

# De l'origine de l'encéphalopathie de l'enfant né à terme : implications pratiques

*On the origin of neonatal encephalopathy of the term infant : practical implications*

**J.-L. Wayenberg**

Service de Pédiatrie, Hôpital Français

## RESUME

*Chez l'enfant né à terme, l'encéphalopathie néonatale est une entité clinique de grande valeur pronostique. L'étiologie de ce syndrome est largement débattue en raison de ses implications sur les plans thérapeutique et médico-légal. Deux théories opposées s'affrontent, celle de l'origine prénatale et celle de l'étiologie périnatale, essentiellement une hypoxo-ischémie encourue pendant l'accouchement. La littérature développe autant d'arguments en faveur d'une théorie que de l'autre. Il semble que l'origine de l'encéphalopathie néonatale soit mixte dans un certain pourcentage des cas. Un protocole d'évaluation rigoureux, faisant notamment appel à un examen clinique détaillé à la recherche de signes dysmorphiques, à la recherche d'une infection périnatale ou congénitale, à une imagerie cérébrale poussée, à la recherche de substances neurotropes prises par la mère, à l'examen anatomopathologique du placenta et à la recherche d'anomalies métaboliques, permet de débrouiller la situation dans la plupart des cas. Le diagnostic d'encéphalopathie post-hypoxo-ischémique ne peut être posé qu'en présence d'une acidose métabolique significative dans le sang artériel prélevé durant la première heure de vie, et après exclusion d'une autre pathologie sous-jacente. La coexistence de lésions systémiques plaide également en faveur d'une étiologie perpartale ; il faut donc les rechercher de manière systématique.*

*Rev Med Brux 2008 ; 29 : 10-22*

## ABSTRACT

*In the term newborn, neonatal encephalopathy is of great prognostic value. Because of the medico-legal and therapeutic implications of this syndrome, its aetiology is largely debated. Two hypothesis can be suggested, either antenatal or perinatal aetiology, the latter being related to a hypoxo-ischaemic insult at the time of delivery. In the literature, as many arguments are developed in favour of the antenatal hypothesis than of the perinatal hypothesis. Moreover, it seems that the two pathways coexist in a certain number of cases of neonatal encephalopathy. In order to disentangle the complex processes involved in this condition, a strict evaluation protocol is required, including detailed clinical examination in search for dysmorphic signs, extensive cerebral imaging studies, search for neurotropic substances taken by the mother during pregnancy, placenta examination, exclusion of a perinatal or a congenital infection and ruling out a metabolic disease. The main step in the diagnosis of post-hypoxo-ischaemic encephalopathy is the demonstration of metabolic acidosis in the arterial blood taken during the first hour of life. The next step is the exclusion of any other cause of neurological disability. The coexistence of systemic and central nervous system lesions is an important argument in favour of the perpartal aetiology hypothesis.*

*Rev Med Brux 2008 ; 29 : 10-22*

*Key words : neonatal encephalopathy, asphyxia neonatorum, metabolic acidosis*

## INTRODUCTION

Chez l'enfant né à terme, l'encéphalopathie néonatale (EN) est un syndrome neurologique observable pendant les premiers jours de la vie et caractérisé par des troubles de la conscience allant d'une irritabilité au coma profond, des mouvements anormaux (trémulations ou convulsions) et des anomalies des réflexes néonataux (trop vifs, trop faibles ou absents)<sup>1,2</sup>. L'EN est classée en trois stades en fonction de la gravité des signes neurologiques observés : léger, modéré ou sévère. Ces trois niveaux de gravité correspondent à des pronostics déterminés. Une évolution neurologique normale pendant la première semaine de vie ou la survenue de signes d'EN légère pendant cette période sont associées à une évolution psychomotrice normale jusqu'à l'âge de huit ans au moins<sup>3</sup>. Les EN modérées et sévères sont associées à une fréquence élevée (25 % et 66 % respectivement) de séquelles neurologiques graves (cécité, surdité, épilepsie sévère et paralysie cérébrale, souvent associées à un retard mental)<sup>4</sup>. En outre, une proportion significative de survivants d'EN modérée ou sévère sans séquelles sensitivo-motrices sont atteints de troubles cognitifs et/ou de troubles de l'attention<sup>5</sup>.

Outre sa valeur prédictive, l'importance qu'a prise l'EN en clinique néonatale provient du fait que ce syndrome est considéré comme le lien obligé entre des événements survenus pendant l'accouchement et les handicaps de l'enfant plus âgé. En d'autres termes, un handicap neurologique ne peut être attribué à un événement perpartal aigu en l'absence de signes neurologiques anormaux observés pendant les premiers jours de la vie. Bien qu'étant un indicateur sensible du risque de lésions cérébrales chez le nouveau-né à terme, l'EN ne relève pas d'une seule étiologie. Les principales causes d'EN sont d'ordre hypoxo-ischémique, infectieux, traumatique, toxique et métabolique (Figure 1). Ces événements peuvent survenir pendant la période prénatale (avant le début

des contractions), pendant la période perpartale (entre le début des contractions et la naissance) ou pendant la période néonatale précoce (entre la naissance et le 7<sup>ème</sup> jour de vie). Les deux dernières périodes sont regroupées sous le terme de période périnatale. Dans la littérature, les tenants d'une grande fréquence d'événements prénataux à l'origine de l'EN s'opposent aux défenseurs d'une origine perpartale dans un débat similaire à celui qui règne à propos de l'étiologie des paralysies cérébrales chez l'enfant né à terme, entre les défenseurs de la théorie de Little, selon laquelle la majorité des handicaps de l'enfant est due à une hypoxo-ischémie encourue pendant l'accouchement, et les partisans de la thèse freudienne selon laquelle tout est dit avant la naissance<sup>6</sup>.

Toutes les pathologies périnatales sérieuses peuvent provoquer des troubles du tonus et de la conscience<sup>7</sup>. Par exemple, les infections périnatales sont souvent associées à une dépression clinique à la naissance et à la survenue de signes neurologiques anormaux en période néonatale<sup>8,9</sup>. La controverse la plus marquante reste l'attribution de l'EN à une hypoxo-ischémie survenue durant l'accouchement<sup>7</sup>. Il peut s'agir de situations cliniquement évidentes, comme la rupture utérine ou la procidence du cordon, suivies d'un état de mort apparente à la naissance. La relation de cause à effet entre un événement hypoxo-ischémique et la survenue d'une EN est beaucoup moins claire lorsque des signes dits de "souffrance fœtale" sont relevés pendant l'accouchement et/ou que l'enfant présente des signes de dépression cardio-respiratoire à la naissance. Le diagnostic différentiel des atteintes périnatales comprend aussi la prise de drogues ou de médicaments par la mère lors de la grossesse, les hémorragies intracrâniennes (intra-cérébrale, sous-durale ou sous-arachnoïdienne), les maladies cérébrovasculaires, les épisodes hypoxo-ischémiques survenus après la naissance (hémorragie foeto-maternelle, choc toxi-infectieux, persistance de la circulation fœtale, etc.), l'hypoglycémie et

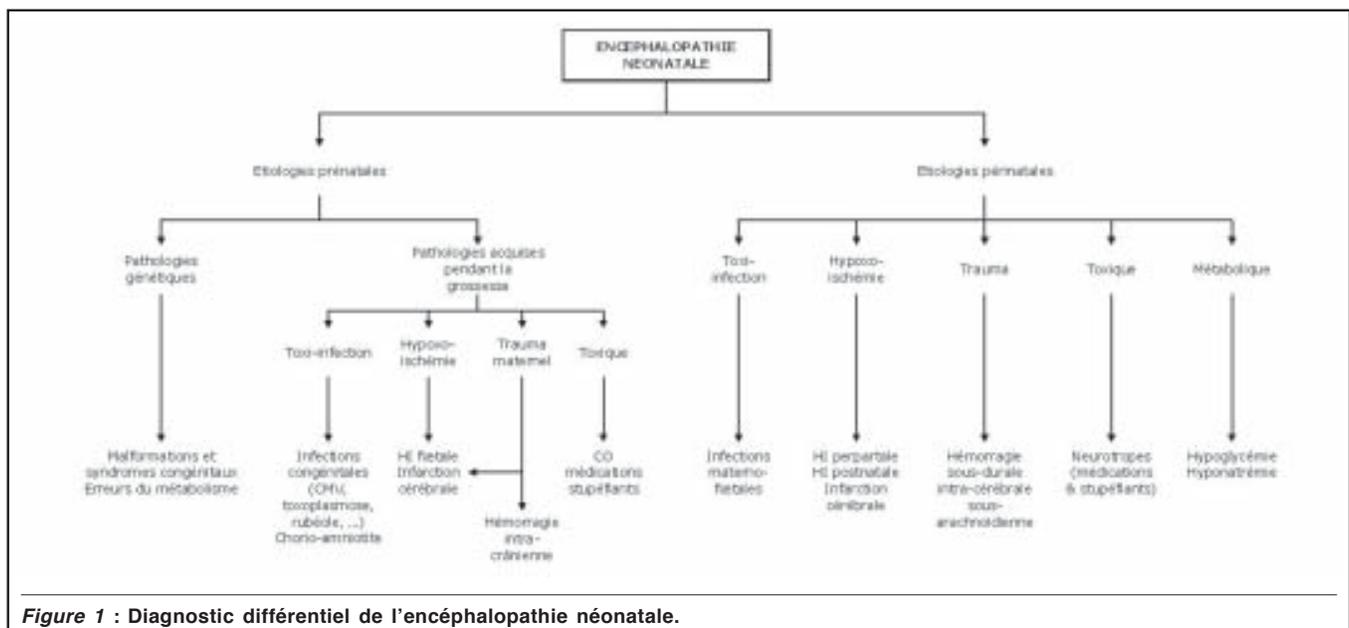


Figure 1 : Diagnostic différentiel de l'encéphalopathie néonatale.

l'hypotonatémie néonatales<sup>10,11</sup>. L'apparition de signes d'EN peut également être due à une atteinte du système nerveux central dont l'origine est prénatale. L'EN peut alors résulter d'une anomalie pré- ou péri-conceptionnelle, ou encore avoir été acquise pendant la grossesse. Le diagnostic différentiel comprend les syndromes congénitaux, les malformations du système nerveux central et les anomalies de son développement, les maladies neuromusculaires, les anomalies innées du métabolisme, les infections congénitales (toxoplasmose, CMV, rubéole, syphilis), l'infection intra-amniotique et les lésions hypoxo-ischémiques prénatales. En dehors de ces étiologies démontrables par les explorations complémentaires appropriées, il existe une association entre certains événements prénataux et la survenue d'une encéphalopathie pendant la période néonatale précoce. Ce point sera développé plus loin. En outre, il n'est pas exclu que des événements subis pendant la période prénatale favorisent des difficultés lors de l'accouchement.

La détermination de l'étiologie de l'EN et du timing précis des lésions cérébrales a des implications majeures sur le plan médico-légal, mais aussi sur la prise en charge de cette affection. En effet, des progrès récents laissent entrevoir la possibilité de traitements spécifiques qui éviteraient les séquelles neurologiques<sup>12</sup>. L'efficacité des mesures de neuroprotection implique que l'événement qui a provoqué l'atteinte cérébrale se soit déroulé dans un délai proche de l'accouchement. Il s'agit essentiellement des cas où l'EN est due à une hypoxo-ischémie survenue dans les deux heures qui ont précédé la naissance. Dans cette indication, l'utilisation précoce de l'hypothermie a été associée à une diminution significative des décès et des séquelles neurologiques graves dans deux études randomisées<sup>13,14</sup>. La neuroprotection est basée sur le fait que la plus grande partie des lésions cellulaires ne se produisent pas au moment de l'événement aigu, mais de manière différée<sup>15</sup>. Ce délai laisse un intervalle de temps pendant lequel une intervention pourrait limiter les lésions cérébrales<sup>16</sup>. L'EN est également un problème médico-légal majeur dans la mesure où le nombre de procès intentés aux obstétriciens et aux pédiatres par des parents mécontents, à tort ou à raison, de la prise en charge de leur enfant lors de la naissance ne cesse d'augmenter<sup>17</sup>. Ce phénomène a provoqué une hausse importante des primes d'assurance professionnelle des obstétriciens et favorise le recours à des césariennes injustifiées sur le plan médical, avec ses conséquences sur la morbidité maternelle et néonatale et sur les coûts de santé.

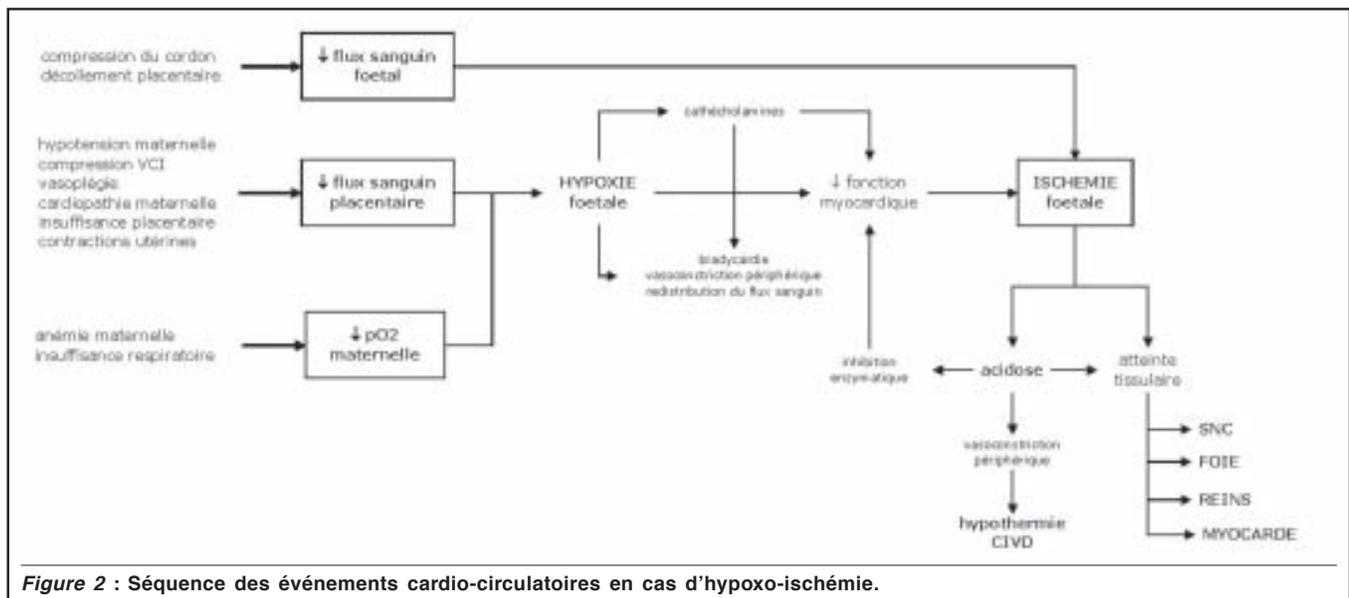
Le but de cet article est d'exposer les arguments publiés dans la littérature en faveur ou contre chacune des deux hypothèses sur les étiologies prénatale versus périnatale des encéphalopathies rencontrées chez le nouveau-né à terme.

## PHYSIOPATHOLOGIE DES ATTEINTES CÉRÉBRALES ACQUISES

Les lésions acquises du système nerveux central peuvent survenir pendant la grossesse, pendant l'accouchement ou pendant les premiers jours de la vie. En dehors des atteintes d'origine traumatique ou toxique, les principales causes actuellement incriminées dans la genèse des lésions cérébrales acquises sont l'hypoxo-ischémie et l'infection.

### Physiopathologie cardio-circulatoire en cas d'hypoxo-ischémie

Si toute chute du débit placentaire pendant la grossesse peut entraîner une hypoxo-ischémie fœtale, la plupart des atteintes hypoxo-ischémiques surviennent pendant l'accouchement. Tout accouchement par voie basse représente une expérience potentiellement asphyxiante. Lors de la phase de dilatation, chaque contraction augmente la pression intra-amniotique. A l'acmé des contractions, la pression intra-amniotique dépasse la pression qui règne dans la chambre intervillieuse, provoquant une interruption transitoire de la circulation placentaire. Les contractions normales sont associées à des chutes de la saturation fœtale en oxygène<sup>18</sup> ; la saturation en oxygène du tissu cérébral reste stable, sauf si l'intervalle entre les contractions chute au-dessous de 2 à 3 minutes<sup>19</sup>. Pendant l'expulsion, l'augmentation de l'intensité des contractions et la poussée abdominale provoquent l'interruption de la circulation utérine et intervillieuse. De plus, une fois la poche des eaux rompue, des forces mécaniques s'exercent sur le fœtus et le cordon ombilical. Pendant l'expulsion, la saturation en oxygène du tissu cérébral et le pH sanguin diminuent progressivement<sup>20</sup>. L'importance de l'hypoxie subie est fonction des paramètres hémodynamiques maternels, de la qualité du placenta, de la liberté du cordon ombilical ainsi que de la puissance, du rythme et de la durée des contractions utérines. En clinique, ces situations sont la dystocie, le décollement placentaire et les pathologies funiculaires (procidence ou rupture du cordon). Quelle qu'en soit l'origine, l'hypoxie fœtale engendre une cascade d'événements cardio-circulatoires qui, en cas d'hypoxie sévère et prolongée, aboutit à une diminution du débit cardiaque (Figure 2)<sup>21</sup>. L'asphyxie est donc un mélange d'hypoxémie (diminution du contenu sanguin en O<sub>2</sub>) et d'ischémie (diminution du débit sanguin). En cas de diminution du débit cardiaque, le flux sanguin est redistribué préférentiellement vers le cerveau, le cœur et les surrénales<sup>22,23</sup>. Cette adaptation contribue à conserver une oxygénation adéquate des organes essentiels. Au niveau du système nerveux central, un mécanisme d'autorégulation permet la conservation du débit sanguin cérébral malgré la diminution de la tension artérielle. La perfusion cérébrale ne chute que si le mécanisme d'autorégulation est dépassé. Si ce mécanisme d'autorégulation est déficient, l'hypoperfusion cérébrale survient bien plus rapidement<sup>24</sup>. Suite à la réanimation de l'enfant asphyxié, le débit sanguin périphérique est restauré.



Cependant, au niveau cérébral, la phase de reperfusion est rapidement suivie d'une phase d'hypoperfusion pendant laquelle surviennent la majorité des lésions cérébrales.

### Les conséquences métaboliques de l'hypoxo-ischémie

En raison des conditions d'anaérobiose, l'hypoxo-ischémie conduit inéluctablement à la production d'acide lactique au niveau des tissus qui ne bénéficient pas de la redistribution du débit sanguin. La reprise de la perfusion s'accompagne d'une élévation de la lactacidémie en raison du lavage des tissus périphériques où le lactate a été séquestré pendant la phase d'hypoperfusion<sup>25</sup>. L'accouchement normal s'accompagne d'une diminution progressive du pH foetal et d'une augmentation de la lactacidémie, surtout durant les deux heures qui précèdent la naissance<sup>26-28</sup>. Après la naissance, le pH diminue encore, atteint sa valeur minimale après une dizaine de minutes et augmente ensuite rapidement sous l'effet de la diminution de la pCO<sub>2</sub> engendrée par la mise en route de la respiration. Le déficit en bases et la lactacidémie augmentent pendant les 10 premières minutes de vie et reviennent aux valeurs mesurées au cordon vers la 30<sup>ème</sup> minute de vie<sup>29</sup>. En cas d'hypoxo-ischémie foetale significative, le déficit en bases et la lactacidémie augmentent pendant les 15 à 30 premières minutes de vie et reviennent aux valeurs mesurées au cordon après plus de 60 minutes<sup>26,30,31</sup>. En conséquence, un degré significatif d'acidose doit obligatoirement être retrouvé si un événement hypoxo-ischémique significatif s'est produit durant les deux dernières heures de l'accouchement, justifiant l'aphorisme " Pas d'acidose, pas d'asphyxie "<sup>32</sup>.

Au niveau du système nerveux central, une cascade d'événements métaboliques conduit à la mort cellulaire retardée (Figure 3). En bref, l'asphyxie entraîne une faillite énergétique qui provoque l'arrêt des pompes membranaires. Les perturbations ioniques

qui en résultent déclenchent divers processus cataboliques qui, après plusieurs heures, aboutissent à la mort des cellules cérébrales<sup>33</sup>. Les principaux mécanismes incriminés sont l'excitotoxicité, l'augmentation de la concentration de calcium dans le cytosol, la production de NO et de radicaux libres, la cascade inflammatoire et l'oxydation des lipides membranaires. La neuroprotection repose sur le délai entre l'atteinte hypoxo-ischémique et les lésions tissulaires irréversibles. La connaissance des mécanismes conduisant aux lésions cérébrales permet d'envisager plusieurs moyens d'éviter les séquelles cérébrales de l'asphyxie, comme le blocage des canaux NMDA<sup>34</sup>, l'inhibition de la production de radicaux libres par l'allopurinol<sup>35</sup> et les inhibiteurs de la NO synthase<sup>36</sup>. L'efficacité des mesures de neuroprotection dépend du délai entre l'atteinte cérébrale et la naissance. Chez le nouveau-né, la fenêtre pendant laquelle des mesures de neuroprotection pourraient être efficaces serait de 3 à 6 heures<sup>12</sup>.

### Rôle de l'infection périnatale

Plusieurs études ont montré que, chez l'enfant né à terme, l'infection materno-foetale périnatale est liée au développement d'une EN<sup>8</sup> et de lésions neurologiques irréversibles<sup>37,38</sup>. Plusieurs mécanismes pourraient expliquer pourquoi l'infection périnatale est susceptible d'induire des lésions cérébrales (Figure 3)<sup>39</sup>. La chorio-amniotite s'accompagne de la production de cytokines pro-inflammatoires. Celles-ci altèrent la fonction du myomètre, provoquent un œdème villositaire, et donc une diminution de la fonction placentaire, et favorisent le décollement du placenta, trois situations qui peuvent entraîner une hypoxo-ischémie pendant l'accouchement. Chez l'enfant, les lésions cérébrales peuvent être provoquées par un effet direct de l'infection en cas de méningite, par une hypoxémie réfractaire en cas de pneumonie avec ou sans persistance de la circulation foetale, ou par la diminution de la perfusion cérébrale liée à la réponse inflammatoire systémique. En effet, les cytokines pro-

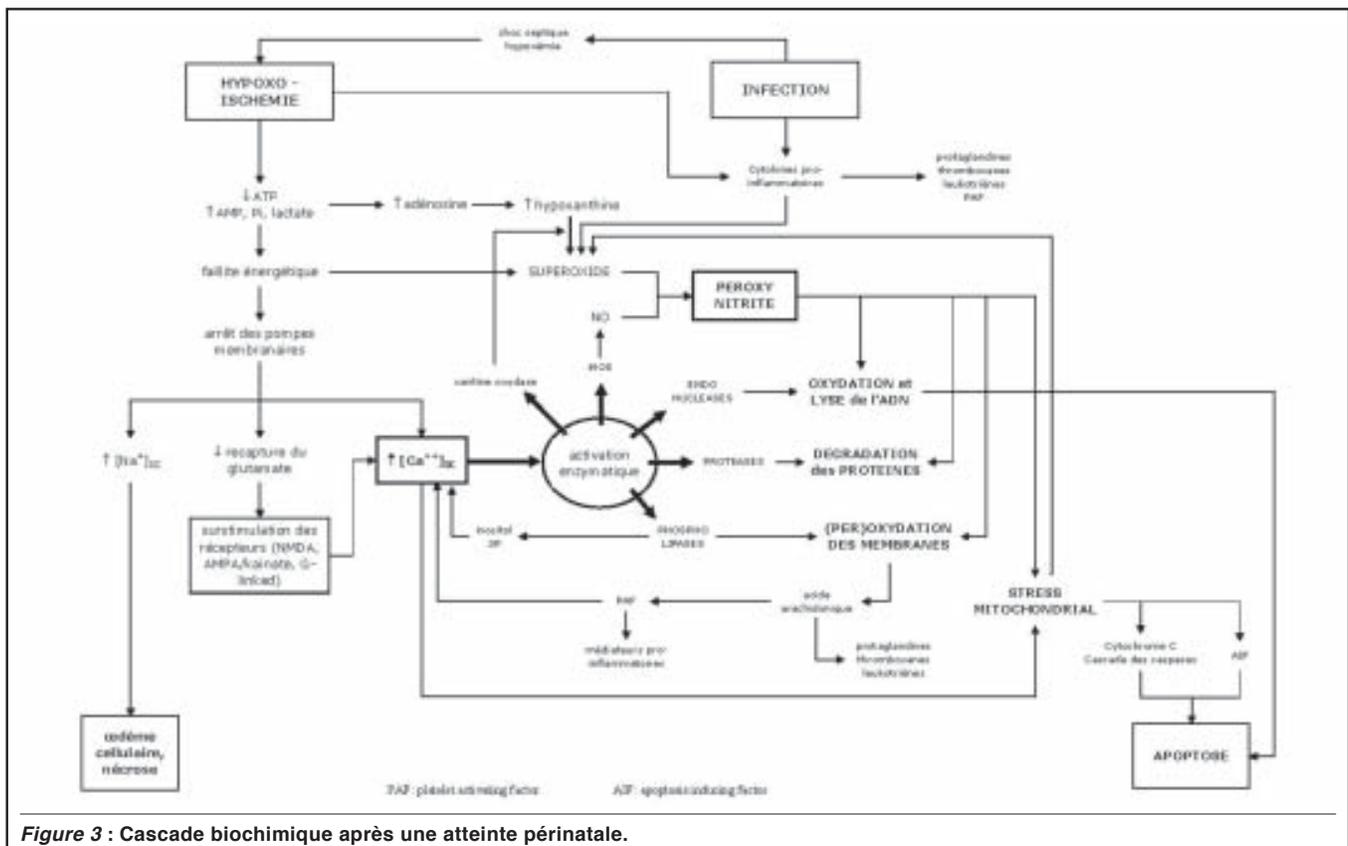


Figure 3 : Cascade biochimique après une atteinte périnatale.

inflammatoires et leurs médiateurs secondaires, comme le NO, les thromboxanes, le facteur d'activation des plaquettes, activent les cascades de la coagulation et du complément ainsi que la production de leukotriènes et de prostaglandines, dont les effets cumulés sont la coagulation intra-vasculaire disséminée, le choc et l'atteinte multi-organes. Enfin, l'effet délétère des cytokines pourrait être lié à un effet toxique direct par induction de la NO synthase, production de radicaux libres et libération d'acides aminés excitateurs. Les taux des cytokines sont d'autant plus élevés que l'atteinte neurologique est grave<sup>40</sup>. Chez l'enfant asphyxié, des concentrations élevées de cytokines dans le LCR sont associées à une atteinte neurologique grave<sup>41,42</sup>. Ces résultats suggèrent que les cytokines jouent un rôle dans la pathogénie des lésions cérébrales liées à l'infection chez l'enfant à terme.

## LES ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE ORIGINE ANTENATALE A L'ENCEPHALOPATHIE NEONATALE

### L'association entre l'EN et des événements antépartaux

Plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'une grande variété de facteurs est associée à la survenue d'une encéphalopathie dans les jours qui suivent une naissance à terme<sup>43-46</sup>. Il s'agit de facteurs socio-économiques, comme le niveau professionnel de la mère, de facteurs préconceptionnels, tels que des antécédents personnels d'infertilité et des antécédents familiaux d'épilepsie, de facteurs maternels, comme les maladies de la thyroïde ou l'âge, et de facteurs gravidiques, comme la prééclampsie sévère, les

hémorragies du troisième trimestre ou la rupture prématurée des membranes amniotiques. Le risque de développer une EN est plus élevé chez les garçons que chez les filles, diminue avec la parité et augmente quand le terme dépasse 41 semaines. Le retard de croissance ou des petits signes dysmorphiques, par exemple un aspect particulier de certains éléments du visage, une clinodactylie, une forme particulière du palais ou des mains, sont des signes cliniques qui suggèrent que l'enfant est atteint d'une anomalie génétique ou qu'il a été exposé à des facteurs délétères précocement durant la grossesse. La prévalence de l'EN est plus importante chez les enfants atteints de retard de croissance intra-utérin<sup>43,46,47</sup>. Dans une étude, des petits signes de dysmorphisme sont relevés chez jusque 27,5 % des enfants qui développent une EN<sup>48</sup>. Dans l'ouest de l'Australie, seules 10 à 15 % des EN ont été attribuées à une hypoxo-ischémie survenue pendant l'accouchement<sup>45</sup>.

### L'association entre l'EN et des anomalies placentaires

Chez l'enfant né à terme, certaines anomalies placentaires sont liées à la survenue des signes neurologiques anormaux pendant la période néonatale<sup>49-51</sup> ou d'une paralysie cérébrale chez l'enfant plus âgé<sup>52</sup>. Dans une cohorte d'enfants asphyxiés, le placenta des patients qui ont développé une EN modérée ou sévère était significativement plus léger et présentait plus souvent des infarctus que celui des enfants dont l'évolution néonatale a été favorable<sup>50</sup>. Ces anomalies placentaires n'étaient pas associées à une acidose métabolique néonatale plus importante, ce qui

suggère qu'il ne s'agit pas d'un facteur favorisant la survenue d'une asphyxie pendant l'accouchement mais que le processus menant à l'EN a commencé avant la période périnatale.

### **L'absence d'association entre l'EN et un événement hypoxo-ischémique perpartal significatif**

De nombreux auteurs ont remarqué l'absence fréquente de signes évocateurs de souffrance fœtale chez les enfants atteints d'EN. Amiel-Tison<sup>53</sup> relevait, déjà en 1969, que la moitié des EN n'était pas associée à une histoire obstétricale compatible avec une asphyxie du *perpartum*. Sur la base de l'histoire obstétricale, seulement 35 à 77 % des EN sont attribuées à un événement perpartal hypoxo-ischémique<sup>54-56</sup>. L'autre argument fréquemment employé est que la surveillance du rythme cardiaque fœtal n'a pas permis de diminuer de manière significative la prévalence du handicap neurologique chez l'enfant né à terme, ce qui suggère que la majorité des EN trouve son origine avant le début de l'accouchement<sup>57</sup>. L'interprétation des études réalisées dans ce domaine est cependant particulièrement difficile en raison de la diversité des critères d'inclusion et des issues étudiées, ainsi que de l'effet de la variable étudiée (les anomalies du rythme cardiaque fœtal) sur la prise en charge de la cause présumée de l'atteinte cérébrale (extraction en urgence, par voie instrumentale ou par césarienne).

### **L'absence d'association entre l'EN et le degré d'acidose déterminé au cordon**

De nombreuses études ont montré que le degré d'acidose déterminé au cordon est faiblement associé à la survenue de signes neurologiques anormaux pendant la période néonatale<sup>58-63</sup>. Dans une cohorte regroupant des enfants nés à terme et des prématurés, Low *et al.* ont constaté que 22 % seulement des EN sévères étaient associées à une acidose métabolique significative (déficit en bases > 12 mmol/l) dans le sang du cordon<sup>58</sup>. Dijkhoorn *et al.*<sup>59</sup> ont remarqué que des signes neurologiques anormaux étaient observés principalement chez des patients qui avaient des scores d'Apgar bas et un pH au cordon supérieur à 7,10. En l'absence d'acidose, ces auteurs concluent que l'asphyxie du *perpartum* n'est pas la cause principale de l'EN. Les résultats de ces études doivent cependant être interprétés à la lumière des connaissances en matière de physiopathologie circulatoire et d'évolution de l'équilibre acide-base en cas d'asphyxie que nous avons résumées plus haut. Ici aussi, l'interprétation des études réalisées est compliquée par la diversité des critères d'inclusion et des issues étudiées. De fait, la valeur des mesures d'acidose au cordon dans le diagnostic de l'asphyxie du *perpartum* n'est pas clairement établie.

## **LES ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE ORIGINE HYPOXO-ISCHEMIQUE PERPARTALE A L'ENCEPHALOPATHIE NEONATALE**

### **La plausibilité biologique révélée par les études expérimentales**

Les études expérimentales réalisées chez le singe ont bien démontré qu'une asphyxie sévère pendant l'accouchement est associée à un risque important de lésions cérébrales. Chez le singe, les concentrations tissulaires d'acide lactique supérieures à 20 à 25  $\mu$ môles par gramme de cerveau, sont associées à des lésions cérébrales irréversibles<sup>64</sup>. Dans certains modèles expérimentaux, seuls les animaux qui ont développé une acidose métabolique sévère avaient des lésions significatives à l'examen anatomopathologique du cerveau<sup>65,66</sup>.

### **L'association entre l'EN et un événement hypoxo-ischémique perpartal significatif**

Certains auteurs estiment qu'un certain nombre d'EN pourraient encore être évitées si la surveillance de l'accouchement était optimisée. L'étude de Dublin a montré que la surveillance continue du rythme cardiaque fœtal, associée à des mesures de pH au scalp, a divisé par deux la prévalence des convulsions néonatales dans une population à bas risque<sup>67</sup>. Dans l'étude de Westgate<sup>54</sup>, les événements *ante-* et *perpartum* de 22 enfants qui ont développé une EN ont été analysés ; l'auteur a estimé que 54 % des EN ont été favorisées par une utilisation sous-optimale de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal. Dans une enquête rétrospective, Smith *et al.*<sup>68</sup> rapportent une diminution constante de l'incidence de l'EN qu'ils attribuent au moins en partie à l'amélioration de la prise en charge médicale, tant sur le plan obstétrical (utilisation systématique de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal, augmentation du nombre de césariennes) que pédiatrique (garde pédiatrique 24 heures sur 24) et anesthésiologique (garde callable permanente spécialisée pour la salle d'accouchements, augmentation du nombre d'anesthésies épidurales). Dans cette étude, tous les enregistrements du rythme cardiaque des enfants qui ont développé une EN sévère ont été jugés anormaux. Toutes les asphyxies néonatales sévères avaient une explication obstétricale (prolapsus du cordon, décollement placentaire ou dystocie de l'épaule). Enfin, le fait que le risque de développer une EN est plus faible chez les enfants nés par césarienne programmée suggère une origine perpartale aux encéphalopathies du nouveau-né à terme<sup>45,68</sup>.

### **L'association entre l'EN et le degré d'acidose**

Plusieurs publications rapportent des résultats contraires aux études citées plus haut, à savoir un lien significatif entre l'acidose mesurée au cordon et la morbidité néonatale<sup>69-77</sup>. L'association acidose-EN est incontestable lorsque le degré d'acidose est mesuré dans le sang artériel prélevé durant la première heure

de la vie<sup>78-84</sup>. Dans une cohorte de 230 nouveau-nés à terme, une acidose métabolique significative (déficit en bases artériel entre la 30<sup>ème</sup> et la 45<sup>ème</sup> minute de la vie supérieur à 10 mmol/l) a été observée chez tous les patients qui ont développé une EN modérée ou sévère ; aucun enfant dont le déficit en bases artériel à 30 minutes de vie était inférieur à 10 mmol/l et 80 % des enfants dont le déficit en bases artériel à 30 minutes de vie était supérieur à 18 mmol/l ont développé une EN modérée à sévère<sup>84</sup>.

### **La coexistence de lésions systémiques**

L'EN est fréquemment associée à des complications systémiques (atteinte hépatique, insuffisance myocardique, coagulation intra-vasculaire disséminée, insuffisance rénale). Dans une cohorte de 152 nouveau-nés asphyxiés, nous avons relevé la présence d'au moins une complication systémique chez 88 % des enfants atteints d'EN modérée ou sévère et d'au moins deux complications systémiques chez 50 % des enfants atteints<sup>85</sup>. La coexistence du syndrome neurologique et de lésions systémiques est un argument en faveur de l'étiologie perpartale. En pratique, il est recommandé de ne pas attribuer une EN à une atteinte hypoxo-ischémique survenue pendant l'accouchement si une atteinte multisystémique n'y est pas associée.

### **L'apport des méthodes d'exploration du système nerveux central**

Différentes techniques ont été utilisées pour explorer le cerveau du nouveau-né atteint d'encéphalopathie. Toutes ces études démontrent la dégradation progressive de la situation cérébrale durant les premiers jours de la vie, ce qui suggère que l'événement qui a provoqué l'EN a eu lieu pendant l'accouchement. Par exemple, l'imagerie cérébrale par échographie ou par tomographie axiale indique que la dégradation de la clinique neurologique des enfants sévèrement asphyxiés est associée à un œdème cérébral croissant qui peut être identifié après 24 heures de vie<sup>86,87</sup>. De même, la pression intracrânienne des enfants atteints d'EN modérée ou sévère augmente de manière progressive pour atteindre un maximum au bout de 48 à 72 heures de vie<sup>88</sup>. L'imagerie par résonance magnétique des enfants atteints d'EN montre une distribution des lésions en accord avec les résultats des autopsies réalisées chez des enfants décédés après une hypoxo-ischémie sévère<sup>89,90</sup>. La distribution des anomalies des signaux en résonance magnétique permet de distinguer les atteintes secondaires à une hypoperfusion cérébrale modérée, qui prédominent au niveau des régions parasagittales, des lésions dues à une hypoperfusion cérébrale sévère et aiguë, qui sont principalement visibles au niveau des noyaux de la base, du thalamus et de l'hippocampe<sup>89</sup>. L'étude des cerveaux d'enfants asphyxiés par la spectroscopie montre une dégradation progressive du niveau énergétique cérébral et l'accumulation d'acide lactique<sup>91</sup>.

## **RECOMMANDATIONS EN MATIERE DE MESURE DE L'ACIDOSE ET INTERPRETATION DES RESULTATS**

L'acidose métabolique est le critère mesurable actuellement le plus proche de la définition physiopathologique de l'asphyxie. La relation entre le degré d'acidose métabolique et l'EN remplit les conditions d'un lien de cause à effet, à savoir la plausibilité biologique, l'association statistique forte et le caractère dose-dépendant. La première condition est étayée par les expérimentations pratiquées sur des singes nouveau-nés qui ont montré que le déficit en bases augmente de manière linéaire avec la durée d'une asphyxie totale<sup>92</sup>. La démonstration d'une acidose métabolique est donc une étape essentielle dans le diagnostic de l'asphyxie du *perpartum*. Les deux conditions suivantes sont suggérées par les études qui ont démontré une association statistique très forte ainsi que le caractère dose-dépendant de la relation entre l'acidose métabolique artérielle postnatale et l'EN<sup>11,82,84</sup>.

### **Quand et comment mesurer l'équilibre acide-base du nouveau-né asphyxié ?**

Il a été proposé de mesurer l'équilibre acide-base dans le sang artériel entre la 30<sup>ème</sup> et la 60<sup>ème</sup> minute de vie<sup>93</sup>. Le principe de la mesure de l'acidose métabolique à distance de la naissance, mais avant la fin de la première heure de vie, repose sur les connaissances de la physiopathologie circulatoire après un épisode d'asphyxie, que nous avons résumées plus haut. En fait, les variables mesurées dans le sang du cordon sont significativement différentes des mêmes variables mesurées dans le sang artériel entre 30 et 60 minutes de vie<sup>81,94,95</sup>. La valeur clinique du pH et du déficit en bases dans le diagnostic et le pronostic de l'asphyxie sévère (suivie d'une EN modérée ou sévère) est plus élevée dans le sang artériel postnatal que dans le sang ombilical. L'artère radiale est d'accès facile et la technique dépourvue de complications. L'artère radiale droite est préférable à la gauche car le sang prélevé à ce niveau est pré-ductal, donc le même que celui qui irrigue le cerveau, sans contamination possible par du sang provenant d'un shunt droit-gauche. La gazométrie pratiquée en capillaire n'est pas fiable chez le nouveau-né vasoconstricte et/ou hypotendu.

### **A partir de quelle valeur-seuil d'acidose métabolique peut-on considérer qu'il y a eu une hypoxo-ischémie suffisamment sévère pour provoquer une atteinte cérébrale ?**

Si la présence d'une acidose métabolique est une condition indispensable pour poser un diagnostic d'asphyxie du *perpartum*, le seuil de l'acidose considéré comme significatif reste controversé. L'expérimentation animale a montré que le degré d'acidose associé à une suppression de l'activité électro-encéphalographique et à l'apparition de convulsions correspond à un déficit en bases supérieur à 16 mmol/l<sup>96</sup>. Dans l'étude de Low *et al.*<sup>32</sup>, des complications neurologiques néonatales ont été observées chez 9 % des patients dont le déficit en

bases artériel ombilical était compris entre 12 et 16 mmol/l et chez 41 % de ceux dont le déficit en bases était supérieur à 16 mmol/l. L'auteur en déduit que le degré d'acidose métabolique compatible avec la survenue de complications neurologiques néonatales correspond à un déficit en bases dans le sang artériel ombilical supérieur à 12 mmol/l. Dans une autre étude, un déficit en bases artériel supérieur à 14 mmol/l est associé à la survenue de convulsions pendant les premiers jours de la vie<sup>97</sup>. Nous-mêmes avons observé que le risque d'EN modérée ou sévère débute pour un déficit en bases  $\geq 10$  mmol/l et que 80 % des enfants dont le déficit en bases excède 20 mmol/l développent une EN modérée ou sévère ; la valeur-seuil du déficit en bases qui offre le meilleur rapport entre la sensibilité et la spécificité est de 14 mmol/l<sup>84</sup>.

### **Quelles sont les limites rencontrées dans l'interprétation de l'acidose métabolique ?**

L'interprétation de l'acidose métabolique doit tenir compte d'un certain nombre de limitations<sup>98</sup>. Le déficit en bases est une valeur calculée selon le pH et la  $pCO_2$ . Le lactate est un indicateur théoriquement plus direct, mais dont la valeur clinique est similaire à celle du déficit en bases<sup>82</sup>. Le déficit en bases est potentiellement influencé par des facteurs techniques comme les quantités respectives d'héparine et de sang dans le prélèvement, la contamination de l'échantillon par l'air ambiant, le délai entre le prélèvement et la mesure, les modifications rapides de la pression partielle en  $CO_2$ , le taux d'hémoglobine, la température de l'échantillon et le type d'automate utilisé. L'utilisation d'héparine en solution entraîne une dilution de l'échantillon qui provoque une diminution de la  $pCO_2$  proportionnelle à la dilution sans modifier le pH, ce qui augmente artificiellement le déficit en bases. La contamination de l'échantillon par l'air ambiant modifie les gaz du sang, mais il suffit de chasser rapidement l'air de l'échantillon après le prélèvement pour que l'effet ne soit pas significatif. Les modifications rapides et profondes de la  $pCO_2$  peuvent influencer la valeur du déficit en bases " actuel ", ou déficit en bases *in vitro*. La surestimation du déficit en bases " actuel " due à une hypercapnie de l'ordre de 100 mmHg a été estimée à 9 mmol/l ; le déficit en bases doit donc être interprété avec prudence en cas d'hypercapnie extrême. L'utilisation du déficit en bases " standard " (ou déficit en bases *in vivo* ou encore déficit en bases du liquide extra-cellulaire) permet d'éviter ce biais. La concentration d'hémoglobine intervient dans le calcul du déficit en bases, les automates employés calculant généralement le déficit en bases pour un taux d'hémoglobine de 15 g/100 ml. La variation dans le calcul du déficit en bases est faible pour les taux d'hémoglobine situés entre 12 et 19 g/100 ml, qui sont les taux les plus fréquemment rencontrés chez les patients asphyxiés. Le déficit en bases doit cependant être interprété avec prudence quand le taux d'hémoglobine est inférieur ou égal à 8 g/100 ml. Par contre, le délai entre le prélèvement et la mesure ne provoque pas de modification significative du pH, de la  $pCO_2$  et du déficit en bases s'il ne dépasse pas

30 minutes, même en l'absence de réfrigération. Si le pH mesuré varie proportionnellement à la température de l'échantillon, l'amplitude de la variation du déficit en bases due à la température ne dépasse pas 1 mmol/l. Même s'ils utilisent des formules de calcul légèrement différentes, le déficit en bases varie peu entre les différents automates disponibles sur le marché.

Les mesures d'acidose métabolique manquent de sensibilité si l'atteinte hypoxo-ischémique a eu lieu en début de travail, car le délai entre l'épisode hypoxo-ischémique et la naissance est tel que l'équilibre acido-basique de l'enfant s'est rétabli au moment de la mesure. Elles ne sont pas non plus spécifiques de l'asphyxie du *perpartum*, car plusieurs mécanismes peuvent engendrer une acidose métabolique. En effet, l'acidose peut résulter du passage transplacentaire de lactate produit par la mère (au-delà d'une certaine intensité des contractions, l'effort musculaire maternel entraîne la production d'acide lactique), d'une hypothermie, de toutes les causes d'anaérobiose (hypoxo-ischémie du *perpartum*, choc septique, insuffisance respiratoire ou cardiaque), d'une atteinte pulmonaire ou hépatique aiguë, ou d'une erreur innée du métabolisme (essentiellement les troubles du métabolisme du pyruvate et de la chaîne respiratoire, les acidémies organiques et les défauts de la gluconéogenèse). Le métabolisme de l'acide lactique est perturbé chez le fœtus en retard de croissance. On notera cependant que la production d'acide lactique par la mère au cours de l'accouchement semble peu participer à l'acidose fœtale en cas d'asphyxie<sup>99</sup> et que les chorio-amniotites sans septicémie fœtale ne provoquent pas d'acidose importante<sup>100</sup>.

Les mesures d'acidose sont de mauvais prédicteurs de l'évolution néonatale, sauf dans les cas où le déficit en bases est très élevé, supérieur à 20 mmol/l. L'utilité des mesures d'acidose est également limitée par le fait que le lien entre le degré d'acidose et le devenir neurologique n'a pas été clairement établi même si un déficit en bases artériel postnatal très élevé est associé à une évolution défavorable, décès ou séquelles neurologiques sévères<sup>98,101,102</sup>. Les mesures d'acidose métabolique sont plus des marqueurs d'asphyxie globale que cérébrale. Ceci explique que le degré d'acidose métabolique est associé aussi bien aux complications systémiques qu'aux complications neurologiques de l'asphyxie. Les mesures d'acidose ne procurent aucun renseignement sur le moment exact où l'atteinte hypoxo-ischémique est survenue ni sur sa durée, et ne sont qu'un indicateur indirect et discontinu d'asphyxie. Enfin, elles ne renseignent pas sur la tolérance fœtale.

### **L'HYPOTHESE D'UNE IMPLICATION CONJOINTE DE FACTEURS ANTENATLS ET DE FACTEURS PERPARTAUX DANS L'ORIGINE DE L'ENCEPHALOPATHIE NEONATALE**

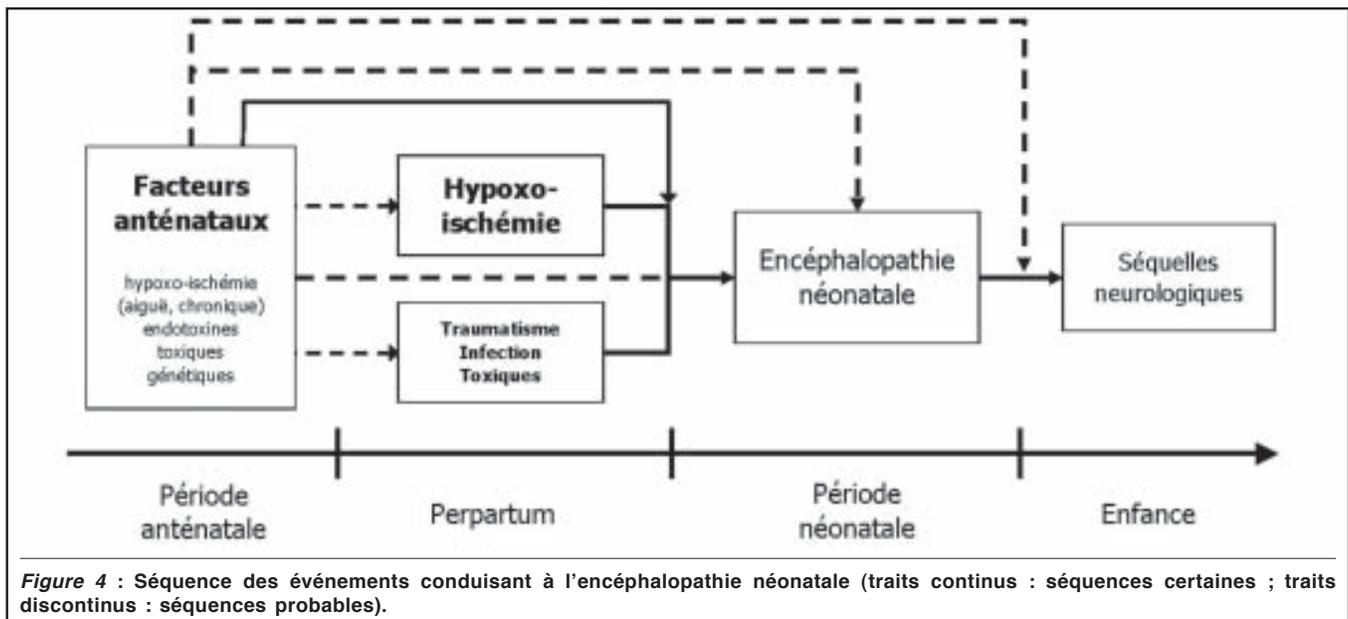
Le fait que l'accouchement soit moins bien toléré en cas de grossesse à haut risque est connu depuis

longtemps. Après une agression jugée similaire d'après l'importance de l'acidose métabolique à 30 minutes de vie, certains enfants développent des signes neurologiques graves, d'autres pas<sup>84</sup>. La littérature rapporte des observations d'asphyxie très sévère (pH artériel 6,60 à 1 heure de vie) associées à une survie normale<sup>103</sup>. A l'inverse, des acidoses métaboliques modérées sont parfois suivies de complications neurologiques graves. En dehors des problèmes liés à la signification et à l'interprétation de l'acidose métabolique, le polymorphisme des réponses à une agression hypoxo-ischémique pourrait s'expliquer par l'intervention de facteurs anténatals. L'hypothèse d'une vulnérabilité individuelle repose sur l'étude des accouchements normaux et sur des modèles d'hypoxo-ischémie foetale expérimentale.

Environ une naissance sur 40 est accompagnée d'une acidose métabolique significative dans le sang du cordon. L'exposition du fœtus à un phénomène hypoxo-ischémique est donc fréquente pendant l'accouchement, alors que l'encéphalopathie post-hypoxo-ischémique ne l'est pas. En laboratoire, la réponse foetale, telle que mesurée par les études anatomopathologiques, le temps de survie et l'évolution clinique, n'est pas proportionnelle à l'exposition hypoxo-ischémique.

Plusieurs facteurs pourraient être à l'origine d'un certain degré de vulnérabilité individuelle, comme la qualité des échanges placentaires, l'environnement pendant la vie foetale et l'accouchement, en particulier la température ambiante et la présence de germes pathogènes, l'intégrité des mécanismes d'adaptation et des facteurs génétiques. Suite à l'observation d'une proportion anormalement élevée de gestations prolongées et de retards de croissance intra-utérin chez les patients atteints d'EN, certains ont suggéré qu'un certain degré d'insuffisance placentaire prédispose au développement d'une encéphalopathie<sup>44</sup>. Dans une étude anatomopathologique du cerveau de 20 nouveau-

nés à terme décédés d'asphyxie sévère, un degré significatif de malnutrition foetale a été constaté chez 4 enfants ; 3 autres présentaient, outre les lésions caractéristiques liées à une hypoxo-ischémie aiguë, des lésions cérébrales compatibles avec une hypoxie chronique<sup>104</sup>. L'hyperthermie pourrait augmenter la vulnérabilité du cerveau à diverses formes d'atteinte cellulaire<sup>105,106</sup>. Chez le rat nouveau-né, l'administration d'une petite dose d'endotoxines bactériennes sensibilise le cerveau à une atteinte hypoxo-ischémique<sup>107</sup>. Chez l'enfant né à terme, l'exposition combinée à une infection et à une hypoxie augmente considérablement le risque de paralysie cérébrale<sup>108,109</sup>. Dans l'étude anatomopathologique citée plus haut, 3 des 20 enfants présentaient, outre les lésions hypoxo-ischémiques cérébrales caractéristiques, des signes d'infection périnatale<sup>104</sup>. Chez l'animal, l'autorégulation, ce mécanisme qui permet de maintenir le débit sanguin cérébral constant quelle que soit la tension artérielle, ne fonctionne plus en cas d'hypoxie, d'hypocapnie, d'hypercapnie ou d'acidose<sup>110,111</sup>. La tolérance à l'accouchement pourrait donc être réduite en cas de lésion du mécanisme d'autorégulation pendant la grossesse. Enfin, un déficit enzymatique dans les mécanismes de défense cellulaire pourrait augmenter l'effet de l'hypoxo-ischémie sur le tissu cérébral. Chez le rat nouveau-né, l'expression de certains gènes impliqués dans la résistance à l'hypoxo-ischémie est altérée par les endotoxines bactériennes<sup>107</sup>. L'ensemble de ces observations suggère que, dans un certain nombre de cas, l'EN est le résultat d'une combinaison de facteurs anténatals responsables de la vulnérabilité individuelle et de facteurs perpartaux. Cette hypothèse a le mérite d'expliquer les contradictions apparentes relevées dans la littérature. En conclusion (Figure 4), l'EN est souvent due à des facteurs intrapartaux, principalement une hypoxo-ischémie aiguë durant les 2 heures qui précèdent la naissance. La survenue d'une EN est aussi liée à des facteurs anténatals, même si un lien de cause à effet ne peut être mis en évidence dans la majorité des cas. Dans certains cas, des



**Tableau : Critères du diagnostic différentiel entre l'hypoxo-ischémie du *perpartum* et l'infection périnatale.**

	Hypoxo-ischémie du <i>perpartum</i>	Infection périnatale
Facteurs de risque maternels (frottis positif pour GBS, rupture prématurée des membranes, infection urinaire, T° > 38 °C)	Absents	Présents
Événement obstétrical aigu (rupture utérine, rupture ou prolapsus du cordon)	Présent	Absent (décollementplacentaire)
Acidose métabolique	Présente	Absente (sauf si choc septique ou inhibition métabolique)
Réanimation et stabilisation	Souvent aisée	Difficile (si choc)
Examen hématologique	Leucocytose	Leucopénie, neutropénie
Marqueurs inflammatoires (CRP, procalcitonine)	Normaux	Elevés
Bactériologie (sang, frottis, aspiration gastrique)	Négative	Positive (faux négatifs)
Examen du LCR	Normal	Pleiocytose (si méningite)

facteurs anténataux peuvent sensibiliser le fœtus à une atteinte hypoxo-ischémique pendant l'accouchement ou en favoriser la survenue.

### CONSIDERATIONS PRATIQUES

En présence d'une dépression grave des signes vitaux à la naissance ou d'une encéphalopathie néonatale, il est essentiel d'en rechercher l'étiologie en colligeant les arguments en faveur d'une origine prénatale et ceux en faveur d'une origine perpartale. L'étape essentielle du diagnostic différentiel est la mesure de l'acidose métabolique dans le sang artériel entre la 30<sup>ème</sup> et la 60<sup>ème</sup> minute de la vie. Le lien entre une hypoxo-ischémique survenue durant les deux dernières heures de l'accouchement et des signes neurologiques anormaux durant les premiers jours de la vie sera jugé possible si le déficit en base artériel est supérieur à 10 mmol/l, probable si le déficit en base artériel est supérieur à 14 mmol/l et certain si le déficit en base artériel est supérieur à 20 mmol/l. Un degré élevé d'acidose n'exclut cependant pas une infection périnatale ou un facteur favorisant dont l'origine est anténatale. Le diagnostic d'infection périnatale est souvent difficile à établir, notamment parce que la mère reçoit souvent des antibiotiques pendant l'accouchement. Le tableau résume les principaux éléments qui peuvent aider à différencier le processus initiateur. Il est également indispensable de rechercher les complications systémiques de l'asphyxie perpartale par des examens complémentaires (surveillance hémodynamique, prélèvements sanguins pour évaluation de la fonction rénale, de la coagulation, de la troponine et de l'état hépatique, examen des urines, ECG, échographies cardiaque et rénale). En présence de signes neurologiques anormaux, il faut exclure une autre cause d'encéphalopathie par les explorations appropriées (bilan infectieux, imagerie cérébrale par échographie, CT-scan ou résonance magnétique – à noter que seule cette dernière permet de poser le diagnostic d'hémorragie sous-arachnoïdienne –, bilan métabolique de base, recherche de signes de

dysmorphisme et de malformations associées, recherche de substances neurotropes dans le sang ou les urines). L'examen anatomopathologique du placenta peut apporter beaucoup d'informations et doit être plus largement pratiqué.

### BIBLIOGRAPHIE

- Sarnat HB, Sarnat MS : Neonatal encephalopathy following fetal distress. Arch Neurol 1976 ; 33 : 696-705
- Finer N, Robertson C, Richards R, Pinnell R, Peters K : Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates : perinatal factors and outcome. J Pediatr 1981 ; 98 : 112-7
- Robertson C, Finer N, Grace MG : School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. J Pediatr 1989 ; 144 : 753-60
- Dixon G, Badawi N, Kurinczuk JJ *et al.* : Early developmental outcome after neonatal encephalopathy. Pediatr 2002 ; 109 : 26-33
- Gonzalez FF, Miller SP : Does perinatal asphyxia impair cognitive function without cerebral palsy ? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006 ; 91 : F454-9
- Raju TNK : Historical perspectives on the etiology of cerebral palsy. Clin Perinatol 2006 ; 33 : 233-50
- Nelson KB, Emery ES III : Birth asphyxia and the neonatal brain : what do we know and when do we know it ? Clin Perinatol 1993 ; 20 : 327-44
- Impey L, Greenwood C, MacQuillan K, Reynolds M, Sheil O : Fever in labour and neonatal encephalopathy : a prospective cohort study. Br J Obstet Gynaecol 2001 ; 108 : 594-7
- Willoughby RE, Nelson KB : Chorioamniotitis and brain injury. Clin Perinatol 2002 ; 29 : 603-21
- Nichols M : Perinatal asphyxia and other common causes of perinatal depression. Am J Dis Child 1990 ; 144 : 519
- Wayenberg JL, Dramaix M, Vermeylen D, Bormans J, Pardou A : Neonatal outcome after birth asphyxia : early indicators of prognosis. Prenat Neonat Med 1998 ; 3 : 1-8
- Perlman JM : Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. Clin Ther 2006 ; 28 : 1353-65
- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D *et al.* : Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy : a multicentre randomised trial. Lancet 2005 ; 365 : 663-70

14. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA *et al.* : Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005 ; 353 : 1574-84
15. Hagberg H, Bona E, Gilland E : Mechanisms of perinatal brain injury. In : Kurjak A, ed. *Textbook of perinatal Medicine.* London, Parthenon, 1998 : 90-106
16. Horn M, Schlote W : Delayed neuronal death and delayed neuronal recovery in the human brain following global ischemia. *Acta Neuropathol* 1992 ; 85 : 79-87
17. Voyer M : Aspects medico-légaux : le pédiatre en accusation et en expert. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003 ; 32 (Suppl 1) : S119-28
18. McNamara H, Johnson N : The effect of uterine contractions on fetal oxygen saturation. *Br J Obstet Gynaecol* 1995 ; 102 : 644-7
19. Peebles DM, Spencer JA, Edwards AD *et al.* : Relation between frequency of uterine contractions and human fetal cerebral oxygen saturation studied during labour by near infrared spectroscopy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994 ; 101 : 44-8
20. Aldrich CJ, D'Antona D, Spencer JA *et al.* : The effect of maternal pushing on fetal cerebral oxygenation and blood volume during the second stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1995 ; 102 : 448-53
21. Alonso-Spilsbury M, Mota-Rojas D, Villanueva-Garcia D *et al.* : Perinatal asphyxia pathophysiology in pig and human : a review. *An Reprod Sci* 2005 ; 90 : 1-30
22. Jensen A, Berger R : Fetal circulatory responses to oxygen lack. *J Dev Physiol* 1992 ; 16 : 181-207
23. Sütterlin MW, Seelbach-Göbel B, Oehler MK, Heupel M, Dietl J : Doppler ultrasonographic evidence of *intrapartum* brain-sparing effect in fetuses with low oxygen saturation according to pulse oxymetry. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 216-20
24. Lou HC : Perinatal cerebral ischaemia and developmental neurologic disorders. *Acta Paediatr Scand* 1983 ; 311 (Suppl) : 28-31
25. Serwer GA : Postnatal circulatory adjustments. In : Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and Neonatal Physiology.* Philadelphia, Saunders, 1992 : 710-21
26. Modanlou H, Yeh S-Y, Hon EH : Fetal and neonatal acid-base balance in normal and high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1974 ; 43 : 347-53
27. Low JA, Panchar SR, Worthington D, Boston RW : Acid-base, lactate, and pyruvate characteristics of the normal obstetric patient and fetus during the *intrapartum* period. *Am J Obstet Gynecol* 1974 ; 120 : 862-7
28. Low JA, Panchar SR, Worthington D, Boston RW : The acid-base and biochemical characteristics of *intrapartum* fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1975 ; 121 : 446-51
29. Brouillette RT, Waxman DH : Evaluation of the newborn's blood gas status. *Clin Chem* 1997 ; 43 : 215-21
30. Daniel SS, Adamsons K, James LS : Lactate and pyruvate as an index of prenatal oxygen deprivation. *Pediatrics* 1966 ; 37 : 942-53
31. Shah PS, Raju NV, Beyene J, Perlman M : Recovery of metabolic acidosis in term infants with postasphyxial hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 2003 ; 92 : 941-7
32. Low JA : *Intrapartum* asphyxia : definition, diagnosis and classification. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 176 : 957-9
33. Grow J, Barks JDE : Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant : current concepts. *Clin Perinatol* 2002 ; 29 : 585-602
34. Ichiba H, Yokoi T, Tami H, Ueda T, Kim TJ, Yamano T : Neurodevelopmental outcome of infants with birth asphyxia treated with magnesium sulphate. *Pediatr Int* 2006 ; 48 : 70-5
35. Benders MJ, Bos AF, Rademaker CM *et al.* : Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2006 ; 91 : F163-5
36. Peeters-Scholte C, Koster J, Veldhuis W *et al.* : Neuroprotection by selective nitric oxide synthase inhibition at 24 hours after perinatal hypoxia-ischemia. *Stroke* 2002 ; 33 : 2304-10
37. Grether JK, Nelson KB : Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA* 1997 ; 278 : 207-11
38. Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB : Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003 ; 290 : 2730-2
39. Hermansen MC, Hermansen MG : Perinatal infections and cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006 ; 33 : 315-33
40. Shalak LF, Laptook AR, Jafri HS, Ramilo O, Perlman JM : Clinical chorioamnionitis, elevated cytokines, and brain injury in term infants. *Pediatr* 2002 ; 110 : 673-80
41. Tekgul H, Yalaz M, Kutukculer N *et al.* : Value of biochemical markers for outcome in term infants with asphyxia. *Pediatr Neurol* 2004 ; 31 : 326-32
42. Okazaki K, Nishida A, Kato M, Kozawa K, Uga N, Kimura H : Elevation of cytokine concentrations in asphyxiated neonates. *Biol Neonate* 2006 ; 89 : 183-9
43. Hull J, Dodd K : Falling incidence of hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1992 ; 99 : 386-91
44. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM *et al.* : *Antepartum* risk factors for newborn encephalopathy : the Western Australian case-control study. *Br Med J* 1998 ; 317 : 1549-53
45. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM *et al.* : *Intrapartum* risk factors for newborn encephalopathy : the Western Australian case-control study. *Br Med J* 1998 ; 317 : 1554-8
46. Sutton L, Sayer GP, Bajuk B, Richardson V, Berry G, Henderson-Smart DJ : Do very sick neonates born at term have antenatal risks ? 1. Infants ventilated primarily for problems of adaptation to extra-uterine life. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 ; 80 : 905-16
47. Bukowski R, Burgett AD, Gei A, Saade GR, Hankins GD : Impairment of fetal growth potential and neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 188 : 1011-5
48. Felix JF, Badawi N, Kurinczuk JJ, Bower C, Keogh JM, Pemberton PJ : Birth defects in children with newborn encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 2000 ; 42 : 803-8
49. McDonald DG, Kelehan P, LcMenamin JB *et al.* : Placental fetal thrombotic vasculopathy is associated with neonatal encephalopathy. *Hum Pathol* 2004 ; 35 : 875-80
50. Wolf M, Depierreux M, Wayenberg J-L : Placental anatomopathological examination in birth asphyxia. *J Mat-Fet Neonat Med* 2006 ; 19 (Suppl 1) : 36
51. Roberts DJ, Oliva E : Clinical significance of placental examination in perinatal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006 ; 19 : 255-64
52. Redline RW : Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 452-7
53. Amiel-Tison C : Cerebral damage in full-term newborn : aetiological factors, neonatal status and long-term follow-up. *Biol Neonat* 1969 ; 14 : 234-50
54. Westgate JA, Gunn AJ, Gunn TR : Antecedents of neonatal encephalopathy with fetal acidemia at term. *Br J Obstet Gynaecol* 1999 ; 106 : 774-82
55. Mercier A, Maguer D, de Taillepied de Bondy I, Dumesnil de Maricourt C, Marret S, Delaporte B : L'encéphalopathie néonatale précoce du nouveau-né à terme : une pathologie acquise toujours d'actualité. *Arch Pediatr* 2001 ; 8 : 894-5
56. Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, Truffert P : Prevalence, causes and outcome at 2 years of age of newborn

- encephalopathy : population based study.  
Arch Dis Fetal Neonatal Ed 2005 ; 90 : F257-61
57. Nelson KB, Leviton A : How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia ?  
Am J Dis Child 1991 ; 145 : 1325-31
  58. Low JA, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Pater EA, Karchmar EJ : The relationship between perinatal hypoxia and newborn encephalopathy.  
Am J Obstet Gynecol 1985 ; 152 : 256-60
  59. Dijkhoorn MJ, Visser GHA, Fidler VJ, Touwen BCL, Huisjes HJ : Apgar score, meconium and acidaemia at birth in relation to neonatal neurological morbidity in term infants.  
Br J Obstet Gynaecol 1986 ; 93 : 217-22
  60. Portman RJ, Carter BS, Gaylord MS, Murphy MG, Thieme RE, Merenstein GB : Predicting neonatal morbidity after perinatal asphyxia : a scoring system.  
Am J Obstet Gynecol 1990 ; 162 : 174-82
  61. Perlman JM, Risser R : Severe fetal acidemia : neonatal neurological features and short term outcome.  
Pediatr Neurol 1993 ; 9 : 277-82
  62. Goodlin RC, Freedman WL, McFee JG, Winter SD : The neonate with unexpected acidemia. J Reprod Med 1994 ; 39 : 97-100
  63. King TA, Jackson GL, Josey AS *et al.* : The effect of profound umbilical artery acidemia in term neonates admitted to a newborn nursery. J Pediatr 1998 ; 132 : 624-9
  64. Myers RE, Yamagushi S : Nervous system effect of cardiac arrest in monkeys. Arch Neurol 1977 ; 34 : 65-74
  65. Myers RE : Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence.  
Am J Obstet Gynecol 1972 ; 122 : 246-76
  66. Myers RE : Brain damage due to asphyxia : mechanism of causation. J Perinat Med 1981 ; 9 : 78-83
  67. Mac Donald D : The Dublin randomized controlled trial of *intrapartum* fetal heart rate monitoring.  
Am J Obstet Gynecol 1985 ; 152 : 524-39
  68. Smith J, Wells L, Dodd K : The continuing fall in incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants.  
Br J Obstet Gynaecol 2000 ; 107 : 461-8
  69. Gilstrap LC, Leveno KB, Burris J, Williams ML, Little BB : Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score and newborn cerebral dysfunction.  
Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 825-30
  70. Goldaber KG, Gilstrap LC, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD : Pathological Fetal Acidemia.  
Obstet Gynecol 1991 ; 78 : 1103-6
  71. Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH : Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 162 : 1506-12
  72. Socol ML, Garcia PM, Riter S : Depressed Apgar scores, acid-base status and neurologic outcome.  
Am J Obstet Gynecol 1994 ; 170 : 991-9
  73. Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ : Newborn complications after *intrapartum* asphyxia with metabolic acidosis in the term foetus. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 170 : 1081-7
  74. van den Berg PP, Nelen WL, Jongsma HW *et al.* : Neonatal complications in newborns with an umbilical artery pH < 7.00.  
Am J Obstet Gynecol 1996 ; 175 : 1152-7
  75. Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ : Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications.  
Am J Obstet Gynecol 1997 ; 177 : 1391-4
  76. Sedhev HM, Stamilio DM, Macones GA, Graham E, Morgan MA : Predictive factors for neonatal morbidity in neonates with an umbilical arterial cord pH less than 7.00.  
Am J Obstet Gynecol 1997 ; 177 : 1030-4
  78. Chou Y-H, Tsou Yau K-I, Wang P-J : Clinical application of the measurement of cord plasma lactate and pyruvate in the assessment of high-risk neonates.  
Acta Paediatr 1998 ; 87 : 764-8
  79. Wayenberg JL, Vermeylen D, Bormans J, Magrez P, Müller M-F, Pardou A : Diagnosis of severe birth asphyxia and early prediction of perinatal neurological evolution in term asphyxiated newborns.  
J Perinat Med 1994 ; 22 : 129-36
  80. Oriot D, Nasimi A, Berthier M, Marlin S, Hubert A, Follet-Bouhamed C : Lactate and anion gap in asphyxiated neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998 ; 78 : F80
  81. Engle WD, Lupton AR, Perlman JM : Acute changes in arterial carbon dioxide tension and acid-base *status* and early neurologic characteristics in term infants following perinatal asphyxia. Resuscitation 1999 ; 42 : 11-7
  82. da Silva S, Hennebert N, Denis R, Wayenberg J-L : Clinical value of a single lactate measurement after *intrapartum* asphyxia. Acta Paediatr 2000 ; 89 : 320-3
  83. Shah S, Tracy M, Smyth J : Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after *intrapartum* asphyxia.  
J Perinatol 2004 ; 24 : 16-20
  84. Wayenberg JL : Threshold of metabolic acidosis associated with neonatal encephalopathy in the term newborn.  
J Mat Fet Neonat Med 2005 ; 18 : 361-85
  85. Wayenberg JL, Vermeylen D, Damis E : Définition de l'asphyxie à la naissance et incidence des complications neurologiques et systémiques chez le nouveau-né à terme.  
Arch Pédiatr 1998 ; 5 : 1065-71
  86. Adhikari M, Moodley M, Desai PK : Mannitol in neonatal cerebral oedema. Brain Dev 1990 ; 12 : 349-51
  87. Lupton BA, Hill A, Roland EH, Whitfield MF, Flodmark O : Brain swelling in the asphyxiated term newborn : pathogenesis and outcome. Pediatrics 1988 ; 82 : 139-46
  88. Wayenberg JL : Non-invasive measurement of intracranial pressure in neonates and infants. In : Marmarou A, Bullock R, eds. ICP X. Acta Neurochir Suppl 71.  
Berlin, Springer-Verlag, 1998 : 70-3
  89. Huppi PS : Advances in postnatal neuroimaging : relevance to pathogenesis and treatment of brain injury.  
Clin Perinatol 2002 ; 29 : 817-56
  90. Squier W, Cowan FM : The value of autopsy in determining the cause of failure to respond to resuscitation at birth.  
Semin Neonatol 2004 ; 9 : 331-45
  91. Falini A, Barkovich AJ, Calabrese G, Origgi D, Triulzi F, Scotti G : Progressive brain failure after diffuse hypoxic ischemic brain injury : a serial MR and proton MR spectroscopic study.  
Am J Neuroradiol 1998 ; 19 : 648-52
  92. Myers RE : Experimental models of perinatal brain damage : relevance to human pathology. In : Gluck L, ed. Intrauterine asphyxia and the developing fetal brain.  
Chicago, Year Book Medical Publisher, 1977 : 37-97
  93. Gregory GA : Resuscitation of the newborn.  
Anesthesiol 1975 ; 43 : 225-37
  94. Pasternak JF, Gorey MT : The syndrome of acute near-total intrauterine asphyxia in the term infant.  
Pediatr Neurol 1998 ; 18 : 391-8
  95. De Buyst J, Vermeylen D, Pardou A, Wayenberg J-L : Cord blood or postnatal arterial blood for the diagnosis of birth asphyxia ? J Mat-Fet Neonat Med 2006 ; 19 (Suppl 1) : 34
  96. Richardson BS, Carmichael L, Homan J, Johnston L, Gagnon R : Cerebral oxidative metabolism in fetal sheep with prolonged and graded hypoxemia.  
J Dev Physiol 1993 ; 19 : 77-83
  97. Perlman JM, Risser R : Can infants with neonatal seizures secondary to birth asphyxia be rapidly identified by current high risk markers. Pediatrics 1996 ; 97 : 456-62
  98. Wayenberg J-L : Contribution au diagnostic de l'asphyxie du *perpartum*. Thèse de doctorat en sciences médicales.  
Université Libre de Bruxelles, 2003

99. Piquard F, Schaefer A, Dellenbach P, Haberey P : Is fetal acidosis in the human fetus maternogenic during labor ? A reanalysis. *Am J Physiol* 1991 ; 261 : R1294-9
100. Holcroft CJ, Askin FB, Patra A, Allen MC, Blakemore KJ, Graham EM : Are histopathologic chorioamnionitis and funisitis associated with metabolic acidosis in the preterm fetus ? *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 191 : 2010-5
101. Toh VC : Early predictors of adverse outcome in term infants of post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 2000 ; 89 : 343-7
102. Shah PS, Beyene J, To T, Ohlsson A, Perlman M : Postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates : outcome prediction rule within 4 hours of birth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006 ; 160 : 729-36
103. Fysh WJ, Turner GM, Dunn PM : Neurological normality after extreme birth asphyxia. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1982 ; 89 : 24-6
104. Elder DE, Zuccollo JM, Stanley TV : Neonatal death after hypoxic ischaemic encephalopathy : does a *postmortem* add the final diagnosis ? *Br J Obstet Gynaecol* 2005 ; 112 : 935-40
105. Wyatt JS, Thorensen DM : Hypothermia treatment and the newborn. *Pediatrics* 1997 ; 100 : 1028-9
106. Gunn AJ, Bennet L : Is temperature important in delivery room resuscitation ? *Semin Neonatol* 2001 ; 6 : 241-9
107. Eklind S, Mallard C, Leverin AL *et al.* : Bacterial endotoxin sensitizes the immature brain to hypoxic-ischaemic injury. *Eur J Neurosci* 2001 ; 13 : 1101-6
108. Nelson KB, Grether JK : Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 179 : 507-13
109. Peebles DM, Wyatt JS : Synergy between antenatal exposure to infection and *intrapartum* events in causation of perinatal brain injury at term. *Br J Obstet Gynaecol* 2002 ; 109 : 737-9
110. Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B : Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr* 1979 ; 94 : 118-21
111. Rosenberg AA : Regulation of cerebral blood flow after asphyxia in neonatal lambs. *Stroke* 1988 ; 19 : 239-44

**Correspondance et tirés à part :**

J.-L. WAYENBERG  
 Hôpital Français  
 Service de Pédiatrie  
 Avenue J. Goffin 180  
 1082 Bruxelles  
 E-mail : jl.wayenberg@hopitalfrancais.be

Travail reçu le 12 janvier 2007 ; accepté dans sa version définitive le 10 mai 2007.