

À propos de l'encéphalopathie du nouveau-né

Les atteintes cérébrales et pulmonaires en période périnatale représentent une grande préoccupation. En ce qui concerne le cerveau, il s'agit principalement des atteintes hémorragiques (*intraventricular hemorrhage*), des atteintes de la substance blanche (*white matter damage* ou *periventricular leukomalacia* ou LPV), de l'asphyxie sévère à terme (*posthypoxic encephalopathy*) et de l'accident vasculaire cérébral (occlusive vascular disorder). La littérature les rassemble actuellement sous le terme «*acquired neonatal encephalopathy*» ou encéphalopathie acquise du nouveau-né. Sa prévalence est estimée à 7-8/1.000 naissances. Les enfants atteints sont à risque de séquelles motrices et cognitives, d'une part, et d'atteinte psychiatrique d'autre part. Les études en IRM menées par les équipes de Boston, de Genève et de Londres ont montré une réduction des masses de la substance blanche et du cortex cérébral ainsi qu'une atteinte des tractus fibreux.

Bases physiopathologiques de l'encéphalopathie périnatale

La compréhension de la physiopathologie de l'atteinte cérébrale a connu un grand progrès au cours des 30 dernières années. Dans les années 80, l'accent était placé sur l'hypoxie, l'ischémie, la perturbation hémodynamique, dont la perte de l'autorégulation du débit sanguin cérébral (DSC), et l'influence de la tension artérielle. Dans les années 90, l'inflammation extra-cérébrale, dont la chorioamniotite, la pneumonie et l'entérocolite, a été introduite comme étiologie des atteintes cérébrales. La migration neuronale tardive (LNM) décrite en 1986 par l'équipe de Sarnat d'un côté, les recherches cytologiques et moléculaires réalisées par les équipes de Volpe, Evrard et Gressens d'un autre côté ont apporté d'autres éléments de compréhension de la physiopathologie de l'atteinte cérébrale périnatale. L'inflammation est la plaque tournante des atteintes cérébrales, mais dans 80% des cas, son origine est intracérébrale. Selon la LNM, la région péri-ventriculaire comprend des neurones encore en migration et des cellules gliales dont les besoins métaboliques sont très différents. Les besoins des neurones sont 3 à 4 fois plus élevés que ceux des cellules gliales. Les oligodendrocytes ont une activité prononcée contre les radicaux libres, et la microglie pour l'activité macrophagique. Pour obtenir les quantités suffisantes de glucose et d'oxygène afin de maintenir l'intégrité cellulaire ou de faire face à l'ensemble des activités cellulaires du cerveau, plus le DSC est bas, plus les teneurs artérielles en glucose et O₂ doivent être élevées afin d'assurer la bonne délivrance du métabolite. Le DSC devient labile lors d'une détresse respiratoire, d'une détresse circulatoire, d'une hypoglycémie, d'une infection du système nerveux central

ou d'un trauma crânien lors de l'accouchement. Ces facteurs sont responsables d'une perte de l'autorégulation du DSC. Celui-ci est alors dépendant des changements de la pCO₂, de la tension artérielle systolique et du contenu sanguin en O₂. Chez le nouveau-né, le DSC est plus bas que chez l'adulte. Exprimé en ml/100g/min., il est de 16 à 20 chez le nouveau-né à terme sain, de 10 à 14 chez le prématuré apparemment non malade. En cas de détresse respiratoire, le DSC est de 8 à 12 chez l'enfant à terme, de 6 à 8 chez l'enfant prématuré. La perfusion de la masse cérébrale va privilégier le tronc cérébral, les noyaux de la base et le cortex, mais la zone de la substance blanche sera moins bien perfusée. Les unités fonctionnelles migrantes comportent chacune 1 neurone pour 7 à 10 cellules gliales. Comme le réseau artériel superficiel ne rejoint pas sa partie profonde, ceci crée, dans la région péri-ventriculaire, un territoire où la délivrance des métabolites se fait par diffusion.

Vers 32-34 semaines, la finalisation fonctionnelle et anatomique de la barrière hémato-encéphalique est obtenue. Avant cela, le cerveau périnatal ne peut pas bien se défendre contre une agression venant de la circulation extra-cérébrale ou lors d'une cascade immunitaire ou inflammatoire enclenchée localement, la microglie, elle, s'activant de manière très efficace (**Figures 1 et 2**).

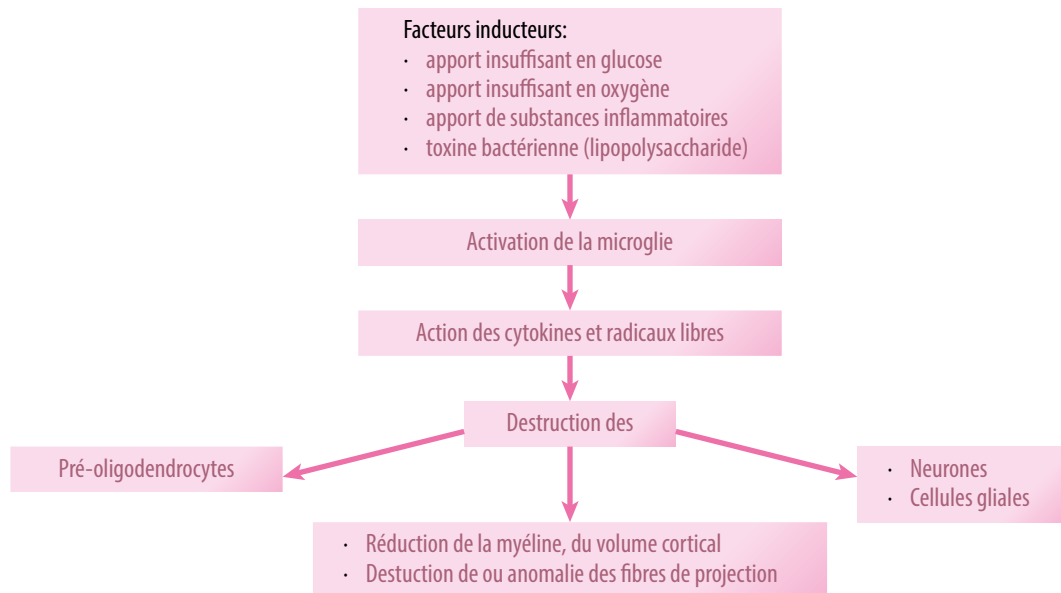
Les mesures de neuroprotection: «*primum non nocere*»

Elles font l'objet d'une préoccupation continue. Elles forment un concept avec plusieurs chaînons. Validées chez l'animal, elles comprennent:

- le maintien d'une bonne hémodynamique et d'une bonne délivrance des substrats principaux (glucose, acides aminés);
- une stabilité du pH, de la paO₂, de la paCO₂ tout en évitant des valeurs trop basses ou trop hautes (meilleure gestion de la ventilation);
- la gestion de la douleur et de l'inconfort, qui fait d'ailleurs partie intégrante des soins de développement.

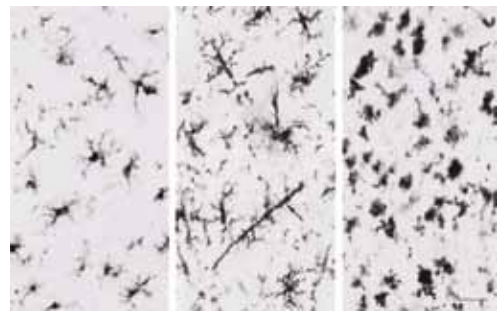
Ces mesures appliquées en clinique humaine, ont permis de réduire les différentes formes d'atteinte cérébrale. L'hypothermie contrôlée chez l'enfant asphyxié à terme fait actuellement partie du traitement standard: elle repose sur la réduction des besoins cellulaires pour ne maintenir que les activités assurant l'intégrité des neurones et cellules gliales, mesure limitée dans le temps. L'hypothermie contrôlée ne peut être instaurée chez le prématuré, car il faudrait imposer une température corporelle de 28° C.

Figure 1: La voie commune des lésions acquises de l'encéphale chez le nouveau-né.



L'utilisation de cellules souches est une autre voie de recherche explorée pour améliorer la neuroprotection. Les cellules souches sont de plusieurs types et peuvent avoir des origines diverses. Ce sont les cellules mésenchymateuses (MSC) qui semblent potentiellement les plus intéressantes, pouvant être obtenues notamment à partir de la gelée de Wharton. Les expérimentations animales ont montré leurs bénéfices par actions paracrines. Préparées par culture *in vitro*, elles apportent une immunomodulation dans la réaction inflammatoire, ainsi qu'une trophicité pour les cellules locales et un apport de facteurs favorisant l'angiogenèse et la neurogenèse. Le remplacement des cellules détruites est donc assez faible, puisque le résidu à long terme des cellules transplantées ne représente pas plus de 3%. La *Food and Drug Administration* a reconnu et autorise l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses dans les atteintes cérébrales rassemblées sous le terme «encéphalopathie du nouveau-né». La quantité de cellules à injecter par voie intraveineuse est de 1 à 2 millions de MSC/kg poids corporel. À l'instar de l'administration du surfactant qui a changé les habitudes de ventilation, il sera peut-être un jour recommandé d'instaurer le réflexe suivant dans les équipes qui gèrent la prise en charge d'un enfant prématuré < 32 semaines ou d'un nouveau-né à terme asphyxié. Afin de préparer les MSC autologues, il faudra fournir au laboratoire produisant les MSC 10cm de cordon dans de bonnes conditions (éviter l'infection et l'assèchement). Après culture, les MSC seront prêtes au bout de 4 semaines pour la

Figure 2: Activation de la microglie après 20 minutes d'hypoxie cellulaire. À gauche: situation normale; au milieu: rétraction des prolongements cellulaire; à droite: activation de la microglie (merci au Professeur Sarnat pour ce cliché).



transplantation autologue. Il sera également éventuellement possible de compter sur des cellules hétérologues étant donné que l'injection en phase aiguë doit se faire le plus près possible du moment du diagnostic. Un bilan en IRM classique à 42 semaines et, par après, une analyse des tractus (tractographie) ainsi qu'un suivi neurologique et développemental jusqu'à un âge de 5 ans feront partie du bilan de base.

Oreste Battisti¹, Yves Beguin²

1. Chargé de cours en Pédiatrie, Faculté de Médecine, ULg, Liège

2. Professeur en Hématologie et directeur du laboratoire d'hématologie (GIGA), ULg, Liège