



Reçu le :
6 juin 2016
Accepté le :
22 novembre 2016
Disponible en ligne
20 décembre 2016



Accidents vasculaires cérébraux ischémiques artériels néonataux : synthèse des recommandations[☆]

Neonatal arterial ischemic stroke: Review of the current guidelines

E. Saliba^{a,b,*}, T. Debillon^c, Pour le groupe de travail Recommandations accident vasculaire cérébral (AVC) néonatal^l, S. Auvin^d, O. Baud^d, V. Biran^d, J.-L. Chabernaude^e, S. Chabrier^f, F. Cneude^g, A.-G. Cordier^d, V. Darmency-Stamboul^h, J.-F. Diependaeleⁱ, T. Debillon^g, M. Dinomais^j, C. Durand^g, A. Ego^g, G. Favrais^k, Y. Gruel^k, L. Hertz-Pannier^d, B. Husson^l, S. Marret^m, S. N'Guyen The Tichⁱ, T. Perez^k, E. Saliba^k, J.-B. Valentin^k, C. Vuillerotⁿ

^a Service de réanimation néonatale et pédiatrique, hôpital Clocheville, CHU de Tours, 49, boulevard Béranger, 37000 Tours, France

^b Inserm U930, université François-Rabelais de Tours, bâtiment Vialle, 10, boulevard Tonnelé, 37032 Tours, France

^c Clinique universitaire de médecine et réanimation néonatale, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble, France

^d Paris, France

^e Clamart, France

^f Saint-Étienne, France

^g Grenoble, France

^h Dijon, France

ⁱ Lille, France

^j Angers, France

^k Tours, France

^l Le Kremlin Bicêtre, France

^m Rouen, France

ⁿ Lyon, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

Neonatal arterial ischemic stroke (NAIS) is a rare event that occurs in approximately one in 5000 term or close-to-term infants. Most affected infants will present with seizures. Although a well-recognized clinical entity, many questions remain regarding diagnosis, risk factors, treatment, and follow-up modalities. In the absence of a known pathophysiological mechanism and lack of evidence-based guidelines, only supportive care is currently provided. To address these issues, a French national committee set up by the French

Résumé

L'accident vasculaire cérébral ischémique artériel néonatal (AVCian) est une pathologie rare. Afin d'actualiser les connaissances sur ce sujet, un groupe de travail multidisciplinaire s'est constitué sous l'égide de la Société française de néonatalogie et le Centre national de référence de l'AVC de l'enfant afin de proposer des recommandations sur les facteurs de risque, les modalités de transfert et de prise en charge pré-hospitalière, les modalités diagnostiques et thérapeutiques, le traitement, le pronostic et la prise en

[☆] Travail présenté en partie lors des Journées nationales de néonatalogie, Paris 17 et 18 mars 2016.

* Auteur correspondant.

e-mail : elie.saliba@univ-tours.fr (E. Saliba).

^l Société française de néonatalogie ; Centre national de référence de l'AVC de l'enfant ; la Société francophone d'imagerie pédiatrique et prénatale ; le groupe français d'études sur l'hémostasie et la thrombose ; la Société de neurophysiologie clinique de langue française ; la Société française de pédiatrie ; la Société française de médecine physique et de réadaptation ; la Société française de neurologie pédiatrie ; la Société française de médecine d'urgence ; la Société francophone d'étude et de recherche des handicaps de l'enfance.

Neonatal Society (Société française de néonatalogie) and the national referral center (Centre national de référence) for arterial ischemic stroke in children drew up guidelines based on an HAS (Haute Autorité de santé [HAS]; French national authority for health) methodology. The main findings and recommendations established by the study group are: (1) among the risk factors, male sex, primiparity, caesarean section, perinatal hypoxia, and fetal/neonatal infection (mainly bacterial meningitis) seem to be the most frequent. As for guidelines, the study group recommends the following: (1) the transfer of neonates with suspected NAIS to a neonatal intensive care unit with available equipment to establish a reliable diagnosis with MRI imaging and neurophysiological monitoring, preferably by continuous video EEG; (2) acute treatment of suspected infection or other life-threatening processes should be addressed immediately by the primary medical team. Persistent seizures should be treated with a loading dose of phenobarbital 20 mg/kg i.v.; (3) MRI of the brain is considered optimal for the diagnosis of NAIS. Diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient is considered the most sensitive measure for identifying infarct in the neonatal brain. The location and extent of the lesions are best assessed between 2 and 4 days after the onset of stroke; (4) routine testing for thrombophilia (AT, PC PS deficiency, FV Leiden or FII20210A) or for detecting other biological risk factors such as antiphospholipid antibodies, high FVIII, homocysteinemia, the Lp(a) test, the MTHFR thermolabile variant should not be considered in neonates with NAIS. Testing for FV Leiden can be performed only in case of a documented family history of venous thromboembolic disease. Testing neonates for the presence of antiphospholipid antibodies should be considered only in case of clinical events arguing in favor of antiphospholipid syndrome in the mother; (5) unlike childhood arterial ischemic stroke, NAIS has a low 5-year recurrence rate (approximately 1 %), except in those children with congenital heart disease or multiple genetic thrombophilia. Therefore, initiation of anticoagulation or antithrombotic agents, including heparin products, is not recommended in the newborn without identifiable risk factors; (6) the study group recommends that in case of delayed motor milestones or early handedness, multidisciplinary rehabilitation is recommended as early as possible. Newborns should have physical therapy evaluation and ongoing outpatient follow-up. Given the risk of later-onset cognitive, language, and behavioral disabilities, neuropsychological testing in preschool and at school age is highly recommended.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques néonataux sont le plus souvent la conséquence d'une interruption du débit sanguin au niveau d'une des principales artères cérébrales suite à une embolie ou une thrombose. Parfois, il s'agit d'une thrombose d'une veine cérébrale siégeant dans 62 % des cas au niveau du sinus veineux supérieur ou des sinus veineux transverses dans 41 à 45 % des cas. Pour ce travail, seuls les accidents vasculaires cérébraux ischémiques artériels du

charge à court et moyen terme. Ces recommandations ont été réalisées selon la méthodologie de la Haute autorité de santé et en fonction des thématiques proposées par un comité d'experts. Les principales recommandations issues de ce travail sont : (1) l'orientation du patient vers une unité de réanimation ou de soins intensifs néonataux disposant d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) facilement accessible et de la possibilité de réaliser une surveillance continue par électro-encéphalogramme ; (2) le phénobarbital est le médicament de première ligne pour le traitement des crises convulsives ; (3) l'IRM réalisée entre j2 et j4 après la survenue de l'AVCian est la meilleure technique pour confirmer le diagnostic et préciser son extension ; (4) un facteur biologique de risque thrombotique ne doit pas être systématiquement recherché après un AVCian, sauf en cas d'antécédent thrombotique veineux familial ; (5) un traitement thrombolytique n'est pas recommandé ; (6) une prise en charge rééducative précoce est recommandée en cas de déficience motrice évidente.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

nouveau-né terme ou proche du terme (AVCian) ont été envisagés. L'AVCian est une pathologie rare qui interpelle cependant le néonatalogiste pour plusieurs raisons :

- les symptômes cliniques, dominés par les convulsions, imposent souvent une hospitalisation en unité de soins intensifs ou de réanimation néonatale ;
- le diagnostic positif et surtout étiologique nécessite une réflexion périnatale entre obstétriciens et néonatalogistes ;
- les probables séquelles neuromotrices et cognitives justifient le suivi de ces enfants jusqu'à l'âge scolaire.

Afin d'actualiser les connaissances sur ce sujet et de proposer des recommandations pour la pratique clinique (RPC), un groupe de travail multidisciplinaire a été constitué sous l'égide la Société française de néonatalogie et le Centre national de référence de l'AVC de l'enfant afin de proposer des synthèses de la littérature sur l'épidémiologie, les modalités diagnostiques, les facteurs de risque, les options thérapeutiques ainsi que le pronostic à court et moyen terme [1]. Le texte ci-dessous résume les principales conclusions de ces travaux. Il a été rédigé selon une formulation reprenant les questions posées et l'essentiel des réponses fournies.

2. Méthodologie

La méthodologie utilisée a été celle de la Haute Autorité de santé pour les RPC avec un groupe de travail et un groupe de lecture. La phase de cadrage initiale a permis de délimiter le thème et de choisir la méthode adaptée. Pour la composition du groupe de travail, les organismes professionnels concernés ont été sollicités. Les membres du groupe de travail ont été considérés comme des experts et ont participé à titre individuel et non en tant que représentant d'un organisme professionnel ou associatif. Les chargés de chaque question ont réalisé une recherche bibliographique afin de sélectionner les références pertinentes. Une analyse critique a été réalisée et synthétisée sous la forme d'un argumentaire scientifique. En fonction des niveaux de preuve identifiés sur une question, les recommandations ont été gradées (*tableau 1*).

2.1. La fréquence de la maladie est-elle bien définie par les études en population ?

Pour répondre à cette question, la recherche bibliographique a été ciblée sur l'AVCian (terminologie anglo-saxonne *Neonatal arterial ischemic stroke* [NAIS]) à terme ou proche du terme. Les études hospitalières reposent généralement sur une population source réduite d'où une moindre précision dans l'estimation de la prévalence. De plus, le transfert des patients

avec maladies rares ou sévères comme l'AVCian vers les unités les plus spécialisées est responsable de la surestimation structurelle connue de ce type d'étude. À l'inverse, les études en population, obtenues à partir de plusieurs centaines de milliers de sujets, sont enclines au risque d'extraction imparfaite des données et de moindre précision diagnostique. Elles sont néanmoins considérées comme plus correctes méthodologiquement.

À partir d'une analyse exhaustive de la littérature considérant uniquement les études d'épidémiologie descriptive les plus robustes, la prévalence de l'AVCian à terme ou proche du terme a été estimée approximativement à 1 pour 5000 naissances [2-6]. Ce chiffre est de 17 pour 100 000 naissances en France [4] (niveau de preuve B).

3. Peut-on identifier une population maternelle ou néonatale à risque d'AVCian ? Quels sont les facteurs de risque les mieux démontrés ?

L'étiologie des AVCian n'est pas claire. Plusieurs facteurs de risque maternels, placentaires et néonataux ont été décrits. Ces facteurs ne doivent pas être considérés comme causaux. Seules les études cas-contrôle ont été retenues puisqu'aucune étude de niveau de preuve supérieur – i.e. de type cohorte – n'était disponible. Six études cas-contrôle colligent 277 observations d'AVCian [4,6-10]. Quatre groupes de facteurs de risques ressortaient avec une forte homogénéité :

- le sexe masculin (*odds ratio* (OR) = 2,8) ;
- certaines caractéristiques obstétricales : primiparité (OR = 1,7), césarienne (OR = 3,5), césarienne en urgence (OR = 6,8) et ;
- l'hypoxie *per partum* (avec un OR allant de 7 à 22) ;
- l'infection fœtale ou néonatale avec essentiellement les méningites bactériennes (OR = 7 et 9 respectivement) (niveau de preuve B).

Tableau 1

Grade des recommandations, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) 2000.

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4)
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires

À côté de ces facteurs démontrés, des pathologies néonatales sont significativement associées à la survenue d'un AVCian. Les cardiopathies congénitales et certaines procédures de soins comme les cathétérismes interventionnels (atrio-septostomie pour transposition des gros vaisseaux) ont été associées à la survenue d'un AVCian sans que le lien de causalité soit bien établi, notamment pour les cathétérismes interventionnels. Certains troubles de la coagulation sont significativement associés aux AVCian (OR 6,7 ; intervalle de confiance 95 % [IC 95 %] 3,8 à 11,7) [11]. Les anomalies le plus souvent rapportées sont une augmentation de la lipoprotéine A (> 30 mg/dL) et une mutation du facteur V Leiden (FVL). Des multiplications de risque de survenue d'AVCian par 2,1 à 8,5 ont été rapportées respectivement pour les mutations G1691A de FVL et G20210A du facteur II. Des anomalies acquises de la coagulation maternelle, telle que la présence d'anticorps antiphospholipides, peuvent prédisposer aux AVCian. Les phospholipides sont impliqués dans l'activation de la protéine C et de la coagulation. Les anticorps antiphospholipides, anticardiolipines et anticorps lupiques sont directement dirigés contre les protéines de la coagulation et interfèrent ainsi avec la coagulation normale. Les mères ayant un taux élevé d'anticorps antiphospholipides sont à risque élevé de faire des thromboses veineuses ou artérielles ainsi que des complications gravidiques. Plusieurs associations entre AVCian et des taux élevés d'anticorps antiphospholipides chez la mère ont été rapportées. La présence de plus d'un facteur de risque maternel multiplierait la probabilité de survenue d'AVCian par 5 [2,12].

4. Quels sont les signes d'appel et d'alerte des AVCian ? Quelle orientation du nouveau-né ?

Les convulsions néonatales constituent le mode de présentation le plus fréquent des AVCian (*tableau II*). Dans 90 % des

cas, elles surviennent dans les 3 premiers jours de vie. Dans la majorité des cas, il n'y a pas d'antécédents de mauvaise adaptation à la vie extra-utérine et le plus souvent il s'agit de nouveau-nés asymptomatiques qui avaient rejoint leur mère en suites de couche. Les convulsions sont focales dans 50 % des cas. Dans moins de 10 % des cas, les crises ne sont pas motrices. Il s'agit alors principalement d'épisodes d'apnée et ou de cyanose [13]. Les crises peuvent parfois être frustrées ou atypiques : mâchonnement, fixité du regard, réversion oculaire, nystagmus ou simple hoquet.

Il est rare d'observer à l'examen clinique une latéralisation des signes avec asymétrie des mouvements spontanés ou des réflexes archaïques (réflexe de Moro). L'existence d'une hémiplégie en période néonatale est rare et n'apparaît que plus tardivement. Ce décalage dans le temps s'explique par les particularités fonctionnelles et structurales du faisceau cortico-spinal ipsilatéral du cerveau en développement.

Des filières d'appel, d'alerte et de transfert, à l'instar de celles existant pour l'AVC de l'adulte, doivent être envisagées en cas de suspicion de d'AVCian [14]. L'orientation du patient doit se faire vers une unité de soins intensifs ou de réanimation néonatale disposant de moyens de diagnostic (imagerie par résonance magnétique [IRM] facilement accessible) et de surveillance par un monitoring de l'électro-encéphalogramme (EEG) ou de préférence par vidéo-EEG. Cette orientation est de la responsabilité du premier médecin présent auprès de l'enfant ainsi que du médecin régulateur du service d'aide médicale urgente (SAMU) qui organise le transfert. Concernant le transport, ses modalités relèvent surtout de recommandations d'expert : le nouveau-né est transporté par une équipe médicalisée de service mobile d'urgence et de réanimation (SMUR) pédiatrique, sous surveillance constante de ses paramètres vitaux et monitoring de la température, en évitant l'hyperthermie qui pourrait aggraver les lésions neurologiques. En cas de convulsions, le choix du traitement antiépileptique de première intention repose sur le phénobarbital.

Tableau II
Démarche diagnostique devant une suspicion d'accident vasculaire cérébral ischémique artériel néonatal (AVCian).

Clinique

- Convulsions le plus souvent focales : crises hémicorporelles cloniques
- Moment de survenue des convulsions : médiane entre 24 et 36 heures de vie
- Examen neurologique : le plus souvent normal

Éliminer une cause traitable de convulsion néonatale

- Dosage de la glycémie, calcémie, magnésémie
- Ponction lombaire avec PCR herpes au moindre doute pour éliminer une méningite bactérienne ou une encéphalite virale

EEG

- Aspect évocateur d'un AVC : présence d'une activité de fond asymétrique
- Figures physiologiques (encoches frontales) généralement respectées
- Crises sont et restent très focalisées

Imagerie : échographie transfontanelle

- Élimine une hémorragie intracrânienne, intraventriculaire ou une thrombose veineuse
- Faible sensibilité à détecter une zone ischémique : ne peut éliminer le diagnostic d'AVCian

Imagerie : IRM cérébrale

- Indispensable pour faire le diagnostic

EEG : électroencéphalogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; PCR : amplification génique.

5. Comment confirmer le diagnostic d'AVCian à l'admission en néonatalogie ?

L'indication d'une IRM cérébrale en période néonatale est formelle devant une suspicion clinique d'AVCian. Technique non irradiante et pratiquée sans sédation, l'IRM permet de faire le diagnostic d'AVCian de façon pratiquement formelle. C'est la meilleure technique pour établir la localisation lésionnelle, évaluer l'étendue de l'ischémie et fournir des éléments pronostiques (niveau de preuve B) [15,16]. Les séquences de base comprennent, outre les séquences fortement pondérées en T1 et T2 (adaptées au contenu en eau cérébral), une séquence pondérée en diffusion (facteur $b = 1000 \text{ s/mm}^2$), à la recherche de modifications de signal de la substance blanche et de la substance grise mais surtout d'un hypersignal sur la séquence pondérée en diffusion et d'une chute du coefficient de diffusion apparente (ADC) en rapport avec l'œdème cytotoxique (restriction de la diffusion). Une séquence en écho de gradient pondérée en T2* précise une éventuelle composante hémorragique [17,18]. L'œdème cytotoxique secondaire à l'ischémie est visible dès les premières minutes suivant l'accident ischémique sous forme d'un hypersignal sur la séquence pondérée en diffusion et d'une diminution de l'ADC calculé alors que les modifications de signal sur les séquences T1 et T2 sont encore discrètes. La chute de l'ADC étant maximale entre j2 et j4 suivant l'ischémie, c'est à ce stade que l'évaluation de la localisation et de l'extension des lésions est la plus précise et que l'IRM doit être réalisée. Par contre, 8 jours après l'ischémie, tous les auteurs s'accordent sur le faible intérêt de réaliser une séquence de diffusion, les lésions étant alors mieux visibles sur les séquences pondérées en T1 et T2.

La valeur pronostique de l'IRM néonatale pour le devenir moteur est établie sur 2 critères :

- plus la lésion est étendue et profonde, atteignant les noyaux gris centraux, plus le pronostic est réservé. En particulier, un AVCian complet du territoire sylvien s'accompagne toujours du développement d'un déficit moteur unilatéral ;
- l'étude du faisceau cortico-spinal (FCS) en diffusion apporte des éléments individuels d'appréciation du pronostic moteur : une atteinte étendue du FCS sur l'IRM de diffusion en phase aiguë est associée à un très haut risque de développer une paralysie cérébrale unilatérale [19,20].

Secondairement, l'atrophie pédonculaire unilatérale s'accompagne toujours d'une hémiplégie (dégénérescence wallérienne). Le pronostic visuel, beaucoup moins bien documenté, semble plus compromis en cas d'atteinte du territoire de l'artère cérébrale postérieure que de celui de l'artère cérébrale moyenne. Aucune donnée actuelle ne permet d'établir le pronostic fonctionnel du langage et des praxies à partir de l'imagerie néonatale. Le risque de développer une épilepsie

semble de l'ordre de 15–20 % et il est plus élevé pour un large infarctus incluant la totalité d'un territoire sylvien.

L'angio-IRM du polygone de Willis est recommandée à la recherche d'une occlusion artérielle d'un tronc ou d'une branche, ou d'un thrombus mural, principalement dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne.

L'échographie avec doppler peut être intéressante au préalable au lit du patient pour une première orientation en cas de doute diagnostique afin d'éliminer les diagnostics différentiels et d'organiser la prise en charge. En revanche, elle est peu sensible en phase aiguë, mais peut montrer une zone hyperéchogène, surtout dans les territoires profonds (rarement visible en cas d'atteinte corticale), avec des perturbations du flux au doppler. Quel que soit le résultat de l'examen échographique l'IRM est indispensable.

La tomodynamométrie n'a quasiment plus d'indication dans la prise en charge de l'urgence neurologique néonatale, et en tous cas, aucune pour l'AVCian.

6. Quelle place pour l'électrophysiologie ?

Comme devant toute convulsion avérée ou suspectée chez un nouveau-né, l'EEG est indiqué le plus rapidement possible pour confirmer le diagnostic, aider à l'orientation étiologique et doit souvent être prolongé par un monitoring continu du fait de la fréquence des crises infracliniques. Cet examen doit être réalisé en urgence dans des centres qui disposent d'électrophysiologistes formés à la lecture de l'EEG néonatal. Les aspects EEG évocateurs d'un AVC sont la présence d'une activité de fond asymétrique, discrètement discontinue et trop riche en rythmes rapides en regard de l'hémisphère atteint, et normale (en l'absence de médicaments sédatifs) en regard de l'hémisphère sain. Il existe généralement des pointes inter-critiques de morphologie et de polarité variables, pouvant comprendre des pointes positives temporales et rolandiques, focales ou plurifocales sur l'hémisphère atteint. Les figures physiologiques comme les encoches frontales sont généralement respectées [21,22]. Si l'EEG n'est pas strictement normal et que la suspicion de convulsion est forte, il est recommandé d'instituer un monitoring vidéo-EEG, pour enregistrer d'éventuelles crises cliniques ou infracliniques. Concernant la valeur pronostique de l'EEG, les études sont peu nombreuses et parfois contradictoires [23–25]. Les anomalies du tracé de fond et la persistance de pointes inter-critiques pourraient être associées à un moins bon pronostic moteur.

7. Diagnostic différentiel et diagnostic associé à l'AVCian : quels examens complémentaires ?

Une fois le diagnostic d'AVCian posé, la question des examens complémentaires supplémentaires pour rechercher ou

Tableau III**Démarche étiologique devant un accident vasculaire cérébral ischémique artériel néonatal.***Asphyxie périnatale*

Altération du rythme cardiaque fœtal

Césarienne en urgence

pH artériel au cordon < 7,0

Signes d'encéphalopathie

Pathologie placentaire (anatomopathologie si possible) pouvant orienter vers une cause embolique

Chorio-amnionite histologique

Thrombose des vaisseaux placentaires

Infection materno-fœtale

Fièvre maternelle, rupture prolongée des membranes

Hémoculture, dosage de la CRP, ponction lombaire au moindre doute

Anomalies métaboliques chez le nouveau-né : hypoglycémies sévères et persistantes

Hyperinsulinisme : dosage glycémie-insuline

Encéphalopathie, défaillance hépatique associées : déficits de la β -oxydation des acides gras à chaîne longue : profil des acylcarnitines sanguins et chromatographie des acides organiques urinaire*Anomalies congénitales ou acquises de la coagulation*

Antécédents maternels, obstétricaux et familiaux

Maladies thrombo-emboliques : mutation du facteur V Leiden (autres facteurs de coagulation uniquement en cas d'orientation)

Thromboses, pertes fœtales précoces, morts fœtales in utero : mutation du facteur V Leiden (autres facteurs de coagulation uniquement en cas d'orientation)

Syndrome des anticorps antiphospholipides : dosage anticorps antiphospholipides

Nouveau-né : thromboses multiples et systémiques

Dosage des facteurs de coagulation en fonction de l'orientation et des antécédents familiaux

Cardiopathies congénitales diagnostic anténatal ou signes cliniques

Échocardiographie

CRP : protéine C réactive.

éliminer un diagnostic associé doit être abordée (*tableau III*). Trois grands cadres nosologiques néonataux immédiats doivent être discutés dans ce contexte. Ce sont :

- les anomalies métaboliques dont l'hypoglycémie et exceptionnellement certaines maladies métaboliques congénitales, les plus fréquentes étant les anomalies de la glycosylation (CDG-Ia) et l'hyperhomocystéinémie diagnostiquée par le dosage plasmatique de l'homocystéine et recherche du variant C677T (variant thermolabile) du gène de la méthylène-tétra-hydrofolate-réductase (MTHFR) ;
- les infections néonatales précoces ;
- les anomalies cardiovasculaires.

Il est difficile d'identifier les hypoglycémies néonatales comme la cause ou la conséquence du contexte qui a abouti à l'AVCian mais sa persistance doit faire rechercher une cause plus spécifique notamment métabolique (hyperinsulinisme ou atteinte du métabolisme énergétique comme dans les anomalies d'oxydation des acides gras). L'association d'un sepsis précoce ou d'une méningite à la survenue de l'AVCian est bien établie avec un facteur de risque multiplié par 6 à 9 [9]. Certaines cardiopathies congénitales comme la transposition des gros vaisseaux ou l'hypoplasie du ventricule gauche ont été décrites comme significativement associés aux AVCian. Cette association ayant été observée par certains auteurs dans 20 % des cas [26]. Les mécanismes physiopathologiques évoqués seraient soit ischémiques par baisse du

débit sanguin cérébral (hypoplasie du ventricule gauche) ou emboliques par l'envoi d'un embol d'origine placentaire vers la circulation cérébrale dans le cadre d'une communication entre les circulations droite et gauche. La survenue d'un AVCian après cathétérisme pour atrioseptostomie a été souvent décrite [9], l'envoi d'un embol au cours de la manœuvre vers la circulation cérébrale ne pouvant être écarté. En pratique, et en dehors de signes d'appel cliniques, il n'est pas recommandé de réaliser systématiquement une échographie cardiaque (accord d'experts).

8. Exploration de la coagulation chez le nouveau-né avec AVCian : une nécessité ?

Deux facteurs de risque semblent plus fréquents dans les AVCian comparativement aux contrôles : la mutation du FVL (G1691A) et une élévation du taux de lipoprotéine A (Lpa) [27–29]. Des études plus récentes n'ont pas rapporté d'association entre les différents polymorphismes génétiques des facteurs thrombotiques et la survenue d'AVCian [30]. Il faut noter que la majorité de ces études comportait des biais comme le petit nombre de patients inclus, l'hétérogénéité des patients (inclusion de nouveau-nés et d'enfants plus âgés), les différences ethniques entre les populations étudiées et l'absence de cas contrôles. Toutes ces constatations suggèrent que les facteurs génétiques joueraient un rôle mineur dans l'étiologie des

AVCian, renforçant l'importance des facteurs de risque périnataux et néonataux.

Pour la pratique, les recommandations suivantes sont à considérer : un facteur biologique de risque thrombotique (FBRT) ne doit pas être systématiquement recherché après un AVCian. Une mutation du FVL ne doit être recherchée qu'en cas d'antécédent thrombotique veineux familial. Les recherches suivantes ne sont pas recommandées de façon systématique et ne doivent être réalisées qu'en cas d'histoire documentée d'antécédents familiaux de maladie thromboembolique : recherche d'un déficit en inhibiteur de la coagulation (antithrombine, déficit en protéine C ou S) ou d'un facteur VIII élevé. Il n'est pas non plus recommandé de doser systématiquement la lipoprotéine a (Lpa) ou de rechercher une mutation MTHFR (variant 677T) en dehors d'une histoire familiale évocatrice (accord d'experts).

En cas d'anamnèse maternelle évocatrice d'un syndrome des anticorps antiphospholipides (thrombose, plus de 2 pertes fœtales précoces, mort fœtale *in utero*), la recherche d'anticorps antiphospholipides peut être recommandée chez la mère et l'enfant atteint d'AVCian. En cas d'indication d'exploration de la coagulation chez la mère, les dosages d'antithrombine, la recherche de déficit en protéine C ou S doivent être réalisés à partir de 3 mois après l'accouchement. À l'inverse, en cas de suspicion d'un syndrome des anticorps antiphospholipides chez la mère, le dosage des anticorps antiphospholipides (anticardiolipines, anti-2-glycoprotéine et anticorps circulants anti-lupus) doivent être recherchés le plus précocement après l'accouchement. En cas de positivité, ces dosages doivent être répétés 3 et 6 mois après la naissance chez le nouveau-né.

9. Prise en charge initiale en néonatalogie : quelles recommandations ?

Contrairement à l'AVC de l'enfant plus âgé ou de l'adulte le taux de récurrence de l'AVCian en dehors d'une cardiopathie ou d'une thrombophilie congénitale est très faible (< 1%). Ainsi, l'utilisation de thrombolytiques ou d'anticoagulants, y compris l'héparine ou d'anti-agrégants plaquettaires n'est pas recommandée chez le nouveau-né. L'utilisation d'anticoagulants (héparine à bas poids moléculaire ; HBPM) est envisagée en cas de cardiopathie thrombogène ou de thrombus intracardiaque (accord d'experts) [31].

Pendant la phase aiguë, le principal traitement est celui des convulsions. Les recommandations d'expert suivantes peuvent être formulées :

- les indications formelles de traitement sont :
 - les états de mal épileptique définis comme une activité critique clinique ou électrique continue d'au moins 30 minutes ou de crises électriques récurrentes qui occupent plus de 50 % d'un tracé EEG sur 30 minutes,

- les crises convulsives cliniques si elles durent plus de 5 minutes consécutives,
- les crises cliniques brèves mais répétées (2 ou plus par heure),
- les crises convulsives électriques si elles durent plus de 5 minutes consécutives ou si elles sont brèves (minimum 30 secondes) mais répétées plusieurs fois par heure [32–34] ;
- le phénobarbital reste le médicament le plus souvent prescrit pour le traitement initial des convulsions néonatales. En ce sens, c'est le médicament pour lequel les praticiens ont le plus d'expérience. Sa posologie est : dose de charge de 20 mg/kg en perfusion intraveineuse sur 20 minutes suivie, si nécessaire, d'une seconde dose de charge (20 mg/kg) pour atteindre une barbitémie de 25–30 mg/L ;
- il est souhaitable d'utiliser un seul antiépileptique (AE) au maximum de sa posologie et en cas de récurrence, proposer une association avec un AE de mécanisme d'action différent [35,36].

En cas d'examen neurologique normal ou d'un EEG normal, les AE peuvent être arrêtés après une période de 72 heures sans crise épileptique. En cas d'anomalies neurologiques modérées (cliniques, EEG), les AE peuvent être arrêtés à la fin de l'hospitalisation. En revanche, en cas d'anomalies neurologiques sévères (encéphalopathie sévère, accident vasculaire ischémique étendu), le traitement AE doit être maintenu pour une période plus prolongée à discuter au cas par cas (accord d'experts). En l'absence d'étude contrôlées et randomisées, la neuroprotection par hypothermie n'est pas recommandée dans la prise en charge des AVCian.

10. Devenir à court et moyen terme des enfants après un AVCian. Recommandations de suivi

Suite à un AVCian, la trajectoire développementale de l'enfant peut être compliquée de différentes séquelles d'ordre moteur et cognitif en particulier dans le développement du langage. La présence de troubles moteurs après AVCian correspond à la présence d'une paralysie cérébrale (PC). L'AVCian étant le plus souvent unilatéral et focal, la PC secondaire est le plus souvent unilatérale, le membre supérieur étant plus atteint que le membre inférieur [37]. Environ 30 % des enfants présentant un AVCian développent une PC unilatérale nécessitant un suivi en médecine physique et réadaptation et l'AVCian est la principale cause de PC unilatérale. Il est nécessaire d'identifier le plus précocement possible les patients qui vont développer une hémiparésie car ils pourraient bénéficier d'une intervention thérapeutique précoce. L'asymétrie de préhension visible dès l'âge d'acquisition de la préhension à distance est souvent le premier signe clinique.

Contrairement à l'adulte, les enfants ayant eu un AVC gauche ne présentent pas de troubles du langage importants de type aphasie. Cependant, les évaluations de langage montrent des troubles dans le développement du langage et des déficits modérés dans la compréhension des aspects complexes du langage lorsque l'enfant est en âge scolaire [38–41]. L'efficacité intellectuelle globale des enfants ayant des lésions unilatérales est souvent préservée, excepté lorsque la taille de la lésion est très importante [42]. La présence d'une épilepsie est le principal facteur prédictif d'un mauvais devenir cognitif, ce qui laisserait supposer qu'elle est un facteur limitant de la plasticité cérébrale [43,44]. L'atteinte des noyaux gris centraux et l'épilepsie secondaire sont les meilleurs indices de risque d'abaissement du quotient intellectuel (QI) total, tandis que le sexe, la localisation antéropostérieure et le niveau éducatif maternel n'ont pas d'influence (grade de recommandations C). Une épilepsie séquellaire est constatée dans 15 à 50 % des cas. Les résultats concernant les autres fonctions cognitives restent encore à explorer, mais plusieurs études sont en faveur d'une vulnérabilité des fonctions visuospatiales et de troubles neurovisuels (grade de recommandations C).

Un suivi régulier de l'enfant et de sa famille par un médecin spécialisé dans les troubles du développement est recommandé du fait du risque de séquelles motrices et cognitives de différentes gravités [45]. Les évaluations sont effectuées au minimum aux âges anniversaires de l'enfant (parfois semestrielles) jusqu'à l'adolescence. La fréquence de ce suivi doit être d'autant plus importante qu'il existe des facteurs de mauvais pronostic (étendue de la lésion, importance des manifestations cliniques). En cas de PC, l'enfant doit être adressé à un service pluridisciplinaire spécialisé dans la rééducation fonctionnelle pédiatrique afin de bénéficier d'un avis et d'une prise en charge rééducative globale (accord professionnel). Des consultations multidisciplinaires précoces peuvent s'avérer nécessaires en cas de troubles du développement multiples, du comportement ou des apprentissages scolaires associant au minimum le pédiatre référent avec les professionnels spécialisés (accord professionnel).

Groupe de lecture

Marianne Alison (Paris), Sylvain Brochard (Brest), Corinne Chantegret (Dijon), Jean-François Chatel (Bordeaux), Mathilde Chevignard (Saint-Maurice), Joel Fluss (Genève), Vincent Gautheron (Saint-Étienne), Nadine Girard (Paris), Marie-Françoise Hurtaud (Paris), Sophie Joriot (Lille), Mériam Koob (Strasbourg), Manoelle Kossorotoff (Paris), Dominique Lasne (Paris), Noella Lodé (Paris), Jean-François Magny (Paris), Baptiste Morel (Paris), Julien Naud (Bordeaux), Veronique Quentin (Saint-Maurice), Veronique Pierrat (Lille), Philippe N'Guyen (Reims), Typhaine Raia-Barjat (Saint-Étienne), Paul Sagot (Dijon), Stephane Sizonenko (Genève), Élodie Zana-Taieb (Paris).

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Chabrier S, Vuillerot C, Égo A, et al. Comité de rédaction des recommandations. Infarctus cérébral artériel à révélation néonatale (grande prématurité exclue) : pourquoi des recommandations ? *Arch Pediatr* 2014;21:934–7.
- [2] Lee J, Croen LA, Backstrand KH, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *JAMA* 2005;293:723–9.
- [3] Laugesaar R, Kolk A, Tomberg T, et al. Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: a population-based study. *Stroke* 2007;38:2234–40.
- [4] Darmency-Stamboul V, Chantegret C, Ferdynus C, et al. Antenatal factors associated with perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:2307–12.
- [5] Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE, et al. Incidence and outcome of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke in Switzerland. *Pediatrics* 2015;135:e1220–8.
- [6] Chabrier S, Saliba E, Nguyen The Tich S, et al. Obstetrical and neonatal characteristics vary with birthweight in a cohort of 100 term newborns with symptomatic arterial ischemic stroke. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:206–13.
- [7] Estan J, Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F88–93.
- [8] Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, et al. Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis in Denmark 1994–2006: a nationwide population-based study. *Acta Paediatr* 2011;100:543–9.
- [9] Harteman JC, Groenendaal F, Kwee A, et al. Risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke in full-term infants: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F411–6.
- [10] Mann JR, McDermott S, Pan C, et al. Maternal hypertension and intrapartum fever are associated with increased risk of ischemic stroke during infancy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:58–64.
- [11] Cheong JL, Cowan FM. Neonatal arterial ischaemic stroke: obstetric issues. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:267–71.
- [12] Günther G, Junker R, Sträter R, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates: role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke* 2000;31:2437–41.
- [13] Panayiotopoulos CP. The epilepsies: seizures, syndromes and management. Oxfordshire (UK) Bladon Medical Publishing 2005. Chapter 5: Neonatal Seizures and Neonatal Syndromes.
- [14] Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indication de la thrombolyse. Recommandations HAS, mai 2009. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc>.
- [15] Lequin MH, Dudink J, Tong KA, et al. Magnetic resonance imaging in neonatal stroke. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:299–310.
- [16] Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, et al. Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International pediatric stroke study. *Pediatrics* 2011;128:e1402–10.
- [17] Küker W, Möhrle S, Mader I, et al. MRI for the management of neonatal cerebral infarctions: importance of timing. *Childs Nerv Syst* 2004;20:742–8.
- [18] Rutherford M, Counsell S, Allsop J, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in term perinatal brain injury: a

- comparison with site of lesion and time from birth. *Pediatrics* 2004;114:1004-14.
- [19] Brasseur-Daudruy M, Bordarier C, Cellier C, et al. Cerebral infarction in full-term newborns: MR imaging features. *J Radiol* 2008;89:1085-93.
- [20] Van der Aa NE, Benders MJ, Vincken KL, et al. The course of apparent diffusion coefficient values following perinatal arterial ischemic stroke. *Plos One* 2013;8:e56784.
- [21] Walsh BH, Low E, Bogue CO, et al. Early continuous video electroencephalography in neonatal stroke. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:89-92.
- [22] Selton D, André M, Hascoët J. EEG et accident vasculaire cérébral ischémique du nouveau-né à terme. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 2003;33:120-9.
- [23] Low E, Mathieson SR, Stevenson NJ, et al. Early postnatal EEG features of perinatal arterial ischaemic stroke with seizures. *Plos One* 2014;9:e100973.
- [24] Golomb MR, Garg BP, Carvalho KS, et al. Perinatal stroke and the risk of developing childhood epilepsy. *J Pediatr* 2007;151:409-13.e2.
- [25] Khan RL, Nunes ML, Garcias da Silva LF, et al. Predictive value of sequential electroencephalogram (EEG) in neonates with seizures and its relation to neurological outcome. *J Child Neurol* 2008;23:144-50.
- [26] McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SE, et al. Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke* 2007;38(Suppl.):736-41.
- [27] Suppiej A, Franzoi M, Gentilomo C, et al. High prevalence of inherited thrombophilia in "presumed peri-neonatal" ischemic stroke. *Eur J Haematol* 2008;80:71-5.
- [28] Herak DC. Inherited coagulation disorders in children with arterial ischemic stroke and transient ischemic attack. *Clin Biochem* 2011;44:512-3.
- [29] Renaud C, Tardy-Poncet B, Presles E, et al. Low prevalence of coagulation F2 and F5 polymorphisms in mothers and children in a large cohort of patients with neonatal arterial ischemic stroke. *Br J Haematol* 2010;150:709-12.
- [30] Miller SP, Wu YW, Lee J, et al. Candidate gene polymorphisms do not differ between newborns with stroke and normal controls. *Stroke* 2006;37:2678-83.
- [31] Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. American Heart Association Stroke Council.
- [32] Council on cardiovascular disease in the young. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special writing group of the American heart association stroke council the Council on cardiovascular disease in the young. *Stroke* 2008;39:2644-9.
- [33] Saliba E. Approches thérapeutiques des convulsions néonatales. In: Jarreau PH, Baud O, Casper C, et al., editors. *Réanimation et soins intensifs en néonatalogie*. Paris: Elsevier Masson; 2016. p. 554-8.
- [34] WHO/ILAE/IRCCS. Guidelines on neonatal seizures: www.who.int. Mental health. Mental Health Publications. 2011.
- [35] Levene M. Recognition and management of neonatal seizures. *Paediatr Child Health* 2008;18:178-82.
- [36] Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004218.
- [37] Vento M, de Vries LS, Alberola A. Approach to seizures in the neonatal period: a European perspective. *Acta Paediatr* 2010; 99:497-501.
- [38] Damiano D, Abel M, Romness M, et al. Comparing functional profiles of children with hemiplegic and diplegic cerebral palsy in GMFCS levels I and II: are separate classifications needed? *Dev Med Child Neurol* 2006;10:797-803.
- [39] Lee J, Croen LA, Lindan C, et al. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study. *Ann Neurol* 2005;58:303-8.
- [40] Ilves P, Tomberg T, Kepler J, et al. Different plasticity patterns of language function in children with perinatal and childhood stroke. *J Child Neurol* 2014;29:756-64.
- [41] Ballantyne AO, Spilkin AM, Trauner DA. Language outcome after perinatal stroke: does side matter? *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc* 2007;13:494-9.
- [42] Schwilling E, Krägeloh-Mann I, Konietzko A, et al. Testing the language of German cerebral palsy patients with right hemispheric language organization after early left hemispheric damage. *Clin Linguist Phon* 2012;26:135-47.
- [43] Krägeloh-Mann I, Toft P, Lunding J, et al. Brain lesions in preterms: origin, consequences and compensation. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1999;88:897-8.
- [44] Ballantyne AO, Spilkin AM, Hesselink J, et al. Plasticity in the developing brain: intellectual, language and academic functions in children with ischaemic perinatal stroke. *Brain* 2008;131:2975-85.
- [45] Muter V, Taylor S, Vargha-Khadem F. A longitudinal study of early intellectual development in hemiplegic children. *Neuropsychologia* 1997;35:289-98.