

6

Dépistage précoce des lésions

La diminution de la prévalence des déficiences de l'enfant n'a pas été à la hauteur des espérances au cours des dernières années (Hagberg et Hagberg, 1996 ; Cans et coll., 2003). En effet, ni le diagnostic anténatal de certaines malformations cérébrales débouchant sur une interruption médicale de grossesse, ni la quasi-suppression de certaines situations à risque d'insuffisance intellectuelle (telles que la trisomie 21), ni l'amélioration des techniques de réanimation à la naissance n'ont permis une réduction significative de la prévalence de ces déficiences et des handicaps secondaires. De même, l'accentuation des politiques d'intervention dans le domaine de l'obstétrique, qui s'est traduite par une augmentation des taux de césarienne, n'a pas permis de diminuer les taux de paralysie cérébrale chez les nouveau-nés à terme (Clark et Hankins, 2003).

La place importante de l'environnement de la grossesse (alcool, tabac, toxicomanie, infections virales, stress de toute origine...) et des lésions cérébrales acquises par rapport aux accidents génétiques est encore beaucoup trop sous-estimée (Marret, 2003). Dans une étude récente réalisée dans le centre d'éducation fonctionnelle de l'enfant du CHU de Rouen, on constate qu'environ 30 % des enfants suivis pour des séquelles neuro-développementales avant l'âge de 2 ans présentent une déficience d'origine génétique probable ou certaine et que moins de 20 % sont d'anciens prématurés.

Des progrès ont été faits dans le dépistage précoce des lésions cérébrales périnatales parallèlement à l'affinement des techniques d'examen clinique (motricité libérée) et aux progrès de l'imagerie médicale (échographie transfontanellaire et imagerie en résonance magnétique nucléaire – IRM –). Les lésions sont souvent identifiées dès la naissance mais également un peu plus tard lors de la surveillance de certaines populations à risque.

Identification des lésions cérébrales périnatales à la naissance

Elle peut se faire devant une symptomatologie clinique néonatale révélatrice : encéphalopathie néonatale précoce du nouveau-né à terme, convulsions isolées ou tableau d'hypotonie.

Encéphalopathie néonatale précoce du nouveau-né à terme dite « anoxique »

Chez le nouveau-né à terme, l'atteinte de la substance grise du cortex et/ou des noyaux gris centraux peut entraîner une nécrose neuronale diffuse étendue qui détermine un tableau clinique d'encéphalopathie néonatale précoce. Ces détresses neurologiques associent diversement des anomalies du tonus et/ou des réflexes archaïques, voire des convulsions, classées en 3 stades de gravité croissante corrélées significativement aux anomalies de l'électroencéphalogramme (Amiel-Tison et Ellison, 1986). Classiquement, elles sont attribuées à une anoxo-ischémie périnatale par insuffisance des échanges gazeux à proximité de l'accouchement. Mais cette anoxo-ischémie périnatale ne peut être affirmée, selon l'Académie américaine de pédiatrie, que par la mise en évidence d'une acidose métabolique néonatale immédiate (pH inférieur à 7 avec déficit de base supérieur à 12 mmol/l) avec un score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes, une atteinte neurologique et multi-systémique néonatale et une évolution vers des séquelles à type de quadriparésie ou dyskinésie avec insuffisance mentale (Hankins et Speer, 2003). Plus souvent, dans la littérature, elle est définie par un pH bas inférieur à 7, un score d'Apgar inférieur à 3 à 5 minutes ou l'association d'un pH bas inférieur à 7 et un score d'Apgar inférieur à 3 à 5 minutes et des anomalies du rythme cardiaque fotal au monitoring. Ces dernières définitions ne prennent pas en compte le degré de l'asphyxie puisque seule une faible proportion de ces enfants auront une asphyxie sévère avec une atteinte cérébrale irréversible et une encéphalopathie, cause souvent suspectée à l'origine d'une paralysie cérébrale séquellaire (*cerebral palsy*) chez l'enfant. En fait, l'asphyxie sévère intrapartum n'est probablement responsable que de 15 % des cas de paralysie cérébrale (Vannucci et Perlman, 1997 ; Edwards et Nelson, 1998).

Dans une étude cas-témoins rapportant une série de 164 enfants nés à terme avec une encéphalopathie néonatale précoce, Badawi et coll. (1998a et b) identifient plusieurs facteurs de risque ante- ou intrapartum associés à une encéphalopathie. L'existence d'un facteur de risque intrapartum n'est constatée isolément que dans 4 % des cas. Lorsqu'il existe, il est le plus souvent associé à un facteur antepartum (25 % des cas). Les deux facteurs de risque qui apparaissent de très loin les plus fréquents sont le retard de croissance intra-utérin (RCIU) inférieur au 3^e percentile : *odds ratio* (OR) ajusté 38,23 (IC 95 % [9,44-154,79]) et la post-maturité : OR ajusté 13,2 (IC 95 % [5,03-34,83]).

De nombreuses études ont tenté de trouver des facteurs pronostiques cliniques, électroencéphalographiques, radiologiques ou biologiques prédictifs de la gravité des séquelles. Citons le score d'Apgar, qui n'est en général pas considéré comme hautement prédictif de séquelles neuro-développementales dans la population générale (Nelson et Ellenberg, 1981 ; Ruth et Raivio, 1988). Néanmoins, deux études norvégiennes récentes de Moster et coll. (2001 et 2002) viennent contredire cette affirmation. Dans une étude en

population conduite chez 235 165 nouveau-nés à terme de plus de 2 500 g et suivis jusqu'à au moins 8 ans, un score d'Apgar à 5 minutes entre 0 et 3 est constaté chez 0,1 % des enfants ; comparé à un score supérieur à 7, il augmente le risque de paralysie cérébrale de 81 (IC 95 % [48-138]) et de retard mental sans paralysie cérébrale de 9,4 (IC 95 % [3-29]). Un score entre 4 et 6 est observé chez 0,6 % des enfants ; il augmente le risque de paralysie cérébrale de 31 (IC 95 % [22-44]) et de retard mental sans paralysie cérébrale de 4,4 (IC 95 % [2,2-8,8]). De même, en l'absence de paralysie cérébrale, le risque de séquelles neuro-développementales à type de troubles de la motricité fine, d'épilepsie, de diminution des performances dans les apprentissages (lecture, mathématiques...), et de troubles du comportement est accru en cas de score d'Apgar inférieur à 7. La persistance d'un examen clinique anormal au-delà de 2 semaines est de mauvais pronostic (Mercuri et Cowan, 1999). La mise en évidence d'un tracé EEG de fond discontinu sans éléments maturatifs, paroxystique, très hypovolté ou plat est un critère de mauvais pronostic (Samson-Dollfus, 2003). L'EEG d'amplitude intégrée donnerait de bons éléments pronostiques pour certains (Hellström-Westas et coll., 1995). Sur le plan radiologique, l'IRM cérébrale, faite au mieux vers la fin de la 1^{re} semaine de vie, montre une sémiologie variée, fonction de la durée et de la localisation de l'anoxie, à type de renforcement du signal cortical, de perte de la différenciation cortico-sous-corticale (substance grise/substance blanche), de perte de l'hypersignal physiologique du bras postérieur de la capsule interne (PLIC) ou d'anomalies des noyaux gris centraux. Des hypersignaux en T1 dans les thalami voire les putamen ou l'absence de PLIC sont associés à des décès ou des séquelles majeures (absence de PLIC : sensibilité : 0,90 ; spécificité : 1,0 ; valeurs prédictive positive : 1 ; valeur prédictive négative : 0,87) (Roland et coll., 1998 ; Rutherford et coll., 1998). De nombreux paramètres biologiques ont aussi été analysés et corrélés aux stades d'encéphalopathie ou aux séquelles : élévation des taux de glutamate (Hagberg et coll., 1993), d'oxyde nitrique (NO) (Ergenekon et coll., 2004) ou de *neuron-specific enolase* (Ezgu et coll., 2002) dans le LCR ; élévations des taux de protéine S100B dans les urines (Gazzolo et coll., 2004) ; élévation des taux de cytokines pro-inflammatoires (Nelson et coll., 1998 ; Foster-Barber et coll., 2001), de fer non lié, d'hypoxanthine ou de globules rouges nucléés (Buonocore et coll., 2003) dans le sang ; élévation des rapports lactate/créatine dans le cerveau (Hanrahan et coll., 1999).

Convulsions néonatales isolées révélant un accident vasculaire cérébral

Les convulsions sont souvent la première manifestation d'un dysfonctionnement du système nerveux central. Le cerveau immature du nouveau-né à terme est très susceptible de produire des convulsions plus que celui du prématuré ou de l'enfant plus âgé du fait des particularités du stade de développement cérébral. Les convulsions néonatales sont souvent secondaires à

une agression telle qu'une hypoxie-ischémie, une hémorragie intracrânienne, une infection ou un désordre métabolique (hypocalcémie, hypoglycémie...). Il peut s'agir, rarement, de la première manifestation d'un syndrome de sevrage ou d'une maladie épileptique. L'anoxie diffuse sévère reste la première cause de convulsions lorsque celles-ci s'intègrent dans un tableau d'encéphalopathie néonatale précoce. En revanche, lorsque les crises sont isolées voire focales, elles sont souvent le témoin d'un accident vasculaire cérébral dans un territoire artériel (Marret et coll., 2001). Cet accident vasculaire cérébral est au mieux diagnostiqué par l'IRM réalisée vers la fin de la première semaine de vie. Sa survenue semble favorisée par l'existence d'une thrombophilie constitutionnelle ou acquise (mutation Leiden du facteur V). Il est à risque d'hémiplégie ultérieure en cas d'atteinte des noyaux gris centraux à l'IRM (Cowan et coll., 2003), voire de retard de langage ou d'épilepsie (Vanhulle et coll., 1998).

Une étude réalisée au CHU de Rouen montre que de 1992 à 2002, 148 nouveau-nés à terme ont été admis en réanimation ou en soins intensifs de néonatalogie : 52 (38 %) avaient une hypoxie-ischémie ; 19 (13 %) un accident vasculaire cérébral ; 10 (7 %) un hématome intra-parenchymateux ; 13 (9 %) une maladie métabolique bénigne ; 15 (11 %) une infection ; 19 (14 %) des convulsions néonatales bénignes et 20 une étiologie autre (3 encéphalopathies avec *suppression-bursts*, 3 maladies héréditaires du métabolisme, 13 malformations ou aberrations chromosomiques, 1 syndrome de sevrage). Cette série est comparable à deux autres séries de la littérature (Rennie et Boylan, 2003). Les crises sont peu fréquentes chez le prématuré et toujours le témoin de lésions cérébrales sévères et étendues. Parmi 417 nouveau-nés prématurés de moins de 33 semaines nés entre janvier 1986 et décembre 1991 au CHU de Rouen, des crises ont été observées chez 14 enfants (soit 3,4 %). Deux parmi ces 14 enfants sont décédés avec soit des signes de nécrose cérébrale diffuse soit une hémorragie intracrânienne étendue. Parmi les enfants survivants, un seul a survécu sans séquelle (Marret et coll., 1997).

Contrairement à la majorité des études animales, les études cliniques et épidémiologiques de la littérature sont incapables d'affirmer avec certitude que les crises ont un effet délétère par elles-mêmes sur le cerveau. Le pronostic immédiat est directement lié au tracé de fond électroencéphalographique et à la maladie neurologique sous-jacente. Cependant, la prolongation des crises néonatales est associée à un devenir à long terme plus sévère que les crises rapidement contrôlées par la thérapeutique. Les troubles du développement cognitif observés chez les nouveau-nés ayant eu un accident vasculaire cérébral témoignent probablement de l'extension des lésions au-delà de la zone topographique où siège l'infarctus. De plus, des troubles spécifiques du développement observés chez plusieurs enfants ayant eu des convulsions dites néonatales bénignes témoignent là encore de la possibilité

d'une réorganisation synaptique, d'une apoptose neuronale et d'une diminution de la plasticité (Temple et coll., 1995). Pour ces enfants (deux séries du CHU de Rouen), nous pouvons formuler l'hypothèse qu'une lésion sous-jacente a pu contribuer à la survenue des troubles tardifs du développement cognitif, mais aussi que les crises ont elles-mêmes perturbé le développement cérébral, à supposer que les facteurs environnementaux ne l'aient pas influencé (Baram, 2003).

Hypotonie révélant un accident anténatal ou péripartal

Lorsqu'elle est isolée à prédominance axiale, sans dysmorphie ni atteinte d'organes témoins d'une maladie génétique ou métabolique, l'hypotonie peut révéler un hématome de la tente du cervelet et/ou de la faux du cerveau, secondaire à un traumatisme obstétrical ou à un accident ischémohémorragique de la fin de la grossesse.

En résumé, dans ces trois circonstances cliniques, il faut souligner de nouveau la valeur pronostique de l'électroencéphalogramme, témoin de l'état fonctionnel cérébral, pour l'établissement du pronostic intellectuel à moyen terme. Même en cas de bon pronostic, toutes ces situations justifient un suivi régulier à long terme jusqu'à l'âge des apprentissages scolaires. En effet, les déficits des apprentissages sont beaucoup plus fréquents dans toutes ces situations, et en période néonatale, l'imagerie standard ne peut pas les prévoir.

Surveillance cérébrale systématique en imagerie de certaines populations à risque

Une surveillance cérébrale systématique par l'imagerie concerne la population des prématurés (et surtout des grands prématurés) chez lesquels la symptomatologie clinique neurologique est généralement extrêmement pauvre. On peut dépister par l'échographie transfontanellaire et/ou l'imagerie en résonance magnétique nucléaire deux types de lésions spécifiques de cette tranche d'âge et associées aux lourdes séquelles à type d'infirmité motrice d'origine cérébrale : les hémorragies intracrâniennes et les leucomalacies périventriculaires.

Hémorragies intracrâniennes

Les hémorragies non parenchymateuses comprennent les hémorragies sous-épendymaires, les hémorragies intraventriculaires (HIV) parfois compliquées de dilatation et les hémorragies sous-arachnoïdiennes. Elles sont classiquement de bon pronostic lorsqu'elles restent isolées. Mais une étude récente montre qu'elles sont aussi un facteur prédictif puissant de la survenue d'une atteinte de la substance blanche visible en échographie transfontanellaire

(Kuban et coll., 1999). Bien que le débit sanguin cérébral (DSC) soit faible dans la substance blanche périventriculaire, ses variations (chute du DSC en cas d'ischémie ou élévation du DSC et perte de l'autorégulation du DSC en cas d'hypercapnie) sont classiquement impliquées dans la genèse des hémorragies intracrâniennes du grand prématuré (Volpe, 1995).

Les hémorragies intra-parenchymateuses seraient secondaires à un ralentissement du flux sanguin veineux lié au bombement de la paroi ventriculaire dans le parenchyme cérébral et à un infarctus veineux secondaire. Cependant, de plus en plus souvent, de multiples facteurs de risque sont incriminés comme pour les leucomalacies périventriculaires (LPV) (Marret et Marpeau, 2000).

Leucomalacies périventriculaires

La leucomalacie périventriculaire est définie par des lésions de nécrose focale et/ou de gliose plus ou moins diffuses de la substance blanche, au niveau de l'anneau périventriculaire cérébral (Volpe, 1995 ; Marret, 2003). La prévalence des leucomalacies kystiques focalisées a tendance à diminuer (3 à 5 %) chez les enfants nés vivants avant 33 semaines d'âge gestationnel alors que la prévalence de l'infirmité motrice d'origine cérébrale, principale séquelle associée à ce type de leucomalacies, est stable. Les concepts étiopathogéniques ont évolué. Le rôle de l'insuffisance circulatoire cérébrale aiguë, bien que probable, est rarement prouvé. L'infection et l'inflammation sont parmi les facteurs de risque les mieux identifiés. Des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires du liquide amniotique et du cordon sont corrélés à la survenue d'une leucomalacie périventriculaire chez les grands prématurés (Yoon et coll., 1997) ; une augmentation des marqueurs d'oxydoréduction (radicaux libres) est notée dans le liquide céphalo-rachidien des prématurés avec leucomalacie (Inder et coll., 2002). Des déficits en facteurs de croissance contemporains de la naissance prématurée jouent probablement un rôle déterminant dans les lésions observées. La survenue des lésions périventriculaires est donc la résultante du jeu complexe d'interrelations entre les facteurs qui viennent d'être rapportés sur un anneau périventriculaire de substance blanche particulièrement sensible à ce stade du développement cérébral.

De nombreuses pointes positives rolandiques observées sur l'électroencéphalogramme (Marret et coll., 1997) et les hyperéchogénicités périventriculaires hétérogènes précoces à l'échographie transfontanellaire permettent de suspecter des lésions débutantes. Le diagnostic de certitude repose sur la présence de cavitations à l'échographie transfontanellaire ou à l'autopsie, témoins de la nécrose focale. Certaines atteintes gliales diffuses mais plus modérées n'évoluent pas vers la cavitation ; elles peuvent être suspectées en échographie devant une hyperéchogénicité persistante ou une

dilatation ventriculaire passive, témoins d'une atrophie diffuse de la substance blanche ; elles sont au mieux diagnostiquées par la résonance magnétique nucléaire montrant des hypersignaux diffus, témoins de la réaction astrocytaire et de la mort diffuse des oligodendrocytes, parfois associés à des lésions des noyaux gris centraux ou du cervelet et une atrophie de la substance grise (Counsell et coll., 2003 ; Inder et coll., 2003). Cette éventualité semble de plus en plus fréquente notamment chez les anciens prématurisés nés avant 27 semaines.

Les leucomalacies périventriculaires constituent le facteur de risque le plus significatif associé aux séquelles motrices de la grande prématurité. Des troubles du développement des circuits neuronaux secondaires à ces lésions périventriculaires sont à l'origine de troubles visuo-spatiaux, de retards mentaux ou de troubles des apprentissages scolaires.

Maladie de la substance blanche

La tendance actuelle est au regroupement de toutes les lésions avec atteinte de la substance blanche sous le terme générique de maladie de la substance blanche, compte tenu des difficultés que l'on a parfois à distinguer en imagerie les différentes formes d'atteinte du parenchyme périventriculaire : kystes périventriculaires témoins d'une leucomalacie focale, dilatation ventriculaire passive par atrophie de la substance blanche ou hyperéchogénités diffuses persistantes en échographie avec hypersignaux de la substance blanche en IRM, témoins d'une leucomalacie dans sa forme diffuse, et porencéphalies et/ou hématomas intra-parenchymateux (Larroque et coll., 2003).

Autres populations à risque

D'autres populations à risque doivent aussi faire l'objet d'une surveillance attentive et d'un dépistage par imagerie cérébrale au moindre doute : ce sont les enfants issus de grossesses gémellaires ou nés avec un retard de croissance intra-utérin, voire les macrosomes (enfants de poids élevé).

Le suivi de cohortes d'enfants à risque a permis une actualisation des connaissances et le renforcement des programmes de surveillance dans ces diverses populations. Ainsi le retard de croissance détermine un surcroît de risque d'infirmité motrice cérébrale par rapport à la prématurité de 20 % dans l'étude de McCarton et coll. (1996), avec un OR de 4 (IC 95 % [2,3-6,8]) dans l'étude de Williams et coll. (1996). Une étude très récente chez les enfants nés prématurés ou à terme montre un risque de paralysie cérébrale multiplié par 4 à 6 chez les enfants nés avec un retard de croissance et un risque augmenté de 1,6 à 3,1 chez les macrosomes (Jarvis et coll., 2003). Le retard de croissance chez le nouveau-né à terme est de plus un facteur de risque d'insuffisance intellectuelle (baisse du QI de 4 à 10 points) et de

troubles des apprentissages à long terme (Paz et coll., 1995 ; Larroque et coll., 2001). Chez les jumeaux, deux analyses montrent que le décès *in utero* de l'un des deux est un facteur de risque important de paralysie cérébrale ou d'insuffisance intellectuelle chez le survivant (Pharoah et Adi, 2000 ; Scher et coll., 2002).

Dépistage anténatal en fin de grossesse

Le dépistage anténatal en fin de grossesse peut objectiver des lésions clastiques de fin de grossesse qui n'auront souvent pas d'expression clinique en période néonatale mais pourront être à l'origine de séquelles à type d'hémi-parésie, de retard de langage, d'insuffisance intellectuelle modérée ou d'épilepsie. Il s'agit :

- des porencéphalies anténatales d'origine infectieuse, ischémique ou hémorragique ;
- des accidents ischémo-hémorragiques de fin de grossesse par incompatibilité sanguine plaquettaire ou accident de la voie publique notamment ;
- des microcéphalies avec calcifications des noyaux gris ou périventriculaires secondaires à des fotopathies virales à cytomégalovirus (CMV) le plus souvent (Marret et coll., 1998a) ;
- des dilatations ventriculaires cérébrales uni- ou bilatérales d'origine hémorragique avec risque d'hydrocéphalie ou d'origine infectieuse (CMV, parvovirus notamment) (Mercier et coll., 2001).

Identification des lésions cérébrales périnatales au-delà de la naissance

Elle se fait par la constatation d'anomalies neuromotrices précoces parfois associées à une croissance ralentie du périmètre crânien lors de la surveillance dans certaines populations à risque ou lors des examens obligatoires de 9 mois et 2 ans dans la population générale.

Certaines lésions cérébrales périnatales (troubles de la mise en place des circuits neuronaux par exemple) ne sont pas visibles en imagerie cérébrale standard et ne sont pas dépistables en période néonatale. C'est lors de l'apparition d'anomalies neuromotrices précoces que les troubles du développement seront suspectés, comme chez certains anciens grands prématurés, alors qu'aucune lésion identifiable en imagerie standard n'avait été observée en période néonatale. C'est aussi le cas, dans d'autres populations à risque, chez des enfants avec un retard de croissance intra-utérin ou chez des enfants nés dans un contexte de grossesse gémellaire qui ne sont pas obligatoirement hospitalisés en période néonatale et n'ont donc pas d'imagerie néonatale systématique en l'absence de trouble neurologique initial. D'autres lésions

n'ont aucun retentissement clinique à la naissance : porencéphalies, dilata-tions ventriculaires.

Depuis plusieurs années, le dépistage des troubles précoces du développement moteur a été amélioré grâce aux travaux de Grenier et coll. (1995), Le Métayer (1981) et Amiel-Tison (1997) mettant en évidence la motricité libérée.

Certains travaux de l'équipe de Prechtl et coll. (1997) sur la motricité des premières semaines de vie montrent l'intérêt d'une observation de la motricité globale pour le dépistage des enfants à risque de séquelles ultérieures (anomalies des mouvements de torsion jusqu'à 6 semaines ; anomalies des mouvements circulaires du cou, du tronc et des membres entre 9 et 20 semaines) (Guzzetta et coll., 2000). Dans une étude menée au CHU de Rouen sur 683 bilans neuromoteurs faits à 37 semaines d'âge corrigé (selon la méthode de Le Métayer) chez d'anciens prématurés nés avant 33 semaines (1986-1996), 63 % des bilans sont normaux (score 0), 32 % sont intermédiaires (score 1) et 5 % sont anormaux (score 3). Sur 555 enfants suivis à 1 an, l'organisation motrice est satisfaisante dans 80 % des cas et pathologique dans 13,5 % des cas (spasticité distale, ou di/hémiplégie ou quadriparésie). La valeur prédictive négative est donc bonne (94 %) mais la valeur prédictive positive (score 1 ou 2) est médiocre (29 %). Des actions de formation au dépistage des anomalies neuromotrices précoces diligentées par les DDASS auprès des médecins de PMI ont permis de renforcer ces acquis. De même, un dépistage précoce des troubles ophtalmologiques et orthoptiques serait essentiel pour traiter les troubles de la spatialisation souvent associés chez les enfants porteurs d'une infirmité motrice cérébrale.

Connaissances physiopathologiques

L'amélioration des connaissances sur la physiopathologie et le mécanisme des lésions cérébrales acquises pendant la deuxième moitié de la grossesse et à la naissance a permis de mieux préciser les risques de déficiences, de limitations d'activité et de restrictions sociales.

Aspects topographiques des lésions périnatales acquises

L'observation clinique (Volpe, 1995) et l'analyse des expérimentations animales et des modèles *in vivo* de lésions cérébrales périnatales (Marret et coll., 1995a et b) montrent que les lésions cérébrales acquises périnatales associées aux séquelles neuropsychiques de l'enfant ont une topographie variable en fonction du stade de développement cérébral et de maturation auquel elles apparaissent. Ces différences sont secondaires à une vulnérabilité spécifique de certaines zones cérébrales à des étapes particulières de la construction du cerveau.

Ainsi chez le grand prématuré, la substance blanche est très fragile et en pleine phase active de développement (prolifération au niveau de la zone sous-épendymaire et migration des cellules gliales progénitrices d'astrocytes et d'oligodendrocytes) ; les neurones du cortex sont en revanche immatures et la substance grise est protégée par de nombreuses anastomoses vasculaires méningées (Volpe, 1995). Cette vulnérabilité de la substance blanche à ce stade ontogénique permet aussi de comprendre pourquoi les lésions cérébrales clastiques détectées dans la deuxième moitié de la grossesse sont volontiers périventriculaires : dilatation ventriculaire passive par atrophie de la substance blanche, porencéphalie volontiers localisée dans la substance blanche sous-corticale et périventriculaire voire communicante avec les ventricules, accidents ischémo-hémorragiques avec préservation du cortex superficiel.

Chez le nouveau-né à terme ou proche du terme, les régions les plus sensibles à une agression sont la substance grise corticale, les noyaux gris centraux et la substance blanche sous-corticale. À cette étape de son développement, le cerveau est caractérisé par une maturation fonctionnelle des neurones corticaux et des récepteurs (R) aux neurotransmetteurs impliqués dans les phénomènes de propagation de l'influx nerveux (R au glutamate notamment), une prédominance des synapses excitatrices (R au glutamate) sur les synapses inhibitrices (R au GABA) et une consommation élevée en oxygène des neurones (Marret et coll., 1998b). L'atteinte de la substance grise du cortex et des noyaux gris centraux peut être responsable d'une nécrose neuronale diffuse en cas d'anoxie sévère ou plus focalisée en cas d'accident vasculaire cérébral dans un territoire artériel.

Ces données humaines sont corroborées par des expérimentations animales qui permettent d'affirmer l'importance du stade ontogénique pour le déterminisme des lésions. L'injection intracorticale en excès d'un acide aminé exciteur (iboténate) induit des lésions différentes en fonction du stade de maturation du cerveau chez le rongeur : arrêt des neurones en migration chez la souris injectée à la naissance sans lésion de la substance blanche, lésions kystiques dans la substance blanche dans 100 % des cas chez la souris de 5 jours alors que sa substance blanche a un développement comparable à celle d'un prématuré, puis lésions cortico-sous-corticales avec nette diminution des formations kystiques (30 %) chez la souris de 10 jours (Marret et coll., 1995b et 1996 ; Hennebert et coll., 2004). Ikonomidou et coll. (1989) montrent des résultats identiques en soumettant des rongeurs à une agression excitotoxique ou à une hypoxie-ischémie par ligature unilatérale d'une carotide avec hypoxie de 8 %. Ces expériences ont été reproduites dans d'autres espèces animales (mouton, singe, rat) avec divers types d'agressions (hypoxie-ischémie, hémorragie du cordon, injection de cytokines pro-inflammatoires ou d'endotoxines, injection de virus), confirmant en particulier la vulnérabilité de la substance blanche périventriculaire à

certaines stades ontogéniques du développement (pour une revue voir Saliba et Marret, 2001).

Aspects étiopathogéniques

La physiopathogénie des lésions cérébrales est encore mal comprise. Les facteurs étiologiques des lésions cérébrales acquises sont multiples, mais souvent non identifiés (Kuban et Leviton, 1994). Il faut maintenant admettre que ces dommages cérébraux sont la conséquence de l'action conjuguée de plusieurs facteurs associant une agression exogène (voire plusieurs) souvent passée inaperçue à des anomalies des mécanismes endogènes protecteurs du développement cérébral (figure 6.1).

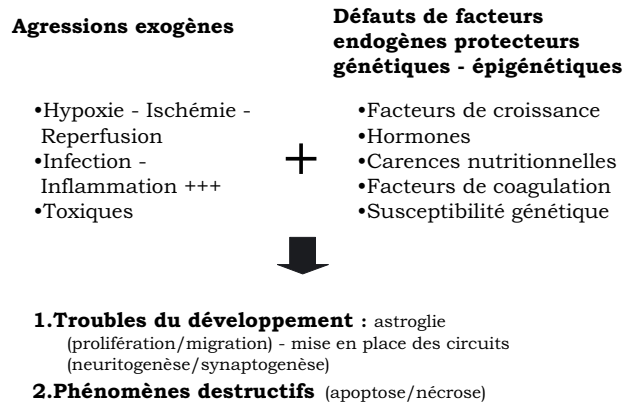


Figure 6.1 : Principaux facteurs physiopathogéniques des lésions cérébrales acquises

Deux types d'agressions exogènes sont ainsi classiquement incriminés chez le nouveau-né à terme comme chez le prématuré : des agressions hypoxo-ischémiques et des agressions inflammatoires ou infectieuses. La chorio-amniotite maternelle chez le prématuré ou le nouveau-né à terme et la fièvre per-partum chez le nouveau-né à terme sont des facteurs de risque bien identifiés associés aux séquelles neuropsychiques de ces enfants (Alexander et coll., 1998 ; Nelson et coll., 1999 ; Wu et Colford, 2000 ; Grether et coll., 2003 ; Wu et coll., 2003).

Les anomalies des mécanismes endogènes protecteurs sont quasi constantes chez le prématuré. Celui-ci est en effet séparé brutalement de son milieu ambiant intra-utérin, lequel lui fournissait un certain nombre de facteurs trophiques neuroprotecteurs pour le développement cérébral (facteurs de croissance tels que le facteur vasoactif intestinal peptidique, hormone thyroïdienne...). De plus, un certain nombre de voies métaboliques sont encore immatures (les systèmes antioxydants par exemple). De même, chez le

nouveau-né à terme, une carence iodée ou nutritionnelle, une hypothyroïdie maternelle, une restriction de croissance intra-utérine par insuffisance placentaire ou une sénescence placentaire (post-mature) sont des terrains ou des facteurs favorisant la survenue d'une encéphalopathie dite anoxo-ischémique de la période néonatale avec risque de séquelles neuro-développementales.

Une agression cérébrale chez le prématuré comme chez le nouveau-né à terme survient sur un cerveau en plein développement et va donc induire des troubles du développement cérébral secondaires aux lésions acquises de la substance blanche (prématuré) ou de la substance grise (nouveau-né à terme). En effet, durant cette période essentielle s'effectuent la mise en place du neuropile et l'établissement des circuits neuronaux grâce à la neurogenèse, à la synaptogenèse, à la différenciation des cellules neurales et aux processus de stabilisation tels que l'apoptose.

Aspects neurobiologiques et histologiques

Les mécanismes neurobiologiques aboutissant à la mort des cellules neurales font intervenir la production des radicaux libres, la libération des cytokines pro-inflammatoires et l'excès de glutamate extracellulaire (principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central) (Dugan et Choï, 1994 ; Lipton et Rosenberg, 1994 ; Marret et coll., 1998b et c ; Cambonie et coll., 2000) (figure 6.2). Sous l'effet de l'accumulation de ce dernier, le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) lié à un canal calcique est anormalement stimulé et le calcium s'accumule dans le cytosol, déclenchant une cascade excitotoxique avec production d'oxyde nitrique, de radicaux libres, peroxydation des lipides membranaires, dysfonctionnement mitochondrial, stimulation des gènes de l'apoptose et fragmentation de l'ADN, aboutissant à la mort cellulaire (McDonald et Johnston, 1990).

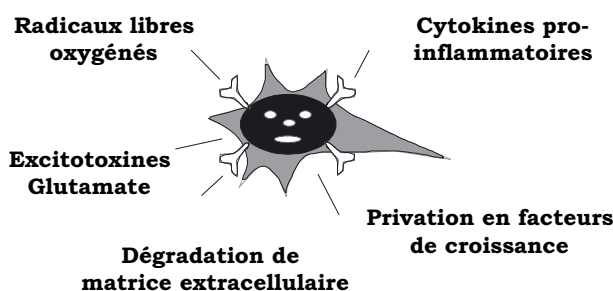


Figure 6.2 : Mécanismes biologiques impliqués dans les phénomènes de mort cellulaire neuronale et/ou gliale

106 Dans le cerveau immature, la transmission synaptique est assurée surtout par le récepteur NMDA ; elle est lente et faible du fait de la présence de la

sous-unité NR2B au sein de ce récepteur. Au cours de la maturation, la substitution de la sous-unité NR2B par la sous-unité NR2A et le remplacement de nombreux récepteurs NMDA par des récepteurs α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-propionate (AMPA) sur la membrane post-synaptique permettent d'assurer une transmission synaptique rapide. Des travaux récents suggèrent un rôle différent pour les récepteurs NMDA synaptiques et extra-synaptiques (Hardingham et coll., 2002). La stimulation des premiers aurait des effets anti-apoptotiques, à l'origine de signaux de croissance et de survie cellulaire (tels que le facteur de transcription CREB, protéine liant l'élément de réponse via l'AMPc et le BDNF, facteur neurotrophique dérivé du cerveau) tandis que la stimulation des derniers serait responsable d'une perte du potentiel de la membrane mitochondriale entraînant un déficit énergétique et la mort cellulaire (Sala et coll., 2000). Un blocage des récepteurs NMDA synaptiques par des antagonistes durant la période de développement des circuits ou une stimulation excitotoxique des récepteurs NMDA extra-synaptiques par des agonistes glutamatergiques sont à l'origine d'une mort neuronale apoptotique (Ikonomidou et coll., 1989 ; Haberny et coll., 2002). Chez le très grand prématuré ou le fœtus de même terme, de très nombreux sites de reconnaissance du glutamate sont observés dans les noyaux gris centraux, et les neurones étoilés du striatum sont très riches en synapses glutamatergiques. Ces données expliquent au moins partiellement la très grande vulnérabilité à l'hypoxie-ischémie de ces structures et les fréquents troubles du comportement observés ultérieurement chez ces enfants (Perlman, 2001). Ces données permettraient aussi d'expliquer la relative protection des neurones corticaux du grand prématuré (dotés de sites de reconnaissance au glutamate immatures par comparaison au nouveau-né à terme) soumis à une hypoxie-ischémie.

Les effets délétères de ces neurotoxines sont renforcés par des carences associées en facteurs neurotrophiques protecteurs, en vitamines, en acides gras polyinsaturés ou en hormones.

En fonction du stade ontogénique cérébral et de la maturation fonctionnelle des divers types de cellules neurales, ces toxines biologiques auront différents points d'impacts cellulaires.

Chez le prématuré ou chez l'animal immature avec un stade de développement correspondant au cerveau du prématuré, on observera au sein de la substance blanche une activation microgliale, une mort des cellules progénitrices d'oligodendrocytes et des neurones de la sous-plaque, des lésions des axones, une réaction astrocytaire (gliose), des troubles de la migration des cellules astrocytaires destinées au cortex, puis une mort secondaire de certains neurones corticaux (Tahraoui et coll., 2001 ; Back et coll., 2002 ; Haynes et coll., 2003 ; McQuillen et coll., 2003).

Chez le nouveau-né à terme, seront surtout observés des phénomènes de mort neuronale dans la substance grise. Chez celui-ci, les crises épileptiques, et surtout « l'état de mal », sont responsables d'une chute de la concentration

en ATP et d'une libération excessive d'acides aminés excitateurs, qui peuvent avoir des effets délétères sur les processus du développement cérébral (Desfrères, 2003).

L'ensemble des observations et des études neurobiologiques a ainsi permis de distinguer plusieurs phases dans la genèse des lésions cérébrales à l'origine d'une encéphalopathie néonatale anoxique chez le nouveau-né à terme (Glückman et Williams, 1992) :

- un état pré-asphyxique tels une insuffisance de croissance intra-utérine, un état métabolique maternel anormal, une fétopathie virale, une post-maturité... ;
- une phase d'anoxie avec diminution des apports énergétiques, entrée d'eau et de sodium, accumulation de calcium et de neurotransmetteurs, responsable d'une mort neuronale précoce ;
- une phase de dépression neuronale avec un niveau énergétique normal mais une activité neuronale déprimée associée à la libération de radicaux libres et d'oxyde nitrique secondaire à un stress oxydatif déclenché par des phénomènes de reperfusion ;
- une phase de mort cellulaire retardée secondaire au dysfonctionnement des microvaisseaux lié à l'accumulation de polynucléaires et à l'adhésion des plaquettes qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires et des radicaux libres, à l'activation de la microglie et à une excitotoxicité neuronale par accumulation de calcium dans le cytosol des neurones.

Ces différentes phases de la constitution des lésions cérébrales laissent penser qu'il existe une fenêtre de 1 à 2 heures (voire 6 heures pour certains auteurs) pendant laquelle une action thérapeutique serait possible pour prévenir une partie des lésions cellulaires (Vannucci et Perlman, 1997).

En conclusion, la synthèse des études animales et humaines a permis de mieux appréhender les mécanismes à l'origine des lésions cérébrales et des handicaps neuropsychiques secondaires. Des progrès importants sont encore à faire pour connaître les causes déclenchantes et la séquence exacte des mécanismes responsables des lésions anatomiques et neurochimiques aboutissant aux troubles du développement. Cela justifie de promouvoir de vastes programmes de recherche concertés dans ce domaine.

BIBLIOGRAPHIE

ALEXANDER JM, GILSTARP LC, COX SM, MC INTIRE DM, LEVENO KJ. Clinical chorioamnionitis increased neonatal morbidity in very low birthweight infants. *Obstet Gynecol* 1998, **91** : 725-729

AMIEL-TISON C. L'infirmité motrice d'origine cérébrale. Masson, Paris 1997

AMIEL-TISON C, ELLISON P. Birth asphyxia in the full term newborn. *Dev Med Child Neurol* 1986, **28** : 671-682

BACK SA, LUO NL, BORENSTEIN NS, VOLPE JJ, KINNEY HC. Arrested oligodendrocyte lineage progression during human cerebral white matter development dissociation between the timing of progenitor differentiation and myelinogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002, **61** : 197-211

BADAWI N, KURINCZUK JJ, KEOGH JM, ALESSANDRI LM, O'SULLIVAN F et coll. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy : the Western australian case-control study. *BMJ* 1998a, **317** : 1549-1553

BADAWI N, KURINCZUK JJ, KEOGH JM, ALESSANDRI LM, O'SULLIVAN F et coll. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy : the Western australian case-control study. *BMJ* 1998b, **317** : 1554-1558

BARAM TZ. Long-term neuroplasticity and functional consequences of single versus recurrent early-life seizures. *Ann Neurol* 2003, **54** : 701-705

BUONOCORE G, PERRONE S, LONGINI M, PAFFETTI P, VEZZOSI P et coll. Non protein bound iron as early predictive marker of neonatal brain damage. *Brain* 2003, **126** : 1224-1230

CAMBONIE G, LAPLANCHE L, KAMENKA JM, BARBANEL G. N-methyl-D-aspartate but not glutamate induces the release of hydroxyl radicals in the neonatal rat : modulation by group I metabotropic glutamate receptors. *J Neurosci Res* 2000, **62** : 84-90

CANS C, JOUK PS, RACINET C. Fréquence des divers types de handicaps et de leurs causes. In : Neurologie périnatale. Progrès en pédiatrie. MARRET S, ZUPAN V eds, Doin, Rueil-Malmaison 2003 : 46-55

CLARK SL, HANKINS GD. Temporal and demographic trends in cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003, **188** : 628-633

COUNSELL SJ, RUTHERFORD MA, COWAN FM, EDWARDS AD. Magnetic resonance imaging of preterm brain injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003, **88** : F269-F274

COWAN F, RUTHERFORD M, GROENEEDAAL F, EKEN P, MERCURI E et coll. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 2003, **361** : 736-742

DESFÈRES L. Faut-il traiter les crises du nouveau-né ? In : Neurologie périnatale. Progrès en pédiatrie. MARRET S, ZUPAN V eds, Doin, Rueil-Malmaison 2003

DUGAN LL, CHOÏ DW. Excitotoxicity, free radicals, and cell membrane changes. *Ann Neurol* 1994, **35** : S17-S21

EDWARDS AD, NELSON KB. Neonatal encephalopathies. Time to reconsider the cause of encephalopathies. *BMJ* 1998, **317** : 1537-1538

ERGENEKON E, GÜCÜYENER K, ERBAS D, ARAL S, KOC E, ATALAY Y. Cerebral fluid and serum vascular endothelial growth factor and nitric oxide levels in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev* 2004, **26** : 283-286

EZGU FS, ATALAY Y, GUCUYENER K, TUNC S, KOC E et coll. Neuron-specific enolase levels and neuroimaging in asphyxiated term newborns. *J Child Neurol* 2002, **17** : 824-829

FOSTER-BARBER A, DICKENS B, FERRIEO DM. Human perinatal asphyxia : correlation of neonatal cytokines with MRI and outcome. *Dev Neurosci* 2001, **23** : 213-218

GAZZOLO D, MARINONI E, DI IORIO R, BRUSCHETTINI M, KORNACKA M et coll. Urinary S100B protein measurements : a tool for the early identification of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated full-term infants. *Crit Care Med* 2004, **32** : 131-136

GLÜCKMAN P, WILLIAMS CE. When and why do brain cells die ? *Dev Med Child Neurol* 1992, **34** : 1010-1014

GRENIER A, HERNANDORENA X, SAINZ M, CONTRAIRES B, CARRE M, BOUCHET E. Complementary neuromotor examination of infants at risk for sequelae. Why ? How ? *Arch Pediatr* 1995, **2** : 1007-1012

GRETHER JK, NELSON KB, WALSH E, WILLOUGHBY RE, REDLINE RW. Intrauterine exposure to infection and risk of cerebral palsy in very preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003, **157** : 26-32

GUZZETTA F, DEODATO F, RANDO T. Brain ischemic lesions of the newborn. *Childs Nerv Syst* 2000, **16** : 633-637

HABERNY KA, PAULE MG, SCALLET AC, SISTARE FD, LESTER DS et coll. Ontogeny of the N-methyl-D-aspartate receptor system and susceptibility to neurotoxicity. *Toxicol Sci* 2002, **68** : 9-17

HAGBERG H, THORNBERG E, BLENNOW M, KJELLMER I, LAGERCRANTZ H et coll. Excitatory amino acids in the cerebrospinal fluid of asphyxiated infants : relationship to hypoxic-ischemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 1993, **82** : 925-929

HAGBERG B, HAGBERG G, OLOW I, VONWENDT L. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VII. Prevalence and origin in the birth year period 1987-90. *Acta Paediatr* 1996, **85** : 954-960

HANKINS GD, SPEER M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2003, **102** : 628-636

HANRAHAN JD, COX IJ, AZZOPARDI D, COWAN FM, SARGENTONI J et coll. Relation between proton magnetic resonance spectroscopy within 18 hours of birth asphyxia and neurodevelopment at 1 year of age. *Dev Med Child Neurol* 1999, **41** : 76-82

HARDINGHAM GE, FUKUNAGA Y, BADING H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nat Neurosci* 2002, **5** : 405-414

HAYNES RL, FOLKERTH RD, KEEFE RJ, SUNG I, SWZEDA LI et coll. Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes in periventricular leukomalacia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003, **12** : 951-956

HELLSTRÖM-WESTAS L, ROSEN I, SVENNINGSSEN NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child* 1995, **72** : F34-F38

HENNEBERT O, MARRET S, CARMELIET P, GRESSENS P, LAQUERRIERE A, LEROUX P. Role of tissue-derived plasminogen activator (t-PA) in an excitotoxic mouse model of neonatal white matter lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004, **63** : 53-63

IKONOMIDOU C, MOSINGER JL, SALLES KS, LABRUYERE J, OLNEY JW. Sensitivity of the developing rat brain to hypobaric/ischemic damage parallels sensitivity to N-methyl-aspartate neurotoxicity. *J Neurosci* 1989, **9** : 2809-2818

- INDER TE, MOCATTA T, DARLOW B, SPENCER C, SENTHILMOHAN R et coll. Markers of oxidative injury in the cerebrospinal fluid of a premature with meningitis and periventricular leukomalacia. *J Pediatr* 2002, **140** : 617-621
- INDER TE, ANDERSON NJ, SPENCER C, WELLS S, VOLPE JJ. White matter injury in the premature infant : a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003, **24** : 805-809
- JARVIS S, GLINIANAIA SV, TORRIOLI MG, PLATT MJ, MICELI M et coll. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births : European collaborative study. *Lancet* 2003, **362** : 1106-1111
- KUBAN KCK, LEVITON A. Cerebral palsy. *N Engl J Med* 1994, **330** : 188-195
- KUBAN K, SANOCKA U, LEVITON A, ALLRED EN, PAGANO M et coll. White matter disorders of prematurity : Association with intraventricular hemorrhage and ventriculomegaly. *J Pediatr* 1999, **134** : 539-536
- LARROQUE B, BERTRAIS S, CZERNICHOW P, LEGER J. School difficulties in 20-year-old who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics* 2001, **108** : 111-115
- LARROQUE B, MARRET S, ANCEL PY, ARNAUD C, MARPEAU L et coll. EPIPAGE Study group. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants : the EPIPAGE study. *J Pediatr* 2003, **143** : 477-483
- LE MÉTAYER M. Contribution to the investigation of neuro-motor patterns in the newborn and the infant : benefit for early therapeutic education. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1981, **29** : 587-600
- LIPTON SA, ROSENBERG PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994, **330** : 613-622
- MARRET S. Les leucomalacies périventriculaires. *Rev Med Brux* 2003, **34** : 330-333
- MARRET S, GRESSENS P, GADISSEUX JF, EVRARD P. Prevention by magnesium of excitotoxic neuronal death in developing brain. An animal model for the clinical intervention studies. *Dev Med Child Neurol* 1995a, **37** : 473-484 [Commentaires *Arch Dis Child* 1996, **74** : 114]
- MARRET S, MUKENDI R, GADISSEUX JF, GRESSENS P, EVRARD P. Effect of ibotenate on brain development : an excitotoxic mouse model of microgyria and posthypoxic-like lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995b, **54** : 358-370
- MARRET S, PARAIN D, BLANC T, DEVAUX AM, ENSEL P et coll. Prognostic value of electroencephalogram in the premature newborn. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997, **102** : 178-185
- MARRET S, EURIN D, VANHULLE C, BROSSARD V, MARPEAU L, FESSARD C. Treatment and decision tree in ante- and perinatal neurologic pathology. *Arch Pediatr* 1998a, **2** : 174s-179s
- MARRET S, ZUPAN V, GRESSENS P, LAGERCRANTZ H, EVRARD P. Les leucomalacies périventriculaires. II- Diagnostic, séquelles et neuroprotection. *Arch Pediatr* 1998b, **5** : 538-545

- MARRET S, ZUPAN V, GRESSENS P, LAGERCRANTZ H, EVRARD P. Les leucomalacies périventriculaires. I- Aspects histologiques et étiopathogéniques. *Arch Pediatr* 1998c, **5** : 525-537
- MARRET S, MARPEAU L. Grande prématurité, risque de handicaps neuro-psychiques et neuroprotection. *J Gynecol Obstet Biol Reproduction* 2000, **29** : 373-384
- MARRET S, LARDENNOIS C, MERCIER A, RADI S, MICHEL C et coll. Fetal and neonatal cerebral infarcts. *Biol Neonate* 2001, **79** : 236-240
- MCCARTON CM, WALLACE IF, DIVON M, VAUGHAN HG. Cognitive and neurologic development of the premature small for gestational age through age 6 : comparison by birth weight and gestational age. *Pediatrics* 1996, **98** : 1167-1178
- MCDONALD JW, JOHNSTON MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory aminoacids during central nervous system development. *Brain Res Review* 1990, **15** : 41-70
- MCQUILLEN PS, SHELDON RA, SHATZ CJ, FERRIERO DM. Selective vulnerability of subplate neurons after neonatal hypoxia-ischemia. *J Neurosci* 2003, **23** : 3308-3315
- MERCIER A, EURIN D, MERCIER PY, VERSPYCK E, MARPEAU L, MARRET S. Isolated mild fetal cerebral ventriculomegaly : a retrospective analysis of 26 cases. *Prenat Diagn* 2001, **21** : 589-595
- MERCURI E, COWAN F. Cerebral infarction in the newborn infant : review of the literature and personal experience. *Eur J Pediatr Neurol* 1999, **57** : 1427-1430
- MOSTER D, LIE RT, IRGENS LM, BJERKEDAL T, MARKESTADT T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy : a population-based study in term infants. *J Pediatr* 2001, **138** : 798-803
- MOSTER D, LIE RT, MARKESTADT T. Joint association of Apgar scores and early neonatal symptoms with minor disabilities at school age. *Arch Dis Child* 2002, **86** : F16-F21
- NELSON KB, ELLENBERG JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics* 1981, **68** : 36-44
- NELSON KB, DAMBROSIA JM, GREATHER JK, PHILLIPS TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 1998, **44** : 665-675
- NELSON KB, GREATHER JK. Causes of cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr* 1999, **11** : 487-491
- PAZ I, GALE R, LAOR A, DANON YL, STEVENSON DK, SEIDMAN DS. The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol* 1995, **85** : 452-456
- PHAROAH PO, ADI Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet* 2000, **355** : 1597-1602
- PERLMAN JM. Neurobehavioral deficits in premature graduates of intensive care--potential medical and neonatal environmental factors. *Pediatrics* 2001, **108** : 1339-1348
- PRECHTL HFR, EINSPIELER C, CIONOI G, BOS AF, FERRARI F, SONTHEIMER D. An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. *Lancet* 1997, **349** : 1361-1363

- RENNIE JM, BOYLAN GB. Neonatal seizures and their treatment. *Curr Opin Neurol* 2003, **16** : 177-181
- ROLAND EH, POSKITT K, RODRIGUEZ E, LUPTON BA, HILL A. Perinatal hypoxic-ischemic thalamic injury : clinical features and neuroimaging. *Ann Neurol* 1998, **44** : 161-166
- RUTH VJ, RAIVIO OR. Perinatal brain damage : predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. *BMJ* 1988, **297** : 24-27
- RUTHERFORD MA, PENNOCK JM, COUNSELL SJ, MERCURI E, COWAN FM et coll. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1998, **102** : 323-328
- SALA C, RUDOLPH-CORREIA S, SHENG M. Developmentally regulated NMDA receptor-dependent dephosphorylation of cAMP response element-binding protein (CREB) in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2000, **20** : 3529-3536
- SALIBA E, MARRET S. Cerebral white matter damage in the preterm infant : pathophysiology and risk factors. *Semin Neonatol* 2001, **6** : 121-133
- SAMSON-DOLLFUS D. Électroencéphalographie de l'enfant. Masson, Paris 2003
- SCHER AI, PETERSON B, BLAIR E, ELLENBERG JH, GREYER JK et coll. The risk of mortality or cerebral palsy in twins : a collaborative population-based study. *Pediatr Res* 2002, **52** : 671-681
- TAHRAOUI SL, MARRET S, BODENANT C, LEROUX P, DOMMERGUES MA et coll. Central role of microglia in neonatal excitotoxic lesions of the murine periventricular white matter. *Brain Pathol* 2001, **11** : 56-71
- TEMPLE CM, DENNIS J, CARNEY R, SHARICH J. Neonatal seizures : long term outcome and cognitive development among normal survivors. *Dev Med Child Neurol* 1995, **37** : 109-118
- VANHULLE C, MARRET S, PARAIN D, SAMSON-DOLLFUS D, FESSARD C. Convulsions néonatales focalisées et infarctus artériel cérébral. *Arch Pediatr* 1998, **5** : 404-440
- VANNUCCI RC, PERLMAN JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1997, **100** : 1004-1014
- VOLPE JJ. Neurology of the newborn. Saunders, Philadelphia 1995 : 172-207
- WILLIAMS K, HENNESSY E, ALBERMAN E. Cerebral palsy : effects of twinning, birth-weight, and gestational age. *Arch Dis Child* 1996, **75** : F178-F182
- WU YW, COLFORD JM JR. Chorioamnionitis and risk of cerebral palsy. A meta-analysis. *JAMA* 2000, **284** : 1417-1424
- WU YW, ESCOBAR GJ, GREYER JK, CROEN LA, GREENE JD, NEWMAN TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003, **290** : 2677-2684
- YOON BH, JUN JK, PARKS KH, CHOI JH, KIM IO, ROMERO R. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin 6, interleukin 1b, and tumor necrosis factor a) and neonatal brain white matter lesions. *Am J Obstet Gynecol* 1997, **177** : 19-26