



HAL
open science

**L'infarctus cérébral artériel du nouveau-né à terme :
présentation clinique, facteurs de risques et
déterminants évolutifs à partir d'une cohorte
prospective multicentrique d'épidémiologie descriptive**

Cyrille Renaud

► **To cite this version:**

Cyrille Renaud. L'infarctus cérébral artériel du nouveau-né à terme : présentation clinique, facteurs de risques et déterminants évolutifs à partir d'une cohorte prospective multicentrique d'épidémiologie descriptive. Médecine humaine et pathologie. Université Jean Monnet - Saint-Etienne, 2011. Français. NNT : 2011STET006T . tel-00697759

HAL Id: tel-00697759

<https://theses.hal.science/tel-00697759>

Submitted on 16 May 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JEAN MONNET – SAINT ETIENNE

Thèse

Présentée

Pour l'obtention du Grade de Docteur en Sciences
Recherche clinique innovation technologique
Sciences, Ingénierie, Santé

par
Monsieur Cyrille RENAUD
Né le 13 mai 1976
à Royan (Charente Maritime)

Titre

**L'infarctus cérébral artériel du nouveau-né à terme :
Présentation clinique, facteurs de risques et
déterminants évolutifs à partir d'une cohorte
prospective multicentrique d'épidémiologie descriptive**

Directeur de Thèse
Professeur Patrick MISMETTI

Soutenue publiquement le 16 septembre 2011

Jury
Professeur Sylvie NGUYEN THE TICH (rapporteur)
Professeur Thierry DEBILLON (rapporteur)
Professeur Hugues PATURAL
Docteur Stéphane CHABRIER

L'INFARCTUS CEREBRAL ARTERIEL DU NOUVEAU-NE A TERME :

PRESENTATION CLINIQUE, FACTEURS DE RISQUES ET DETERMINANTS EVOLUTIFS A PARTIR D'UNE COHORTE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE D'EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

REMERCIEMENTS

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

1.1 LA PATHOLOGIE CEREBRO-VASCULAIRE

1.1.1 - CARTOGRAPHIE CEREBRALE ET SYMPTOMATOLOGIE DES AVC

1.1.2 - LA VASCULARISATION CEREBRALE

1.2 PATHOLOGIE CEREBRO-VASCULAIRE ET NOUVEAU-NE

1.2.1 - INTERROGATIONS SUR LES INFARCTUS CEREBRAUX ARTERIELS PERINATALS

1.2.1.1 Le mécanisme et les causes de l'occlusion artérielle restent au stade d'hypothèses

1.2.1.2 Le devenir des enfants n'est pas connu à long terme

1.2.1.2.1 L'évolution immédiate est favorable et l'accident ne récidive pas

1.2.1.2.2 A long terme, la majorité des enfants garde par contre des séquelles

1.3 PATHOLOGIE VASCULAIRE CEREBRALE ET PATHOLOGIE THROMBO-EMBOLIQUE

1.3.1 - GENERALITES SUR LES PRINCIPAUX FACTEURS THROMBOPHILES

1.3.2 - LES FACTEURS THROMBOPHILES PLUS PARTICULIEREMENT ETUDIES DANS CETTE THESE

1.3.2.1 Les mutations G20210A du facteur II et G1691A du facteur V

1.3.2.2 La lipoprotéine (a)

1.3.2.2.1 Les lipoprotéines circulantes

1.3.2.2.2 Structure et fonction de la Lp(a)

1.3.2.2.3 La Lp(a) facteur de risque de pathologie vasculaire

1.3.2.2.4 Mécanisme d'action de la Lp(a)

CHAPITRE 2 : PATIENTS ET METHODES – ou la construction de la cohorte et l'évolution du projet

2.1 MISE EN PLACE : NOV. 2003 – OCT. 2006

2.1.1 - RATIONNEL ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

2.1.2 - LES CRITERES D'INCLUSION

2.1.3 - LES CRITERES DE NON INCLUSION ETAIENT AUX NOMBRES DE CINQ

2.1.4 - LES INVESTIGATIONS INITIALES

2.1.4.1 les données anamnestiques et cliniques

2.1.4.2 Imagerie encéphalique et cardiovasculaire

2.1.4.3 Prélèvements biologiques : recherche d'une thrombophilie (voir annexes 1 et 2)

2.2 LE SUIVI DES ENFANTS

2.2.1 - LE PROTOCOLE INITIAL : LES VISITES A 1 ET 2 ANS

2.2.1.1 Définition de l'évolution motrice favorable vs évolution défavorable

2.2.2 - L'ADDENDUM A 3,5 ANS : EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE, DE L'AUTONOMIE ET DU FONCTIONNEMENT MOTEUR GLOBAL

2.2.2.1 La qualité de vie

2.2.2.2 L'autonomie

2.2.2.3 Le fonctionnement moteur global.

2.2.3 - LES EVALUATIONS A 7 ANS

2.2.3.1 le devenir cognitif et scolaire

2.2.3.2 Etude en IRM de la connectivité cérébrale anatomique et fonctionnelle.

CHAPITRE 3 : RESULTATS

3.1 ARTICLE PRINCEPS : Les caracteristiques obstetricales et neonatales et l'influence du sexe et du poids de naissance sur celles-ci (en annexe)

3.1.1 - LA PRESENTATION CLINIQUE

3.1.2 - LES FACTEURS DE RISQUE

3.1.3 - LE MECANISME DE L'ACCIDENT

3.1.4 - DISTINCTION DE DEUX POPULATIONS DE NOUVEAU-NES EN FONCTION DU POIDS DE NAISSANCE

3.2 LES FACTEURS BIOLOGIQUES

3.2.1 - LA LIPOPROTEINE (A) (ARTICLE N°2 EN ANNEXE)

3.2.2 - LES MUTATIONS DU FACTEUR II ET V (ARTICLE N°3 EN ANNEXE)

3.3 L'EVOLUTION DES ENFANTS

3.3.1 LE PRONOSTIC MOTEUR A 2 ANS ET LES DETERMINANTS PRECOCES DE CETTE EVOLUTION (ARTICLE N°4 EN ANNEXE)

3.3.1.1 Données brutes d'imagerie et d'évolution motrice

3.3.1.2 Corrélation entre les signes d'imagerie précoces et l'évolution motrice

3.3.1.3 Les différents types d'atteinte du faisceau cortico-spinal

CHAPITRE 4 : DISCUSSION

4.1 LA COHORTE AVCNN ET SA PLACE DANS LA LITTERATURE INTERNATIONALE

4.1.1 - LA COHORTE AVCNN EST LARGE, PROSPECTIVE ET HOMOGENE

4.1.2 - ELLE EST EGALEMENT REPRESENTATIVE DE LA PATHOLOGIE

4.1.3 - L'APPARIEMENT DES TEMOINS

4.1.4 - AU TOTAL

4.2 IMPLICATION ET COHERENCE DES DIFFERENTS ARTICLES AUX OBJECTIFS

4.2.1 - OBJECTIF PRINCIPAL (ARTICLE PRINCEPS, N°2 ET N°3) : MISE EN EVIDENCE D'UN PROFIL CLINIQUE ET DE FACTEURS DE RISQUE CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE L'INFARCTUS CEREBRAL ARTERIEL NEONATAL

4.2.1.1 Facteurs de risque cliniques

4.2.1.2 Facteurs de risque biologiques

4.2.2 - OBJECTIF SECONDAIRE N°1 (ARTICLES PRINCEPS ET N°2) : DETERMINER LE MECANISME DE L'ACCIDENT

4.2.3 - OBJECTIF SECONDAIRE N°2 (ARTICLE N°4) : SUIVRE L'EVOLUTION MOTRICE, COGNITIVE ET EPILEPTIQUE JUSQU'EN PERIODE PRE-SCOLAIRE

4.3 LA SUITE

4.3.1 - LA QUALITE DE VIE

4.3.2 - LE DEVELOPPEMENT COGNITIF

4.4 - LA COHORTE AVCNN : une aventure scientifique et humaine

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

Annexe 1 : Résumé des prélèvements sanguins chez la mère et l'enfant

Annexe 2 : Modalités de prélèvement des examens d'hémostase

Annexe 3 : Evolution d'inclusion dans le protocole AVCnn entre nov 2003 et oct 2006

Annexe 4 : Exemples de lettre d'information annuelle adressée aux familles

Annexe 5 : Test de DENVER

Annexe 6 : Certains repères chronologiques sont importants à retenir

Annexe 7 : Evaluation de la qualité de vie du très jeune enfant (test QUALIN)

Annexe 8 : Mesure de l'indépendance fonctionnelle pour enfants (m.i.f. mômes)

Annexe 9 : EMFG

Article princeps

Article n° 2

Article n°3

Article n°4

Remerciements

Rapporteurs de thèse

A Madame le Professeur **Sylvie Nguyen The Tich**,
Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.
Recevez ici le témoignage de ma gratitude et de mon admiration.

A Monsieur le Professeur **Thierry Debillon**,
Nous vous sommes reconnaissant d'avoir accepté de juger notre travail
Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

Directeur de thèse

A Monsieur le Professeur **Patrick Mismetti**,
Nous vous remercions de nous avoir accueillis dans votre laboratoire et
permis de mener à bien ce travail.
Recevez ici le témoignage de ma gratitude.

Membres du jury

A Monsieur le Professeur **Hugues Patural**,
Nous vous remercions pour votre aide et votre soutien dans les moments de
doute.
Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur **Stéphane Chabrier**,
Sans qui ce travail n'aurait débuté et ne serait arrivé à son terme. Je suis
toujours aussi impressionné par ta maîtrise et ton savoir. Je te remercie
pour le soutien sans faille depuis octobre 2003.
Je n'oublierai pas les séances de travail à St Genest Malifaux hiver comme
été. Le portage du pain (comme les porteurs d'eau du tour de France), mais
également les séances extra-professionnelles qui resteront imprégnés dans
mon cortex et tes mollets.
Merci Stéphane pour ton amitié.

Chapitre 1 : INTRODUCTION

1.1 La pathologie cérébro-vasculaire

D'après l'organisation mondiale de la santé, la pathologie cérébro-vasculaire désigne l'ensemble des affections dans lesquelles une région du cerveau subit de façon transitoire ou permanente une baisse de la pression de perfusion artérielle cérébrale (ischémie) ou un saignement secondaire à l'irruption de sang circulant en dehors du vaisseau (hémorragie). Il est à noter que dans ce domaine le terme *cérébral* désigne par convention l'ensemble de l'*encéphale*, partie du système nerveux contenu dans la boîte crânienne et qui comprend le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral.

Cet organe assure le contrôle de l'ensemble de l'organisme. La proportion du poids du cerveau sur l'ensemble du corps est d'environ 2 %. Cependant il consomme à peu près 20 % de l'oxygène (et donc du débit sanguin) utilisé par l'organisme. Ce qui montre l'intensité de son activité et par conséquent sa très grande sensibilité aux pathologies vasculaires. De fait et même si des conséquences cérébrales chroniques existent, l'archétype de la pathologie cérébro-vasculaire est représenté par l'épisode aigu, désigné sous le terme général d'accidents vasculaires cérébraux (ou AVC). Ces AVC sont divisés en deux grandes catégories :

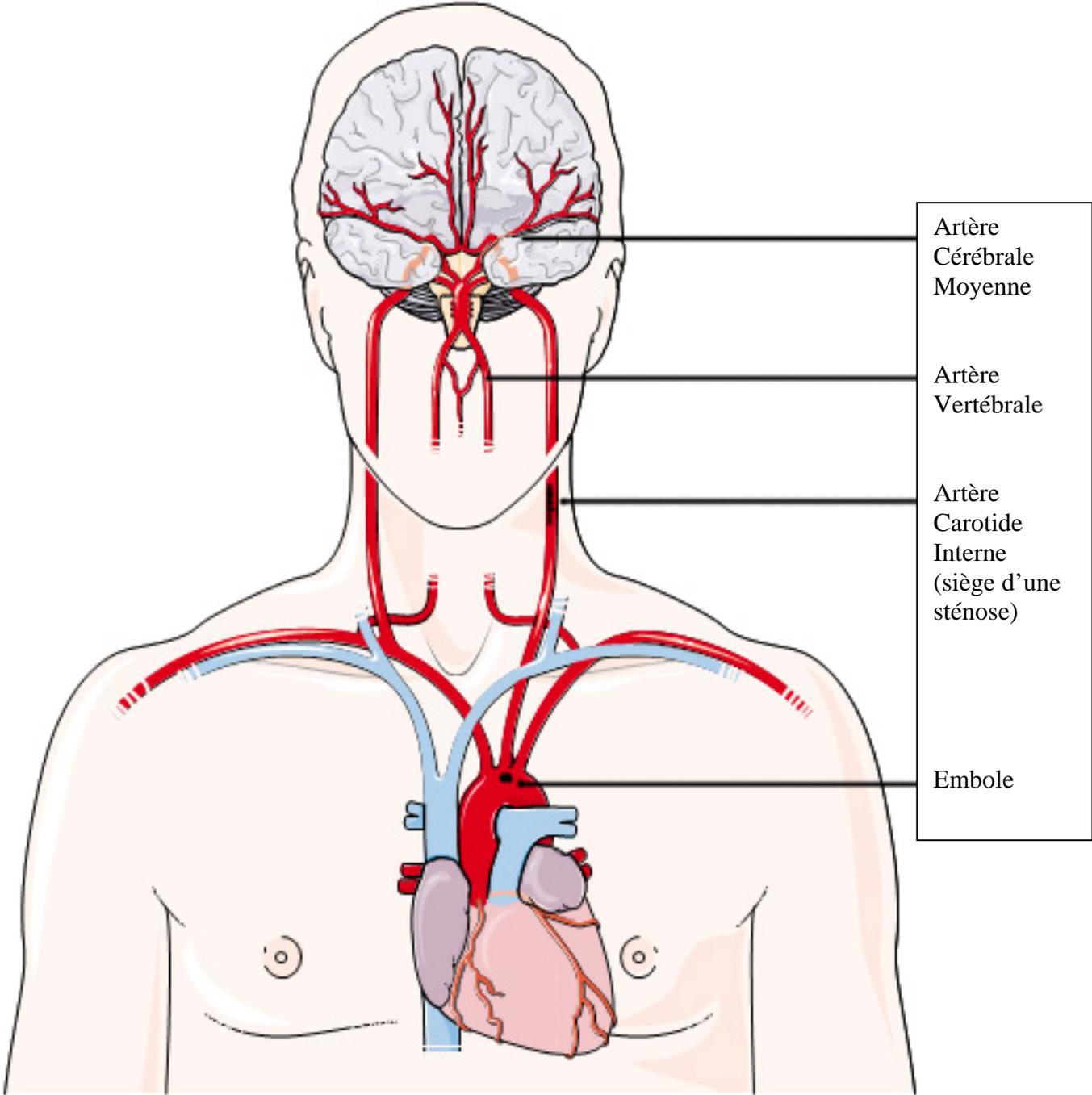
- les accidents hémorragiques (ou hémorragies cérébrales), excluant par définition les causes traumatiques, les hémorragies intra/périvertriculaires périnatales, les hématomes péri-cérébraux et les transformations hémorragiques des infarctus.

- les accidents ischémiques (ou infarctus cérébraux), dus à la diminution focale de la perfusion parenchymateuse, dépendant de phénomènes vasculaires occlusifs et/ou hémodynamiques d'origine artérielle ou veineuse.

Au cours des infarctus artériels *emboliques*, l'occlusion résulte de la migration d'un caillot (alors appelé *embole*) initialement formé dans le cœur ou le système veineux périphérique (voir figure 1.1). Les infarctus *artériopathiques* font suite à un rétrécissement du calibre des artères à destinée cérébrale (voir figure 1.1) qui entraîne une diminution du flux sanguin en aval de la lésion. Le site artériopathique peut aussi favoriser la formation locale d'un caillot, aggravant la sténose et pouvant se compliquer d'embolies.

L'occlusion *veineuse* dépend de l'intrication de facteurs locaux (souvent une infection de voisinage) et généraux (déshydratation, hypercoagulabilité, inflammation). Du fait de l'existence d'un réseau de suppléance veineuse, elle ne s'accompagne pas nécessairement d'une ischémie.

Figure 1.1 : système cardio-vasculaire et des artères à destinée cérébrale

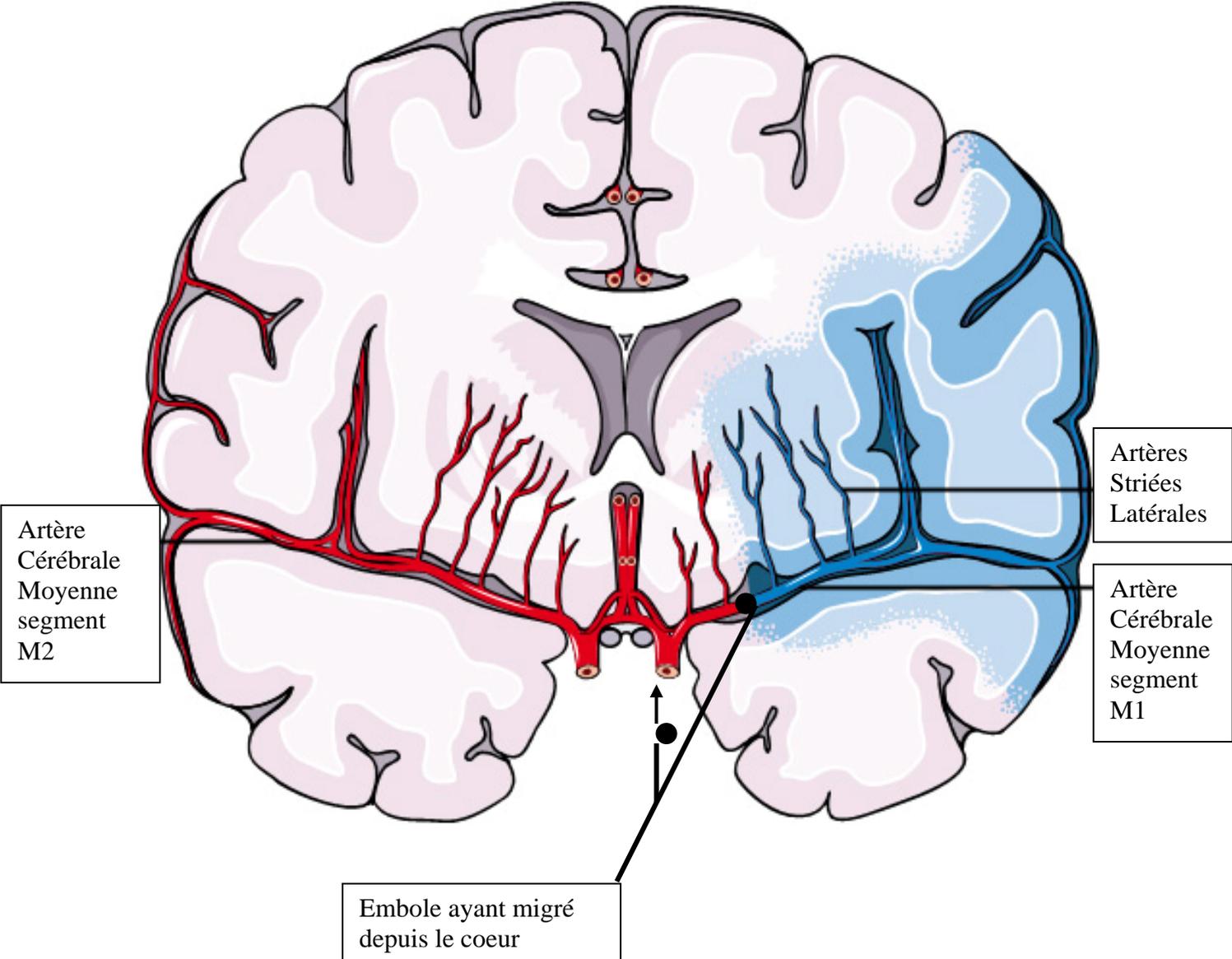


Les AVC sont une pathologie fréquente avec une incidence, ou nombre de nouveaux cas par an de l'ordre de 130 000 nouveaux patients (**INSERM 2009 ISRN SANDHOS/RE-09-2-FR**). Elle est plus importante chez les hommes et augmente avec l'âge (75% des patients ont plus de 65 ans). Pour la prévalence, ou nombre de cas par unité de population, elle varie de 4 à 8 pour 1000 habitants dans les pays occidentaux soit environ 400°000 pour la France (**Béjot et al. 2009**). Cette prévalence permet d'estimer le coût socio-économique des AVC à une dépense annuelle d'environ 8,3 milliards d'euros (5,9 milliards pour le secteur de soins et 2,4 milliards d'euros pour le secteur médico-social) (**Prévention et prise en charge de l'AVC ; Comité de pilotage INSERM 2009**).

Il existe deux grands types de facteurs de risque des AVC. Les premiers (dits constitutionnels) sont des caractéristiques propres à l'individu tel que l'âge, le sexe ou certains paramètres biologiques qui ne peuvent être modifiés [taux de lipoprotéine (a)]. En revanche, certains facteurs en lien avec le style de vie (sédentarité, alimentation, tabac, alcool, médicaments ...) ou physiologiques (pression artérielle, taux de cholestérol, diabète...) peuvent être surveillés, contrôlés et parfois traités. Ce sont des facteurs de risque dit évitables.

Nous nous intéressons dans cette thèse à un type particulier d'AVC : l'infarctus cérébral artériel (voir figure 1.2). Les perturbations physiopathologiques du métabolisme cérébral secondaire à la baisse ou à l'arrêt de la perfusion cérébrale peuvent être de courte durée et réversibles comme dans l'accident ischémique cérébral focal transitoire (AIT) où peuvent conduire à des complications plus importantes de type infarctus (c'est-à-dire une mort des neurones locaux) si le trouble circulatoire persiste. Le profil clinique évolutif de l'infarctus cérébral artériel varie donc énormément, allant de l'événement bref (AIT) au déficit permanent et grave entraînant une aphasie, une hémiplégie voire le décès du patient.

Figure 1.2 : AVC ischémique (ou infarctus cérébral) artériel du territoire cérébral moyen gauche représenté ici en bleu.



Le profil typique d'un AIT ou d'un infarctus dans le système carotidien est la survenue brutale d'un ou de plusieurs des signes neurologiques suivants :

- déficit moteur (faiblesse, paralysie d'un hémicorps) controlatéral à l'accident.
 - déficit sensitif (engourdissement, perte de sensibilité touchant l'un ou les deux membres voire la face d'un même côté) également controlatéral.
 - aphasie (perturbation de la parole) en cas d'atteinte de l'hémisphère majeur
 - perte de la vision d'un œil ou d'une partie d'un œil (par atteinte directe de la vascularisation oculaire) ou d'une partie du champ visuel des deux yeux (hémianopsie homonyme controlatérale par atteinte des zones cérébrales visuelles).
- La résolution ou disparition de chaque épisode est en général rapide en cas d'AIT mais avec le risque de récurrence, éventuellement sous forme d'accident permanent (infarctus) laissant alors comme séquelles un handicap plus ou moins sévère.

1.1.1 - Topographie cérébrale et symptomatologie des AVC

Il n'est pas dans l'objet de cette thèse de décrire toutes les formes cliniques d'infarctus cérébraux qui sont très nombreuses. Le lecteur intéressé pourra néanmoins se reporter aux nombreux livres spécialisés dans le domaine et notamment à l'ouvrage francophone de référence en la matière *Accidents vasculaires cérébraux (Doin éditeur 2009)* à partir duquel sont tirées les principales généralités sur la pathologie vasculaire cérébrale.

Il faut néanmoins comprendre que schématiquement, la symptomatologie de l'AVC représente en négatif la fonction de la zone cérébrale qu'il intéresse (par exemple déficit moteur en cas d'atteinte de la zone corticale ou des faisceaux moteurs, déficit sensitif en cas d'atteinte de la zone corticale ou des faisceaux sensitifs...).

Chaque zone cérébrale est en effet naturellement spécialisée dans une fonction précise. C'est notamment le cas des différentes aires corticales désignées chacune par un numéro (dites alors aires de Brodmann : voir figure 1.4b). Il en sera fait ici un bref aperçu afin de comprendre l'implication de ceux-ci lors d'une lésion causée par un infarctus cérébral artériel chez un nouveau-né.

Le cerveau est divisé en deux hémisphères symétriques et est composé d'un grand nombre de scissures et sillons qui répartissent chaque hémisphère en plusieurs lobes :

Le lobe frontal est délimité dans sa partie postérieure par la scissure de Rolando et dans sa partie inférieure par la scissure de Sylvius (voir figure 1.4a). Il représente chez l'homme le tiers avant de l'hémisphère cérébral. Le cortex moteur primaire occupe la circonvolution frontale ascendante, ou aire 4 de Brodmann. Celle-ci contient les cellules pyramidales géantes de Betz qui sont les corps cellulaires des neurones dont les axones vont former la voie pyramidale ou cortico-spinale, qui après avoir changé de côté puis relayé avec un deuxième neurone moteur au niveau de la moelle épinière, relie directement l'aire 4 avec les muscles squelettiques correspondant à l'action voulue. Chaque zone du cortex moteur de la frontale ascendante permet ainsi de faire bouger une partie du corps. C'est ce que l'on appelle la somatotopie : la partie interne et supérieure de la frontale ascendante exerce un contrôle sur les mouvements des membres inférieurs, la partie moyenne sur les membres supérieurs et la partie inférieure sur les mouvements du visage, de la langue et du larynx (voir figure 1.3). Le cortex moteur de l'hémisphère droit gère les mouvements de la moitié gauche du corps et inversement.

Le cortex moteur correspondant à l'aire 6 (aire prémotrice) de Brodmann commande les actes complexes et ordonnés. Cependant en cas de lésions de cette zone la mobilité volontaire est conservée. Les centres moteurs du langage se trouvent au niveau de l'aire 44 de Brodmann (dite de Broca) de l'hémisphère dominant c'est-à-dire le gauche chez le droitier. Ce centre contrôle la transmission des idées et le langage écrit et parlé. Une atteinte du cerveau à ce niveau entraîne une aphasie motrice (altération du langage faisant suite à une lésion cérébrale) motrice.

Figure 1.3 : Somatotopie des cortex moteur (circonvolution frontale ascendante en rouge) et sensitif (circonvolution pariétale ascendante en bleu).

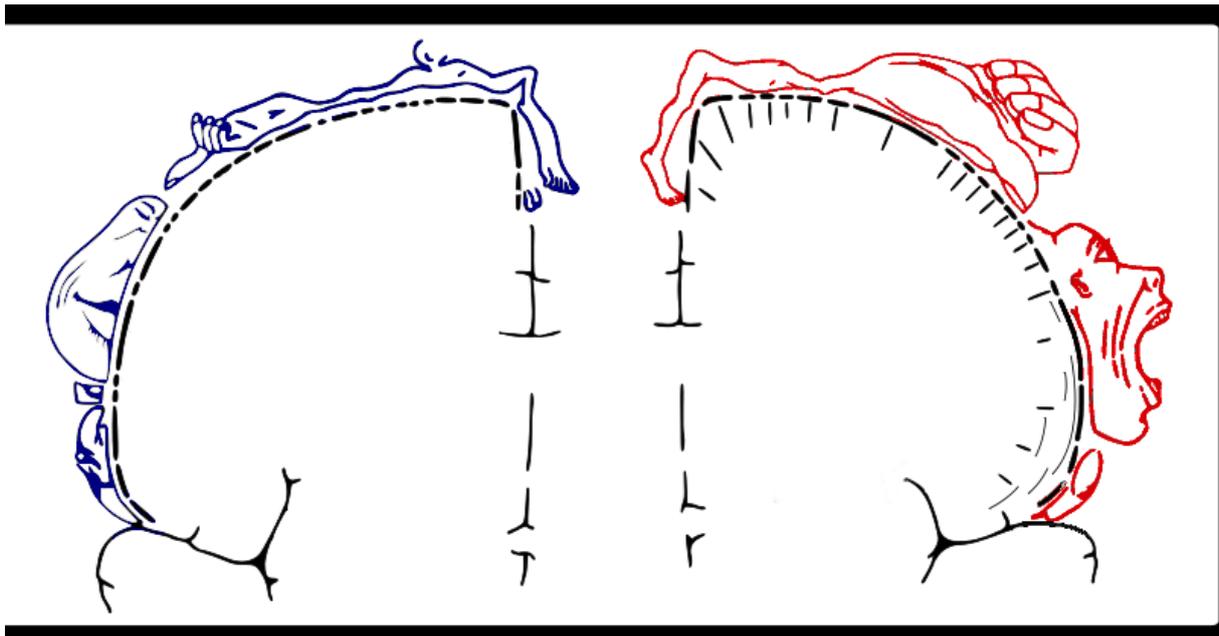
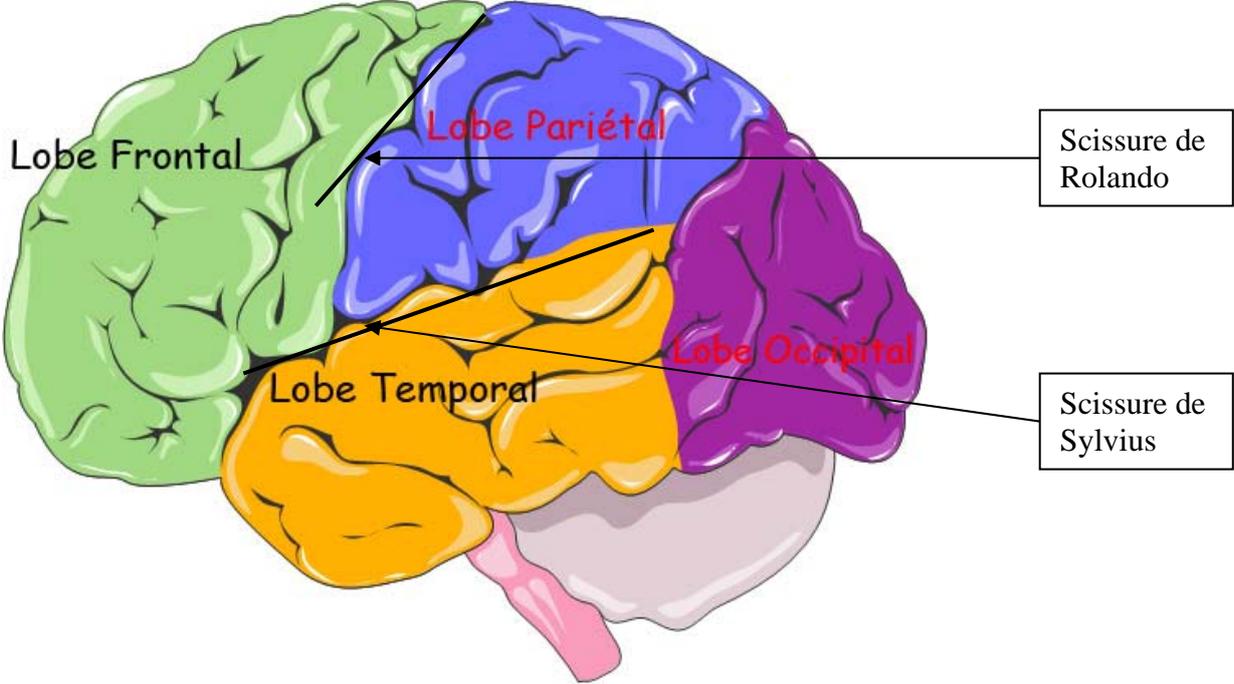
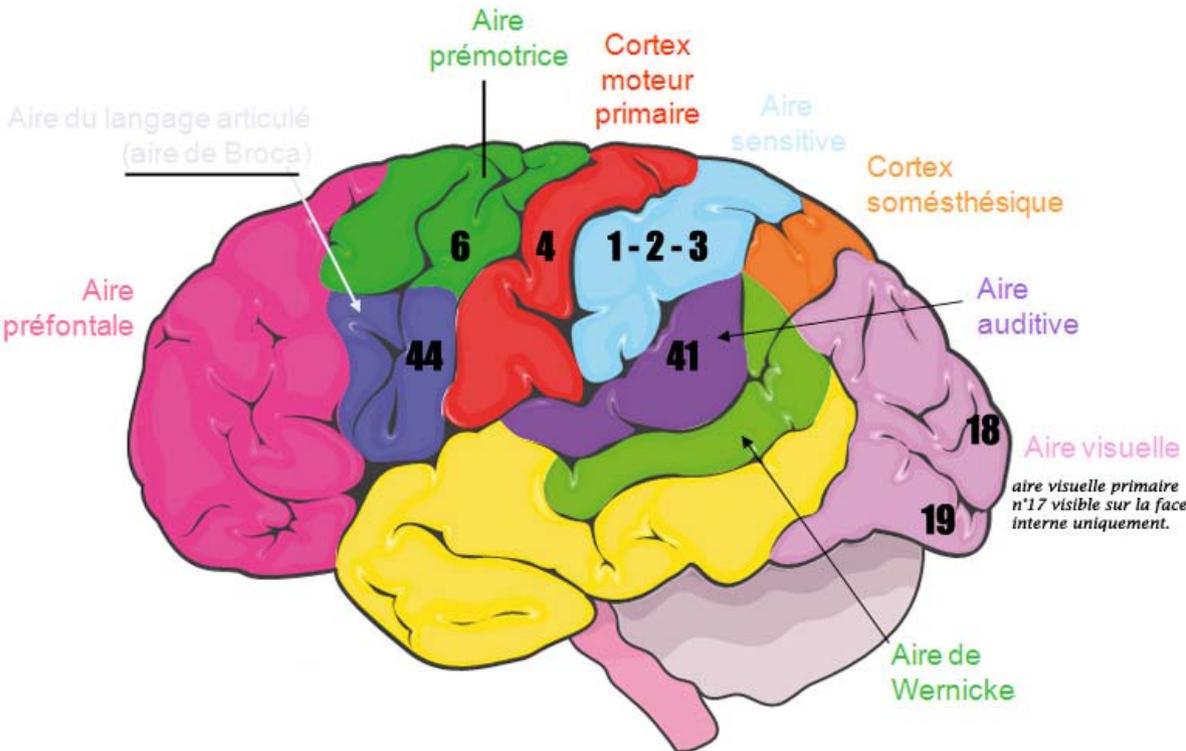


Figure 1.4 : Vue latérale de l'hémisphère cérébral gauche montrant les principales scissures cérébrales et les lobes qu'elles définissent (a). Schématisation des différentes aires fonctionnelles cérébrales (b).

a)



b)



Le lobe pariétal est délimité en avant par la scissure de Rolando, dans sa partie inférieure par la scissure de Sylvius et en arrière par la scissure pariéto-occipitale (voir figure 1.4a). Cette zone du cerveau comprend notamment le cortex sensitif (aires 1, 2 et 3 de Brodmann ou pariétale ascendante ; voir figure 1.4b) et différentes zones psycho-sensorielles. L'aire sensitive primaire reçoit, par l'intermédiaire des neurones du thalamus, les sensations provenant des muscles, de la peau, des tendons et des articulations de l'organisme du côté opposé du corps suivant une répartition similaire à la somatotopie motrice (voir figure 1.3).

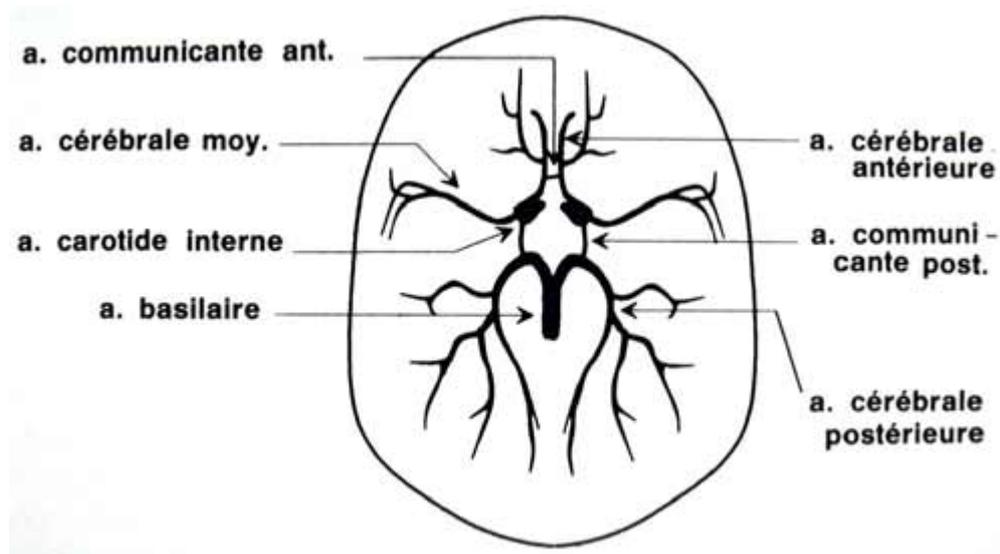
Le lobe occipital se situe à la partie postérieure du cerveau, délimité sur sa face interne par la scissure calcarine. Autour de cette scissure se trouve le cortex visuelle ou aire striée (n°17 de Brodmann). C'est à ce niveau qu'aboutissent les neurones provenant de la rétine après leur relais thalamique. Les fibres du nerf optique croisant partiellement la ligne médiane au niveau du chiasma optique, la moitié gauche du champ visuel se projette sur l'hémisphère droit et inversement. L'atteinte du cortex visuelle d'un côté entraîne ainsi une hémianopsie (perte ou diminution de la vue dans une moitié du champ visuel) homonyme controlatérale. Les zones d'association visuelle correspondent aux zones 18 et 19 de Brodmann. Les lésions des zones d'association visuelle du côté de l'hémisphère qui domine entraînent des troubles de l'orientation dans l'espace et des troubles de la reconnaissance des objets dans une moitié du champ visuel. On parle dans ce cas d'agnosie visuelle.

Le lobe temporal repose dans la fosse cérébrale moyenne et est séparé en haut du lobe frontal et du lobe pariétal par la scissure sylvienne (voir figure 1.4a). Il contient les aires auditives et plus précisément l'aire 41 de Brodmann et le centre sensoriel du langage (ou centre de Wernicke). Les lésions survenant à ce niveau engendrent une impossibilité de comprendre le langage oral alors que l'audition est normale. On parle dans ce cas d'aphasie sensorielle de Wernicke.

1.1.2 - La vascularisation cérébrale

L'arrivée du sang au cerveau se fait par les deux artères carotides internes situées de chaque côté du cou et par les artères vertébrales qui montent dans la colonne vertébrale à l'arrière du cou (voir figure 1.1). Ces deux systèmes artériels se rejoignent par l'intermédiaire du tronc basilaire et des artères communicantes situées à la base du cerveau pour donner le polygone de Willis (décrit par Sir Thomas Willis en 1664 ; voir figure 1.5). Ce cercle anastomotique à la base du crâne fait donc communiquer le flux sanguin entre les deux hémisphères et entre les systèmes antérieur et postérieur.

Figure 1.5 : Polygone de Willis en vue axiale



De là, partent les artères cérébrales antérieure, moyenne (ou sylvienne) et postérieure qui vont irriguer la totalité du cerveau. Chacune possède deux territoires : un de vascularisation profonde et un de vascularisation superficielle. Du fait de l'existence d'un système de communication entre les différentes artères (voir figure 1.5), il existe une possibilité de remplacement si l'une des artères est obstruée. Néanmoins, la variation anatomique du cercle de Willis d'une personne à l'autre et en particulier le calibre variable des artères communicantes rendent sa valeur fonctionnelle incertaine.

L'artère cérébrale antérieure dérivée de la carotide interne émet des artéριοles en direction du chiasma, du segment intra-cranien du nerf optique et la partie antérieure de l'hypothalamus et des rameaux perforants qui sont appelés également artères striées médianes. Celles-ci irriguent la partie interne de la tête du noyau caudé et le bras antérieur de la capsule interne.

L'artère cérébrale moyenne est la branche distale externe de la carotide interne. C'est l'artère la plus importante en longueur et en diamètre. Elle parcourt la vallée sylvienne (d'où son nom) d'où elle envoie les collatérales profondes (ou artères striées latérales ; voir figure 1.2). Elle irrigue dans son territoire profond, le putamen, la partie externe du pallidum, la partie externe de la tête du noyau caudé et la plus grande partie de la capsule interne dans le bras postérieur de laquelle passe le faisceau-corticospinal (voir figure 1.6). Son territoire superficiel comprend la plus grande partie de la face externe de l'hémisphère cérébral et notamment les aires motrices, sensitives et langagières (voir figures 1.2 et 1.4). L'artère cérébrale moyenne assure de fait entre 60 et 80% du débit sanguin de l'hémisphère.

L'artère cérébrale postérieure est issue de la bifurcation du tronc basilaire. Elle est l'une des composantes du polygone de Willis. Son territoire profond comprend la partie supérieure du mésencéphale, ainsi que la partie postérieure de l'hypothalamus, le thalamus et l'épiphyse. Son territoire superficiel comprend le lobe occipital et la face interne du lobe temporal.

1.2 Pathologie cérébro-vasculaire et nouveau-né

Bien qu'il s'agisse essentiellement d'une maladie du sujet âgé, 500 à 1000 enfants ont un AVC chaque année en France (**Accident Vasculaire Cérébraux, chapitre 48 ; Doin Editeur 2009**). Ces chiffres sont à comparer aux 130 000 accidents attendus chez l'adulte dans le même temps. (**Prévention et prise en charge de l'AVC ; Comité de pilotage INSERM 2009**).

Chez l'enfant non nouveau-né ces accidents se répartissent environ pour moitié entre infarctus artériels et hémorragies cérébrales (incidence annuelle entre 1 et 2/100 000 pour chaque type). Les thromboses veineuses sont moins fréquentes mais probablement sous-diagnostiquées. Avec une incidence de 1/2800 à 1/5000 naissances, l'infarctus cérébral artériel périnatal est encore plus courant et représente la forme la plus commune d'AVC de l'enfant (**Chabrier et al. 2011**).

Ces infarctus périnataux se répartissent schématiquement en deux catégories. Pour un peu moins de la moitié, la présentation est stéréotypée : convulsions focales, répétées et isolées, chez un nouveau-né par ailleurs en bonne santé. Pour l'autre moitié, l'accident passe inaperçu et ne sera diagnostiqué qu'après plusieurs mois ou années devant des symptômes plus variés.

Une des spécificités cliniques de la neurologie néonatale est en effet l'absence de concordance temporelle systématique entre la survenue d'une lésion cérébrale et les signes cliniques qu'elle entraîne. Certains accidents, constitués durant la vie fœtale peuvent être symptomatiques en période néonatale, tandis que d'autres survenant à la naissance pourront passer inaperçus pendant plusieurs mois ou années. Cette discordance a induit un flou dans la terminologie des AVC néonataux.

Le terme *infarctus cérébral périnatal* est désormais retenu comme le plus consensuel (**Raju et al. 2007**). Il s'agit selon les experts réunis en 2006 pour un groupe de travail sur

le sujet d'un groupe hétérogène de maladies ayant comme caractéristique commune une interruption focale du flux sanguin cérébral, secondaire à une thrombose artérielle ou veineuse ou à une embolie, survenant entre la 20^{ème} semaine de la vie fœtale et le 28^{ème} jour post-natal, confirmée par l'imagerie cérébrale ou les études neuropathologiques. Le caractère focal distingue l'infarctus de l'autre grande maladie ischémique néonatale : *l'encéphalopathie hypoxique-ischémique*.

Trois sous-catégories sont alors définies :

- *infarctus cérébral fœtal*, diagnostiqué avant la naissance par l'imagerie anténatale ou les études neuropathologiques chez les bébés mort-nés,
- *infarctus cérébral néonatal*, donnant lieu à une symptomatologie neurologique et diagnostiqué pendant la période néonatale (entre la naissance et le 28^{ème} jour de vie),
- infarctus cérébral *préssumé* périnatal, diagnostiqué chez les enfants de plus de 28 jours chez lesquels il est supposé que l'événement ischémique est survenu entre la 20^{ème} semaine de vie fœtale et le 28^{ème} jour post-natal.

L'hypothèse étant qu'un accident survenu entre la période néonatale et celle du diagnostic aurait été symptomatique au moment de sa constitution.

Comme chez l'adulte, c'est l'imagerie (l'échographie transfontanellaire, scanner X ou IRM) parenchymateuse qui permet de confirmer l'infarctus, majoritairement localisé dans le territoire cérébral moyen superficiel gauche, tandis que l'imagerie artérielle (carotide et/ou intracrânienne) n'a jamais été vraiment publiée (**Chabrier et al. 2011**).

Même si la pathologie est fréquente et bien reconnue par les spécialistes néonatalogistes et neuropédiatres, de nombreuses interrogations persistent notamment sur la cause et le mécanisme de l'infarctus et l'évolution à long terme des enfants. Ce sont les principales questions auxquelles nous avons été confrontés dans cette thèse.

1.2.1 - Interrogations sur les infarctus cérébraux artériels périnataux

1.2.1.1 Le mécanisme et les causes de l'occlusion artérielle restent au stade d'hypothèses.

Sur une série autopsique ancienne, les éléments le plus souvent associés à l'infarctus étaient post-natals : infection, malformation cardiaque ou complications chirurgicales (**Barmada et al. 1979**). Avec l'amélioration des soins aux nouveau-nés, ces facteurs n'expliquent plus la majorité des accidents et la majorité des grossesses, des accouchements et des premiers jours de vie se déroulent sans soucis pour les bébés avec infarctus cérébral périnatal. D'autre part, certains infarctus sont clairement constitués avant la naissance (**Barmada et al. 1979 ; Scher et al. 1991**).

Les hypothèses actuelles font intervenir en premier lieu l'interface vasculaire materno-foétale, c'est-à-dire le placenta. L'étude des différents facteurs de risque (voir tableau 1.1) montrent en effet que la plupart de ces facteurs sont des déterminants ou des marqueurs de la pathologie vasculo-placentaire : thrombophilie constitutionnelle, gémellité, éclampsie, chorio-amnionite, retard de croissance intra-utérin, diabète gestationnel... L'hypercoagulabilité (l'un des facteurs les plus étudiés (**Simchen et al. 2009**) est par exemple une cause bien connue d'anomalies du développement de la vascularisation placentaire induisant un dysfonctionnement de la circulation materno-foétale et la constitution d'infarctus placentaires (**Thorarensen et al. 1997 ; Dizon-Townson et al. 1997 ; Kupfermanc et al. 1999 ; JM Roberts et Cooper 2001 ; Chabrier et al. 2002**). La circulation foétale implique de plus qu'un thrombus formé sur ces lésions embolisera préférentiellement dans les artères cérébrales (voir figure 1.6). L'existence d'une hypertension des cavités droites peut pérenniser ce type de circulation durant quelques jours.

Quelques observations anatomiques ou artériographiques supportent cette théorie placent-embolique (**Barmada et al. 1979 ; Mantovani et Gerber 1984 ; Levy et al. 1985**). L'hypercoagulabilité physiologique et transitoire du peri-partum (aggravant donc les conséquences d'une éventuelle thrombophilie constitutionnelle) expliquerait le pic de constitution des accidents à cette période.

Figure 1.6 : Circulation fœtale : le sang originaire du placenta (donc le sang oxygéné, représenté ici en rouge clair) est dirigé préférentiellement par la veine ombilicale puis la veine cave inférieure vers le ventricule gauche puis l'aorte ascendante et les artères carotides à travers le foramen ovale. Un embole d'origine placentaire suivra le même chemin jusqu'au cerveau.

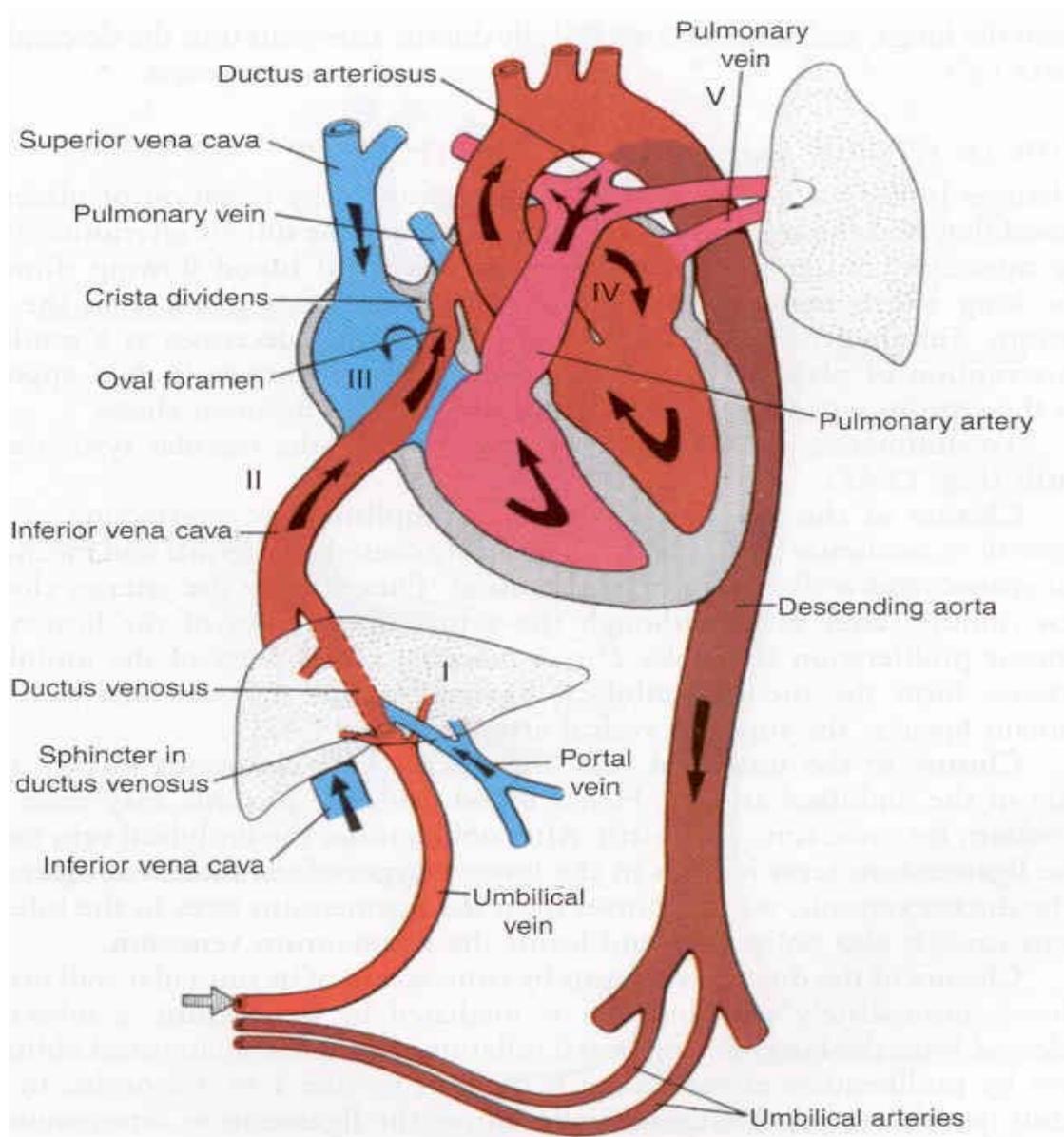


Tableau 1.1 : principales caractéristiques maternelles, obstétricales et néonatales associée à la survenue d'un infarctus artériel périnatal (**Chabrier et al. 2009**).

<p>Antécédents maternels</p> <ul style="list-style-type: none">- infertilité, dysgravidie <p>Grossesse en cours</p> <ul style="list-style-type: none">- primiparité/primigestité- dysgravidie, chorioamniotite, rupture prématurée des membranes <p>Accouchement</p> <ul style="list-style-type: none">- souffrance foétale aiguë, nécessité d'une césarienne (notamment en urgence)
<p>Nouveau-né</p> <ul style="list-style-type: none">- sexe masculin- hypotrophie ou gros poids de naissance- polyglobulie, hypoglycémie, méningite- cardiopathie congénitale, oxygénation extra-corporelle
<p>Anomalies biologiques constitutionnelles et acquises (mère et/ou enfant)</p> <ul style="list-style-type: none">- lipoprotéine (a) supérieure à 30 ng.mL^{-1}- présence du facteur V Leiden et de la mutation G20210A du facteur II- présence d'anticorps antiphospholipides

L'autre hypothèse pour expliquer cette chronologie est d'impliquer une lésion des artères à destinée encéphalique lors de l'accouchement lui-même. Les dissections artérielles causent en effet 10 à 20 % des infarctus cérébraux artériels chez les sujets jeunes. Elles sont le plus souvent dues à un traumatisme par choc direct ou mouvements de torsion du cou, qu'on peut imaginer lors d'accouchements difficiles. Quelques observations de lésions artérielles traumatiques bien documentées ont d'ailleurs été rapportées (**Roessmann et al. 1980 ; Mann et al. 1993 ; Charollais et al. 2001 ; Lequin et al. 2004**).

La fréquence de ces lésions artérielles aiguës n'est pas connue mais a toujours été considéré comme rare. La cohorte allemande ne rapporte par exemple qu'une observation de dissection sur 215 nouveau-nés (**Kurnik et al. 2003**). Néanmoins, comme l'ensemble des études, elle ne s'est pas focalisée sur les investigations vasculaires. Dans une autre série de 84 nouveau-nés, seuls dix ont eu une imagerie des artères cérébrales et aucun des artères cervicales (**Fullerton et al. 2007**).

1.2.1.2 Le devenir des enfants n'est pas connu à long terme

1.2.1.2.1 L'évolution immédiate est favorable et l'accident ne récidive pas.

L'évolution dans les premiers mois est le plus souvent simple. Les convulsions sont en général facilement maîtrisées par le traitement initial ; le nouveau-né pouvant quitter le service sans traitement ni prise en charge spécifique. Le décès en période néonatale est surtout décrit dans les séries les plus anciennes, plus souvent en conséquence de la maladie causale que de l'infarctus lui-même (**Barmada et al. 1979**). Avec l'amélioration des soins néonataux, il est désormais devenu rare.

Aucune récurrence n'est rapportée par la plupart des séries. Dans la plus importante cohorte publiée, incluant 215 enfants, seuls quatre ont eu un deuxième infarctus artériel (**Kurnik et al. 2003**). Deux parmi eux avaient une cause constitutionnelle identifiée au premier infarctus : maladie de moyamoya et cardiopathie congénitale. Après un suivi médian de 3,5 ans, le taux de récurrence d'accident artériel sans anomalie cardiovasculaire sous-jacente est donc inférieur à 1% dans cette série.

1.2.1.2.2 A long terme, la majorité des enfants garde par contre des séquelles.

La cohorte californienne montre par exemple une incidence de 58% de séquelles motrices . Dans cette même étude, 39% des enfants avaient une épilepsie, 25% un retard de langage et 22% des troubles du comportement. Seuls 20% n'avaient pas de séquelles.

Les séquelles motrices. La principale complication est l'évolution vers une infirmité motrice cérébrale de type hémiplégie infantile. Quelques facteurs pronostiques, accessibles dès les premiers jours de vie, ont été décrits. Un des facteurs attendus est la corrélation avec la taille et la localisation de l'infarctus (**Koelfen et al. 1993 ; Mercuri et al. 1999**). La présence d'une thrombophilie, l'altération du rythme de fond sur l'électroencéphalogramme initial et un examen neurologique de sortie anormal semblent aussi des facteurs d'évolution défavorable (**Mercuri et al. 1999 ; Sreenan et al. 2000 ; Mercuri et al. 2001**). A l'époque où cette étude a été débutée, les deux principales séries ayant étudié ces facteurs pronostiques incluaient 24 et 46 enfants. Le suivi moyen était de 3 ans. Ces facteurs méritaient donc d'être contrôlés sur une plus grande échelle.

L'épilepsie. Une seule étude s'est spécifiquement intéressée à cette question (**Golomb et al. 2007**). Dans cette cohorte de 61 enfants, 30 (50%) ont eu au moins

une crise après la période néonatale, huit (13%) ont présenté des spasmes infantiles et 28 (48%) avaient une épilepsie à la fin du suivi médian de 43 mois. La majorité avait cependant une épilepsie équilibrée par le traitement ou était en cours de sevrage tandis que sept (11%) gardaient une épilepsie sévère. Les auteurs n'ont pu déterminer de facteurs pronostiques.

Les séquelles cognitives. Ce sont les séquelles qui sont le plus à craindre à long terme (**Sran et Baumann 1988 ; Koelfen et al. 1993 ; Sreenan et al. 2000 ; Eugenio Mercuri et al. 2004 ; Lee et al. 2005a ; Ricci et al. 2008**). Beaucoup de cohortes ont cependant limité le suivi à 2 ou 3 ans, insuffisant pour affirmer l'absence de séquelles après une agression cérébrale néonatale. Les études avec le plus long suivi sont ainsi celles dans lesquelles l'évolution des enfants est la plus défavorable. Dans la série de Sran et Bauman, 6/7 enfants suivis moins de 2,5 ans ont un développement normal contre seulement 5/9 suivis plus de 2,5 ans (**Sran et Baumann 1988**). Dans la série de Koelfen, un enfant sur huit (le plus jeune : 1,4 ans) a un développement normal (**Koelfen et al. 1993**). L'incidence ni les facteurs de risque de ces séquelles cognitives ne sont connus.

C'est donc pour tenter de répondre aux différentes questions sans réponse ci-dessus que nous avons fait le choix de suivre une cohorte d'une centaine d'enfants avec infarctus cérébral artériel néonatal. Le suivi des enfants s'oriente vers le long terme avec une évaluation neuropsychologique, orthophonique pour leurs entrées au cours préparatoire, vers l'âge de 7 ans, ainsi qu'une nouvelle série d'imagerie IRM. D'ailleurs ce travail a été entrepris depuis octobre 2010 avec les familles qui souhaitent participer à ce nouveau versant de la recherche sur l'infarctus artériel cérébral du nouveau né.

1.3 Pathologie vasculaire cérébrale et pathologie thrombo-embolique

Comme on l'a vu plus haut, la maladie thrombo-embolique résulte, soit (1) de la formation locale d'un caillot sanguin (ou thrombus) dans le système circulatoire entraînant un rétrécissement ou une occlusion d'une artère ou d'une veine, soit (2) de la migration à distance de ce caillot. Celui-ci chemine alors dans le système vasculaire et se bloque lorsqu'il atteint un vaisseau de diamètre inférieur au sien. Il s'agit alors forcément d'une artère et il y a obstruction complète de ce vaisseau, encore appelée thrombose. Dans les deux cas, le territoire d'aval n'est plus alimenté en substrats et oxygène et on parle d'ischémie tissulaire. L'occlusion entraîne suivant sa zone cible des complications cardiaques (infarctus du myocarde), pulmonaires (embolie pulmonaire) ou cérébrales (infarctus cérébral)... .

La pathologie thrombo-embolique est l'une des premières causes de mortalité et de morbidité dans les sociétés occidentales (**Strong et al. 2007**). La pathologie cérébro-vasculaire discutée plus haut n'en est donc qu'un sous-groupe et elle en partage au moins en partie la physiopathologie et les facteurs de risque.

Les causes et facteurs de ces pathologies sont multiples :

- l'âge, le sexe, les antécédents personnels et familiaux de maladie thrombo-embolique,
- des causes médicales comme l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie,
- des causes environnementales comme le tabagisme, l'alimentation et l'inactivité physique.

Beaucoup de ces facteurs n'existent qu'à partir d'un certain âge. Ou s'ils existent chez l'enfant (diabète par exemple), ils nécessitent une durée de plusieurs années avant d'entraîner des conséquences vasculaires. C'est pourquoi, la pathologie thrombo-embolique est plus fréquente chez les adultes.

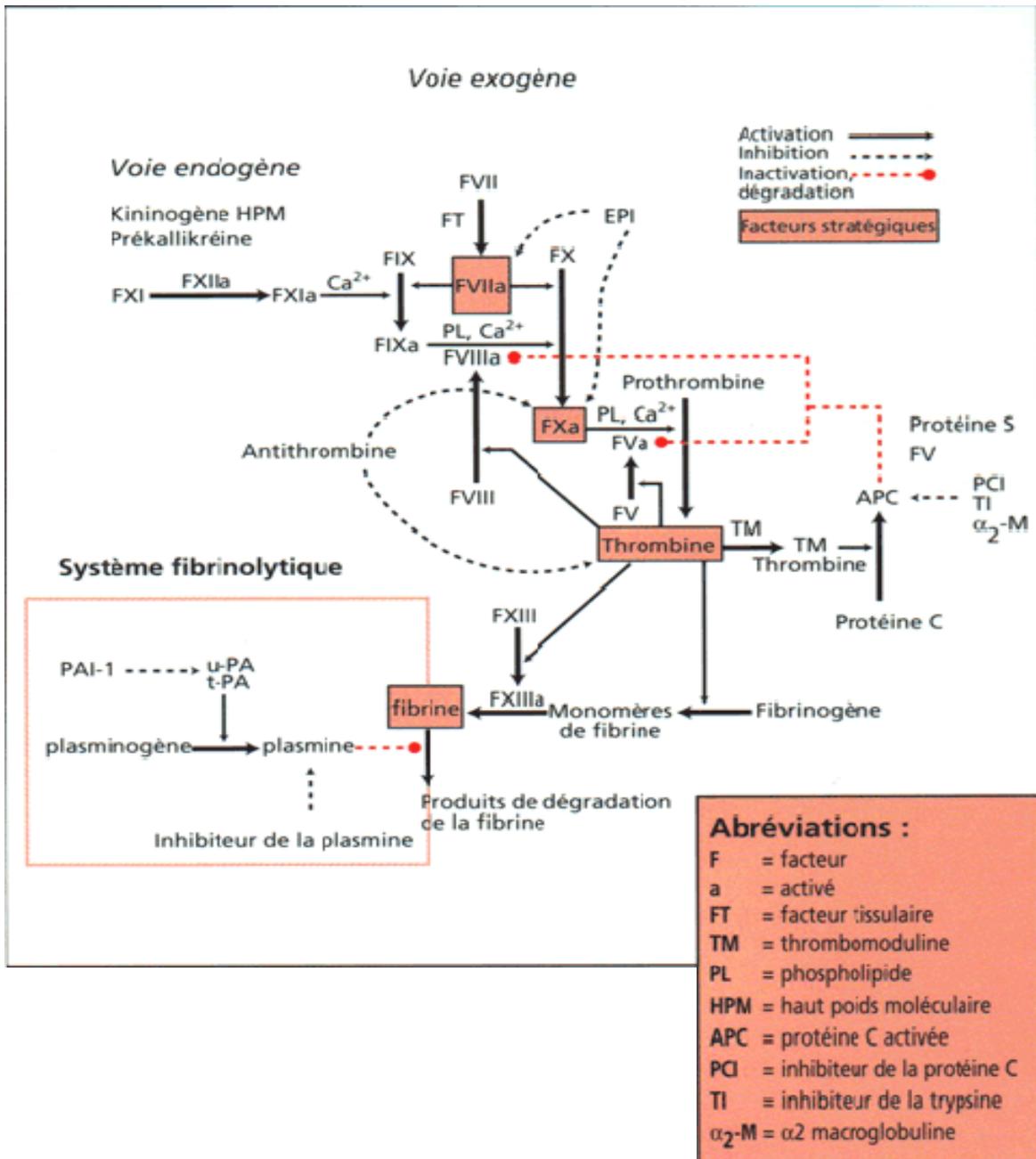
Certains facteurs sont cependant congénitaux et peuvent s'exprimer dès les premières années de la vie comme c'est le cas pour les thrombophilies constitutionnelles. Nous avons donc eu tendance à nous intéresser naturellement à celles-ci. De plus, on a vu qu'une des hypothèses sur le mécanisme des infarctus cérébraux artériels périnataux fait intervenir le placenta. Cet organe, richement vascularisé, est à l'interface de la mère et du fœtus. Nous nous sommes donc aussi intéressés à l'influence des thrombophilies maternelles.

Ce terme de thrombophilie constitutionnelle désigne l'ensemble des anomalies génétiques qui tendent à favoriser la formation de thrombus. Pour circuler correctement, le sang se doit en effet d'être liquide. Mais il doit aussi dans certaines circonstances (par exemple en cas de brèche d'un vaisseau sanguin) devenir solide afin de limiter le saignement induit par cette brèche.

La balance qui régit l'équilibre entre fluidité et solidification du sang est appelée *hémostase* (voir figure 1.7). Il s'agit d'un phénomène vasculaire, cellulaire et moléculaire particulièrement complexe.

Le premier temps, dit de *l'hémostase primaire*, est initié en général par une lésion vasculaire qui induit l'agrégation locale des plaquettes sanguines puis aboutit à la suite de plusieurs cascades enzymatiques à la transformation d'un liquide (le plasma contenant le fibrinogène) en un gel (le caillot, formé entre autre de polymères de fibrine ; voir figure 1.6). Ce deuxième phénomène, ou *coagulation* doit aussi être régulé à la fois localement et dans le temps pour éviter son emballement. Certaines enzymes de la cascade ont donc physiologiquement une action anticoagulante tandis que d'autres interviennent dans un troisième temps pour dissoudre le caillot (c'est la *fibrinolyse*).

Figure 1.7 : fonctionnement schématique de la formation de thrombine et de fibrine (ou coagulation du sang) et de la destruction du caillot ainsi formé (ou fibrinolyse). L'hémostase comporte en plus de ces deux étapes l'agrégation des plaquettes circulantes (ou hémostase primaire).



La coagulation fait donc intervenir de nombreuses protéines circulantes qui maintiennent l'équilibre physiologique. Cet équilibre peut cependant être perturbé dans de nombreuses situations pathologiques, notamment lorsqu'une protéine est défaillante soit en quantité, soit en fonctionnalité. Un déficit en protéine coagulante favorisera donc le saignement (par exemple le déficit en facteur VIII de la coagulation entraîne l'hémophilie A) tandis qu'un déficit en protéine anticoagulante (protéine C par exemple) favorise la formation de caillots, et donc les maladies thrombo-emboliques.

Bien que certains déficits en anticoagulants soient acquis et transitoires, la plupart sont d'origine génétique d'où leur nom de thrombophilie constitutionnelle. Elles sont très nombreuses puisque plus d'une centaine de mutations, induisant des anomalies moléculaires très variables dans leur expression ont été répertoriées simplement pour la protéine C. Plus rarement, c'est un excès de protéine coagulante (par exemple le facteur VIII) qui induit la thrombophilie.

1.3.1 - Généralités sur les principaux facteurs thrombophiles

La protéine C est une sérine-protéase vitamine K dépendante qui agit comme un anticoagulant naturel en inactivant les facteurs Va et VIIIa de la coagulation (le suffixe « a » désignant ici la forme active du facteur). Elle circule sous forme inactive dans le plasma et est activée par la thrombine à la surface des cellules endothéliales, lorsque cette thrombine est liée à la thrombomoduline. La protéine C activée nécessite la présence d'un cofacteur : la protéine S dont le déficit se manifeste par la même symptomatologie que le déficit en protéine C.

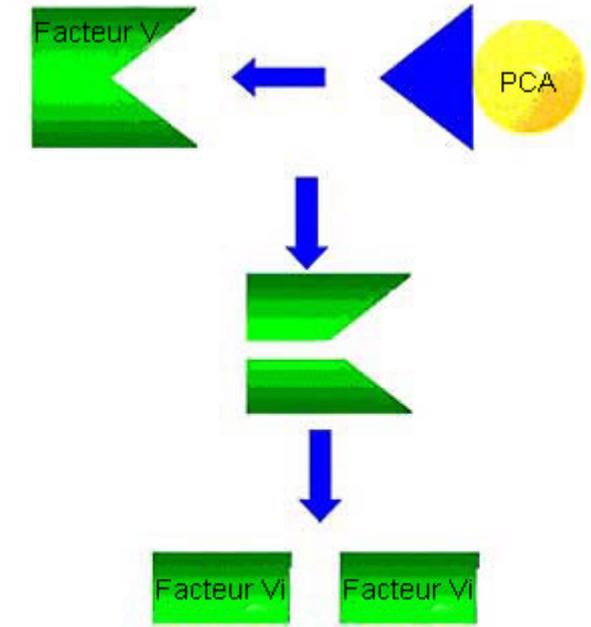
Il y a également le déficit en anti-thrombine. Cette glycoprotéine est synthétisée par le foie et est capable d'inhiber plus de 75% de l'activité de la thrombine, mais également les facteurs Xa, IXa et XIa. Quant au déficit en protéine Z, il n'est pas

clairement associé à un risque de thrombose s'il est isolé mais seulement s'il est associé à d'autres anomalies comme le facteur V Leiden par exemple **(Vasse 2008)**. Il semblerait aussi, de façon paradoxale, que le déficit puisse aussi mener à un risque accru de saignement s'il est associé à un déficit en facteur de coagulation **(Sierko et al. 2003)**.

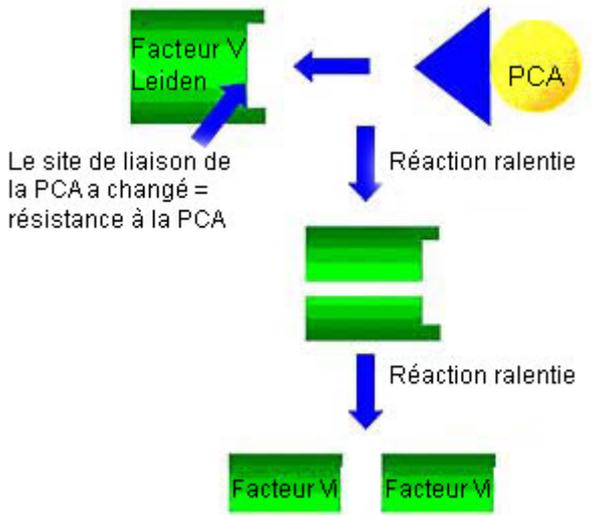
Il existe également une résistance génétique à la protéine C activée qui se transmet de manière autosomale dominante. C'est l'équivalent (à un degré moindre néanmoins) d'un déficit en protéine C. Comme le montre la figure 1.7, la protéine C a une action sur les facteurs V et VIII de la coagulation. Le facteur V, appelé également proaccéléline, est une protéine contenue dans le plasma normal. Sous forme activée (ou facteur Va ou accéléline) elle accélère la transformation de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa).

La mutation entraînant cette résistance est située en position 1691 du gène codant pour le facteur V. Il y a alors substitution d'une arginine par une glutamine en position 506. Le changement de cette arginine entraîne une modification de la conformation protéique au lieu de clivage enzymatique du facteur V par la protéine C activée. Ce processus donne naissance à une nouvelle molécule portant le nom de facteur V Leiden. Les porteurs de cette mutation sont alors résistants à l'action anti-coagulante de la protéine C et deviennent de ce fait prédisposés aux thromboses (voir figure 1.8).

Figure 1.8 : action de la protéine C activée (PCA) sur le facteur V normal (schéma du haut) et le facteur V Leiden (schéma du bas).



Facteur V normal : La PCA se lie au facteur V et le clive en 2 fragments inactifs (facteur Vi)



L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (ou Tissue Factor Pathway Inhibitor : TFPI) est une protéine intervenant dans la régulation de la coagulation sanguine. Son gène est situé sur le chromosome 2. Le TFPI est produit par la cellule endothéliale et son rôle est d'inhiber le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa (**Sandset 1996**).

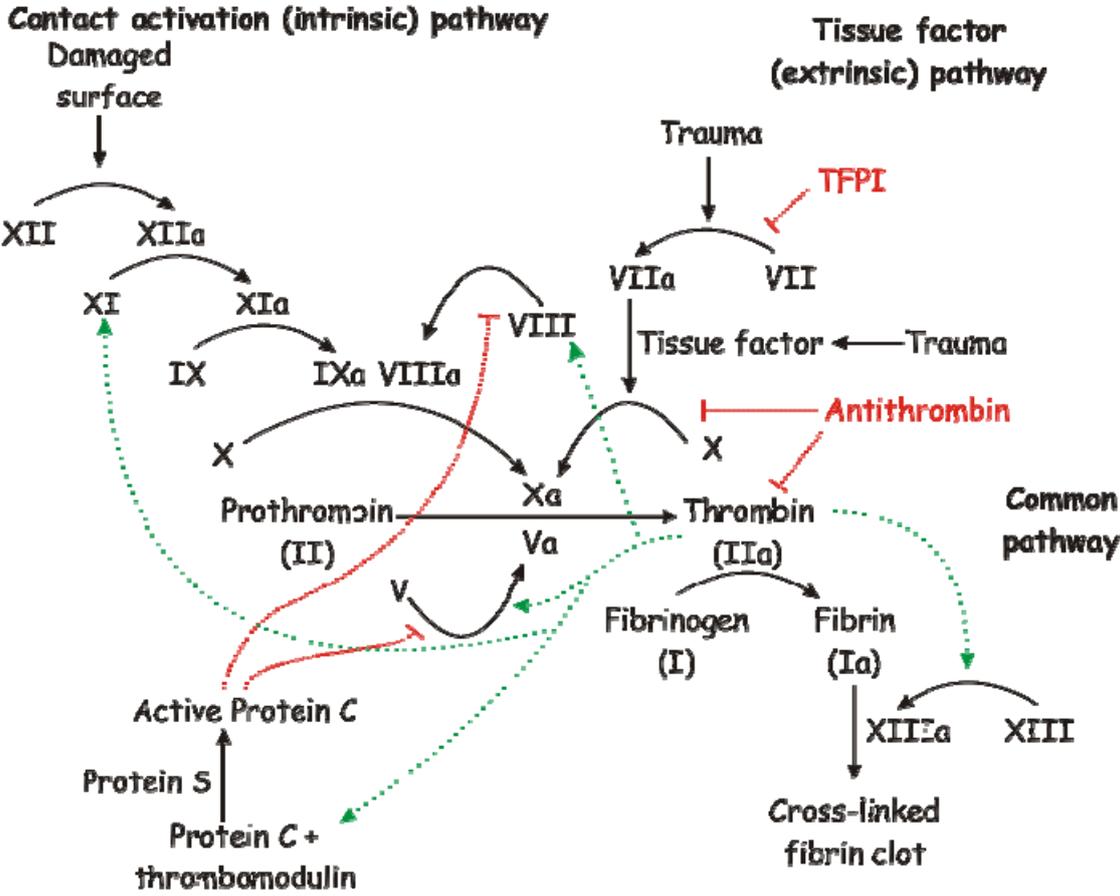
1.3.2 - Les facteurs thrombophiles plus particulièrement étudiés dans cette thèse

1.3.2.1 Les mutations G20210A du facteur II et G1691A du facteur V

La prothrombine (ou facteur II) a un poids moléculaire de 72 kDa et une concentration plasmatique comprise entre 100 et 150 mg/L. Elle possède trois ponts disulfures qui forment trois boucles (dit aussi kringles). Le facteur II est une protéine vitamine K dépendante produite au niveau du foie. La thrombine est produite par le clivage de deux sites de la prothrombine par le facteur Xa. C'est l'enzyme clé de la coagulation car c'est elle qui transforme le fibrinogène en fibrine (voir figure 1.9).

Les rôles de la thrombine sont multiples. Elle est retrouvée dans les processus d'hémostase où elle transforme le fibrinogène en fibrine, active les plaquettes, les facteurs V, VIII et XI. Le rétrocontrôle (pour éviter l'emballement de la coagulation) est effectué par son association avec la thrombomoduline qui entraîne l'activation de la protéine C qui en retour inhibe les facteurs Va et VIIIa. La prothrombine a également un effet pro-thrombotique par stimulation du facteur VII tissulaire, ainsi qu'un effet pro-inflammatoire en stimulant la sécrétion d'interleukine 6.

Figure 1.9 : génération de thrombine par le complexe prothrombinase (Xa+Va) aboutissant à la formation de la fibrine.



La mutation G20210A du facteur II est une anomalie moléculaire de la prothrombine qui met en jeu le remplacement d'une guanine (G) par une adénine (A) au niveau du nucléotide 20210 (**Poort et al. 1996**). Celle-ci entraîne à la fois une augmentation de la quantité et de l'activité du facteur II et donc des risques de thrombose par surproduction de fibrine.

La prévalence de la mutation hétérozygote est de 1-2 % dans la population générale, de 4-6 % chez les patients atteints de thrombose (**Leroyer et al. 1998** ; voir figure 3.4). Le risque d'une thrombose est 2-3 fois plus élevé chez les sujets porteurs de cette anomalie comparés aux personnes ne portant pas la mutation. Celle-ci est d'ailleurs souvent associée chez ces sujets à d'autres thrombophilies héréditaires, comme le facteur V Leiden (R506Q), l'hyperhomocystéinémie ou un déficit en antithrombine, ou en protéines C et S... A l'état homozygote la mutation est cause de maladies thrombo-emboliques plus sévères.

Le facteur V n'a pas d'activité enzymatique propre mais agit comme cofacteur du facteur X. Leur association forme le complexe prothrombinase qui permet de transformer la prothrombine en thrombine (voir figure 1.7). Contrairement au facteur II, il n'est pas vitamine K dépendant.

Nous avons vu que le remplacement d'une guanine par une adénine au niveau du nucléotide 1691 du gène du facteur V entraîne une résistance à la protéine C activée (**Bertina et al. 1994**). Cette anomalie génétique est l'une des causes les plus fréquentes de thrombose veineuse de nature héréditaire. La fréquence de la mutation Leiden en Europe est d'environ 6 à 8 % dans la population avec des variations importantes entre le nord et le sud (10 à 15 % d'hétérozygotes en Suède contre 2 à 3 % en Grèce ; voir figure 3.4). Comme la modification concerne plus de 2 % de la population, on parle plutôt par définition de polymorphisme du facteur V. Ce chiffre explique l'incidence relativement élevée des maladies vasculaires parmi les caucasiens tandis que d'autres populations (asiatique, africaine, aborigène

australien) sont quasi-indemnes de cette mutation. Il existe aussi, dans un petit nombre de cas (environ 5 %), des résistances à la protéine C activée acquises, qui ne sont pas associées à la mutation V Leiden.

La résistance à la Protéine C activée est ainsi retrouvée chez 20 à 60 % des patients thrombophiles et c'est actuellement le facteur de risque thrombotique génétique le plus fréquent (**Dahlbäck et al 1993 ; Dahlbäck 1997**). Les études cliniques ont en effet montré que la présence du facteur Leiden se traduit par un risque thrombotique multiplié par 5 à 10 pour un patient hétérozygote et par un facteur 80 pour un patient homozygote. L'expression clinique est caractérisée par un premier accident thrombotique survenant à un âge relativement tardif : après 45 ans chez les sujets hétérozygotes et après 30 ans chez les homozygotes, par rapport à des patients déficitaires en antithrombine, protéine C et protéine S qui s'expriment en général beaucoup plus précocement.

Y compris chez l'enfant, une méta-analyse récente a confirmé l'implication des mutations des facteurs II et V comme facteurs de risque d'infarctus cérébral artériel (**Kenet et al. 2010**). Nous nous sommes également intéressés à une autre molécule (bien que n'étant pas un des facteurs de l'hémostase) qui a également été retrouvée comme facteur de risque dans cette méta-analyse : la lipoprotéine (a).

1.3.2.2 La lipoprotéine (a)

1.3.2.2.1 Les lipoprotéines circulantes.

Les lipoprotéines sont constituées d'une fraction protéique et d'une fraction lipidique. Leur rôle est de transporter les lipides dans la circulation sanguine. Une grande majorité des lipoprotéines sont riches en cholestérol ou triglycérides et transportent les lipides dans tout l'organisme pour qu'ils soient captés par les cellules. Le cholestérol transporté par les lipoprotéines de faible densité (LDL) est en effet

essentiel pour l'intégrité de la membrane cellulaire, la production des hormones sexuelles, des stéroïdes, des acides biliaires et de la vitamine D. En excès, cependant, le LDL peut conduire à des dépôts graisseux (plaques) dans les parois artérielles aboutissant au durcissement et au rétrécissement de la lumière des vaisseaux sanguins et à la formation de stries graisseuses. Cette athérosclérose induit donc une sténose artérielle et augmente donc le risque d'infarctus du myocarde ou cérébral (voir figure 1.1).

Les lipoprotéines de haute densité (HDL ou bon cholestérol) peuvent être assimilées à des wagons-recycleurs. Elles quittent les tissus en prenant l'excès de cholestérol, puis le transportent jusqu'au foie pour son élimination. Dans le foie, le cholestérol est soit recyclé pour une utilisation ultérieure soit excrété dans la bile. Le transport par les HDL est le seul moyen par lequel les cellules peuvent se débarrasser de leur excès de cholestérol. Cela participe à la protection des artères et, s'il y a assez de HDL présentes, cela peut même inverser la formation des plaques d'athérosclérose. La fraction protéique des lipoprotéines est constituée par les apoprotéines. L'apoprotéine A (apo A) est le « chauffeur » de ces wagons. Elle active les enzymes qui chargent le cholestérol à partir des tissus et permettent aux HDL d'être reconnues et de se lier au foie par des récepteurs en fin de transport. L'apo B maintient l'intégrité structurale des complexes lipoprotéiques et assurent le transport des lipides insolubles dans l'eau. L'apo B est reconnue par des récepteurs à la surface de nombreuses cellules. Ces récepteurs favorisent la capture du cholestérol par ces cellules.

La lipoprotéine (a) (Lp(a)) a été découverte en 1963 (**Berg 1963**). Bien que sa structure soit très voisine de la molécule de LDL, la Lp(a) s'en distingue par la présence d'apo A, reliée par un pont disulfure à l'apo B. Sa structure complexe est également composée de phospholipides et d'esters de cholestérol qui en constituent la fraction lipidique (**Boerwinkle et al. 1992**) (voir figure 1.10).

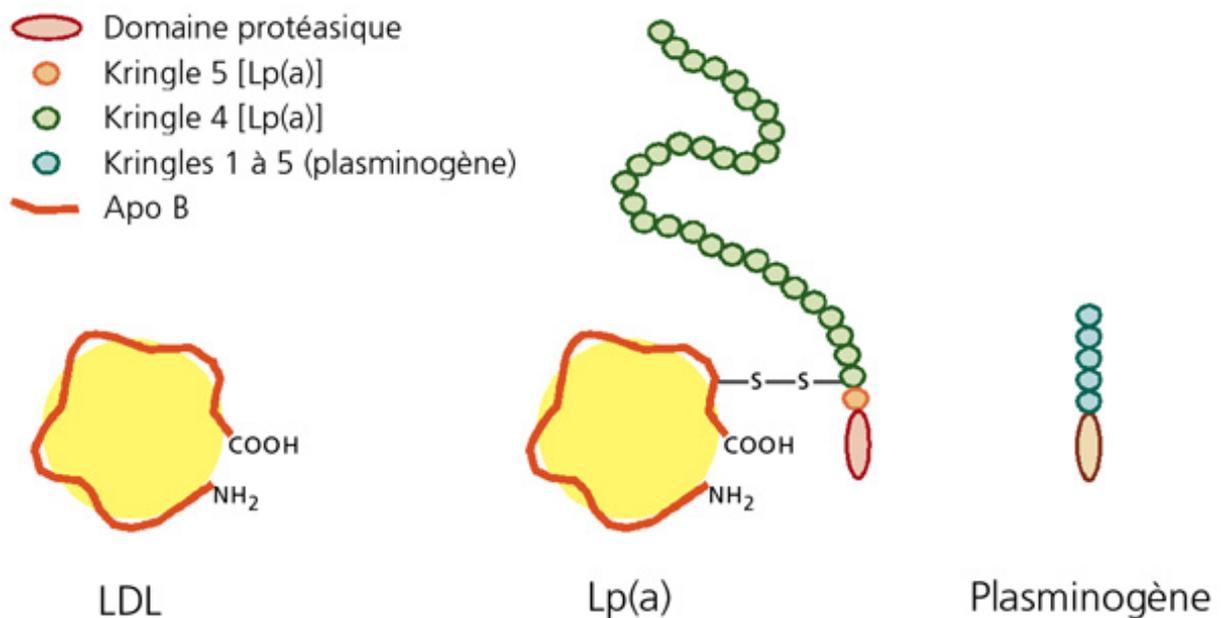
1.3.2.2.2 Structure et fonction de la Lp(a).

L'apo A constitue donc la fraction spécifique de la Lp(a). Il s'agit d'une glycoprotéine qui possède une homologie de séquence significative avec le plasminogène, propriété qui laissait entrevoir une implication possible de la Lp(a) dans les mécanismes de thrombogénèse et d'athérosclérose (**Leoni et Daubrosse 2002**).

L'apo A est composée de deux domaines distincts :

- un domaine protéasique sérine protéase qui présente 85% d'homologie de séquence avec le domaine protéasique du plasminogène.
- des domaines peptidiques appelés kringles (boucles d'environ 80 acides aminés).

Figure 1.10 : homologie entre Lp(a), LDL et plasminogène.



Le nombre variable de ces kringles (de 3 à plus de 40 pour le kringle 4) est responsable de l'hétérogénéité de taille de l'apo A, et de ce fait de l'hétérogénéité de taille de la Lp(a) **(Rifai et al. 1999)**. Dans les populations d'origine européenne, les formes de Lp(a) de grande taille sont associées à de faibles concentrations sanguines de Lp(a) alors que les formes de petite taille sont associées à des concentrations sanguines élevées **(Boerwinkle et al. 1992)**.

La taille de l'apo A est constante pour une personne donnée mais très variable d'un individu à l'autre, le nombre de répétitions du kringle 4 dans la structure de l'apo A étant déterminé génétiquement. Ainsi, cette dernière présente un poids moléculaire pouvant varier de 200 à 800 kDa. De fait, les concentrations sériques en Lp(a) présentent une importante variabilité inter-individuelle **(Nowak-Göttl et al. 1999)**, 30 mg/dL étant généralement considéré comme seuil décisionnel d'un risque cardiovasculaire **(Léonie et Daubrosse 2002 ; Simchen et al. 2010)**.

La concentration plasmatique en Lp(a) est ainsi relativement stable au cours de la vie, et dépend à 90% du gène de l'apo A. Elle est peu influencée par l'âge et les facteurs environnementaux ou pharmacologiques usuels **(Léonie et Daubrosse 2002)** y compris les hypocholestérolémiants.

Jusqu'à présent, aucun rôle physiologique n'a pu être attribué à la Lp(a). Par contre son rôle délétère sur les vaisseaux a bien été montré. Il s'agit d'un facteur de risque indépendant d'athérome prématuré. Demandé avec un bilan lipidique, l'indication majeure du dosage de la Lp(a) est le dépistage des facteurs de risques cardiovasculaires pour le diagnostic, le suivi et le traitement des pathologies thrombo-emboliques. Bien que le dosage ne soit pas parfaitement standardisé, la référence pour le dosage de la Lp(a) est une technique néphélométrique utilisant un réactif spécifique : le N Latex Réactif Lp(a).

1.3.2.2.3 La Lp(a) facteur de risque de pathologie vasculaire.

Un lien étroit entre cardiopathie ischémique et taux sériques élevés de Lp(a) se dégage des études épidémiologiques rétrospectives réalisées depuis environ trente ans, notamment suite aux études de Framingham et de Stockholm. Plusieurs auteurs ont aussi montré que cette corrélation est la plus forte pour les hommes les plus jeunes et qu'elle est indépendante des autres facteurs de risque de l'athérosclérose, non lipidiques mais qu'elle est liée aux taux sériques de LDL cholestérol.

Depuis les années 1990, la Lp(a) est aussi considérée comme un facteur de risque génétique indépendant dans l'infarctus cérébral et en particulier chez le jeune adulte **(Nagayama et al. 1994)**, c'est-à-dire qu'il s'ajoute aux autres facteurs de risque déjà présents chez un individu. Une méta-analyse récente des études observationnelles réalisées chez l'adulte a confirmé qu'une élévation de la Lp(a) est corrélée au risque cardiovasculaire notamment infarctus du myocarde et infarctus cérébral **(Smolders et al. 2007)**.

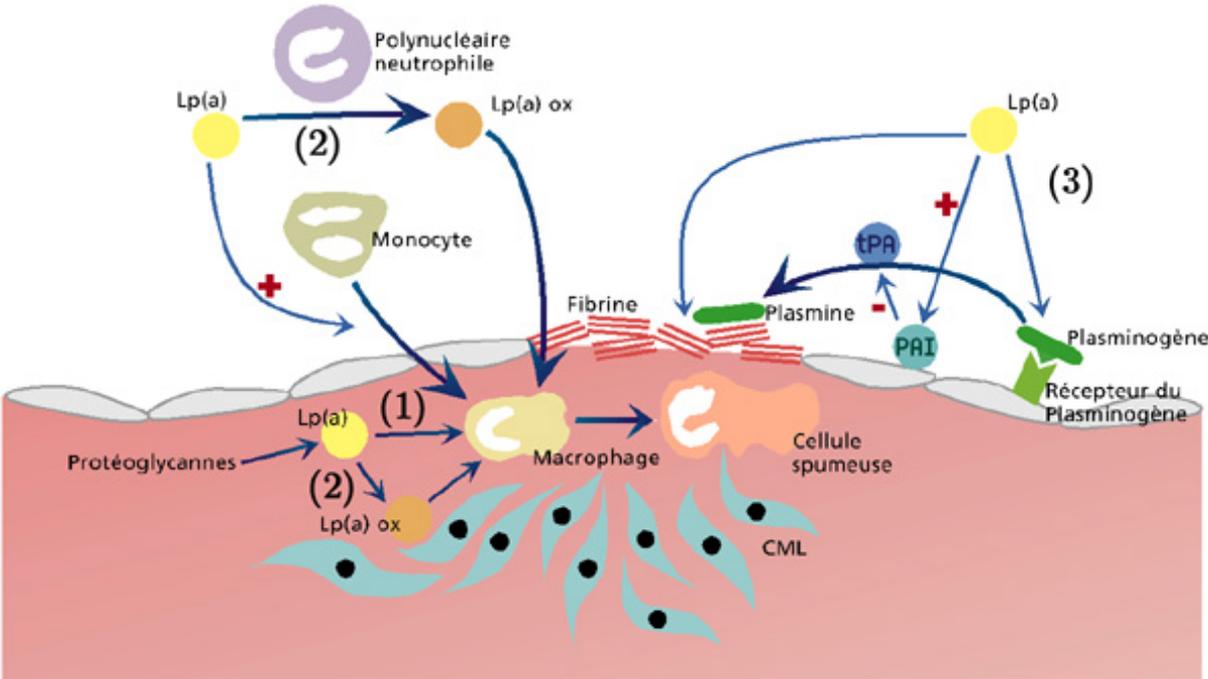
Si la relation Lp(a)-pathologie thrombo-embolique paraît de nature causale (la mise en évidence de Lp(a) au sein même des plaques d'athérome ne fait que renforcer cette impression) tout n'est cependant pas clairement compris et d'autres études prospectives sont indispensables pour clarifier le profil athérogène de la Lp(a). Par exemple, la concentration de Lp(a) varie avec l'origine ethnique : les patients originaires d'Afrique noire peuvent avoir des concentrations 3 à 4 fois plus élevées que les patients d'origine européenne, mais, pour des raisons mal connues, cette élévation n'est pas associée à une augmentation du risque de maladie cardiaque. Dans cette population, le risque pourrait être lié à la taille de la molécule plutôt qu'à la concentration sanguine **(Chanu et al. 1998)**.

1.3.2.2.4 Mécanisme d'action de la Lp(a).

Du fait de sa structure proche, la Lp(a) entrerait en compétition avec le plasminogène, ce qui ferait donc le lien entre cette lipoprotéine et les protéines du système de l'hémostase. Le plasminogène est une protéine plasmatique inactive qui se transforme en sa forme active, la plasmine, capable alors de dissoudre la fibrine (voir figure 1.7). La fibrinolyse est un phénomène physiologique aboutissant à la destruction protéolytique du thrombus fibrino-plaquettaire formé à l'issue de la coagulation. Autrement dit la plasmine assure la digestion des éléments de coagulation et évite leur accumulation sur la surface des vaisseaux sanguins une fois que leur présence n'est plus utile.

La Lp(a) empêcherait ainsi le nettoyage de l'artère par la plasmine et le dépôt de la Lp(a) initierait la formation de la plaque d'athérome. Les propriétés adhésives de la Lp(a) font de plus qu'elle agglomère dans la paroi des artères le cholestérol (particules de LDL, VLDL), ainsi que le calcium et les métaux lourds accélérant la formation des plaques d'athérome. De plus elle aurait la capacité de se lier avec certains constituants de la matrice extracellulaire de la paroi vasculaire et d'interagir avec les cellules de cette paroi (**Beaudeux 1999**) (voir figure 1.11).

Figure 1.11 : Paroi vasculaire, Lp(a) et coagulation



Chapitre 2 : PATIENTS ET METHODES – ou la construction de la cohorte et l'évolution du projet.

2.1 Mise en place : nov. 2003 – oct. 2006.

2.1.1 - Rationnel et objectifs de l'étude

Un des moyens d'appréhender la physiopathologie et l'évolution des maladies rares (et donc les infarctus cérébraux néonataux) est la mise en place de bases de données homogènes, prospectives et recueillies suivant un plan d'investigations préétabli ; puis le maintien du suivi sur une longue période (**DGS-DHOS 2009**). Cette étape étant elle-même un préalable à l'élaboration d'études cliniques interventionnelles. C'est donc avec cette idée que le protocole hospitalier de recherche clinique régional n°03-08052 (*Infarctus cérébral artériel symptomatique du nouveau-né à terme : étude nationale multicentrique d'épidémiologie descriptive*, accepté en 2003) a permis de créer la cohorte AVCnn.

Les objectifs initiaux étaient les suivants :

- Objectif principal :

Réaliser une photographie du profil obstétrico-néonatal clinique et biologique des nouveau-nés à terme ayant présenté un infarctus cérébral artériel symptomatique.

- Objectifs secondaires :

- N°1 : déterminer les mécanismes de l'infarctus à partir de l'histoire obstétricale, des examens biologiques et de l'imagerie.

- N°2 : Suivre l'évolution motrice, cognitive et épileptique jusqu'en période pré-scolaire.

2.1.2 - Les critères d'inclusion

La population concernée était l'ensemble des nouveau-nés hospitalisés dans les services de néonatalogie et de neurologie pédiatrique ayant accepté de participer au projet. Sur l'ensemble du territoire Français, 39 centres hospitaliers ou hospitalo-universitaires ont répondu positivement (voir figure 2.1).

Figure 2.1 : Centres d'inclusion de l'étude AVCnn sur l'ensemble du territoire et nombre d'inclus dans le centre (entre parenthèses).



Ont été inclus les nouveau-nés à terme ayant présenté un infarctus cérébral artériel néonatal, c'est à dire :

- ayant présenté une symptomatologie neurologique (convulsion(s), malaise, hypotonie, altération de la vigilance, asymétrie du tonus ou de la motricité) dans les 28 premiers jours de vie.
- dont l'imagerie encéphalique (par scanner X ou résonance magnétique) montrait des lésions d'allure ischémique en rapport avec une localisation artérielle.
- dont les parents ou titulaires de l'autorité parentale avaient donné leur accord après explication des buts et modalités du protocole par l'investigateur local et remise de la notice explicative.

2.1.3 - Les critères de non inclusion étaient aux nombres de cinq :

- prématurés (<37 semaines).
- nouveau-nés asymptomatiques, c'est à dire en cas de découverte systématique d'une anomalie d'imagerie en période pré ou post-natale immédiate ou enfants ayant présenté a posteriori une infirmité motrice cérébrale.
- enfants ayant présenté des lésions hypoxiques-ischémiques diffuses, c'est à dire plus de trois territoires artériels atteints ou un infarctus veineux.
- suivi clinique et biologique impossible.
- refus parental d'être inclus dans l'étude ou refus de signature du consentement de biologie moléculaire.

2.1.4 - Les investigations initiales

2.1.4.1 Les données anamnestiques et cliniques

Elles visaient à détailler : les antécédents thrombotiques familiaux, l'histoire obstétricale maternelle, le déroulement de la présente grossesse et de l'accouchement, l'adaptation de l'enfant à la vie extra-utérine, la symptomatologie ayant fait suspecter l'infarctus, l'examen du nouveau-né ainsi que les modalités de sa prise en charge. Plutôt que d'énumérer ici l'ensemble des paramètres étudiés, leurs critères diagnostics respectifs et les méthodes statistiques nous renvoyons le lecteur aux paragraphes 2.2.1 - 2.2.3 et 2.3 de l'article princeps.

2.1.4.2 Imagerie encéphalique et cardiovasculaire

Lors de la période d'inclusion, la réalisation d'un scanner X ou d'une IRM (comportant au moins des séquences spin écho transversales pondérées en T1 et T2) étaient indispensables pour valider la présence de l'infarctus cérébral artériel.

L'examen était souhaité au mieux dans la première semaine de vie. Si l'imagerie était réalisée précocement, il était proposé d'augmenter sa sensibilité par l'acquisition de séquences de diffusion. Nous verrons ultérieurement les préconisations que nous avons pu mettre en évidence avec les données recueillies lors des séances de travail avec les deux spécialistes en radiologie pédiatrique.

L'imagerie vasculaire (non obligatoire mais recommandée) était obtenue de manière non invasive par l'une des techniques ci-dessous :

- imagerie du cercle de Willis et des artères cérébrales : échographie doppler trans-fontanelle, au mieux avec une sonde de 10 MHz, ou angiographie par IRM.

- imagerie des vaisseaux du cou : IRM du cou en coupe transversale, angiographie par résonance magnétique ou écho-doppler. Le but était de mettre en

évidence l'hématome de paroi, pathognomonique des dissections cervicales et facilement accessible avec l'une de ces techniques.

- imagerie cardiaque : échocardiographie trans-thoracique à la recherche d'un thrombus intracardiaque, une anomalie de l'architecture cardiaque ou une hypertension artérielle pulmonaire. La réalisation de l'échocardiographie est également indispensable à l'interprétation du flux sanguin des artères cérébrales (canal artériel ouvert ou fermé).

2.1.4.3 Prélèvements biologiques : recherche d'une thrombophilie (voir annexes 1 et 2)

Certaines anomalies biologiques étant transitoires, comme les anticoagulants circulants, elles étaient analysées lors d'un prélèvement à l'inclusion. D'autres étant constitutionnelles (facteur V Leiden, mutation du gène de la prothrombine) ou de diagnostic précoce difficile du fait de la variation de concentration plasmatique liée à l'âge ou à la grossesse (protéines C et S, antithrombine, facteurs VIII et XI...) et afin d'éviter le prélèvement d'une quantité trop importante de sang chez le nouveau-né, la plupart des explorations biologiques a été groupée sur un prélèvement à la visite du premier anniversaire. En effet, il faut entre 16 et 20 mL de sang pour l'ensemble des analyses, ce qui aurait représenté entre 5 et 10 % du volume sanguin total du nouveau-né.

L'exploration de l'hémostase maternelle a été réalisée lors de cette même visite. Si besoin, un prélèvement du couple mère/enfant lors de la visite du deuxième anniversaire permettait le contrôle d'une anomalie mise en évidence sur le premier prélèvement (voir fiche de prélèvement en annexe 1). En ce qui concerne le père rien n'avait été prévu systématiquement et les investigations ont été discutées au cas par cas en présence d'anomalie potentiellement héréditaire découverte chez l'enfant.

La plupart des investigations a été réalisée dans le laboratoire de l'hôpital dans lequel l'enfant a été inclus. Pour les analyses des mutations des facteurs II et V, l'ADN a été extrait et analysé suivant les méthodes habituelles. Néanmoins certains laboratoires ont d'abord préféré effectuer un test de dépistage du facteur V Leiden en évaluant la RPCA par technique de coagulation. A l'inverse la recherche sur la protéine Z et sur le TFPI qui est centralisée au laboratoire d'hématologie de St Etienne du fait de la particularité de la technique d'analyse et de l'intérêt particulier pour une des équipes stéphanoises du laboratoire GRT à ce sujet.

2.2 Le suivi des enfants

2.2.1 - Le protocole initial : les visites à 1 et 2 ans

Le suivi des enfants inclus dans la cohorte a été le plus régulier possible avec une visite systématique en présence du médecin investigateur local aux dates anniversaires de la première et seconde année de vie. Ces visites ont été réalisées en parallèle des consultations que nécessitait l'évolution clinique de l'enfant.

A chacune de ces consultations systématiques, il a été évalué la présence ou non d'un signe neurologique focal, le développement cognitif global et l'histoire épileptique.

Ces visites sont en général réalisées par un neuropédiatre qui effectue son examen de la façon suivante.

Quel que soit l'âge de l'enfant, il faut tester :

(a) le maintien postural : l'enfant tient-il sa tête, son tronc ? Résiste-t-il à une poussée latérale, à la pesanteur lors des manœuvres de suspension verticales ou latérales (prise de l'enfant dans la main de l'examineur en position ventrale, sur le côté droit puis gauche, sur le dos) ?

(b) Se retourne-t-il dans son lit, tient-il assis, debout ?

(c) les membres sont-ils souples ou raides (il faut palper les tendons, les muscles au repos et lors de la mobilisation passive lente et rapide). Les réflexes ostéo-tendineux sont-ils présents ?

(d) Quelle est l'évolution du périmètre crânien ?

(e) examen général.

Le développement cognitif global était évalué à l'aide d'un questionnaire de DENVER (voir annexe 5). Les principales acquisitions de l'enfant y sont classées en quatre rubriques : motricité globale, motricité fine, langage et contact social. Le test de Denver est facile à utiliser chez le nourrisson puis chez l'enfant, jusqu'à 5-6 ans. Il permet une évaluation rapide (possible au cours d'une simple consultation) et sert ainsi au dépistage. A la fin de l'évaluation, il est possible de déterminer si l'enfant a des acquisitions en rapport avec son âge chronologique ou si elles sont décalées et, dans ce cas, chiffrer le retard (voir également le repère chronologique des acquisitions en annexe 6).

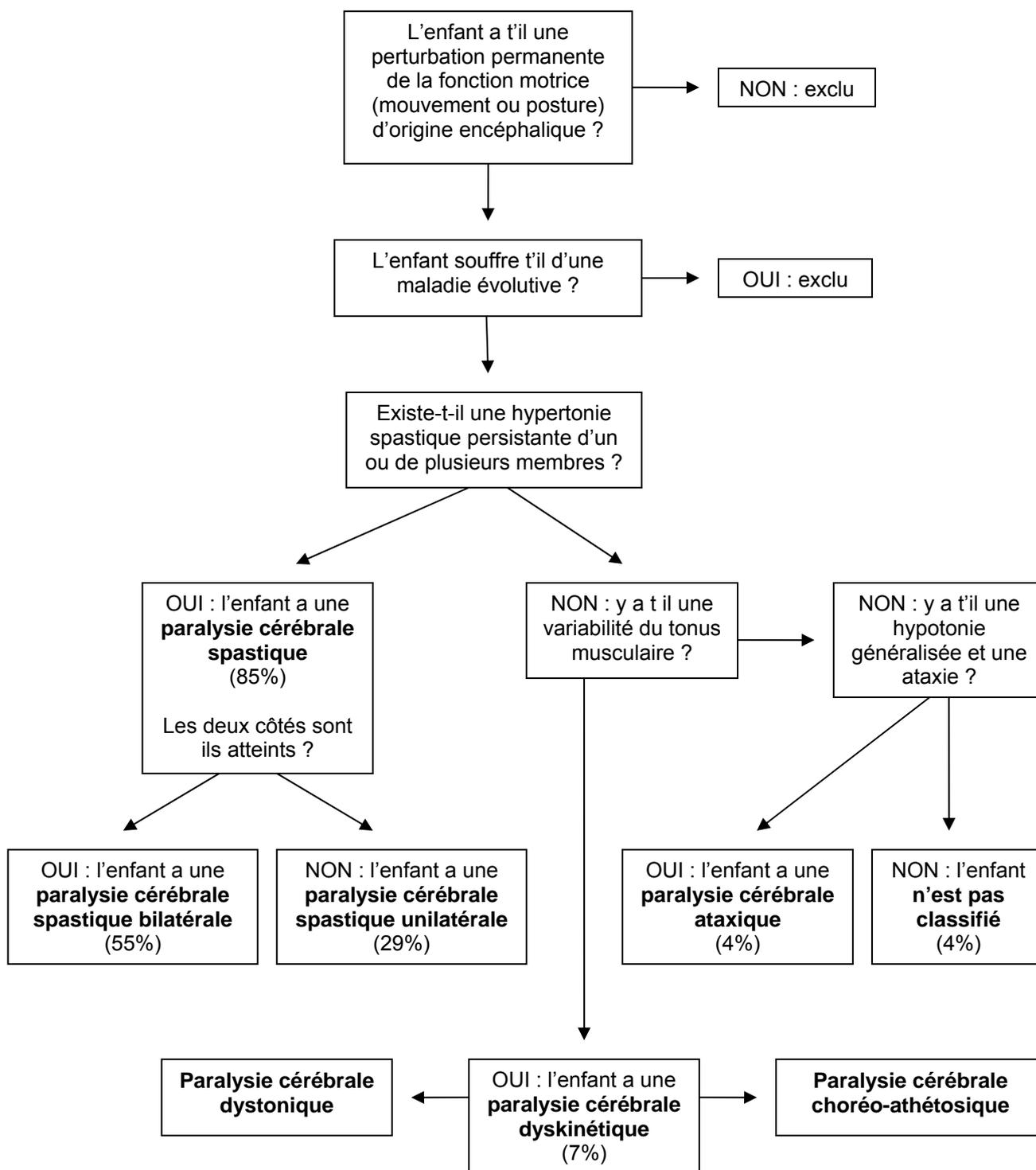
Enfin l'histoire épileptique était établie en fonction de l'interrogatoire réalisé auprès des parents et à l'aide de l'EEG dans le cas où celui-ci a été réalisé si il avait lieu d'être.

2.2.1.1 Définition de l'évolution motrice favorable vs évolution défavorable

L'évolution motrice des enfants a été définie suivant qu'ils présentaient ou non une infirmité motrice cérébrale suivant les critères du *Registre européen de surveillance de la paralysie cérébrale* (SCPE ; voir figure 2.2) :

- (1) un trouble permanent du mouvement et/ou de la posture
- (2) entraînant une perturbation de la fonction motrice,
- (3) causée par un dysfonctionnement, une lésion ou une anomalie cérébrale non évolutive,
- (4) chez un enfant d'au moins 4 ans (**Chabrier et al. 2010**).

Figure 2.2 : Diagnostic positif et classification des différents types de paralysie cérébrale, adapté à partir des travaux du groupe SCPE.



Les pourcentages expriment la fréquence relative des différentes formes cliniques dans la population des 4782 enfants inclus de 1980 à 1990 (Chabrier et al. 2010).

Dans notre étude, la déficience motrice a ainsi été définie comme l'association des points 1 et 2 puisque le point 3 était par définition acquis. A l'inverse, les enfants ayant un examen normal ou des anomalies mineures (réflexes asymétriques, latéralisation précoce ou héminégligence) sans déficit moteur fonctionnel ont été considérés comme ayant une évolution motrice favorable.

Le point 4 est plus délicat puisque nous ne pouvions le satisfaire au stade de l'étude auquel l'évaluation a été faite. Les critères diagnostiques de ce type de registres sont cependant développés afin d'assurer la plus grande homogénéité aux inclusions. Une des spécificités de l'infirmité motrice cérébrale est en effet l'évolutivité des conséquences cliniques alors que la lésion elle-même est par définition fixée. Plus l'âge d'évaluation est tardif, plus le diagnostic est certain.

Néanmoins, la fonction motrice étant l'une des premières à se développer, 2 ans est un âge considéré par la majorité des cliniciens comme suffisant pour affirmer ou infirmer la présence de séquelles motrices après lésions néonatales. Certaines formes d'hémiplégie infantile peuvent encore évoluer (notamment disparaître) après cette période, mais il s'agit alors de formes le plus souvent mineures, sans lésion associée à l'IRM (**Chabrier et al. 2010**). Ce qui n'est pas le cas des enfants suivis dans notre étude. Dans le même ordre d'idée, lorsqu'il y avait discordance entre les examens des différentes visites, c'est la dernière évaluation qui a été retenue.

2.2.2 - L'addendum à 3,5 ans : évaluation de la qualité de vie, de l'autonomie et du fonctionnement moteur global

Cette visite des 3,5 ans fut intégrée en cours d'étude suite aux différentes réflexions faites sur l'évolution du malade et de la société. L'approche neurologique exclusive est en effet insuffisante pour apprécier l'évolution globale de l'enfant. La satisfaction du patient, ses capacités fonctionnelles, l'adaptation à l'environnement et le bien être dans les différents domaines de la vie sont également des éléments déterminants, surtout dans les domaines où la guérison n'est pas assurée.

2.2.2.1 La qualité de vie

Elle comporte des aspects objectif et subjectif intégrant les dimensions physiques, psychologiques et sociales (**Borgel et al. 1991**). L'évaluation de la qualité de vie subjective, correspondant au vécu du sujet, à son bien-être, au retentissement psychologique et social des symptômes sans faire appel à un intervenant extérieur est la plus intéressante. Elle n'est cependant pas applicable au jeune enfant. Même si elle n'est alors qu'une procuration du vécu des enfants, il y a lieu d'objectiver les données par un examinateur : parent le plus souvent.

La qualité de vie de l'enfant dépend également de la façon dont ses conditions de santé sont acceptées par sa famille, la société et lui-même et de la façon dont il pourra utiliser au mieux ses compétences et engager des relations harmonieuses, sources de plaisir avec son environnement (**Manificat et al. 2000**). Les projections de l'adulte sur l'enfant, ses émotions, désirs et projets sont alors à prendre en compte.

Pour être valide, une échelle de qualité de vie doit avoir des critères métrologiques précis, être simple d'emploi et administrable en un temps court. Les échelles génériques, explorant toute une gamme de pathologie à des stades de gravité divers et s'intéressant à l'état fonctionnel, au bien-être et à la perception globale de la santé

sont les plus employées. Parmi celles-ci, l'échelle de qualité de vie du nourrisson et du petit enfant (QUALIN ; voir annexe 7), de conception française et construite à partir du vécu de parents et de professionnels de la petite enfance présente une acceptabilité, une corrélation inter juge et une sensibilité permettant sa réalisation chez l'enfant de 3 mois à 3 ans (ou légèrement plus âgé). Elle peut être utilisée par les parents ou des professionnels, sans formation préalable (**Manificat et al. 1999 ; Manificat et al. 2000**).

2.2.2.2 L'autonomie

La MIF-Mômes est l'adaptation pédiatrique de l'échelle de mesure de l'indépendance fonctionnelle (MIF). Elle permet l'évaluation clinimétrique de l'autonomie de l'enfant. Son évolution avec l'âge et sa simplicité d'utilisation en font un instrument très utilisé en rééducation infantile. Le temps moyen de passage par un examinateur expérimenté est de 20 à 25 minutes. Sa passation par un entretien téléphonique a également été validée chez l'adulte (**Calmels et al. 1994**). De plus la reproductibilité inter examinateurs et dans le temps de la version française, testée à partir d'une population témoin de 167 enfants de un à 9 ans, est satisfaisante (**Charmet et al. 1996**).

Cette étude a permis l'établissement de scores moyens par tranches de un an (**Charmet et al. 1996**). Bien que pour chaque tranche d'âge le nombre d'enfants soit statistiquement insuffisant, les résultats étaient similaires à ceux de la population américaine établie à partir d'un grand nombre d'enfants. Par exemple, dans la tranche 3-4 ans le score français établi à partir de 22 enfants d'âge moyen de 42,5 mois est de $94,18 \pm 11,77$ (moyenne \pm écart-type) vs $92,65 \pm 1,50$ dans la tranche 40-43 mois pour les normes américaines. Cet âge a été retenu pour la réalisation de la MIF-Mômes dans notre étude.

Les droits de l'échelle adulte ont été acquis par le service du Pr Gautheron à St Etienne qui entretient depuis de nombreuses années un contact étroit avec l'équipe locale de Buffalo aux Etats Unis et les détenteurs du copyright. Les discussions sont en cours pour la version pédiatrique.

2.2.2.3 Le fonctionnement moteur global

Avec plusieurs centaines de thérapeutes francophones formés, L'échelle d'évaluation motrice fonctionnelle globale (EMFG : traduction française de la gross motor function measure) est l'outil d'évaluation de l'activité motrice de l'enfant infirme moteur cérébral. Il s'agit d'un outil quantitatif qui donne une mesure objective, chiffrée et reproductible des capacités motrices de l'enfant (**Girardot et Bérard 2005**). La mesure évoluant dans le temps avec l'âge et surtout en fonction des aides techniques, chirurgicales et médicamenteuses apportées, elle permet le suivi de l'enfant dans son parcours de soin.

Contrairement aux deux échelles précédentes elle doit être réalisée par un professionnel formé, kinésithérapeute le plus souvent. La version à 66 items est plus rapide, aussi informative et plus sensible au changement chez le jeune enfant infirme moteur cérébral à bon potentiel moteur (comme dans notre population) que la version à 88 items (**Girardot et Bérard 2005**). La durée de passation est d'environ une heure.

2.2.2.4 Réalisation

Les trois évaluations ont été réalisées à la même période pour chaque enfant. Compte tenu des données disponibles pour la MIF-Mômes, c'est l'âge de 3,5 ans qui a été choisi. Après explication et aide éventuelle d'entretiens téléphoniques, le questionnaire de qualité de vie QUALIN a été adressé aux parents par courrier. Un second entretien téléphonique a permis de réaliser la MIF-Mômes. Enfin le

kinésithérapeute référent des enfants suivis dans une structure de soins a réalisé l'EMFG à 66 items. Pour les enfants ne nécessitant pas de suivi rééducatif, c'est un kinésithérapeute libéral formé ou sensibilisé, proche du domicile des parents qui a été proposé (voir annexes 7, 8 et 9).

2.2.3 - Les évaluations à 7 ans :

2.2.3.1 le devenir cognitif et scolaire

Nous souhaitons désormais connaître le devenir des enfants de la cohorte à plus long terme. En effet jusqu'à ces dernières années, la plupart des études avaient limité le suivi à 2 ou 3 ans ; durée insuffisante pour évaluer les conséquences neurologiques d'une lésion cérébrale néonatale. Les quelques études (à partir d'un faible nombre d'enfant) avec le plus long suivi sont aussi celles qui montraient l'évolution la plus défavorable [voir chapitre 1.2.1.2.2].

Les deux publications les plus récentes qui apprécient le développement à l'âge scolaire incluent désormais 31 et 26 enfants (**Ricci et al. 2008 ; Westmacott et al. 2009**). Elles montrent des résultats divergents et il est intéressant de les contrôler à partir d'une population plus importante.

L'objectif est donc d'évaluer à l'âge scolaire l'évolution neurologique et développementale des enfants de la cohorte AVCnn et définir les déterminants précoces de cette évolution. Seront évalués :

- La fonction motrice globale, suivant le *Système de classification de la fonction motrice globale* et la motricité fine de chaque membre supérieur suivant le *Système de classification de la fonction motrice fine*.

- Le développement cognitif (WISC-IV), exécutif (tests de barrage), langagier (échelle N-EEL et test de l'alouette) et comportemental (test de Connors) et la réussite scolaire.

- L'évolution épileptique et le risque de récurrence personnel et intra-familial.

Chaque enfant a été ou sera revu à 7 ans au cours d'une journée comportant l'évaluation neuropsychologique et orthophonique puis une consultation médicale et une réunion de synthèse avec les parents. Cette évaluation a débuté en octobre 2010. Elle va durer 3 ans.

2.2.3.2 Etude en IRM de la connectivité cérébrale anatomique et fonctionnelle

Tous les enfants ayant eu infarctus cérébral néonatal n'évoluent pas vers une déficience motrice et malgré des lésions cérébrales étendues, certains sont peu ou pas symptomatiques. Les mécanismes déterminant cette évolution fonctionnelle sont mal connus. De nouvelles techniques d'imagerie (IRM fonctionnelle de repos et IRM des tenseurs de diffusion) permettent désormais de caractériser la connectivité des réseaux neuronaux sans injection de traceurs.

L'objectif sera de décrire par cette technique la connectivité anatomique et fonctionnelle des voies neuronales motrices :

- En fonction de la gravité de la déficience motrice des enfants de la cohorte : présence ou non d'une hémiplégie et niveau de fonctionnement de la main à l'aide de scores cliniques d'habileté manuelle.

- Entre les patients et des témoins.

Ne s'agissant pas là d'une partie qui concerne directement la thèse, nous ne la détaillons pas. Cette étude a cependant débuté en février 2011 en parallèle du devenir cognitif et scolaire et a déjà inclus une douzaine de patients et de témoins.

Chapitre 3 : RESULTATS

112 nouveau-nés ont été signalés à partir des 39 centres répartis sur le territoire national (voir figure 2.1). Sur l'ensemble de ces centres, 32 ont déclaré avoir inclus l'ensemble des bébés vus consécutivement pour cette pathologie. Ce qui représente 89% des nouveau-nés de la cohorte.

Après avoir examiné les données cliniques et d'imagerie lors de réunions de relecture avec deux experts radiologues (Dominique Allard et Béatrice Husson) et le neuropédiatre investigateur principal (Stéphane Chabrier), cent enfants (62 garçons et 38 filles) ont rempli tous les critères d'inclusion. Ils constituent la cohorte, dénommée depuis AVCnn. Les raisons pour lesquelles l'exclusion de certains patients est survenue a posteriori étaient les suivantes : imagerie cérébrale n'évoquant pas l'infarctus artériel (six enfants), l'infarctus était sur plus de quatre territoires (un enfant) et insuffisance des données cliniques ou d'imagerie (cinq enfants).

Les principaux résultats obtenus à partir de la cohorte ont abouti à la publication de quatre articles originaux, fournis en fin d'ouvrage. Les résultats bruts de ces quatre articles sont rapportés ci-dessous. Leur cohérence et leur participation à la réalisation des objectifs sont analysées dans la partie discussion.

3.1 Les caractéristiques obstétricales et néonatales et l'influence du sexe et du poids de naissance sur celles-ci (Article princeps)

3.1.1 - La présentation clinique

Nous avons observé une présentation clinique très stéréotypée. Typiquement, les premiers signes sont survenus dans les 3 premiers jours de vie chez un nouveau-né en bonne forme jusque là, après une grossesse normale (mais un peripartum souvent compliqué). Il s'agissait dans la grande majorité de crises cloniques focales et répétées, controlatérales à l'accident ; celui-ci étant le plus souvent de localisation cérébrale moyenne superficielle gauche. L'examen clinique était pauvre. Ces données sont résumées dans le tableau 3.1.

Tableau 3.1 : principaux éléments obstétricaux et néonataux observés dans la cohorte

Caractéristiques obstétricales	n=100
grossesse normale	71
accouchement (eutocique/instrumental/césarienne)	44/16/40
souffrance foétale aiguë	33
Nouveau-né	
garçon/fille	62/38
poids de naissance (moyenne)	1870-4630 g (3410 g)
Symptôme d'appel	
convulsions (focales/généralisées)	91 (74/17)
apnées	7
absence de symptôme aigu	2 (hypotonie persistante)
Horaire de survenue du premier symptôme (moyenne)	36 heures
dont ≤ 1 semaine de vie	99
dont ≤ 3 jours de vie	90
Evolution des convulsions	
≤ 3 épisodes	12
> 3 épisodes	46
crises subintrantes ou état de mal	33
Examen intercritique	
normal	54
hypotonie	46
déficit moteur focal	16
diminution de la vigilance (modérée/sévère)	36 (31/5)
Localisation de l'accident	
gauche/droit/bilatéral	61/30/9
cérébral moyen	89
superficiel/profond/mixte	66/9/25

Antécédents familiaux. 15 familles ont signalé des antécédents de thrombose : thrombose veineuse périphérique pour sept, de fausses couches répétées dans six cas, embolie pulmonaire dans trois, dans deux des accidents vasculaires cérébraux ischémiques précoces, thrombose veineuse cérébrale chez une famille et un infarctus du myocarde précoce dans une autre.

Antécédents obstétricaux et grossesse actuelle. 83 mères n'avaient pas d'antécédent personnel médical. 46 étaient primigestes et 57 primipares. Parmi les multipares (n=54), 16 femmes avaient eu au moins une grossesse précédente interrompue par une fausse couche, trois ont eu des enfants prématurés et une a développé une hypertension gravidique.

La grossesse était normale pour 71 femmes. Sept ont eu un diabète gestationnel, six ont eu une menace d'accouchement prématuré, cinq ont eu des symptômes infectieux, six ont présenté une hypertension (gravidique pour quatre et préexistante pour deux). Huit avaient divers autres problèmes (séroconversion toxoplasmique, allergie cutanée, thrombopénie, vomissements récurrents, cholestase gravidique, sciatique, névralgies, nécessité d'une l'amniocentèse pour suspicion de trisomie 21, échec de version).

13 prenaient des médicaments. Une seule femme était traitée par antithrombotiques (aspirine) pour un antécédent de phlébite périphérique avec mutation des facteurs II et V de la coagulation et hypertension gravidique. 14 mères ont signalé une consommation de tabac et d'alcool.

Accouchement. 40 grossesses se sont terminées par césarienne et 16 par extraction instrumentale. Une infection materno-fœtale a été suspectée dans 19 cas.

Le poids était disponible uniquement pour 11 placentas (710 ± 225 g), tandis que l'analyse pathologique n'a été réalisée que 3 fois. L'une d'elle était normale (poids de naissance du bébé 3820 g). Les deux autres placentas étaient hypotrophiques avec des lésions ischémiques (poids de naissance des bébés 2500 et 2640 g), associée à une chorio-amnionite une fois et à un décollement placentaire une fois également.

Le poids moyen des enfants à la naissance était 3410 ± 462 g (médiane 3375 g ; 1870–4630 g ; voir tableau 3.1 et figure 1 de l'article princeps). Le terme était par définition compris entre 37 et 41 semaines mais 83% des naissances ont eu lieu entre la 39^{ème} et 41^{ème} semaine (médiane 40 semaines). Nous avons documenté 33 cas de souffrance fœtale aiguë.

Présentation clinique néonatale. A l'exception d'un nouveau-né, le premier symptôme neurologique est survenu pendant la première semaine (et dans les 3 premiers jours pour 90 d'entre eux). Tous sauf deux ont développé des symptômes paroxystiques à un âge moyen de 36 h (intervalle 2–360 h ; médiane 24 h). Les deux autres ont eu une détresse et une hypotonie néonatale persistante sans atteinte neurologique aiguë, mais l'un d'eux avait des décharges épileptiques sur l'électroencéphalogramme enregistré au 6^{ème} jour de vie.

Les symptômes étaient des crises toniques ou cloniques pour 91 bébés, focale dans 74 cas. Cette crise est restée unique dans seulement trois cas 46 nouveau-nés ont eu plus de trois crises et 33 ont eu un état de mal. 85 ont reçu un médicament antiépileptique (Gardéna[®] ou Valium[®]). Sept ont présenté des apnées/désaturations sans symptômes moteurs, mais avec un électroencéphalogramme montrant des décharges épileptiques chez six d'entre eux.

46 bébés ont eu une altération persistante du tonus et 36 une altération de la vigilance, de modérée (n=31) à sévère (n=5). 16 ont eu un déficit focal moteur ou du tonus. 12 présentaient des lésions traumatiques.

3.1.2 - Les facteurs de risque

Dans un deuxième temps, et bien que l'étude ne fût pas bâtie comme une étude cas-témoins, l'ensemble de ces caractéristiques a été comparé aux données 2004 et 2005 de la population générale par l'intermédiaire du groupe Audipog.

Ce réseau sentinelle correspond au maillage territorial d'une centaine de maternités publiques et privées à partir duquel un système de pondération statistique permet de déduire le profil obstétrical et néonatal de la population à l'échelle nationale (pour plus de précisions voir www.audipog.net). Les éléments statistiquement différents (à la valeur de $P < 0,05$) entre la cohorte AVCnn et Audipog sont listés en gras dans le tableau 3.2.

Les facteurs de risques cliniques dans la cohorte AVCnn sont donc ceux pour lesquels une différence statistiquement significative a été trouvée entre les enfants de la cohorte et les données Audipog.

Tableau 3.2 : Antécédents familiaux et caractéristiques obstétrico-néonatales de la cohorte AVCnn par rapport à la population générale

	Cohorte AVCnn 11/03-10/06 ; n=100	Données Audipog (%) 2004-05 ; n=45 508	Valeur du P
Antécédents			
Antécédents thrombotiques familiaux	17%	11,4	0,12
Gestité : 0, 1, ≥2	46, 30, 24	33, 32, 35	0,013
Parité : 0, 1, ≥2	57, 26, 17	43, 34, 23	0,018
Fausse-couche	29,6%	15,0	0,005
Prématurité/hypotrophie	6%	6,6	0,973
Grossesse actuelle			
Gémellité	4	1,1	0,022
Complications	29	34,5	0,293
- diabète gestationnel	7	5,1	0,526
- menace d'accouchement prématuré	6	5,6	0,965
- toxémie gravidique	4	3,1	0,819
Tabagisme	16%	14,7	0,830
Accouchement			
Terme : 37-41	100	100	
Présentation par le siège	6	3,4	0,248
Césarienne/instrumental/normal	40/16/44	17/12/71	<0,001
Souffrance fœtale aiguë	33	nd	
- anomalies du rythme cardiaque	26	nd	
- césarienne en urgence	14	8,1	0,048
- liquide méconial	19	nd	
- Score d'Apgar à une minute : ≤ 3, ≤ 7	11, 21	nd, 7,4	<0,001
- Réanimation à la naissance	19	5,1	<0,001
- Transfert immédiat en néonatalogie	14	3,2	<0,001
Suspicion d'infection materno-foetale	19	nd	
- rupture prématurée des membranes	6	2	0,013
- infection néonatale	5	2,9	0,342
Nouveau-né			
Sexe ratio (garçons/filles)	1,6	1,06	0,045
Poids ≥ 3500 g	43	35,7	0,156
Lésion Traumatique	12	1,4	<0,001

3.1.3 - Le mécanisme de l'accident

Deux observations ont permis de documenter le mécanisme probable de l'accident : une placento-embolique, l'autre traumatique (voir chapitre 1.2.1.1).

Observation 1 : fille née à 38 semaines d'aménorrhée avec un poids de 2500 g. Après une grossesse sans incident hormis une sciatique, la mère (qui ressentait depuis quelques jours une barre épigastrique et une baisse des mouvements fœtaux) consulte pour métrorragies. L'enregistrement cardiaque fœtal montre un rythme mini-oscillé et des bradycardies profondes conduisant à une césarienne en urgence. Le score d'Apgar est à 4 à 3 min de vie et l'enfant est intubée en salle de travail.

Du fait de l'importance de l'anoxie néonatale (lactatémie à 19 mmol/L à 6 h de vie) l'enfant est sédaturé et la ventilation artificielle est poursuivie pendant 5 jours. Puis l'évolution clinique est progressivement favorable. C'est l'échographie transfontanellaire systématique (J2 de vie) qui suspecte l'accident cérébral, confirmé par le scanner X (J5) et l'IRM (J9) : infarctus artériel des territoires superficiels cérébral moyen et postérieur droits. L'échographie doppler (J8) et l'angiographie IRM (J9) montrent une occlusion de l'artère carotide interne droite. A J21, le débit doppler carotidien droit est rétabli mais reste moindre que du côté gauche.

L'anatomo-pathologie montre un placenta hypotrophique avec des lésions ischémiques chroniques et un hématome rétro-placentaire. Le bilan de thrombophilie montre un déficit en protéine C maternel et de l'enfant (42% chez les deux) probablement hérité du grand père maternel qui a eu plusieurs phlébites. L'enfant garde une hémiparésie gauche et un retard du développement psychomoteur.

Nous avons considéré probable une embolie carotidienne d'origine placentaire sur thrombophilie maternelle et fœtale constitutionnelle.

Observation 2 : garçon né à 39 semaines d'aménorrhée avec un poids de 3250 g. Après une grossesse normale, l'accouchement est très difficile et traumatique suite à une dystocie de l'épaule, nécessitant une extraction par forceps Suzor. Le traumatisme est bien visible par l'empreinte cutanée du forceps sur la tempe et la joue gauches.

La première crise d'épilepsie survient à 24 h de vie chez un enfant qui a déjà une hypomobilité de l'hémicorps droit. L'électroencéphalogramme montre une désorganisation du rythme de fond et des crises à point de départ frontal gauche. Le scanner X (J2) puis l'IRM (J12) montrent un infarctus de l'ensemble des territoires profond et superficiel de l'artère cérébrale moyenne gauche. Sur les séquences angiographiques centrées sur le polygone de Willis, il existe aussi une hypocirculation en provenance de l'artère carotide interne gauche.

L'angiographie IRM (J15) des vaisseaux du cou confirme l'occlusion de l'artère carotide interne gauche. Nous avons considéré cette occlusion comme la conséquence du traumatisme obstétrical. Étonnamment, l'échographie-doppler faite le même jour montre une perméabilité de l'ensemble des artères cervicales (cf. discussion infra).

L'enfant garde une hémiplégie droite, un retard de développement et une épilepsie sévère. La recherche d'une thrombophilie est négative chez la mère et montre un taux de protéine C à la limite inférieure pour l'enfant à 3,5 ans (méthode chromogénique 60% et méthode immunologique 69% pour des normes du laboratoire entre 70 et 150%).

Néanmoins, le mécanisme de l'accident est resté inconnu chez 98% des bébés. Une des raisons est que la réalisation des imageries cardiaques et artérielles était seulement recommandée (par rapport à la réalisation de l'imagerie parenchymateuse qui était obligatoire).

L'échocardiographie a néanmoins été réalisée chez 70 enfants. Aucune n'a montré de malformation cardiaque, d'anomalie de la fonction ventriculaire gauche ou la présence d'un thrombus intracavitaire. Une hypertension pulmonaire infrasytémique a été trouvée chez un bébé. Pour six autres, l'échographie a révélé une communication inter-auriculaire ou la persistance d'un foramen ovale perméable, associé dans un cas à un anévrisme du septum. Il n'y avait pas dans ces sept histoires de caractéristiques d'imagerie différente des autres observations et qui auraient pu faire évoquer un mécanisme spécifique. De fait, nous n'avons pas pu mettre en évidence de source cardio-embolique dans notre population.

L'imagerie cervicale des carotides internes n'a été obtenue que pour 51 nouveau-nés : par échographie-doppler dans 39 cas et/ou l'angiographie IRM dans 15 cas. Deux résultats étaient anormaux (voir observations 1 et 2 ci-dessus). L'observation 2 était discordance pour les résultats entre échographie-doppler et angiographie IRM. De fait nous avons revu en détail les imageries de ce bébé et avons considéré que la carotide était bien occluse sur l'angiographie et les coupes IRM natives et qu'il s'agissait d'un faux négatif du doppler. Ceci entraîne donc le doute sur la normalité des 38 autres examens doppler réalisés dans l'étude.

3.1.4 - Distinction de deux populations de nouveau-nés en fonction du poids de naissance

Nous avons été étonnés de la présence de nombreux bébés avec un poids de naissance élevé (>3500 g ; n=43), ce qui n'était pas attendu pour une pathologie suspectée d'origine vasculo-placentaire. La répartition des poids de naissance (voir tableau 3.1 et figure 1 de l'article princeps) pouvait aussi faire discuter la possibilité d'une distribution bimodale de ce paramètre centrée sur les poids 3200 et 3600 g.

La possibilité d'une double population de nouveau-nés avec infarctus cérébral néonatal révélatrice d'un mécanisme physiopathologique différent suivant le poids de naissance avait déjà été évoquée (**Golomb et al. 2001 ; Curry et al. 2007**). Nous avons donc souhaité comparer les caractéristiques des 50 bébés au poids de naissance le plus faible (<3375 g, appelé « groupe léger ») par rapport aux 50 bébés au poids de naissance le plus élevé (>3375 g ; « groupe lourd »). Les données sont résumées dans le tableau 3.3. Les éléments statistiquement différents (à la valeur de $P < 0,05$) entre les deux groupes sont listés en gras.

Tableau 3.3 : Antécédents familiaux, caractéristiques obstétricales et néonatales de la population AVCnn. Comparaison des gros bébés par rapport aux petits.

	Groupe léger (<3375 g ; n=50)	Groupe lourd (>3375 g ; n=50)	Valeur du P
Antécédents			
Antécédents thrombotiques familiaux	26%*	21%*	0.610
Gestité : 0, 1, ≥2	24, 14, 12	22, 16, 12	0.896
Parité : 0, 1, ≥2	30, 12, 8	27, 14, 9	0.831
Fausse-couche	35%	25%	
Prématurité/hypotrophie	2%	4%	0.999
Grossesse actuelle			
Gémellité	6%	2%	0.617
Complications	38%	20%	0.047
- diabète gestationnel	8%	6%	
- menace d'accouchement prématuré	12%	0%	
- toxémie gravidique	6%	2%	
Tabagisme	25%*	7%*	0.028
Accouchement			
Présentation par le siège	8%	4%	0.677
Césarienne/instrumental/normal	20/9/21	20/7/23	0.843
Souffrance fœtale aiguë	24%	42%	0.065
- anomalies du rythme cardiaque	20%	32%	
- césarienne en urgence	8%	20%	
- liquide méconial	16%	22%	
- Score d'Apgar à une minute : ≤ 3, ≤ 7	8%, 18%	14%, 24%	
- Réanimation à la naissance	16%	22%	
- Transfert immédiat en néonatalogie	14%	14%	
Suspicion d'infection materno-foetale	18%	20%	
- rupture prématurée des membranes	10%	2%	0.112
- infection néonatale	6%	4%	
Nouveau-né			
Sexe ratio (garçons/filles)	2.1**	1.4**	0.300
Lésion Traumatique			
	16%	8%	0.218
	28/4/18	33/5/12	

*: pourcentage obtenu avec des données partielles (n=86 pour les antécédents familiaux de thrombose et n=85 pour la consommation de tabac)

** : en accord avec les données Audipog, le sexe ratio est de 0,85 pour les bébés <3375 g et de 1,38 pour ceux >3375 g.

Les mères des petits bébés étaient statistiquement plus nombreuses à présenter des facteurs de risque obstétricaux ou une grossesse pathologique (pathologies obstétricales 38% vs 20%, $P=0,047$; consommation de tabac de 24% vs 7%, $P=0,027$). A l'inverse, les gros bébés avaient plus tendance à présenter un problème périnatal : souffrance fœtale aiguë (42% vs 24%, $P=0,065$), présentation clinique sévère (30% vs 12%, $p=0,027$; voir tableau 3.3 et figure 2 de l'article princeps) et étaient plus enclins à présenter un état de mal (42% vs 24%, $P=0,065$). En outre, les cinq bébés avec une altération sévère de la vigilance appartenaient tous au groupe lourd ($P=0,066$).

Les filles étaient relativement plus représentées dans le groupe lourd par rapport au groupe léger. Les garçons ayant naturellement un poids de naissance plus élevé, ceci n'est pas étonnant puisque le sexe ratio naturel est en effet de 1,38 pour un poids de naissance >3375 g (données Audipog). Le sexe ratio du groupe lourd était donc similaire à celui de la population générale ($P=0,9$). Il était au contraire très significativement différent dans le groupe léger (2,1 vs 0,85, $P=0,003$).

3.2 Les facteurs biologiques

3.2.1 - La Lp(a) (article n°2)

Y compris chez l'enfant, de nombreuses études avaient donc prouvé l'élévation de la Lp(a) comme facteur de risque d'infarctus cérébral. Comme on l'a vu aux chapitres 1.3.2.1 et 1.3.2.2.3] une récente méta-analyse a confirmé ceci (**Kenet et al. 2010**). La Lp(a) était en effet >30 mg/dL chez 158 des 616 enfants ayant eu un infarctus cérébral artériel contre chez seulement 39 des 578 témoins ($P<0,0001$). Si cette méta-analyse incluait à la fois les enfants et les nouveau-nés, les auteurs précisent qu'il n'y avait pas de différence entre ces diverses populations.

Seules trois études se sont en effet intéressées spécifiquement à l'influence de la Lp(a) dans l'infarctus cérébral périnatal (**Kurnik et al. 2003** ; **Lynch et al. 2005** ; **Curry et al. 2007**) trouvant un taux élevé chez 20,4 à 30,4 % des enfants. Une seule d'entre elles s'est intéressée aux mères, montrant une élévation chez 8 des 24 mères investiguées (33,3% ; **Curry et al. 2007**).

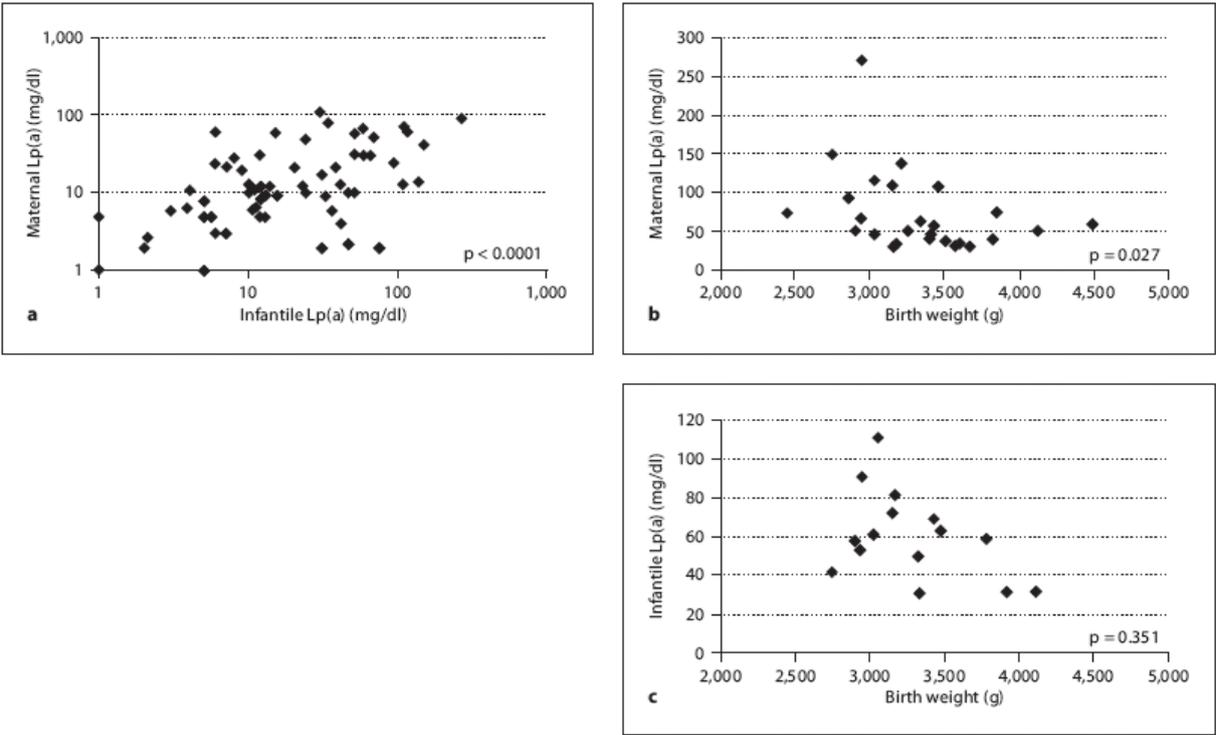
Il nous a donc semblé intéressant d'investiguer cette protéine dans notre population. Les analyses (par immuno-néphélométrie (n=129) ou turbidimétrie (n=9)) ont pu être réalisées chez 69 mères et autant d'enfants. Dans quatre cas nous n'avons pas eu le couple complet (c'est-à-dire que seul l'enfant ou sa mère a eu le dosage). De fait, le nombre de couples mère/enfant est de 65, ce qui constitue néanmoins la plus grande cohorte de ce genre.

Les taux maternels de Lp(a) s'étaient dans une gamme relativement large de <5 à 270 mg/dL (médiane 13 mg/dL) avec une valeur >30 mg/dL dans 26 cas (38% ; IC 95% 28-50%). Pour les enfants, la gamme était plus étroite avec des valeurs de <5 à 111 mg/dL (médiane 12 mg/dL). Nous avons retrouvé 15 enfants (22% ; IC 95% 13-33%) au dessus de 30 mg/dL.

Sur les 65 couples mère/enfant, 45 (69%) étaient appariés (c'est-à-dire que l'enfant et sa mère étaient classifiés de manière similaire comme ayant ou n'ayant pas une hyperlipoprotéinémie (a)), avec une forte corrélation entre la valeur de la Lp(a) maternelle et celle de son enfant ($P < 0,0001$; voir figure 3.3). Parmi les 20 paires discordantes, 15 mères avaient une concentration de Lp(a) élevée alors que leur enfant était dans la norme et cinq enfants avaient un taux de Lp(a) supérieur à la norme alors que pour leur mère il était normal. Finalement nous retrouvons un taux >30 mg/dl de Lp(a) soit chez l'enfant, soit chez la mère, soit chez les deux dans 30 cas sur les 65 paires (46% ; IC 95% 34-59%).

Nous avons également mis en évidence une corrélation négative entre un taux maternel de Lp(a) élevé et le poids de naissance ($P=0,027$; voir figure 3.3). Bien que cette relation semble apparaître visuellement aussi pour les enfants, la preuve statistique ne peut en être apportée dans notre population.

Figure 3.3 : Relations entre taux de Lp(a) maternel et taux de Lp(a) chez l'enfant (a) et entre poids de naissance et taux élevé de Lp(a) maternel (b) et chez l'enfant (c). La valeur du P est obtenue par le test des rangs de Spearman.



3.2.2 - Les mutations des facteurs II et V (article n°3)

L'analyse du facteur V Leiden/RPCA était disponible pour 86 enfants et 76 mères et l'analyse de la mutation du facteur II chez 80 enfants et 67 mères. Chez tous les patients avec RPCA, la présence du facteur V Leiden a été confirmée par l'analyse moléculaire. Les résultats sont résumés dans le tableau 3.4. Ils ont par la suite été comparés aux données des autres études s'étant intéressées aux accidents ischémiques artériels périnataux et incluant au moins 15 enfants (**Hagstrom et al. 1998 ; Mercuri et al. 2001 ; Golomb et al. 2001 ; Kurnic et al. 2003 ; Miller et al. 2006 ; Curry et al. 2007 ; Simchen et al. 2009 ; Coen et al. 2009**) et à la méta-analyse de **Kenet et al.** en 2010.

Une fréquence légèrement plus élevée des deux polymorphismes a été trouvée chez les mères (3,5%) par rapport aux enfants (2,4%). Toutefois, la principale conclusion est que ces fréquences sont tout à fait similaires à celles trouvées par l'étude française la plus récente dans la population sans antécédents de thrombose (3,84% et 3,07% pour le facteur V Leiden et la mutation G20210A du gène du facteur II respectivement (**Mazoyer et al. 2009**) et celles rapportées chez les enfants en bonne santé dans d'autres pays européens et méditerranéens (voir figure 3.4).

Tableau 3.4 : Mutation du facteur V et du facteur II chez les mères et les enfants de la cohorte AVCnn et des autres séries de la littérature.
Hormis lorsque cela est précisé, les séries incluaient les infarctus néonataux et présumés d'origine périnatale ainsi que des enfants à terme et prématurés.

	Mutation du facteur V		Mutation du facteur II	
	Enfant (% , n) contrôle	Mère (% , n) contrôle	Enfant (% , n) contrôle	Mère (% , n) contrôle
Cohorte AVCnn Infarctus artériel neonatal ; n-né à terme	3,5% (3/86) -	4% (3/76) -	1,3% (1/80) -	3,0% (1/67) -
Simchen, 2009	21% (n=47) 6,3% (n=145)	32% (n=22) 3,8% (n=631)	6,4% (n=47) 3,6% (n=145)	9% (n=22) 4,2% (n=631)
Curry, 2008	5% (n=60) -	10% (n=58) -	8,2% (n=52) -	2% (n=49) -
Suppiej, 2007	10% (n=21) -	-	5% (n=21) -	-
Miller, 2006	3% (n=34) 3.2% (n=419)	-	6% (n=35) 1.9% (n=412)	-
Kurnik, 2003 Infarctus artériel neonatal ; n-né à terme	15% (n=215) 5,5% (n=182)	-	3,7% (n=215) 2,2% (n=182)	-
Mercuri, 2001 Infarctus artériel neonatal ; n-né à terme	22% (n=23) -	0% (n=?)	-	-
Golomb, 2001	17% (n=18) -	-	-	-
Hagstrom, 1998	23% (n=16) -	-	-	-
Meta-analyse (témoins)	5,4% (n=1863)	-	2,4% (n=1442)	-

Figure 3.4 : Prévalence du polymorphisme du facteur V Leiden et de la mutation G20210A du facteur II (respectivement) chez les enfants en bonne santé dans les pays européens et méditerranéen.



3.3 L'évolution des enfants

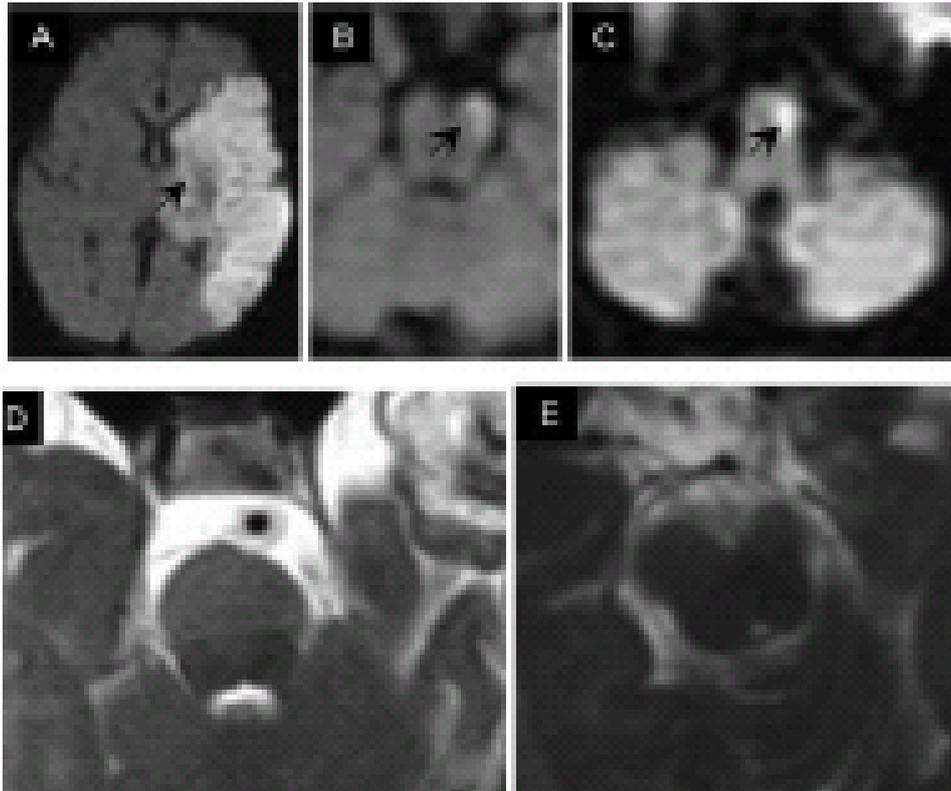
3.3.1 Le pronostic moteur à 2 ans et les déterminants précoces de cette évolution (article n°4)

Tous les enfants de la cohorte ont désormais atteint l'âge de 4 à 7 ans. Outre les visites requises par la santé des enfants, des évaluations systématiques étaient programmées dans le protocole à 1 et 2 ans (voir chapitre 2.2.1). Dans trois cas, pour lesquels une visite à l'âge de 2 ans n'a pu avoir lieu dans le cadre du protocole, un contact direct avec le médecin traitant de la famille (différent de l'investigateur local) a permis de connaître l'évolution motrice de l'enfant. Par ailleurs, deux enfants sont décédés en période néonatale et quatre familles ont été perdues de vue. Nous disposons donc d'informations sur le développement moteur à un âge d'au moins 2 ans pour 94 enfants.

Comme on l'a vu au chapitre 1.2.1.2.2, certains facteurs pronostics (notamment la taille et la localisation de l'infarctus) avaient été suspectés sur des cohortes de petite taille et nous souhaitons les confronter à la cohorte AVCnn. Nous avons été surpris a posteriori lors des séances de relecture par la visualisation d'un signe curieux : le signe du faisceau cortico-spinal (De Vries et al. 2005 ; Kirton et al. 2007 ; voir figure 3.5).

Ce signe était alors peu connu dans l'infarctus cérébral néonatal. Nous avons choisi de l'étudier également.

Figure 3.5 : IRM en séquences de diffusion, coupes axiales, chez un nouveau-né de 7 jours ayant eu un infarctus cérébral moyen gauche. Les flèches montrent l'atteinte du faisceau cortico-spinal depuis le bras postérieur de la capsule interne (A), jusqu'au pédoncule cérébral (B), puis le bulbe rachidien (C). IRM en séquences T2, coupes axiales, chez un nouveau-né de 12 jours montrant l'atrophie du faisceau cortico-spinal gauche dans la protubérance annulaire (D) et le pédoncule cérébral (E).



Comme il a été vu au chapitre 1.1.1, ce faisceau cortico-spinal est un ensemble de fibres nerveuses provenant de l'aire motrice primaire qui convergent dans le bras postérieur de la capsule interne puis qui contactent le deuxième neurone moteur (situé dans la moelle épinière) après avoir cheminé par les pédoncules cérébraux, la protubérance et les pyramides bulbaires.

Le signe du faisceau cortico-spinal a été retenu dans notre étude :

- soit en présence d'un signal de diffusion anormal de cette structure entre la capsule interne et le tronc cérébral (voir figure 3.5a-c) ;

- soit lorsque les images T1/T2 montraient une atrophie homolatérale du tronc cérébral (voir figure 3.5d,e).

La longueur de la lésion du faisceau pyramidal a été estimée en multipliant le nombre de coupes dans lesquels le signal anormal était visible par l'épaisseur de la coupe (4 ou 5 mm suivant les examens).

3.3.1.1 Données brutes d'imagerie et d'évolution motrice

Le diagnostic d'infarctus a été établi dans la cohorte par scanner X (chez 59 nouveau-nés à un âge médian de 3 jours) et/ou IRM (90 nouveau-nés ; 7 jours). Cet infarctus était situé dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne (n=89), l'artère cérébrale antérieure (n=7) et/ou l'artère cérébrale postérieure (n=8) (voir tableau 3.1). Quatre enfants avaient un infarctus dans plus d'un territoire artériel et trois autres avaient des lésions des territoires jonctionnels. L'infarctus était superficiel 66 fois, profond 9 fois et mixte (superficiel+profond) 25 fois. Les infarctus unilatéraux étaient plus fréquents du côté gauche (n=61) que droit (n=30). Neuf enfants avaient des lésions bilatérales.

Le signe du faisceau pyramidal a été trouvé chez 24 nouveau-nés. Tous ces enfants avaient un infarctus cérébral moyen.

Sur les 94 enfants suivis au moins 2 ans, 24 (26% ; IC 95% 17-36%) ont gardé des séquelles motrices. Il s'agissait d'une hémiplégie chez 22. Ces 22 enfants avaient tous un infarctus du territoire cérébral moyen. Deux enfants avaient une monoplégie inférieure. Tous deux avaient un infarctus isolé du territoire cérébral antérieur. Inversement, aucun enfant ayant un infarctus isolé du territoire cérébral postérieur n'a eu de séquelle motrice.

3.3.1.2 Corrélation entre les signes d'imagerie précoces et l'évolution motrice

Afin d'analyser au mieux les facteurs pronostics précoces, nous avons choisis de nous focaliser sur les données d'imagerie des 73 enfants ayant les caractéristiques suivantes :

- infarctus du territoire cérébral moyen (puisque'on a vu que seuls ceux-ci étaient à risque d'hémiplégie dans notre étude) ;
- explorés par IRM (puisque les limites de l'accident sont imprécises sur le scanner X et que le signe du faisceau pyramidal n'est pas accessible à cette technique) avant 28 jours de vie (pour respecter le caractère précoce de l'imagerie) ;
- suivis au moins 2 ans (voir chapitre 2.2.1.1).

Parmi ces 73 enfants, 50 (68%) avaient eu un infarctus superficiel, 5 (7%) un infarctus profond et 18 (25%) un infarctus mixte. 24 (33%) avaient un signe du faisceau cortico-spinal. 19 enfants (26%) ont développé une déficience motrice (hémiplégie chez tous). Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS-Windows® (version 9.1). La localisation de l'infarctus et de la présence du signe du faisceau cortico-spinal a été comparée à l'évolution motrice par le test du chi².

Parmi les 24 enfants ayant un signe du faisceau cortico-spinal, 16 (67%) ont développé une hémiplégie contre seulement trois (6%) parmi les 49 sans signe du faisceau pyramidal (RR 5,68 ; IC 95% 2,91-11,09 ; P<0,0001). Parmi les 18 enfants ayant un infarctus mixte, 13 (72%) ont développé une hémiplégie contre seulement six (11%) parmi les 55 dont un seul territoire était atteint (RR 7.39 ; IC95% 3,04-18 ; P<0,0001 ; voir tableaux 3.5 et 3.6).

Tableaux 3.5 et 3.6 : Evolution motrice à l'âge d'au moins 2 ans en fonction de la présence (FP+) ou non (FP-) du signe du faisceau pyramidal (FP) et de la localisation de l'accident dans le territoire cérébral moyen vus sur l'IRM précoce (<28 jours de vie).

3.5

	FP+	FP-	
Evolution défavorable	16	3	19
Evolution favorable	8	46	54
	24	49	73

3.6

	Superficiel	profond	mixte	
Evolution défavorable	6	0	13	19
Evolution favorable	44	5	5	54
	50	5	18	73

Le signe du faisceau cortico-spinal a été trouvé chez les 18 bébés avec infarctus mixte. Les six autres enfants avaient un infarctus superficiel. Il n'y avait donc pas de nouveau-né avec signe du faisceau cortico-spinal et infarctus profond isolé. La localisation de l'infarctus et la présence du signe du faisceau cortico-spinal étaient donc aussi fortement corrélés ($P < 0,0001$). Ainsi, tous les enfants avec infarctus profond isolé et 38/41 enfants (93%) avec infarctus superficiel isolé sans signe du faisceau cortico-spinal ont eu un développement moteur normal.

3.3.1.3 Les différents types d'atteinte du faisceau cortico-spinal

19/24 enfants avec signe du faisceau cortico-spinal avaient des séquences T1 et T2 normales. Les séquences de diffusion montraient un hypersignal avec diminution du coefficient apparent de diffusion depuis le bras postérieur de la capsule interne jusqu'au moins le pédoncule cérébral ipsilatéral. Tous ces examens ont été réalisés entre le 2^{ème} jour et le 10^{ème} jour de vie. Sept de ces enfants avaient une atteinte limitée du faisceau cortico-spinal : l'hypersignal en diffusion ayant alors une longueur totale anormale < 20 mm (atteinte dite de type I). Pour les 12 autres bébés, l'hypersignal impliquait le faisceau cortico-spinal au moins jusqu'à la protubérance avec une longueur totale > 20 mm (type II).

Les cinq autres enfants avaient une atrophie du pédoncule cérébral ipsilatéral bien identifiée sur les séquences T1 et T2 (type III) alors que les séquences de diffusion étaient normales pour les deux enfants chez lesquels elles avaient été réalisées. Ces cinq bébés avaient été explorés entre le 12^{ème} jour et le 23^{ème} jour de vie.

A posteriori, les trois types d'atteinte du faisceau cortico-spinal ont été trouvés également très corrélés à l'évolution motrice dans notre population :

- Sept patients avaient une atteinte de type I. Six ont eu une évolution motrice favorable.

- 12 patients avaient une atteinte de type II. 11 ont développé une hémiplégie.

- Cinq enfants avaient une atteinte de type III. Quatre ont développé une hémiplégie.

Ainsi 15/17 enfants, soit 88%, avec atteinte du faisceau cortico-spinal de type II ou III vue sur l'IRM faite à moins de 28 jours de vie ont eu une évolution motrice défavorable vs 6/7 (86%) qui avaient une atteinte de type I ($P=0,003$).

Chapitre 4 : DISCUSSION

4.1 La cohorte AVCnn et sa place dans la littérature internationale

4.1.1 - La cohorte AVCnn est large, prospective et homogène

De nombreuses séries d'enfants ayant eu un infarctus cérébral périnatal ont été publiées (voir tableau 4.1). Par rapport à ces études, la cohorte AVCnn se singularise par son caractère prospectif et par le nombre d'enfants suivis. Seule la cohorte allemande a en effet inclus plus d'enfants (n=215). Néanmoins dans cette population ont uniquement été rapportés la présentation clinique initiale, les investigations thrombophiliques chez l'enfant et le risque de récurrence de l'accident. A l'inverse de la cohorte AVCnn n'ont pas été détaillés : les antécédents familiaux et obstétricaux maternels, le déroulement de la grossesse, l'imagerie initiale, les explorations hémostatiques maternelles ni l'évolution développementale de l'enfant.

A signaler aussi le cas de l'*International Pediatric Stroke Study* qui est un réseau international multicentrique de cliniciens intéressés à la pathologie cérébro-vasculaire infantile en général (i.e. les accidents ischémiques et hémorragiques, veineux et artériel chez les nouveau-nés et les enfants plus âgés). Le nombre d'enfants inclus dépasse le millier. Il est donc probable qu'il y ait plus de 100 nouveau-nés. Néanmoins, cette étude n'a pas de critères d'inclusion/non inclusion systématiquement vérifiés, ni de population de base définie, ni plan de suivi pré-établi et les modalités d'investigations sont très différentes d'un pays à l'autre. Il ne s'agit donc pas d'une cohorte ni d'un registre mais plutôt d'une base de données.

Le deuxième avantage (et le principal à notre sens) de la cohorte AVCnn est son homogénéité puisqu'elle inclut uniquement les enfants ayant eu un infarctus cérébral artériel néonatal, alors que les autres séries mixent souvent les infarctus néonataux et les infarctus présumés d'origine périnatale (voir tableau 4.1). Il est très probable, et

nos résultats vont dans ce sens (cf. infra) que les mécanismes physiopathologiques, les facteurs de risques et l'évolution diffèrent entre ces groupes (**Cheong and Cowan 2009**). D'autre part l'inclusion des seuls nouveau-nés à terme permet de ne pas interférer dans le suivi avec les conséquences développementales de la prématurité. La seule cohorte de taille comparable et qui a les mêmes caractéristiques est la cohorte allemande, avec les limitations évoquées plus haut.

Tableau 4.1 : principales études internationale sur le thème de l'infarctus cérébral périnatal

	Période d'inclusion	Nombre d'enfants	Type d'accident	Terme	Type d'étude	Suivi	Commentaires
Sran 1988	Janv 1975 - janv 1986	17	ICAN Sauf 1 enfant	Terme (16) Préma (1)	Hospitalière	38 mois	Diagnostic sur scanner X
Estan 1997	1987 - 1993	12	ICAN	Terme	Hospitalière	31 mois	1 def moteur G sur ACM droite
Sreenan 2000	Janv 1983 - dec 1997	46	ICAN	Terme	Hospitalière	42 mois	Diagnostic sur scanner X
Govaert 2000	1988 - 1997	40	ICAN ICPOP	Terme (22) Préma (18)	Retrospective		
Gollomb 2001	1999 - 2001	22	ICPOP	Terme (19) Préma (3)	Hospitalière	55 mois	Séquelles chez tous
Kurnik 2003	Oct 1994 - janv 2003	215	ICAN	Terme	Cohorte	42 mois	
Gollomb 2004	Janv 1992 - janv 2001	66	ICAN	Terme (64) Préma (2)	Hospitalière + registre	_____	Prédominance masculine
Lee 2005ab	Janv 1997 - dec 2002	40	ICAN (23) ICPOP (17)	Terme (34) Préma (6)	Population	41 mois	Etude de population cas/témoin permettant la détermination de nombreux facteurs de risque
Wesmascott 2009	1992 - 2001	26	ICAN	Terme	Registre canadien des IC de l'enfant	58 puis 107 mois	QI décline entre évaluation 1 et 2 (69% des enfants)

Curry 2007	Janv 97 - dec 2005	60	ICAN (42) ICPOP (18)	Terme Préma	Hospitalière		
Laugesaar 2007	Janv 1994 - dec 2003	38	ICAN (12) ICPOP (26)	Terme (32) Préma (6)	Registre Estonien	_____	Détermination de l'incidence de l'infarctus périnatal Estonien
Mercuri 1999, 2001 et 2004	1991 - 1996	24	ICAN (23) Incidental (1)	Terme	Hospitalière	69 mois	QI normal (78% des enfants)
Ricci 2008	1991 - 2000	31	ICAN (30) Incidental (1)				
Kirton 2008	1992 - 2006	59	ICPOP	Terme	Cohorte		
Simchen 2009	Avril 96 - oct 2005	58	ICAN ICPOP	?	Registre israelien	_____	
Chabrier 2010	Oct 2003 - nov 2006	100	ICAN	Terme	Cohorte		En cours

ICAN : Infarctus cérébral artériel néonatal

ICPOP : Infarctus cérébral présumé d'origine périnatale

4.1.2 - Elle est également représentative de la pathologie

Notre étude n'a pas valeur de registre puisqu'elle n'est pas basée sur une population prédéfinie et que nous n'avons pas de gage de l'exhaustivité du signalement des patients dans chaque unité participante. Néanmoins la très grande majorité des investigateurs locaux a signalé qu'ils avaient rapporté l'ensemble des nouveau-nés vus consécutivement. Ceci rapproche donc notre étude des critères qualités requis pour des études épidémiologiques de type registre.

D'autres part, les premiers résultats obtenus sur la cohorte AVCnn montrent que les caractéristiques cliniques et d'imageries obtenues sont très homogènes (voir tableau 3.1). Typiquement, les premiers signes sont survenus dans les 3 premiers jours de vie chez un enfant en bonne forme jusque là, après une grossesse normale (mais un peripartum souvent compliqué). Il s'agissait dans la grande majorité de crises cloniques focales et répétées, controlatérales à l'accident ; celui-ci étant le plus souvent de localisation cérébrale moyenne superficielle gauche. L'examen clinique était pauvre.

Cette présentation très stéréotypée de l'infarctus cérébral artériel néonatal, caractérisée par la triade :

- convulsions hémicorporelles précoces et récidivantes,
- chez un nouveau-né (garçon le plus souvent) sans histoire obstétricale patente (malgré un péripartum souvent compliqué) et qui va bien par ailleurs,
- avec atteinte préférentielle du territoire cérébral moyen gauche superficiel

est notée par l'ensemble des études, dont certaines de population (**Sran et Baumann 1988 ; Koelfen et al. 1993 ; Estan et Hope 1997 ; Mercuri et al. 1999 ; Sreenan et al. 2000 ; Kurnik et al. 2003 ; Lee, et al. 2005b ; Schulzke et al. 2005 ; Steinlin et al. 2005 ; Curry et al. 2007 ; Golomb et al. 2007**) .

Retrouver a posteriori toutes ces caractéristiques sur nos résultats préliminaires nous fait considérer la cohorte AVCnn comme représentative de la pathologie.

4.1.3 - L'appariement des témoins

Une autre faiblesse de la cohorte AVCnn est qu'il ne s'agit pas d'une étude cas-témoin. Elle est donc soumise aux biais d'observation : le recueil des informations n'a pas été fait dans les mêmes conditions pour les enfants de la cohorte et pour les enfants de la population à laquelle on veut les comparer.

Le choix fut, dès la construction de la cohorte, de privilégier le nombre d'inclus. Il aurait été en effet très difficile de réaliser des investigations (dont certaines invasives) pour autant de nouveau-nés sains, avec le risque que beaucoup d'enfants ne soient pas inclus faute de témoins. D'autre part, les données Audipog sont reconnues dans le milieu obstétrical comme étant fiables et représentatives des caractéristiques des grossesses et des nouveau-nés en France (**Mamelle et Maria 2004**). Enfin, beaucoup d'éléments recueillis (comme la parité, la pratique d'une césarienne, le sexe ou le poids de naissance...) sont objectifs et ne dépendent pas de la manière dont ils sont collectés. Ceci permet donc de limiter les biais. D'autres le sont très fortement comme l'existence de lésions traumatiques. Nous en avons de fait peu tenu compte.

A l'inverse, l'intérêt d'avoir inclus un grand nombre d'enfants permet désormais de mieux définir au sein de la cohorte des facteurs pronostiques pour les différents sous-groupes en fonction de l'évolution des enfants. Ceux-ci sont actuellement moins connus que les facteurs de risque (cf. infra).

4.1.4 - Au total

Il n'y a pas dans la littérature d'autre cohorte homogène de cette taille dans laquelle ont été systématiquement étudiés les antécédents familiaux, l'histoire obstétricale de la mère, le déroulement de la présente grossesse et de l'accouchement, la présentation néonatale et les investigations biologiques pour le couple mère-enfant puis le suivi prospectif des enfants suivant un plan d'investigation pré-établi aux âges de 1, 2, 3,5 et 7 ans. Nous considérons donc la cohorte AVCnn comme un outil de travail à la fois représentatif de l'infarctus cérébral artériel symptomatique du nouveau-né à terme et unique par sa taille. Les résultats déjà obtenus et ceux à venir sont donc originaux et spécifiques de la pathologie.

4.2 Implication et cohérence des différents articles aux objectifs

4.2.1 - Objectif principal (article princeps, n°2 et n°3) : mise en évidence d'un profil clinique et de facteurs de risques cliniques et biologiques de l'infarctus cérébral artériel néonatal.

4.2.1.1 Facteurs de risques cliniques

Cet objectif a été atteint : voir tableau 3.2. Certains des facteurs trouvés étaient antérieurement définis : histoire familiale de thrombose, antécédents de fausse couche, gémellité, infection materno-foetale, sexe masculin, souffrance foetale aiguë ou nécessité de césarienne (**Mercuri et al. 1999 ; Golomb et al. 2001 ; Kurnik et al. 2003 ; Lee et al. 2005b ; Laugesaar et al. 2007 ; Curry et al. 2007**). A l'inverse nous n'en avons pas retrouvé d'autres pourtant bien établis comme la toxémie (**Golomb et al. 2001 ; Lee et al. 2005b ; Laugesaar et al. 2007 ; Curry et al. 2007**). Par ailleurs, la grossesse n'était pas plus souvent compliquée que dans la population générale et le poids de naissance était normal (avec même une proportion élevée de gros bébés !). Ces éléments n'étaient pas attendus pour une pathologie suspectée d'origine vasculo-placentaire et suggèrent la participation d'évènements périnataux en plus des conditions anténatales.

La restriction des critères d'inclusion aux seuls nouveau-nés symptomatiques peut expliquer ces divergences avec les séries anciennes, plus hétérogènes (voir chapitre 2.1.2 et 2.1.3 et tableau 4.1). De même, dans la mesure où les grossesses compliquées par une insuffisance placentaire chronique ont plus de risque de ne pas être menées à terme, il est possible que des enfants nés suite à de telles grossesses aient été exclus de notre étude. Ces éléments concourent à confirmer que la pathogénie de l'infarctus périnatal est probablement différente chez les enfants nés à terme et chez les prématurés et entre ceux ayant une présentation clinique

néonatale et une présentation retardée (infarctus présumé d'origine périnatale). D'où l'intérêt de l'homogénéité de notre cohorte.

Y compris parmi les nouveau-nés à terme, certains auteurs avaient suggéré la possibilité de deux groupes de physiopathologie différente : ceux avec un retard de croissance témoignant d'une pathologie placentaire et ceux avec un gros poids de naissance, plus à risque de traumatisme obstétrical et d'encéphalopathie anoxique-ischémique néonatale (**Golomb et al. 2004 ; Curry et al. 2007**). Nos résultats sont concordants avec cette hypothèse. Nous y reviendrons.

4.2.1.2 Facteurs de risques biologiques

La prévalence du facteur V Leiden ou de la mutation G20210A du facteur II chez l'enfant ou sa mère dans la cohorte AVCnn était celle attendue dans la population générale. Nous ne pouvons donc pas les considérer comme des facteurs de risque dans notre population. Comme pour les déterminants cliniques, ces résultats ne sont donc pas en accord avec ce qui avait été rapporté antérieurement (voir tableau 3.4).

Cette différence est en partie liée à la diversité génétique des populations investiguées puisque la prévalence des polymorphismes varie suivant les pays (voir figure 3.4). Une autre hypothèse est que notre étude n'ait pas la puissance statistique suffisante. Les intervalles de confiance sont d'ailleurs relativement larges. De plus, l'absence d'un vrai groupe témoin est également une faiblesse méthodologique (voir chapitre 4.1.3). Pourtant, la cohorte AVCnn est actuellement la plus large étude qui ait systématiquement cherché une thrombophilie chez la mère et l'enfant. Des données statistiquement plus puissantes ne peuvent être obtenues à l'heure actuelle que par des méta-analyses, soumises à d'autres types de biais que les études individuelles (**Kenet et al. 2010**). Une autre faiblesse est que tous les patients n'ont pas eu l'ensemble des investigations biologiques prévues, notamment les mères (voir tableau 3.4). Néanmoins, c'était aussi le cas dans les rares autres

études qui ont étudié le couple mère/enfant (**Curry et al. 2007 ; Simchen et al. 2009**) et il n'y avait pas de différence dans l'histoire familiale ou obstétricale entre les sujets testés et les autres.

Inversement, nous retrouvons ici les points forts de la cohorte AVCnn : étude prospective et homogène incluant uniquement des enfants à terme, ce qui n'était pas le cas des autres (voir tableau 4.1). De fait, nos résultats peuvent aussi signifier que l'influence des facteurs prothrombotiques est moindre dans la physiopathologie de l'infarctus cérébral néonatal que pour les infarctus présumés d'origine périnatale. Dans une étude focalisée exclusivement sur ce dernier groupe d'enfants, il avait par exemple été trouvé une histoire familiale de thrombose chez 48% (**Golomb et al. 2001**) contre seulement 17% dans notre population. De même dans l'étude de Suppiej et al. en 2007, quatre des cinq enfants avec infarctus cérébral présumé d'origine périnatale avait une thrombophilie constitutionnelle (facteur V Leiden (n=2), mutation G20210A du facteur II et déficit en protéine C contre seulement deux sur les 16 avec infarctus cérébral artériel néonatal (déficit combiné en protéines C et S et déficit en protéine C ; P=0,01).

On peut remarquer que parmi l'ensemble des facteurs thrombophiliques, le polymorphisme des gènes des facteurs II et V de la coagulation est celui qui a été le plus étudié dans l'infarctus cérébral périnatal (**Kenet et al. 2010**). Ceci vient d'une part de la relative facilité technique pour les identifier et d'autre part de la fiabilité des résultats du fait de leur caractère dichotomique (positif ou négatif). L'analyse des autres facteurs de thrombophilies (anticoagulants circulants, antithrombine, protéines C, S et Z, inhibiteur du facteur tissulaire...) plus sujets que les précédents aux facteurs épigénétiques et environnementaux nécessite dans notre étude encore des contrôles.

A remarquer aussi que si ces résultats sont plutôt en désaccord avec la littérature, ils sont au contraire bien en accord avec la pratique clinique et l'impression d'une régulière négativité du bilan biologique dans l'infarctus cérébral artériel néonatal. Difficile donc à la vue des résultats de la cohorte AVCnn de faire des recommandations quant à l'intérêt du bilan biologique chez un enfant ayant eu un infarctus cérébral artériel néonatal.

Enfin, le seul déterminant biologique trouvé fut l'élévation (>30 ng.mL⁻¹) de la Lp(a) chez 38 % des mères et 22 % des enfants contre 10 et 5 % attendus dans la population générale. Nous avons également trouvé un lien entre Lp(a) élevée et petit poids de naissance. Ceci est concordant avec l'hypothèse des deux mécanismes physiopathologiques d'infarctus cérébral artériel néonatal, y compris dans notre cohorte. Nous y reviendrons.

4.2.2 - Objectif secondaire n°1 (articles princeps et article n°2) : déterminer le mécanisme de l'accident

Les deux types de mécanismes discutés au chapitre 1.2.1.1 ont été observés au sein de la cohorte AVCnn. L'étude a néanmoins failli à déterminer leur fréquence relative. L'implication d'éventuels autres mécanismes reste aussi à déterminer. La raison en est au moins double :

- Trop peu de placentas ont été analysés. Dans la mesure où la présentation clinique de l'enfant se fait dans les trois premiers jours de vie (et non immédiatement), le placenta n'est pas systématiquement analysé à la naissance. D'autre part, puisqu'il s'agit d'une pathologie pour laquelle la grossesse s'est en général bien passée, il n'est pas non plus habituel de conserver les placentas. Il s'agit aussi d'une faiblesse des autres études sur le sujet (**Elbers et al. 2011**).

Le moyen d'y remédier serait de construire une étude dans laquelle on déciderait de garder l'ensemble des placentas de chaque grossesse puis de se focaliser a posteriori sur ceux des enfants qui ont eu un infarctus. Du fait de la fréquence des infarctus cérébraux néonataux (1/5000), une telle étude poserait évidemment des problèmes majeurs de faisabilité.

- Si la majorité des nouveau-nés (n=51) a eu une exploration des artères à destination cérébrale, nous avons constaté a posteriori que la principale technique d'imagerie proposée dans le protocole (l'échographie-doppler ; n=39) n'était pas adaptée à l'exploration de la vascularisation cervicale du nouveau-né. En effet ces très jeunes enfants ont un cou très court, difficilement accessible à une sonde d'échographie, et les artères cervicales ont un calibre très fin. L'angiographie IRM, plus fiable bien qu'également délicate d'interprétation chez le nouveau-né, n'a été réalisée que chez 15 enfants. Le paradigme de cette faiblesse méthodologique est la discordance observée entre un écho-doppler normal et une IRM du même jour chez le même enfant. Sur cette dernière technique, moins dépendante de l'opérateur que l'échographie-doppler et analysable a posteriori, l'artère carotide était clairement occluse.

Là encore, il y a nécessité de proposer une nouvelle étude avec une exploration systématique, idéalement sériée, des artères cervico-céphaliques par une technique fiable et non invasive.

Nos résultats permettent quand même d'avancer certains principes :

- 70% des enfants de la cohorte ont eu une échographie cardiaque. Ces échocardiographies étaient soit normales, soit montraient des anomalies non spécifiques.

Il existe pourtant dans la littérature des observations bien documentées d'infarctus cérébraux (soit spontanés soit au décours d'un cathétérisme ou d'une chirurgie) sur

cardiopathie congénitale (**Barmada et al. 1999 ; Elbers et al. 2011**). Néanmoins, dans ces situations, l'attention est immédiatement attirée vers le cœur du fait de l'anormalité de l'examen clinique du nouveau-né. Notre étude permet de dire que chez un nouveau-né qui a un infarctus cérébral artériel sans antécédents obstétricaux ni évidence clinique pour une cardiopathie, il y a très peu d'arguments en faveur d'une origine cardio-embolique.

- Plus intéressante nous semble l'hypothèse de l'existence des deux mécanismes principaux, dont le sexe de l'enfant et son poids de naissance serait les biomarqueurs (Golomb et al. 2004 ; Curry et al. 2007). Schématiquement, le mécanisme traumatique serait plus fréquent chez les gros bébés (donc nés souvent après une grossesse normale et avec un sexe ratio similaire à celui de la population générale) du fait de difficultés mécaniques à l'accouchement (i.e. *mécanisme périnatal* ou *accidentel*), tandis que le poids des petits bébés (plus souvent des garçons) serait le marqueur d'une grossesse marquée par une insuffisance vasculo-placentaire éventuellement due à une thrombophilie (i.e. *mécanisme anténatal* ou *pathologique* ; voir tableau 4.2).

Tableau 4.2 : Arguments trouvés dans la cohorte AVCnn permettant de distinguer deux profils de populations à mécanisme différent d'infarctus cérébral artériel et dont le sexe et le poids de naissance seraient les biomarqueurs.

	Faible poids de naissance	Gros poids de naissance
Sexe	Très nette prédominance de garçons	Sexe ratio identique à celui de la population générale
Déroulement de la grossesse	Pathologique	Normale
Présentation néonatale	Souffrance fœtale aigue plus fréquente chez les gros bébés et sévérité clinique corrélée positivement avec le poids de naissance	
Biologie	Lp(a) maternelle élevée corrélée négativement avec le poids de naissance	
Mécanisme suspecté	Anténatal (placento-embolique ?)	Périnatal (traumatique ?)

De nombreuses études ont montré en effet qu'une déviation du poids de naissance par rapport à l'optimum théorique est associée à un risque d'infirmité motrice cérébrale, notamment pour les petits poids et chez les garçons (**Jarvis et al. 2005**). D'autre part, une distinction similaire péri/antenatale a également été montrée dans l'encéphalopathie anoxique-ischémique du nouveau-né (ou souffrance foetale aigüe ou anoxie néonatale) : un profil chronique associé à un faible poids de naissance (et donc probablement une pathologie anténatale) et un profil aigu plus fortement associé à des événements périnataux (césarienne en urgence, poids de naissance élevé, présentation clinique néonatale plus sévère ...) (**Miller et al. 2005**). Les mêmes éléments trouvés dans notre population suggèrent la possibilité d'un mécanisme croisé entre l'encéphalopathie anoxique et l'infarctus cérébral chez le nouveau-né à terme. Les deux maladies peuvent d'ailleurs coexister chez le même enfant (**Ramaswamy et al. 2004**).

Plus de facteurs de risques vasculo-placentaires ont logiquement été trouvés dans le groupe des petits bébés. Malheureusement, seuls trois placentas ont été analysés. Néanmoins pour les deux appartenant à des petits bébés, l'analyse montrait une combinaison de lésions vasculaires et inflammatoires, source possible d'embolie placentaire-cérébrale. Le troisième était celui d'un bébé de poids de naissance élevé et était normal. Il est logique de penser que les gros bébés sont plus sensibles aux traumatismes mécaniques liés à l'accouchement. Ceci explique pourquoi si le poids de naissance est en soi un facteur de risque indépendant pour ce mécanisme, nous retrouvons dans la population des gros bébés le même sexe ratio que dans la population générale de même poids.

Enfin, la corrélation négative entre le taux de Lp(a) et le poids de naissance est compatible avec cette hypothèse. Une embolie cérébrale originaire d'un placenta pathologique (éventuellement en lien avec une thrombophilie) est ainsi plus probable chez les petits que chez les gros enfants.

4.2.3 - Objectif secondaire n°2 (article n°4) : suivre l'évolution motrice, cognitive et épileptique jusqu'en période pré-scolaire

De nombreuses études ont rapporté l'évolution motrice des enfants avec infarctus cérébral périnatal (**Mercuri et al. 1999 ; Sreenan et al. 2000 ; Golomb et al. 2001 ; Kurnik et al. 2003 ; Mercuri et al. 2004 ; Boardman et al. 2005 ; De Vries et al. 2005 ; Lee et al. 2005a ; Curry et al. 2007 ; Kirton et al. 2007 ; Laugesaar et al. 2007 ; Kirton et al. 2008 ; Domi et al. 2009**). Elles n'ont néanmoins donné qu'une représentation partielle des déterminants de cette évolution :

- soit parce qu'elles ont inclus des enfants avec infarctus cérébral artériel néonatal et d'autres avec présentation retardée, voire des infarctus veineux qui ont des évolutions motrices très différentes (**Golomb et al. 2001 ; Lee et al. 2005a ; Laugesaar et al. 2007 ; Kirton et al. 2008**).

- soit parce qu'elles n'ont pas corrélé l'évolution motrice et l'imagerie initiale, (**Kurnik et al. 2003 ; Curry et al. 2007**).

- enfin, certaines études ont été réalisées avant la disponibilité des techniques de diffusion (**Mercuri et al. 1999 ; Sreenan et al. 2000 ; Mercuri et al. 2004 ; Boardman et al. 2005**).

Les deux éléments pronostiques majeurs de l'évolution motrice établis à l'heure actuelle sont l'âge de présentation et l'imagerie. Il n'est pas surprenant de trouver en effet une proportion très importante de séquelles motrices (jusqu'à 100 % pour certaines séries) chez les enfants avec présentation retardée puisque l'hémiplégie est le signe révélateur le plus fréquent dans cette population (**Golomb et al. 2001 ; Wu et al. 2004 ; Lee et al. 2005a ; Curry et al. 2007 ; Laugesaar et al. 2007 ; Kirton et al. 2008 ; Golomb et al. 2008**).

Dans les cohortes d'enfants avec présentation néonatale (notre population), le risque de séquelles motrices varie de 24 à 48 % (**Sran et Baumann 1988 ; Koelfen et al. 1993 ; Mercuri et al. 1999, Sreenan et al. 2000 ; Mercuri et al. 2004 ; Boardman et al. 2005 ; Curry et al. 2007 ; Golomb et al. 2008**) le problème pour le clinicien étant de déterminer quels enfants deviendront hémiplésiques.

Définir précocement les facteurs de risque d'évolution défavorable permet en effet d'établir un pronostic, d'affiner l'information à la famille et d'adapter la surveillance et la prise en charge médicale, rééducative et de réadaptation. Nous pouvons également envisager à plus long terme qu'elle conduise à une prise en charge précoce et spécifique qui serait d'autant plus efficace que l'enfant n'a pas encore de symptômes (**Chabrier et al. 2010**).

En cas d'infarctus cérébral artériel néonatal, les deux facteurs pronostiques principaux sont la localisation de l'accident (i.e. lésion concomitante des noyaux gris centraux, du cortex et de la capsule interne par atteinte de l'artère cérébrale moyenne proximale) et la présence d'un hypersignal du faisceau cortico-spinal (**Mercuri et al. 2004 ; De Vries et al. 2005 ; Kirton et al. 2007**). L'intérêt de ces facteurs pronostiques est leur caractère précoce puisqu'ils sont tous deux accessibles sur l'imagerie initiale, c'est-à-dire bien avant l'apparition des premiers signes cliniques. Ces critères avaient jusqu'à présent été établis rétrospectivement à partir de séries incluant 14, 15 et 28 enfants.

Dans notre population, 26 % des enfants suivis au moins 2 ans ont développé une déficience motrice. Ce résultat est donc inclus dans la fourchette rapportée jusqu'ici et est un élément de plus en faveur de la représentativité de notre cohorte. Cette proportion monte à 72 % chez les enfants ayant un infarctus mixte (impliquant donc les territoires superficiel et profond de l'artère cérébrale moyenne) contre 11 % chez ceux ayant un infarctus d'un seul des deux territoires ($P < 0,0001$). A noter aussi

qu'aucun des enfants avec infarctus cérébral moyen profond isolé ni infarctus du territoire cérébral postérieur isolé n'a eu de déficit moteur. Nous pouvons donc confirmer à plus grande échelle et à partir de données prospectives les résultats antérieurs sur la corrélation entre la localisation de l'accident et l'évolution motrice. Par ailleurs, l'imagerie a comporté pour 59 nouveau-nés des séquences de diffusion. Là encore nos données confirment bien les résultats antérieurs (voir tableaux 3.5 et 3.6).

Elles introduisent cependant un élément de plus qui n'avait jamais été clairement évoqué, c'est-à-dire la valeur pronostique de l'extension des anomalies du faisceau cortico-spinal. En effet parmi les 12 nouveau-nés qui avaient des anomalies étendues, 11 ont développé une hémiplégie. Inversement, parmi les sept enfants qui avaient une atteinte moins étendue (<20 mm), six n'ont pas eu la déficience motrice. Le deuxième élément nouveau et important est la date de réalisation de l'IRM. En effet, tous les enfants évalués avec des séquences de diffusion avant le 10^{ème} jour de vie et qui n'avait pas d'hypersignal du faisceau-cortico-spinal ont évolué favorablement sur le plan moteur, sauf un. La première imagerie de cet enfant a été réalisée au 2^{ème} jour de vie. Ce nouveau-né a eu une seconde IRM au 9^{ème} jour, montrant alors un hypersignal du faisceau cortico-spinal. McKinstry et al. en 2002 ont étudié l'évolution longitudinale des anomalies de signal en diffusion après lésion cérébrale néonatale. Le nadir des valeurs de la carte du coefficient de diffusion avait lieu entre 2 jours et 3 jours de vie.

De fait, la séquence de diffusion peut sous-estimer l'étendue des lésions cérébrales si elle est réalisée trop précocement. Un autre enfant de la cohorte AVCnn (qui n'a pas cependant pas été inclus dans le suivi car il est décédé en période néonatale) n'avait pas d'hypersignal du faisceau cortico-spinal de la première imagerie (J1), alors que celui-ci était évident au 7^{ème} jour. Ces observations suggèrent donc la

fenêtre entre le 3^{ème} et 10^{ème} jour de vie comme la meilleure période pour l'évaluation pronostique en IRM.

Cet hypersignal en diffusion est interprété comme une manifestation précoce de la dégénérescence wallérienne du faisceau cortico-spinal conduisant à une atrophie secondaire du tronc cérébral, elle-même corrélée à la déficience motrice (**Bouza et al. 1994 ; De Vries et al. 2005 ; Kirton et al. 2007**). Dans notre série également, cinq enfants évalués entre le 12^{ème} et le 23^{ème} jour avaient une atrophie du tronc cérébral et quatre d'entre eux ont développé une hémiplégie.

Chez un enfant ayant un infarctus cérébral néonatal, un hypersignal étendu du faisceau cortico-spinal sur les séquences de diffusion entre le 3^{ème} et le 10^{ème} jour ou une atrophie de ce faisceau après cette date sont donc hautement prédictifs d'une déficience motrice ultérieure, alors que ces manifestations motrices n'apparaîtront cliniquement que plusieurs mois plus tard.

4.3 La suite

4.3.1 - La qualité de vie

Aujourd'hui, nous avons l'habitude d'évoluer dans un monde fait quotidiennement de prouesses techniques et scientifiques. Il en est de même pour la médecine : les recherches effectuées nous permettent d'appréhender de façon efficace et plus sereine des pathologies considérées autrefois comme incurables. Dans la relation du médecin et du malade, la question de bénéfice et de risque est de plus en plus discutée, car nous voulons tous être en bonne santé.

Sommes nous prêts à accepter des interventions thérapeutiques afin d'augmenter notre espérance de vie au détriment de notre qualité de vie ? En effet, cette notion devient primordiale car au fur et à mesure que la durée de vie s'accroît, c'est la qualité de celle ci plus que sa quantité qui apparaît importante (**Beaufils B, 1996**). Tout médecin prête serment de guérir ; pourtant des questions se posent quant à la qualité de vie future de son patient. Maintenir ou améliorer cette qualité devient un objectif dans le soin. Ce domaine de recherche est relativement nouveau et le vocabulaire associé n'est pas toujours très précis.

La définition de qualité de vie est variable d'un individu à l'autre : d'après H. Moizan en 2005 : « *chacun sait ce dont il s'agit mais personne ne s'entend à la définir* ». Cette notion correspond à un concept complexe, multidimensionnel, subjectif, équivoque, dont l'aspect perceptuel ne peut être exprimé de façon optimale que par l'individu lui-même, comme pour l'évaluation du bonheur et de la douleur.

Peut-on alors s'accorder sur une définition opérationnelle, standardisée, explicite et permettant une mesure quantitative et reproductible ? Chacun n'aurait-il pas sa définition personnelle ?

C'est le mot santé qui revient sans cesse quand la population est interrogée sur la définition de la qualité de vie. D'après la définition de l'OMS : « *la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité* ».

Toutefois, pour une personne née avec une quelconque déficience, voit-elle pour autant sa qualité de vie diminuée ? Alors, la santé ne saurait être le seul terme qualifiant cette qualité de vie ?

D'après S Manificat en 1999 : « La qualité de vie serait la satisfaction ressentie par un sujet dans les différents domaines de la vie recouvrant le large éventail des dimensions de l'expérience humaine depuis celles associées à un sentiment d'accomplissement, de réussite et de bonheur personnel ».

En effet, la notion de multidimensionalité de la qualité de vie offre un panel illimité d'approche faisant intervenir la notion de satisfaction, de bien être :

- fonctionnel (aptitudes physiques, capacités intellectuelles, réussite scolaire et sociale) ;
- social (qualité des relations sociales, maturité relationnelle et affective) ;
- de développement (compétences et performances, autonomie...) ;
- psychologique (personnalité, tempérament, vulnérabilité, rapport à soi et au monde...) ;
- spirituel.

La qualité de vie, c'est aussi la mesure à un moment donné, entre les espoirs et les attentes d'un individu et de son expérience présente ; elle reste donc extrêmement subjective et peut varier en fonction des périodes. De plus, la prépondérance de certains facteurs évolue d'un individu à l'autre. Nous désirons tous une certaine qualité de vie mais où commence-t-elle et où s'arrête-t-elle ?

Chez l'enfant cette notion est encore plus difficile à appréhender car elle renvoie à des niveaux conceptuels différents de ceux de l'adulte, à des logiques psychiques différentes, à des enjeux autres, à des situations particulières. Ainsi, la question est : peut-on quantifier le qualitatif ? Et comment évaluer cette valeur si subjective ?

Comme nous venons de le voir la qualité de vie comporte des aspects objectifs et subjectifs intégrant à la fois des dimensions physiques, psychologiques et sociales (**Borgel et al. 1991**). L'évaluation de la qualité de vie subjective, correspondant au vécu du sujet, à son bien-être, au retentissement psychologique et social des symptômes sans faire appel à un intervenant extérieur est la plus intéressante. Elle n'est cependant pas applicable au jeune enfant en général et sur notre cohorte en particulier (3,5 ans). Même si elle n'est alors qu'une procuration du vécu des enfants, il y a lieu d'objectiver les données par un examinateur : parent le plus souvent.

Dans ce cas la qualité de vie de l'enfant dépend également de la façon dont ses conditions de santé sont acceptées par sa famille, la société et lui-même et de la façon dont il pourra utiliser au mieux ses compétences et engager des relations harmonieuses, sources de plaisir avec son environnement (**Borgel et al. 1991**). Les projections de l'adulte sur l'enfant, ses émotions, désirs et projets sont alors à prendre en compte. De ce fait, il est facile d'imaginer que plus l'enfant est jeune et plus l'évaluation objective de sa qualité de vie subit la distorsion parentale en raison de la dimension affective que les parents apportent au jugement.

Dans la cohorte AVCnn, les évaluations à l'âge de 3,5 ans se sont terminées au printemps 2010. Deux enfants sont décédés en période néonatale et quatre familles ont été très rapidement perdues de vue. Après contact avec les 94 autres familles, 81 ont rempli le questionnaire QUALIN et 80 ont répondu à l'interrogatoire MIF-Mômes par téléphone. L'absence de groupe contrôle historique à l'âge de 3,5 ans a nécessité la constitution d'une cohorte témoin pour le questionnaire QUALIN. Celle-ci

a été établie suivant la même méthodologie : questionnaire papier remis aux parents de 80 enfants entre 3 et 4 ans par l'intermédiaire du professeur des écoles, dans un panel d'écoles maternelles de la Loire.

Tous les résultats n'ont pas encore été analysés mais nous commençons à en avoir une première idée : la qualité de vie perçue par les parents ne serait pas significativement différente de celle des enfants sains du même âge avec cependant une tendance chez les enfants hémiplésiques ou ayant une MIF-Mômes <90, à avoir un score QUALIN global plus faible que celui des enfants non hémiplésiques ou ayant une autonomie normale.

Néanmoins, ceci n'est pas confirmé par l'analyse des sous-composantes du QUALIN. Nous remarquons enfin qu'un score de MIF-Mômes bas est fortement corrélé à l'existence d'une hémipléxie, ce qui est logique.

Une des raisons qui expliquerait cette faible influence du degré de dépendance fonctionnelle sur la qualité de vie de ces enfants pourrait être l'outil que nous avons utilisé. A l'inverse de nombreuses échelles de qualité de vie utilisées chez l'enfant plus âgé, le QUALIN comporte en effet peu d'items objectivant une restriction d'activité ou de participation, notion qui est souvent confondue avec la qualité de vie (**Colver 2010 ; Davis et al. 2010°; Vuillerot et al. 2010**).

Bien que surprenant de prime abord, Ceci semble en accord avec la littérature concernant les patients adultes et adolescents handicapés et pour lesquels des échelles de qualité de vie focalisées sur les aspects subjectifs du vécu de la santé mettent en évidence le « disability paradox » : les patients, même sévèrement touchés dans leur autonomie, développent un *bien être subjectif* comparable, voire supérieur, à celui des sujets valides (**Albrecht et Devlieger 1999 ; Rosenbaum et al. 2007 ; Vuillerot et al. 2010**).

Sujet intéressant et porteur d'ouverture pour la suite de l'étude AVCnn. Nous invitons le lecteur intéressé à ce sujet à se reporter au master de Stéphane Darteyre sur tous ces éléments. Le texte final du mémoire est encore en soumission lors de l'écriture de cette thèse mais sera disponible lors de la soutenance.

4.3.2 - Le développement cognitif

Comme il a été discuté au chapitre 1.2.1.2.2, l'évolution cognitive, comportementale et scolaire des enfants ayant eu un infarctus cérébral néonatal est celle qui est le moins bien connue actuellement ; notamment parce qu'elle est très dépendante de la durée de suivi. Si plusieurs études parues depuis 2003 ont complété le rationnel ayant conduit à la mise en place de la cohorte AVCnn, elles montrent des résultats divergents.

27/31 enfants de la cohorte londonienne (**Ricci et al. 2008**) ont pu être évalués à un âge médian de 5 ans et 9 mois. Le quotient intellectuel (QI) était normal chez 21 enfants tandis que six avaient un QI bas et des problèmes comportementaux. Ces séquelles cognitives étaient plus fréquentes chez les enfants hémiplésiques et épileptiques. Ces éléments sont néanmoins à pondérer à la vue d'une étude plus récente incluant 26 enfants (**Westmacott et al. 2009**). Alors que les évaluations faites dans la période pré-scolaire (5-6 ans) étaient normale pour la majorité des enfants, une évaluation plus tardive (6-11 ans) a montré un déclin significatif du QI, révélateur de l'émergence de difficultés dans le raisonnement non verbal, la mémoire de travail et la vitesse de traitement. 69% des enfants ont eu une chute sur l'un ou l'autre des subtests du QI. L'ensemble des auteurs insiste donc sur la nécessité de continuer le suivi des enfants.

C'est pour cette raison qu'a débuté un PHRC orienté sur l'évaluation neurologique et développementale à l'âge de 7 ans de la cohorte AVCnn. En plus des évaluations motrices, neuropsychologiques, orthophoniques et scolaires, il sera important d'évaluer le devenir comportemental. En effet, dans la cohorte AVCnn, de nombreux parents contactés pour l'évaluation à 3,5 ans ont signalé qu'ils trouvaient leur enfant particulièrement agité. Il est difficile de faire un lien absolu avec l'accident néonatal mais ce point sera à apprécier car déjà soulevé par les études de Lee et al. en 2005. Ce nouveau PHRC a débuté à l'automne 2010 et la fréquence des inclusions est satisfaisante. Nous avons d'autre part (en lien avec les services de neurologie pédiatrique et de médecine physique et réadaptation du CHU d'Angers et d'imagerie du commissariat à l'énergie atomique) souhaité corréler cette évolution à l'imagerie parenchymateuse et fonctionnelle. La principale théorie sous-tendant en effet une meilleure récupération des nouveau-nés et des enfants (par rapport aux adultes) après atteinte cérébrale précoce est celle de la *plasticité neuronale*, c'est-à-dire le transfert des fonctions cérébrales sur une zone corticale non lésée après réorganisation neuronale et synaptique.

Sans remettre en cause les fondements neuroscientifiques bien établis de cette plasticité, son intérêt clinique doit être mis en balance avec la théorie de la *vulnérabilité précoce* : une lésion cérébrale aura d'autant plus de conséquences qu'elle est survenue tôt dans la vie car le développement des zones cérébrales non directement impliquées sera gêné par l'absence de relations qu'elles n'auront pu normalement établir avec cette zone cicatricielle.

Les deux mécanismes développementaux interviennent en fait probablement après cérébro-lésion précoce et leurs conséquences respectives et opposées ne seront appréciées au mieux qu'avec le suivi (clinique et en imagerie) des enfants. Comme pour les données sur la qualité de vie et l'autonomie, il y aura là aussi matière à poursuivre de nombreuses analyses.

4.4 - La cohorte AVCnn : une aventure scientifique et humaine

Ce protocole institutionnel peut être considéré comme une réussite, d'une part par les résultats scientifiques obtenus et d'autre part par l'implication et la collaboration d'un nombre d'acteurs essentiels dans ce genre de projet : délégation à la recherche clinique, équipe de statisticiens, présence d'un attaché de recherche clinique en contact direct et régulier avec le médecin investigateur principal. Tout ceci représente un investissement en moyens humains et financiers indispensables à la bonne marche d'une telle étude. L'origine du projet a été développée dans le chapitre 2.1 et nous nous étendrons peu sur cette partie, importante mais qui n'est pas le propos de celui-ci.

Tout d'abord nous aborderons la mise en place de l'étude avec les centres qui ont permis de recruter l'ensemble des patients. Le travail de l'attaché de recherche fut important en ce début de protocole, pour établir une relation de confiance afin de positionner l'enjeu de l'étude aux interlocuteurs médecins qui ont une charge de travail conséquente et pour lesquels l'ajout d'un protocole est souvent difficile au quotidien. Comme nous avons pu le mentionner, nous avons à faire à une pathologie rare. Le but principal de ces présentations fut de faire en sorte que le propos soit marquant afin que lorsqu'un cas se présente dans le service, l'inclusion de l'enfant soit une évidence pour le praticien.

La procédure d'inclusion doit rester la plus simple possible afin que la tâche ne soit ni trop contraignante ou rébarbative et ce qui nous paraît de plus en plus essentiel : facilement déléguable à l'attaché de recherche ou à l'investigateur principal. En 2003 nous avons opté pour l'inclusion par fax pré rempli qui était à la disposition du praticien dans le cahier d'observation qui était à sa disposition. Une fois ce protocole en place dans un service de néonatalogie ou de neuropédiatrie, les équipes ont été

sollicitées régulièrement afin de leur montrer l'avancée des inclusions. Pour cela, la mise en place d'une lettre d'information par courrier électronique est un bon moyen de faire un rappel sans trop surcharger le canal d'information (voir annexe 3).

Durant ces 3 années de recrutement entre 2003 et 2006, 18 courriers électroniques envoyés à une cinquantaine d'interlocuteurs ont permis de faire le point sur l'avancée du protocole. Il y a également eu des conversations spécifiques avec les 39 centres inclueurs (certains centres présentis n'ayant pas eu d'observation durant la période d'inclusion), ce qui a permis de gérer au mieux la création de l'ensemble des dossiers pour les nouveaux inclus et également de récupérer des observations qui n'auraient pas été colligées.

Une fois le protocole installé et les inclusions débutées dans les différents services (néonatalogie et neuropédiatrie) vinrent le temps de la collection et du contrôle des données par des visites de monitoring afin de limiter au maximum les données manquantes au fur et à mesure des inclusions. Ceci a impliqué un déplacement de l'attaché de recherche et plus rarement de l'investigateur sur le site de recrutement des patients. L'étude étant multicentrique et nationale, les déplacements ont été fréquents (17 en 4 ans, soit une visite tous les 3 mois pour cette étude). Néanmoins a posteriori ces multiples déplacements nous ont paru être indispensables pour ne pas perdre d'informations sur le dossier des enfants. Néanmoins ces visites n'ont pas empêché de revoir (attaché de recherche et investigateur principal pour les données cliniques et biologiques ; les deux mêmes personnes et les radiologues experts (cf. infra) pour l'imagerie) l'ensemble des dossiers avant le gel de la base et l'analyse des données en fin de période d'inclusion.

Sept réunions avec les experts radiologues (Dominique Allard et Béatrice Husson) ont également été organisées afin de valider les critères d'inclusion des dossiers que nous avons reçus. L'interprétation des images s'est faite soit à St-Etienne soit à

Bicêtre au rythme d'environ une tous les six mois. Ceci impliqua la mise en place d'une logistique parfois complexe surtout lorsque les images étaient sous forme de planches originales et non numériques et qu'il était indispensable de les restituer au centre inclueur. Sur 112 dossiers initialement recueillis, il n'en a été retenu que 100 à la suite de l'ensemble de ces réunions de travail (voir chapitre 2.1).

L'exploitation des données ne peut être faite qu'avec la présence de spécialiste tel qu'une statisticienne (Emilie Presles) après « gel de la base ». Le plan d'analyse défini a priori permet d'être clair sur ce que nous souhaitons démontrer avec les données collectées : 169 variables à l'inclusion, 96 pour la visite à 1 an et 37 pour celle à 2 ans. Sans parler des données à 3,5 et à 7 ans des enfants que nous recueillons actuellement. Il en va de soit que ceci représente donc une somme phénoménale d'information à traiter. Ceci a généré un nombre de courriers et d'appels téléphoniques important vers les 39 centres inclueurs ou les laboratoires qui ont effectué les différentes analyses biologiques.

Pour autant rébarbatif qu'il soit ce travail qui se chiffre en centaines d'heures ne fait que nous conforter dans la valeur scientifique (et notamment l'homogénéité) de notre cohorte. Faire mieux est toujours possible mais l'énergie qui aurait dû être engagée était trop importante pour collecter les dernières données. Ce qui entraîne inévitablement des manques pour certaines d'entre elles. Ce projet a jusqu'à présent permis de présenter nos résultats dans quatre revues internationales et fait l'objet de plusieurs communications orales et posters dans divers congrès. A noter que l'ensemble des investigateurs locaux ayant inclus et suivi des enfants de la cohorte sont référencés dans les articles originaux publiés et à venir. Ceci leur permet d'être indexés dans les bases de données (notamment Pubmed sous forme de « collaborators ») et ainsi de valoriser pour eux le travail effectué de manière bibliométrique.

Ce protocole est original au point de vue national mais également international du fait de la taille de la cohorte. La seconde originalité est que nous ambitionnons de suivre ces enfants le plus longtemps possible dans leur développement. Ceci n'a pas d'équivalent à l'heure actuelle. Pour cela, nous avons conservé un contact régulier avec les familles par la mise en place d'une lettre annuelle d'information qui permet de faire le lien entre les familles et les avancées de nos recherches (voir annexe 4). Ce lien créé avec ces familles est un atout majeur dans la poursuite de l'étude. Les familles étant informées régulièrement du travail, des avancées et des projets du groupe de recherche, elles sont plus réceptives aux sollicitations. Le fait également que nous ayons à faire à une pathologie affectant des enfants, et en particulier un des organes principaux comme le cerveau, entraîne une bonne adhésion des familles aux projets qui leur sont proposés, du fait de l'inquiétude que procure la pathologie.

Une autre contrainte est financière. Le suivi et la mise en place de nouvelles études sur cette cohorte ont un coût : temps d'écriture des protocoles par les médecins investigateurs qui ont en général toujours à leurs charges un temps clinique incompressible, moyens logistiques pour l'organisation des visites et du projet, collecte des données et gestion de celles-ci. A titre d'exemple, le financement pour un attaché de recherche clinique pour une année à temps plein est de 40 000 euros chargés pour l'employeur. Ce protocole AVCnn n'a donc pu se poursuivre et perdurer dans le temps qu'avec le partenariat de fondations ou d'associations (Fondation Motrice, Association des Paralysés de France, Fondation Garches). Trouver un budget d'une telle importance pour une seule étude est assez rare surtout qu'un PHRC a une durée de 3 ans. Sachant également qu'un PHRC national a un budget maximum de 250 000 euros et interrégional de 150 000 euros.

L'ensemble de ces paramètres a entraîné un partage du temps de l'attaché de recherche sur plusieurs études. Cette mutualisation du temps d'attaché de recherche sur un protocole peut permettre de diminuer les coûts mais cela peut également entraîner des dysfonctionnements dans le déroulement de l'étude. Après interrogation de plusieurs investigateurs, la réalisation de ce genre de projet de recherche multicentrique et national serait fortement compromise sans la présence d'un temps d'attaché de recherche dédié. Faut-il encore que le courant passe entre les différents membres qui composent ces recherches et que les objectifs soient clairement établis afin que tout le monde converge dans la même direction. Tout ce travail doit servir l'intérêt des enfants et de leur famille.

A ce jour, il y a déjà trois PHRC qui s'articulent autour de cette cohorte, ce qui laisse penser que le sujet est porteur pour la communauté scientifique, qui valide les demandes de subventions. Il est clair que pour les études sur cette cohorte, l'objectif et le point de vue sont partagés par l'ensemble de l'équipe. Sur le plan de la valorisation, et en plus des communications scientifiques déjà évoquées nous pouvons souligner la réalisation :

- de quatre maîtrises de science et biologie médicale ;
- un master 2 sur les données de qualité de vie récoltées jusqu'en 2010.
- la présente thèse de science.

Sont également en cours une thèse de médecine sur l'évolution épileptique des enfants et une thèse de science sur l'imagerie fonctionnelle. y a également cette thèse qui tente de faire le point des les huit années de travail sur cette pathologie vasculaire cérébrale.

Au risque de se répéter, ce sujet abordé pour la première fois par Pierre Landrieu au congrès de la société française de neuropédiatrie en 2001 remplit une grande partie

des attentes que porte la communauté médicale à cette pathologie néonatale rare. Dix ans après cette idée d'étude de l'infarctus vasculaire artériel cérébral du nouveau né, nous avons des réponses à certaines questions ainsi qu'une cohorte de près de 90 enfants qui sont suivis régulièrement et cela depuis leur naissance. C'est une première sur le plan national et l'une des plus importantes sur le plan international.

La mise en place de la cohorte en 2003 et la poursuite de ce projet jusqu'à ce jour est ainsi la résultante d'une somme de petits détails qui mis bout à bout ont permis de réaliser au mieux ce PHRC et la réalisation du suivi à 7ans.

Conclusion

Ce document fait état du travail réalisé depuis la création de la cohorte AVCnn en 2003 jusqu'à ce jour à propos d'une pathologie néonatale rare. Le but principal nous est apparu de pouvoir apporter aux parents une réponse sur le devenir de leur enfant et de pouvoir les tenir régulièrement informé de l'avancement de la recherche.

La somme des données collectées a permis de mettre à jour certains facteurs de risque propres à la pathologie, de suspecter différents types de mécanismes en fonctions de facteurs biologiques et du poids de naissance et de mettre en lumière des informations sur le devenir de l'enfant (IRM précoce et évolution motrice). Ces indications peuvent servir à l'ensemble des praticiens qui prennent en charge des nouveau-nés ayant un AVC.

Ce travail a également permis d'écartier, dans notre population, certains facteurs de risques liés aux problèmes de coagulation, comme la mutation du facteur V Leiden ou la mutation G20210A du facteur II. Ces mutations n'expliquent donc pas la survenue des infarctus dans la cohorte AVCnn. Il reste cependant une grande quantité de donnée à exploiter et interpréter dans le domaine de l'hémostase.

Le suivi de la cohorte est également inédit dans sa durée et pour le nombre d'enfants suivis, que cela soit du point de vue national mais également international. Aujourd'hui une seconde phase a débuté avec une évaluation des enfants dans leur période d'apprentissage scolaire et une étude de la maturation de la réorganisation cérébrale suite à l'infarctus. L'adhésion des familles aux deux volets de la nouvelle phase qui va se dérouler jusqu'à la fin de l'année 2013 est conforme à nos objectifs. Ce qui implique la poursuite de cette recherche pendant encore quelques années avec pour ambition de décrire au mieux cette pathologie néonatale et le devenir des enfants.

Bibliographie

- Albrecht GL, et PJ Devlieger. 1999. The disability paradox: high quality of life against all odds. *Social Science & Medicine* (1982) 48, no. 8 (avril): 977-988.
- Barmada MA, J Moossy, et RM Shuman. 1979. Cerebral infarcts with arterial occlusion in neonates. *Annals of Neurology* 6, no. 6 (décembre): 495-502. doi:10.1002/ana.410060606.
- Beaudeau JL. 1999. [Oxidative modification of lipoprotein (a): physical chemical aspects and biologic implications]. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 57, no. 3 (mai): 266-275.
- Beaufils B. 1996. « Santé, Vieillesse, Société » - La qualité de vie. *GRIFS Université PARIS 8 RDR*.
- Béjot Y, E Touzé, A Jacquin, M Giroud, et JL Mas. 2009. [Epidemiology of stroke]. *Médecine Sciences: M/S* 25, no. 8-9 (septembre): 727-732. doi:10.1051/medsci/2009258-9727.
- Berg K. 1963. A new serum type system in man - The Lp system. *Acta Pathologica Et Microbiologica Scandinavica* 59: 369-382.
- Bertina RM, BP Koeleman, T Koster, FR Rosendaal, RJ Dirven, H de Ronde, PA van der Velden, et PH Reitsma. 1994. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369, no. 6475 (mai 5): 64-67. doi:10.1038/369064a0.
- Boardman JP, V Ganesan, MA Rutherford, DE Saunders, E Mercuri, et F Cowan. 2005. Magnetic resonance image correlates of hemiparesis after neonatal and childhood middle cerebral artery stroke. *Pediatrics* 115, no. 2 (février): 321-326. doi:10.1542/peds.2004-0427.
- Boerwinkle E, CC Leffert, J Lin, C Lackner, G Chiesa, et HH Hobbs. 1992. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *The Journal of Clinical Investigation* 90, no. 1 (juillet): 52-60. doi:10.1172/JCI115855.
- Borgel F, B Pasquier, PY Benhamou, et S Halimi. 1991. Réadaptation et concept de qualité de vie : critique de mesure des outils du subjectif. *Ann Réadapt Méd Phys*, no. 34: 75-80.
- Bouza, H, LM Dubowitz, M Rutherford, et JM Pennock. 1994. Prediction of outcome in children with congenital hemiplegia: a magnetic resonance imaging study. *Neuropediatrics* 25, no. 2 (avril): 60-66. doi:10.1055/s-2008-1071587.
- Calmels P, E Vedel, et P Minaire. 1994. Mesure d'indépendance fonctionnelle (MIF). Intérêt d'une utilisation téléphonique, no. 37: 469-76.
- Chabrier S, G Metton, et V Gautheron. 2002. [Maternal-fetal hemostasis and cerebral palsy]. *Archives De Pédiatrie* 9, no. 4 (avril): 343-345.
- Chabrier S, A Roubertie, D Allard, C Bonhomme, et V Gautheron. 2010. [New developments in spastic unilateral cerebral palsy]. *Revue Neurologique* 166, no. 6-7 (juillet): 565-573. doi:10.1016/j.neurol.2009.12.006.
- Chabrier S, B Husson, M Dinomais, P Landrieu, et S Nguyen The Tich. 2011. New insights (and new interrogations) in perinatal arterial ischemic stroke. *Thrombosis Research* 127, no. 1 (janvier): 13-22. doi:10.1016/j.thromres.2010.10.003.
- Chanu B, L Challier, et B Jacotot. 1998. Physiopathologie des hyperlipoprotéïnémies primaires. *Actualités d'Angéiologie* 222: 37-42.
- Charmet E, F Bethoux, P Calmels, P Minaire, et V Gautheron. 1996. MIF Mômes : étude de la reproductibilité et analyse d'une population témoins d'enfants

- sains de 1 à 9 ans (échantillon de 167 sujets). *Ann Réadapt Méd Phys*, no. 39:15-9.
- Charollais A, B Husson, M Dreyfus, et P Landrieu. 2001. Investigations diagnostiques dans les accidents vasculaires cérébraux du nouveau-né. *Med Ther Pediatr*, no. 4: 119-25.
- Curry CJ, S Bhullar, J Holmes, CD Delozier, ER Roeder, et HT Hutchison. 2007. Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother-child pairs. *Pediatric Neurology* 37, no. 2 (août): 99-107. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.04.007.
- Dahlbäck B. 1997. Resistance to activated protein C caused by the factor VR506Q mutation is a common risk factor for venous thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis* 78, no. 1 (juillet): 483-488.
- Dahlbäck B, M Carlsson, et PJ Svensson. 1993. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90, no. 3 (février 1): 1004-1008.
- Davis E, A Shelly, E Waters, et M Davern. 2010. Measuring the quality of life of children with cerebral palsy: comparing the conceptual differences and psychometric properties of three instruments. *Developmental Medicine and Child Neurology* 52, no. 2 (février): 174-180. doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03382.x.
- Dizon-Townson DS, L Meline, LM Nelson, M Varner, et K Ward. 1997. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 177, no. 2 (août): 402-405.
- DGS - DHOS. Plan national maladies rares 2005-2008: bilan de la mise en oeuvre des 10 axes stratégiques et propositions. Rapport coordonné par la DHOS et la DGS dans le cadre du co-pilotage du plan. http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2009/doc/eval_sante_pnmr.pdf.
- Domi T, G deVeber, M Shroff, E Kouzmitcheva, DL MacGregor, et A Kirton. 2009. Corticospinal tract pre-wallerian degeneration: a novel outcome predictor for pediatric stroke on acute MRI. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 40, no. 3 (mars): 780-787. doi:10.1161/STROKEAHA.108.529958.
- Elbers J, S Viero, D MacGregor, G DeVeber, et AM Moore. 2011. Placental pathology in neonatal stroke. *Pediatrics* 127, no. 3 (mars): e722-729. doi:10.1542/peds.2010-1490.
- Estan J, et P Hope. 1997. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 76, no. 2 (mars): F88-93.
- Fullerton Heather J, YW Wu, S Sidney, et SC Johnston. 2007. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics* 119, no. 3 (mars): 495-501.
- Girardot F, et C Bérard. 2005. Apport de l'Évaluation motrice fonctionnelle globale chez l'enfant infirme moteur cérébral. *Motr Céréb Réadapt Neurol Dév.*, no. 26: 139-46.
- Golomb MR, DL MacGregor, T Domi, DC Armstrong, BW McCrindle, S Mayank, et GA deVeber. 2001. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Annals of Neurology* 50, no. 2 (août): 163-168.
- Golomb MR, PT Dick, DL MacGregor, R Curtis, M Sofronas, et GA deVeber. 2004. Neonatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis are more commonly diagnosed in boys. *Journal of Child Neurology* 19, no. 7 (juillet): 493-497.

- Golomb MR, BP Garg, KS Carvalho, CS Johnson, et LS Williams. 2007. Perinatal stroke and the risk of developing childhood epilepsy. *The Journal of Pediatrics* 151, no. 4 (octobre): 409-413, 413.e1-2. doi:10.1016/j.jpeds.2007.03.058.
- Golomb MR, BP Garg, C Saha, F Azzouz, et LS Williams. 2008. Cerebral palsy after perinatal arterial ischemic stroke. *Journal of Child Neurology* 23, no. 3 (mars): 279-86. doi:23/3/279.
- Jarvis S, SV Glinianaia, C Arnaud, J Fauconnier, A Johnson, V McManus, M Topp, P Uvebrant, C Cans, et I Krägeloh-Mann. 2005. Case gender and severity in cerebral palsy varies with intrauterine growth. *Archives of Disease in Childhood* 90, no. 5 (mai): 474-479. doi:10.1136/adc.2004.052670.
- Kenet G, LK Lütkehoff, M Albisetti, T Bernard, M Bonduel, L Brandao, S Chabrier, et al. 2010. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 121, no. 16 (avril 27): 1838-1847. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673.
- Kirton A, G Deveber, AM Pontigon, D Macgregor, et M Shroff. 2008. Presumed perinatal ischemic stroke: vascular classification predicts outcomes. *Annals of Neurology* 63, no. 4 (avril): 436-443. doi:10.1002/ana.21334.
- Kirton A, M Shroff, T Visvanathan, et G deVeber. 2007. Quantified corticospinal tract diffusion restriction predicts neonatal stroke outcome. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 38, no. 3 (mars): 974-980. doi:10.1161/01.STR.0000258101.67119.72.
- Koelfen W, M Freund, S König, V Varnholt, H Rohr, et C Schultze. 1993. Results of parenchymal and angiographic magnetic resonance imaging and neuropsychological testing of children after stroke as neonates. *European Journal of Pediatrics* 152, no. 12 (décembre): 1030-1035.
- Kupfermanc MJ, A Eldor, N Steinman, A Many, A Bar-Am, A Jaffa, G Fait, et JB Lessing. 1999. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *The New England Journal of Medicine* 340, no. 1 (janvier 7): 9-13. doi:10.1056/NEJM199901073400102.
- Kurnik K, A Kosch, R Sträter, R Schobess, C Heller, et U Nowak-Göttl. 2003. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 34, no. 12 (décembre): 2887-2892. doi:10.1161/01.STR.0000103745.03393.39.
- Laugesaar R, A Kolk, T Tomberg, T Metsvaht, M Lintrop, H Varendi, et T Talvik. 2007. Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: a population-based study. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 38, no. 8 (août): 2234-2240. doi:10.1161/STROKEAHA.107.483743.
- Lee J, LA Croen, KH Backstrand, CK Yoshida, LH Henning, C Lindan, DM Ferriero, HJ Fullerton, AJ Barkovich, et YW Wu. 2005b. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 293, no. 6 (février 9): 723-729. doi:10.1001/jama.293.6.723.
- Lee J, LA Croen, C Lindan, KB Nash, CK Yoshida, DM Ferriero, AJ Barkovich, et YW Wu. 2005. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study. *Annals of Neurology* 58, no. 2 (août): 303-308. doi:10.1002/ana.20557.
- Leoni J, et E Daubrosse. Physiopathologie de l'athérosclérose - mécanismes de l'athéromatose. Dans Université de la région Franche-Comté - UFR de pharmacie - Besançon.

- Lequin MH, EAJ Peeters, HC Holscher, R de Krijger, et P Govaert. 2004. Arterial infarction caused by carotid artery dissection in the neonate. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* 8, no. 3: 155-160. doi:10.1016/j.ejpn.2004.02.001.
- Leroyer C, B Mercier, E Oger, E Chenu, J F Abgrall, C Férec, et D Mottier. 1998. Prevalence of 20210 A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients. *Thrombosis and Haemostasis* 80, no. 1 (juillet): 49-51.
- Levy SR, IF Abrams, PC Marshall, et EE Rosquete. 1985. Seizures and cerebral infarction in the full-term newborn. *Annals of Neurology* 17, no. 4 (avril): 366-370. doi:10.1002/ana.410170411.
- Lynch, K, CJ Han, LE Nee, et KB Nelson. 2005. Prothrombotic factors in children with stroke or porencephaly. *Pediatrics* 116, no. 2 (août): 447-453. doi:10.1542/peds.2004-1905.
- Mamelle N, et B Maria. 2004. [Ten years prenatal health surveillance by obstetrics professionals in the Audipog network system]. *Gynécologie, Obstétrique & Fertilité* 32 Spec No 1 (août): 1-3.
- Manificat S, A Dazord, J Langue, G Danjou, P Bauche, F Bovet, J Cubells, R Luchelli, E Tockert, et K Conway. 2000. [Evaluation of the quality of life of infants and very young children: validation of a questionnaire. Multicenter European study]. *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie* 7, no. 6 (juin): 605-614.
- Manificat S, A Dazord, J Langue, et G Danjou. 1999. [Infant quality of life: criteria of parents and professionals. Development of an evaluation instrument]. *Archives De Pédiatrie* 6, no. 1 (janvier): 79-86.
- Mann CI, RB Dietrich, MT Schrader, WW Peck, DS Demos, et WG Bradley Jr. 1993. Posttraumatic carotid artery dissection in children: evaluation with MR angiography. *AJR. American Journal of Roentgenology* 160, no. 1 (janvier): 134-136.
- Mantovani JF, et GJ Gerber. 1984. « Idiopathic » neonatal cerebral infarction. *American Journal of Diseases of Children (1960)* 138, no. 4 (avril): 359-362.
- Mercuri E, F Cowan, G Gupte, R Manning, M Laffan, M Rutherford, AD Edwards, L Dubowitz, et I Roberts. 2001. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics* 107, no. 6 (juin): 1400-1404.
- Mercuri E, M Rutherford, F Cowan, J Pennock, S Counsell, M Papadimitriou, D Azzopardi, G Bydder, et L Dubowitz. 1999. Early prognostic indicators of outcome in infants with neonatal cerebral infarction: a clinical, electroencephalogram, and magnetic resonance imaging study. *Pediatrics* 103, no. 1 (janvier): 39-46.
- Mercuri E, A Barnett, M Rutherford, A Guzzetta, L Haataja, G Cioni, F Cowan, et L Dubowitz. 2004. Neonatal cerebral infarction and neuromotor outcome at school age. *Pediatrics* 113, no. 1 Pt 1 (janvier): 95-100.
- Miller SP, V Ramaswamy, D Michelson, AJ Barkovich, B Holshouser, N Wycliffe, DV Glidden, et al. 2005. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *The Journal of Pediatrics* 146, no. 4 (avril): 453-460. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.026.
- Moizan H. Problématique éthique liée à l'utilisation des questionnaires de qualité de vie en cancérologie clinique des voies aéro-digestives supérieures□: contribution d'un odontologiste. 2005.
- Nagayama M, Y Shinohara, et T Nagayama. 1994. Lipoprotein(a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 25, no. 1 (janvier): 74-78.

- Poort, SR, FR Rosendaal, PH Reitsma, et RM Bertina. 1996. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88, no. 10 (novembre 15): 3698-3703.
- Raju TNK, KB Nelson, D Ferriero, et JK Lynch. 2007. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* 120, no. 3 (septembre): 609-616. doi:10.1542/peds.2007-0336.
- Ramaswamy V, SP Miller, AJ Barkovich, JC Partridge, et DM Ferriero. 2004. Perinatal stroke in term infants with neonatal encephalopathy. *Neurology* 62, no. 11 (juin 8): 2088-2091.
- Ricci D, E Mercuri, A Barnett, R Rathbone, F Cota, L Haataja, M Rutherford, L Dubowitz, et F Cowan. 2008. Cognitive outcome at early school age in term-born children with perinatally acquired middle cerebral artery territory infarction. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 39, no. 2 (février): 403-410. doi:10.1161/STROKEAHA.107.489831.
- Rifai N, PS Bachorik, et JJ Albers. 1999. *Lipids, Lipoproteins and apolipoproteins*. Vol. 25.
- Roberts JM, et DW Cooper. 2001. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 357, no. 9249 (janvier 6): 53-56.
- Roessmann U, et RT Miller. 1980. Thrombosis of the middle cerebral artery associated with birth trauma. *Neurology* 30, no. 8 (août): 889-892.
- Rosenbaum PL, MH Livingston, RJ Palisano, BE Galuppi, et DJ Russell. 2007. Quality of life and health-related quality of life of adolescents with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology* 49, no. 7 (juillet): 516-521. doi:10.1111/j.1469-8749.2007.00516.x.
- Sandset PM. 1996. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)--an update. *Haemostasis* 26 Suppl 4 (octobre): 154-165.
- Scher MS, H Belfar, J Martin, et MJ Painter. 1991. Destructive brain lesions of presumed fetal onset: antepartum causes of cerebral palsy. *Pediatrics* 88, no. 5 (novembre): 898-906.
- Schulzke S, P Weber, J Luetsch, et H Fahnenstich. 2005. Incidence and diagnosis of unilateral arterial cerebral infarction in newborn infants. *Journal of Perinatal Medicine* 33, no. 2: 170-175. doi:10.1515/JPM.2005.032.
- Sierko E, P Tokajuk, PP Sierko, et MZ Wojtukiewicz. 2003. [Protein Z]. *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego* 15, no. 90 (décembre): 574-576.
- Simchen MJ, G Goldstein, A Lubetsky, T Strauss, E Schiff, et G Kenet. 2009. Factor v Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 40, no. 1 (janvier): 65-70. doi:10.1161/STROKEAHA.108.527283.
- Smolders B, R Lemmens, et V Thijs. 2007. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 38, no. 6 (juin): 1959-1966. doi:10.1161/STROKEAHA.106.480657.
- Sran SK, et RJ Baumann. 1988. Outcome of neonatal strokes. *American Journal of Diseases of Children (1960)* 142, no. 10 (octobre): 1086-1088.
- Sreenan C, R Bhargava, et C M Robertson. 2000. Cerebral infarction in the term newborn: clinical presentation and long-term outcome. *The Journal of Pediatrics* 137, no. 3 (septembre): 351-355. doi:10.1067/mpd.2000.107845.
- Steinlin M, I Pfister, J Pavlovic, R Everts, E Boltshauser, A Capone Mori, D Gubser Mercati, et al. 2005. The first three years of the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR): a population-based study of incidence, symptoms and risk factors. *Neuropediatrics* 36, no. 2 (avril): 90-97. doi:10.1055/s-2005-837658.

- Strong K, C Mathers, et R Bonita. 2007. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurology* 6, no. 2 (février): 182-187. doi:10.1016/S1474-4422(07)70031-5.
- Thorarensen O, S Ryan, J Hunter, et DP Younkin. 1997. Factor V Leiden mutation: an unrecognized cause of hemiplegic cerebral palsy, neonatal stroke, and placental thrombosis. *Annals of Neurology* 42, no. 3 (septembre): 372-375. doi:10.1002/ana.410420316.
- Vasse M. 2008. Protein Z, a protein seeking a pathology. *Thrombosis and Haemostasis* 100, no. 4 (octobre): 548-556.
- De Vries LS, J Van der Grond, IC Van Haastert, et F Groenendaal. 2005. Prediction of outcome in new-born infants with arterial ischaemic stroke using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics* 36, no. 1 (février): 12-20. doi:10.1055/s-2005-837544.
- Vuillerot C, I Hodgkinson, A Bissery, AM Schott-Pethelaz, J Iwaz, R Ecochard, MC D'Anjou, MC Commare, et C Berard. 2010. Self-perception of quality of life by adolescents with neuromuscular diseases. *The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine* 46, no. 1 (janvier): 70-76. doi:10.1016/j.jadohealth.2009.05.005.
- Westmacott R, D MacGregor, R Askalan, et G deVeber. 2009. Late emergence of cognitive deficits after unilateral neonatal stroke. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 40, no. 6 (juin): 2012-2019. doi:10.1161/STROKEAHA.108.533976.
- Wu YW, WM March, LA Croen, JK Grether, GJ Escobar, et TB Newman. 2004. Perinatal Stroke in Children With Motor Impairment: A Population-Based Study. *Pediatrics* 114, no. 3 (septembre 1): 612-619. doi:10.1542/peds.2004-0385.

Ouvrages :

Accidents Vasculaires Cérébraux, dans la collection Traité de Neurologie sous la direction de Jean-Marc Léger et Jean-Louis Mas, coordinateurs Marie-Germaine Bousser et Jean-Louis Mas, Doin éditeur 2009.

Neurologie périnatale, dans la collection de périnatalité, Claudine Amiel-Tison 2^e édition, Masson éditeur 2002.

Colver AF. *Quality of life is a confused concept when considering disabled children*. In : Handicap et qualité de vie, actes des 23^{èmes} entretiens de la fondation Garches. Paris : Editions GMSanté, 2010.

Annexes

Annexe 1 : Résumé des prélèvements sanguins chez la mère et l'enfant

- **Prélèvement précoce** (avant un mois) : hémogramme (*tube EDTA ; microméthode*), taux de prothrombine, temps de céphaline activée, fibrinogène, anticoagulant circulant, D-dimères (*tube citraté ; 2,5 mL*), homocystéine plasmatique (*tube citraté ; 0,5 mL*), anticardiolipines et anti β 2 GPI (*tube sec ; 1 mL*).

- **Visite de un an** : taux de prothrombine, temps de céphaline activée, D-dimères, fibrinogène, facteurs VIII et XI, protéines C, S, Z et antithrombine, recherche d'une résistance à la protéine C activée, recherche d'une résistance à l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, recherche d'un anticoagulant circulant, homocystéine plasmatique, contrôle d'une éventuelle anomalie mise en évidence sur le premier bilan : *4 tubes citratés de 2,5 mL pour l'enfant et 4 tubes de 5 mL pour la mère.*

Lipoprotéine (a) : *1 tube sec de 1 mL pour l'enfant et 1 tube sec de 5 mL pour la mère.*

Recherche du facteur V Leiden et d'une mutation du gène de la prothrombine : *1 tube EDTA de 2,5 mL pour l'enfant et 1 tube EDTA de 5 mL pour la mère.*

- **Visite de 2 ans** : contrôle d'une anomalie sur l'un des prélèvements précédents.

Annexe 2 : modalités de prélèvement des examens d'hémostase

- pour l'enfant à la phase aiguë :

	Type et nombre de tubes	Quantité de sang minimum	Aliquotés nombre/volume
Numération formule plaquettes	EDTA un tube microméthode	0,5 mL	
Anticoagulant circulant	Citraté un tube de 2,5 mL	2,5 mL	4/300 µl
Homocystéine	Citraté un tube microméthode	0,5 mL	2/100 µl
Anticardiolipines et antiβ2GPI	Sec un tube de 1 mL	1 mL	3/150 µl

- pour la mère à la phase aiguë :

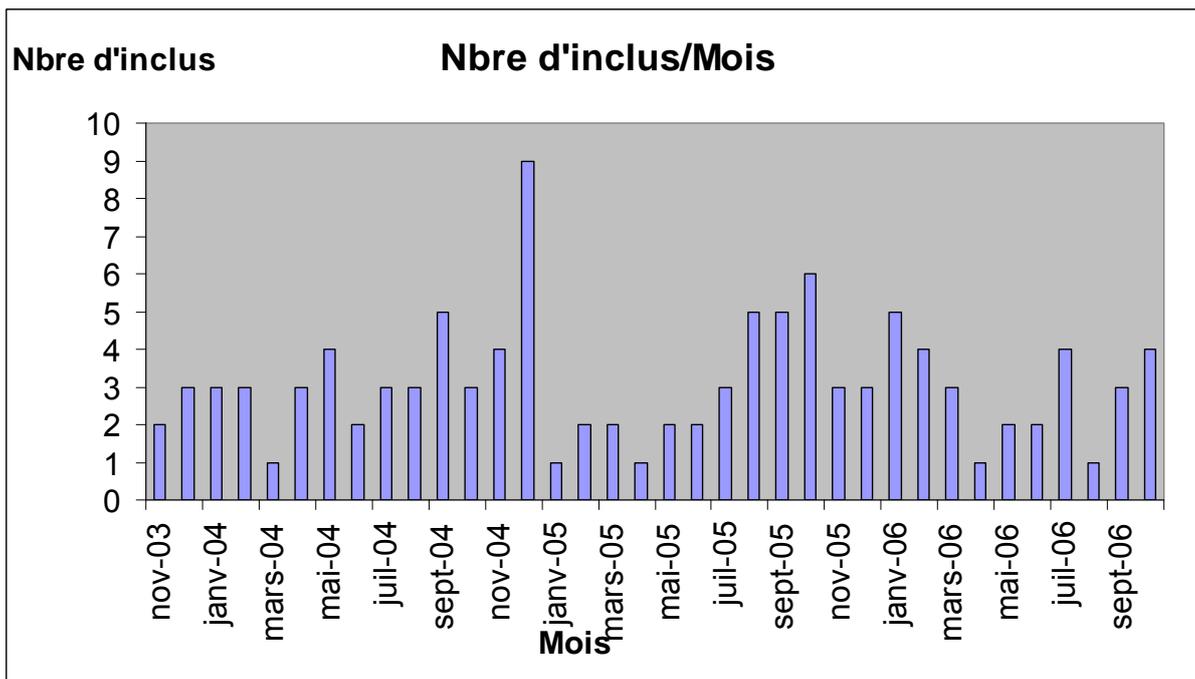
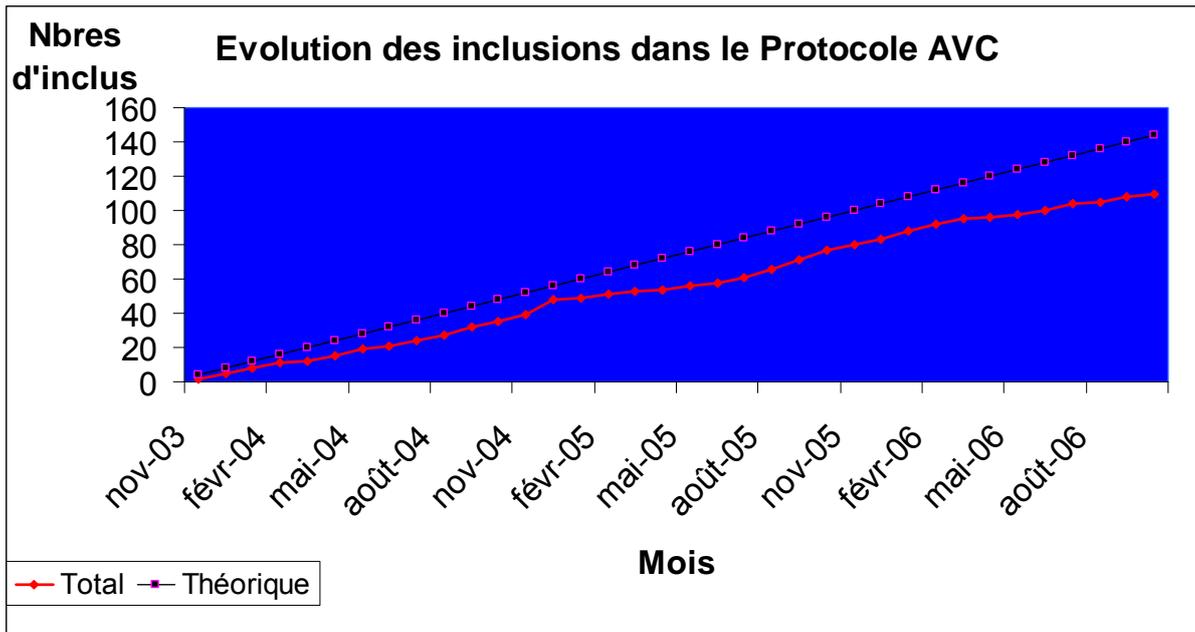
Anticoagulant circulant et Homocystéine	Citraté un tube de 5 mL	5 mL	8/300 µl
Anticardiolipine et antiβ2GPI	Sec un tube de 5 mL	5 mL	5/300 µl

- pour la mère à la visite de un an :

	Type et nombre de tube	Quantité de sang minimum	Aliquotes (nombre/volume)	Réalisation
TP, TCA , fibrinogène, D-dimères, antithrombine, protéine C, protéine S antigène et activité, résistance à la protéine C activée, facteurs VIII et XI, homocystéine	Citraté trois tubes de 5 mL	15 mL	20/300 µL	Locale
Mutation 20210G/A et facteur V Leiden	EDTA un tube de 5 mL	5 mL		Locale
Lipoprotéine (a)	Sec un tube de 5 mL	5 mL	3/200 µL	Locale
Protéine Z et résistance à l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire	Citraté un tube de 5 mL	5 mL	8/300 µL	Laboratoire d'hématologie Saint-Etienne

Toute anomalie biologique mise en évidence devra être confirmée sur un deuxième prélèvement qui pourrait être prévu lors de la visite des 2 ans de l'enfant. En cas d'anomalie biologique mise en évidence pour l'enfant mais non retrouvée pour la mère, un bilan sera réalisé pour le père.

Annexe 3 : Evolution des inclusions dans le protocole AVCnn entre novembre 2003 et octobre 2006



Annexe 3 :

Madame, Monsieur,

Votre enfant a eu un infarctus cérébral artériel néonatal. Il s'agit d'une maladie rare puisqu'elle ne concerne qu'un bébé pour 2500 à 5000 naissances (soit entre 150 et 300 nouveau-nés chaque année en France). De fait, les connaissances sur cette pathologie sont à améliorer. En effet, si les signes d'appel sont en général bien reconnus par les professionnels de la néonatalogie, les causes de la maladie et l'évolution des enfants restent encore débattues.

Pour répondre à ces questions, la Société française de neurologie pédiatrique a proposé qu'un groupe important d'enfants (une cohorte en langage scientifique) soit régulièrement suivi. Cette étude permettra de faire progresser les connaissances sur les facteurs de risques et les mécanismes de la maladie dans le but d'en faire progresser la prévention et le traitement.

Vous avez accepté que votre enfant soit inclus dans la cohorte et nous vous en remercions encore. Cette lettre a pour objet de vous informer régulièrement des avancées de la recherche. Pour des renseignements plus précis ou plus personnalisés, vous pouvez également contacter le médecin qui suit habituellement votre enfant ou le médecin responsable de l'étude, dont les coordonnées figurent dans cette lettre.

Le premier numéro est plus particulièrement consacré à vous transmettre les premiers résultats et à répondre à vos principales questions.

Stéphane Chabrier/Cyrille Renaud

- 130 -

Etude AVCnn

Médecin coordinateur :

Stéphane Chabrier,

Service de néonatalogie et Inserm CIE3 F-42055,

CHU de St Etienne, 42 055 St Etienne cedex 2

stephane.chabrier@chu-st-etienne.fr

Autres médecins investigateurs : Pierre Landrieu, Elie Saliba, Sylvie Nguyen The Tich, Aude Charollais (référénts cliniciens), Béatrice Husson, Dominique Allard (référénts radiologues), Marie-Noelle Varlet (référente obstétrique), Brigitte Tardy-Poncet (référente hémostase).

Collecte des données, analyse statistique : Cyrille Renaud, Emilie Presles.

Médecins investigateurs locaux : H Testard (Annemasse), J Nzonzila, K Othmani (Aulnay sous bois), JP Laboureau (Auxerre), S Lamoureux-Toth, P Masson (Avignon), H Apéré, P Jouvencel (Bayonne), L Razafimanantsoa (Beauvais), G Thiriez (Besançon), E Lachassine (Bondy), F Audic-Gérard, S Brochard, V Laparra, J Lefranc (Brest), T Lecine (Cahors), N Meier (Carcassonne), R Matta (Chalon sur Saône), V Gajdos (Clamart), B Lecomte (Clermont-Ferrand), M Raqbi, L Tahraoui (Creil), I Layouni, N Yousef (Créteil), N d'Heilly, M Granier (Evry), P Saunier (Fontainebleau), F Cneude (Grenoble), P Landrieu (le Kremlin-Bicêtre), V Pierrat (Lille), E Agudze (Limoges), D Ville (Lyon), P Garcia-Méric (Marseille), A Roubertie (Montpellier), M Bru, S Nguyen, J Perrier (Nantes), MC Routon (Orsay), L Delour, S Mallet (Périgueux), C Farnoux, I Husson, C Saizou (Robert Debré, Paris), M Mokhtari, F Villega (Saint-Vincent de Paul, Paris), T Blanc, A Charollais, S Marret (Rouen), JM Retbi, P Bolot (Saint-Denis), S Chabrier (Saint-Etienne), E Cheuret, I Glorieux, N Montjoux, S Lebon (Toulouse), Y Lakhdari, E Saliba (Tours), N Benbrik, D Soupre (Vannes), A Cailho, C Coudy (Versailles), C Ringenbach (Villefranche sur Saône), N Blanc, MJ Boivin, F Guillot (Villeneuve Saint-Georges).

Soutiens financiers : L'étude AVCnn est soutenue financièrement par l'Inserm, le ministère de la recherche, la *Fondation Motrice*, la *Fondation Garches* et l'*Association des Paralysés de France*.



Cohorte française sur l'infarctus cérébral artériel du nouveau-né à terme (Etude AVCnn)

Lettre d'information 2008 N°1



Inserm



Fondation Garches

A quel type d'étude mon enfant participe-t-il et quels en sont les buts ?

L'étude AVCnn (pour accident vasculaire cérébral du nouveau-né) est une **étude clinique observationnelle**, c'est à dire qu'elle compare (par rapport à la population générale) ce qui se passe chez un groupe de personnes ayant une maladie pour en préciser les causes et les facteurs de risque et en connaître l'évolution. Ce type d'étude précède en général les **études interventionnelles**, au cours desquelles un paramètre est modifié (prise d'un médicament, changement d'un facteur de risque, stratégie de prévention) dans le but d'étudier son effet sur l'évolution de la maladie.

Les deux modèles d'études sont complémentaires car si le deuxième type est plus directement utile à la personne malade, il réclame d'être élaboré sur des bases scientifiques, obtenues à partir du premier.

Comment l'étude se déroule t'elle ?

Elle a été proposée en 2001 par la *Société Française de Neurologie Pédiatrique*. La construction de l'étude, l'obtention des autorisations¹ et des soutiens financiers (emploi d'un salarié à mi-temps) ont ensuite duré 18 mois. Le premier nouveau-né a été inclus en novembre 2003.

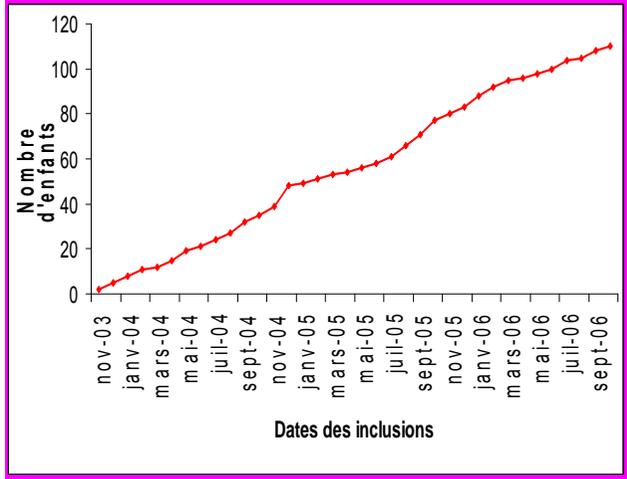
Si la période de recueil des premières données est terminée depuis octobre 2006, l'étude n'en est pas pour autant finie car il est désormais nécessaire de suivre les enfants le plus longtemps possible : au moins jusqu'à l'entrée à l'école primaire.

1 : les études cliniques sont soumises à des règles très strictes concernant la protection des personnes se livrant à la recherche biomédicale et aux données personnelles les concernant.

A-t-on déjà des premiers résultats ?

Oui, car les données démographiques des nouveau-nés, les antécédents familiaux et le déroulement de la grossesse ont été analysés.

- après relecture avec les radiologues **100 nouveau-nés** ont été inclus (sur les 112 initialement signalés) dans 39 services répartis dans toute la France ;



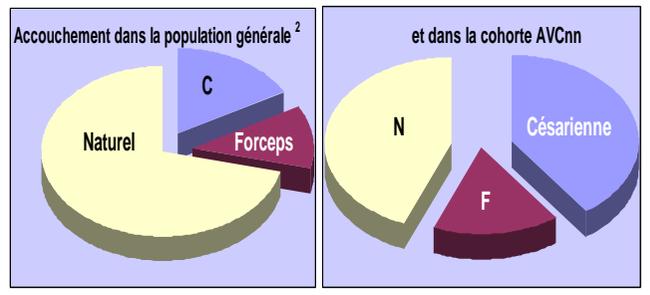
- la maladie touche presque **2 garçons pour 1 fille** (66 pour 34) ;

- on retrouve plus fréquemment dans les familles des antécédents de maladies vasculaires (phlébite, embolie pulmonaire ...) ;

- le déroulement de la grossesse est comparable à celui de l'ensemble des grossesses en France², par contre **le mode d'accouchement** est très différent³ ;

2 : d'après la base de donnée Audipog qui rassemble tous les renseignements sur la grossesse, l'accouchement et la santé des nouveau-nés d'une centaine de maternités et qui est représentative de ce qui se passe dans toute la France.

3 : ceci ne signifie pas automatiquement que la naissance soit responsable de l'infarctus mais plutôt que le bébé ait dû naître rapidement (par césarienne ou forceps) du fait du retentissement de son problème neurologique sur la progression de l'accouchement.



- pour 99 enfants (sur 100) les symptômes sont apparus dans la première semaine de vie ;

- il s'agissait pour 91 de **convulsions** (mouvements saccadés et répétés d'un membre), pour sept d'**apnées** (irrégularité de la respiration) et pour deux d'une hypotonie (bébé trop « mou ») ;

- ces signes ont nécessité pour tous une hospitalisation dans un service spécialisé et pour la plupart un traitement anticonvulsivant⁴.

Et maintenant !

Tous les résultats ne sont pas encore disponibles : par exemple, ceux de la prise de sang servant à analyser les facteurs favorisant les maladies vasculo-laires. Ils feront l'objet d'une prochaine lettre.

L'importance est désormais au suivi. Comme chez tout bébé ayant eu un problème neurologique, le développement de votre enfant est particulièrement à suivre. En plus des visites habituelles à 1 et 2 ans, un entretien téléphonique (**autonomie de l'enfant, qualité de vie**) et un **examen kiné** sont proposés à 3 ans et demi. Cette évaluation a débuté pour certains. Nous vous tiendrons aussi au courant. Enfin, une évaluation **neuropsychologique** plus complète sera faite vers 6 ans si vous le souhaitez.

4 : cette première lettre est un résumé des résultats. Les résultats complets et ceux à venir ont fait l'objet de plusieurs publications écrites.

Madame, Monsieur,

Voilà un an que la première lettre d'information à propos de l'étude clinique dans laquelle votre enfant est impliqué (étude dite AVCnn) vous a été envoyée. Dans la mesure où quelques adresses sont manquantes, il est possible que certaines familles n'aient pas reçu la première version. Nous nous excusons de ce contretemps et restons à votre disposition pour vous envoyer les documents que vous souhaitez en version papier ou électronique.

La loi prévoit en effet que chaque participant à une étude clinique a le droit de s'en voir transmis les résultats. Néanmoins, si vous ne voulez plus recevoir ces informations, merci de nous le faire savoir. Si au contraire, vous souhaitez des renseignements plus précis sur tel ou tel point, nous sommes disponible pour en discuter par courrier électronique ou téléphone.

Par rapport à l'année dernière, les enfants ont grandi et nous avons de plus en plus de nouvelles sur leur évolution. Ces différents éléments sont abordés dans la présente lettre. Par ailleurs les contacts directs avec les familles nous ont montré que beaucoup ont eu les mêmes questions après la naissance de leur enfant. Nous essayons d'y répondre dans cette lettre.

Enfin, et pour ceux qui le souhaitent, il sera proposé de continuer le suivi au moins jusqu'à l'école primaire pour avoir de plus amples renseignements sur l'évolution des enfants.

Nous vous tiendrons au courant de tout ceci.

Cordialement.

Stéphane Chabrier/Cyrille Renaud

Etude AVCnn

Médecin coordinateur :

Stéphane Chabrier,
Service de néonatalogie et Inserm CIE3 F-42055,
CHU de St Etienne, 42 055 St Etienne cedex 2
0477828729 ; stephane.chabrier@chu-st-etienne.fr

Autres médecins investigateurs : Pierre Landrieu, Elie Saliba, Sylvie Nguyen The Tich, Aude Charollais (référénts cliniciens), Béatrice Husson, Dominique Allard (référénts radiologues), Marie-Noelle Varlet (référénte obstétrique), Brigitte Tardy-Poncet (référénte hémostase).

Collecte des données, analyse statistique : Cyrille Renaud, Emilie Presles.

Médecins investigateurs locaux : H Testard (Annemasse), J Nzonzila, K Othmani (Aulnay sous bois), M Boutrolle, JP Laboureau (Auxerre), S Lamoureux-Toth, P Masson (Avignon), H Apéré, P Jouvencel, S Rivera (Bayonne), L Razafimanantsoa (Beauvais), G Thiriez (Besançon), E Lachassine, C Mignot (Bondy), F Audic-Gérard, S Brochard, V Laparra, J Lefranc, S Peudenié (Brest), T Lecine (Cahors), N Meier (Carcassonne), S Gay, R Matta (Chalon sur Saône), V Gajdos (Clamart), B Lecomte (Clermont-Ferrand), M Raqbi, L Tahraoui (Creil), C Barnérias, I Layouni, N Yousef (Créteil), N d'Heilly, M Granier (Evry), P Saunier (Fontainebleau), F Cneude (Grenoble), P Landrieu, V Legrez, M Tardieu (le Kremlin-Bicêtre), V Pierrat (Lille), E Agudze, C Laroche (Limoges), D Ville (Lyon), P Garcia-Méric (Marseille), A Roubertie (Montpellier), M Bru, S Nguyen, J Perrier (Nantes), MC Routon (Orsay), L Delour, S Mallet (Périgueux), Y Aujard, C Farnoux, I Husson, M Rajguru, C Saizou (Robert Debré, Paris), M Mokhtari, F Villega (Saint-Vincent de Paul, Paris), T Blanc, A Charollais, S Marret (Rouen), JM Retbi, P Bolot (Saint-Denis), S Chabrier (Saint-Etienne), E Cheuret, I Glorieux, N Montjoux, S Lebon, JY^ole Tallec (Toulouse), Y Lakhdari, E Saliba (Tours), N Benbrik, D Soupre (Vannes), A Cailho, C Coudy (Versailles), C Ringenbach (Villefranche sur Saône), N Blanc, MJ Boivin, F Guillot (Villeneuve Saint-Georges).

Soutiens financiers : L'étude AVCnn est financée par le ministère de la recherche, l'*Inserm*, le centre hospitalier universitaire de Saint-Etienne, la *Fondation Motrice*, la *Fondation Garches* et l'*Association des Paralysés de France*.



Cohorte française sur l'infarctus cérébral artériel du nouveau-né à terme (Etude AVCnn)

Lettre d'information 2009 N°2

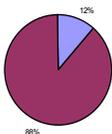


Où en est-on du suivi des enfants et que sont-ils devenus ?

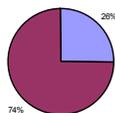
Nous avons des informations pour 96 enfants. Certains sont en effet dit *perdus de vue*. C'est-à-dire que, soit du fait de plusieurs déménagements, soit en raison de circonstances personnelles nous n'avons plus de nouvelles. Il s'agit d'un fait inhérent à toute étude clinique prospective qui ne remet pas en cause les résultats.

Les enfants ont actuellement entre 3 et 6 ans. La plupart vont bien même si certains ont des problèmes de motricité (raideur, faiblesse ou sous-utilisation des membres d'un côté du corps) ou ont eu une nouvelle convulsion. Bien qu'ils ne soient pas définitifs, les premiers résultats sur l'autonomie et la qualité de vie semblent montrer que les enfants de la cohorte ont des capacités similaires aux autres enfants de même âge.

Risque de Convulsions



Evolution Motrice



De nombreux parents nous ont aussi signalé qu'ils trouvaient leur enfant agité. Difficile de faire un lien direct avec l'accident néonatal car l'agitation peut être la conséquence de nombreux facteurs. Pour en savoir plus, il sera nécessaire de continuer le suivi au moins jusqu'au cours préparatoire. C'est à cet âge en effet que les évaluations cognitives (c'est-à-dire des capacités de raisonnement, de mémoire, d'attention ...) sont les plus informatives.

Vous serez donc certainement contacté à cette période et les familles qui le souhaitent pourront continuer à participer.

Quelles sont les principales questions des familles et l'étude permet-elle d'y répondre ?

- Pourquoi mon enfant a-t-il eu cette maladie et sait-on pourquoi une artère de son cerveau s'est bouchée ?

L'étude AVCnn a permis de déterminer des facteurs favorisant la survenue de l'accident (revis dans la première lettre et dans un article scientifique).¹ Il s'agit de facteurs de risques déterminés à partir d'un grand nombre d'enfants. Les résultats ne peuvent être adaptés à chacun de façon individuelle et on considère plutôt que c'est l'association de plusieurs de ces éléments qui a conduit à l'accident vasculaire.

Nous avons par contre beaucoup moins de réponses sur la cause directe de l'occlusion artérielle. Deux hypothèses étaient privilégiées jusqu'alors :

- soit un caillot de sang s'est formé dans le placenta et a migré dans le cerveau (on appelle ceci une embolie) ;
- soit une lésion est survenue directement dans la paroi d'une des artères qui apporte le sang au cerveau (on appelle ceci une artériopathie).

Les données de la cohorte AVCnn semblent indiquer que les deux mécanismes interviendraient. Le premier étant plus fréquent chez les petits bébés et le deuxième chez les bébés avec un poids de naissance plus élevé.¹

- Mon enfant risque-t-il d'avoir un autre infarctus cérébral ?

La réponse habituelle est non, ou en tout cas pas plus que pour un autre enfant. Cette réponse était donnée à partir des éléments scientifiques dont on disposait avant l'étude.

1. Article paru dans la revue *European Journal of Paediatric Neurology*. Disponible sur demande.

L'étude AVCnn va tout à fait dans ce sens puisque pour l'instant aucun des enfants dont nous avons des nouvelles n'a eu de récurrence. On continue donc d'être rassurant sur ce plan.

- Y a-t-il un risque de récurrence lors d'une nouvelle grossesse ?

Là aussi, l'habitude est d'être rassurant et nous n'avons pas eu connaissance d'une telle histoire. Néanmoins, il sera nécessaire d'être plus précis car l'étude AVCnn ne permet pas d'aborder directement cette question. Chaque famille sera donc probablement contactée sur ce point afin d'affiner la réponse à cette interrogation importante.

- Mon enfant aura-t-il des conséquences de cet accident ?

Pour l'instant la majorité des enfants (représentés par la partie violette des camemberts) va bien. Néanmoins, quelques uns ont des problèmes particuliers.

- **Problèmes moteurs.** Ils sont survenus (en général à partir de 4 à 9 mois) chez 24 enfants : partie bleue du camembert de droite. En revoyant a posteriori l'IRM faite dans les premiers jours chez ces enfants, il a été possible de trouver des signes spécifiques. Ceci permet désormais d'identifier les nouveau-nés qui ont un risque de développer plus tard des difficultés motrices pour les faire bénéficier précocement d'une surveillance et d'une prise en charge adaptées.

- **Aura-t-il de nouvelles convulsions ?** Le risque existe mais il est plus faible que pour les problèmes moteurs (partie bleue du camembert de gauche).

- **Autres soucis.** Mis à part l'agitation (déjà abordée) nous n'avons pas eu connaissance de difficultés rapportées assez fréquemment par les parents pour être reliées de façon certaine à l'accident vasculaire. La surveillance se poursuit.

Madame, Monsieur,

Les premiers enfants inclus dans l'étude AVCnn vont déjà avoir 7 ans et donc rentrer au cours préparatoire. Il s'agit d'une étape importante de leur parcours scolaire.

Cette classe est probablement encore plus importante pour les enfants ayant eu un problème neurologique à la naissance. Il sera donc proposé à chaque famille qui le souhaite (voir document joint) une évaluation des compétences de leur enfant.

Grâce à votre collaboration, et comme vous pourrez le voir dans cette troisième lettre d'information, les connaissances sur la maladie continuent de progresser. Ces avancées ont d'ailleurs été reconnues comme intéressantes par le ministère de la santé. De fait, les nouveaux crédits accordés vont permettre à l'étude de se poursuivre pendant encore au moins 3 ans et dans deux directions principales :

- L'évaluation des compétences cognitives de l'enfant ;
- L'étude par IRM de la réorganisation du cerveau suite à l'AVC.

Les deux études sont brièvement présentées dans le document joint et seront bien sûr rediscutées avec vous dans les mois précédents les 7 ans de votre enfant. Nous vous contacterons alors, soit directement, soit par l'intermédiaire de votre médecin. Nous sommes également disponibles plus tôt si vous le désirez.

Rien ne peut se faire sans vous et nous vous remercions encore de votre participation.

Stéphane Chabrier/Cyrille Renaud

Médecin coordinateur :

Stéphane Chabrier,
Service de néonatalogie et Inserm CIE3 F-42055,
CHU de St Etienne, 42 055 St Etienne cedex 2
0477828729 ; stephane.chabrier@chu-st-etienne.fr

Autres médecins investigateurs : Pierre Landrieu, Elie Saliba, Sylvie Nguyen The Tich, Aude Charollais, Leila Lazzaro, Manoelle Kossorotoff (référénts cliniciens), Béatrice Husson, Dominique Allard, Lucie Hertz-Pannier (référénts radiologues), Marie-Noelle Varlet (référénte obstétrique), Brigitte Tardy-Poncet (référénte hémostase).

Collecte des données, analyse statistique : Cyrille Renaud, Emilie Presles.

Médecins investigateurs locaux : H Testard (Annemasse), J Nzonzila, K Othmani (Aulnay sous bois), M Boutrolle, JP Laboureau (Auxerre), S Lamoureux-Toth, P Masson (Avignon), H Apéré, P Jouvenel, L Lazzaro, S Rivera (Bayonne), L Razafimanantsoa (Beauvais), G Thiriez (Besançon), E Lachassine, C Mignot (Bondy), F Audic-Gérard, S Brochard, V Laparra, J Lefranc, S Peudenier (Brest), T Lecine (Cahors), N Meier (Carcassone), S Gay, R Matta (Chalon sur Saône), V Gajdos (Clamart), B Lecomte (Clermont-Ferrand), M Raqbi, L Tahraoui (Creil), C Barnérias, I Layouni, N Yousef (Créteil), N d'Heilly, M Granier (Evry), P Saunier (Fontainebleau), F Cneude (Grenoble), P Landrieu, V Legrez, M Tardieu (le Kremlin-Bicêtre), V Pierrat (Lille), E Agudze, C Laroche (Limoges), D Ville (Lyon), P Garcia-Méric (Marseille), A Roubertie (Montpellier), M Bru, S Nguyen The Tich, J Perrier (Nantes), MC Routon (Orsay), L Delour, S Mallet (Périgueux), Y Aujard, C Farnoux, I Husson, M Rajguru, C Saizou (Robert Debré, Paris), T Blanc, A Charollais, S Marret (Rouen), JM Retbi, P Bolot (Saint-Denis), S Chabrier (Saint-Etienne), M Mokhtari, F Villega (Saint-Vincent de Paul, Paris), E Cheuret, I Glorieux, N Montjaux, S Lebon, JY le Tallec (Toulouse), Y Lakhdari, E Saliba (Tours), C Mignot, ML Moutard (Trousseau, Paris), N Benbrik, D Soupre (Vannes), A Cailho, C Coudy (Versailles), C Ringenbach (Villefranche / Saône), N Blanc, MJ Boivin, F Guillot (Villeneuve St-Georges).

Soutiens financiers : L'étude AVCnn est financée par le ministère de la santé et des solidarités, l'*Inserm*, le centre hospitalier universitaire de Saint-Etienne, la *Fondation Motrice*, la *Fondation Garches* et l'*Association des Paralysés de France*.



**Cohorte française sur l'infarctus cérébral
artériel du nouveau-né à terme
(Etude AVCnn)**

**Lettre d'information
2010
N°3**



Des signes précoces permettent de prévoir l'évolution motrice des enfants.

23 des 96 enfants (24%) de la cohorte AVCnn pour lesquels nous avons pu recueillir des informations à l'âge de 2 ans ont un problème moteur nécessitant une prise en charge. Il s'agit pour la très grande majorité d'une faiblesse et d'une raideur d'un ou des deux membres situés du même côté du corps (appelée en langage médical : hémiplégie infantile).

Comme pour tous les enfants ayant cette pathologie, l'apparition de la gêne motrice s'est faite petit à petit alors que la motricité était pourtant normale initialement. L'âge de la première suspicion parentale se faisant en général entre 4 et 6 mois tandis que le diagnostic définitif n'est souvent porté que vers 1 an.

Ce retard à l'apparition des signes est dû à la maturation cérébrale dans les premières années de vie. D'où l'idée pour certains d'utiliser cette période durant laquelle les possibilités de développement du cerveau sont encore malléables pour prévenir la survenue de l'hémiplégie. Encore faut-il s'avoir quels enfants sont à risque et lesquels ne le sont pas.

L'étude AVCnn apporte des éléments dans ce sens. En effet un signe (dit signe du faisceau pyramidal) visible dès l'IRM réalisée à quelques jours de vie permet de déterminer avec une bonne précision quels enfants auront un problème moteur.¹

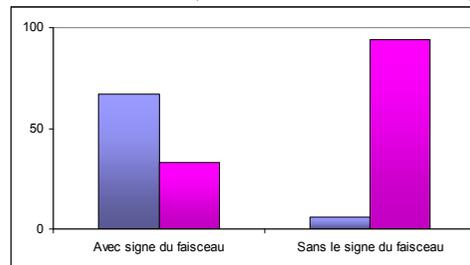
Ces signes étaient suspectés auparavant mais l'étude AVCnn les confirme à plus grande échelle et de manière prospective. Ils permettent pour l'instant d'affiner le discours à la famille et la surveillance de l'enfant.

1. Article à paraître dans la revue *Pediatrics*. Disponible sur demande.

2. Plusieurs revues sur le thème ont été rédigées en français. Elles sont également disponibles sur demande.

Néanmoins on peut espérer que dans l'avenir ils débouchent sur des méthodes thérapeutiques innovantes et spécifiques de prévention et de traitement de l'hémiplégie.² Ces méthodes sont encore en développement mais plusieurs ont déjà montré une certaine efficacité :

- thérapie par contrainte induite
- thérapie miroir
- réalité virtuelle (utilisation de l'ordinateur)



Pourcentage des enfants de la cohorte qui ont développé une hémiplégie infantile (en bleu) par rapport à ceux qui n'ont pas de problèmes moteurs (en rose) en fonction de la présence ou non du signe du faisceau, visible dès les premiers jours de vie.

Qu'en est-il du développement de l'enfant, de son autonomie et de sa qualité de vie ?

C'est la question actuelle. Beaucoup d'enfants ayant eu un problème neurologique néonatal (dont l'AVC) sont en effet à risque de difficultés scolaires alors qu'ils ont un développement et une intelligence normale.

Ce paradoxe est expliqué par des difficultés spécifiques pouvant passer inaperçues comme des troubles de l'attention ou des difficultés d'orientation dans l'espace. Comme pour les problèmes moteurs, il importe de les analyser au mieux pour les prévenir et les prendre en charge.

Bien qu'il ne s'agisse que d'une première vue des choses (cette partie de l'étude vient juste de se terminer), il semble que l'autonomie des enfants et leur qualité de vie soit du même ordre que celles des autres enfants de leur âge. Les données plus précises sont encore en analyse et nous pensons pouvoir vous les livrer dans la prochaine lettre d'information.

Et les bilans sanguins ?

Les enfants et les mamans ont eu plusieurs prises de sang. La plupart sont normales, donc rassurantes.

Le seul facteur biologique identifié dans l'étude à ce jour est l'élévation dans le sang des enfants et des mamans d'une substance appelée lipoprotéine (a).³ Il s'agit (comme pour le cholestérol ou le diabète) d'un facteur de risque cardio-vasculaire connu. Par contre, et contrairement à ces autres facteurs sanguins, ni un médicament ni un régime ne permet de modifier la concentration de cette substance dans le sang. Le taux de lipoprotéine (a) est en fait une caractéristique génétique propre à chacun pour toute sa vie.

Il est donc important pour les personnes qui se savent porteuses de ceci de limiter les autres facteurs de risque modifiables tels que le tabagisme, l'absence d'activité physique, l'hypertension ...

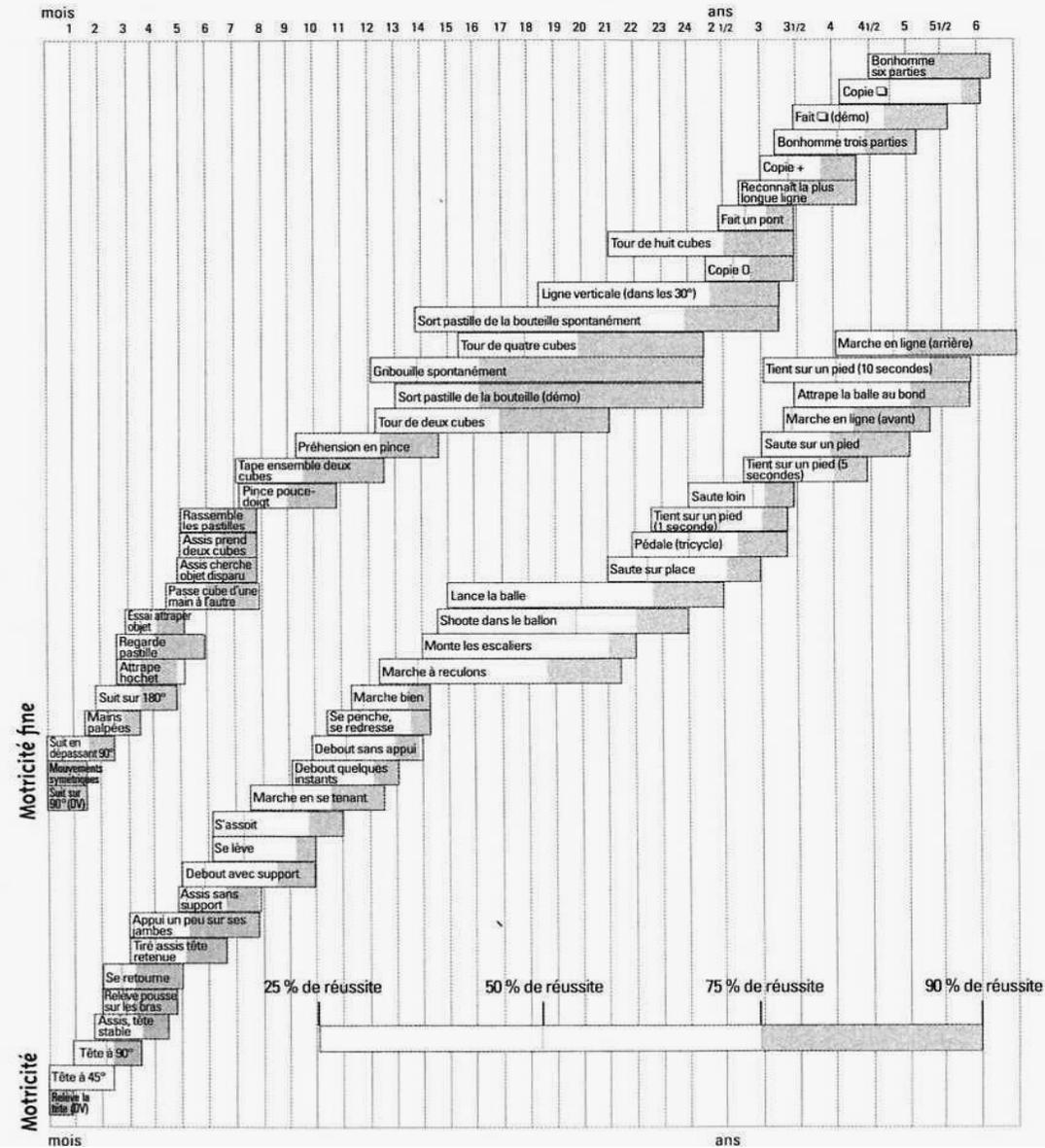
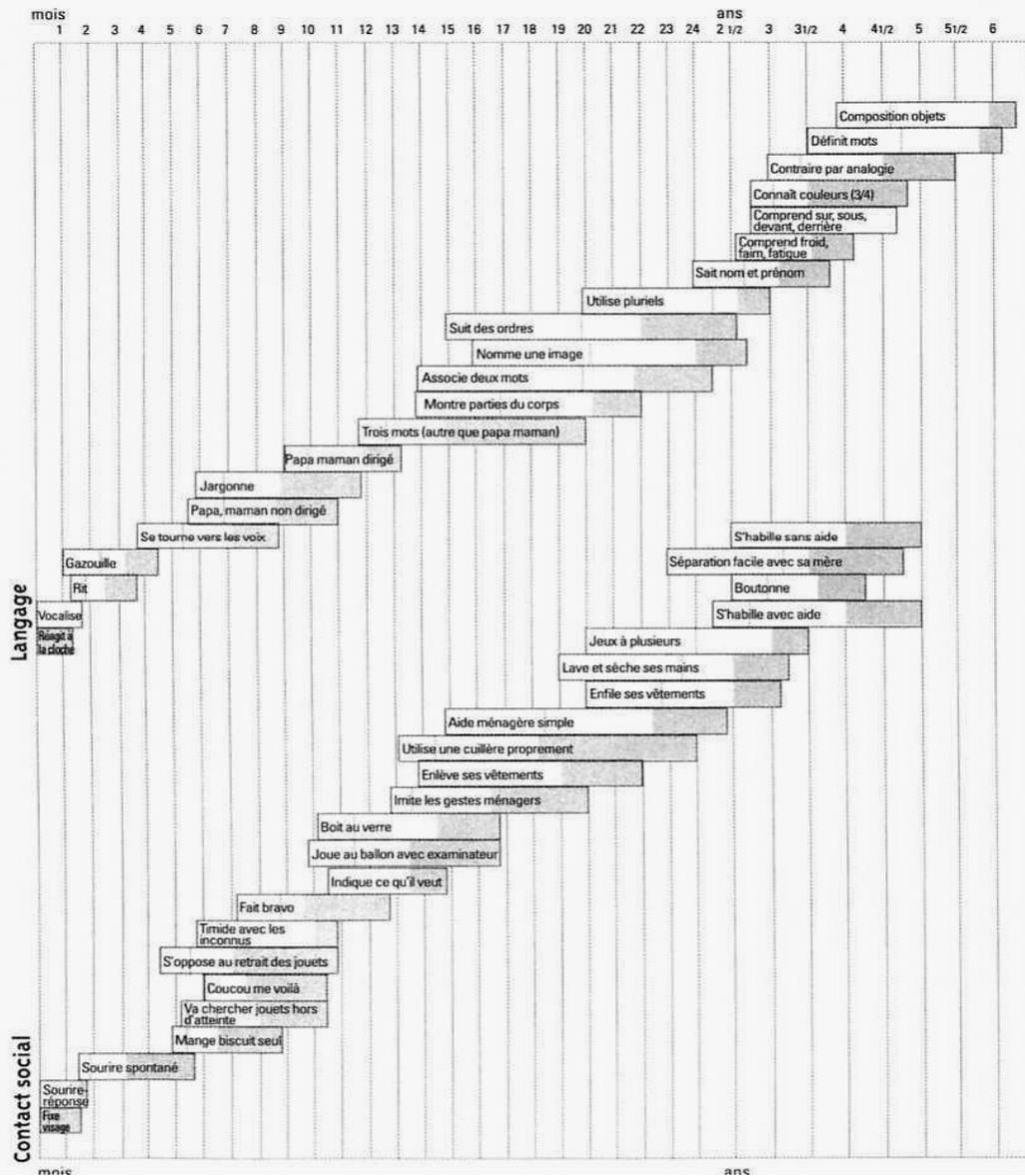
Nous sommes à votre disposition, si vous vous posez des questions au sujet des prises de sang que vous ou votre enfant avez eues ou si vous souhaitez discuter plus précisément d'un de ces points.

3. Articles parus dans les revues *Neonatology* et *British Journal of Haematology*. Disponibles sur demande.

Annexe 5 : Test de DENVER

Dans la réalisation de chaque épreuve, il existe une variation individuelle normale, indiquée dans le tableau par la taille du rectangle. Le rectangle débute à l'âge auquel 25% de la population passe l'épreuve, le tiret correspond à l'âge où 50% de la population passe l'épreuve, le début du grisé correspond à 75% de la population et la fin du rectangle à 90% de la population. Avant d'examiner l'enfant, il faut tirer un trait au niveau de son âge chronologique. Les épreuves proposées sont celles situées directement à gauche de ce trait, c'est à dire celles que réussissent 90% des enfants de son âge, puis des épreuves plus "difficiles", correspondant à son âge chronologique, sont proposées. Le test de Denver considère acquises les performances désignées par ®, rapportées par les parents au cours de l'interrogatoire.

Test de Denver (16)



Annexe 6 : Certains repères chronologiques sont importants à retenir

0 à 3 mois : sourire-réponse, suivi de l'objet dans les deux directions de l'espace, tenue de la tête, ouverture des mains.

3 à 6 mois : intérêt pour les objets, rire, gazouillis, l'évolution du tonus axial et périphérique se poursuit selon un gradient céphalo-caudal.

6 à 9 mois : le nourrisson porte les objets ou un gâteau à la bouche, manipule les cubes d'une main dans l'autre, dit des bi-syllabismes (ba-ba, ta-ta, pa-pa ...), tient assis sans appui. Sur le plan comportemental, l'enfant quitte la période symbiotique ou il ne se distingue pas de ce qui l'entoure, pour entrer dans la période dyatique ou il se perçoit comme distinct de l'environnement et notamment de sa mère. L'enfant est timide avec les inconnus, par exemple l'examineur (notion d'angoisse de l'étranger), supporte mal la séparation avec sa mère.

9 à 12 mois : évolution de la pince pour saisir les petits objets ou la pièce de monnaie (8-10 mois : pince pouce-doigt, 10-13 mois : pouce pouce-index), notion de permanence de l'objet (acquise vers 10 mois) : l'enfant va chercher l'objet caché sous un tissu ou dans la main de l'examineur, l'enfant tient debout contre appui, s'assoit et se met debout seul. La compréhension verbale, plus encore que le langage, évoluent. L'enfant comprend certaines séquences reliées à une situation vécue (au revoir, bravo, donne), dit "papa" "maman" de façon dirigée.

12 à 18 mois : le langage apparaît : d'abord sous la forme de mots séparés, "mot phrase" qui peut prendre plusieurs sens, par exemple "maman" peut désigner la personne mais aussi le sac, les chaussures... de maman. Les mots sont ensuite groupés deux à deux. Développement de l'autonomie dans certains gestes (boire au verre, utilisation de la cuillère...), sur l'acquisition de la marche. L'enfant découvre son corps : il aime regarder son image dans le miroir (stade du miroir de J. Lacan), peut montrer son nez, sa bouche... à la demande.

18 mois à 2 ans : poursuite de l'acquisition de l'autonomie, suit des ordres simples, habileté accrue dans la réalisation de tour de cubes, comprend comment sortir la pastille de la bouteille en la retournant. Pour atteindre son but, il passe progressivement de la solution empirique à la solution réfléchie. C'est la fonction "sémiotique" qui associe quelque chose de concret à un symbole.

2 à 3 ans : l'enfant est maintenant très autonome dans ses déplacements, se déshabille seul et commence à enfiler les vêtements. Acquisition de la propreté de jour. Commence à utiliser un crayon. Le langage s'enrichit, fait de courtes phrases, le "je" apparaît vers 3 ans. La fonction sémiotique avec l'accès aux symboles se renforce. Cela se traduit par l'imitation différée dans le jeu avec les poupées, les voitures..., les jeux symboliques comme l'avion représenté par deux bouts de bois croisés.

(Dr Sylviane Peudenier, Institut Mère-Enfant, annexe pédiatrique, Hopital sud, BP 56129, 35056 Rennes Cedex 2)

Annexe 7 : Evaluation de la qualité de vie du très jeune enfant (test QUALIN)

	Tout à fait faux	Plutôt faux	Vrai et faux à la fois	Plutôt vrai	Tout à fait vrai	Je ne sais pas
1. il mange bien	<input type="checkbox"/>					
2. il a bonne mine	<input type="checkbox"/>					
3. il est éveillé	<input type="checkbox"/>					
4. il a souvent mal quelque part	<input type="checkbox"/>					
5. il joue bien	<input type="checkbox"/>					
6. il est nerveux	<input type="checkbox"/>					
7. il aime qu'on s'occupe de lui	<input type="checkbox"/>					
8. il est gai rit ou sourit facilement	<input type="checkbox"/>					
9. il va facilement vers les autres	<input type="checkbox"/>					
10. il a souvent besoin d'être rassuré	<input type="checkbox"/>					
11. il a un bon entourage familial	<input type="checkbox"/>					
12. il se développe bien, est en bonne santé	<input type="checkbox"/>					
13. il est joueur, coquin	<input type="checkbox"/>					
14. il semble souvent inquiet	<input type="checkbox"/>					
15. il recherche le contact	<input type="checkbox"/>					
16. il est tonique, plein de vitalité	<input type="checkbox"/>					
17. il a du mal à se séparer de ses parents	<input type="checkbox"/>					
18. il aime jouer	<input type="checkbox"/>					
19. il est à l'aise partout, s'adapte ou s'intègre facilement	<input type="checkbox"/>					
20. il est pénible	<input type="checkbox"/>					
21. il parle bien	<input type="checkbox"/>					

	Tout à fait faux	Plutôt faux la fois	Vrai et faux à	Plutôt vrai	Tout à fait vrai	Je ne sais pas
22. il s'intéresse à tout, est ouvert à son environnement	<input type="checkbox"/>					
23. il sait se débrouiller tout seul	<input type="checkbox"/>					
24. il est épanoui	<input type="checkbox"/>					
25. il aime être en contact avec des gens	<input type="checkbox"/>					
26. il y a une bonne entente entre ses parents	<input type="checkbox"/>					
27. il est souvent malade	<input type="checkbox"/>					
28. il dort bien	<input type="checkbox"/>					
29. il a un rythme de vie équilibré	<input type="checkbox"/>					
30. il pleure souvent	<input type="checkbox"/>					
31. son mode de garde est satisfaisant	<input type="checkbox"/>					
32. il est câlin affectueux	<input type="checkbox"/>					
33. il sait bien se faire comprendre	<input type="checkbox"/>					
34. il aime les activités qu'on lui propose	<input type="checkbox"/>					

Test d'une durée de 10 min maximum.

**Annexe 8 : Mesure de l'indépendance fonctionnelle pour enfants
(MIF-Mômes protocole AVCnn)**

Monogramme patient : |_|_|_|_| N° du patient : |_|_|_|_| N° du centre : |_|
 AGE de l'enfant : |_|_| Date de la MIF : ___ / ___ / ___

SOINS PERSONNELS

A - Alimentation **1 2 3 4 5 6 7**
 B - Soins de l'apparence **1 2 3 4 5 6 7**
 C - Toilette **1 2 3 4 5 6 7**
 D - Habillage - partie supérieure **1 2 3 4 5 6 7**
 E - Habillage - partie inférieure **1 2 3 4 5 6 7**
 F - Utilisation des toilettes **1 2 3 4 5 6 7**

CONTROLE DES SPHINCTERS

G - Vessie **1 2 3 4 5 6 7**
 H - Intestins **1 2 3 4 5 6 7**

MOBILITE (Transferts)

I - Chaise, fauteuil roulant **1 2 3 4 5 6 7**
 J - W.C. K - Baignoire, douche **1 2 3 4 5 6 7**
 K - Baignoire, douche **1 2 3 4 5 6 7**

LOCOMOTION

L - Marche*, fauteuil roulant*, marche à quatre pattes* **1 2 3 4 5 6 7** M , F , P
 M - Escaliers **1 2 3 4 5 6 7**

COMMUNICATION

N - Compréhension** **1 2 3 4 5 6 7** A , V
 O - Expression*** **1 2 3 4 5 6 7** V , N

CONSCIENCE DU MONDE EXTERIEUR

P - Interaction sociale **1 2 3 4 5 6 7**
 Q - Résolution des problèmes **1 2 3 4 5 6 7**
 R - Mémoire **1 2 3 4 5 6 7**

TOTAL M.I.F. MÔMES : _____

Ne laisser aucun blanc. Mettre 1 si le patient ne peut être testé pour des raisons de sécurité.

*M = Marche *F = Fauteuil roulant *P = A quatre pattes
 • A = Auditive ** V = Visuelle ** V = Verbal **** • N = Non verbal ***

SANS AIDE
 7 - Indépendance complète (appropriée aux circonstances et sans danger)
 6 - Indépendance modifiée (appareil)

4 - Aide minimale (autonomie = 75 % +)
 3 - Aide moyenne (autonomie = 50 % +)

AVEC AIDE
 DEPENDANCE MODIFIEE
 5 - Surveillance

DEPENDANCE COMPLETE
 2 - Aide maximale (autonomie = 25 % +)
 1 - Aide totale (autonomie = 0 % +)

Annexe 9 :

EVALUATION MOTRICE FONCTIONNELLE GLOBALE EMFG

FEUILLE DE COTATION (EMFG-88 et EMFG-66)

Nom de l'enfant : _____ N° de dossier : _____

Date d'évaluation : _____ / _____ / _____
jour / mois / année

Niveau de sévérité (GMFCS) :

I II III IV V

Date de naissance : _____ / _____ / _____
jour / mois / année

Âge de l'enfant : _____ / _____
année / mois

Conditions d'examen : (par ex. : salle, heure,
vêtements, personnes présentes...) : _____

Nom de l'examineur : _____

L'EMFG est un outil d'observation standardisé, conçu et validé pour mesurer le changement dans la motricité fonctionnelle globale au fil du temps chez les enfants IMC. Le schéma de cotation doit servir d'indication d'ordre général. Cependant, la plupart des items ont des indications spécifiques pour chaque cotation, l'utilisation de ces consignes de passation est impérative pour chaque item.

SCHEMA DE COTATION 0 = n'ébauche pas
1 = ébauche
2 = accompli partiellement
3 = accompli
NT = non testé (utilisé pour le résultat du GMAE*)

Il est maintenant important de différencier un vrai score "0" (l'enfant n'ébauche pas) d'un item qui n'est pas testé (NT) si vous souhaitez utiliser le logiciel GMFM-66 Ability Estimator.

Le logiciel GMFM-66 Gross Motor Ability Estimator (GMAE) est fourni avec le livre GMFM (2002). L'intérêt du logiciel est de transformer une échelle ordinale en une échelle continue. Cela permettra une estimation plus précise des capacités de l'enfant et fournira une mesure également plus sensible au changement quel que soit le niveau des capacités motrices. Les items qui sont utilisés pour le calcul de l'EMFG-66 sont grisés et signalés par une astérisque (). L'utilisation de l'EMFG-66 n'est validée que pour les enfants qui présentent une IMC.

Pour tout renseignement, contacter :

- Docteur Carole Bérard, Service de Rééducation Pédiatrique l'Escale 6F, Centre Hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre-Bénite Cedex, France.

Cocher (x) la cotation correspondante ; si un item n'est pas texté (NT), entourer d'un cercle son numéro dans la colonne NT.

Item	A : COUCHE ET RETOURNEMENTS	COTATION			NT	
1.	D. DOR, TETE EN LIGNE MEDIANE : TOURNE LA TETE EN GARDANT LES EXTREMITES SUPERIEURES	0	1	2	3	1.
2.	D. DOR : AVANCE TRUQUANS EN LIGNE MEDIANE COISTS QUI SE TOUCHENT	0	1	2	3	2.
3.	D. DOR : SOULEVE LA TETE A 45°	0	1	2	3	3.
4.	D. DOR : FLECHIT LA HANCHE ET LE GENOU D DANS TOUTE L'AMPLITUDE	0	1	2	3	4.
5.	D. DOR : FLECHIT LA HANCHE ET LE GENOU G DANS TOUTE L'AMPLITUDE	0	1	2	3	5.
6.	D. DOR : TEND LE MEMBRE SUPERIEUR D LA MAIN FRANCHIT LA LIGNE MEDIANE EN DIRECTION D'UN JOUET	0	1	2	3	6.
7.	D. DOR : TEND LE MEMBRE SUPERIEUR G LA MAIN FRANCHIT LA LIGNE MEDIANE EN DIRECTION D'UN JOUET	0	1	2	3	7.
8.	D. DOR : SE RETOURNE EN DECUBITUS VENTRAL EN PASSANT PAR LE COTE D	0	1	2	3	8.
9.	D. DOR : SE RETOURNE EN DECUBITUS VENTRAL EN PASSANT PAR LE COTE G	0	1	2	3	9.
10.	D. VEN : LEVE LA TETE DROITE	0	1	2	3	10.
11.	D. VEN EN APPUI SUR LES AVANT-BRAS : LEVE LA TETE DROITE, COUCE EN EXTENSION, POUTRINE DECOLLEE DU SOL	0	1	2	3	11.
12.	D. VEN EN APPUI SUR LES AVANT-BRAS : POIDS DU CORPS SUR L'AVANT-BRAS D, TEND COMPLETEMENT LE M.S. OPPOSE VERS L'AVANT	0	1	2	3	12.
13.	D. VEN EN APPUI SUR LES AVANT-BRAS : POIDS DU CORPS SUR L'AVANT-BRAS G, TEND COMPLETEMENT LE M.S. OPPOSE VERS L'AVANT	0	1	2	3	13.
14.	D. VEN : SE RETOURNE EN DECUBITUS DORSAL EN PASSANT PAR LE COTE D	0	1	2	3	14.
15.	D. VEN : SE RETOURNE EN DECUBITUS DORSAL EN PASSANT PAR LE COTE G	0	1	2	3	15.
16.	D. VEN : PIVOTE A D SUR 90° EN SE SERVANT DE SES EXTREMITES	0	1	2	3	16.
17.	D. VEN : PIVOTE A G SUR 90° EN SE SERVANT DE SES EXTREMITES	0	1	2	3	17.

TOTAL RUBRIQUE A

Item	B : POSITION ASSISE	COTATION			NT	
18.	D. DOR, LES MAINS TENUES PAR L'EXAMINATEUR : SE TIRE JUSQU'A LA POSITION ASSISE AVEC CONTROLE DE LA TETE	0	1	2	3	18.
19.	D. DOR : SE TOURNE SUR LE COTE D, ATTEINT LA POSITION ASSISE	0	1	2	3	19.
20.	D. DOR : SE TOURNE SUR LE COTE G, ATTEINT LA POSITION ASSISE	0	1	2	3	20.
21.	ASSIS SUR TAPIS, SOUTENU AU NIVEAU DU THORAX PAR LE THERAPEUTE : LEVE LA TETE DROITE, MAINTIEN LA POSITION 3 SECONDES	0	1	2	3	21.
22.	ASSIS SUR TAPIS, SOUTENU AU NIVEAU DU THORAX PAR LE THERAPEUTE : LEVE LA TETE EN LIGNE MEDIANE, MAINTIEN LA POSITION 10 SECONDES	0	1	2	3	22.
23.	ASSIS SUR TAPIS, LE(S) MEMBRE(S) SUPERIEUR(S) EN APPUI : MAINTIEN LA POSITION 5 SECONDES	0	1	2	3	23.
24.	ASSIS SUR TAPIS : MAINTIEN LA POSITION SANS APPUI DES MEMBRES SUPERIEURS, 3 SECONDES	0	1	2	3	24.
25.	ASSIS SUR TAPIS, UN PETIT JOUET DEVANT LUI : SE PENCHE EN AVANT, TOUCHE LE JOUET, SE REDRESSE SANS APPUI DES M.S.	0	1	2	3	25.
26.	ASSIS SUR TAPIS : L'ENFANT TOUCHE UN JOUET PLACE A 45° DERRIERE SON COTE D, PLUS REVIENT AU POINT DE DEPART	0	1	2	3	26.
27.	ASSIS SUR TAPIS : L'ENFANT TOUCHE UN JOUET PLACE A 45° DERRIERE SON COTE G, PLUS REVIENT AU POINT DE DEPART	0	1	2	3	27.
28.	ASSIS LATERAL D : MAINTIEN LA POSITION, SANS APPUI DES MEMBRES SUPERIEURS 5 SECONDES	0	1	2	3	28.
29.	ASSIS LATERAL G : MAINTIEN LA POSITION, SANS APPUI DES MEMBRES SUPERIEURS 5 SECONDES	0	1	2	3	29.
30.	ASSIS SUR TAPIS : SE COUCHE EN DECUBITUS VENTRAL AVEC CONTROLE DU MOUVEMENT	0	1	2	3	30.
31.	ASSIS SUR TAPIS, PIEDS EN AVANT : ATTEINT LE 4 POINTS D'APPUY EN PASSANT PAR LA D	0	1	2	3	31.
32.	ASSIS SUR TAPIS, PIEDS EN AVANT : ATTEINT LE 4 POINTS D'APPUY EN PASSANT PAR LA G	0	1	2	3	32.
33.	ASSIS SUR TAPIS : PIVOTE SUR 90° SANS L'AIDE DES MEMBRES SUPERIEURS	0	1	2	3	33.
34.	ASSIS SUR UN BANC : MAINTIEN LA POSITION, LES MEMBRES SUPERIEURS ET LES PIEDS LIBRES, 10 SECONDES	0	1	2	3	34.
35.	DEBOUT : ATTEINT LA POSITION ASSISE SUR UN PETIT BANC	0	1	2	3	35.
36.	AU SOL : ATTEINT LA POSITION ASSISE SUR UN PETIT BANC	0	1	2	3	36.
37.	AU SOL : ATTEINT LA POSITION ASSISE SUR UN GRAND BANC	0	1	2	3	37.

TOTAL RUBRIQUE B

Item	C : QUATRE PATTES ET À GENOUX	COTATION			NT	
38.	D. VEN : RAMPE EN AVANT SUR 1m 50	0	1	2	3	38.
* 39.	4 POINTS D'APPUI : MANTIENT LE POIDS DU CORPS SUR LES MAINS ET LES GENOUX, 10 SECONDES	0	1	2	3	39.
* 40.	4 POINTS D'APPUI : ATTEND LA POSITION ASSISE, SANS APPUI DES MEMBRES SUPÉRIEURS	0	1	2	3	40.
* 41.	D. VEN : ATTEND LE 4 POINTS D'APPUI, LE POIDS DU CORPS SUR LES MAINS ET LES GENOUX	0	1	2	3	41.
* 42.	4 POINTS D'APPUI : TEND LE MEMBRE SUPÉRIEUR D EN AVANT, LA MAIN AU DESSUS DU NIVEAU DE L'ÉPAULE	0	1	2	3	42.
* 43.	4 POINTS D'APPUI : TEND LE MEMBRE SUPÉRIEUR G EN AVANT, LA MAIN AU DESSUS DU NIVEAU DE L'ÉPAULE	0	1	2	3	43.
* 44.	4 POINTS D'APPUI : AVANCE À 4 PATTES OU PAR À COUPS SUR 1m 50	0	1	2	3	44.
* 45.	4 POINTS D'APPUI : AVANCE À 4 PATTES AVEC MOUVEMENTS ALTERNÉS SUR 1m 50	0	1	2	3	45.
* 46.	4 POINTS D'APPUI : MONTE 4 MARCHES SUR LES MAINS ET LES GENOUX À PIÈDS	0	1	2	3	46.
47.	4 POINTS D'APPUI : DESCEND EN ARRIÈRE 4 MARCHES SUR LES MAINS ET LES GENOUX À PIÈDS	0	1	2	3	47.
* 48.	ASSIS SUR LE TAPIS : SE MET À GENOUX EN S' Aidant DES M.S. PUIS MANTIENT LA POSITION, SANS APPUI DES M.S., 10 SECONDES	0	1	2	3	48.
49.	A GENOUX : ATTEND LE CHEVALIER SERVANT, GENOU G EN AVANT EN S' Aidant DES M.S. PUIS MANTIENT LA POSITION, SANS APPUI DES M.S., 10 SECONDES	0	1	2	3	49.
50.	A GENOUX : ATTEND LE CHEVALIER SERVANT, GENOU D EN AVANT EN S' Aidant DES M.S. PUIS MANTIENT LA POSITION, SANS APPUI DES M.S., 10 SECONDES	0	1	2	3	50.
* 51.	A GENOUX : AVANCE DE 10 PAS SUR LES GENOUX, SANS APPUI DES MEMBRES SUPÉRIEURS	0	1	2	3	51.

TOTAL RUBRIQUE C

Item	D : STATION DEBOUT	COTATION			NT	
* 52.	AU SOL : SE HISSE DEBOUT EN SE TENANT À UN GRAND BANC	0	1	2	3	52.
* 53.	DEBOUT : MANTIENT LA POSITION, SANS APPUI DES MEMBRES SUPÉRIEURS, 3 SECONDES	0	1	2	3	53.
* 54.	DEBOUT : EN SE TENANT À UN GRAND BANC D'UNE MAIN, LEVE LE PIED D, 3 SECONDES	0	1	2	3	54.
* 55.	DEBOUT : EN SE TENANT À UN GRAND BANC D'UNE MAIN, LEVE LE PIED G, 3 SECONDES	0	1	2	3	55.
* 56.	DEBOUT : MANTIENT LA POSITION, SANS APPUI DES MEMBRES SUPÉRIEURS, 20 SECONDES	0	1	2	3	56.
* 57.	DEBOUT : LEVE LE PIED G SANS APPUI DES MEMBRES SUPÉRIEURS, 10 SECONDES	0	1	2	3	57.
* 58.	DEBOUT : LEVE LE PIED D, SANS APPUI DES MEMBRES SUPÉRIEURS, 10 SECONDES	0	1	2	3	58.
* 59.	ASSIS SUR UN PETIT BANC : ATTEND LA STATION DEBOUT SANS S' AIDER DES MEMBRES SUPÉRIEURS	0	1	2	3	59.
* 60.	A GENOUX : ATTEND LA STATION DEBOUT EN PASSANT PAR LE CHEVALIER SERVANT, GENOU G EN AVANT, SANS S' AIDER DES M.S.	0	1	2	3	60.
* 61.	A GENOUX : ATTEND LA STATION DEBOUT EN PASSANT PAR LE CHEVALIER SERVANT, GENOU D EN AVANT, SANS S' AIDER DES M.S.	0	1	2	3	61.
* 62.	DEBOUT : SE BASSE JUSQU'À LA POSITION ASSISE AU SOL AVEC CONTRÔLE DES MOUVEMENTS, SANS APPUI DES M.S.	0	1	2	3	62.
* 63.	DEBOUT : ATTEND LA POSITION ACCROUPEE, SANS APPUI DES MEMBRES SUPÉRIEURS	0	1	2	3	63.
* 64.	DEBOUT : RAMASSE UN OBJET AU SOL, SANS APPUI DES MEMBRES SUPÉRIEURS, REVIENT EN STATION DEBOUT	0	1	2	3	64.

TOTAL RUBRIQUE D

Item	E : MARCHÉ, COURSE ET SAUT	COTATION			NT	
5.	DEBOUT LES 2 MAINS SUR UN GRAND BANC : SE DEPLACE LATERALEMENT 2 PAS SUR LA D	0	1	2	3	65
6.	DEBOUT LES 2 MAINS SUR UN GRAND BANC : SE DEPLACE LATERALEMENT 2 PAS SUR LA G	0	1	2	3	66
7.	DEBOUT LES 2 MAINS TENUES : MARCHÉ 10 PAS EN AVANT	0	1	2	3	67
8.	DEBOUT 1 MAIN TENUE : MARCHÉ 10 PAS EN AVANT	0	1	2	3	68
9.	DEBOUT : MARCHÉ 10 PAS EN AVANT	0	1	2	3	69
10.	DEBOUT : MARCHÉ 10 PAS EN AVANT, S'ARRÊTE, TOURNE DE 180°, REVENT	0	1	2	3	70
11.	DEBOUT : MARCHÉ 10 PAS EN ARRIERE	0	1	2	3	71
12.	DEBOUT : MARCHÉ 10 PAS EN AVANT EN PORTANT UN GROS OBJET DES 2 MAINS	0	1	2	3	72
13.	DEBOUT : MARCHÉ EN AVANT 10 PAS ENCHAÎNÉS ENTRE 2 LIGNES PARALLÈLES ESPACÉES DE 20 cm	0	1	2	3	73
14.	DEBOUT : MARCHÉ EN AVANT 10 PAS ENCHAÎNÉS SUR UNE LIGNE DROITE LARGE DE 20 cm	0	1	2	3	74
15.	DEBOUT : ENJAMBE UN BATON À HAUTEUR DE GENOU, EN COMMENÇANT PAR LE PIED D	0	1	2	3	75
16.	DEBOUT : ENJAMBE UN BATON À HAUTEUR DE GENOU, EN COMMENÇANT PAR LE PIED G	0	1	2	3	76
17.	DEBOUT : COURT SUR 4m 50, S'ARRÊTE PUIS REVENT	0	1	2	3	77
18.	DEBOUT : DONNE UN COUP DE PIED DANS UN BALLON AVEC LE PIED D	0	1	2	3	78
19.	DEBOUT : DONNE UN COUP DE PIED DANS UN BALLON AVEC LE PIED G	0	1	2	3	79
20.	DEBOUT : SAUTE 30 cm EN HAUTEUR, LES DEUX PIEDS SIMULTANÉMENT	0	1	2	3	80
21.	DEBOUT : SAUTE EN AVANT 30 cm, LES DEUX PIEDS SIMULTANÉMENT	0	1	2	3	81
22.	DEBOUT : SAUTE À CLOCHE-PIED SUR LE PIED D 10 FOIS À L'INTERIEUR D'UN CERCLE DE 60 cm	0	1	2	3	82
23.	DEBOUT : SAUTE À CLOCHE-PIED SUR LE PIED G 10 FOIS À L'INTERIEUR D'UN CERCLE DE 60 cm	0	1	2	3	83
24.	DEBOUT EN SE TENANT À UNE RAMPE : MONTE 4 MARCHES EN SE TENANT À UNE RAMPE, EN ALTERNANT SES PAS	0	1	2	3	84
25.	DEBOUT EN SE TENANT À UNE RAMPE : DESCEND 4 MARCHES EN SE TENANT À UNE RAMPE, EN ALTERNANT SES PAS	0	1	2	3	85
26.	DEBOUT : MONTE 4 MARCHES, EN ALTERNANT SES PAS	0	1	2	3	86
27.	DEBOUT : DESCEND 4 MARCHES, EN ALTERNANT SES PAS	0	1	2	3	87
28.	DEBOUT SUR UNE MARCHÉ DE 15 cm DE HAUT : SAUTE DE LA MARCHÉ, LES DEUX PIEDS SIMULTANÉMENT	0	1	2	3	88

TOTAL RUBRIQUE E

Cette évaluation était-elle conforme aux capacités habituelles de l'enfant ? Oui non

COMMENTAIRES :

EMFG

RESUME DE COTATION

<u>RUBRIQUE</u>	<u>CALCUL DES COTATIONS EN % PAR RUBRIQUE</u>	<u>ZONE CIBL</u> <small>indiquer en cochant</small>
A. Couché et retournement	Total rubrique A = $\frac{51}{51} \times 100 =$ %	A. <input type="checkbox"/>
B. Position assise	Total rubrique B = $\frac{60}{60} \times 100 =$ %	B. <input type="checkbox"/>
C. Quatre pattes et à genoux	Total rubrique C = $\frac{42}{42} \times 100 =$ %	C. <input type="checkbox"/>
D. Station debout	Total rubrique D = $\frac{39}{39} \times 100 =$ %	D. <input type="checkbox"/>
E. Marche, course et saut	Total rubrique E = $\frac{72}{72} \times 100 =$ %	E. <input type="checkbox"/>

SCORE TOTAL

$$= \frac{\%A + \%B + \%C + \%D + \%E}{\text{Nombre total de rubriques}}$$

$$= \frac{+ + + +}{5} = \frac{5}{5} = \text{ \%}$$

SCORE TOTAL CIBLE

Somme des cotations en % pour chaque rubrique identifiée comme zone cible

$$= \frac{\text{Somme des cotations en \% pour chaque rubrique identifiée comme zone cible}}{\text{Nombre de zones cible}}$$

$$= \text{ \%}$$

GMFM-66 Gross Motor Ability Estimator Score¹	
Score EMFG-66 =	à Intervalle de confiance 95 %
Score EMFG-66 précédent =	à Intervalle de confiance 95 %
Evolution de l'EMFG-66 =	

¹ À partir du logiciel Gross Motor Ability Estimator (GMAE)

EXAMENS AVEC AIDES TECHNIQUES/ORTHESES

Indiquer ci-dessous en cochant (x) l'aide technique/orthèse utilisée et la (les) rubrique(s) où elle a commencé à être appliquée (il se peut qu'il y en ait plusieurs).

Aide technique	Rubrique	Orthèse	Rubrique
Alinéa	<input type="checkbox"/> _____	Pelvi-pédieuse	<input type="checkbox"/> _____
Archette	<input type="checkbox"/> _____	Cruro-pédieuse	<input type="checkbox"/> _____
Manches automatiques	<input type="checkbox"/> _____	Sous condylienne	<input type="checkbox"/> _____
Manches canadiennes	<input type="checkbox"/> _____	Pédieuse	<input type="checkbox"/> _____
Manches quadripode	<input type="checkbox"/> _____	Chaussures	<input type="checkbox"/> _____
Manche simple	<input type="checkbox"/> _____	Aucune	<input type="checkbox"/> _____
Manchette	<input type="checkbox"/> _____	Autre	<input type="checkbox"/> _____
Manchette	<input type="checkbox"/> _____	(préciser)	<input type="checkbox"/> _____
(préciser)			

RESUME DE COTATION AVEC UTILISATION D'AIDES TECHNIQUES/ORTHESES

RUBRIQUE	CALCUL DES COTATIONS EN % PAR RUBRIQUE	ZONE CIBLE <small>indiqué en cochant X</small>
Couché et retournement	Total rubrique A = $\frac{51}{51} \times 100 = \dots \%$	A. <input type="checkbox"/>
Position assise	Total rubrique B = $\frac{60}{60} \times 100 = \dots \%$	B. <input type="checkbox"/>
Quatre pattes et à genoux	Total rubrique C = $\frac{42}{42} \times 100 = \dots \%$	C. <input type="checkbox"/>
Station debout	Total rubrique D = $\frac{39}{39} \times 100 = \dots \%$	D. <input type="checkbox"/>
Marche, course et saut	Total rubrique E = $\frac{72}{72} \times 100 = \dots \%$	E. <input type="checkbox"/>
SCORE TOTAL	$= \frac{\%F + \%G + \%H + \%I + \%J}{\text{Nombre total de rubriques}}$ $= \frac{\dots + \dots + \dots + \dots + \dots}{5} = \dots \%$	
SCORE TOTAL CIBLE	$= \frac{\text{Somme des cotations en \% pour chaque rubrique identifiée comme zone cible}}{\text{Nombre de zones cible}}$ $= \frac{\dots}{\dots} = \dots \%$	

GMFM-66 Gross Motor Ability Estimator Score¹

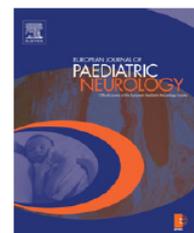
Score EMFG-66 = à
Intervalle de confiance 95 %

Score EMFG-66 précédent = à

Article princeps



Official Journal of the European Paediatric Neurology Society



Original article

Obstetrical and neonatal characteristics vary with birthweight in a cohort of 100 term newborns with symptomatic arterial ischemic stroke

Stéphane Chabrier^{a,b,*}, Elie Saliba^{e,f}, Sylvie Nguyen The Tich^g, Aude Charollais^h, Marie-Noëlle Varlet^{b,c}, Brigitte Tardy^b, Emilie Presles^b, Cyrille Renaud^b, Dominique Allard^d, Béatrice Hussonⁱ, Pierre Landrieu^j

^aUnit of Néonatalogie et Réanimation Pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire, 42055 Saint-Etienne, France

^bInserm, CIE3 F-42055 Saint-Etienne, France

^cUnit of Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire, 42055 Saint-Etienne, France

^dUnit of Radiologie, Centre Hospitalier Universitaire, 42055 Saint-Etienne, France

^eUnit of Néonatalogie, Centre Hospitalier Universitaire, 37000 Tours, France

^fInserm U930, 37000 Tours, France

^gUnit of Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire, 49933 Angers, France

^hUnit of Pédiatrie Néonatale et Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire, 76031 Rouen, France

ⁱUnit of Radiopédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Bicêtre, 94275 le Kremlin-Bicêtre, France

^jUnit of Neurologie Pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire Bicêtre, 94275 le Kremlin-Bicêtre, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 November 2008

Received in revised form

19 May 2009

Accepted 20 May 2009

Keywords:

Perinatal stroke

Birthweight

Obstetrical and delivery conditions

ABSTRACT

Objectives: Many questions remain regarding the mechanism of perinatal stroke.

Methods: In a series of 100 prospectively enrolled term neonates with symptomatic arterial ischemic stroke, we explored family antecedents, pregnancy and delivery conditions and clinical presenting features and distinguished features of the 50 larger infants with the remainder. Cardiac and cervical arterial imaging were performed in 70 and 51 cases.

Results: Previous fetal loss, first pregnancy, primiparity, twin-gestation, cesarean and traumatic delivery, neonatal distress, male sex and premature rupture of membranes were statistically more common than in the general population. Normal pregnancy proportion and mean birthweight were in the normal range, arguing against a vasculo-placental origin in the majority. Furthermore, there was an excess of large babies. The larger infants were more subject to suffer from acute perinatal events, with a trend for an excess of neonatal distress ($p = 0.065$) and for more severe presenting features ($p = 0.027$), while the lighter were more likely to have experienced longstanding obstetrical risk factors such as complicated pregnancy ($p = 0.047$) and tobacco exposure ($p = 0.028$). Cervical MR angiography showed an internal carotid occlusion in two babies, whereas echo-Doppler was always normal; in one case the two methods were discordant. Echocardiography was non-informative.

* Corresponding author. Unit of Néonatalogie et Réanimation Pédiatrique, 42055 Saint-Etienne, France. Tel.: +33 4 77 82 87 29; fax: +33 4 77 82 81 08.

E-mail address: stephane.chabrier@chu-st-etienne.fr (S. Chabrier).

1090-3798/\$ – see front matter © 2009 European Paediatric Neurology Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.ejpn.2009.05.004

Interpretation: The data from this prospective cohort of neonates with stroke confirm that many obstetrical and perinatal factors are risk determinants. They also suggest that birthweight and gender may be biomarkers of two populations of neonates with different pathological mechanisms. MR angiography appears more sensitive than echo-Doppler for the exploration of the neonatal cervical vasculature.

© 2009 European Paediatric Neurology Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Perinatal arterial ischemic stroke occurs at a frequency of 1/1600 to 1/5000 live births.^{1,2} About half the children arouse no concern in the neonatal period, while the remainder present with early symptoms, characteristically recurrent focal seizures in the first 3 days of life. The diagnosis is easily confirmed by neuro-imaging.³ Even if this pathology is well-recognized, many questions remain regarding the causes and risk factors for perinatal stroke and predictors of outcome.^{3–5} In the absence of a known pathophysiological mechanism, only supportive care is provided and there is no evidence base for preventive strategies.

To address these issues, and in line with the conclusions of the international workshop organized on this topic in August 2006,⁵ a systematic assessment of family antecedents, pregnancy and delivery conditions and clinical presenting features was studied in a prospective database of term newborns with symptomatic arterial ischemic stroke.

2. Patients and methods

The original idea of the study came from the *Société Française de Neurologie Pédiatrique*. The chosen experimental plan was a multicenter cohort study and all authors participated to its conception and realization. After that, each contributor was individually contacted and informed about the protocol by the principal or the regional investigators. Those who agreed were designed as local investigators^j and planned to enroll prospectively the neonates fulfilling the diagnostic criteria.

^j H. Testard (Annemasse), J. Nzonzila, K. Othmani (Aulnay sous bois), J.P. Laboureau (Auxerre), S. Lamoureux-Toth, P. Masson (Avignon), H. Apéré, P. Jouvencel (Bayonne), L. Razafimanantsoa (Beauvais), G. Thiriez (Besançon), E. Lachassine (Bondy), F. Audic-Gérard, S. Brochard, V. Laparra, J. Lefranc (Brest), T. Lecine (Cahors), N. Meier (Carcassonne), R. Matta (Chalon sur Saône), V. Gajdos (Clamart), B. Lecomte (Clermont-Ferrand), M. Raqbi, L. Tahraoui (Creil), I. Layouni, N. Yousef (Créteil), N. d'Heilly, M. Granier (Evry), P. Saunier (Fontainebleau), F. Cneude (Grenoble), P. Landrieu (le Kremlin-Bicêtre), V. Pierrat (Lille), E. Agudze (Limoges), D. Ville (Lyon), P. Garcia-Méric (Marseille), A. Roubertie (Montpellier), M. Bru, S. Nguyen, J. Perrier (Nantes), M.C. Routon (Orsay), L. Delour, S. Mallet (Périgueux), Y. Aujard, C. Farnoux, I. Husson, C. Saizou (Robert Debré, Paris), M. Mokhtari, F. Villega (Saint-Vincent de Paul, Paris), T. Blanc, A. Charollais, S. Marret (Rouen), J.M. Retbi, P. Bolot (Saint-Denis), S. Chabrier (Saint-Etienne), E. Cheuret, I. Glorieux, N. Montjoux, S. Lebon (Toulouse), Y. Lakhdari, E. Saliba (Tours), N. Benbrik, D. Soupre (Vannes), A. Cailho, C. Coudy (Versailles), C. Ringenbach (Villefranche sur Saône), N. Blanc, M.J. Boivin, F. Guillot (Villeneuve Saint-Georges).

Thus, the studied population concerned all the neonates seen in the 39 participating units distributed throughout mainland France during the inclusion period.

The main objective of the study was to determine maternal and neonatal factors associated with term newborns diagnosed with symptomatic arterial ischemic stroke. Although we primarily aimed at conducting a cohort study, we planned as well to compare the obstetrico-neonatal data with those of a contemporaneous dataset from the general population (the Audipog network) as a secondary objective. Other secondary objectives were to determine the mechanism(s) of the infarct and to prospectively follow-up the children for neurological outcome.

2.1. Case ascertainment

Children were enrolled in the cohort between November 2003 and October 2006. The following inclusion criteria were used for patient selection: (1) symptomatic term newborns, i.e. those presenting with neurological features during the 28 first days of life, (2) ischemic lesions in an arterial distribution revealed by neuro-imaging (CT and/or MR scan), (3) informed consent given by the parents. Exclusion criteria were: (1) premature (≤ 36 weeks of gestational age) and asymptomatic newborns, (2) newborns with diffuse hypoxic-ischemic lesions, with more than three arterial territories injured or a venous infarction, (3) follow-up not possible or patients whose parents did not provide informed consent.

All identified cases were adjudicated centrally by SC, CR, DA and BH according to inclusion and exclusion criteria.

2.2. Diagnostic variables

2.2.1. Maternal factors

A family history of thrombotic disorder was considered positive if at least one of the parents, grandparents, aunt/uncle or first cousins of the baby had a history of venous (including cerebral) thrombosis or pulmonary embolism at any age, myocardial infarction or arterial ischemic stroke before the age of 50 or unexplained recurrent miscarriages. There was a special emphasis on the mother's personal and obstetric history, particularly on previous spontaneous fetal death, pregnancy-induced hypertension, placental hematoma or delivery of a premature or light-for-dates infant. The same features and their clinical course were recorded for the current pregnancy. Materno-fetal infection was suspected in the presence of at least one of the following symptoms: maternal temperature of 38 °C or more, fetal heart rate of greater than 180/min, prolonged rupture of membranes (24 h or more) or proven neonatal infection.

2.2.2. Neonatal factors

The term neonatal distress was used when one of the following features was present: fetal heart rate abnormalities during labor, meconium-stained liquor, Apgar score of 3 or less at 1 min, cord blood pH of 7.20 or less, need for emergency caesarean section or for resuscitation after birth. The following clinical signs were documented and if need scored by the local investigator:

- Gestation, sex and weight;
- Age of onset, type and natural history of the presenting features;
- Evaluation of tone, movement and vigilance;
- Evidence for traumatic lesions: cervical or cranial hematoma, forceps marks, fracture of the clavicle.

The severity of clinical presentation was graded from 1 to 6 by using a neonatal score on the basis of the presence of paroxysmal features ([0] no acute event, [1] isolated or repeated acute events, [2] status epilepticus), alertness ([0] normal, [1] moderately or [2] severely decreased conscious level), and motor findings ([0] normal, [1] persistently global altered tone or focal deficit or [2] both). Clinical presentation reaching a score from 4 to 6 was qualified as severe.

2.2.3. Neurovascular and cardiac imaging

The protocol mandated performance of either a CT or an MR cerebral scan. The local radiologist was free to decide the time of the procedure and the protocol. It was also recommended that the cervical and cranial vessels were imaged using echo-Doppler and/or MR angiography and that echocardiography was undertaken.

2.3. Statistics

Apart from descriptive statistics, the maternal and neonatal factors were compared to the corresponding data (when available) from a sentinel network of maternity units (Audipog data), created in 1994 and gathering nowadays from approximately 100 public and private units all over France.⁶ The more recent published data originate from the 71406 pregnancies collected in 2004 and 2005 (see www.audipog.net). Since the thrombosis family history is not available from the Audipog data, we compared our neonates with stroke with a contemporary study from our obstetrical team on this specific topic.⁷ Dichotomous variables were compared by using χ^2 or Fisher's exact test and continuous variables by using the t-test or Wilcoxon test. Normality was checked with the Shapiro–Wilk test.

The study was approved by the ethics committee of the Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne.

3. Results

3.1. General information on the cases

112 newborns were reported. Thirty-two of the 39 centers (representing 89% of neonates) declared having reported all the babies they had consecutively seen. After reviewing the clinical and imaging data, 100 (62 boys and 38 girls) fulfilled all

the inclusion and exclusion criteria. The reasons for a posteriori exclusion were: brain imaging not suggestive of perinatal arterial infarction (six children), infarction of four arterial territories (one child) and insufficient clinical or imaging data (five children). Mean weight at birth was 3410 ± 462 g (median 3375 g; range 1870–4630 g) at 37–41 weeks' gestation (83% from 39 to 41; median 40 weeks' gestation).

3.1.1. Maternal factors

Fifteen families reported some history of thrombosis: peripheral venous thrombosis in seven, miscarriage in six, pulmonary embolism in three, ischemic stroke in two, cerebral venous thrombosis in one and myocardial infarction in one. Eighty-three mothers had no personal significant medical history. Forty-six were primigravid and 57 primiparous. Among the 54 multigravidae, 16 women had at least one previous pregnancy which ended in spontaneous loss, three had delivered premature or light-for-date infants and one developed pregnancy-induced hypertension.

The current pregnancy was normal for 71 women. Seven had gestational diabetes, six had threatened premature labor, five had inflammatory/infectious symptoms, four had pregnancy-induced hypertension, two had pre-existing hypertension and eight had various other disorders (late toxoplasmosis seroconversion, cutaneous allergy, thrombopenia, recurrent vomiting, gravid cholestasis, sciatic neuralgia, suspicion of Down syndrome and need for an amniocentesis, failure of external cephalic version). Thirteen were taking medication. Only one woman was treated with an antithrombotic drug (aspirin) for previous thrombosis (peripheral phlebitis and simultaneous mutations of factors II and V) and pregnancy-induced hypertension. Fourteen mothers reported tobacco and one alcohol consumption. There were four sets of twins.

Forty pregnancies were delivered by caesarean section and 16 with an instrumental extraction. Materno-fetal infection was suspected in 19 cases. Weight was available on 11 placentas (710 ± 225 g) but pathological analysis only on three. One of them was normal (birthweight of the baby 3820 g) and the other two showed hypotrophy and ischemic lesions (babies weight of 2500 and 2640 g), in addition to chorioamnionitis in one and placental abruption in the other.

3.1.2. Neonatal factors

Neonatal distress was documented in 33 cases. Except for one neonate, the first neurological manifestation occurred during the first week (and in the first 3 days for 90 of them). All but two children developed paroxysmal symptoms at a mean age of 36 h (range 2–360 h; median 24 h). The other two had neonatal distress and persistent hypotonia without acute neurological features but one of them had seizure discharges on an electroencephalogram recorded on day 6.

The presenting symptom was a clonic and/or tonic seizure in 91 babies, which was focal in 74 but single in only three cases. Forty-six newborns had more than three seizures and 33 had status epilepticus. Ninety-five received antiepileptic medication. Seven subjects presented recurrent apnea/desaturation without motor symptoms but with an electroencephalogram showing seizure discharges coincident with apnea in six. Forty-six babies had persistently altered tone and

36 moderately ($n = 31$) to severely ($n = 5$) decreased conscious level. Sixteen babies had a focal deficit of movement or tone. Twelve babies presented with traumatic lesions.

3.1.3. Neurovascular and cardiac imaging

The diagnosis was established by either CT scan (performed in 59 children at a median age of 3 days) and/or MRI (90 children; 7 days). In all cases, the infarct was located in one of the main arterial cerebral territories: middle cerebral artery ($n = 89$), anterior cerebral artery ($n = 7$) and/or posterior cerebral artery ($n = 8$). Four children had more than one main arterial territory involved and three also had ischemic lesions in the watershed areas. The infarct was superficial in 66 cases, deep in eight and involved both regions in 26. Unilateral infarct was more common on the left ($n = 61$) than on the right ($n = 30$). Nine children had bilateral infarction.

Cervical internal carotid imaging was only obtained for 51 neonates: using echo-Doppler in 39 and/or MR angiography in 15. Two were abnormal. The first baby (2500 g, 38 weeks, superficial right middle and posterior cerebral artery infarct)

was born by emergency caesarian section for abruptio placenta. Both echo-Doppler (day 8) and MR angiography (day 9) showed a right internal carotid occlusion. At day 21, there was flow in this artery but decreased in comparison with the left side. Pathological analysis confirmed placental abruption associated with hypotrophy and ischemic lesions of the placenta. We considered embolus to be the most likely mechanism. After an uneventful pregnancy, the second baby (3250 g, 39 weeks, deep and superficial left middle cerebral artery infarct) had a traumatic delivery for shoulder dystocia. He had left facial and temporal forceps injuries. MR angiography (day 15) showed an occlusion of the left common and internal carotid arteries. We regarded the occlusion as the consequence of a traumatic phenomenon. Surprisingly, echo-Doppler (same day) did not confirm this occlusion.

Echocardiography was performed in 70 children. None of them were diagnosed with a major congenital heart abnormality, poor ventricular function or an intracavity thrombus. Persistent pulmonary (infrasytemic) hypertension was found in one baby and for six others, echocardiography revealed an

Table 1 – Distribution of family antecedents, obstetrical characteristics and neonatal demographic data in neonates with stroke vs. the general population.

	Cases 11/03 and 10/06; $n = 100$	Audipog data (%) 2004–2005; $n = 45\,508$	p Value
Antecedents			
Family thrombosis antecedents	17.4% ^a	11.4 ^b	0.12
Gravida: 0, 1, ≥ 2	46, 30, 24	33, 32, 35	0.013
Parity: 0, 1, ≥ 2	57, 26, 17	43, 34, 23	0.018
Previous spontaneous loss	16 (29.6%)	15.0	0.005
Premature/light-for-date antecedent	3 (6.0%)	6.6	0.973
Current pregnancy			
Twin-gestation	4	1.1	0.022
Any pathology	29	34.5	0.293
Gestational diabetes	7	5.1	0.526
Threaten with premature childbirth	6	5.6	0.965
Pregnancy-induced hypertension	4	3.1	0.819
Tobacco consumption	16.1% ^a	14.7	0.830
Delivery			
Term 37–41	100	100	
Breech presentation	6	3.4	0.248
Caesarian, instrumental, normal	40, 16, 44	17, 12, 71	<0.001
Neonatal distress	33	na	
Fetal heart rate abnormality	26	na	
Emergency cesarean section	14	8.1	0.048
Meconium-stained liquor	19	na	
Apgar 1 min: ≤ 3 , ≤ 7	11, 21	na, 7.4	<0.001
Resuscitation at birth	19	5.1	<0.001
Immediate transfer to a neonatal unit	14	3.2	<0.001
Suspicion of materno-fetal infection	19	na	
Premature rupture of membranes	6	2	0.013
Neonatal infection	5	2.9	0.342
Neonate			
Sex ratio (boys/girls)	1.6	1.06	0.045
Weight ≥ 3500 g	43	35.7	0.156
Traumatic lesion	12	1.4	<0.001

bold values refer to data with p value <0.05.

a Percentages obtained with available data ($n = 86$ and 87 for family thrombosis antecedent and tobacco consumption respectively).

b obtained from Ref. 7 ($n = 2736$) and not Audipog data.

interatrial communication or persistence of foramen ovale, associated in one case with a septal aneurysm. There was no specific stroke pattern in this group when compared with those without an interatrial connection. In conclusion, none of the children were diagnosed with a definite cardio-embolic source.

3.2. Comparison of the data with the Audipog network and of the 50 larger infants with the remainder

Table 1 shows the comparison between the data from the neonatal stroke cohort and those from the sentinel network. The characteristics statistically more frequent in the cohort were previous fetal loss, first pregnancy, primiparity, twin-gestation, cesarean section and traumatic delivery, neonatal distress, male sex and premature rupture of membranes.

We observed an excess of babies with birthweight ≥ 3500 g, which was surprising for a pathology suspected to have a placento-vascular origin.^{3–5} Moreover, the distribution analysis showed that the weight might be distributed in a bimodal way (Fig. 1). As some authors have previously suggested this possibility of two populations of neonates with different pathological mechanisms according to their birthweight,^{8,9} we decided to compare the characteristics of the 50 lightest (called the *light group*) to the 50 largest babies (the *large group*, Table 2).

Babies in the light group were statistically more likely to have pregnancy risk factors (obstetric pathology, 38% vs. 20%, $p=0.047$; tobacco consumption 24% vs. 7%, $p=0.027$), whereas babies in the large group were more prone to suffer from neonatal distress (42% vs. 24%, $p=0.065$). Girls were more represented in the large vs. the light group. Since boys have naturally a larger birthweight, the male to female ratio of 1.3 in the large group was thus similar to the one of the general population (1.38 for babies weighing more than 3375 g according to Audipog; $p=0.9$). It was on the contrary significantly different in the light group (2.1 vs. 0.85; $p=0.003$).

The mean age at presentation was slightly less in the large vs. the light group (32 vs. 39 h) but the difference was not significant ($p=0.88$). Babies in the large group were statistically more subject to have a severe clinical presentation (30% vs. 12%; $p=0.027$) and were more prone to suffer from status epilepticus (42% vs. 24%; $p=0.065$). Furthermore, all five babies with a severe decrease of conscious level belonged to the large group ($p=0.066$). As a rule, the mean clinical severity score increased regularly with birthweight (Fig. 2).

4. Discussion

We report the family, obstetric and neonatal characteristics of 100 neonates who sustained an arterial ischemic stroke. The main objective of this multicenter prospective study was to examine the risk factors for perinatal stroke. Some were previously established: family thrombosis history, previous fetal loss, twin-gestation, infection, male sex, birth asphyxia and need for caesarian section.^{1,9–13} On the other hand, we did not find other classical risk factors such as pre-eclampsia.^{1,9,12,13} The current pregnancies were no more complicated than in the general population and the mean birthweight was normal. These two findings were not expected for a pathology suspected to have a placento-vascular origin^{3–5} and suggest that the pathogenesis may involve perinatal as well as prenatal factors. This could be explained by the restriction of the inclusion criteria to term and symptomatic newborns. The pathogenesis of perinatal arterial stroke may indeed differ in infants with neonatal vs. delayed presentation and in term vs. premature babies.^{1,9,12–15} As neonates with chronic placental lesions are more likely to be delivered preterm, they may thus be excluded from the present cohort. Some authors have subsequently suggested the possibility of two populations of neonates with different mechanisms of stroke: those with fetal growth restriction suffering from placental pathology and those with a large weight, more at risk of birth trauma and acute asphyxia.^{8,9}

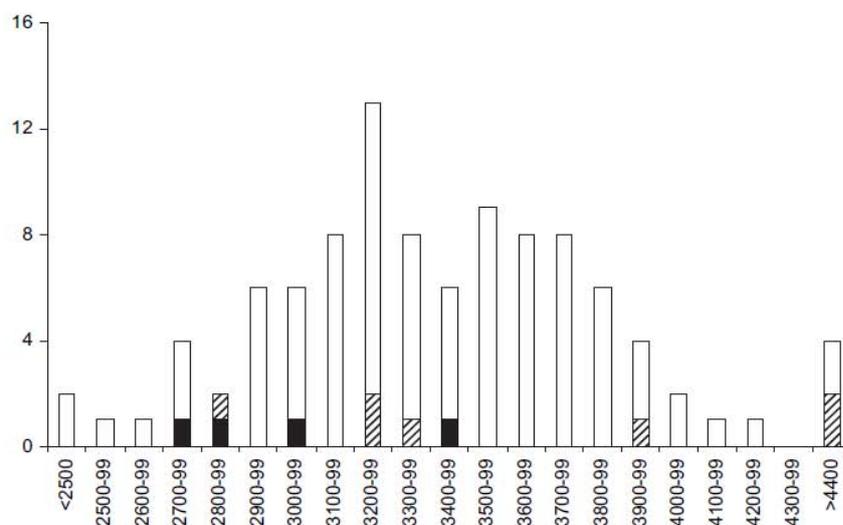


Fig. 1 – Number of newborns according to their birthweight (g). The curve has a possible bimodal distribution around the weights 3200–3299 g and 3600–3699 g. Black columns represent twins and hashed columns babies from pregnancies complicated by gestational diabetes.

Table 2 – Distribution of family antecedents, obstetrical characteristics and neonatal demographic data of neonates with stroke in the light vs. the large group.

	Light group (n = 50)	Large group (n = 50)	p Value
Antecedents			
Family thrombosis antecedents	16.3% ^a	18.6% ^a	0.776
Gravida: 0, 1, ≥2	24, 14, 12	22, 16, 12	0.896
Parity: 0, 1, ≥2	30, 12, 8	27, 14, 9	0.831
Previous spontaneous loss	35%	25%	0.439
Premature/light-for-date antecedent	2%	4%	0.999
Current pregnancy			
Twin-gestation	6%	2%	0.617
Any pathology	38%	20%	0.047
Gestational diabetes	8%	6%	
Threaten with premature childbirth	12%	0%	0.027
Pregnancy-induced hypertension	6%	2%	
Tobacco consumption	24.4% ^a	7.1% ^a	0.028
Delivery			
Caesarian/instrumental/normal	20/9/21	20/7/23	0.843
Neonatal distress	24%	42%	0.065
Fetal heart rate abnormality	20%	32%	
Emergency caesarian section	8%	20%	0.083
Meconium-stained liquor	16%	22%	
Apgar 1 min: ≤3, ≤7	8%, 18%	14%, 24%	
Resuscitation at birth	16%	22%	
Immediate transfer to a neonatal unit	14%	14%	
Suspicion of materno-fetal infection	18%	20%	0.799
Premature rupture of membranes	10%	2%	0.112
Neonatal infection	6%	4%	
Neonate			
Sex ratio (boys/girls)	2.1 ^b	1.3 ^b	0.303 ^b
Traumatic lesion	16%	8%	0.218
Severe clinical presentation	12%	30%	0.027
Side of the infarct			
Left/bilateral/right	28/4/18	33/5/12	0.418

a Percentages obtained with available data (n = 86 and 87 for family thrombosis antecedent and tobacco consumption respectively).

b According to Audipog, natural sex ratios are 0.85 and 1.38 for babies weighing less and more than 3375 g (median weight of our cohort) respectively.

The excess of large babies, the possible bimodal distribution of the weight curve and the distinction between obstetrical and neonatal findings depending on the birthweight in our cohort provide evidence in line with this hypothesis. Previous studies have in addition assessed that deviation up or down from optimum birthweight at any gestational age is strongly associated with risk of cerebral palsy and that this relation is magnified for boys, particularly in the lowest birthweight range.¹⁶ As hemiplegic cerebral palsy is the most frequent form of cerebral palsy for babies born at term and perinatal stroke its leading cause, this point is of interest.¹⁷ A similar pattern of different pre/perinatal conditions and timing of injury have also been showed in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with a longstanding pattern more strongly associated with lower birthweight (and thus probably antenatal risk factors) and an acute pattern more strongly associated with acute intra-partum events, such as the need of an emergency caesarian section, higher birthweight and more severe neonatal signs, including more intensive resuscitation at birth, more severe clinical presentation and more seizures.¹⁸ The same characteristics found in our population suggest shared pathological mechanisms for perinatal stroke

and neonatal encephalopathy in term newborns. Both pathologies can furthermore coexist in the same baby.¹⁹

Not surprisingly, more risk factors for placental pathology were found in the light group but placental pathological analysis was achieved for only three babies. Nevertheless, the

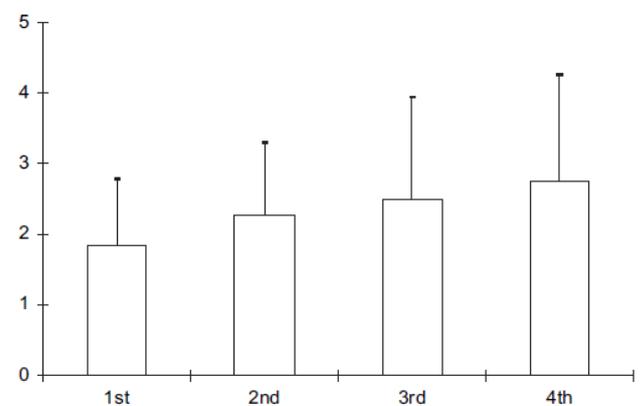


Fig. 2 – Mean (±SD) clinical severity score according to the birthweight (distributed in quartiles).

two from light babies showed a combination of vascular and inflammatory lesions that could have been a potential source of a brain embolic phenomenon.^{3–5} The other (from a large baby) was normal. On the opposite, large babies are intuitively more sensitive to mechanical forces associated with labor and delivery. They are thereby more subject to suffer from direct trauma or stretch injury of neck vessels rather than from placental embolus. Moreover, if increased size is *per se* a risk factor, it explains why the sex ratio was similar in the large group of babies with stroke than in the general population. This was also hypothesized by others.⁸

Cervical arterial injury associated with extraction forces during the birth process is indeed one of the possible mechanisms of neonatal stroke.²⁰ As in one case in the present cohort, this traumatic mechanism has been documented in other reports and in anecdotal angiographic or pathological observations.^{20–23} In the German cohort, arterial dissection occurred in only one out of the 215 cases.¹¹ Nevertheless, as in other previous series, the possibility of trauma to the cervicocephalic vasculature was not largely appreciated and imaging was rarely performed, or if it was, it may have been undertaken too late to demonstrate the characteristics of arterial dissection. In another series of 84 children, only 10 had cerebrovascular imaging and none cervical imaging.²⁴ We considered embolus to be the most likely mechanism in our patient with carotid occlusion after placental abruption but only acute imaging of the cerebral vessels could distinguish primary vasculopathy from embolic occlusion. The incidence of arterial cervical trauma as the cause of a neonatal stroke therefore awaits a definitive prospective study once a robust technique is available for imaging the cerebral vessels, ideally serially.

One of the goals of this protocol was to address this issue. The majority of newborns therefore underwent exploration of the cervical vasculature, which was normal in all except two cases, including one with a discrepancy between echo-Doppler and MR imaging, performed on the same date. In this case, we reviewed the images and considered that the carotid artery was actually occluded. Cervical echo-Doppler may not be the best method in neonatal medicine, probably because of the small size of the vessels and the morphology of the very short neonatal neck. We therefore recommend MR imaging and in future studies there is a good case for fat-saturated T1-MRI of the neck to look for hemorrhage in the walls of the cervical vessels.

One of the weaknesses of the study is the lack of a real control group. We cannot therefore be certain that the data were collected in a similar fashion for cases and controls. Nevertheless, the majority of the most significant established risk factors depends little on the way they were collected: number of previous pregnancies, parity, twin-gestation, caesarean rate, gender, birthweight... Moreover although their legal status and geographic situation are differently distributed from the rest of the country, a re-weighting technique of a sample of births from each maternity of the network allows valid indicators to be obtained on a national scale (the information is freely available at www.audipog.net). This method had already proved its validity.⁶

Another limitation is that it is not population-based. Nevertheless the great majority of participating units declared that they had reported all babies satisfying the inclusion/exclusion criteria. Moreover, these units represented the

spectrum of maternity and neonatal units in France. The clinical and imaging presenting features are also similar to those of previous multicenter or hospital- and population-based reports.^{1,2,9–13} The present cohort is certainly representative of the population of term neonates with symptomatic arterial ischemic stroke and has the advantage of being prospectively recruited, with a standardized plan of investigation. A systematic evaluation of neurological and neuropsychological outcome will be assessed at the age of 1 and 2 years and at school age. An appraisal of independence, motor functioning and quality of life is also planned at 3.5 years. These data and those of further studies will improve the knowledge of this important cause of brain injury and engender further lines of preventive and therapeutic interventional studies.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge all babies, parents and doctors who participated. We would like to thank Dr. Fenella Kirkham as well for discussion.

Authors' contribution

SC and PL were the principal investigators; ES, SN and AC were the regional investigators; MNV was the obstetric expert; DA and BH were the radiological experts; BT was the hematological expert; CR and EP collected and statistically analyzed the data.

Financial disclosure

All authors declare that they have no conflict of interest. The study was funded by the *Programme hospitalier de recherche clinique n°123 218*, the *Fondation motrice*, the *Association des paralysés de France (APF)* and the *Fondation Garches*.

REFERENCES

1. Laugessar R, Kolk A, Tomberg T, et al. Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: a population-based study. *Stroke* 2007;**38**:2234–40.
2. Lee J, Croen LA, Lindan C, et al. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study. *Ann Neurol* 2005;**58**:303–8.
3. Nelson KB. Perinatal ischemic stroke. *Stroke* 2007;**38**(part 2): 742–5.
4. Chabrier S, Buchmüller A. Specificities of the neonatal stroke. *Stroke* 2003;**34**:2892–3.
5. Raju TNK, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK and the NICHD-NINDS perinatal stroke workshop participants. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the national institute of child health and human development and the national institute of neurological disorders and stroke. *Pediatrics* 2007;**120**:609–16.
6. Mabelle N, Maria B. Ten years prenatal health surveillance by obstetrics professionals and the Audipog network system. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;**32**(Suppl. 1):1–3.
7. Chauleur C, Quenet S, Varlet MN, et al. Feasibility of an easy-to-use risk score in the prevention of venous thromboembolism and placental vascular complications in

- pregnant women: a prospective cohort of 2736 women. *Thromb Res* 2008;**122**:478–84.
8. Golomb MR, Dick PT, MacGregor ML, et al. Neonatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis are more commonly diagnosed in boys. *J Child Neurol* 2004;**19**:493–7.
 9. Curry CJ, Bhullar S, Holmes J, et al. Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother–child pairs. *Pediatr Neurol* 2007;**37**:99–107.
 10. Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, et al. Early prognostic indicators of outcome in infants with neonatal cerebral infarction: a clinical, electroencephalogram, and magnetic resonance imaging study. *Pediatrics* 1999;**103**:39–46.
 11. Kurnic K, Kosch A, Sträter R, et al. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke – a prospective follow-up study. *Stroke* 2003;**34**:2887–92.
 12. Golomb MR, MacGregor DL, Domi T, et al. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol* 2001;**50**:163–8.
 13. Lee J, Croen LA, Backstrand KH, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *JAMA* 2005;**293**:723–9.
 14. Kirton A, deVeber G, Pontigon AM, et al. Presumed perinatal ischemic stroke: vascular classification predicts outcomes. *Ann Neurol* 2008;**63**:436–43.
 15. Benders MJ, Groenendaal F, Uiterwaal CS, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the preterm infant. *Stroke* 2007;**38**:1759–65.
 16. Jarvis S, Glinianaia SV, Arnaud C, et al. Case gender and severity in cerebral palsy varies with intrauterine growth. *Arch Dis Child* 2005;**90**:474–9.
 17. Andersen GL, Irgens LM, Haagaas I, et al. Cerebral palsy in Norway: prevalence, subtypes and severity. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;**12**:4–13.
 18. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2005;**146**:453–60.
 19. Ramaswamy V, Miller SP, Barkovich AJ, et al. Perinatal stroke in term infants with neonatal encephalopathy. *Neurology* 2004;**62**:2088–91.
 20. Lequina MH, Peetersb EAJ, Holscher HC, et al. Arterial infarction caused by carotid artery dissection in the neonate. *Eur J Paediatr Neurology* 2004;**8**:155–60.
 21. Roessmann U, Miller RT. Thrombosis of the middle cerebral artery associated with birth trauma. *Neurology* 1980;**30**:889–92.
 22. Mann CI, Dietrich RB, Schrader MT, et al. Post-traumatic carotid artery dissection in children: evaluation with MR angiography. *Am J Roentgenol* 1993;**160**:134–6.
 23. Charollais A, Husson B, Dreyfus M, Landrieu P. Investigations diagnostiques dans les accidents vasculaires cérébraux du nouveau-né. *Med Ther Pediatr* 2001;**4**:119–25.
 24. Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, Johnston SC. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics* 2007;**119**:495–501.

Article n° 2

Lipoprotein (a), Birth Weight and Neonatal Stroke

Cyrille Renaud^{a,b} Christine Bonneau^c Emilie Presles^{a,b}
Silvy Laporte^{a,b} Arnaud Depeyre^b Marie-Noëlle Varlet^{b,d}
Stéphane Chabrier^{b,e} for the AVCnn group

^aGroupe de recherche sur la thrombose, EA 3065, Université Saint-Etienne, ^bInserm, CIE3, et ^cService de biochimie, ^dService de gynécologie obstétrique et ^eService de néonatalogie et réanimation pédiatrique, Hôpital Nord, CHU Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

© Free Author Copy – for personal use only

ANY DISTRIBUTION OF THIS ARTICLE WITHOUT WRITTEN CONSENT FROM S. KARGER AG, BASEL IS A VIOLATION OF THE COPYRIGHT.

Written permission to distribute the PDF will be granted against payment of a permission fee, which is based on the number of accesses required. Please contact permission@karger.ch

Key Words

Neonatal stroke · Lipoprotein (a) · Birth weight · Vascular placental pathology

Abstract

Background: Elevated lipoprotein (Lp) (a) is the most common genetically determined risk factor found in babies with perinatal ischemic stroke. The influence of maternal Lp(a) has not been studied extensively to date. **Objectives:** To investigate the role of Lp(a) in our population of neonates with stroke. **Methods:** In a prospective uncontrolled cohort of term-born children with neonatal arterial ischemic stroke, Lp(a) levels were investigated in 69 mothers and 69 children. Paternal Lp(a) was not explored. **Results:** An increased Lp(a) level was found in 26 mothers [38%; 95% confidence interval (CI) 28–50%] and in 15 children (22%; 95% CI 13–33%). Both rates were higher than the reference range reported in the general Caucasian population (10% in adults and 5% in children). Additionally, there was a correlation between maternal and infantile Lp(a) levels ($p < 0.0001$) and between elevated maternal Lp(a) level and lower birth weight ($p = 0.027$). **Conclusions:** Elevated maternal Lp(a) is apparently a risk factor for neonatal arterial ischemic stroke. We speculate that the pathological mechanism of this relation may be mediated through a dysfunction of the placental vascularization.

Copyright © 2010 S. Karger AG, Basel

Introduction

Although perinatal ischemic stroke is the most frequent form of pediatric stroke, many questions remain unsolved regarding the causes and mechanisms of this disease. Previous studies have shown that many thrombophilic factors (either carried by the mother or the baby) are risk factors for perinatal arterial ischemic stroke (AIS), and among them elevated lipoprotein (Lp) (a) is the most commonly implicated risk factor [1–3]. The mechanism by which these risk factors lead to stroke is not completely understood.

Lp(a) is a specific class of lipoprotein particles made up of a single copy of apolipoprotein B-100 linked to an apolipoprotein(a) component. Its structural homology to plasminogen may lead to inhibition of fibrinolysis, contributing to a thrombogenic milieu. A recent meta-analysis of observational studies in adults indeed confirmed that elevated Lp(a) levels correlate with cardiovascular risk, notably myocardial infarction and stroke [4].

Methods

This study is part of an ongoing project, the AVCnn study (for accident vasculaire cérébral du nouveau-né, i.e. neonatal stroke), aimed at compiling a large database dedicated to risk factors and outcome of neonatal stroke. The experimental plan is a prospec-

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2010 S. Karger AG, Basel
1661–7800/10/0983–0225\$26.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/neo

Stéphane Chabrier, MD
Service de néonatalogie et réanimation pédiatrique
Hôpital Nord, CHU Saint-Etienne, FR–42055 (France)
Tel. +33 477 828 729, Fax +33 477 828 108
E-Mail stephane.chabrier@chu-st-etienne.fr

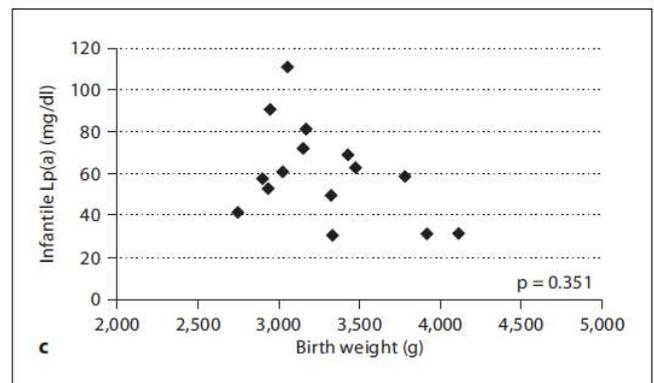
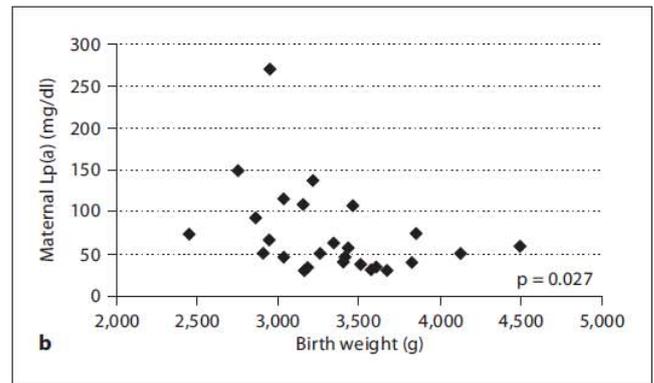
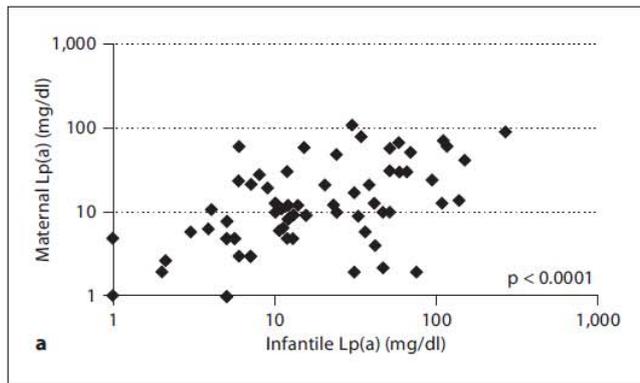


Fig. 1. Relation between maternal and infantile Lp(a) levels (a) and between birth weight and maternal (b) and infantile (c) elevated Lp(a) levels. p values are the results of Spearman's rank correlation test. Only in mothers is a lower birth weight statistically associated with higher Lp(a) levels.

tive multicenter uncontrolled cohort study. The study was approved by the ethics committee of the Centre hospitalier universitaire de Saint-Etienne and parental consent was obtained for all children.

In brief, term newborns with symptomatic AIS were consecutively recruited from November 2003 to October 2006 in 39 centers distributed all over France [5]. Of the entire cohort of 100 enrolled children, 2 babies died in the neonatal period and, to date, four families have been lost to follow-up. The other babies are regularly followed up with a preestablished standardized program of clinical and biological investigations. Thrombophilia testing (antithrombin, protein C, S and Z activities, presence of antiphospholipid antibodies and mutation of factors II and V, Lp(a) and homocysteine plasma levels) for the mother/child pair – but not the father – was planned at the 12 months' follow-up appointment.

This paper focuses on Lp(a). Biochemical analyses were performed in the local laboratory using an immunonephelometric ($n = 129$) or a turbidometric assay ($n = 9$). As previously defined in several case-control studies in adults and children with cardiovascular diseases [4, 6], the serum Lp(a) level of >30 mg/dl was set as a risk threshold value in the present family-based survey.

Apart from descriptive analyses (median, minimum-maximum values, percentages), correlations were determined by Spearman's rank correlation test. Confidence intervals (CI) were calculated using the exact binomial method.

Results

Lp(a) analysis was available in 69 children and 69 mothers. In 4 cases the mother was investigated while the child was not investigated, and vice versa. Thus, a complete set of studies was done for 65 mother/child pairs. There were no differences in family history, pregnancy, delivery conditions and neonatal demographic data between those who were investigated and those who were not investigated (data not shown).

Maternal Lp(a) ranged from <5 to 270 mg/dl (median 13 mg/dl) and was above the cutoff of 30 mg/dl in 26 cases (38%; 95% CI 28–50%). In the infants, Lp(a) ranged from <5 to 111 mg/dl (median 12 mg/dl), with 15 cases (22%; 95% CI 13–33%) above 30 mg/dl. Of the 65 mother/child pairs, Lp(a) values in 45 (69%) were in agreement [i.e. the child and the mother were similarly classified as having or not having an elevated Lp(a)]. Moreover, there was a strong correlation between the maternal and infantile Lp(a) level ($p < 0.0001$; fig. 1). Among the 20 discordant pairs, 15 mothers had elevated Lp(a) concentrations while their children remained within the normal range,

and 5 children had elevated Lp(a) concentrations while Lp(a) in their mothers was normal. Finally, Lp(a) was elevated in either child, mother, or both in 30 of the 65 pairs (46%; 95% CI 34–59%).

We also noted a negative correlation between the elevated maternal Lp(a) level and birth weight ($p = 0.027$; fig. 1).

Discussion

In the present cohort study in term-born children suffering from neonatal AIS we focused on the role of elevated Lp(a) in 65 mother/child pairs. Increased Lp(a) was found to be the most frequently established genetic risk factor in our population. The data reported here are in line with previous reports in white children with perinatal AIS [1–3]. In the German cohort study, for example, Lp(a) was found to be elevated in 30% of cases compared with 5% in healthy population-based controls [1]. In addition, the rate of a maternal elevated Lp(a) concentration of 38% reported by us is similar to the rate of 33% published in 2007 by Curry et al. [2] in 24 mothers of children with neonatal or presumed perinatal AIS, underlining the important association between elevated Lp(a) concentrations and the risk of perinatal AIS. The further role of maternal genetic risk factors has received less attention, although two recent studies reported a higher prevalence of thrombophilia in mothers than in children [2, 7]. Lp(a), however, was not investigated in the study carried out in Israel [7].

We also observed a strong correlation between maternal and infantile Lp(a) levels and a negative correlation between the maternal elevated Lp(a) concentration and birth weight. This is not surprising, since heritability estimates of elevated Lp(a) concentrations have ranged from 0.75 to 0.98. The apo(a) gene (and notably the numbers of its kringle 4 repeats) is the major gene influencing the Lp(a) level [8]. It has also been shown that either maternal or fetal thrombophilia increases the rate of obstetric complications. Moreover, normal pregnancy itself is an acquired hypercoagulable state. The association with genetic thrombophilia may thus lead to further placental thrombosis and insufficiency, which therefore confers a higher risk of intrauterine growth retardation and for the development of maternal and fetal morbidity, including perinatal stroke through placental embolism. The theory of Lp(a)-induced pregnancy complications, such as recurrent miscarriage or susceptibility to preeclampsia, is in line with this concept of disturbed placental circulation [9]. Thus, the increased rate of 38% Lp(a) found

in our maternal cohort may suggest a similar pathological mechanism through impaired vascular placental function. Furthermore, in a recent Spanish study it was reported that the lipid profile [including Lp(a)] in adolescents is related to weight at birth [10]. The authors concluded that polymorphisms in the genomic region encoding the apolipoproteins influence the association between low birth weight and blood lipid levels.

Our data and those of others suggest the possibility of different mechanisms of AIS in children of different birth weight: those with a lower birth weight suffer from vascular placental insufficiency during pregnancy and those with a higher weight are more at risk of an acute event during the birthing process [2, 5, 11]. The negative correlation between an elevated Lp(a) level and birth weight is (1) in line with the hypothesis that a cerebral embolism originating from a pathological placenta (eventually related to a thrombophilic milieu) is more prone to be the privileged pathological mechanism in lighter than in larger babies. On the other hand, (2) epidemiological studies also suggest an association between preeclampsia and intrauterine growth retardation and an increased risk of future cardiovascular diseases [12, 13]. Shared constitutional risks for maternal vascular-related pregnancy complications and cardiovascular disease such as elevated Lp(a) may explain part of this relationship. For a mother, the fact of having a child with perinatal AIS can be considered as the first episode of *her* cardiovascular history. In addition, (3) there is increasing evidence indicating that low birth weight is a risk factor for cardiovascular disease in adulthood [10]. The intrauterine environment is thus suggested to interact with the genetic background affecting the cardiovascular risk profile later in life. The inverse hypothesis (i.e. confounding constitutional factors that lead to low birth weight and thrombotic diseases as early as in the neonatal period) must also be considered.

The limitations of the present study include first the lack of a population-based pediatric control group. On one hand, however, the prevalence of Caucasian adults with Lp(a) concentrations >30 mg/dl is approximately 10%, clearly less than the inferior 95% CI boundary found in our maternal cohort (28%). In a comparable white population (i.e. 133 young German Caucasian women aged 17–40 years) a prevalence of 10.5% Lp(a) elevation was found [9]. Interestingly, this prevalence rose to 33% in an age-matched population of women who had suffered from unexplained recurrent miscarriages [9]. On the other hand, from a pediatric point of view we have to take into account the progression of the Lp(a) concentration during the first 12 months of life: therefore, the basal rate of ele-

vated Lp(a) in infants is lower, close to 5% in a healthy European population [1, 6]. This is clearly below the 95% CI inferior limit found in our pediatric cohort (13%). Second, another limitation of our study is the small sample size of patients with elevated Lp(a), notably of infants. The correlation between low birth weight and elevated maternal Lp(a) concentration should thus be interpreted with caution and may represent a fortuitous statistically significant result. Nevertheless, as discussed above, this correlation is consistent with previous reports [2, 5, 10, 11].

In conclusion, we support in our cohort the hypothesis that the maternal elevated Lp(a) concentration is a risk factor for neonatal AIS. This relation may be mediated through placental dysfunction. Future large studies are needed to investigate the relation between Lp(a) concentration and obstetric-neonatal conditions and its link with future cardiovascular events in mothers and their children.

Appendix

Members of the AVCnn Group

H. Testard (Annemasse), J. Nzonzila, K. Othmani (Aulnay-sous-Bois), M. Boutrolle, J.P. Laboureau (Auxerre), S. Lamoureux-Toth, P. Masson (Avignon), H. Apéré, P. Jouvencel, S. Rivera (Bayonne), L. Razafimanantsoa (Beauvais), G. Thiriez (Besançon), E.

Lachassine, C. Mignot (Bondy), F. Audic-Gérard, S. Brochard, V. Laparra, J. Lefranc, S. Peudenier (Brest), T. Lecine (Cahors), N. Meier (Carcassone), S. Gay, R. Matta (Chalon-sur-Saône), V. Gajdos (Clamart), B. Lecomte (Clermont-Ferrand), M. Raqbi, L. Tahraoui (Creil), C. Barnérias, I. Layouni, N. Yousef (Créteil), N. d'Heilly, M. Granier (Evry), P. Saunier (Fontainebleau), F. Cneude (Grenoble), P. Landrieu, V. Legrez, M. Tardieu (Le Kremlin-Bicêtre), V. Pierrat (Lille), E. Agudze, C. Laroche (Limoges), D. Ville (Lyon), P. Garcia-Méric (Marseille), A. Roubertie (Montpellier), M. Bru, S. Nguyen The Tich, J. Perrier (Nantes), M.C. Routon (Orsay), L. Delour, S. Mallet (Périgueux), Y. Aujard, C. Farnoux, I. Husson, M. Rajguru, C. Saizou (Hôpital Robert Debré, Paris), M. Mokhtari, F. Villega (Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris), T. Blanc, A. Charollais, S. Marret (Rouen), J.M. Retbi, P. Bolot (Saint-Denis), S. Chabrier (Saint-Etienne), E. Cheuret, I. Glorieux, N. Montjoux, S. Lebon, J.Y. Le Tallec (Toulouse), Y. Lakhdari, E. Saliba (Tours), N. Benbrik, D. Soupre (Vannes), A. Cailho, C. Coudy (Versailles), C. Ringenbach (Villefranche-sur-Saône), N. Blanc, M.J. Boivin, F. Guillot (Ville-neuve-Saint-Georges) as local clinicians.

D. Allard, B. Husson (radiology), M.N. Varlet (obstetrics), B. Tardy (hemostasis).

Acknowledgments

We would like to thank Ulrike Nowak-Göttl for her discussion, and Kathrin Gordon for help in editing this manuscript.

The AVCnn study was funded by the Ministère de la santé et des solidarités, the Centre hospitalier universitaire de Saint-Etienne, the Fondation Motrice, the Association des paralysés de France (APF) and the Fondation Garches.

References

- Kurnik K, Kosch A, Sträter R, Schobess R, Heller C, Nowak-Göttl U, Childhood Stroke Study Group: Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke. A prospective follow-up study. *Stroke* 2003;34:2887-2892.
- Curry CJ, Bhullar S, Holmes J, Delozier CD, Roeder ER, Hutchison HT: Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother-child pairs. *Pediatr Neurol* 2007;37:99-107.
- Lynch JK, Han CJ, Nee LE, Nelson KB: Prothrombotic factors in children with stroke or porencephaly. *Pediatrics* 2005;116:447-453.
- Smolders B, Lemmens R, Thijs V: Lipoprotein (a) and stroke. A meta-analysis of observational studies. *Stroke* 2007;38:1959-1966.
- Chabrier S, Saliba E, Nguyen The Tich S, Charollais A, Varlet MN, Tardy B, Presles E, Renaud C, Allard D, Husson B, Landrieu P: Obstetrical and neonatal characteristics vary with birth weight in a cohort of 100 term newborns with symptomatic arterial ischemic stroke. *Eur J Paediatr Neurol* 2009, Epub ahead of print.
- Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Juncker R, Koch HG, Schuierer G, von Eckardstein A: Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999;94:3678-3682.
- Simchen MJ, Goldstein G, Lubetsky A, Strauss T, Schiff E, Kenet G: Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:65-70.
- Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH: Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *Clin Invest* 1992;90:52-60.
- Krause M, Sonntag B, Klamroth R, Heinecke A, Scholz C, Langer C, Scharrer I, Greb RR, von Eckardstein A, Nowak-Göttl U: Lipoprotein (a) and other prothrombotic risk factors in Caucasian women with unexplained recurrent miscarriage. Results of a multicentre case-control study. *Thromb Haemost* 2005;93:867-871.
- Ruiz JR, Labayen I, Ortega FB, Moreno LA, González-Lamuño D, Martí A, Nova E, Fuentes MG, Redondo-Figuero C, Martínez JA, Sjöström M, Castillo MJ, AVENA Study Group: Birth weight and blood lipid levels in Spanish adolescents: influence of selected APOE, APOC3 and PPARgamma2 gene polymorphisms. *The AVENA Study. BMC Med Genet* 2008;9:98-108.
- Golomb MR, Dick PT, MacGregor ML, Curtis R, Sofronas M, deVeber GA: Neonatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis are more commonly diagnosed in boys. *J Child Neurol* 2004;19:493-497.
- Berends AL, de Groot CJM, Sijbrands EJ, Sie MP, Benneheij SH, Pal R, Heydanus R, Oostra BA, van Duijn CM, Steegers EA: Shared constitutional risks for maternal vascular-related pregnancy complications and future cardiovascular disease. *Hypertension* 2008;51:1034-1041.
- Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, Thornburg K, Barker DJ: Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. *Stroke* 2009;40:1176-1180.

Article n°3

Low prevalence of coagulation *F2* and *F5* polymorphisms in mothers and children in a large cohort of patients with neonatal arterial ischemic stroke

With an annual incidence of 1/2300 to 1/5000 births, perinatal arterial ischemic stroke is the most common form of ischemic stroke in childhood. Moreover, it is the most frequently identified cause of congenital hemiplegia, the most prevalent type of cerebral palsy in term-born children. Yet the causes and mechanisms of this debilitating disorder are still poorly understood.

One of the main hypotheses focuses on the role of the placenta. Most of the established risk factors for this disorder are indeed either key determinants or biomarkers of vasculo-placental pathology: thrombophilia, pre-eclampsia, chorio-amnionitis, intra-uterine growth retardation, twin pregnancy, gestational diabetes. Hypercoagulability, whether present in the mother or in the fetus, is furthermore a recognized cause of abnormal vascular development, vessel occlusion and placental infarctions, which may affect the materno-fetal circulation. Such placental injuries have also been described in cases of neonatal stroke. In addition, due to the nature of the fetal circulation, a clot forming in the placenta and subsequently migrating will preferentially embolize to the cerebral vasculature through the foramen ovale.

A meta-analysis of published observational studies (in which *F2* and *F5* polymorphisms were the factors studied in most detail) showed that thrombophilia is a determinant of ischemic stroke in childhood (Kenet *et al*, 2010). Nevertheless, newborns are underrepresented in comparison with older children in the literature – and consequently in this meta-analysis – and the results obtained in individual studies specifically investigating perinatal stroke are conflicting (Table I). These discrepancies most likely reflect both genetic diversity between the populations and differences between the groups studied. The role of maternal genetic risk factors has received less attention. However, two recent studies, including 60 infants and 51 mothers (Curry *et al*, 2007) and 47 infants and 22 mothers (Simchen *et al*, 2009) reported a slightly higher prevalence of thrombophilia in mothers than in children.

This study is part of an ongoing project, the AVCnn (accident vasculaire cérébral du nouveau-né) study, designed to generate a large database on the risk factors and outcome of neonatal stroke. This prospective, multicentre cohort study was approved by the Ethics Committee of the Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne and parental consent was obtained for all children. Briefly, 100 term newborns with symptomatic arterial ischemic stroke (i.e. neonatal stroke

according to the most recent definitions) were consecutively recruited between 2003 and 2006 in 39 centres throughout France. Out of the entire cohort, two babies died during the neonatal period and, to date, four families have been lost to follow-up. The remaining children are regularly followed up according to a pre-defined standardized programme of clinical and laboratory investigations.

Thrombophilia was assessed in the mother/child pair at the 12-month follow-up appointment. The tests included DNA analyses for the two most common coagulation factor gene polymorphisms leading to a hypercoagulable state: the *F5* R5006Q (factor V Leiden) and the *F2* G20210A mutation. According to local practice, some laboratories first evaluated resistance to activated protein C (APC), a coagulation screening test for *F5* R5006Q. The data were compared to those determined in cases and controls on other studies addressing perinatal arterial ischemic stroke and including at least 15 children (Hagstrom *et al*, 1998; Golomb *et al*, 2001; Mercuri *et al*, 2001; Kurnik *et al* 2003; Miller *et al*, 2006; Curry *et al*, 2007; Herak *et al*, 2009; Simchen *et al*, 2009), and to the meta-analysis (Kenet *et al*, 2010).

Data on *F5* R5006Q/APC resistance were available for 86 children and 76 mothers, and data on *F2* G20210A mutation for 80 children and 67 mothers. In all patients manifesting APC resistance, the presence of *F5* R5006Q was confirmed by genomic analysis. The results are summarized in Table I.

A slightly higher rate of both gene polymorphisms was found in mothers (3.5%) than in children (2.4%). However, the principal finding was that these rates were similar to those determined in the most recently published study on a French population with no history of thrombosis (3.84% and 3.07% for *F5* R5006Q and *F2* G20210A mutation respectively; Mazoyer *et al*, 2009) and those reported in healthy children in other European and Mediterranean countries (Fig 1).

Our results therefore did not replicate those previously reported. This may be explained by insufficient power, as the confidence intervals were relatively large. Moreover, the lack of a control group precluded statistical confirmation of the results. The AVCnn study is nevertheless the largest to date investigating thrombophilic factors in mother-child pairs. More highly powered data can thus only be obtained from meta-analyses, intrinsically subject to other types of biases and confounding factors than those affecting individual studies (Kenet *et al*, 2010). Another limitation is that not all subjects

Table I. Prevalence of factors II and V gene polymorphisms in the principal series addressing perinatal stroke in which these data are available.

	<i>F5</i> mutation		<i>F2</i> mutation		Population	
	Children (% , <i>n</i>) Controls	Mothers (% , <i>n</i>) Controls	Children (% , <i>n</i>) Controls	Mothers (% , <i>n</i>) Controls	Stroke subtype	Gestational age
AVCnn cohort [95% CI]	3.5% (3/86) [0.7–9.9]	3.9% (3/76) [0.8–11.1]	1.3% (1/80) [0.03–6.8]	3.0% (2/67) [0.4–10.4]	Neonatal AIS	Term
Herak <i>et al</i> (2009)	12% (3/26) 1.8% (<i>n</i> = 112)	–	0% (0/26) 3.6% (<i>n</i> = 112)	–	Neonatal AIS PPIS	NS
Simchen <i>et al</i> (2009)	21% (10/47) 6.3% (<i>n</i> = 145)	32% (7/22) 3.8% (<i>n</i> = 631)	6.4% (3/47) 3.6% (<i>n</i> = 145)	9% (2/22) 4.2% (<i>n</i> = 631)	Neonatal AIS PPIS	NS
Curry <i>et al</i> (2007)	5% (3/60)	8.2% (4/52)	10% (6/58)	4.2% (2/49)	Neonatal AIS PPIS	All GA
Miller <i>et al</i> (2006)	3% (1/34) 3.2% (<i>n</i> = 419)	–	6% (2/32) 1.9% (<i>n</i> = 412)	–	Neonatal AIS	NS
Kurnik <i>et al</i> (2003)	15% (32/215) 5.5% (182)	–	3.7% (8/215) 2.2% (<i>n</i> = 182)	–	Neonatal AIS	Term
Mercuri <i>et al</i> (2001)	21% (5/24)	–	0% (0/?)	–	Neonatal AIS Incidental*	Term
Golomb <i>et al</i> (2001)	17% (3/18)	–	–	–	PPIS	All GA
Hagstrom <i>et al</i> (1998)	27% (4/15)	–	–	–	NS	
Meta-analysis	16% (217/1328) 5.4% (<i>n</i> = 1863)	–	5.3% (61/1157) 2.4% (<i>n</i> = 1442)	–	All types of AIS (including children)	

CI, confidence intervals, calculated according to the exact binomial method; AIS, arterial ischemic stroke; PPIS, presumed perinatal ischemic stroke; GA, gestational age; NS, not specified.

*One asymptomatic neonate was included in this study after (s)he was incidentally imaged on day 2.



Fig 1. Prevalence of coagulation *F5* and *F2* polymorphisms in healthy children (first and second number, respectively) in European and Mediterranean countries. Data from studies investigating thrombophilia in children with ischemic stroke that included a control group. Numbers of controls for *F5* and *F2* are 152/98 respectively for Austria, 112/112 for Croatia, 985/885 for Germany, 230/230 for Israel, 115/113 for Portugal, 294/193 for Turkey and 301/224 for United Kingdom (Herak *et al*, 2009; Kenet *et al*, 2010).

underwent the full set of laboratory tests and that mothers were less frequently analysed than children. However, this also applies to other series evaluating mother/child pairs (Curry

et al, 2007; Simchen *et al*, 2009). Moreover, there were no differences in familial and obstetrical history between the patients who were tested and those who were not.

The AVCnn cohort study has several strong points. It is a prospective study with a homogeneous population comprising exclusively symptomatic term neonates, whereas other studies (with the exception of that of Kurnik *et al*, 2003) included both term and preterm children with symptomatic stroke, as well as those without neonatal clinical symptoms (i.e. with *presumed perinatal ischemic stroke*). As the pathogenesis of perinatal arterial ischemic stroke may differ in infants with neonatal vs. delayed presentation and in term vs. premature babies, this point is of particular interest. Our results may thus indicate that the influence of prothrombotic disorders is less important in the pathogenesis of neonatal stroke than in presumed perinatal stroke. A study specifically focusing on this latter group of children (Golomb *et al*, 2001) reported, for example, a family history of thrombosis in 48% of the population vs. only 17% in our population. The mechanism of vascular occlusion in these distinct categories of patients with perinatal stroke is likely to differ and these populations should be assessed separately in future studies.

Acknowledgements

The AVCnn study was funded by the *Ministère de la santé et des solidarités*, the *Centre hospitalier universitaire de Saint-Etienne*, the *Fondation motrice*, the *Association des paralysés de France (APF)* and the *Fondation Garches*. We declare that we have no conflict of interest.

C Renaud^{1,2}
 B. Tardy-Poncet^{1,2,3}
 E Presles^{1,2}
 S Chabrier^{1,4}
 for the AVCnn group

¹Inserm, CIE3, Saint-Étienne, ²Groupe de recherche sur la Thrombose, Univ Saint-Étienne, EA3065, Saint-Étienne, ³CHU Saint-Étienne, Hôpital Nord, Laboratoire d'hématologie, Saint-Étienne, and ⁴CHU Saint-Etienne, Hôpital Nord, Service de néonatalogie et réanimation pédiatrique, Saint-Étienne, France.

E-mail: stephane.chabrier@chu-st-etienne.fr

References

- Curry, C.J., Bhullar, S., Holmes, J., Delozier, C.D., Roeder, E.R. & Hutchison, H.T. (2007) Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother-child pairs. *Pediatric Neurology*, **37**, 99–107.
- Golomb, M.R., MacGregor, D.L., Domi, T., Armstrong, D.C., McCrindle, B.W., Mayank, S. & deVeber, G.A. (2001) Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Annals of Neurology*, **50**, 163–168.
- Hagstrom, J.N., Walter, J., Bluebond-Langner, R., Amatniek, J.C., Manno, C.S. & High, K.A. (1998) Prevalence of the factor V Leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. *The Journal of Pediatrics*, **133**, 777–781.
- Herak, D.C., Antolic, M.R., Krleza, J.L., Pavic, M., Dodig, S., Duranovic, V., Brkic, A.B. & Zadro, R. (2009) Inherited prothrombotic

risk factors in children with stroke, transient ischemic attack, or migraine. *Pediatrics*, **123**, e653–e660.

- Kenet, G., Lüttkhoff, L.K., Albiseti, M., Bernard, T., Bonduel, M., Brandao, L., Chabrier, S., Chan, A., deVeber, G., Fiedler, B., Fullerton, H.J., Goldenberg, N.A., Grabowski, E., Günther, G., Heller, C., Holzhauer, S., Iorio, A., Jourmeycake, J., Junker, R., Kirkham, F.J., Kurnik, K., Lynch, J.K., Male, C., Manco-Johnson, M., Mesters, R., Monagle, P., van Ommen, C.H., Raffini, L., Rostásy, K., Simioni, P., Sträter, R.D., Young, G. & Nowak-Göttl, U. (2010) Impact of thrombophilia on arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in children: a systematic review & meta-analysis of observational studies. *Circulation*, **121**, 1838–1847.
- Kurnik, K., Kosch, A., Sträter, R., Schobess, R., Heller, C. & Nowak-Göttl, U., for the Childhood Stroke Study Group (2003). Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke – a prospective follow-up study. *Stroke*, **34**, 2887–2893.
- Mazoyer, E., Ripoll, L., Gueguen, R., Tiret, L., Collet, J.P., Sollier, C.B., Roussi, J. & Drouet, L., for the FITENAT Study Group. (2009) Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation in a large French population selected for nonthrombotic history: geographical and age distribution. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, **20**, 503–510.
- Mercuri, E., Cowan, F., Gupte, G., Manning, R., Laffan, M., Rutherford, M., Edwards, A.D., Dubowitz, L. & Roberts, I. (2001) Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics*, **107**, 1400–1404.
- Miller, S.P., Wu, Y.W., Lee, J., Lammer, E.J., Iovannisci, D.M., Glidden, D.V., Bonifacio, S.L., Collins, A., Shaw, G.M., Barkovich, A.J. & Ferrero, D.M. (2006) Candidate gene polymorphisms do not differ between newborns with stroke and normal controls. *Stroke*, **37**, 2678–2683.
- Simchen, M.J., Goldstein, G., Lubetsky, A., Strauss, T., Schiff, E. & Kenet, G. (2009) Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke*, **40**, 65–70.

Keywords: neonatal stroke, F5 R506Q (factor V Leiden), F2 G20210A mutation.

Appendix

H Testard (Annemasse), J Nzonzila, K Othmani (Aulnay sous bois), M Boutrolle, JP Laboureau (Auxerre), S Lamoureux-Toth, P Masson (Avignon), H Apéré, P Jouvencel, L Lazarro, S Rivera (Bayonne), L Razafimanantsoa (Beauvais), G Thiriez (Besançon), E Lachassine, C Mignot (Bondy), F Audic-Gérard, S Brochard, V Laparra, J Lefranc, S Peudenier (Brest), T Lecine (Cahors), N Meier (Carcassonne), S Gay, R Matta (Chalon sur Saône), V Gajdos (Clamart), B Lecomte (Clermont-Ferrand), M Raqbi, L Tahraoui (Creil), C Barnérias, I Layouni, N Yousef (Créteil), N d'Heilly, M Granier (Evry), P Saunier (Fontainebleau), F Cneude (Grenoble), P Landrieu, V Legrez, M Tardieu (le Kremlin-Bicêtre), V Pierrat (Lille), E Agudze, C Laroche (Limoges), D Ville (Lyon), P Garcia-Méric (Marseille), A Roubertie (Montpellier), M Bru, S Nguyen The Tich, J Perrier (Nantes), MC Routon (Orsay), L Delour, S Mallet

(Périgueux), Y Aujard, C Farnoux, I Husson, M Rajguru, C Saizou (Robert Debré, Paris), T Blanc, A Charollais, S Marret (Rouen), JM Retbi, P Bolot (Saint-Denis), S Chabrier (Saint-Etienne), M Mokhtari, F Villega (Saint-Vincent de Paul, Paris), E Cheuret, I Glorieux, N Montjaux, S Lebon, JY le Tallec (Toulouse), Y Lakhdari, E Saliba (Tours),

C Mignot, ML Moutard (Trousseau, Paris), N Benbrik, D Soupre (Vannes), A Cailho, C Couduy (Versailles), C Ringenbach (Villefranche sur Saône), N Blanc, MJ Boivin, F Guillot (Villeneuve Saint-Georges) as local clinicians. D Allard, L Hertz-Pannier, B Husson (radiology), MN Varlet (obstetric), B Tardy (haemostasis).

Article n°4

Motor Outcomes After Neonatal Arterial Ischemic Stroke Related to Early MRI Data in a Prospective Study



WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT: Perinatal ischemic stroke is a recognized cause of cerebral palsy in children. The search for early predictors of motor outcomes is of crucial importance to guide therapeutic strategies. Some neuroimaging predictors have been described from limited or heterogeneous series.



WHAT THIS STUDY ADDS: In a large prospective study of 80 infants with neonatal AIS evaluated with early MRI and monitored up to 2 years, we show that mixed infarctions in the middle cerebral artery territory and corticospinal tract involvement are highly predictive of hemiplegia.

abstract

OBJECTIVE: We aimed to correlate early imaging data with motor outcomes in a large, homogeneous, cohort of infants with neonatal (diagnosed before 29 days of life) arterial ischemic stroke (AIS).

METHODS: From a prospective cohort of 100 children with neonatal AIS, we analyzed the MRI studies performed within the 28 first days of life for 80 infants evaluated at 2 years of age. The relationships between infarction location and corticospinal tract (CST) involvement and motor outcomes were studied

RESULTS: Seventy-three infarctions involved the middle cerebral artery (MCA) territory. Of those, 50 were superficial infarctions, 5 deep infarctions, and 18 mixed infarctions. The CST was involved in 24 cases. Nineteen patients with MCA infarctions (26% [95% confidence interval: 16%–34%]) developed hemiplegia. Mixed infarctions ($P < .0001$) and CST involvement ($P < .0001$) were highly predictive of hemiplegia. In contrast, 88% of children with isolated superficial MCA infarctions did not exhibit impairment.

CONCLUSIONS: Accurate prediction of motor outcomes can be obtained from early MRI scans after neonatal AIS. The absence of involvement of the CST resulted in normal motor development in 94% of cases. CST involvement resulted in congenital hemiplegia in 66% of cases. *Pediatrics* 2010;126:e912–e918

AUTHORS: Béatrice Husson, MD,^a Lucie Hertz-Pannier, MD, PhD,^{b,c,d} Cyrille Renaud, MSc,^{e,f} Dominique Allard, MD,^g Emilie Presles, MSc,^e Pierre Landrieu, MD,^h and Stéphane Chabrier, MD,^{e,i,j} for the AVCnn Group

Departments of ^aPediatric Radiology and ^bPediatric Neurology, Public Assistance Hospital of Paris, Bicêtre Hospital, Le Kremlin-Bicêtre, France; ^cNational Institute of Health and Medical Research Unit U663, Paris, France; ^dCognition and Behavior Laboratory, Institute of Psychology, Descartes University Paris, Paris, France; ^eInstitute of Biomedical Engineering, NeuroSpin, Orsay, France; ^fNational Institute of Health and Medical Research Unit GIE3, Saint-Etienne, France; and ^gThrombosis Research Group, ^hRadiology Department, ⁱNeonatology Unit, and ^jPediatric Intensive Care Unit, North Hospital, Saint-Etienne University Hospital Center, Saint-Etienne, France

KEY WORDS

arterial ischemic stroke, neonate, magnetic resonance imaging, motor outcome

ABBREVIATIONS

AIS—arterial ischemic stroke
BG—basal ganglia
CST—corticospinal tract
DWI—diffusion-weighted imaging
PLIC—posterior limb of the internal capsule
ADC—apparent diffusion coefficient
MCA—middle cerebral artery
ACA—anterior cerebral artery
PCA—posterior cerebral artery

www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-3611

doi:10.1542/peds.2009-3611

Accepted for publication Jun 11, 2010

Address correspondence to Béatrice Husson, MD, Pediatric Radiology Department, CHU Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 78 avenue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France. E-mail: beatrice.husson@bct.aphp.fr

PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).

Copyright © 2010 by the American Academy of Pediatrics

FINANCIAL DISCLOSURE: The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Perinatal ischemic stroke is a well-recognized cause of neurologic morbidity in children,¹ leading to cerebral palsy, epilepsy, and cognitive deficits. However, many aspects of this pathologic condition remain unclear.^{1,2} Recognizing early predictive outcome factors is a priority for guiding patient care and selecting children for early intervention. Some neuroimaging patterns have been proposed as possible predictors of motor outcomes,^{3–12} but the series either were limited or mixed patients with both arterial and venous infarctions or children with neonatal and presumed perinatal ischemic stroke, whose outcomes differ.

The objective of this study was to assess, in a large, homogeneous cohort of infants with neonatal arterial ischemic stroke (AIS), whether early MRI features would facilitate prediction of motor outcomes at 2 years of age. From the largest cohort reported to date, that is, 100 term infants with neonatal AIS (ie, with neurologic events in the first 28 days of life), we selected 80 infants for whom MRI was performed within the first 28 days of life and monitoring continued for ≥ 2 years.

METHODS

Cohort

The AVCnn (Accident Vasculaire Cérébral du nouveau-né, ie, neonatal stroke) cohort consists of 100 term newborns with neonatal AIS who were recruited consecutively in 2003–2006 in 39 hospitals distributed throughout mainland France¹³ (Fig 1). This cohort was recruited with several objectives, that is, (1) to establish an obstetriconeonatal clinical and biological profile of neonates with neonatal AIS,¹³ (2) to study their neurologic outcomes and the imaging predictors and correlates (object of this study), and (3) to define the mechanisms of the infarctions. This prospective study was performed in accordance with the ethical standards

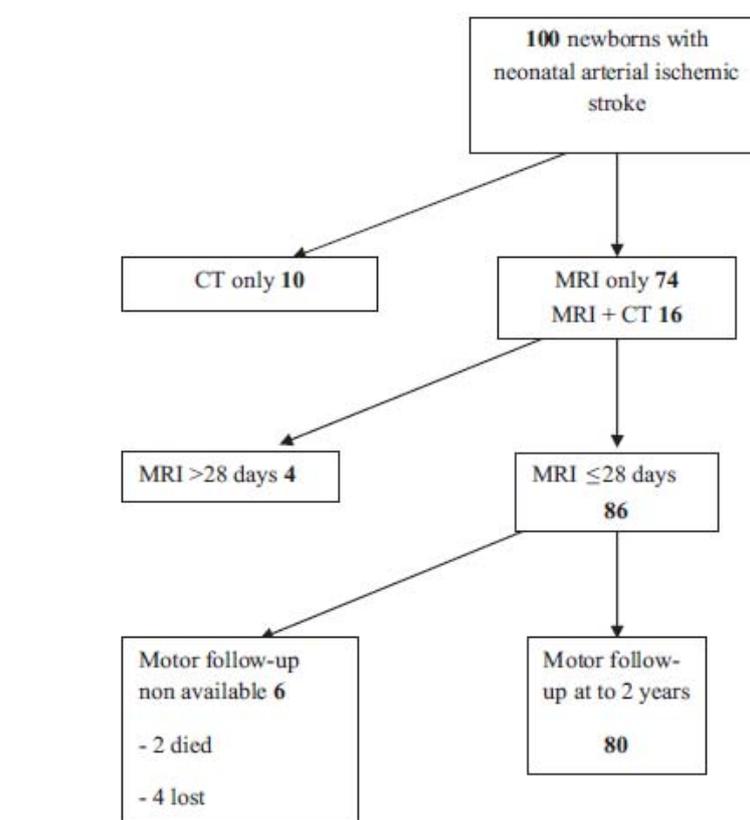


FIGURE 1
Study population. CT indicates computed tomography.

established in the 1994 Declaration of Helsinki and was approved by the medical ethics committee of the Saint-Etienne University Hospital Center (Saint-Etienne, France). Parents' informed consent was obtained for inclusion and follow-up monitoring for all patients. All enrolled children were term neonates who experienced a clinically symptomatic neurologic event in the first week of life (clonic/tonic seizure [90 children], recurrent apnea/desaturation [7 children], or persistent hypotonia [2 children]), except for 1 infant who experienced seizures on day 15. All had an AIS confirmed through neuroimaging (computed tomography, MRI, or both) within the 28 first days of life. Newborns with diffuse hypoxic-ischemic lesions, venous infarctions, or >3 involved arterial territories were excluded. This latter exclusion criterion aimed at obtaining a homogeneous population of AIS

cases, because it may be difficult to differentiate between multiple ischemic strokes and extended hypoxic-ischemic lesions.

In this study, we focused on early MRI findings only (ie, within the first 28 days of life [$n = 86$]), because our aim was to look for the best early prognostic neuroimaging markers. Two patients died in the neonatal period, and 4 were lost to follow-up monitoring. Eventually 80 children were monitored to ≥ 24 months of age, and they constituted the study population.

Imaging Studies

All MRI studies were performed at 1.5 T between day 1 and day 28 (mean: 8 days; median: 6 days) with at least T1-weighted (spin echo or inversion recovery) and T2-weighted turbo spin echo sequences in 1 plane (axial plane in 90% of cases). The findings were re-

viewed conjointly by 2 pediatric radiologists (Drs Husson and Allard). Diffusion-weighted imaging (DWI) data with apparent diffusion coefficient (ADC) maps were available in 59 cases, with all examinations having been performed within 10 days after the occurrence of the neurologic symptoms. Diffusion data (both DWI findings and ADC maps) were assessed qualitatively because raw data often were not available. The acute stage of stroke was assessed on the basis of diffusion data and T1- and T2-weighted MRI patterns, in cases without atrophy, or on earlier computed tomographic scans showing no atrophic changes, in cases with MRI findings showing atrophy. We defined arterial infarctions as ischemic lesions in the territory of the main cerebral arteries (middle cerebral artery [MCA], anterior cerebral artery [ACA], and posterior cerebral artery [PCA]). The infarctions in the MCA territory were further divided according to a previously published anatomic pattern,³ that is, deep infarctions affected the basal ganglia (BG) and the posterior limb of the internal capsule (PLIC) (lateral lenticulostriate arteries), superficial infarctions involved the distal MCA territory, sparing the BG (superior and/or inferior MCA division), and mixed infarctions affected both the BG and the distal MCA territory (proximal MCA). Involvement of the corticospinal tract (CST) was defined on the basis of DWI signal abnormalities in the PLIC, peduncles, and medullary pyramids and/or unilateral brainstem atrophy on T1- or T2-weighted MRI scans (Fig 2). We measured the length of CST involvement on DWI scans by multiplying the number of slices with signal abnormalities by the slice thickness (4 or 5 mm).

Developmental Examinations

All children of the AVCnn cohort have now reached the age of 2 years. Systematic evaluations by the local inves-

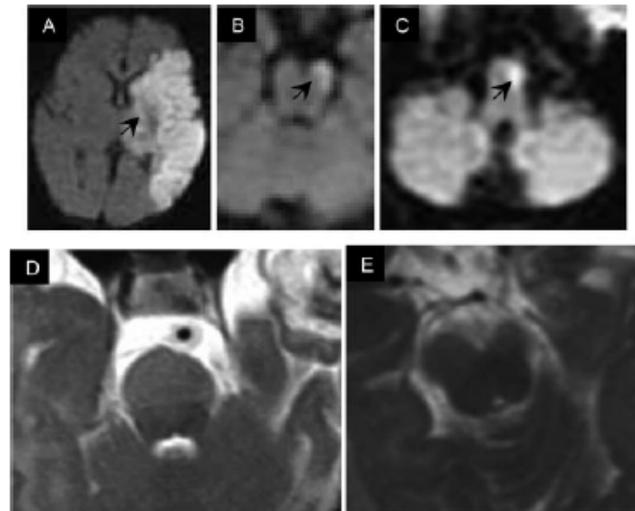


FIGURE 2
A–C, Axial DWI scans for a 7-day-old neonate with a left MCA infarction. The arrows show the involvement of the CST in the PLIC (A), the cerebral peduncle (B), and the medulla (C). D and E, Axial T2-weighted MRI scans for a 12-day-old infant with atrophy of the pons (D) and the cerebral peduncle (E).

tigators, including standardized neurologic examinations with evaluations of reflexes, tone, muscle strength, and cranial nerve involvement, were performed at ages 1 and 2 years. Two investigators (Dr Chabrier and Ms Renaud) who were masked to the imaging results analyzed the clinical data. Motor impairment was defined as abnormal tone or decreased strength associated with a patent functional deficit. Children with normal examination results, minor abnormalities (abnormal reflexes or precocious handedness), or hemineglectance were considered to have favorable motor outcomes.

Statistical Analyses

Imaging data were processed and analyzed with SAS for Windows 9.1 (SAS Institute, Cary, NC). Infarction locations and CST involvement were compared with motor outcomes by using χ^2 tests.

RESULTS

MRI Data (80 Patients)

Fifty infarctions involved the left hemisphere (63%), 24 involved the right

hemisphere (30%), and 6 were bilateral (8%). Seventy-three infarctions (91%) involved the territory of the MCA, with extension to another territory in 5 cases (Table 1). Seven children had AISs in another cerebral territory (ACA or PCA). Among the 73 children with MCA AISs, 50 (68%) had superficial infarctions, 5 (7%) had deep infarctions, and 18 (25%) had mixed infarctions.

In addition, 24 children (33%) had abnormalities involving the CST. All had MCA infarctions. Involvement of the CST was found for all 18 infants with mixed infarc-

TABLE 1 Distribution of Affected Arteries and Motor Outcomes in Study Population of 80 Children

Affected Arteries	Motor Outcome at 2 y of Age, n	
	Good	Cerebral Palsy
Single arteries		
MCA only (n = 68)	51	17 (hemiplegia)
ACA only (n = 4)	2	2 (lower-limb monoplegia)
PCA only (n = 2)	2	0
Multiple arteries		
MCA and PCA (n = 3)	1	2 (hemiplegia)
MCA and ACA (n = 1)	1	0
ACA and PCA (n = 1)	1	0
MCA, ACA, and PCA (n = 1)	1	0

tions and 6 of 50 children with superficial infarctions. No infant with an isolated deep infarction had CST involvement. For 19 (79%) of the 24 children with CST involvement, DWI showed hypersignals with decreased ADC values located in the area of motor fiber tracts from the PLIC down to the ipsilateral cerebral peduncle, without abnormalities on T1- and T2-weighted scans. All of those examinations were performed between day 2 and day 10 of life. Seven of those infants had limited CST involvement, that is, the DWI hypersignal involved the PLIC with a tiny hypersignal in the underlying cerebral peduncle, with a total length of abnormal CST of <20 mm. Twelve of the infants had CST DWI hypersignals extending from the PLIC to the basis pontis, with a total length of affected CST of >20 mm. The 5 remaining children with CST involvement had atrophy of the ipsilateral cerebral peduncle well identified with T1- and T2-weighted sequences, despite the absence of atrophy on earlier CT scans. Those 5 infants were evaluated between day 12 and day 23.

Relationship Between Imaging Findings and Motor Outcomes

Fifty-nine children (74%) had favorable motor outcomes (Table 1). The vast majority of those children (54 children) had infarctions involving the MCA territory, superficial in 44 cases and deep in 5. Eight children (15%) had CST involvement. The other patients without motor impairment included 2 patients with ACA infarctions, 1 with an ACA plus PCA infarction, and 2 with PCA infarctions.

Among the 21 children with motor impairment (26%), all except 1 had unilateral infarctions. Nineteen had MCA infarctions, and they all developed hemiplegia. Thirteen (68%) of those 19 children had mixed infarctions, and 16 (84%) had CST involvement. All 6 patients with hemiplegia with superficial MCA AISs had strokes involving the ro-

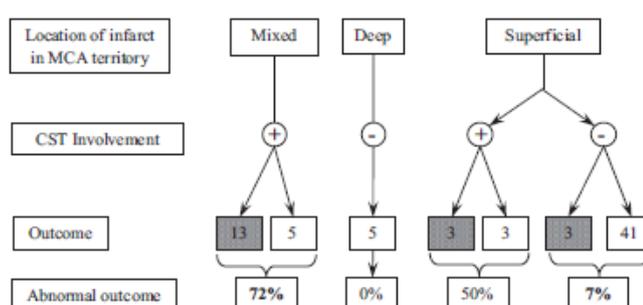


FIGURE 3

Motor outcomes at 2 years for the 73 patients with MCA territory infarctions evident on early MRI scans. White boxes indicate the numbers of children with good outcomes and gray boxes the numbers of those with hemiplegia.

landic area (distal MCA compromise in 3 cases and inferior MCA division infarctions in 3 cases). Two patients with ACA infarctions had lower limb monoplegia.

Among the 73 patients with MCA infarctions (Fig 3), all children with isolated deep infarctions and 93% of the children with superficial infarctions without CST involvement in the PLIC and brainstem had normal motor outcomes. Among the 18 infants with mixed infarctions, 13 (72%) had hemiplegia (relative risk: 7.39 [95% confidence interval: 3.04–18]; $P < .0001$), compared with only 6 (11%) of 55 children with only 1 location involved. In terms of motor outcomes, the presence of a mixed infarction had a sensitivity of 72%, a positive predictive value of 68%, a specificity of 94%, and a negative predictive value of 91%. Among the 24 children with CST involvement, 16 (67%) had hemiplegia, compared with only 3 (6%) of 49 children without CST involvement (relative risk: 5.68 [95% confidence interval: 2.91–11.09]; $P < .0001$). The sensitivity of CST involvement was 67%, with a positive predictive value of 84%, a specificity of 94%, and a negative predictive value of 85%. Mixed stroke locations and CST involvement also were strongly associated together ($P < .0001$).

Three patterns of CST involvement were found to be related to clinical outcomes in our population. Seven chil-

dren had moderate CST involvement on DWI scans, with a hypersignal limited to the PLIC and ipsilateral peduncle and a length of <20 mm, and 6 of them had favorable motor outcomes. Twelve patients had DWI hypersignals extending from the PLIC to at least the basis pontis, and 11 of them had hemiplegia. The third pattern consisted of early atrophy of the ipsilateral cerebral peduncle, which was noted for 5 patients, and 4 of them developed hemiplegia.

DISCUSSION

This prospective study of 80 neonates with AIS extends the findings of previous studies that highlighted the contribution of early MRI findings to the prediction of motor outcomes. Overall, 26% of the 73 patients with MCA territory infarctions developed motor impairment (hemiplegia in all cases). All mixed infarctions were associated with CST involvement, which was highly predictive of hemiplegia ($P < .0001$). In contrast, 88% of the children with superficial MCA infarctions did not experience motor impairment. In this superficial MCA infarction group, 50% of the 6 children with CST involvement demonstrated impairment at 2 years, compared with only 7% of those without CST involvement.

Several series of patients with neonatal AIS were described in the literature,^{2–5,7,8,10,11,14–18} but those series

yielded an incomplete picture of motor outcomes after neonatal AIS. Some series did not correlate outcomes with initial imaging findings,^{14,16} and those that did included patients with both early clinical features (neonatal AIS) and delayed presentation (presumed perinatal ischemic stroke).^{24,18} Some of the series mixed arterial and venous infarctions³ or were performed before the availability of DWI.^{10,11,15,17}

The earliest possible evaluation of the risk of motor impairment is of paramount importance to families and clinicians, because early intervention may help alleviate the resulting disabilities. Assessment of long-term outcomes of infants with AIS shows that multiple, severe, neurologic deficits are frequent,¹ but the estimated incidence rates vary widely according to the studied populations. For children with delayed presentation, the rate of bad motor outcomes is close to 100%, because a motor deficit is the most common revealing symptom.^{2-4,16,18} In contrast, the rates of motor disability were lower in neonatal AIS series.^{10,11,15,17} In our cohort of 80 neonates monitored for 24 months, 26% developed a motor impairment. This result is close to the 24% rate of hemiplegia reported by Boardman et al¹⁰ for 28 infants with unilateral MCA infarctions after a median follow-up period of 5.5 years and the 27% reported at school age for a previous cohort ($N = 22$) from the same group.¹⁷ In a group of 46 neonates evaluated with computed tomography and monitored for ≥ 18 months, 28% of the infants had hemiplegia.¹⁵ The rate of motor impairment increased to 48% when children with bilateral spastic cerebral palsy were considered, with a large proportion of bilateral infarctions (22%) in the series. In the Kaiser Permanente study group, 7 (37%) of the 19 patients who were monitored for 12 months were diagnosed as having cerebral

palsy, mostly unilateral.⁴ Overall, the rate of patent motor impairment after neonatal AIS seems to be $\sim 30\%$.

Searching for early predictors of motor outcomes in this population is a crucial challenge. In the literature, various neuroimaging findings have been reported to predict poorer motor outcomes. The largest infarctions carry a high risk of poor outcomes,^{4,19} but no correlation has been found between small lesions and outcomes.¹⁹ Proximal MCA compromise,³ with concomitant involvement of the BG, cortex, and PLIC,¹⁰⁻¹² was shown to predict bad motor outcomes; Kirton et al⁵ noted that all such patients ($N = 19$) had severe hemiparesis. Similarly, Boardman et al¹⁰ showed that combined involvement of the BG, cerebral cortex, and PLIC was significantly associated with hemiparesis in a cohort of 28 neonates. In our series, 72% of infants with mixed infarctions compromising both deep and superficial MCA territories had hemiplegia, in contrast to 11% of those with infarctions in 1 location only ($P < .0001$).

BG involvement has been associated with poor motor outcomes.^{3,4} Isolated involvement of the BG is rather rare in neonatal AIS. Kirton et al⁵ reported only 7% of infants with this pattern (and did not detail their outcomes). Boardman et al¹⁰ reported 11% of such neonates, none with motor impairment. In our series, 6% of neonates had isolated deep lesions without motor impairment.

Injury to the internal capsule was first reported by Lee et al⁴ as a predictor of bad outcomes, but the authors did not detail whether injury was isolated. In other series, PLIC injury was studied in association with other affected hemispheric territories, which made it impossible to draw conclusions on the specific importance of PLIC involvement. More-recent series reported CST hypersignals from the PLIC to the

brainstem on DWI scans to be predictive of poor motor outcomes.⁵⁻⁸ Mazumbar et al⁶ described DWI changes in the CST in 3 neonates, all with motor impairment at follow-up evaluations. De Vries et al⁷ reported that 5 of 7 infants with DWI abnormalities of the PLIC and cerebral peduncle developed hemiplegia. In a retrospective series of 14 neonates, poor motor outcomes were observed when early DWI studies showed severe CST involvement (4 children).⁵ In our series, 59 neonates were evaluated with DWI. Among the 19 infants with abnormal CST DWI signals, 12 had extended anomalies and 11 of them developed hemiplegia; among the 7 children with moderate involvement, 6 did not have motor impairment at 2 years. Our large sample thus confirms that, although an extended CST injury is, as expected, predictive of motor impairment, limited CST involvement often evolves favorably. In the study by Kirton et al,⁵ all infants without CST involvement on DWI scans obtained between day 2 and day 8 had normal motor follow-up results (10 children). In our study, of 32 such infants, 31 had normal motor follow-up results. The remaining infant evaluated on day 2 developed motor impairment. This neonate underwent a second MRI study on day 9, which showed obvious, severe CST involvement. McKinstry et al²⁰ studied in newborns the time course of DWI signal abnormalities after perinatal brain injury and showed that the nadir of ADC values occurred between day 2 and day 3. Therefore, DWI may miss or underestimate the extent of brain lesions in the first 2 days after injury. Another infant in our cohort (who was not included because he died) had no hypersignal in the CST on day 1 but demonstrated obvious involvement on day 7. These observations confirm the window between day 3 and day 10 as the best time to evaluate these infants.

This DWI hypersignal in the CST has been interpreted as an early manifestation of Wallerian degeneration with secondary atrophy of the brainstem.^{5,7} Bouza et al⁹ found Wallerian degeneration, with asymmetry of the upper brainstem, as early as 3 months after MCA infarctions in term infants, which was well correlated with severe outcomes. In our series of neonatal AIS, 5 children who were evaluated between day 12 and day 23 already had atrophy of the brainstem, and 4 of them developed hemiplegia. CST involvement, seen either as an extended hypersignal on DWI scans obtained between day 3 and day 10 or as later atrophy of the brainstem, is highly predictive of impaired motor outcomes.

The possibility cannot be excluded that some children with hemiplegia in early childhood may no longer have motor disabilities later, because of brain plasticity and recruitment of the ipsilateral CST.²¹ We are currently monitoring the cohort until school age to evaluate in more detail the severity of global and fine motor impairment. However, 2 years is a widely accepted age at which to evaluate gross motor function in children, and a large change in motor status is improbable. Moreover, children who outgrow hemiplegia usually have minimal clinical findings and normal MRI findings, which was not the case in our population.²²

REFERENCES

1. Raju TNK, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics*. 2007; 120(3):609–616
2. Laugesaar R, Kolk A, Tomberg T, et al. Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: a population-based study. *Stroke*. 2007;38(8):2234–2240

CONCLUSIONS

After neonatal AIS, the expected rate of hemiplegia at 2 years is ~30%. Early MRI with DWI sequences between day 3 and day 10 is crucial for evaluation of the CST, particularly in the brainstem. Mixed (deep and superficial) MCA infarctions are most often associated with extended injury of the CST and are strongly correlated with poor motor outcomes. In contrast, CST injuries restricted to the PLIC and strokes restricted to the BG are most often associated with favorable motor outcomes. The vast majority of superficial AISs in the MCA territory without CST abnormalities lead to favorable motor outcomes. In some cases of doubtful involvement of the CST on early MRI scans, repeat examination may show atrophy of the cerebral peduncle, a classic sign of Wallerian degeneration that appears early in infants (from 2 weeks after neonatal stroke) and is strongly correlated with the occurrence of hemiplegia.

ACKNOWLEDGMENTS

The AVCnn study was funded by the Ministry of Health and Solidarity, the Saint-Etienne University Hospital Center, the Motorola Foundation, the Paralysis Association of France, and the Garches Foundation.

Members of the AVCnn group were as follows: H. Testard (Annemasse), J. Nzonzila, K. Othmani (Aulnay sous Bois), M. Boutrolle, J. P. Laboureau (Auxerre), S. Lamoureux-Toth, P. Mas-

son (Avignon), H. Apéré, P. Jouvencel, L. Lazarro, S. Rivera (Bayonne), L. Razafimanantsoa (Beauvais), G. Thiriez (Besançon), E. Lachassine, C. Mignot (Bondy), F. Audic-Gérard, S. Brochard, V. Laparra, J. Lefranc, S. Peudener (Brest), T. Lecine (Cahors), N. Meier (Carcassonne), S. Gay, R. Matta (Chalon sur Saône), V. Gajdos (Clamart), B. Lecomte (Clermont-Ferrand), M. Raqbi, L. Tahraoui (Creil), C. Barnérias, I. Layouni, N. Yousef (Créteil), N. d'Heilly, M. Granier (Evry), P. Saunier (Fontainebleau), F. Cneude (Grenoble), P. Landrieu, V. Legrez, M. Tardieu (le Kremlin-Bicêtre), V. Pierrat (Lille), E. Agudze, C. Laroche (Limoges), D. Ville (Lyon), P. Garcia-Méric (Marseille), A. Roubertie (Montpellier), M. Bru, S. Nguyen The Tich, J. Perrier (Nantes), M. C. Routon (Orsay), L. Delour, S. Mallet (Périgueux), Y. Aujard, C. Farnoux, I. Husson, M. Rajguru, C. Saizou (Robert Debré, Paris), T. Blanc, A. Charollais, S. Marret (Rouen), J. M. Retbi, P. Bolot (Saint-Denis), S. Chabrier (Saint-Etienne), M. Mokhtari, F. Villega (Saint-Vincent de Paul, Paris), E. Cheuret, I. Glorieux, N. Montjoux, S. Lebon, J. Y. le Tallec (Toulouse), Y. Lakhdari, E. Saliba (Tours), C. Mignot, M. L. Moutard (Trousseau, Paris), N. Benbrik, D. Soupre (Vannes), A. Cailho, C. Coudy (Versailles), C. Ringenbach (Villefranche sur Saône), N. Blanc, M. J. Boivin, F. Guillot (Villeneuve Saint-Georges), D. Allard, L. Hertz-Pannier, B. Husson (radiology), M. N. Varlet (obstetric), and B. Tardy-Poncet (haemostasis).

restriction predicts neonatal stroke outcome. *Stroke*. 2007;38(3):974–980

6. Mazumdar A, Mukherjee P, Miller JH, Malde H, McKinstry RC. Diffusion-weighted imaging of acute corticospinal tract injury preceding Wallerian degeneration in the maturing human brain. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(6):1057–1066
7. De Vries LS, Van der Grond J, Van Haastert IC, Groenendaal F. Prediction of outcome in new-born infants with arterial ischaemic

- stroke using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics*. 2005; 36(1):12–20
8. Domi T, deVeber G, Shroff M, Kouzmitcheva E, MacGregor DL, Kirton A. Corticospinal tract pre-Wallerian degeneration: a novel outcome predictor for pediatric stroke on acute MRI. *Stroke*. 2009;40(3):780–787
 9. Bouza H, Dubowitz LM, Rutherford M, Pennock JM. Prediction of outcome in children with congenital hemiplegia: a magnetic resonance imaging study. *Neuropediatrics*. 1994;25(2):60–66
 10. Boardman JP, Ganesan V, Rutherford MA, Saunders DE, Mercuri E, Cowan F. Magnetic resonance image correlates of hemiparesis after neonatal and childhood middle cerebral artery stroke. *Pediatrics*. 2005; 115(2):321–326
 11. Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, et al. Early prognostic indicators of outcome in infants with neonatal cerebral infarction: a clinical, electroencephalogram, and magnetic resonance imaging study. *Pediatrics*. 1999;103(1):39–46
 12. Mercuri E, Dubowitz L, Rutherford MA. Cerebral infarction in the full-term infant. In: Rutherford MA, ed. *MRI of the Neonatal Brain*. London, England: Sanders (an imprint of Elsevier Science Ltd); 2002:129–154
 13. Chabrier S, Saliba E, Nguyen S, et al. Obstetrical and neonatal risk factors vary with birthweight in a cohort of 100 term newborns with symptomatic arterial ischemic stroke. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(3): 206–213
 14. Kurnik K, Kosch A, Sträter R, Schobess R, Heller C, Nowak-Göttl U. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke. *Stroke*. 2003;34(12): 2887–2893
 15. Sreenan C, Bhargava R, Robertson CMT. Cerebral infarction in the term newborn: clinical presentation and long-term outcome. *J Pediatr*. 2000;137(3):351–355
 16. Curry CJ, Bhullar S, Holmes J, Delozier CD, Roeder ER, Hutchison HT. Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother-child pairs. *Pediatr Neurol*. 2007; 37(2):99–107
 17. Mercuri E, Barnett A, Rutherford M, et al. Neonatal cerebral infarction and neuromotor outcome at school age. *Pediatrics*. 2004; 113(1):95–100
 18. Golomb MR, MacGregor DL, Domi T, et al. Presumed pre- or perinatal ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol*. 2001;50(2):163–168
 19. Ganesan V, Ng V, Chong WK, Kirkham FJ, Conolly A. Lesion volume, lesion location, and outcome after middle cerebral artery territory stroke. *Arch Dis Child*. 1999;81(4): 295–300
 20. McKinstry RC, Miller JH, Snyder AZ, et al. A prospective, longitudinal diffusion tensor imaging study of brain injury in newborns. *Neurology*. 2002;59(6):824–833
 21. Staudt M, Grodd W, Gerloff C, Erb M, Stitz J, Krägeloh-Mann I. Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: a TMS and fMRI study. *Brain*. 2002;125(10): 2222–2237
 22. Wu YW, Lindan CE, Henning LH, et al. Neuroimaging abnormalities in infants with congenital hemiparesis. *Pediatr Neurol*. 2006; 35(3):191–196

Motor Outcomes After Neonatal Arterial Ischemic Stroke Related to Early MRI Data in a Prospective Study

Béatrice Husson, Lucie Hertz-Pannier, Cyrille Renaud, Dominique Allard, Emilie Presles, Pierre Landrieu, Stéphane Chabrier and for the AVCnn Group

Pediatrics published online Sep 20, 2010;

DOI: 10.1542/peds.2009-3611

Updated Information & Services

including high-resolution figures, can be found at:
<http://www.pediatrics.org>

Permissions & Licensing

Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at:
<http://www.pediatrics.org/misc/Permissions.shtml>

Reprints

Information about ordering reprints can be found online:
<http://www.pediatrics.org/misc/reprints.shtml>

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

