	15,23566	36,148	11,401
>32 (n=12)	Moyenne	292,25	15,42	4,6185	24,9188	69,08	20,25
	Ecart-type	183,592	14,349	2,36751	13,67882	30,195	16,636

ANOVA F 3,117 1,846 1,384 ,959 4,430 7,625



4 Conclusions et perspectives

La naissance prématurée nécessite qu'une surveillance neurologique attentive soit proposée. La nécessité de cette surveillance est démontrée cliniquement par la fréquence des séquelles neurosensorielles dans cette population. Elle est évidente lorsque les phénomènes complexes qui régissent la croissance cérébrale à la fin de la gestation sont mis en parallèle avec les agressions potentielles liées à la prématurité. Le devenir neurologique, y compris pour des séquelles dites modérées, devient un enjeu majeur de la prise en charge néonatale.

L'imagerie cérébrale a une place centrale dans cette surveillance mais montre des limites pour le pronostic des lésions modérément sévères. L'EEG offre une approche complémentaire, unique par sa capacité à détecter les atteintes cérébrales au moment où elles se produisent. "Inventé" par l'école française de Port Royal, l'EEG néonatal a connu ces dernières années une certaine désuétude, alors que sa validité diagnostique et pronostique est reconnue. Il est vrai qu'il s'agit d'un examen techniquement difficile nécessitant une formation spécifique pour l'enregistrement comme pour l'interprétation. Les progrès techniques récents, avec la diffusion très large des appareils d'acquisition numérique, facilitent son utilisation et ouvrent des perspectives d'analyses plus poussées par traitement du signal.

Dans ce travail de synthèse nous avons voulu replacer l'EEG néonatal dans ses indications cliniques en tant qu'outil du diagnostic des lésions cérébrales mais aussi comme un examen permettant une approche neurophysiologique du développement cérébral. Nous avons centré cette approche sur la discontinuité physiologique, très spécifique de l'EEG du grand prématuré. L'analyse visuelle a montré que ce paramètre pouvait être utilisé pour décrire certains aspects de la maturation cérébrale, et évaluer l'effet des médicaments.

Le caractère répétitif et peu standardisable de la détermination visuelle des intervalles interbouffées limitait les études sur ce sujet et posait la question d'une automatisation de cette analyse. Une collaboration avec des ingénieurs existant dans le Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles pour l'analyse des signaux biomédicaux, une étude a pu débuter sur l'analyse automatique de la discontinuité. Les premières discussions ont permis d'établir que l'interprétation visuelle se faisait surtout sur l'absence de variabilité de la ligne de base plus que sur des critères d'amplitude du tracé EEG, aboutissant à un algorithme simple.

La puissance de calcul des ordinateurs augmentant au cours des années, nous avons finalement pu mettre au point une version utilisable en routine, qui peut être un complément quotidien de l'analyse visuelle.

L'analyse automatique a été validée par rapport à l'analyse visuelle. Les résultats obtenus sur les tracés normaux sont concordants avec les données de la littérature. L'étude des tracés considérés comme pathologiques après interprétation conventionnelle montre la validité diagnostique des paramètres de discontinuité calculés automatiquement.

Au-delà des applications cliniques, l'étude plus poussée des IIB est une ouverture sur la compréhension de la maturation fonctionnelle du cerveau du prématuré.

Les IIB constituent des événements à début et fin brusques. Par définition, ils sont synchrones sur toutes les dérivations enregistrées. Leur nombre et leur durée augmentent sous l'effet des morphinomimétiques et dans les tracés pathologiques ainsi que pendant les phases de sommeil calme (données bibliographiques).

Nous avons montré que leur diminution entre 25 et 32 semaines suivait une courbe par paliers, totalement différente de celle des bouffées d'activité cérébrale dont la durée augmente de façon linéaire dans cette période. La diminution des IIB n'est donc pas un phénomène passif secondaire à l'augmentation de l'activité. Les IIB sont le reflet d'un phénomène actif qui vient s'interposer entre les bouffées d'activité, et dont le caractère synchrone montre qu'il est probablement sous cortical. Les IIB représentent donc une forme immature d'activité cérébrale. Cela pose la question de leur signification électrophysiologique et de leurs rapports avec les phénomènes maturatifs du troisième trimestre de la gestation.

Quels liens avec une activité thalamique ?

La durée des IIB augmente pendant le sommeil calme qui est considéré comme le précurseur du sommeil lent de l'adulte. En sommeil lent, il existe chez l'adulte une activité hypersynchrone constituée d'ondes lentes delta d'origine corticale et de "spindles" d'origine thalamique ainsi que d'ondes très lentes inférieures à 1 Hz, probablement liées à l'activité des neurones réticulaires GABAergiques du thalamus. Les IIB pourraient correspondre à cette forme d'activité synchronisante d'origine thalamique. L'augmentation des IIB lors de l'administration de morphinomimétiques serait expliquée par la favorisation d'un stade de sommeil calme par une action sur les noyaux cholinergiques du tronc cérébral.

Les IIB peuvent-ils être en rapport avec la transmission GABAergique ?

La maturation par paliers, qui a pu être mise en évidence grâce à une étude systématique semaine par semaine, évoque un phénomène fonctionnel plus qu'histologique. Un rapport avec les modifications de la transmission GABAergiques, excitatrice dans le cerveau immature et inhibitrice dans le cerveau adulte, peut être évoqué. Cette activité excitatrice se traduit pas des ondes très lentes qui échappent à l'EEG conventionnel. Les enregistrements de "courant direct" avec des électrodes spécifiques ont montré que des ondes "ultra lentes" existent chez le nouveau-né prématuré. Certains IIB pourraient refléter cette activité GABA excitatrice qui diminue au cours de la fin de la gestation.

Conclusions

Perspectives

La validation de la technique d'analyse automatique de la discontinuité ouvre des perspectives de recherche dans plusieurs domaines. Il faut rappeler que cela reste un complément à l'analyse visuelle puisqu'une inspection préalable des tracés est indispensable du fait des artefacts. Cette technique n'est utilisable que si la qualité de l'enregistrement est irréprochable.

Sur le plan du traitement du signal, des développements complémentaires sont possibles. L'exclusion automatique des IIB va permettre une analyse plus fiable des contenus fréquentiels de l'activité cérébrale et de leur évolution avec la maturation. Des techniques plus élaborées de reconnaissance de forme pourront également être mises en œuvre pour identifier automatiquement les ondes delta brush et les bouffées thêta qui constituent l'essentiel de l'activité EEG entre 25 et 33 semaines.

Sur le plan clinique l'étude automatique de la discontinuité doit se poursuivre de façon prospective sur une plus grande population. Cela permettra d'établir des normes tenant compte de l'analyse visuelle et du devenir clinique. Le calcul des données quantitatives de nombre et de durée des bouffées et des IIB permettra un suivi longitudinal de la maturation cérébrale pour chaque enfant. Une évolution anormale de cette maturation, avec en particulier la persistance d'IIB anormalement longs, pourra être détectée même si elle ne normalise ensuite. Des enregistrements polygraphiques de longue durée devront être réalisés pour étudier la variabilité en fonction des stades de sommeil. Des applications à des situations cliniques entraînant des tracés discontinus sont envisageables : chez les nouveau-nés à terme en cas de souffrance hypoxo-ischémiques, dans le coma anoxique ou barbiturique de l'adulte....

Des adaptations peuvent être possibles pour permettre l'analyse des activités EEG discontinues chez l'animal.

Tout reste à faire....

5 Références

- Anderson CM, Torres F, Faoro A** The EEG of the early premature *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 1985;60:95-105
- Anderson PJ, Doyle LW and Victorian Infant Collaborative Study Group** Executive functioning in school-aged children who were born very preterm or extremely low birth weight in the 1990s *Pediatrics*. 2004;114:50-57
- Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC.** Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci*. 2001;21:1302-12.
- Ballabh P, Braun A, Nedergaard M.** Anatomic analysis of blood vessels in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants. *Pediatr Res*. 2004;56:117-24..
- Baud O, d'Allest AM, Lacaze-Masmonteil T, Zupan V, Nedelcoux H, Boithias C, Delaveaucoupet J, Dehan M.** The early diagnosis of periventricular leukomalacia in premature infants with positive rolandic sharp waves on serial electroencephalography. *J Pediatr*. 1998;132:813-7.
- Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH et coll** Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants *N Engl J Med*. 1999;341:1190-1196.
- Beckwith L, Parmelee AH Jr.** EEG patterns of preterm infants, home environment, and later IQ. *Child Dev*. 1986;57:777-89.
- Bell AH, McClure BG, McCullagh PJ, McClelland RJ.** Variation in power spectral analysis of the EEG with gestational age. *J Clin Neurophysiol*. 1991;8:312-9.
- Ben-Ari Y, Khazipov R, Leinekugel X, Caillard O, Gaiarsa JL.** GABAA, NMDA and AMPA receptors: a developmentally regulated 'menage a trois'. *Trends Neurosci*. 1997;20:523-9.
- Ben-Ari Y, Spitzer NC.** Nature and nurture in brain development. *Trends Neurosci*. 2004;27:361.
- Benda GI, Engel RC, Zhang YP.** Prolonged inactive phases during the discontinuous pattern of prematurity in the electroencephalogram of very-low-birthweight infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989;72:189-97.
- Blondel B, Norton J, du Mazaubrun C, Breart G.** [Development of the main indicators of perinatal health in metropolitan France between 1995 and 1998. Results of the national perinatal survey] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2001;30:552-64. French.
- Borch K, Greisen G.** Blood flow distribution in the normal human preterm brain. *Pediatr Res*. 1998;43:28-33.
- Buck GM, Msall ME, Schisterman EF, Lyon NR, Rogers BT.** Extreme prematurity and school outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000;14:324-31.
- Burgdalov VF, Baumgart S, Spitzer AR** Cerebral Function Monitor: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates *Pediatrics* 2003;112:855-861
- Cans C, Jouk PS, Racinet C** [Fréquence des divers types de handicaps et de leurs causes] *In Neurologie périnatale, Paris : Editions Doin, 2003, 358p*
- Castro Conde JR, Martinez ED, Campo CG, Perez AM, McLean ML.** Positive temporal sharp waves in preterm infants with and without brain ultrasound lesions. *Clin Neurophysiol*. 2004;115:2479-88.
- Chiriboga CA, Kuban KC, Durkin M, Hinton V, Kuhn L, Sanocka U, Bellinger D.** Factors associated with microcephaly at school age in a very-low-birthweight population. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45:796-801.
- Clark SL, Hankins GD.** Temporal and demographic trends in cerebral palsy--fact and fiction. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:628-33.
- Colver AF, Gibson M, Hey EN, Jarvis SN, Mackie PC, Richmond S.** Increasing rates of cerebral palsy across the severity spectrum in north-east England 1964-1993. The North of England Collaborative Cerebral Palsy Survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83:F7-F12.

- Conde JR, de Hoyos AL, Martinez ED, Campo CG, Perez AM, Borges AA.** Extrauterine life duration and ontogenic EEG parameters in preterm newborns with and without major ultrasound brain lesions. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:2796-809.
- Connell J, de Vries L, Oozer R, Regev R, Dubowitz LM, Dubowitz V.** Predictive value of early continuous electroencephalogram monitoring in ventilated preterm infants with intraventricular hemorrhage. *Pediatrics.* 1988 Sep;82(3):337-43.
- Cooke RW, Foulder-Hughes L.** Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years. *Arch Dis Child.* 2003 Jun;88(6):482-7.
- Cukier F, André M, Monod N, Dreyfus-Brisac C** [Apport de l'EEG au diagnostic des hémorragies intraventriculaires du prématuré] *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin.* 1972;2:318-322
- Curzi-Dascalova L** Manuel des techniques d'enregistrement et d'analyse des stades de sommeil et de veille chez le prématuré et le nouveau-né à terme *Editions INSERM, Paris, 1996, 130p*
- Curzi-Dascalova L, Figueria JM, Eiselt M, Christova E, Viramassy A, d'Allest AM, Guimares H, Gaultier C, Dehan M** Sleep states organization in premature infants of less than 35 weeks gestational age *Pediatr Res* 1993 (34) 624-628
- Das S, Ray P** Ontogeny of GABA pathway in human fetal brain *Biochem Biophys Res Commun* 1996;228:544-548
- de Laveaucoupet** [Investigations neurologiques en période postnatale : IRM] *In Neurologie périnatale, Paris : Editions Doin, 2003, 358p*
- de Vries LS, Hellstrom-Westas L.** Role of cerebral function monitoring in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 200;90:F201-7.
- Debillon T, Gras-Leguen C, Leroy S, Caillon J, Roze JC, Gressens P.** Patterns of cerebral inflammatory response in a rabbit model of intrauterine infection-mediated brain lesion. *Brain Res Dev Brain Res.* 2003a 10;145:39-48.
- Debillon T, N'Guyen S, Muet A, Quere MP, Moussaly F, Roze JC.** Limitations of ultrasonography for diagnosing white matter damage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003b;88:F275-9.
- Del Rio JA, Martinez A, Auladell C, Soriano E.** Developmental history of the subplate and developing white matter in the murine neocortex. Neuronal organization and relationship with the main afferent systems at embryonic and perinatal stages. *Cereb Cortex.* 2000;10:784-801.
- Desfrère L** [Faut-il traiter les crises du nouveau-né ?] *In Neurologie périnatale, Neurologie périnatale, Paris : Editions Doin, 2003, 358p*
- Doyle LW** Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks' gestation: refining the prognosis *Pediatrics.* 2001;108:134-141
- Dreyfus-Brisac C, Samson D, Fischgold H.** [Method of recording the EEG of premature and newborn infants.] *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1955;7:429-32.
- Dreyfus-Brisac C, Minkowski A.** [Electroencephalographic maturation and too low birth weight] *Rev Neurol (Paris).* 196;119:299-301
- Drummond PM, Colver AF.** Analysis by gestational age of cerebral palsy in singleton births in north-east England 1970-94. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2002;16:172-80.
- Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF, Ajayi-Obe M, Duggan PJ, Harrison M, Allsop JM, Hajnal J, Herlihy AH, Edwards B, Laroche S, Cowan FM, Rutherford MA, Edwards AD.** Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics.* 200;118:536-48.
- Ek U, Fernell E, Jacobson L, Gillberg C.** Relation between blindness due to retinopathy of prematurity and autistic spectrum disorders: a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 1998;40:297-301.
- Englund U, Bjorklund A, Wictorin K.** Migration patterns and phenotypic differentiation of long-term expanded human neural progenitor cells after transplantation into the adult rat brain. *Brain Res Dev Brain Res.* 2002;134:123-41.

- Frank MG, Heller HC.** The ontogeny of mammalian sleep: a reappraisal of alternative hypotheses. *J Sleep Res.* 2003;12:25-34.
- Garel C, Chantrel E, Elmaleh M, Brisse H, Sebag G.** Fetal MRI: normal gestational landmarks for cerebral biometry, gyration and myelination. *Childs Nerv Syst.* 2003;19:422-5.
- Gelot A** Développement du système nerveux central *In Obstétrique D Cabrol, JC Pons, F Goffinet Paris : Flammarion, 2003, 1152p*
- Ghosh A, Shatz CJ.** A role for subplate neurons in the patterning of connections from thalamus to neocortex. *Development.* 1993;117:1031-47.
- Ghosh A, Shatz CJ.** Involvement of subplate neurons in the formation of ocular dominance columns. *Science.* 1992;255(5050):1441-3.
- Goto K, Wakayama K, Sonoda H, Ogawa T.** Sequential changes in electroencephalogram continuity in very premature infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 199;82:197-202.
- Gray PH, Sarkar S, Young J, Rogers YM.** Conductive hearing loss in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health.* 200;37:278-82.
- Grether JK, Nelson KB.** Possible decrease in prevalence of cerebral palsy in premature infants. *J Pediatr.* 200;136:133
- Hack M, Friedman H, Fanaroff AA.** Outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 1996;98:931-7.
- Hadders-Algra M, Brogren E, Katz-Salamon M, Forssberg H.** Periventricular leucomalacia and preterm birth have different detrimental effects on postural adjustments. *Brain.* 1999a;122:727-40.
- Hadders-Algra M, Groothuis AM.** Quality of general movements in infancy is related to neurological dysfunction, ADHD, and aggressive behaviour. *Dev Med Child Neurol.* 1999b;41:381-91. *Erratum in: Dev Med Child Neurol 1999 Sep;41(9):645.*
- Hagberg B, Hagberg G.** The changing panorama of cerebral palsy--bilateral spastic forms in particular. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;416:48-52.
- Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P.** Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr.* 2001;90:271-7.
- Hahn JS, Monyer H, Tharp BR.** Interburst interval measurements in the EEGs of premature infants with normal neurological outcome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1989;73:410-8.
- Hayakawa F, Okumura A, Kato T, Kuno K, Watanabe K.** Disorganized patterns: chronic-stage EEG abnormality of the late neonatal period following severely depressed EEG activities in early preterm infants. *Neuropediatrics.* 1997;28:272-5.
- Hayakawa M, Okumura A, Hayakawa F, Watanabe K, Ohshiro M, Kato Y, Takahashi R, Tauchi N.** Background electroencephalographic (EEG) activities of very preterm infants born at less than 27 weeks gestation: a study on the degree of continuity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84:F163-7.
- Hayakawa M, Okumura A, Hayakawa F, Kato Y, Ohshiro M, Tauchi N, Watanabe K.** Nutritional state and growth and functional maturation of the brain in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2003;111:991-5.
- Haynes RL, Borenstein NS, Desilva TM, Folkerth RD, Liu LG, Volpe JJ, Kinney HC.** Axonal development in the cerebral white matter of the human fetus and infant. *J Comp Neurol.* 2005;484:156-67.
- Hellstrom-Westas L, Klette H, Thorngren-Jerneck K, Rosen I.** Early prediction of outcome with aEEG in preterm infants with large intraventricular hemorrhages. *Neuropediatrics.* 2001;32:319-24.
- Herlenius E, Lagercrantz H.** Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Exp Neurol.* 2004;190Suppl 1:S8-21.
- Herrgard E, Karjalainen S, Martikainen A, Heinonen K.** Hearing loss at the age of 5 years of children born preterm--a matter of definition. *Acta Paediatr.* 1995;84:1160-4.

- Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, Poole WK, Blakely ML, Wright L, Higgins R; NICHD Neonatal Research Network.** Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005a;115:696-703.
- Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.** Changes in neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months' corrected age among infants of less than 25 weeks' gestational age born in 1993-1999. *Pediatrics*. 2005b;115:1645-51.
- Holmstrom G, el Azazi M, Kugelberg U.** Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:143-50.
- Hughes JG, Davis BC, Brennan ML.** Electroencephalography of the newborn infant. VI. Studies on premature infants. *Pediatrics*. 1951;7:707-12.
- Hutton JL, Pharoah PO, Cooke RW, Stevenson RC.** Differential effects of preterm birth and small gestational age on cognitive and motor development. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;76:F75-81.
- Inder TE, Huppi PS, Warfield S, Kikinis R, Zientara GP, Barnes PD, Jolesz F, Volpe JJ.** Periventricular white matter injury in the premature infant is followed by reduced cerebral cortical gray matter volume at term. *Ann Neurol*. 1999;46:755-60.
- Inder TE, Buckland L, Williams CE et al.** Lowered electroencephalographic spectral edge frequency predicts the presence of cerebral white matter injury in premature infants. *Pediatrics*. 2003;111:27-33.
- INSERM** Grande prématurité. Dépistage et prévention du risque. Expertise collective *Paris : Les Editions INSERM, 1997, 273 p.*
- INSERM** Déficités visuels, dépistage et prise en charge chez le jeune enfant. Expertise collective *Paris : Les Editions Inserm, 2002, 398 p*
- INSERM** Déficités ou handicaps d'origine périnatale. Expertise collective *Paris : Les Editions Inserm, 2004, 245 p*
- Jouvet, D, Valatx J, Jouvet M** Etude polygraphique du sommeil du chaton *Compte Rendu des Sociétés Biologiques 1961 155, 1660-1664]*
- Khazipov R, Esclapez M, Caillard O, Bernard C, Khalilov I, Tyzio R, Hirsch J, Dzhalala V, Berger B, Ben-Ari Y.** Early development of neuronal activity in the primate hippocampus in utero. *J Neurosci*. 2001 15;21:9770-81.
- Khazipov R, Sirota A, Leinekugel X, Holmes GL, Ben-Ari Y, Buzsaki G.** Early motor activity drives spindle bursts in the developing somatosensory cortex. *Nature*. 2004;432:758-61.
- Khazipov R, Luhmann HJ.** Early patterns of electrical activity in the developing cerebral cortex of humans and rodents. *Trends Neurosci*. 2006;29:414-8.
- Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N et al.** Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet*. 2002;32:359-69.
- Klebermass K, Kuhle S, Kohlhauser-Vollmuth C, Pollak A, Weninger M.** Evaluation of the Cerebral Function Monitor as a tool for neurophysiological surveillance in neonatal intensive care patients. *Childs Nerv Syst*. 2001;17:544-50.
- Kostovic I, Judas M.** Correlation between the sequential ingrowth of afferents and transient patterns of cortical lamination in preterm infants. *Anat Rec*. 2002 1;267:1-6.
- Kostovic I, Judas M.** Prolonged coexistence of transient and permanent circuitry elements in the developing cerebral cortex of fetuses and preterm infants. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48:388-93.
- Kubota T, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Itomi K, Kuno K, Watanabe K.** Relation between the date of cyst formation observable on ultrasonography and the timing of injury determined by serial electroencephalography in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Brain Dev*. 2001;23:390-4.

- Kubota T, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Itomi K, Kuno K, Watanabe K.** Combination of neonatal electroencephalography and ultrasonography: sensitive means of early diagnosis of periventricular leukomalacia. *Brain Dev.* 2002;24:698-702
- Lacey DJ, Topper WH, Buckwald S, Zorn WA, Berger PE.** Preterm very-low-birth-weight neonates: relationship of EEG to intracranial hemorrhage, perinatal complications, and developmental outcome. *Neurology.* 1986;36:1084-7.
- Lamblin MD, André M, Challamel MJ et al.** Electroencéphalographie du nouveau-né prématuré et à terme. Aspects maturatifs et glossaire *Neurophysiol Clin* 1999;29:123-219
- Lamblin MD, Andre M, Auzoux M et al.** [Indications of electroencephalogram in the newborn] *Arch Pediatr.* 2004;11:829-33.
- Laptook AR, O'Shea TM, Shankaran S, Bhaskar B; NICHD Neonatal Network.** Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: prevalence and antecedents. *Pediatrics.* 2005;115:673-80.
- Larroque B, Breart G, Kaminski M et al.** Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F139-44.
- Lee JC, Mayer-Proschel M, Rao MS** Gliogenesis in the central nervous system *Glia* 2000;30:105-121
- Lindsey DB** Heart and brain potentials of human fetuses in utero *J Psychol* 1942;5:412-416
- Lombroso CT** Neonatal polygraphy in full-term and premature infants : a review of normal and abnormal findings *J Clin Neurophysiol* 1985;2: 105-155
- Lopez-Bendito G, Sturgess K, Erdelyi F, Szabo G, Molnar Z, Paulsen O.** Preferential origin and layer destination of GAD65-GFP cortical interneurons. *Cereb Cortex.* 2004;14:1122-33
- Lujan R, Shigemoto R, Lopez-Bendito G.** Glutamate and GABA receptor signalling in the developing brain. *Neuroscience.* 2005;130:567-80.
- Magny JF, Rigourd V.** Devenir neurosensoriel du grand prématuré *In Neurologie périnatale, Paris :* Editions Doin, 2003, 358 p
- Marin-Padilla M.** Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage. III: gray matter lesions of the neocortex. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999;58:407-29.
- Marret S, Parain D, Jeannot E, Eurin D, Fessard C.** Positive rolandic sharp waves in the EEG of the premature newborn: a five year prospective study. *Arch Dis Child.* 1992;67:948-51.
- Marret S, Parain D, Menard JF, Blanc T, Devaux AM, Ancel P et al.** Prognostic value of neonatal EEG in premature newborns less than 33 weeks of gestational age *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102:178-185
- Maruyama K, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K.** Prognostic value of EEG depression in preterm infants for later development of cerebral palsy. *Neuropediatrics.* 2002;33:133-7
- Maynard DE, Prior P, Scott DF** Device for continuous monitoring of cerebral activity in resuscitated patients *Br Med J.* 1969 29;4:545-6.
- McQuillen PS, Ferriero DM.** Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr Neurol.* 2004;30:227-35.
- Meyer G, Goffinet AM, Fairen A.** What is a Cajal-Retzius cell? A reassessment of a classical cell type based on recent observations in the developing neocortex. *Cereb Cortex.* 1999;9:765-75.
- Milh M, Kaminska A, Huon C, Lapillonne A, Ben-Ari Y, Khazipov R.** Rapid Cortical Oscillations and Early Motor Activity in Premature Human Neonate. *Cereb Cortex.* 2006 Sep 1; [Epub ahead of print]
- Mirmiran M, Barnes PD, Keller K, Constantinou JC, Fleisher BE, Hintz SR, Ariagno RL.** Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics.* 2004;114:992-8.
- Monod N, Tharp B.** [The normal E.E.G. of the neonate (author's transl)] *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin.* 1977;7:302-15

- Mutch L, Alberman E, Hagberg B, Kodama K, Perat MV.** Cerebral palsy epidemiology: where are we now and where are we going? *Dev Med Child Neurol.* 1992;34:547-51.
- Nakamura M, Chen Q, Sugi T, Ikeda A, Shibasaki H.** Technical quality evaluation of EEG recording based on electroencephalographers' knowledge. *Med Eng Phys.* 2005;27:93-100.
- Nelson KB.** The epidemiology of cerebral palsy in term infants. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8:146-50.
- Nolte R, Haas** A polygraphic study of bioelectrical brain maturation in preterm infants. *Dev Med Child Neurol.* 1978;20:167-82.
- Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K.** Positive rolandic sharp waves in preterm infants with periventricular leukomalacia: their relation to background electroencephalographic abnormalities. *Neuropediatrics.* 1999;30:278-82.
- Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K.** Developmental outcome and types of chronic-stage EEG abnormalities in preterm infants. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:729-34.
- Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, Kubota T, Suzuki M, Kidokoro H, Kuno K, Watanabe K.** Abnormal sharp transients on electroencephalograms in preterm infants with periventricular leukomalacia. *J Pediatr.* 2003a Jul;143(1):26-30.
- Okumura A, Kubota T, Toyota N et al.** Amplitude spectral analysis of maturational changes of delta waves in preterm infants. *Brain Dev.* 2003b Sep;25(6):406-10.
- Okumura A, Kubota T, Tsuji T, Kato T, Hayakawa F, Watanabe K.** Amplitude spectral analysis of theta/alpha/beta waves in preterm infants. *Pediatr Neurol.* 2006 Jan;34(1):30-4.
- Olischar M, Klebermass K, Kuhle S et al.** Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age. *Pediatrics.* 2004;113:e61-6.
- O'Shea TM, Preisser JS, Klinepeter KL, Dillard RG.** Trends in mortality and cerebral palsy in a geographically based cohort of very low birth weight neonates born between 1982 to 1994. *Pediatrics.* 1998;101:642-7.
- Owens DF, Kriegstein AR.** Developmental neurotransmitters? *Neuron.* 2002;36:989-91.
- Pan XL, Ogawa T.** Microstructure of longitudinal 24 hour electroencephalograms in healthy preterm infants. *Pediatr Int.* 1999;41:18-27.
- Parkes J, Dolk H, Hill N, Pattenden S.** Cerebral palsy in Northern Ireland: 1981--93. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001 Jul;15(3):278-86.
- Parmelee AH, Schultz FJ, Akiyama Y, Waldemar HW, Schultz M, Stern E** Maturation of EEG activity during sleep in premature infants *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 1968;24:319-329
- Pharoah PO, Cooke T, Rosenbloom I, Cooke RW.** Trends in birth prevalence of cerebral palsy. *Arch Dis Child* 1987;62:379-384
- Pierrat V, Eken P, de Vries LS.** The predictive value of cranial ultrasound and of somatosensory evoked potentials after nerve stimulation for adverse neurological outcome in preterm infants. *Dev Med Child Neurol.* 1997 Jun;39(6):398-403.
- Pierrat V, Duquennoy C, van Haastert IC, Ernst M, Guilley N, de Vries LS.** Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localised and extensive cystic periventricular leukomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84:F151-6.
- Pike AA, Marlow N.** The role of cortical evoked responses in predicting neuromotor outcome in very preterm infants. *Early Hum Dev.* 2000 Feb;57(2):123-35.
- Prestchl** The behavioral states of the newborn infant. *Brain Research* 1974;76:185-212
- Pryds O, Edwards AD.** Cerebral blood flow in the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;74:F63-9.
- Rando T, Ricci D, Luciano R et al.** Prognostic value of EEG performed at term age in preterm infants. *Childs Nerv Syst.* 2006;22:263-9.

- Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Muller W.** Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leucomalacia. *Eur J Pediatr.* 2000;159:663-70.
- Retschschaffen A, Kales A** A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for skip stages of human subjects. *Los Angeles: Brain Information Service Brain Research Institute, 1968*
- Reynolds PR, Dale RC, Cowan FM.** Neonatal cranial ultrasound interpretation: a clinical audit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84:F92-5.
- Robinson S.** Systemic prenatal insults disrupt telencephalon development: implications for potential interventions. *Epilepsy Behav.* 2005 Nov;7(3):345-63.
- Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F.** The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39:125-32.
- Saigal S, Hoult AH, Streiner DL, Stoskopf RN, Rosenbaum PL** School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight *Pediatrics.* 2000;105:325-31
- Samson-Dollfus D** L'électro-encéphalogramme du prématuré jusqu'à l'âge de trois mois et du nouveau-né à terme *Thèse pour le Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine de Paris, 1555*
- Schalij-Delfos NE, de Graaf ME, Treffers WF, Engel J, Cats BP.** Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:963-7.
- Scher MS, Steppe DA, Banks DL** Prediction of lower developmental performances of healthy neonates by neonatal EEG-sleep measures. *Pediatr Neurol.* 1996;14:137-44.
- Scher M, Johnson MW, Holditch-Davis D** Cyclicity of neonatal sleep behaviors at 25 to 30 weeks' postconceptional age *Pediatr Res* 2005 a.57/ 879-882
- Scher MS, Waisanen H, Loparo K, Johnson MW.** Prediction of neonatal state and maturational change using dimensional analysis. *J Clin Neurophysiol.* 2005b;22:159-65.
- Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS et al.** Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA.* 2003;289:1124-9.
- Schroeder C, Heckel H.** [Cerebral activity in newborn.] *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1952;12(11):992-9.
- Selton D, André M, Hascoët JM** Normal EEG in very premature infants: reference criteria *Clin Neurophysiol* 2000(111) 2116-2124
- Shimono K, Brucher F, Granger R, Lynch G, Taketani M.** Origins and distribution of cholinergically induced beta rhythms in hippocampal slices. *J Neurosci.* 2000;20:8462-73.
- Stanley FJ, Blair E, Alberman E.** How common are the cerebral palsies? *In Cerebral Palsies: Epidemiology and causal pathways.* London: Cambridge University Press, 2000, 251 p
- Steriade M.** Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience.* 2006;137:1087-106.
- Takashima S, Becker LE, Chan FW.** Retardation of neuronal maturation in premature infants compared with term infants of the same postconceptional age. *Pediatrics.* 1982;69:33-9.
- Tharp BR, Cukier F, Monod N.** The prognostic value of the electroencephalogram in premature infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1981;51:219-36.
- Thornberg E, Thiringer K.** Normal pattern of the cerebral function monitor trace in term and preterm neonates. *Acta Paediatr Scand.* 1990;79:20-5.
- Toet MC, Hellstrom-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS.** Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81:F19-23
- Toet MC, van der Meij W, de Vries LS, Uiterwaal CS, van Huffelen KC.** Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics.* 2002;109:772-9.
- Topp M, Uldall P, Greisen G.** Cerebral palsy births in eastern Denmark, 1987--90: implications for neonatal care. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15:271-7.

- Van Naarden K, Decoufle P, Caldwell K.** Prevalence and characteristics of children with serious hearing impairment in metropolitan Atlanta, 1991-1993. *Pediatrics*. 1999;103:570-5.
- Vanhatalo S, Tallgren P, Andersson S, Sainio K, Voipio J, Kaila K.** DC-EEG discloses prominent, very slow activity patterns during sleep in preterm infants. *Clin Neurophysiol*. 2002;113:1822-5.
- Vanhatalo S, Palva JM, Andersson S, Rivera C, Voipio J, Kaila K.** Slow endogenous activity transients and developmental expression of K⁺-Cl⁻ cotransporter 2 in the immature human cortex. *Eur J Neurosci*. 2005;22:2799-804.
- Vecchierini-Bliveau MF, Nguyen The Tich S, Debillon T, Fleury MA, Roze JC.** [Severe periventricular leukomalacia: characteristic electroencephalographic features] *Neurophysiol Clin*. 1996a;26:102-8.
- Vecchierini-Bliveau MF, Nogues B, Louvet S, Desfontaines O.** Positive temporal sharp waves in electroencephalograms of the premature newborn. *Neurophysiol Clin*. 1996b;26:350-62.
- Vecchierini MF, d'Allest AM, Verpillat P** EEG patterns in 10 extreme premature neonates with normal neurological outcome: qualitative and quantitative data *Brain Dev* 2003;25:330-337
- Verney C.** Phenotypic expression of monoamines and GABA in the early development of human telencephalon, transient or not transient. *J Chem Neuroanat*. 2003;26:283-92.
- Victor S, Appleton RE, Beirne M, Marson AG, Weindling AM.** Spectral analysis of electroencephalography in premature newborn infants: normal ranges. *Pediatr Res*. 2005;57:336-41.
- Viniker DA, Maynard DE, Scott DF.** Cerebral function monitor studies in neonates. *Clin Electroencephalogr*. 1984;15:185-92.
- Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA.** Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics*. 2005;116:635-43
- Volpe JJ.** Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res*. 2001;50:553-62.
- Volpe JJ.** Subplate neurons--missing link in brain injury of the premature infant? *Pediatrics*. 1996;97:112-3.
- Watanabe K, Hayakawa F, Okumura A** Neonatal EEG : a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants *Brain Dev* 1999;21:361-372
- Waternberg N, Silver S, Harel S, Lerman-Sagie T.** Significance of microcephaly among children with developmental disabilities. *J Child Neurol*. 2002;17:117-22.
- West CR, Harding JE, Williams CE, Gunning MI, Battin MR.** Quantitative electroencephalographic patterns in normal preterm infants over the first week after birth. *Early Hum Dev*. 2006;82:43-51.
- Wertheim DF, Murdoch Eaton DG, Oozer RC et al.** A new system for cotside display and analysis of the preterm neonatal electroencephalogram. *Dev Med Child Neurol*. 1991;33:1080-6.
- Wilson-Costello D, Borawski E, Friedman H, Redline R, Fanaroff AA, Hack M.** Perinatal correlates of cerebral palsy and other neurologic impairment among very low birth weight children. *Pediatrics*. 1998;102:315-22.
- Winter S, Autry A, Boyle C, Yeargin-Allsopp M.** Trends in the prevalence of cerebral palsy in a population-based study. *Pediatrics*. 2002;110:1220-5.
- Witte H, Putsche P, Schwab K, Eiselt M, Helbig M, Suesse T.** On the spatio-temporal organisation of quadratic phase-couplings in 'trace alternant' EEG pattern in full-term newborns. *Clin Neurophysiol*. 2004;115:2308-15.
- Wolke D, Meyer R.** Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian Longitudinal Study. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41:94-109.
- Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE.** Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. 2006;355:685-94.
- World Health Organization.** International Classification of Functioning, Disability, and Health. , 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2001.

- Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy C.** Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA*. 2003;289:49-55.
- Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, Tsai CH.** Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med*. 2004;350:1304-13.
- Zecevic N, Milosevic A.** Initial development of gamma-aminobutyric acid immunoreactivity in the human cerebral cortex. *J Comp Neurol*. 1997;380:495-506.
- Zecevic N, Rakic P.** Development of layer I neurons in the primate cerebral cortex. *J Neurosci*. 2001;21(15):5607-19.

6 Annexes

Lamblin MD, Andre M, Auzoux M et al.

[Indications of electroencephalogram in the newborn]

Arch Pediatr. 2004;11:829-33.

7 ETUDE DE LA DISCONTINUITÉ DE L'ÉLECTROENCÉPHALOGRAMME (EEG) DU NOUVEAU-NÉ PRÉMATURÉ

L'EEG fait partie des examens complémentaires utilisés pour le dépistage des lésions cérébrales des nouveau-nés prématurés. La naissance avant terme expose à un risque de séquelles neurosensorielles. Les lésions cérébrales sont souvent asymptomatiques en période néonatale.

L'EEG du nouveau-né prématuré est physiologiquement discontinu, constitué de bouffées d'activité séparées par des intervalles interbouffées. Une augmentation de la durée des intervalles interbouffées est un marqueur d'atteinte cérébrale sévère indiquant un risque élevé de séquelles neurologiques.

Nous avons étudié le nombre et la durée des bouffées et des intervalles interbouffées chez des nouveau-nés prématurés nés avant 33 semaines d'aménorrhée et recherché des facteurs de variation. Nous avons montré que l'administration d'un morphinomométique de synthèse comme le sufentanil faisait varier de façon significative la discontinuité et pouvait interférer avec l'interprétation des tracés.

Nous avons ensuite développé un logiciel spécifiquement dédié à l'analyse automatique de ces paramètres et démontré la validité de cette analyse par rapport à l'analyse visuelle. L'application de cette technique à des tracés considérés comme normaux après analyse visuelle a montré que la durée des intervalles interbouffées diminue avec l'âge post menstruel, quelque soit l'âge gestationnel, et de façon indépendante de l'augmentation des bouffées d'activité. Les bouffées et les intervalles interbouffées semblent générés par des mécanismes physiologiques différents. Les périodes de discontinuité devraient donc être considérées comme une forme immature d'activité cérébrale dont l'origine électrophysiologique reste à explorer.

Mots clés : prématurité, EEG néonatal, analyse automatique, maturation

DISCONTINUITY IN NEONATAL EEG OF PRETERM INFANTS

The EEG is currently used in neonatal care units to assess brain maturation. Premature birth exposes to an increased risk of neurological impairments. However, cerebral injuries remain clinically silent in the neonatal period. The use of EEG and ultrasound scan is mandatory to early diagnosis of brain lesion. The preterm EEG has the unique characteristic to be discontinuous, constituted of bursts alternating with interburst intervals. Increased discontinuity is a strong marker of cerebral injury and is well-correlated with further impairments.

We studied factors that can influence the degree of discontinuity and the effect of a sedative drug (sufentanil) on number and duration of bursts and interburst intervals in preterm EEG. We showed that administration of Sufentanil significantly increased the discontinuity and could interfere with clinical analysis.

Considering that these quantitative values were valuable parameters to assess brain maturation, we designed a specific tool for automatic analysis of discontinuity, meant to be a user-friendly help for neurophysiologist. Comparison of automatic and visual results showed a strong correlation. Automatic analysis of normal EEGs of preterm infants born before 33 weeks of gestation showed that the degree of discontinuity decreased as post menstrual age increased, without influence of gestational age at birth. Burst and interburst intervals varied following different pattern suggesting that they reflect independent mechanisms. Interburst intervals could be considered as an immature form of cerebral activity and not as periods of inactivity. Further studies are needed to elucidate electrophysiological basis of this activity.

Key-words : neonatal EEG, computer analyses, preterm birth, maturation

NGUYEN THE TICH Sylvie

INSERM U 533, Hôpital Hôtel-Dieu BP 1005
44093 Nantes, France

