

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2017/2018

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 11 juillet 2018

par

M DUPORT Benoît

Né le 5 janvier 1990 à ROUEN (76)

TITRE DE LA THÈSE :

Accidents vasculaires cérébraux ischémiques néonatales et symptomatologie, traitement antiépileptique, évolution en Basse Normandie, de 2005 à 2017.

Président : Monsieur le Professeur GUILLOIS Bernard

Membres : Monsieur le Professeur BROUARD Jacques

Monsieur le Professeur DREYFUS Michel

Monsieur Docteur ALEXANDRE Cénéric

Directeur de thèse : Dr TOULOUSE Joseph

Année Universitaire 2017 / 2018**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne Emery (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Neurochirurgie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique

M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
M. DUHAMEL Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Pédiatrie
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUS Jean-Luc	Anesthésiologie et réanimation
M. HÉRON Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Cancérologie
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. HURAU de LIGNY Bruno <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small>	Néphrologie
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LEPORRIER Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
M. LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication

M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROUPIE Eric	Thérapeutique
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIADER Fausto	Neurologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire
Mme ZALCMAN Emmanuèle	Anatomie et cytologie pathologique

1.

2. PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. LUET Jacques <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Médecine générale
--	-------------------

3. PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M. VABRET François	Addictologie
---------------------------	--------------

4.

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
--------------------------	---------

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne Emery (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme	DEBRUYNE Danièle <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2019</small>	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian <small>sera en MAD à Nice jusqu'au 31/08/18</small>	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	LANDEMORE Gérard <small>sera en retraite à partir du 01/01/18</small>	Histologie, embryologie, cytogénétique
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie <small>Éméritat jusqu'au 31/10/2017</small>	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale

M. COUETTE Pierre-André

M. GRUJARD Philippe

M. LE BAS François

M. SAINMONT Nicolas

Médecine générale

Médecine générale

Médecine générale

Médecine générale

Médecine générale

Remerciements

Merci au Pr Guillois, au Pr Brouard, au Pr Dreyfus et au Dr Alexandre d'avoir accepté d'apporter leurs compétences médicales et universitaires pour juger mon travail.

Merci à ma p'tite puce. Pour son amour, son rire, son bonheur, ses mises au point, ses éclats de sourire, son soutien sans faille, ses encouragements non-stop. Pour ces deux ans de bonheur qui ont révolutionné notre vie. Merci de ne pas m'en avoir trop voulu quand je « bossais » tous ces week-ends. Merci de m'avoir accompagné quand pour la première fois, en rentrant du resto en Bretagne à 23 h j'ai décidé d'écrire juste une page ou deux. Merci de m'avoir attendu. Chacun son tour !

A ma sœur. Qui malgré la distance, les retrouvailles deux ou trois week-ends par ans à peine, tout juste les fêtes de Noël, depuis bien 5 ans, reste ma frangine. Merci de m'avoir encouragé, même de loin, toutes ces longues années de « médecine ». Merci d'avoir fait la route quasiment tous les week-ends lors de cette longue P1. Et merci de m'avoir relu mon petit manuscrit sur ta pause déj !! J'ai hâte qu'on retourne surfer ensemble !!

A mes parents. Sans qui rien de tout cela ne serait arrivé. Pour leurs encouragements, leurs commentaires, leur soutien lorsque j'ai décidé de venir en Normandie, faire « médecine ». Au passage merci de m'avoir rejoint rapidement sur Cherbourg. Merci aussi de m'avoir toujours laissé le choix de mener ma vie comme je le décidais, de m'avoir toujours dit que le plus important était de se donner les moyens.

A mes amis. Depuis cette formidable deuxième année on en a vécu des soirées, des fêtes, des vacances communes, des voyages. Merci à Laure, Céline, Pauline, Estelle, Cécile, Lucie, Le Calvez, Damdam, Thibault, Luc, Z, Christophe, Nathan, Lapie, Xavinou et tous les autres. Merci Céline, pour t'être si bien occupée de ta p'tite coloc. Merci Dam pour avoir gardé jusque-là le secret des vignes. Merci Calvez et co pour le voyage post D4 en Indonésie ! Mention spéciale à la team rugby, pour tous nos entraînements du mardi. A bientôt !

A la team pédiatrie d'Avranches. Merci pour ce semestre d'été où j'ai découvert la néonatalogie. Jamais je n'aurai imaginé à l'époque que je me destinerai à cette spécialité. Qu'est-ce qu'on a rigolé cet été-là. Merci à Ines, Jojo, Marion, Poupousse, Justine pour ces moments ! Petite mention spéciale aux Nouveaux Calédoniens, qui « devaient revenir d'ici 6 mois, maximum un an » !! A très bientôt sur place !

Au service de néonatalogie de Caen. Pour leur engagement, leur pratique, leur volonté de constamment s'améliorer. Pour m'avoir fait découvrir cette spécialité si intense et si belle qu'est la Néonatalogie.

Au service de réanimation pédiatrique de Caen. Pour leur accueil, leur encadrement, leur formation et leur soutien. Un des meilleurs stages. Et à mon co-interne lors de ce stage, Nico !

A mes Professeurs et CCA. Merci Mathilde pour tout ce que tu m'as appris. Merci David pour ton engagement dans la formation des internes et ton encadrement. Merci Elodie et Claire pour votre soutien sur Necker !

A Joseph pour tes conseils, ton soutien et tes relectures, pour m'avoir encadré et encouragé jusqu'au bout sur ce travail.

Merci au Pr Brouard et au Pr Guillois pour votre aide, votre patience, vos relectures et votre soutien pour ce travail de thèse !

Abréviations

AVCian : accident vasculaire cérébral ischémique artériel néonatal

SA : semaine d'aménorrhée

EEG : électroencéphalogramme

ETF : échographie transfontanellaire

IRM : imagerie par résonance magnétique

ATP : adénosine triphosphate

NMDA : N-méthyl D-aspartate

aEEG : électroencéphalogramme d'amplitude

TAC : traitement anti-convulsif

ACA : artère cérébrale antérieure

ACP : artère cérébrale postérieure

ACM : artère cérébrale moyenne

FCS : faisceau cortico-spinal

Syndrome POCS : pointes-ondes continues du sommeil

MG : mouvements généraux

Tableaux et figures

Tableau 1: Facteurs de risque d'AVCian.....	14
Tableau 2: Imageries cérébrales	16
Tableau 3 : Résumé du suivi disponible des patients.....	20
Tableau 4 : Facteurs de risque de survenue d'AVCian.	22
Tableau 5 : Clinique des convulsions et résultats EEG.	23
Tableau 6 : Administration du phénobarbital.	24
Tableau 7 : Imageries.....	25
Figure 1 : Schéma d'un polygone de Willis complet.....	1
Figure 2 : Schéma anatomique de l'artère cérébrale moyenne	2
Figure 3 : EEG et aEEG d'un nouveau-né avec diagnostique d'un AVCian affectant le territoire l'artère cérébrale moyenne droite	7
Figure 4 : Diagramme de flux	12
Figure 6 : Traitement anti-convulsif reçu, classé par la molécule utilisée et le rang d'administration	18
Figure 6 : Schéma de la dépolarisation axonale physiologique.....	31
Figure 7 : Neurones et maturation des canaux chlores	33
Figure 8 : Persistance en période néonatale du faisceau ipsilatéral.....	40

Sommaire

1. Introduction.....	1
1.1. Accidents vasculaires cérébraux ischémiques artériels à révélation néonatale	1
1.1.1. Définition et bases anatomiques	1
1.1.2. Epidémiologie	2
1.1.3. Hypothèses physiopathologiques.....	2
1.1.4. Principaux facteurs de risques.....	3
1.1.5. Présentation clinique typique du nouveau-né atteint d'un AVCian.....	4
1.1.6. Principes de prise en charge.....	5
1.2. AVCian et convulsions	5
1.2.1. Bases physiopathologiques	5
1.2.2. Clinique en néonatalogie.....	6
1.2.3. Aspect de l'électroencéphalogramme dans le cadre des AVCian	6
1.2.4. Traitement antiépileptique et convulsions secondaires à un AVCian	7
1.3. Objectifs du travail.....	8
2. Matériel et méthode	9
2.1. Définitions.....	9
2.2. Population	10
2.3. Critères d'inclusion	10
2.4. Les critères de non inclusion	10
2.5. Les données recueillies.....	11
2.6. Critères de jugements	11
2.6.1. Principal	11
2.6.2. Secondaires.....	11
2.7. Statistiques	12
3. Résultats.....	12
3.1. Diagramme de flux	12
3.2. Description de la population et principaux facteurs de facteurs de risque d'AVCian.....	13
3.2.1. Généralités.....	13
3.2.2. Antécédents familiaux	13
3.2.3. Grossesse et accouchement.....	13
3.3. Circonstances d'hospitalisation et signe d'appel évoquant le diagnostic d'AVCian	15
3.4. Bilan biologique initial	15
3.5. Sur le plan cardiologique	15
3.6. Imagerie cérébrale.....	15
3.7. Clinique des convulsions néonatales.....	16

3.8. Résultat EEG	17
3.9. Traitement anti-convulsif et AVCian.....	17
3.9.1. Traitement anticonvulsif.....	17
3.9.2. Traitement anti-épileptique au long court.....	18
3.10. Examen clinique de sortie d'hospitalisation.....	19
3.11. Suivi des nouveau-nés	19
3.11.1. Sur le plan convulsif et épileptique	21
3.12. Analyse en sous-groupe : différences existantes entre les groupes 1 et 2	21
3.12.1. Généralités et facteurs de risques de survenue d'AVCian	21
3.12.2. Circonstances d'hospitalisation et bilan paraclinique initial	22
3.12.1. Clinique des convulsions et caractéristiques EEG	23
3.12.2. Traitement anti-convulsif de 1 ^{ère} ligne	24
3.12.3. Traitement au long cours	24
3.12.4. Imagerie.....	24
4. Discussion.....	25
4.1. Résultats principaux	25
4.1.1. Facteurs de risques.....	25
4.1.2. Caractéristiques des AVCian.....	26
4.1.3. Convulsions.....	26
4.1.4. Différence entre les 2 groupes	27
4.2. Validité interne de l'étude.....	28
4.2.1. Forces.....	28
4.2.2. Limites.....	28
4.3. Validité externe	29
4.3.1. Facteurs de risque	29
4.3.2. Caractéristiques des AVCian.....	30
4.3.3. Convulsions néonatales, pourquoi les anticonvulsifs usuels ne sont pas efficaces ?	31
4.3.4. Principaux anti-convulsifs en néonatalogie.....	33
4.3.5. Traitement anticonvulsif recommandé et AVCian	36
4.3.6. Convulsions et protocole de prise en charge dans le service.....	38
4.3.7. Différences entre les deux groupes.....	38
4.3.8. Séquelles.....	40
4.3.9. Epilepsie secondaire	42
4.4. Ouverture	43
5. Conclusion	44
6. Bibliographie.....	45

1. Introduction

1.1. Accidents vasculaires cérébraux ischémiques artériels à révélation néonatale

1.1.1. Définition et bases anatomiques

L'accident vasculaire cérébral néonatal ischémique (AVCian) est défini comme l'interruption du débit sanguin artériel dans une ou plusieurs des principales artères cérébrales. Il survient entre la 20^e semaine d'aménorrhée (SA) et le 28^e jours de vie [1].

La vascularisation cérébrale dépend des artères cérébrales antérieures et moyennes, issues de la carotide interne, et des artères cérébrales postérieures issues du tronc basilaire et des artères vertébrales. Ces deux systèmes se rejoignent par l'intermédiaire des artères communicantes antérieures et postérieures formant ainsi le polygone de Willis (figure 1). En cas d'obstruction, la vascularisation peut en théorie être assurée par les autres branches. Cependant, ce polygone varie d'une personne à l'autre et n'est pas toujours complet.

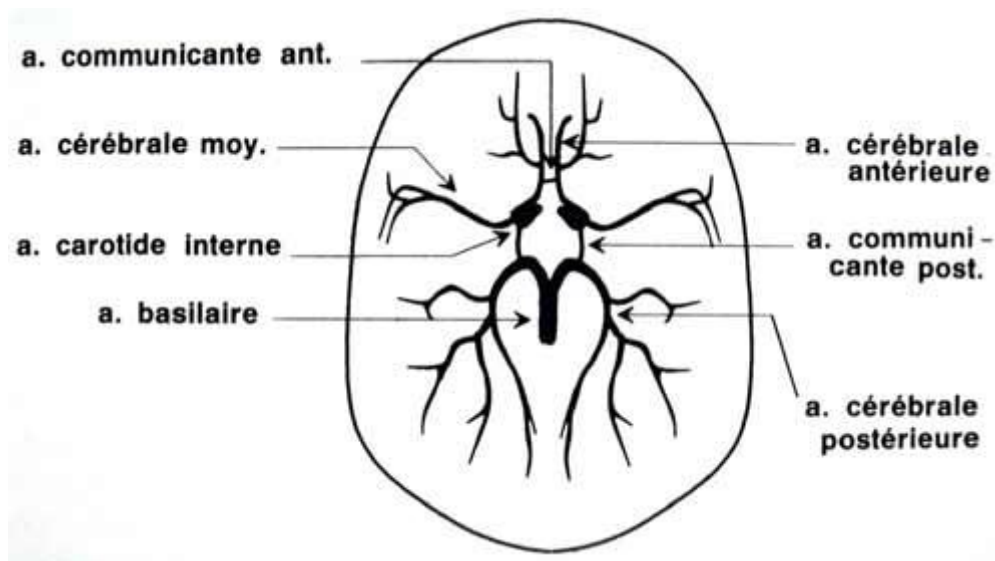


Figure 1 : Schéma d'un polygone de Willis complet [2]

L'artère cérébrale antérieure (ACA) vascularise le chiasma, le segment intra-crânien du nerf optique, la partie antérieure de l'hypothalamus, la partie interne de la tête du noyau caudé et le bras antérieur de la capsule interne.

L'artère cérébrale moyenne (ACM) est l'artère la plus importante en longueur et en diamètre. Elle irrigue dans son territoire profond le putamen, la partie externe du pallidum, la partie externe de la tête du noyau caudé et le bras postérieur de la capsule interne dans laquelle passe le faisceau-corticospinal (ou faisceau pyramidal). Son

territoire superficiel comprend la plus grande partie de la face externe de l'hémisphère cérébral. L'artère cérébrale moyenne assure entre 60 et 80% du débit sanguin de l'hémisphère. Ceci est illustré par la figure 2.

L'artère cérébrale postérieure (ACP) vascularise 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.

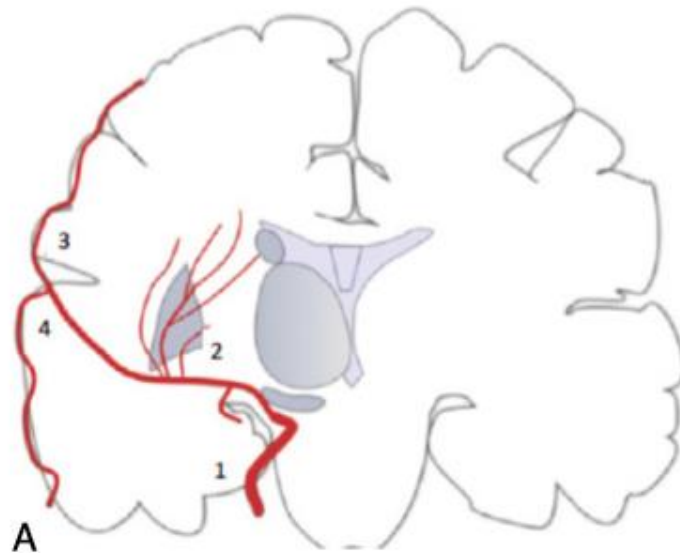


Figure 2 : Schéma anatomique de l'artère cérébrale moyenne.

1 : tronc ; 2 : branches lenticulo-striées ; 3-4 : branches corticales antérieure et postérieure [3]

1.1.2. Epidémiologie

L'AVCian est une pathologie néonatale loin d'être exceptionnelle. Cependant, les études disponibles sont uniquement descriptives ou de cas témoins, et comportent de faibles effectifs. Les chiffres d'incidence et de prévalence sont donc des estimations. Il est admis que les AVCian surviennent chez 1/2500 à 1/5000 naissance vivante [4,5].

1.1.3. Hypothèses physiopathologiques

Le mécanisme reste inconnu à ce jour. Plusieurs hypothèses sont discutées. La grossesse et notamment le per-partum est une période d'hypercoagulabilité relative à fort risque thrombotique. Ce risque est majoré en cas d'inflammation, par exemple lors d'une chorioamniotite. Les thromboses sont favorisées chez le nouveau-né par la présence d'hémoglobine fœtale, un taux élevé d'hématocrite et de viscosité sanguine, et l'activation de la coagulation maternelle et fœtale en per-partum [6].

La naissance est caractérisée sur le plan hémodynamique par le passage de la circulation sanguine fœtale, avec shunt intracardiaque et par le canal artériel, à la circulation sanguine « adulte ». Des thromboses développées sur la face fœtale du placenta et libérées dans la circulation sanguine pourraient donc, via le canal d'Arantius et le foramen ovale encore perméable, accéder directement au territoire vasculaire cérébral du nouveau-né.

Certains auteurs avancent l'hypothèse d'une lésion vasculaire directe durant l'accouchement, dans un contexte de dystocie des épaules. Celle-ci peut être responsable de la formation d'un thrombus puis de relargage d'embolies, avec le même mécanisme physiopathologique que chez l'enfant plus grand et l'adulte [7].

Il est aussi envisagé la formation de thrombus dans la circulation fœtale. Ces thrombus seraient secondaires à un relargage par le placenta de cytokines inflammatoires. Ces cytokines induiraient chez le fœtus une artériopathie diffuse.

1.1.4. Principaux facteurs de risques

Ils ont été mis en évidence par des études cas contrôle. Il n'existe pas d'étude de cohorte. On ne retrouve pas de facteur causal mais plutôt un « terrain à risque ».

1.1.4.1. Anténataux

Les AVCian surviennent plus souvent chez des nouveau-nés de sexe masculin, dont les mères sont primipares [8].

Certaines études retrouvent également des antécédents familiaux de crise convulsives [9].

La présence d'une maladie auto-immune maternelle semble être un facteur de risque. Une grossesse induite par stimulation ovarienne est aussi considérée comme plus à risque. Les principaux facteurs de risque pendant la grossesse sont la prééclampsie et l'oligohydramnios [1,10].

Un des facteurs de risque démontré est l'exposition au tabac durant la grossesse [5]. Dans une revue de 12 nouveau-nés avec diagnostic de thrombose de sinus veineux (N = 7) et de AVCian (N = 5), il existait une pathologie placentaire chez dix. Deux des placentas montraient une chorioamniotite. Cinq d'entre eux avaient des thrombus placentaires ou du cordon, et 4 des infarctus placentaires. Ces lésions étaient souvent associées.

Le placenta dispose de ses propres mécanismes de régulation de la coagulation [6]. Ces résultats suggèrent une forte implication placentaire dans la survenue des

AVCian. Malheureusement, les nouveau-nés atteints d'AVCian étant asymptomatiques à la naissance, l'analyse anatomopathologique placentaire est rarement réalisée [11].

1.1.4.2. Périnataux [9]

On trouve fréquemment une rupture de la poche des eaux de plus de douze heures et la présence d'une fièvre maternelle. De même, un liquide méconial, des anomalies du rythme cardiaque fœtal, une naissance par voie basse instrumentée ou par césarienne en urgence, la présence d'un circulaire du cordon est fréquemment considéré comme facteur de risque. En conséquence, les chiffres d'APGAR inférieurs à 7 à 5 minutes [8,12], la nécessité de manœuvres de réanimation (environ 10-15%) et un pH au cordon bas ne sont pas rare [10].

Ces facteurs de risque sont associés au diagnostic de AVCian et majorent le risque de survenue de façon très importante : jusqu'à 1/200 lorsque trois facteurs de risques périnataux sont réunis [9,10].

1.1.4.3. Néonataux

Les principaux signes néonataux associés au diagnostic de AVCian sont la présence d'une hypoglycémie lors de convulsions et le diagnostic d'une infection néonatale. Des dissections carotidiennes traumatiques ont aussi été décrites comme associées au diagnostic de AVCian [7].

La survenue de AVCian est fortement associée au diagnostic de cardiopathie congénitale et à la réalisation d'un cathétérisme interventionnel, dans le cadre des tétralologies de Fallot ou la transposition des gros vaisseaux. Cette présentation, associée à la réalisation des gestes techniques n'est pas considérée comme associée aux autres facteurs de risque. Ainsi dans la plupart des études observationnelles, cette population de nouveau-nés n'est pas incluse.

Les pathologies de la coagulation (maternelle et de l'enfant), longtemps suspectées, ne sont plus mises en cause [13]. Elles ne sont à rechercher qu'en cas d'antécédent familiaux de thrombophilie [14].

1.1.5. Présentation clinique typique du nouveau-né atteint d'un AVCian

La présentation « classique » concerne un nouveau-né hospitalisé en suite de couches pour des convulsions focales unilatérale à type de clonies. Elles touchent un membre voire un hémicorps. Le contexte de naissance est marqué par des difficultés

obstétricales sans conséquence immédiate. Il n'a aucun antécédent familial. L'examen clinique et notamment moteur est normal entre les crises [1,15–17].

1.1.6. Principes de prise en charge

Des recommandations nationales sont disponibles depuis octobre 2017. Le transfert est recommandé en urgence vers une unité de soins intensifs néonatale dès la moindre suspicion clinique de convulsions. Un bilan biologique à la recherche d'une cause traitable (infection, désordre ionique, hypoglycémie), un électroencéphalogramme (EEG) (orientation diagnostique) et une échographie transfontanellaire (ETF) (diagnostic différentiel) sont à réaliser en urgence. La confirmation diagnostic des AVCian est réalisée au mieux entre les 2^{ème} et 4^{ème} jour de vie à l'aide d'une imagerie par résonance magnétique (IRM).

Le principal objectif de la prise en charge néonatale est le contrôle des convulsions [14].

1.2. AVCian et convulsions

1.2.1. Bases physiopathologiques

La substance grise du nouveau-né à terme est très vulnérable. La naissance est une période où régressent les anastomoses méningées, couplée à une maturation fonctionnelle des neurones et des récepteurs des neurotransmetteurs. Avec une majorité de synapses excitatrices, c'est un tissu hautement consommateur d'oxygène et de glucose, et donc d'autant plus sensible à l'anoxie.

En cas d'insuffisance d'apport en oxygène, la première conséquence est l'insuffisance de production d'adénosine triphosphate (ATP). Les pompes ioniques ATP-dépendantes perdent alors leur fonction, provoquant la libération du glutamate dans le milieu extra-cellulaire. Celui-ci se fixe aux récepteurs N-méthyl D-aspartate (NMDA) et libère massivement des ions calcium et sodium vers le milieu intracellulaire, ce qui provoque une cascade métabolique et conduit à l'apoptose neuronale [18].

Dans le même temps, l'accumulation de calcium et sodium intracellulaire est responsable d'une dépolarisation membranaire neuronale. Elle fait perdre au neurone sa fonction inhibitrice locale et diminue le seuil épileptique [19]. Les convulsions surviennent lorsque l'inhibition locale est insuffisante. Elles augmentent la consommation des neurones en oxygène et en glucose et majorent l'atteinte ischémique [20].

La survenue d'évènements convulsifs est essentiellement liée à l'atteinte corticale. Cependant chez l'adulte, des AVC sous-corticaux peuvent aussi être responsables de convulsions [21].

A long terme, la cicatrice neuronale post-anoxique, ou gliose, reste hyperexcitable. Les patients atteints sont ainsi plus à risque d'épilepsie [22].

1.2.2. Clinique en néonatalogie

Les AVCian représentent la seconde cause de convulsions des nouveau-né à terme [23]. Les convulsions néonatales surviennent dans 90 % des cas dans les 3 premiers jours de vie et sont généralisées dans 50 %. Mais elles peuvent aussi se manifester avec une symptomatologie extrêmement variable : frustres avec mâchonnement, fixité du regard, révulsion oculaire, voir même uniquement électriques.

Les AVCian peuvent aussi se manifester uniquement par des manifestations végétatives telles que des apnées, une hypotonie, une somnolence, des difficultés alimentaires. Ces symptômes sont majoritairement des convulsions [8,24,25].

Le diagnostic clinique des convulsions néonatales est une vraie difficulté, même pour des équipes médicales et paramédicales expérimentées [26].

1.2.3. Aspect de l'électroencéphalogramme dans le cadre des AVCian

La réalisation d'un EEG est indiquée le plus rapidement possible dès la moindre suspicion de convulsion néonatale, si possible avant toute administration d'un traitement antiépileptique. C'est l'examen de référence [27]. L'EEG doit être poursuivi par un monitoring continu avec monitoring vidéo devant la fréquence des crises infracliniques. En cas d'indisponibilité, on peut utiliser un électroencéphalogramme d'amplitude (aEEG).

La principale caractéristique EEG des AVCian est l'asymétrie. Le tracé est le plus souvent normal du côté de l'hémisphère sain. Cette asymétrie concerne l'amplitude moyenne, le tracé de fond et l'origine des crises. L'amplitude moyenne est plus basse du côté atteint, et plus la différence est marquée, plus la zone touchée est large [17]. Cette asymétrie est probablement présente dès la constitution de l'AVCian, avant même le début des convulsions cliniques [28].

Les convulsions à point de départ focalisé peuvent diffuser au second hémisphère. L'EEG met en évidence généralement des pointes ou des ondes lentes rythmiques. Les crises ne sont pas longues (5 à 10 minutes) mais se répètent et se compliquent d'état de mal jusque dans 25% des cas [29]. Les crises peuvent être uniquement

électriques, même en l'absence de tout traitement antiépileptique [28]. Après l'administration d'un traitement antiépileptique par phénobarbital, il est possible de retrouver jusqu'à 78 % de crises électriques [17].

L'intérêt pronostic de l'EEG initial reste discuté [29–31].

La figure 3 rapporte l'EEG et l'aEEG d'un nouveau-né atteint d'un AVCian localisé au territoire de l'ACM droite.

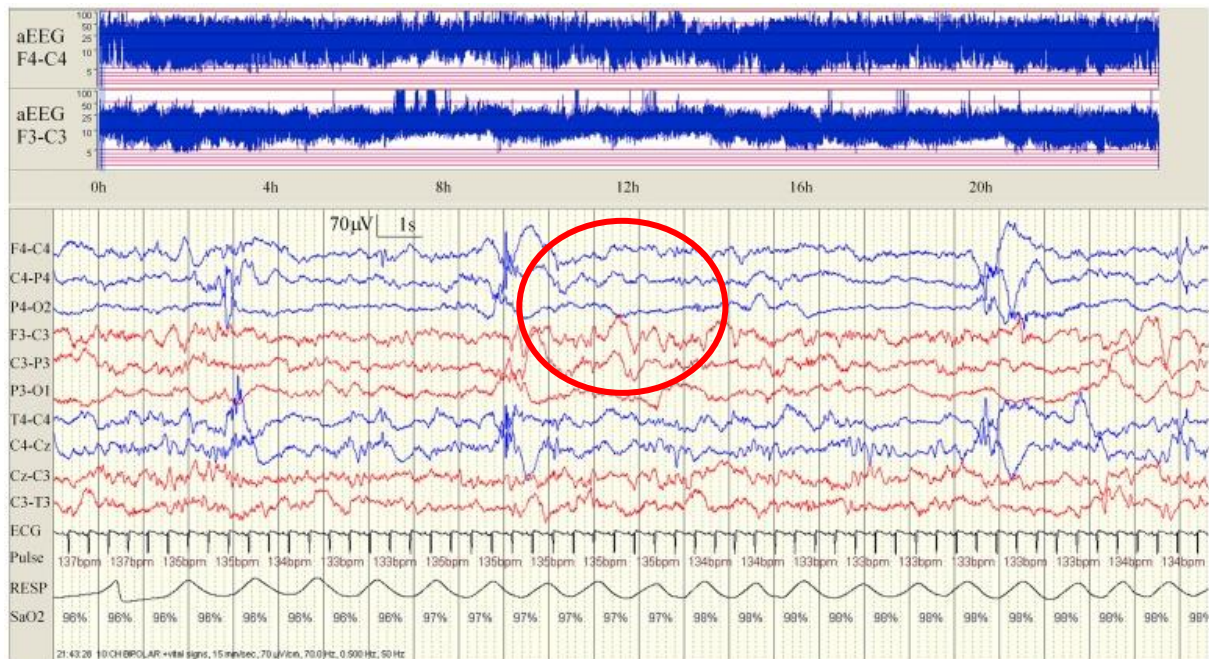


Figure 3 : EEG et aEEG d'un nouveau-né avec diagnostic d'un AVCian affectant le territoire l'artère cérébrale moyenne droite.

On note la réduction de l'amplitude moyenne à droite (cercle rouge). Le cycle veille-sommeil est présent à gauche mais absent à droite sur la bande aEEG supérieure [17].

1.2.4. Traitement antiépileptique et convulsions secondaires à un AVCian

Les études chez l'animal montrent un effet des convulsions sur le cerveau en développement. Chez le rat nouveau-né les convulsions induisent une diminution de la neurogénèse. Sur le plan neurodéveloppemental elles provoquent des difficultés d'apprentissage ainsi que des déficits cognitifs ; au niveau électroencéphalographique une altération de la balance excitatrice/inhibitrice en faveur d'une susceptibilité ultérieure accrue à l'épilepsie [32].

Chez le nouveau-né, il n'existe pas d'étude évaluant le pronostic d'un AVCian avec versus sans traitement anti-convulsif (TAC). Dans un contexte d'encéphalopathie anoxo-ischémique à terme, la présence de convulsions est associée de façon indépendante à un moins bon développement neurologique [33]. De plus, il a été

montré que les crises cliniques duraient plus longtemps et étaient associées à de plus sévères lésions IRM d'anoxo-ischémie lorsque les convulsions électriques ne sont pas prises en compte dans la démarche thérapeutique [34,35]. Une récente méta-analyse montre que la survenue de convulsions néonatales associées à une atteinte anoxique ou vasculaire affecte le pronostic neurodéveloppemental des nouveau-nés [36].

Les arguments sont plutôt en faveur d'un traitement actif des convulsions néonatales, cliniques et électriques dans le but d'améliorer le pronostic neurologique, y compris dans le cadre des AVCian.

La revue Cochrane publiée en 2004 ne permettait pas de proposer des recommandations en néonatalogie sur l'utilisation des anti-convulsifs. Il n'existe pas d'études fiables, randomisées et en double aveugle, évaluant les nouveaux TAC [37]. L'efficacité des antiépileptiques usuels (phénobarbital et phénytoïne) en néonatalogie est d'environ 50 % [38]. De par le moindre risque de complication, une meilleure accessibilité et un moindre coût, il existe un accord d'expert pour l'utilisation prioritaire du phénobarbital. En effet sa demi-vie est linéaire est son index thérapeutique est élevé, ce qui n'est pas le cas de la phénytoïne [39]. Le diazépam n'est pas recommandé en néonatalogie, sa durée d'action est trop courte [39,40].

Il n'existe pas d'étude contrôlée évaluant spécifiquement la réponse au traitement anti-convulsif dans le cadre des AVCian. La réponse aux anti-convulsifs est communément admise comme étant correcte. Cependant, il est noté que les crises quoique courtes se répètent fréquemment et qu'un état de mal convulsif est présent entre 25 % et 33 % des cas [8,29].

Une étude évaluant l'efficacité du phénobarbital en néonatalogie a montré, chez des nouveau-nés atteint d'un AVCian, une diminution de l'amplitude des convulsions enregistrées, une dissociation électro-clinique et l'absence de diminution du nombre de canaux EEG atteints [41]. Suppiej et al, avec 55 nouveau-nés, dont 56 % traités par phénobarbital, a montré que 36 % d'entre eux avaient besoin d'un second traitement antiépileptique pour le contrôle des convulsions [42].

1.3. Objectifs du travail

L'objectif de ce travail était de décrire rétrospectivement le traitement antiépileptique reçu chez les nouveau-nés hospitalisés pour AVCian en Basse Normandie entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2016.

Les objectifs secondaires étaient :

- de rechercher s'il existait des facteurs de risque de non réponse au phénobarbital, en comparant les patients traités uniquement par le phénobarbital et ceux dont le contrôle des convulsions avait nécessité l'ajout d'autres anticonvulsivants (excepté le diazépam
- de relever les caractéristiques et les facteurs de risques de survenue des AVCian,
- et de relever les séquelles des AVCian dans notre population.

2. Matériel et méthode

2.1. Définitions

A été définie comme crise convulsive néonatale la présence de décharges EEG brutales, répétées, stéréotypées durant plus de 10 secondes sur au moins 2 dérivations EEG, associées ou non à des manifestations cliniques. Les crises EEG sans manifestations cliniques étaient définies comme étant des crises électriques.

Ont été définies comme crises partielles les crises convulsives se manifestant cliniquement par des clonies d'un membre voire d'un hémicorps, sans perte de contact.

A été définie comme manifestations végétatives la survenue de bradycardies ou de désaturations artérielles en oxygène.

A été défini comme crises généralisées un épisode convulsif se manifestant par des clonies des membres et une perte de contact.

Les crises subcliniques ou subtiles étaient des crises électriques avec une manifestation clinique discrète : mouvements des lèvres, mouvements oculaires.

L'état de mal épileptique était défini comme des convulsions continues, durant plus de 30 minutes ou des crises répétées dont la durée totale excède 30 minutes sur 1 heure d'enregistrement EEG.

Les lésions IRM d'anoxo-ischémie néonatale ont été définies comme une atteinte ischémique touchant trois ou plus territoires vasculaires artériels [8].

Le seuil des hypoglycémies en période néonatale dépend de l'âge de l'enfant. Dans notre service, le seuil des hypoglycémies dépendait de l'heure de vie du dosage : 1,6 mmol/l < H4 de vie, 2,5mmol/l entre H4 et H72 puis 3,3mmol/l après H72.

Un AVCian de l'artère cérébrale moyenne était considéré comme profond s'il y avait une atteinte des noyaux gris centraux et/ou de la capsule interne, et comme superficiel s'il touchait le territoire distal.

L'EEG est dans notre service un enregistrement électro-encéphalographique au chevet réalisé sur système NATUS (Deltamed) avec 8 électrodes actives de scalp, disposées selon les normes internationales du système 10-20, gain 10 μ V/mm, filtre passe-haut 0.5Hz, filtre passe bas 70 Hz. L'enregistrement vidéo synchronisé est disponible uniquement depuis 2016.

Les calculs du volume des lésions ont été effectués les séquences de diffusion des IRM à l'aide du logiciel Aquarius Intuition, version 4.4.11. En cas d'AVCian multiples, les volumes étaient additionnés.

2.2. Population

Nous avons inclus de manière rétrospective tous les nouveau-nés hospitalisés en néonatalogie au CHU de Caen, au centre hospitalier de Flers et au centre hospitalier de Cherbourg, du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2016, avec un diagnostic de AVCian. Les dossiers ont été recherchés à l'aide du codage « accident ischémique néonatal » (P910), et par contact avec les pédiatres responsables des unités de néonatalogie des centres hospitaliers de Flers. Les données ont été extraites des comptes-rendus médicaux, des cahiers de surveillance paramédicale et des dossiers médicaux. Ont été inclus dans notre étude les comptes-rendus de consultation disponibles au 31 décembre 2017.

2.3. Critères d'inclusion

Les critères étaient les mêmes que ceux utilisés pour la cohorte d'AVCnn [8], à savoir des nouveau-nés à terme ou proches du terme (i.e. d'au moins 36 SA), âgés de 0 à 28 jours au moment du diagnostic et symptomatiques durant cette période. Les symptômes d'appels pouvaient être des convulsions, un malaise, une hypotonie, des troubles de la vigilance, des manifestations végétatives. Le diagnostic devait être porté par une imagerie cérébrale, montrant une atteinte dans au moins un territoire artériel.

2.4. Les critères de non inclusion

Ont été exclus les nouveau-nés présentant des lésions diffuses d'anoxo-ischémie, c'est-à-dire dans plus de trois territoires artériels différents [8].

Les infarctus veineux et les accidents vasculaires hémorragiques n'étaient pas inclus.

2.5. Les données recueillies

Elles visaient à détailler les antécédents thrombotiques et épileptiques familiaux, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, les prises médicamenteuses et de toxiques.

L'adaptation de l'enfant à la vie extra-utérine, les marqueurs d'anoxie périnatale, la nécessité de manœuvres de réanimation en salle de naissance et les mensurations des nouveau-nés ont aussi été recherchées.

Pour les AVCian, nous avons recherché la symptomatologie ayant fait suspecter l'infarctus (convulsions, apnées, manifestations autonomes, troubles de la vigilance, difficultés alimentaires) et l'examen clinique du nouveau-né à cette occasion, ainsi que le bilan biologique et paraclinique initial. Les caractéristiques des AVCian ont été collectées : les résultats de l'imagerie (localisation, multiplicité, atteinte des territoires vasculaires, atteinte des noyaux gris centraux, composante hémorragique). La durée d'hospitalisation totale a été relevée, ainsi que la durée d'hospitalisation en réanimation et soins intensifs.

Concernant les convulsions, ont été relevés l'âge de révélation, la clinique, les résultats de l'EEG initial, le monitoring par aEEG ou non, le traitement entrepris avec les molécules utilisées, leurs posologies et dosages.

Pour le suivi, nous avons évalué l'examen clinique à la sortie d'hospitalisation et la prescription d'un traitement antiépileptique de fond ; nous avons aussi relevé le dernier examen clinique disponible ainsi que la durée totale de suivi.

2.6. Critères de jugements

2.6.1. Principal

Le principal critère de jugement portait sur l'administration des traitements anti-convulsifs usuels, phénobarbital et phénytoïne. Dans le groupe 1, les nouveau-nés n'avaient reçu que le phénobarbital. Dans le groupe 2, ils avaient reçu phénobarbital et phénytoïne.

2.6.2. Secondaires

Recherche d'une différence statistiquement significative entre les deux sous-groupes de notre cohorte, sur les facteurs de risques de survenue et les caractéristiques des AVCian et les modalités d'administration du traitement anti-convulsif.

2.7. Statistiques

La recherche d'une significativité statistique était réalisée à l'aide du test de Wilcoxon-Mann Whitney pour les variables quantitatives et des tests du Chi2 ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Le petit p était considéré significatif si inférieur à 0,05. L'analyse était réalisée sans tenir compte des données manquantes.

3. Résultats

3.1. Diagramme de flux

Les 35 nouveau-nés inclus dans notre étude étaient nés dans les différents hôpitaux de Basse Normandie. Quinze étaient nés à Caen, 14 au CHU et 1 à la polyclinique du Parc, 9 à Cherbourg, 2 à Flers, 2 à Avranches, 2 à Argentan, 2 à Lisieux, 1 à Bayeux et 1 à la maternité de Coutances.

Le diagramme de flux est illustré par la figure 4.

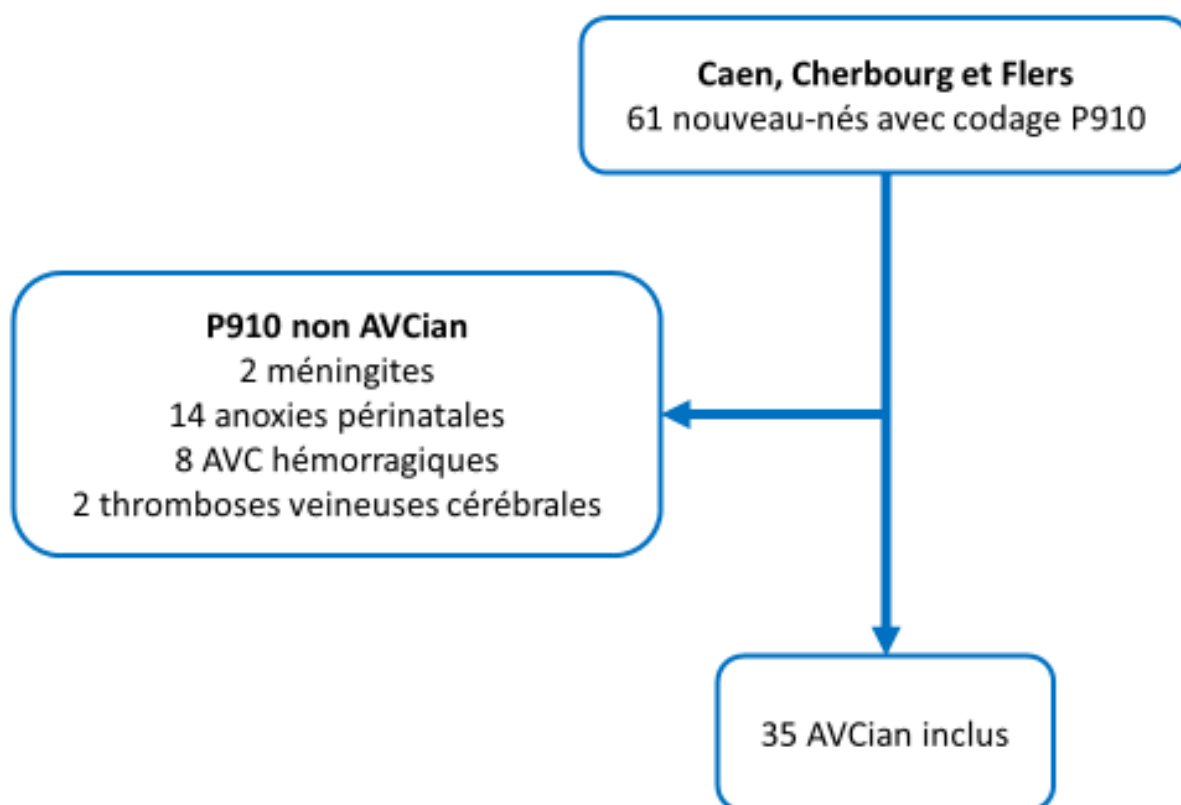


Figure 4 : Diagramme de flux.

Un seul nouveau-né n'a pas été hospitalisé dans une maternité de niveau III. Il est resté hospitalisé à Flers et le diagnostic d'AVCian a été porté secondairement à la sortie de maternité, par une IRM, suite à un unique épisode convulsif.

3.2. Description de la population et principaux facteurs de facteurs de risque d'AVCian

3.2.1. Généralités

Le sex ratio était de 1,05 avec 18 garçons et 17 filles. La durée d'hospitalisation totale médiane était de 8 jours (3-21). La durée d'hospitalisation en Réanimation/Unité de soins intensifs était de 5 jours (0-12).

3.2.2. Antécédents familiaux

Dans notre population, un seul un épisode thrombotique familial (infarctus du myocarde survenu avant 50 ans chez le père) a été rapporté. Aucun antécédent d'épilepsie, de pathologie auto-immune ou de mort foetale n'a été identifié.

Les bilans de thrombophilie mené chez 11 nouveau-nés et 9 mères étaient négatifs. Un seul nouveau-né était hétérozygote pour la mutation du Facteur V de Leiden.

3.2.3. Grossesse et accouchement

L'âge maternel médian était de 30 ans (19-39). Les mères avaient une gestité médiane de 2 (1-6) et une parité médiane de 0 (0-4). Les principales caractéristiques des grossesses et accouchements sont décrits dans le tableau 1.

Population	Terme (SA)	40,4 (37-42)
	Poids (g)	3400 (2380-4720)
	Percentile Audipog	60 (0.2-99)
	Périmètre crânien (cm)	35 (32-38,5)
	Percentile Audipog	65 (2-99)
	Taille (cm)	50,25 (45-56)
	Percentile Audipog	68 (0,3-100)
Grossesse	Gémellaire	2
	Hypertension artérielle	1
	Diabète gestationnel	3
	Infection pendant la grossesse	1
	Prééclampsie	0
	Oligo amnios	3
	Tabagisme actif	8
	Prise de toxiques	1
Accouchement et adaptation à la vie extra-utérine	Déclenchement	9
	Mode de délivrance	Voie basse simple N = 18 Voie basse instrumentée N = 8 Césarienne en urgence N = 9
	Anomalie du rythme cardiaque fœtal	16
	Liquide amniotique	Méconial N = 4 Teinté N = 6
	Circulaire du cordon	8
	Contexte infectieux	Rupture prolongée des membranes N = 10 Prélèvements vaginaux positifs à Streptocoque B N = 6 Fièvre pendant le travail N = 4
	pH médian au cordon	7,21 (7,02-7,43)
	Lactatémie médiane au cordon	5,65 (3,3-11)
	Bases déficit au cordon médian	-7 (-1,8/-13,6)
	Score d'APGAR médian à 1 min	10 (1-10)
	Score d'APGAR médian à 3 min	10 (4-10)
	Score d'APGAR médian à 5 min	10 (7-10)
	Score d'APGAR médian à 10 min	10 (9-10)
	Manœuvres de réanimation nécessaires en salle de naissance	11
	Placentas analysés	4

Tableau 1: Facteurs de risque d'AVCian.

Notre population d'AVCian comporte des nouveau-nés à terme, 11 post-terme et 4 nouveau-nés hypotrophes. Les deux grossesses initialement gémellaires n'ont mené qu'un seul fœtus à terme. Nous n'avons retrouvé que deux prises médicamenteuses pendant la grossesse, anti-dépresseur et anti-asthmatique. Les toxiques consommés n'étaient pas précisés dans les compte-rendus. On retrouvait des difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine dans 11 cas, sans indication à un traitement par hypothermie. Les manœuvres de réanimation en salle de naissance comportaient la ventilation au masque (N= 8) et l'intubation (N = 3). Les quatre placentas analysés étaient simplement pesés (poids 120 à 860g).

3.3. Circonstances d'hospitalisation et signe d'appel évoquant le diagnostic d'AVCian

Les principaux motifs d'hospitalisation rapportés étaient des convulsions (N=28), une suspicion d'encéphalopathie anoxo-ischémique (N= 2), une détresse respiratoire (N=1), une suspicion d'infection materno-fœtale (N=2), une cardiopathie (N=1), une irritabilité (N=1).

Les convulsions étaient de plusieurs types : des apnées (N=5), des clonies (N=20) et des crises généralisées (N=3).

3.4. Bilan biologique initial

Sur les 31 numérations formules sanguines, on a retrouvé deux thrombopénies transitoires et une anémie à 6,5 g/dL d'hémoglobine dont la cause n'a pas été identifiée.

Sur les 24 ionogrammes sanguins réalisés un seul a montré une hypocalcémie (calcémie ionisée à 0,89 mmol/L). Un seul nouveau-né s'est présenté avec une hypoglycémie lors de l'épisode convulsif initial (glycémie capillaire = 2 mmol/L), celle-ci n'a pas récidivé. La médiane des lactates dosés lors du diagnostic de convulsions était de 2,9 (1,4-18,9) mmol/L.

La protéine C réactive (CRP) médiane était à 3,5 (0-117) mg/L, avec 4 prélèvements supérieures à 20 mg/L. Aucun germe n'a été retrouvé sur les différents prélèvements bactériologiques. Douze liquides céphalo-rachidiens ont été analysés, et étaient normaux.

3.5. Sur le plan cardiologique

Une seule des neuf échocardiographies transthoraciques était pathologique et a permis de diagnostiquer une cardiopathie hypokinétique, d'évolution rapidement favorable. Ce nouveau-né était né par voie basse, sans contexte d'anoxie sévère (pH 7,22 et BD -5). Ce tableau pouvait faire évoquer un syndrome de Rowe.

3.6. Imagerie cérébrale

Le diagnostic a été porté grâce à une IRM avant l'âge de 12 jours pour 32 cas sur 35. Pour les 3 derniers, l'IRM a été réalisée à 1 mois de vie chez l'un, et chez les 2 autres à trois mois de vie, et le diagnostic porté plus précocement sur un scanner. Les angiographies IRM anormales montraient une disparité du calibre des artères

sylviennes (N=3) et une artère communicante antérieure non vue (N=1). Les saignements décrits étaient de faible abondance et non responsables d'HTIC.

Les principaux résultats de l'imagerie cérébrale sont rapportés dans le tableau 2.

ETF			
Réalisées	30		
Anormales	13		
Réalisation (jour de vie médian)	2,5 (0-8)		
IRM			
Réalisées	35		
Réalisation (jour de vie médian)	5 (1-21)		
Atteinte du faisceau cortico-spinal objectivée	4		
Angiographie IRM anormale	4		
Territoires de l'artère cérébrale moyenne	Superficiels et profonds N = 11	Profonds N = 6	Superficiels N = 13
Territoire de l'artère cérébrale antérieure	3		
Territoire de l'artère cérébrale postérieure	9		
AVCian multiple	8		
Latéralité	Gauche N = 24	Droit N = 8	Bilatéral N = 3
Atteinte cortico-sous corticale	24		
Atteinte uniquement sous-corticale	9		
Participation hémorragique	13		
Volume total médian des lésions (cm ³)	10,4 (0,35-43,93)		

Tableau 2: Imageries cérébrales

La somme des territoires artériels atteints est supérieure à 35 car 8 nouveau-nés ont présenté une atteinte de plusieurs territoires. Un avec atteinte de l'ACM et de l'ACA, 6 avec une atteinte de l'ACM et de l'ACP et un avec une atteinte bilatérale du territoire de l'ACM. Les participations hémorragiques comprenaient 3 remaniements, 7 hématomes sous-duraux, 2 hémorragies intraventriculaires et 1 sous-arachnoïdienne. Les hématomes sous-duraux étaient de localisation occipitale et n'avaient pas de retentissement.

3.7. Clinique des convulsions néonatales

Les manifestations cliniques initiales des crises étaient des apnées (N=6), des crises subtiles (N=2), des clonies héli corporelles (N=21) et des crises généralisées (N=5). Soit un total N=34 ; le nouveau-né n°35 présentait alors qu'il était intubé, des épisodes d'hypertonie, a posteriori considérés comme des convulsions.

Par la suite, les crises convulsives cliniques étaient des clonies et/ou des crises généralisées, avec hypertonie, cyanose et perte de contact.

Seul deux nouveau-nés ont présenté un état de mal épileptique d'après les comptes-rendus médicaux. Il n'a pas été possible par la seule analyse des dossiers de vérifier si les critères de la définition internationale étaient respectés.

3.8. Résultat EEG

Trente-trois nouveau-nés ont bénéficié au moins d'un EEG. Parmi ceux-ci, 18 ont été réalisés alors que les nouveau-nés avaient déjà reçu un traitement anti-convulsif. Les EEG ont objectivé des crises convulsives chez 21 nouveau-nés. Une dissociation électro-clinique était mise en évidence chez 12 nouveau-nés, dont 11 sur les EEG réalisés sous TAC (phénobarbital, diazépam, phénytoïne). Au total, 5 asymétries ont été décrites, et 4 tracés de fond étaient considérés comme anormaux.

Neuf nouveau-nés ont bénéficié d'une surveillance continue par aEEG. Ils étaient tous hospitalisés au CHU de Caen. Cinq d'entre eux ont reçu un traitement par phénytoïne devant la persistance de crises convulsives sur l'aEEG. Il n'était pas précisé si ces crises étaient électro-cliniques ou uniquement électriques.

Les tracés de fond se sont tous normalisés sur les EEG de contrôle, et les asymétries ont disparu.

3.9. Traitement anti-convulsif et AVCian

3.9.1. Traitement anticonvulsif

Deux nouveau-nés n'ont pas reçu de TAC. Un nouveau-né n'a présenté qu'un épisode de convulsion, court, bien toléré et sans récurrence et n'a donc pas reçu de traitement. Le second (n°35) était intubé et sédaté pour une détresse respiratoire dans un contexte de suspicion d'infection materno-foetale. De nombreux épisodes d'hypertonie, alors qu'il était intubé et sédaté, n'ont pas été explorés par EEG. Le diagnostic d'AVCian a été porté fortuitement sur une IRM réalisée à la recherche d'abcès intracrânien. Après extubation à J4 de vie, ces épisodes d'hypertonie n'ont pas récidivé. On a suspecté à posteriori ces épisodes d'hypertonie d'être des convulsions néonatales.

Les différents anti-convulsifs utilisés dans notre cohorte étaient le phénobarbital, la phénytoïne, le diazépam, la carbamazépine et le clonazépam.

La figure 6 rapporte la distribution des TAC dans notre cohorte.

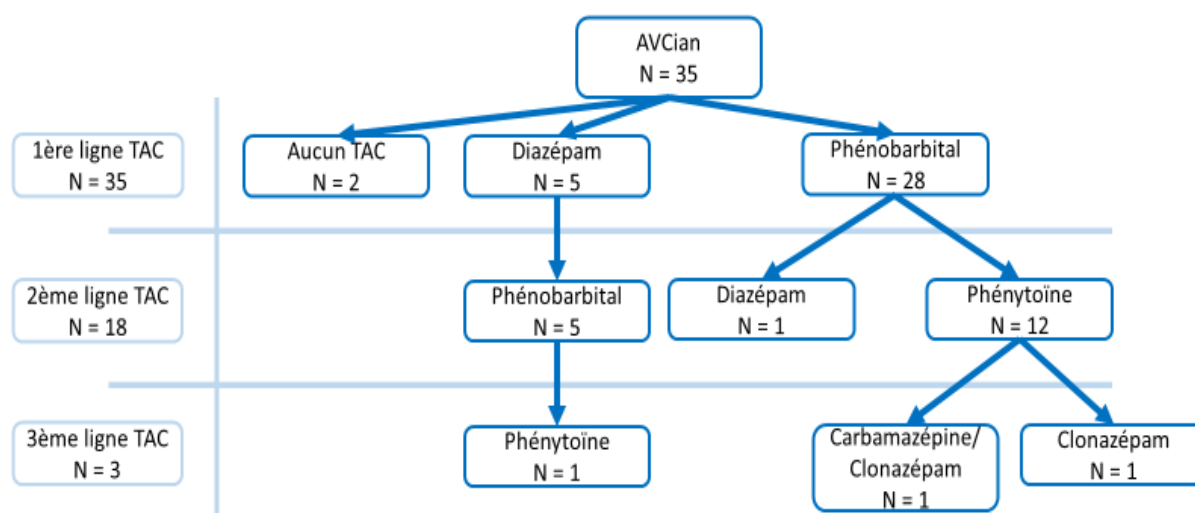


Figure 5 : Traitement anti-convulsif reçu, classé par la molécule utilisée et le rang d'administration.

La médiane d'introduction du TAC en jours était de 1 (0-4) et en heure de 28 (1-90). La médiane des doses initiales reçues de phénobarbital était de 20 mg/kg (15-20). La médiane des doses totales reçues de phénobarbital était de 20 mg/kg (15-50). Le dosage médian du phénobarbital, réalisé entre 24 et 48 heures après l'injection, était de 24 (20,8-39,4) mg/mL. Quatorze nouveau-nés ont reçu en relais du phénobarbital administré par voie orale, à la dose de 3 mg/kg/jour. Le jour d'introduction médian du traitement de 2^{nde} ligne était 1 (1-4), en heures 33 (25-101). Le délai médian entre l'administration de la 1^{ère} et 2^{nde} ligne était de 8,5 (1-36) heures. Trois nouveau-nés ont dû recevoir une troisième ligne de traitement antiépileptique. L'un de la carbamazépine, le second du clonazépam, le troisième de la phénytoïne. La carbamazépine a été utilisée 46 heures après la première injection de phénytoïne et a été relayée par du clonazépam après 24 heures d'utilisation, malgré son efficacité. Le clonazépam a été utilisé à J1 de vie, devant la persistance des convulsions cliniques sous phénobarbital et phénytoïne. Dans le troisième cas, la phénytoïne a été administrée 9 heures après le phénobarbital. Nous n'avons retrouvé qu'un seul nouveau-né qui a bénéficié du traitement vitaminique des convulsions néonatales. Celui-ci était sans effet. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté secondairement à l'utilisation des différents antiépileptiques.

3.9.2. Traitement anti-épileptique au long court

Huit nouveau-nés n'en ont pas reçu.

Quatorze nouveau-nés ont reçu du phénobarbital par voie orale à la dose de 3 mg/kg/jour en relais des traitements anti-épileptiques intraveineux. La durée médiane de traitement par le phénobarbital oral était de 21 (1-150) jours. Un relais par valproate de sodium ou lévétiracétam a été fait pour 9 d'entre eux.

Le jour de vie d'introduction médian du lévétiracétam et du valproate de sodium était de 4 (2-90). Le valproate de sodium a été utilisé jusqu'en 2012, Par la suite, le lévétiracétam lui a été préféré. Huit enfants ont reçu du valproate de sodium à la dose médiane de 30 (25-30) mg/kg/jour, 18 du lévétiracétam avec une dose médiane 55 (30-60) mg/kg/jour.

La durée médiane de traitement par valproate de sodium et lévétiracétam était de 8,5 mois (7-27). Les traitements de fond ont été progressivement arrêtés sur 1 mois après un EEG sans anomalie. En cas de doute ou de persistance d'anomalie le traitement prophylactique était poursuivi.

3.10. Examen clinique de sortie d'hospitalisation

Cinq nouveau-nés présentaient une hypotonie axiale légère lors de l'examen de sortie.

3.11. Suivi des nouveau-nés

Le suivi médian était de 24 (0-120) mois dans notre cohorte. Celui-ci est résumé dans le tableau 3.

<u>Patient</u>	<u>Territoire vasculaire touché par l'AVCian</u>	<u>Latéralité</u>	<u>Suivi disponible (mois)</u>	<u>TAC lors de la dernière consultation</u>	<u>Séquelles probables</u>
1	ACA	D	16	0	/
3	ACA	G	17	0	/
4	ACP	D	16	0	/
6	ACP	G	24	0	Strabisme/Sous-utilisation de l'œil gauche
7	ACP	D	24	0	/
16*	ACP	G	72	Clobazam/valproate	Syndrome POCS - orthophonie
10	ACM S	G	30	0	/
12	ACM S	G	36	0	/
14	ACM S	G	39	0	/
18	ACM S	G	42	0	/
22	ACM S	D	60	0	Orthophonie
23	ACM S	G	18	0	/
28	ACM S	G	ND	ND	ND
30	ACM S	G	24	0	Langage pauvre
21	ACM P	G	60	0	Orthophonie Légère sous-utilisation de la main droite
24	ACM P	G	12	0	/
25	ACM P	G	9	0	/
29	ACM P	G	0	ND	ND
32	ACM P	G	60	0	/
2*	ACM S+P	G	12	0	/
5	ACM S+P	D	30	0	Terreurs nocturnes
13	ACM S+P	G	24	Lévétiracétam	/
17	ACM S+P	G	18	0	Hémi-parésie droite
26	ACM S+P	G	120	0	Hémi-parésie droite discrète
27*	ACM S+P	G	84	0	Héminégligence spatiale droite, hémi-parésie droite
33	ACM S+P	G	10	0	/
34	ACM S+P	D	36	0	/
20	ACM S+P	G	12	0	/
35	ACM S+P	G	48	0	Hémi-parésie droite, orthoptie, orthophonie
8	ACM S et ACA	G	6	0	/
9	ACM S+P et ACP	D	24	Lévétiracétam	Crises convulsives hyperthermiques
15	ACM S+P et ACP	D	36	0	/
11	ACM S+P G et ACP D	Bilatéral	12	0	/
19	ACM S D et G, ACP G	Bilatéral	74	0	Difficultés comportementales et émotionnelles
31*	ACM S D, ACM P G, ACP	Bilatéral	84	0	Hémi-parésie droite, héminégligence motrice droite

Tableau 3 : Résumé du suivi disponible des patients.

En bleu les patients du groupe 2, qui ont reçus phénobarbital et phénytoïne, en blanc les patients du groupe 1. S = atteinte du territoire superficiel. P = atteinte du territoire profond. ND = non disponible. Le numéro 35 n'était pas inclus dans les groupes. L'étoile accolée au numéro du patient indique l'atteinte du faisceau cortico-spinal (FCS). Pour le patient 16, la rééducation orthophonique était proposée suite à des troubles de l'audition liés à une otite séreuse, pour les autres cette information n'était pas disponible.

3.11.1. Sur le plan convulsif et épileptique

Dix-sept EEG ont été réalisés à 6 mois de vie, et seuls 2 étaient anormaux. L'un retrouvait un foyer frontal droit, sans crises objectivées. L'autre montrait la persistance d'une asymétrie droite/gauche.

A ce jour, seuls trois enfants ont convulsé après la sortie de néonatalogie et ont dû reprendre un traitement anti-épileptique de fond.

L'un (N° 9) a présenté une crise convulsive hyperthermique vers 2 ans de vie. Devant l'antécédent de AVCian et le risque de probable de récurrence, il a été traité par lévétiracétam.

Le second (N°13) a présenté des crises convulsives partielles vers 18 mois de vie, probablement en lien avec son antécédent de AVCian. Celles-ci n'ont pas récidivé sous lévétiracétam, et ses EEG ne retrouvaient pas d'anomalie.

Le troisième (N°16) présente une épilepsie syndromique avec diagnostic d'un syndrome POCS (pointes-ondes continues du sommeil) dans les suites de son AVCian. Les crises convulsives généralisées avaient repris vers 20 mois de vie. Celles-ci n'ont plus récidivé sous bi-thérapie par valproate de sodium et clobazam et ses EEG se sont normalisés.

3.12. Analyse en sous-groupe : différences existantes entre les groupes 1 et 2

3.12.1. Généralités et facteurs de risques de survenue d'AVCian

Le groupe 1 comprend 21 patients, le groupe 2 13. Le patient numéro 35 n'a pas été inclus dans les groupes, devant la suspicion de convulsions à postériori et l'absence de traitement anti-convulsif reçu alors qu'il aurait été indiqué.

Le tableau 4 reprend les différents facteurs de risques d'AVCian dans les deux sous-groupes.

		Groupe 1	Groupe 2	p
Généralité	sex ratio (M/F)	12/9	6/7	0,53
	Terme médian (SA)	40	41	0,48
	Poids médian (g)	3460	3305	0,36
	Percentile Audipog	66	48	0,18
	Périmètre crânien médian (cm)	35,5	34,5	0,17
	Percentile Audipog	77,5	41	0,058
	Taille médiane (cm)	50,5	50	0,7
	Percentile Audipog	71	43	0,42
Grossesse	Gémellaire	2	0	0,51
	Hypertension artérielle	0	0	/
	Diabète gestationnel	3	0	0,27
	Infection pendant la grossesse	1	0	1
	Prééclampsie	0	0	/
	Oligo amnios	1	2	0,54
	Tabagisme actif	6	2	0,44
	Prise de toxiques	1	0	1
Accouchement et adaptation à la vie extra-utérine	Déclenchement	5	4	0,7
	Mode de délivrance (VBS/VBI/César U)	11/4/6	6/5/2	0,43
	Anomalie du rythme cardiaque fœtal	9	7	0,72
	Liquide amniotique (teinté/méconial)	4/1	2/3	0,4
	Circulaire du cordon	4	4	0,68
	Contexte infectieux (RPM >12h et/ou fièvre maternelle)	7	4	1
	pH médian au cordon	7,22	7,21	0,87
	Score d'APGAR médian à 1 min	10 (1-10)	10 (1-10)	0,86
	Score d'APGAR médian à 3 min	10 (4-10)	10 (4-10)	0,89
	Score d'APGAR médian à 5 min	10 (7-10)	10 (8-10)	0,31
	Score d'APGAR médian à 10 min	10 (9-10)	10 (10-10)	0,47
	Manœuvres de réanimation en salle de naissance	6	4	0,9

Tableau 4 : Facteurs de risque de survenue d'AVCian.

Les manœuvres de réanimation dans le groupe 1 comportaient 5 ventilations au masque et une intubation pour broncho-aspiration contre trois ventilations au masque et une intubation pour broncho-aspiration dans le groupe 2. La lactatémie et les dosages du base déficit (BD) au cordon ne pouvaient pas être analysées du fait de données manquantes trop importantes. Les nouveau-nés étaient tous hospitalisés en maternité, excepté 1 dans chaque groupe.

3.12.2. Circonstances d'hospitalisation et bilan paraclinique initial

Les circonstances d'hospitalisation sont différentes pour les deux groupes. Le groupe 1 était hospitalisé à J1 de vie (0-4) contre J0 (0-2) pour le groupe 2, soit un p = 0.002.

Cette différence était aussi significative si on comparait l'heure de vie médiane d'hospitalisation, avec respectivement 36 (0-84) contre 15 (3-24), $p = 0,003$.

Les circonstances cliniques d'hospitalisation n'étaient pas différentes. On retrouvait dans le groupe 1 17/21 épisodes convulsifs initiaux, contre 10/13 pour le groupe 2, soit $p = 1$. Les autres motifs d'hospitalisation étaient dans le groupe 1, une cardiopathie, 2 suspicion d'encéphalopathie anoxo-ischémique et une suspicion d'infection materno-fœtale. Et dans le groupe 2 une anémie de cause non précisée, une suspicion d'infection materno-fœtale et une irritabilité.

Sur le plan biologique, on ne retrouvait qu'une hypoglycémie dans le groupe 1 et aucune dans le groupe 2, soit un $p = 1$. La lactatémie médiane était à 2,6 (1,9-4,2) mmol/L contre 2,9 (1,8-18,9) mmol/L, $p = 0,78$. Les CRP médianes étaient à 4 (0-30) mg/L dans le groupe 1, contre 2 (0-15) mg/L dans le groupe 2, $p = 0,12$.

3.12.1. Clinique des convulsions et caractéristiques EEG

Les manifestations cliniques initiales des convulsions n'étaient pas différentes pour les deux groupes. Il n'était pas possible de définir avec certitude l'heure de vie du premier épisode convulsif. Dans quelques cas, les parents décrivaient des épisodes de clonies, spontanément résolutif et qui n'avaient pas été pris en compte.

Les principales caractéristiques des EEG initiaux étaient comparables. L'utilisation de l'aEEG était similaire dans les 2 groupes.

L'ensemble de ces résultats est rapporté dans le tableau 5.

	Groupe 1, N = 21	Groupe 2, N = 13	p
Crises convulsives			
Apnées	2	4	0,39
Crise subtile	1	1	
Clonies héli-corporelles	14	7	
Crise généralisée	4	1	
EEG			
Réalisé après TAC	10	8	0,50
Crise objectivée	11	10	0,28
Tracé de fond normal/anormal	17/4	11/2	1
Asymétrie	4	1	0,63
Dissociation électro clinique objectivée	5	7	0,14
aEEG			
Réalisé	3	6	0,057

Tableau 5 : Clinique des convulsions et résultats EEG.

3.12.2. Traitement anti-convulsif de 1^{ère} ligne

Il n'existait pas de protocole de prise en charge des convulsions dans le service.

Le 1^{er} traitement antiépileptique, phénobarbital ou diazépam, était administré significativement plus tard dans le groupe 1 que dans le groupe 2 : J1 (0-4) vs J1 (0-3), $p = 0,02$, H40,5 (1-90) vs H23 (10-77), $p = 0,004$.

Les différences restaient significatives quand on s'intéressait uniquement au phénobarbital, sans prendre en compte l'administration de diazépam. Le tableau 6 reprend les différences dans l'administration du traitement par phénobarbital entre les deux groupes.

Phénobarbital	Groupe 1	Groupe 2	p
Introduction médiane (jours)	1 (0-4)	1 (0-3)	0,04
Introduction médiane (heure)	40,5 (1-90)	24 (11-77)	0,007
Médiane 1 ^{ère} dose (mg/kg)	20 (15-20)	20 (20-20)	0,08
Médiane dose totale IV (mg/kg)	20 (15-30)	30 (20-50)	0,0007
1 ^{er} dosage réalisé	21,1 (15,1-30,6)	30 (16,2-45)	0,046

Tableau 6 : Administration du phénobarbital.

Les dosages étaient réalisés entre H24 et H72 de la première injection de phénobarbital.

3.12.3. Traitement au long cours

Les traitements reçus avaient tendance à différer : le groupe 2 recevait plus de lévétiracétam que de valproate de sodium (10/2 vs 8/6), et un seul n'en recevait aucun contre 7 dans le groupe 1, $p = 0,09$.

La date d'introduction médiane du traitement au long cours était similaire dans les deux groupes : 4 (2-7) vs 3 (2-14), $p = 0,28$. La durée médiane de traitement était aussi courte dans les deux groupes, 7 (7-17) mois pour le groupe 1 vs 10 (7-27) mois pour le groupe 2, $p = 0,93$.

3.12.4. Imagerie

Les principaux résultats des imageries réalisées dans notre cohorte sont résumés dans le tableau 7. Nous ne retrouvons pas de différence significative. On peut noter l'absence d'atteinte isolée du territoire sylvien profond dans le groupe 2.

	Groupe 1	Groupe 2	p
ETF			
Réalisées	17	12	0,63
Anormales	7	6	0,49
Réalisation (jour de vie médian)	3 (0-4)	1 (0-3)	0,03
IRM			
Réalisation (jour de vie médian)	5 (1-12)	5 (0-10)	0,85
Atteinte du faisceau cortico-spinal	1	3	0,27
Angiographie IRM anormale	1	2	0,54
Territoires de l'artère cérébrale moyenne (S/P/S+P/non)	8/6/5/4	4/0/7/2	0,059
Territoire de l'artère cérébrale antérieure	1	2	0,54
Territoire de l'artère cérébrale postérieure	4	2	1
Atteinte de plusieurs territoires artériels	6	2	0,44
Latéralité G/D/bilatéral	13/5/3	10/3/0	0,47
Atteinte corticale et sous corticale/ atteinte sous corticale isolée	14/7	11/2	0,43
Participation hémorragique (remaniement/hématome sous dural/ hémorragie intra-ventriculaire/ hémorragie sous arachnoïdienne)	3/3/1/0	0/4/1/1	0,47
Volume médian (cm ³)	9,23 (0,43-32,05)	10,6 (0,35-43,93)	0,29

Tableau 7 : Imageries.

La seule différence significative concerne le jour de vie de réalisation des ETF. Les ETF sont réalisées rapidement au lit du malade, dans les heures qui suivent l'admission.

4. Discussion

4.1. Résultats principaux

4.1.1. Facteurs de risques

Les facteurs de risques reconnus de survenue d'AVCian dans notre cohorte étaient bien retrouvés. Le sex ratio était de 1,06. Les mères étaient majoritairement primipares (54%) et primigestes (43%). Un tabagisme maternel était présent dans 23 % des cas. La naissance était réalisée par césarienne en urgence dans 26 % des cas. Les nourrissons ont présenté une hypoxie per partum, avec 31% de manœuvres de réanimation en salle de naissance, dont 9% d'intubation pour broncho-aspiration. On a retrouvé 31 % de pH inférieurs à 7,20. Cependant la récupération était toujours correcte avec un APGAR à 10 min exclusivement entre 9 et 10. Quatorze pour cent d'entre eux ont été traités pour une suspicion d'infection materno-foetale, mais aucune n'a été prouvée. Aucune méningite non plus n'a été diagnostiquée dans notre cohorte.

4.1.2. Caractéristiques des AVCian

Les AVCian affectaient majoritairement l'ACM dans 83 % des cas. Ils étaient unilatéraux et gauches pour 69 %.

Le volume des lésions était très variable, allant de 0,35 à 43,9 cm³.

La cause de l'hospitalisation était des convulsions néonatales pour 80 % d'entre eux.

4.1.3. Convulsions

La présence de convulsions néonatales au cours de l'hospitalisation était systématique dans notre cohorte de nouveau-nés. La preuve EEG était disponible pour 60 % d'entre eux.

4.1.3.1. Clinique et EEG

Les convulsions étaient focales dans 60 % des cas, subtiles pour 6 % et révélées par une manifestation végétative dans 17 %. Une dissociation électro-clinique était objectivée pour 31 % des nouveau-nés après l'administration d'un traitement anti-épileptique. Par la suite, les nouveau-nés ont présenté majoritairement des convulsions cloniques et/ou toniques et/ou électriques.

La confirmation EEG des crises convulsives était disponible uniquement pour 60 % des cas. Les autres ont présenté des épisodes typiques, à savoir des clonies hémicorporelles, qui répondaient au traitement anti-épileptique administré. Il a été conclu que les épisodes cliniques étaient bien des convulsions.

Seuls 6 % des nourrissons auraient présenté un état de mal convulsif dans notre cohorte.

4.1.3.2. Thérapeutique

Le TAC administré, bien que réalisé sans protocole de soins écrit, est conforme aux recommandations internationales d'experts pour 85 % des nouveau-nés [39]. Les convulsions étaient contrôlées chez 60 % des nouveau-nés avec le phénobarbital, 31 % avec l'association de la phénytoïne et 6% à l'aide du clonazépam et de la carbamazépine. Deux d'entre-eux n'en ont pas reçu, l'un devant un épisode convulsif unique, le second car les convulsions ont été évoquées à postériori.

Un seul enfant a reçu de la vitamine B6 dans l'hypothèse d'une épilepsie pyridoxino-dépendante, sans effet sur les convulsions. La vitaminothérapie est recommandée

devant des convulsions néonatales réfractaires au traitement anti-épileptique usuel [43].

L'efficacité objective du phénobarbital n'était pas évaluable dans notre cohorte du fait de l'absence de monitoring EEG continu pour l'ensemble des enfants de la cohorte. Soixante-quatorze pour cent des nouveau-nés ont reçu un traitement au long cours. Ont été utilisés le valproate de sodium (30 %), puis le lévétiracétam à partir de 2012 (70 %). Tous les traitements au long cours ont été arrêtés avec la normalisation des EEG et en l'absence de récurrence convulsive clinique. La médiane de durée des traitements était courte, de 8,5 mois. Il est à noter qu'un seul des enfants de Cherbourg a reçu un traitement au long cours alors qu'à Caen seul un enfant n'en pas reçu.

4.1.3.3. Suivi

La durée médiane de suivi était de 24 mois (0-120 mois). Il existe cependant de nombreux enfants perdus de vue, car tous n'ont pas été inclus dans le réseau. En effet, le réseau régional de suivi des nouveau-nés vulnérables n'existe que depuis 2010.

4.1.4. Différence entre les 2 groupes

Les deux groupes étaient comparables en termes de sex ratio et sur le plan des caractéristiques morphologiques. Il n'y avait pas de différence significative concernant les facteurs de risque d'AVC. Il est à noter que le contexte anoxique est plus important dans le groupe 2, avec un liquide méconial plus souvent méconial et un pH au cordon qui a tendance à être plus bas.

L'hospitalisation était significativement plus précoce dans le groupe 2, H15 vs H36. Sachant que, dans les deux groupes, le motif principal d'hospitalisation était les convulsions, on peut en conclure que les convulsions apparaissaient plus précocement dans le groupe 2. Le traitement anticonvulsif par phénobarbital était ainsi administré plus précocement, et avec une dose totale administrée significativement plus importante. La barbitémie initiale avait donc tendance à être plus élevée dans le groupe 2.

Sur le plan de l'imagerie, on ne retrouvait pas de différence significative. Il faut noter l'absence d'AVC sylvien uniquement profond dans le groupe 2, avec $p = 0,056$.

Les volumes totaux médians des AVC n'étaient pas différents.

Les résultats des EEG initiaux étaient similaires, sans plus de perturbation du tracé de fond dans l'un ou l'autre groupe. Cependant le groupe 2 a probablement bénéficié de plus d'aEEG que le groupe 1, avec un p proche de la significativité à 0,056.

4.2. Validité interne de l'étude

4.2.1. Forces

4.2.1.1. Cohorte exhaustive

L'intérêt de ce travail était de présenter l'ensemble des cas de AVCian analysables hospitalisés au CHU de Caen et au CH de Cherbourg, les deux centres de niveau III de la région, depuis 2005. Nous avons inclus un cas de l'hôpital de Flers. Nous pouvons ainsi étudier les facteurs de risques connus dans notre population.

De plus, nous avons inclus uniquement les cas d'AVCian dont l'imagerie diagnostique était typique.

4.2.1.1. Taille de l'échantillon

Nous présentons le traitement anticonvulsif reçu par 35 nouveau-nés avec un diagnostic de AVCian. Les études évaluant l'efficacité du traitement antiépileptique chez le nouveau-né à terme sont rares, de faibles effectifs et souvent mêlent toutes les causes de convulsions. Cependant les AVCian sont responsables d'un grand nombre de convulsions néonatales. Du fait de peu de données dans la littérature, une cohorte de 35 nouveau-nés était intéressante.

Notre cohorte présente 74 % de nouveau-nés dont le traitement anti-convulsif a comporté un traitement au long cours, ce qui n'est pas décrit dans la littérature.

4.2.2. Limites

4.2.2.1. EEG

Nous ne disposons pas d'un EEG continu sur le CHU de Caen, tout comme au CH de Cherbourg. Nous ne pouvons pas évaluer au mieux l'efficacité de nos traitements anticonvulsifs. Et l'aEEG n'était pas disponible pour l'ensemble de notre cohorte.

Les EEG n'ont pas été relus et les résultats confirmés par des experts indépendants. Nous nous sommes basés sur les compte-rendus disponibles, parfois réalisés dans le cadre de l'urgence par des médecins non experts. Ces difficultés d'analyse peuvent diminuer la pertinence de nos résultats. De même, une étude plus complète des EEG était impossible dans ces conditions et les aEEG ne sont pas disponibles pour relecture.

4.2.2.2. Convulsions néonatales

Toute étude évaluant les convulsions néonatales est limitée par les difficultés diagnostiques. Il est impossible d'assurer que l'épisode convulsif pour lequel le nouveau-né a été examiné, hospitalisé et traité est bien l'épisode initial.

4.2.2.3. Rétrospectif

Il s'agit d'un travail rétrospectif, avec les biais inhérents à ce type d'étude. Les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux. Elles sont parfois incomplètes et ne sont pas exemptes d'erreurs. Elles peuvent être sujettes à interprétation. Ces biais diminuent la pertinence de nos résultats. Les données manquantes, comme par exemple les pH à la naissance, peuvent masquer une différence significative. Il est aussi possible que la recherche par codage ne soit pas exhaustive. De plus, l'erreur diagnostique est envisageable : les AVCian sévères présentent de nombreuses similitudes avec les encéphalopathies anoxo-ischémiques.

4.2.2.4. Taille de l'échantillon

Bien que suffisant pour retrouver une différence significative entre deux sous-groupes, dans le cadre des convulsions secondaires à un AVCian, un nombre de 35 est probablement insuffisant pour obtenir une puissance à même de prouver toutes les différences.

4.3. Validité externe

4.3.1. Facteurs de risque

4.3.1.1. Généralités

Nous disposons des résultats publiés de la cohorte AVCnn, française, de large effectif, réalisée entre 2003 et 2006 et rapportée par Chabrier et al [8]. Nous pouvons donc comparer nos résultats à une population de référence, bien qu'antérieure d'environ 10 ans.

Le sex ratio était de 1,05. Il est plus élevé dans la plupart des études concernant les AVCian. Ainsi il était de 1,6 dans la cohorte suivie par Chabrier et al [8] et même de 2,3 dans celle de Martinez-Biarge et al [9]. Le sexe de l'enfant est pourtant habituellement considéré comme un facteur de risque de survenue d'AVCian. Nous n'avons pas retrouvé d'antécédent familiaux de convulsions comparativement à

Martinez-Biarge et al [9]. Ces discordances peuvent être expliquées par le plus faible effectif et le caractère rétrospectif de notre travail.

4.3.1.2. Données obstétricales

La primiparité est connue comme facteur de risque de AVCian. Dans notre population 54 % des femmes étaient nullipares, et 43 % primigestes contre 57 et 46 % respectivement dans la cohorte AVCnn.

Nous avons retrouvé 6 % de grossesses gémellaires contre 4 % dans la cohorte AVCnn. Dans notre étude, les deux grossesses gémellaires se sont terminées avec un seul fœtus à terme. On peut s'interroger sur la cause de l'interruption de ces grossesses. Etait-ce une insuffisance placentaire précoce ?

Concernant les circonstances de l'accouchement, nous avons retrouvé 26 % de césariennes en urgence, 23 % de naissances instrumentées et 51 % d'accouchements non compliqués. Chabrier et al retrouvaient 40 % de césariennes et 16 % de naissances instrumentées. Le taux de césariennes en urgence est plus élevé dans la cohorte AVCnn, mais le taux d'accouchements non compliqués est plutôt proche. Les taux de liquides méconiaux étaient proches, 11 % contre 19 %. Des manœuvres de réanimation ont été nécessaires pour 31 % contre 19 % dans la population AVCnn. Les enfants nés dans un contexte d'anoxie avec une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine sont de nombre équivalent. On peut expliquer ces différences de résultats par les différences de pratiques des gynécologues obstétriciens, ou plus simplement par notre faible effectif.

Les facteurs de risques d'infection materno-fœtale étaient importants dans notre cohorte, avec 29 % de rupture de la poche des eaux de plus de 12 heures. Cette proportion n'était que de 6 % dans la cohorte AVCnn. Cependant, nous n'avons retrouvé aucune infection materno-fœtale contre 5 % dans la cohorte de Chabrier et al. Le lien entre infection ou inflammation et AVCian est suggéré par des modèles animaux. L'effet prothrombotique de l'inflammation sur le placenta et une atteinte pariétale vasculaire de type artérite en seraient responsables [44].

4.3.2. Caractéristiques des AVCian

4.3.2.1. Localisation

Les AVCian dans notre cohorte touchaient préférentiellement le territoire de l'artère cérébrale moyenne (89 %) gauche (69 %). Les atteintes des ACA (9 %) et ACP (25 %) étaient essentiellement associées à des atteintes de l'ACM. Ils étaient bilatéraux

pour 9 % et multiples pour 23 %. Ils n'atteignaient généralement qu'un seul territoire vasculaire (86 %). Ces résultats sont comparables à ceux de Chabrier et al, avec une atteinte des ACM de 89 %, et/ou ACA 7 % et/ou ACP 8 %. Ces auteurs ne retrouvaient que 9 % d'AVCian bilatéraux et 4 % d'AVCian multiples.

La localisation de l'AVCian sur l'IRM a une valeur pronostique [45]. Un nouveau-né avec un AVCian large sera plus à risque de développer une épilepsie secondaire et de présenter une paralysie cérébrale [16,46]. L'atteinte du faisceau corticospinal associée à celle de la vallée sylvienne homolatérale est associée à une paralysie cérébrale dans 93 % des cas à long terme [47]. Les anomalies mise en évidence sur les ARM sont associées au risque de paralysie cérébrale et de décès [48]. Dans notre population il n'était pas décrit de majoration paradoxale de l'ADC comme noté dans l'article de Stence et al. [49]

4.3.3. Convulsions néonatales, pourquoi les anticonvulsifs usuels ne sont pas efficaces ?

4.3.3.1. Mouvements d'ions et convulsions

La crise convulsive est une décharge brutale, excessive et hyper synchrone d'une population de neurones, qui propagent une onde de dépolarisation membranaire. Elle est liée à un déséquilibre entre les mécanismes excitateurs et inhibiteurs des neurones. La polarisation membranaire est maintenue par l'entrée de potassium (K^+) et de chlore (Cl^-) dans la cellule et la sortie de sodium (Na^+) et de calcium (Ca^{2+}). La dépolarisation se traduit sur le plan ionique par l'entrée de sodium dans les neurones. Ceci est illustré par la figure 6.

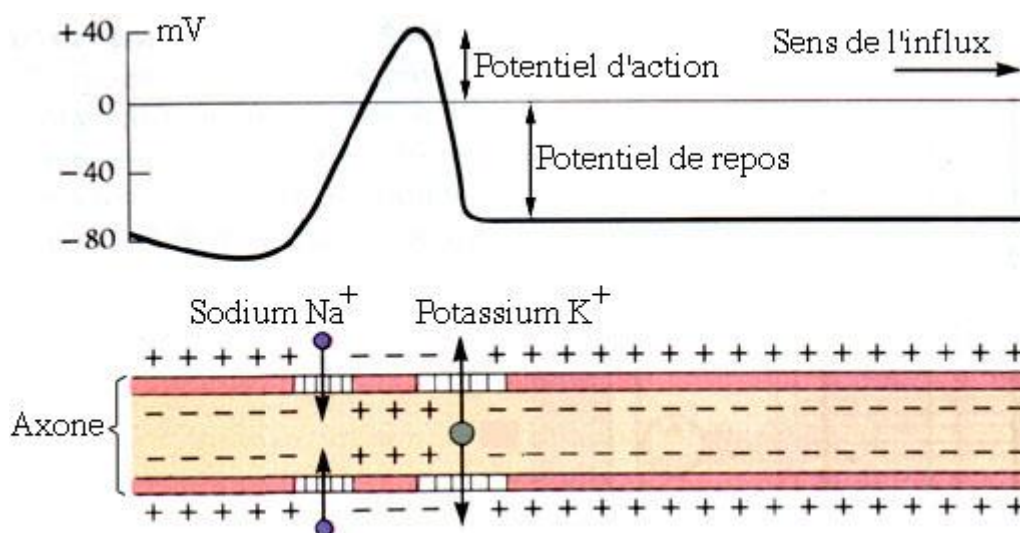


Figure 6: Schéma de la dépolarisation axonale physiologique.

Lors d'une convulsion, cette dépolarisation n'est pas contrôlée [50].

4.3.3.2. Physiologie du cerveau nouveau-né

La physiologie de base du cerveau immature est différente de celle du cerveau adulte. La période néonatale est une période de susceptibilité accrue aux convulsions [32]. La synaptogenèse est très importante et les densités synaptiques et dendritiques sont très élevées [51].

4.3.3.2.1. Etat d'hyperexcitabilité

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur, chez l'adulte comme chez le nouveau-né. Les récepteurs au glutamate sont surexprimés dans le cerveau nouveau-né, les synapses sont donc en majorité excitatrices. Les récepteurs au glutamate sont liés à des canaux sodiques, potassiques ou calciques. Les principales sous-unités sont les récepteurs NMDA, AMPA et Kainate.

4.3.3.2.2. Diminution des effets inhibiteurs

Le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau adulte, le gamma-acidobutyric acid (GABA), exerce sur le cerveau immature un effet excitateur paradoxal. Les récepteurs GABA sont des canaux chlores. Les cellules immatures ont une concentration intracellulaire en chlore élevée. Cette concentration élevée en chlore est liée à la présence importante de canaux Na-K-Cl cotransporteurs 1 (NKCC1), qui accumulent activement le chlore dans les neurones des nouveau-nés. Cette concentration en chlore va diminuer avec la maturation cérébrale, dans un sens caudo-rostral, secondairement à la diminution du nombre de NKCC1 et l'augmentation de la présence en canaux K-Cl-cotransporteurs (KCC2), excréteurs de chlore.

Ainsi les agonistes GABA, en période néonatale, libèrent le chlore dans le milieu extracellulaire et provoquent une dépolarisation membranaire. Cette dépolarisation est suffisante pour lever le blocage Magnésium (Mg^{2+}) des canaux NMDA, activer les canaux calciques voltage-dépendant, et créer un potentiel d'action.

Avec la maturation cérébrale, la densité intracellulaire en chlore diminue. Les agonistes GABA deviennent plutôt inhibiteurs dans les régions sous-corticales, et restent excitateurs dans les régions corticales, moins matures. Cette différence peut expliquer le découplage électro-clinique.

La figure 7 explicite les différences entre les neurones matures et immatures.

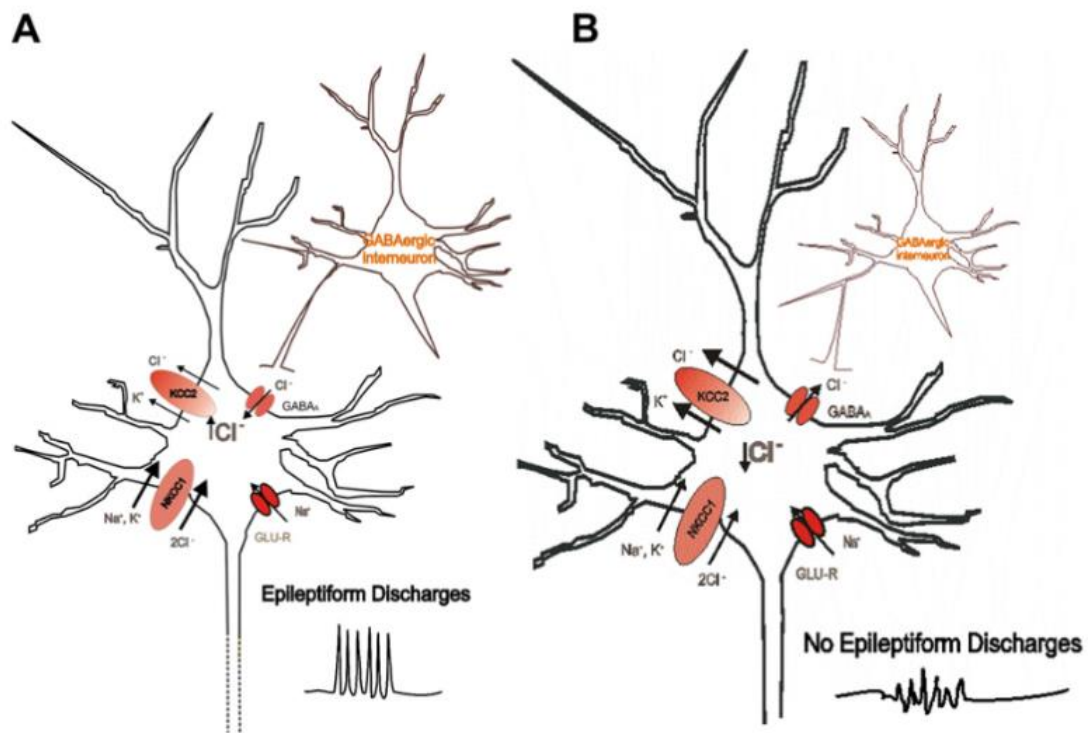


Figure 7 : Neurones et maturation des canaux chlores.

A : neurone immature, B : neurone mature [32]

4.3.4. Principaux anti-convulsifs en néonatalogie

4.3.4.1. Généralités

Les anti-convulsifs usuels (phénobarbital, phénytoïne, valproate de sodium, diazépam, clonazépam) sont responsables aux doses thérapeutiques d'apoptose neuronale chez les rongeurs. Cette toxicité est majorée en cas d'administration conjointe de plusieurs antiépileptiques [52]. Les antiépileptiques principalement utilisés en néonatalogie, phénobarbital et phénytoïne, ont une efficacité limitée, de l'ordre de 50 % lors de leur utilisation en première intention [38]. Les études concernant de nouveaux anti-convulsivants disponibles en néonatalogie sont de faible niveau de preuve. Les convulsions sont majoritairement secondaires à une lésion cérébrale et de courte durée. Il est ainsi difficile d'évaluer l'efficacité propre de nouveaux antiépileptiques, qui plus est souvent évalués en seconde ligne et en association.

4.3.4.2. Phénobarbital

C'est l'anti-convulsif le plus utilisé en période néonatale. Agoniste GABA, il possède une action supplémentaire sur les récepteurs AMPA et Kainate et diminue la libération

de neurotransmetteurs. La concentration cérébrale maximale est atteinte 5 à 15 minutes après la fin de la perfusion, et persiste au moins une heure [53].

Son administration a pour effet une diminution de l'amplitude et de la diffusion des crises sur l'EEG [41]. L'efficacité est plus faible si les convulsions sont sévères et si l'EEG montre des anomalies importantes du tracé de fond [54]. L'efficacité est augmentée si le phénobarbital est administré rapidement plutôt qu'après de nombreuses convulsions [55]. L'effet du phénobarbital est souvent temporaire, durant moins de 4 heures. Son efficacité dans le traitement des convulsions néonatales est de 50 % en première ligne et d'environ 60 % lorsqu'il est couplé à la phénytoïne [38]. A la différence des données de la littérature, dans notre cohorte, le phénobarbital était insuffisant pour obtenir le contrôle des convulsions dans le groupe 1 bien qu'il soit utilisé plus précocement et à de plus forte dose.

Les effets secondaires immédiats sont une sédation et une dépression respiratoire. En néonatalogie, il n'existe pas d'études évaluant la toxicité propre du phénobarbital à long terme. Une barbitémie inférieure à 25 mg/L est considérée comme non toxique [52]. Chez l'enfant plus grand, l'administration de phénobarbital en traitement prophylactique des crises convulsives hyperthermiques a causé une diminution significative du quotient intellectuel [56].

4.3.4.3. Phénytoïne et fosphénytoïne

Deuxième anti-convulsif le plus utilisé en néonatalogie. Il est liposoluble. Il agit par blocage des canaux sodiques voltages dépendant, diminue la conduction des ions sodium, calcium et potassium et potentialise la membrane neuronale. Son délai d'action est de 10 minutes au minimum, et l'efficacité maximale est atteinte environ 20 minutes après le début de la perfusion. La concentration cérébrale est ensuite stable pour au moins une heure [53]. Sa pharmacocinétique n'est pas linéaire ; le taux d'élimination est dose dépendant chez l'adulte et c'est encore plus vrai chez l'enfant, de part une augmentation du volume de distribution et une accélération du métabolisme.

Son efficacité est aussi d'à peine 50 % en première ligne et d'environ 60 % lorsque utilisé couplé au phénobarbital en traitement des convulsions néonatales [38].

Il provoquerait autant une dissociation électro-clinique que le phénobarbital [25].

La fosphénytoïne a un pH à 8 contre 11 pour la phénytoïne [57] et est donc mieux tolérée sur le plan cutané lors de l'injection. Les deux préparations sont susceptibles de provoquer des arythmies cardiaques en cas d'administration trop rapide [58].

Comme pour les autres antiépileptiques usuels, la phénytoïne est responsable aux doses thérapeutiques d'apoptose neuronale chez les rongeurs [52].

4.3.4.4. Diazépam

Comme les autres benzodiazépines, c'est un agoniste GABA. Il agit en prévenant la diffusion des décharges épileptiques plutôt qu'en inhibant la décharge initiale. Contrairement à la phénytoïne et au phénobarbital, le diazépam atteint un pic de concentration cérébrale en quelques minutes, puis cette concentration décroît significativement en moins de 45 minutes [40]. Le diazépam est donc utile pour traiter un épisode convulsif mais ne peut pas prévenir la récurrence. Dans le cadre des convulsions secondaires à un AVC, c'est cette prévention des récurrences qui est nécessaire, les convulsions étant le plus souvent brèves mais répétées. C'est pourquoi nous n'avons pas retenu le traitement par diazépam dans notre classification en deux groupes de patients et celui-ci n'est pas recommandé.

Le principal effet secondaire est la sédation et la dépression respiratoire. Celle-ci est majorée en cas d'administration conjointe avec le phénobarbital.

4.3.4.5. Clonazépam

C'est un autre dérivé des benzodiazépines, et donc un autre agoniste GABA. Les principaux effets secondaires sont la sédation et la dépression respiratoire. A plus long terme il existe aussi une accoutumance. Sur l'EEG il permet une diminution de l'amplitude des crises d'environ 90 %. Le pic plasmatique après une injection est atteint en quelques minutes. Sa durée d'action est d'environ 24 heures [59].

4.3.4.6. Lévétiracétam

C'est un anti-convulsif utilisé depuis les années 2000, majoritairement en Europe [60–62]. Son mécanisme d'action est incomplètement connu : il se lie à la protéine synaptique SV2a, exprimée dans l'ensemble du cerveau. Le lévétiracétam agit aussi sur les canaux calciques voltage dépendants et les canaux potassiques. Il altère ainsi les décharges épileptiques mais sans avoir d'influence sur l'excitabilité physiologique des neurones. Les doses habituellement utilisées sont de 5 à 60 mg/kg/j. Chez l'enfant, des doses allant jusqu'à 120 mg/kg/j ont été très bien tolérées [63]. Sa pharmacocinétique est simple. Aucune interaction n'est connue avec les autres antiépileptiques. Une étude a montré 80 % d'efficacité en première ligne lors d'une

utilisation en néonatalogie [60]. Il n'existe cependant aucune étude prospective contrôlée et en double aveugle évaluant son efficacité en 1^{ère} ligne en néonatalogie. Il aurait un effet neuroprotecteur et anti-épileptogène grâce à son activité antiépileptique suite à une lésion ischémique [51,64]. Certaines données rétrospectives sont en faveur d'un meilleur devenir neurologique après une exposition au lévétiracétam comparativement au phénobarbital [65]. Chez l'animal son index thérapeutique est élevé et il n'induit pas d'apoptose neuronale. Les principaux effets secondaires sont la sédation et une irritabilité [66]. Il peut être responsable de réaction anaphylactique [67] et de réaction cutanée chez l'adulte (DRESS syndrome) [68]. L'existence d'une toxicité à plus long terme est inconnue.

4.3.5. Traitement anticonvulsif recommandé et AVCian

Dans notre cohorte, 94 % des nourrissons ont reçu un TAC. Soixante pour cent ont reçu du phénobarbital, 31 % du phénobarbital en association à la phénytoïne et 6 % ont nécessité l'ajout du clobazam. Dans la cohorte AVCnn 95% des nouveau-nés ont reçu un TAC, mais celui-ci n'était pas précisé [8]. Dans cette cohorte 33 % ont présenté un état de mal épileptique.

Le phénobarbital a montré une efficacité pour le contrôle des convulsions néonatales de 35 % dans une étude récente, prospective, incluant 147 nouveau-nés. Ils étaient hospitalisés pour des convulsions sans distinction de la causes [69].

Suppiej et al [42], dans une cohorte de 55 patients, cette fois-ci tous hospitalisés pour un AVCian ont montré que 56 % des nouveau-nés ont été traités uniquement par le phénobarbital, et 36 % ont nécessité un second antiépileptique. Wusthoff et al [16], chez 46 nouveau-nés avec un diagnostic de AVCian rapporte que 89 % ont été traités par phénobarbital, 31% ont eu besoin d'une bi-thérapie, et 2 % d'une trithérapie anti convulsivante. Ces résultats sont très proches de ceux obtenus dans notre cohorte, avec des effectifs similaires.

Il n'était pas précisé l'utilisation d'une surveillance continue EEG et/ou aEEG pour ces études. On peut suspecter, tout comme pour notre cohorte, que ces nouveau-nés n'en ont pas bénéficié. Nous ne pouvons donc pas apporter de réponse précise à la question de savoir si une surveillance continue aEEG ou EEG pourrait modifier le traitement anticonvulsif administré dans le cadre des AVCian.

4.3.5.1. Reconnaissance clinique des convulsions

Le traitement antiépileptique dans notre cohorte a dans 51% des cas été initié avant toute preuve EEG des convulsions. L'état clinique, des clonies héli-corporelles, était

cependant très souvent évocateur. Le diagnostic d'AVCian a été confirmé dans les 35 cas répertoriés. Et on sait que cette pathologie est fortement responsable de convulsions. Dans la cohorte de Husson et al, les 37 nouveau-nés ont présenté des convulsions [48], et dans celle de Chabrier et al 99 % [8]. Pour notre cohorte, le symptôme initial motivant l'hospitalisation était des convulsions pour 80 %. Elles étaient focales dans 71 %, ou sous forme d'apnées dans 17 %. Seul un enfant aurait présenté qu'une seule crise. Dans la cohorte de Chabrier et al, 91 % ont présenté une crise tonique ou clonique, focale dans 74 %, des apnées pour 7 % et une crise unique pour 3 % [8].

Les crises caractéristiques sont des crises focales, controlatérales à l'accident ischémique. L'atteinte de l'artère cérébrale moyenne ou postérieure entraîne des clonies héli-corporelles, tandis que celle de l'artère cérébrale antérieure s'accompagne de clonies au niveau de la face ou des bras. Dans moins de 10 % des cas, les crises ne sont pas motrices. Il s'agit principalement d'apnées et/ou d'épisodes de cyanose s'accompagnant de crises à l'EEG. Les crises peuvent parfois être frustrées ou atypiques : mâchonnement, fixité du regard, révulsion oculaire, nystagmus, hoquet, cyanose [70]. Plusieurs études ont montré que la présence d'apnées était liée à des épisodes convulsifs chez les nouveau-nés atteints d'un AVCian [8,71].

Selon Murray et Boylan, seulement un tiers des convulsions néonatales a une traduction clinique évidente, et les deux tiers de ces épisodes cliniques sont mal interprétés par les équipes soignantes [26]. Il peut aussi exister des convulsions subcliniques, voire électriques. Celles-ci peuvent donc augmenter le délai entre la survenue des convulsions et l'administration d'un traitement antiépileptique. Or on sait que ce délai est significatif pour l'efficacité du phénobarbital [55].

4.3.5.2. Absence de cEEG disponible dans les services de néonatalogie

Shellhaas et al avec une étude rétrospective ont montré que l'utilisation de l'aEEG dans la surveillance des convulsions néonatales ne modifiait pas le traitement antiépileptique [72]. Mais Von Rooij et al, dans une étude randomisée, ont montré un bénéfice, notamment dans la prise en compte des crises électriques, permettant une durée plus courte de l'épisode convulsif et de moindres lésions IRM, dans le cadre des encéphalopathies anoxiques [35]. Les recommandations actuelles concernant la prise en charge des convulsions néonatales sont d'utiliser cette surveillance pour adapter le TAC.

Vingt-six pour cent des nouveau-nés de notre cohorte ont bénéficié de la surveillance par aEEG. Celle-ci est maintenant disponible dans les deux centres de niveau III de la

région. Cependant la sensibilité de l'aEEG est plus faible que celle du cEEG, notamment pour les convulsions focales, courtes et de faibles amplitudes. Or ce sont souvent ces convulsions qui sont décrites dans le cadre des AVCian.

Peut-être qu'avec une surveillance EEG plus complète (cEEG) le TAC aurait été différent et que la classification en deux groupes aurait été plus précise. Un de nos résultats va dans ce sens : le groupe 2 a bénéficié de plus de suivi aEEG que le groupe 1, et le p est proche de la significativité à 0,056.

4.3.6. Convulsions et protocole de prise en charge dans le service

La mise à disposition des médecins du service d'un protocole de prise en charge des convulsions pourrait permettre d'optimiser la prise en charge des nouveau-nés à risque et ceux traités pour convulsions. La définition d'un délai maximum entre deux anticonvulsifs permettrait d'optimiser le traitement et probablement de diminuer la durée totale des convulsions.

4.3.7. Différences entre les deux groupes

La première différence entre nos deux groupes concerne les modalités d'utilisation du phénobarbital. Celui-ci est administré plus précocement et à des doses plus importantes dans le groupe 2, mais son efficacité est limitée. Ce résultat n'est pas en accord avec la littérature existante.

4.3.7.1. Anoxie périnatale

Une des explications physiopathologiques possibles pour expliquer cette différence de réponse au phénobarbital serait la présence d'une anoxie périnatale. Encéphalopathie anoxo-ischémique et AVCian peuvent coexister chez un même enfant. Pour preuve l'association forte entre les critères d'anoxie périnatale et les facteurs de risques d'AVCian. Cependant, cette mauvaise adaptation à la vie extra-utérine peut tout aussi bien être secondaire à l'hypotonie engendrée par la lésion cérébrale [44].

Les lésions ischémiques cérébrales sont responsables d'une perte de fonction des pompes ATP-dépendantes et d'une libération de glutamate, neurotransmetteur excitateur [18]. Secondairement, on observe des mouvements d'ions responsables d'une dépolarisation membranaire. Ces lésions d'anoxo-ischémie, bien que de faible importance (i.e. l'excellente récupération des nouveau-nés de la cohorte, l'absence de critères de mise en hypothermie thérapeutique, l'absence de lésions ischémiques sur les IRM), peuvent aggraver le risque convulsif et augmenter la gravité des convulsions.

Cependant, nous n'avons pu mettre en évidence de différence statistiquement significative, probablement à cause du faible effectif de notre échantillon. Dans la population de Chabrier et al, 14 % des nouveau-nés étaient hospitalisés immédiatement en néonatalogie, contre 6 % dans notre population. Ceci peut être en lien avec des difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine et donc un contexte anoxique plus sévère. Ce dernier pourra expliquer le taux élevé d'état de mal dans leur cohorte. Dans le cadre de l'encéphalopathie anoxique, Murray et al [73] ont montré que le taux de lactates initial n'était pas corrélé avec la durée des convulsions néonatales, mais que c'était le délai nécessaire à la normalisation du taux de lactates qui y était significativement associé. Cette donnée n'était pas disponible dans notre étude. Le taux de lactates au cordon lui-même n'était pas disponible pour l'ensemble des 35 cas. Les convulsions surviennent plus précocement lors d'une anoxie périnatale que lors d'un AVCian (18-20 versus 27 heures) [74,75]. Nous avons retrouvé une survenue plus précoce des épisodes convulsifs dans le groupe 2 que dans le groupe 1 : 15 vs 36 heures. C'est un argument indirect de plus dans notre hypothèse que l'anoxie périnatale influence le risque convulsif des nouveau-nés atteints d'un AVCian.

4.3.7.2. IRM et convulsions

La présence d'un remaniement hémorragique est un facteur de risque de convulsions des AVC de adulte [21]. Celui-ci n'était pas associé dans notre population de nouveau-nés, y compris en prenant en compte l'ensemble des saignements intracrâniens de notre cohorte, $p = 0,47$.

Les AVCian du groupe 2 avaient plus tendance à toucher le territoire de l'ACM dans son territoire superficiel, contrairement au groupe 1 qui montrait des atteintes isolées du territoire profond ($p = 0,056$). La seule différence serait donc l'atteinte corticale, ce qui serait compatible avec la littérature de l'adulte [76].

Dans notre cohorte, les volumes médians n'étaient pas différents. Certaines IRM ont été réalisées plus tardivement, donc l'estimation du volume sur les séquences de diffusion n'est pas possible, et certain examen ne sont pas disponibles. Deux enfants n'ont bénéficié d'une IRM qu'à 2 mois de vie. Ceci peut diminuer la pertinence de nos résultats.

4.3.8. Séquelles

4.3.8.1. Motrices

Les examens cliniques de sortie d'hospitalisation étaient pour la plupart normaux. On ne retrouvait que 14 % d'hypotonie axiale légère. En effet, la présence d'une asymétrie motrice en période néonatale est rare, du fait de la persistance du faisceau cortico-spinal ipsilatéral ; ceci est décrit par la figure 8 qui suit.

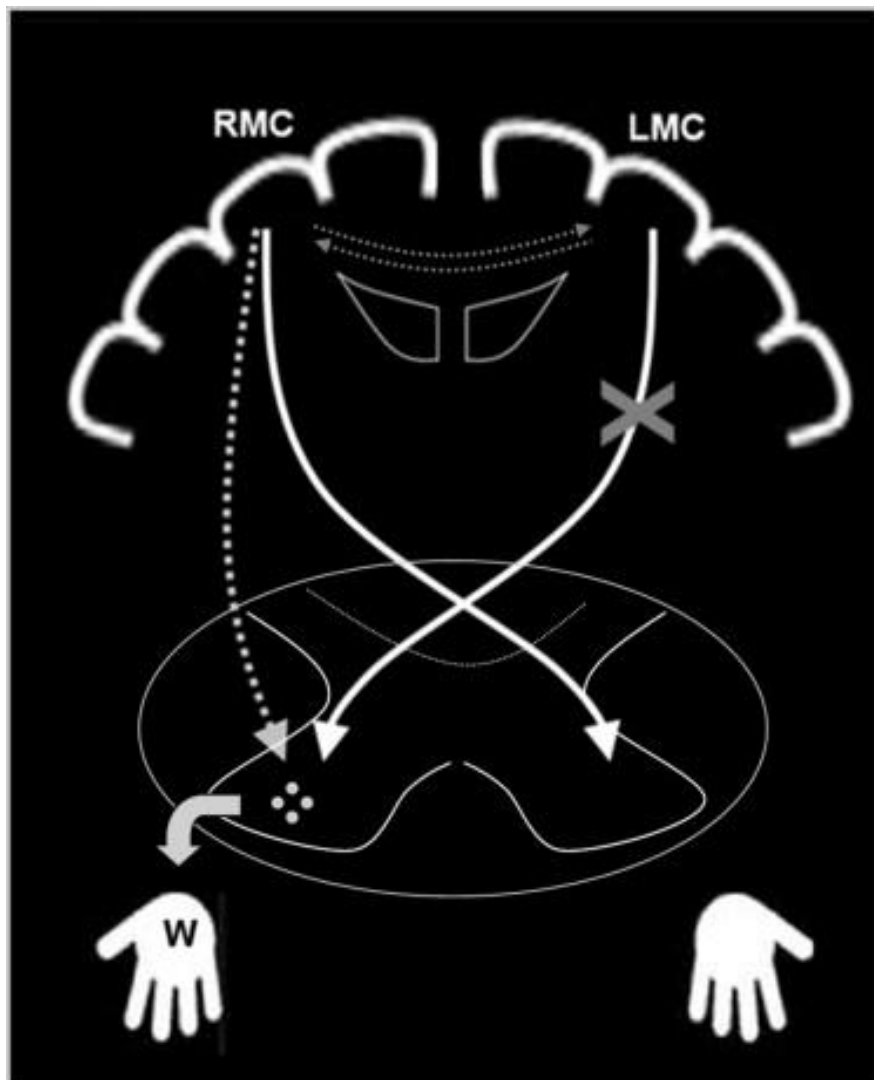


Figure 8 Persistance en période néonatale du faisceau ipsilatéral.

Ces deux faisceaux sont en compétition pour la liaison au motoneurone spinal. Le faisceau controlatéral, plus efficace, persiste lors du développement physiologique [77]

A ce jour, on retrouve 14 % d'hémiplégie dans notre cohorte. Les données de la littérature considèrent environ 30 % de PC unilatérale chez les enfants avec un AVCian [78].

On ne retrouve qu'une seule atteinte combinée du FCS et d'une atteinte du territoire de l'ACM homolatérale [47]. Avec seulement 24 mois de suivi médian, il est possible que d'autres séquelles motrices apparaissent dans les années qui suivent. Par ailleurs, il est possible que cet hypersignal très localisé n'ait pas été interprété comme pathologique lors de l'interprétation des IRM.

La méthode d'évaluation des mouvements généraux (MG) selon Prechtl est un protocole standardisé d'observation et de jugement qualitatif de l'activité motrice spontanée de l'enfant. Sa capacité prédictive pour les troubles majeurs du développement moteur, est très élevée, avec des valeurs de spécificité et sensibilité au-dessus de 90 %. La qualité des MG chez le nourrisson et le nouveau-né a été rapportée comme le moyen le plus fiable et reproductible de mettre en évidence précocement des atteintes neurologiques sévères [78]. Cette méthode est actuellement en cours d'introduction dans le service de néonatalogie du CHU de Caen et demande à être systématisée dans le cadre des AVCian.

4.3.8.2. Troubles du langage

On note une prise en charge orthophonique pour 11 % de nos patients. La localisation des AVCian via mappage 3D sur les IRM montre une atteinte plus fréquente des aires du langage que des aires motrices chez les nouveau-nés, avec jusqu'à 74 % d'atteinte sur une cohorte monocentrique de 34 nouveau-nés [71]. C'est une différence entre les AVC de l'enfant et de l'adulte. Ainsi les résultats de Chabrier et al [79], avec 50 % de troubles du langage trouvent une explication radiologique. Cette proportion de troubles du langage était probablement sous-estimée dans les études précédentes. En l'effet ces troubles commencent à être révélés à l'âge scolaire, et la durée moyenne de suivi n'atteignait pas cet âge. Par ailleurs, dans plusieurs cohortes étaient inclus les AVC suspectés périnataux mais à révélation tardive. Leur principale manifestation clinique est d'ordre moteur. Les atteintes du langage sont plus difficiles à diagnostiquer précocement. En cas de troubles isolés du langage, il n'est pas réalisé systématiquement d'imagerie cérébrale.

Ces troubles du langage commencent à être étudiés dans la littérature. Ainsi, en cas d'AVCian, les scores de langage en expression et en réception sont significativement plus bas, surtout en cas d'épilepsie secondaire. Les évaluations à l'âge scolaire montrent des déficits modérés dans le développement des aspects complexes du langage (longueur de production, erreurs de morphosyntaxe, variété de la syntaxe, plan de l'histoire, stratégie narrative et résolution du problème) [78].

4.3.9. Epilepsie secondaire

La ligue internationale contre l'épilepsie (The International League Against Epilepsy, ILAE) [80] précise qu'un diagnostic d'épilepsie peut être posé même après un seul épisode convulsif si la probabilité de convulsions futures est supérieure à 60 %.

Dans notre cohorte, 91 % des enfants étaient libres de toute récurrence convulsive à 24 mois médian de suivi.

Comparativement à Golomb et al [15] qui ont 64 % d'épilepsie secondaire. Cette différence peut être expliquée par la durée de suivi, plus importante chez Golomb et al (41 mois de médiane de suivi) avec une plus grande cohorte. Mais l'âge médian de récurrence convulsive était de 16 mois, et cet âge est inférieure à celui de notre cohorte. Par ailleurs, dans leur cohorte, les EEG à 6 mois étaient normaux pour seulement 40 %, contre 88 % pour notre population. Cette donnée n'est pas disponible pour la cohorte d'AVCnn. On peut suspecter ici l'effet du lévétiracétam, qui aurait un effet neuroprotecteur [64]. Cet aspect pourrait être intéressant à évaluer dans des études de plus larges effectifs, bien qu'un traitement au long cours ne soit pas recommandé, qu'il s'agisse du lévétiracétam ou d'un autre anti-épileptique.

Chabrier et al [79] retrouvaient 11 % d'épilepsie active à 7 ans, ce qui en concordance avec nos résultats ; pour rappel, ces auteurs disposent de plus de temps de suivi et d'un plus grand effectif de patients. Dans cette étude, l'administration d'un traitement anti-épileptique au long cours, en sortie d'hospitalisation de néonatalogie n'est pas précisée.

Fox et al ont montré que 69 % des nouveau-nés hospitalisés pour crises convulsives néonatales ont présenté une récurrence convulsive à 10 ans de vie [81]. Pour Wusthoff et al, un AVCian large est un facteur de risque de convulsions secondaires [16]. Suppiej et al [42] retrouvent 16,4 % épilepsie, avec une première convulsion post néonatale médiane à l'âge de 4 ans et 2 mois. Les facteurs de risques en sont une localisation droite et un AVCian multiple. Du fait du faible nombre d'enfants présentant des convulsions, cette comparaison n'était pas possible avec notre cohorte.

Une récurrence à l'adolescence de crises convulsives secondaires à un AVCian a été rapportée [82]. Le risque épileptique définitif est donc probablement sous-estimé dans les études néonatales et pédiatriques de suivi des AVCian.

L'un des patients est atteint d'un syndrome POCS (pointes-ondes continues du sommeil) [83,84]. Cette pathologie spécifique de l'enfant et de l'adolescent est dans 10 % des cas secondaire à une atteinte cérébrale antérieure, comme par exemple un AVCian. L'évolution favorable est sous-tendue par le contrôle des convulsions.

4.4. Ouverture

Il n'est pas possible à ce jour d'identifier des événements causals certains ni proposer une prise en charge préventive des AVCian. Ceux-ci sont majoritairement révélés par des convulsions néonatales.

On ne peut que proposer une meilleure prise en charge, grâce à un diagnostic plus précoce. Ceci passe probablement par une meilleure information des équipes médicales et paramédicales sur la clinique des convulsions néonatales et un suivi encore plus attentif des nouveau-nés à risque. Il faut faciliter l'accès à l'EEG et à un monitoring continu de l'activité cérébrale au moindre doute devant un épisode convulsif.

Par ailleurs, il est urgent de disposer de nouveaux antiépileptiques, non toxiques et efficaces pour le traitement des convulsions néonatales. Les anti-convulsifs avec une activité sur les récepteurs au glutamate seraient théoriquement efficaces dans le cadre des AVCian et pourrait avoir un effet neuro protecteur sur le long terme. Des études ont été menées sur l'efficacité de ce type de traitement dans le cadre des encéphalopathies anoxo-ischémiques, avec de faibles effectifs, sans résultat significatif sur le pronostic à ce jour. Cette indication serait théoriquement intéressante dans le cadre des AVCian [85].

D'autres voies sont explorées pour proposer des traitements neuroprotecteurs une fois le diagnostic d'AVCian posé. L'érythropoïétine a été testée chez 22 nouveau-nés avec AVCian. Il n'était pas montré de différence, ni sur la taille résiduelle du AVCian ni sur les séquelles motrices à 1 et 2 ans [86]. L'hypothermie, traitement neuroprotecteur éprouvé en cas d'anoxie périnatale sévère, n'a pas été évaluée à ce jour en traitement des AVCian. Le délai entre la révélation clinique (souvent plus de 24 heures) et la nécessité de débiter l'hypothermie avant H6 de vie pose encore question.

L'intérêt d'un diagnostic en période néonatale est de pouvoir proposer un suivi prolongé à ces enfants. Dans la région de l'ex-Basse Normandie, ils sont inclus dans le réseau de suivi des nouveau-nés vulnérables. Ce suivi systématique permet de proposer une intervention précoce et un accès aux structures de rééducation (psychomotricité et kinésithérapie dans le cadre des CAMSP, orthophonie, médecins rééducateurs).

5. Conclusion

Le diagnostic de AVCian est fréquent. Il n'est pas explicité à ce jour de facteur causal et on ne peut donc pas mettre en place de prévention efficace. Une attention particulière doit être proposée à tous les nouveau-nés avec contexte de naissance à risque : garçons, nés d'une mère primipare, à terme, par césarienne et dans un contexte d'anoxie périnatale. Les principaux facteurs de risque dans notre cohorte étaient la primiparité, le tabagisme maternel, la naissance par césarienne et dans un contexte infectieux. Le principal mode de révélation était des convulsions. Le monitoring EEG doit être réalisé au moindre doute devant toute symptomatologie évoquant des convulsions néonatales. Le phénobarbital n'est pas suffisant pour obtenir le contrôle des convulsions secondaires à une AVCian si celles-ci surviennent avant 24 heures de vie. Il faut systématiquement disposer d'un monitoring continu aEEG dès l'introduction d'un traitement anti-convulsif. Il y a urgence à proposer de nouveaux traitements anti-convulsifs. Lorsque le diagnostic de AVCian est posé et les convulsions contrôlées, l'objectif est d'organiser un suivi spécialisé prolongé pour limiter le risque de séquelles. Les principales séquelles dans notre cohorte sont d'ordre moteur, mais concernent aussi le langage, la vision et la survenue d'une épilepsie.

6. Bibliographie

- [1] Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, Deveber G, Rivkin MJ, Hernandez M, Carpenter J, Yager JY, Lynch JK, Ferriero DM, International Pediatric Stroke Study Investigators. Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study. *Pediatrics*. déc 2011;128(6):e1402-1410.
- [2] Renaud C. 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 [phdthesis, en ligne]. Université Jean Monnet - Saint-Etienne; 2011 [cité le 10 oct 2017]. Disponible: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00697759/document>
- [3] Jarreau P-H. Réanimation et soins intensifs en néonatalogie. Elsevier Masson; 2016. 773 p.
- [4] Lynch JK, Nelson KB. Epidemiology of perinatal stroke. *Curr Opin Pediatr*. déc 2001;13(6):499-505.
- [5] Darmency-Stamboul V, Chantegret C, Ferdynus C, Mejean N, Durand C, Sagot P, Giroud M, Bejot Y, Gouyon JB. Antenatal Factors Associated With Perinatal Arterial Ischemic Stroke. *Stroke*. 1 sept 2012;43(9):2307-12.
- [6] Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *The Lancet Neurology*. 2004;3(3):150–158.
- [7] Fluss J, Garcia-Tarodo S, Granier M, Villega F, Ferey S, Husson B, Kossorotoff M, Muehlethaler V, Lebon S, Chabrier S. Perinatal arterial ischemic stroke related to carotid artery occlusion. *Eur J Paediatr Neurol*. juill 2016;20(4):639-48.
- [8] Chabrier S, Saliba E, Nguyen The Tich S, Charollais A, Varlet M-N, Tardy B, Presles E, Renaud C, Allard D, Husson B, Landrieu P. Obstetrical and neonatal characteristics vary with birthweight in a cohort of 100 term newborns with symptomatic arterial ischemic stroke. *Eur J Paediatr Neurol*. mai 2010;14(3):206-13.
- [9] Martinez-Biarge M, Cheong JLY, Diez-Sebastian J, Mercuri E, Dubowitz LMS, Cowan FM. Risk Factors for Neonatal Arterial Ischemic Stroke: The Importance of the Intrapartum Period. *J Pediatr*. juin 2016;173:62-68.e1.
- [10] Lee J, Croen LA, Backstrand KH, Yoshida CK, Henning LH, Lindan C, Ferriero DM, Fullerton HJ, Barkovich AJ, Wu YW. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *JAMA*. 9 févr 2005;293(6):723-9.
- [11] Elbers J, Viero S, MacGregor D, DeVeber G, Moore AM. Placental pathology in neonatal stroke. *Pediatrics*. mars 2011;127(3):e722-729.
- [12] Harteman JC, Groenendaal F, Kwee A, Welsing PMJ, Benders MJNL, de Vries LS. Risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke in full-term infants: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. nov 2012;97(6):F411-416.
- [13] Curtis C, Mineyko A, Massicotte P, Leaker M, Jiang XY, Floer A, Kirton A. Thrombophilia risk is not increased in children after perinatal stroke. *Blood*. 18 mai 2017;129(20):2793-800.
- [14] Saliba E, Debillon T, Auvin S, Baud O, Biran V, Chabernaude J-L, Chabrier S, Cneude F, Cordier A-G, Darmency-Stamboul V, others. Accidents vasculaires cérébraux ischémiques artériels néonataux: synthèse des recommandations. *Archives de Pédiatrie* [En ligne]. 2016 [cité le 29 janv 2017]; Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X16305371>
- [15] Golomb MR, Garg BP, Carvalho KS, Johnson CS, Williams LS. Perinatal stroke and the risk of developing childhood epilepsy. *J Pediatr*. oct 2007;151(4):409-413.e2.

- [16] Wusthoff CJ, Kessler SK, Vossough A, Ichord R, Zelonis S, Halperin A, Gordon D, Vargas G, Licht DJ, Smith SE. Risk of Later Seizure After Perinatal Arterial Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study. *Pediatrics*. juin 2011;127(6):e1550-7.
- [17] Low E, Mathieson SR, Stevenson NJ, Livingstone V, Ryan CA, Bogue CO, Rennie JM, Boylan GB. Early Postnatal EEG Features of Perinatal Arterial Ischaemic Stroke with Seizures. *PLoS One* [En ligne]. 22 juill 2014 [cité le 21 nov 2016];9(7). Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4106759/>
- [18] Marret S, Lardennois C, Mercier A, Radi S, Michel C, Vanhulle C, Charollais A, Gressens P. Fetal and neonatal cerebral infarcts. *Biol Neonate*. 2001;79(3-4):236-40.
- [19] Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol*. févr 2002;59(2):195-201.
- [20] Chung JM. Seizures in the acute stroke setting. *Neurol Res*. mai 2014;36(5):403-6.
- [21] Zhang C, Wang X, Wang Y, Zhang J, Hu W, Ge M, Zhang K, Shao X. Risk factors for post-stroke seizures: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Research*. déc 2014;108(10):1806-16.
- [22] Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*. juill 2004;35(7):1769-75.
- [23] Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J, Volpe J, Bourgeois B, du Plessis AJ. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics*. avr 2006;117(4):1270-80.
- [24] Clancy RR. Prolonged electroencephalogram monitoring for seizures and their treatment. *Clin Perinatol*. sept 2006;33(3):649-65, vi.
- [25] Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol*. avr 2003;28(4):277-80.
- [26] Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. mai 2008;93(3):F187-191.
- [27] Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, Scher MS, Riviello JJ, Abend NS, Nguyen S, Wusthoff CJ, Clancy RR. The American Clinical Neurophysiology Society's guideline on continuous electroencephalography monitoring in neonates. *Journal of clinical neurophysiology*. 2011;28(6):611-617.
- [28] Walsh BH, Low E, Bogue CO, Murray DM, Boylan GB. Early continuous video electroencephalography in neonatal stroke. *Dev Med Child Neurol*. janv 2011;53(1):89-92.
- [29] Nguyen The Tich S. Place de l'électroencéphalogramme dans la prise en charge de l'accident vasculaire ischémique artériel du nouveau-né. *Archives de Pédiatrie*. 1 sept 2017;24(9, Supplement):9S41-5.
- [30] Selton D, André M, Hascoët J-M. [Interest of EEG in full-term newborns with isolated unilateral ischemic stroke]. *Arch Pediatr*. mai 2005;12(5):630-4.
- [31] Selton D, André M, Hascoët J. EEG et accident vasculaire cérébral ischémique du nouveau-né à terme. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. juin 2003;33(3):120-9.
- [32] Holmes GL. The long-term effects of neonatal seizures. *Clin Perinatol*. déc 2009;36(4):901-14, vii-viii.

- [33] Glass HC, Glidden D, Jeremy RJ, Barkovich AJ, Ferriero DM, Miller SP. Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *J Pediatr.* sept 2009;155(3):318-23.
- [34] Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.* août 2013;18(4):224-32.
- [35] van Rooij LGM, Toet MC, van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W, Zecic A, de Haan T, van Straaten ILM, Vrancken S, van Wezel G, van der Sluijs J, Ter Horst H, Gavilanes D, Laroche S, Naulaers G, de Vries LS. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. *Pediatrics.* févr 2010;125(2):e358-366.
- [36] De Haan TR, Langeslag J, van der Lee JH, van Kaam AH. A systematic review comparing neurodevelopmental outcome in term infants with hypoxic and vascular brain injury with and without seizures. *BMC Pediatr.* 2 mai 2018;18(1):147.
- [37] Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 oct 2004;(4):CD004218.
- [38] Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, Paneth N, Minnigh B, Alvin J. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *New England Journal of Medicine.* 1999;341(7):485-489.
- [39] Guidelines on Neonatal Seizures [En ligne]. Geneva : World Health Organization; 2011 [cité le 22 juill 2017]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304092/>
- [40] Leppik IE, Patrick BK, Cranford RE. Treatment of acute seizures and status epilepticus with intravenous phenytoin. *Adv Neurol.* 1983;34:447-51.
- [41] Mathieson SR, Livingstone V, Low E, Pressler R, Rennie JM, Boylan GB. Phenobarbital reduces EEG amplitude and propagation of neonatal seizures but does not alter performance of automated seizure detection. *Clinical Neurophysiology.* oct 2016;127(10):3343-50.
- [42] Suppiej A, Mastrangelo M, Mastella L, Accorsi P, Grazian L, Casara G, Peruzzi C, Carpanelli ML, Janes A, Traverso A, Dalla Bernardina B. Pediatric epilepsy following neonatal seizures symptomatic of stroke. *Brain and Development.* janv 2016;38(1):27-31.
- [43] Baud O, Auvin S, Saliba E, Biran V. Prise en charge thérapeutique des convulsions associées à l'accident vasculaire cérébral du nouveau-né et perspectives de neuroprotection à la phase aiguë. *Archives de Pédiatrie.* 1 sept 2017;24(9, Supplément):9S46-50.
- [44] Darmency-Stamboul V, Cordier AG, Chabrier S. Accident vasculaire cérébral ischémique artériel chez le nouveau-né à terme ou proche du terme : prévalence et facteurs de risque. *Archives de Pédiatrie.* 1 sept 2017;24(9, Supplément):9S3-11.
- [45] Husson B, Durand C, Hertz-Pannier L. Recommandations concernant l'imagerie de l'accident vasculaire cérébral ischémique du nouveau-né. *Archives de Pédiatrie.* 1 sept 2017;24(9, Supplément):9S19-27.
- [46] Lee J, Croen LA, Lindan C, Nash KB, Yoshida CK, Ferriero DM, Barkovich AJ, Wu YW. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study. *Ann Neurol.* août 2005;58(2):303-8.
- [47] Husson B, Hertz-Pannier L, Renaud C, Allard D, Presles E, Landrieu P, Chabrier S, AVCnn Group. Motor outcomes after neonatal arterial ischemic stroke related to early MRI data in a prospective study. *Pediatrics.* oct 2010;126(4):912-8.

- [48] Husson B, Hertz-Pannier L, Adamsbaum C, Renaud C, Presles E, Dinomais M, Kossorotoff M, Landrieu P, Chabrier S. MR angiography findings in infants with neonatal arterial ischemic stroke in the middle cerebral artery territory: A prospective study using circle of Willis MR angiography. *Eur J Radiol.* juill 2016;85(7):1329-35.
- [49] Stence NV, Mirsky DM, Deoni SCL, Armstrong-Wells J. Paradoxical centrally increased diffusivity in perinatal arterial ischemic stroke. *Pediatr Radiol.* janv 2016;46(1):82-6.
- [50] [En ligne]. [syllbio4.htm](http://www.afblum.be/bioafb/neurone/neurone.htm); [cité le 10 oct 2017]. Disponible: <http://www.afblum.be/bioafb/neurone/neurone.htm>
- [51] Glass HC. Neonatal Seizures: Advances in Mechanisms and Management. *Clin Perinatol.* mars 2014;41(1):177-90.
- [52] Bittigau P, Sifringer M, Genz K, Reith E, Pospischil D, Govindarajalu S, Dzierko M, Pesditschek S, Mai I, Dikranian K, Olney JW, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 12 nov 2002;99(23):15089-94.
- [53] Wilder BJ. Efficacy of phenytoin in treatment of status epilepticus. *Adv Neurol.* 1983;34:441-6.
- [54] Boylan G, Rennie J, Pressler R, Wilson G, Morton M, Binnie C. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mai 2002;86(3):F165-70.
- [55] Low E, Stevenson NJ, Mathieson SR, Livingstone V, Ryan AC, Rennie JM, Boylan GB. Short-Term Effects of Phenobarbitone on Electrographic Seizures in Neonates. *Neonatology.* juin 2016;110(1):40-6.
- [56] Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures--effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med.* 8 févr 1990;322(6):364-9.
- [57] Takeoka M, Krishnamoorthy KS, Soman TB, Caviness VS. Fosphenytoin in infants. *J Child Neurol.* nov 1998;13(11):537-40.
- [58] Adams BD, Buckley NH, Kim JY, Tipps LB. Fosphenytoin may cause hemodynamically unstable bradydysrhythmias. *J Emerg Med.* janv 2006;30(1):75-9.
- [59] Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Clonazepam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. *Drugs.* nov 1976;12(5):321-61.
- [60] Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol.* janv 2011;15(1):1-7.
- [61] Loiacono G, Masci M, Zaccara G, Verrotti A. The treatment of neonatal seizures: focus on Levetiracetam. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(1):69-74.
- [62] Mruk AL, Garlitz KL, Leung NR. Levetiracetam in Neonatal Seizures: A Review. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2015;20(2):76-89.
- [63] Özkale Y, Özkale M, Saygi S, Erol I. Long-term accidental overdose of levetiracetam in an infant. *J Child Neurol.* juill 2014;29(7):959-61.
- [64] Kilicdag H, Daglioglu K, Erdogan S, Guzel A, Sencar L, Polat S, Zorludemir S. The effect of levetiracetam on neuronal apoptosis in neonatal rat model of hypoxic ischemic brain injury. *Early Hum Dev.* mai 2013;89(5):355-60.

- [65] Maitre NL, Smolinsky C, Slaughter JC, Stark AR. Adverse neurodevelopmental outcomes after exposure to phenobarbital and levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Perinatol.* nov 2013;33(11):841-6.
- [66] Arzimanoglou A, Löscher C, Garate P, Bentz J. Safety of levetiracetam among infants younger than 12 months--Results from a European multicenter observational study. *Eur J Paediatr Neurol.* mai 2016;20(3):368-75.
- [67] Koklu E, Ariguloglu EA, Koklu S. Levetiracetam-Induced Anaphylaxis in a Neonate. *Pediatric Neurology.* févr 2014;50(2):192-4.
- [68] Jones RT, Evans W, Mersfelder TL, Kavanaugh K. Rare Red Rashes: A Case Report of Levetiracetam-Induced Cutaneous Reaction and Review of the Literature. *Am J Ther.* juin 2016;23(3):e944-946.
- [69] van der Heide MJ, Roze E, van der Veere CN, Ter Horst HJ, Brouwer OF, Bos AF. Long-term neurological outcome of term-born children treated with two or more anti-epileptic drugs during the neonatal period. *Early Hum Dev.* janv 2012;88(1):33-8.
- [70] Cneude F, Diependaele J-F, Chabernaude J-L. Circonstances de révélation de l'accident vasculaire cérébral ischémique artériel chez le nouveau-né à terme ou proche du terme et orientation des patients. *Archives de Pédiatrie.* 1 sept 2017;24(9, Supplément):9S12-8.
- [71] Stephan-Otto C, Núñez C, Arca G, Agut T, García-Alix A. Three-Dimensional Map of Neonatal Arterial Ischemic Stroke Distribution From Early Multimodal Brain Imaging. *Stroke.* févr 2017;48(2):482-5.
- [72] Shellhaas R, Barks A. Impact of amplitude-integrated EEG on the clinical care for neonates with seizures. *Pediatr Neurol.* janv 2012;46(1):32-5.
- [73] Murray DM, Boylan GB, Fitzgerald AP, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Persistent lactic acidosis in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy correlates with EEG grade and electrographic seizure burden. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mai 2008;93(3):F183-186.
- [74] Filan P, Boylan GB, Chorley G, Davies A, Fox GF, Pressler R, Rennie JM. The relationship between the onset of electrographic seizure activity after birth and the time of cerebral injury in utero. *BJOG.* avr 2005;112(4):504-7.
- [75] Rafay MF, Cortez MA, deVeber GA, Tan-Dy C, Al-Futaisi A, Yoon W, Fallah S, Moore AM. Predictive Value of Clinical and EEG Features in the Diagnosis of Stroke and Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates With Seizures. *Stroke.* 1 juill 2009;40(7):2402-7.
- [76] Vercueil L. Crises d'épilepsie, épilepsies et accidents vasculaires cérébraux. *La Presse Médicale.* janv 2007;36(1):176-81.
- [77] Kirton A. Modeling Developmental Plasticity After Perinatal Stroke: Defining Central Therapeutic Targets in Cerebral Palsy. *Pediatric Neurology.* févr 2013;48(2):81-94.
- [78] Vuillerot C, Marret S, Dinomais M. Devenir neurodéveloppemental après un infarctus cérébral artériel néonatal. *Archives de Pédiatrie.* 1 sept 2017;24(9, Supplément):9S51-60.
- [79] Chabrier S, Peyric E, Drutel L, Deron J, Kossorotoff M, Dinomais M, Lazaro L, Lefranc J, Thébaud G, Dray G, others. Multimodal Outcome at 7 Years of Age after Neonatal Arterial Ischemic Stroke. *The Journal of pediatrics.* 2016;172:156-161.
- [80] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T,

Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. avr 2014;55(4):475-82.

- [81] Fox CK, Glass HC, Sidney S, Smith SE, Fullerton HJ. Neonatal seizures triple the risk of a remote seizure after perinatal ischemic stroke. *Neurology*. 7 juin 2016;86(23):2179-86.
- [82] Pisani F, Pavlidis E, Facini C, La Morgia C, Fusco C, Cantalupo G. A 15-year epileptogenic period after perinatal brain injury. *Funct Neurol*. mars 2017;32(1):49-53.
- [83] Van Hirtum-Das M, Licht EA, Koh S, Wu JY, Shields WD, Sankar R. Children with ESES: variability in the syndrome. *Epilepsy Res*. août 2006;70 Suppl 1:S248-258.
- [84] Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Peters JM, Kothare SV. Electrical Status Epilepticus in Sleep: Clinical Presentation and Pathophysiology. *Pediatric Neurology*. 1 déc 2012;47(6):390-410.
- [85] Filippi L, Fiorini P, Catarzi S, Berti E, Padrini L, Landucci E, Donzelli G, Bartalena L, Fiorentini E, Boldrini A, Giampietri M, Scaramuzzo RT, la Marca G, Della Bona ML, Fiori S, Tinelli F, Bancale A, Guzzetta A, Cioni G, Pisano T, Falchi M, Guerrini R. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI): a feasibility study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 28 mars 2017;1-8.
- [86] Benders MJ, van der Aa NE, Roks M, van Straaten HL, Isgum I, Viergever MA, Groenendaal F, de Vries LS, van Bel F. Feasibility and safety of erythropoietin for neuroprotection after perinatal arterial ischemic stroke. *J Pediatr*. mars 2014;164(3):481-486.e1-2.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2018

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : DUPORT Benoît

TITRE DE LA THESE : Accidents vasculaires cérébraux ischémiques néonatales et symptomatologie, traitement anti-épileptique, évolution en Basse Normandie, de 2005 à 2017.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS : INTRODUCTION : Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques artériels néonataux (AVCian) sont fréquents. La cause est inconnue. Des recommandations nationales pour la prise en charge sont disponibles depuis octobre 2017. La majorité sont révélés par des convulsions. Un état de mal est présent dans 33 % des cas. Le diagnostic des convulsions néonatales est difficile. Les traitements anti-convulsivants (TAC) recommandés en période néonatale sont peu efficace et neurotoxiques. Le contrôle des convulsions a un intérêt pronostic. L'objectif de ce travail était de décrire sur une cohorte rétrospective régionale les TAC reçus suite à un AVCian. METHODE : Analyse rétrospective des dossiers médicaux de la cohorte Bas Normande d'AVCian confirmés par imagerie entre 2005 et 2017, en relevant les facteurs de risques, la clinique, le TAC reçu et l'évolution. RESULTAT : Trente-trois des 35 cas ont reçu un TAC. Le contrôle des convulsions a nécessité pour 60 % uniquement du phénobarbital, pour 31 % une association phénobarbital/phénytoïne et pour 6 % du clonazépam. Six pour cent ont présenté un état de mal. Les nouveau-nés qui ont nécessités une association de TAC ont convulsé plus tôt (<24h de vie), malgré une administration plus précoce de phénobarbital et à des doses plus importantes. L'AVCian dans ce cas avait tendance à concerner le territoire de l'artère cérébral moyenne superficielle. CONCLUSION : Tous les nouveau-nés hospitalisés pour AVCian ont présenté des convulsions. Le phénobarbital est insuffisant en cas de convulsions sévères, lorsque l'AVCian touche le territoire de l'artère cérébrale moyenne superficielle. Il faut évaluer par des études fiables de nouveaux TAC.

MOTS CLES : Accident vasculaire cérébral ischémique artériel néonatal, convulsion néonatale, traitement anti-épileptique, phénobarbital

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Neonatal arterial ischemic stroke, and symptomatology, antiepileptic treatment, evolution in Basse Normandie, from 2005 to 2017

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS : INTRODUCTION: Neonatal arterial ischemic stroke (NAIS) is common. The cause is unknown. National recommendations for care have been available since October 2017. The majority are revealed by seizures. Status epilepticus is present in 33% of cases. The diagnosis of neonatal seizures is difficult. Anti-convulsive treatments recommended in the neonatal period are not very effective and neurotoxic. Control of seizures is necessary to preserve prognosis. The objective of this work was to describe the anti-convulsive treatments received following a NAIS on a regional retrospective cohort. METHOD: Retrospective analysis of the medical records of the Basse Normandie cohort of NAIS confirmed by imaging between 2005 and 2017, by identifying the risk factors, the clinic, the received anti-convulsive treatments and the evolution. RESULT: Thirty-three of the 35 cases received an anti-convulsive treatments. The control of seizures required only phenobarbital in 60 % of cases, in 31% phenobarbital / phenytoin and in 6% clonazepam. Six percent presented a status epilepticus. Newborns who required anti-convulsive treatments combination convulsed earlier (<24h of life), despite earlier administration of phenobarbital and at higher doses. AVCian in this case tended to concern the territory of the superficial middle cerebral artery. CONCLUSION: All newborns hospitalized for AVCian experienced seizures. Phenobarbital is insufficient in case of severe seizures, when the AVCian concern the territory of the superficial middle cerebral artery. Reliable studies need to evaluate new anti-convulsive treatments.

KEY WORDS : néonatal arterial ischemic stroke, neonatal seizure, anti-épileptic treatment, phénobarbital