

ENCEPHALOPATHIE HYPOXIQUE-ISCHEMIQUE DU NOUVEAU-NE A TERME : CLES D'INTERPRETATION ET IMPLICATIONS

Jean Delmas, Pierre Bessou, Jean-François Chateil

Radiopédiatrie, CHU Bordeaux

L'encéphalopathie néonatale précoce d'origine hypoxique-ischémique est la première cause d'encéphalopathie du nouveau-né à terme. Elle est une cause importante de mortalité périnatale (environ 20%) et de séquelles neurologiques à moyen et long termes (environ 30%) à type de troubles moteurs, sensoriels, de l'alimentation, épilepsie et déficience intellectuelle (1).

Les causes d'hypoxie-ischémie périnatale sont variées. On distingue trois grandes situations physiopathologiques, avec comme facteur central constant une diminution du débit sanguin cérébral en inadéquation avec la demande métabolique (2-4) :

- l'agression brutale complète et brève (hématome rétro-placentaire, rupture utérine...) responsable d'une nécrose neuronale sélective avec répartition centrale des lésions : noyaux gris centraux et thalamus (en particulier noyaux ventro-latéraux des thalamus et versants postéro-latéraux des putamens), bras postérieurs des capsules internes, cortex péri-rolandique, tronc cérébral, hippocampes, radiations optiques, cortex visuel et auditif primaires ;
- l'agression incomplète et prolongée (dystocie avec anomalies prolongées du rythme cardiaque fœtal...) pour laquelle le flux sanguin est redirigé préférentiellement vers les zones avides d'énergies sus-citées, ainsi responsable d'une répartition plus périphérique des lésions dans les régions où l'apport vasculaire est le plus précaire : « dernier pré » vasculaire (*watershed areas*) de distribution para-sagittale cortico-sous-corticale avec une atteinte plus marquée des régions pariéto-occipitales ;
- l'agression complète et prolongée responsable de lésions extrêmement diffuses et sévères de la totalité du cerveau.

Attention, cette distinction est schématique et théorique : la répartition des lésions n'est pas toujours aussi caricaturale ; elle peut être mixte à la fois centrale et périphérique, parfois même asymétrique. Notons qu'une agression incomplète et brève est insuffisante pour générer des lésions et c'est en fait le cas de bon nombre d'accouchements physiologiques.

Au-delà de la distribution spatiale, il est fondamental de comprendre l'évolution dans le temps des lésions. En effet, le concept relativement simple du processus ischémique tel qu'on pourrait l'imaginer par analogie avec l'accident vasculaire cérébral ischémique par occlusion artérielle de l'adulte ne s'applique pas ici. L'agression se fait en deux temps (1-3,5) :

- une phase de mort cellulaire précoce en rapport avec une nécrose neuronale par dysfonction de la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase du fait de l'ischémie ;
- une phase de mort cellulaire retardée en rapport avec un phénomène d'ischémie-reperfusion à l'origine d'une défaillance énergétique secondaire paradoxale, expliquée par des mécanismes multifactoriels complexes intriqués entre eux (vasoparalysie, perte de l'aurorégulation du débit sanguin cérébral, excitotoxicité, trouble du métabolisme calcique, formation de radicaux libres, inflammation) aboutissant à une apoptose neuronale et gliale.

Il existe une courte phase de latence d'environ 6 heures entre ces deux phénomènes, qui correspond au délai à ne pas dépasser pour mettre en place l'hypothermie thérapeutique si celle-ci est indiquée.

Les enjeux de la prise en charge sont (1,2) :

- d'une part de modérer l'importance de la phase lésionnelle retardé ;
- d'autre part d'établir un **pronostic** afin d'être en capacité de délivrer une information adaptée aux parents et d'alimenter le cas échéant les discussions pluridisciplinaires de limitations ou arrêt de soins.

La cause n'est pas toujours identifiée ; elle est parfois difficile à dater avec précision. Le diagnostic est suspecté devant un événement sentinelle périnatal (comme des anomalies du rythme cardiaque fœtal), une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine évaluée par le score d'Apgar, et des stigmates biologiques de souffrance fœtale hypoxique objectivés sur les gaz du sang au cordon ombilical. Le bébé est pris en charge en unité de soins intensifs néonataux. L'évaluation clinique est faite de manière standardisée selon le score de Sarnat modifié qui catégorise l'encéphalopathie en trois degrés de sévérité (6). L'EEG est monitoré en continu (7).

L'hypothermie vise à mettre le cerveau au repos et enrayer la cascade physiopathologique de la phase lésionnelle secondaire. Elle a fait la preuve de son efficacité pour réduire la mortalité et les handicaps sévères dans les formes modérées à sévères (8–10). La température est abaissée à 34°C pour une durée de 72 heures.

Le pronostic est parfois difficile à établir. Les éléments qui entrent en jeu sont la sévérité des anomalies cliniques, biologiques et EEG initiales, ainsi que leur durée d'évolution sur la première semaine de vie (2,11,12). On peut souligner ici l'importance de l'examen **clinique** après levée des sédations, en particulier dans les cas difficiles.

L'IRM a une place centrale (13–16). Il faut savoir à quel moment la faire, avec quelles séquences, connaître les clés de son interprétation et les implications de ce que l'on dit.

Elle ne doit pas être faite trop tôt au risque de sous-estimer les lésions de la phase lésionnelle retardée qui sont les plus importantes. Elle ne doit pas non plus être faite trop tard au risque de sous-estimer les lésions sur la diffusion. Le bon compromis temporel se situe entre la fin de l'hypothermie et la fin de la première semaine, soit entre J4 et J7 (4).

Les séquences employées ont des sensibilités temporelles différentes (2–4,17) :

- La spectroscopie montre les anomalies les plus précoces en dévoilant la présence de lactate témoin du métabolisme anaérobie au sein du tissu cérébral et en objectivant une diminution du NAA qui est un neurotransmetteur témoin d'intégrité neuronale ;
- La diffusion dévoile précocement les zones cérébrales lésées en montrant une restriction des mouvements browniens des molécules d'eau extracellulaires survenant lorsque les cellules en souffrance gonflent (œdème cytotoxique) ; attention les anomalies peuvent être fugaces et sujettes à une pseudo-normalisation au début de la deuxième semaine ;
- Les images morphologiques pondérées T1 et T2 montrent quant à elles les lésions définitives, visibles plus tardivement mais persistantes dans le temps, leurs aspects pouvant se modifier à distance et prendre la forme de gliose et/ou de malacie.

L'interprétation nécessite une expertise particulière, l'analyse pouvant être particulièrement délicate, notamment pour l'atteinte centrale au stade aigu (2,4).

La **morphologie** et la **diffusion** sont les éléments les plus importants. De nombreux scores lésionnels basés sur ces séquences ont été publiés, tous dans la même idée générale (18–24). Les lésions des noyaux gris centraux et thalamus, des bras postérieurs des capsules internes et du tronc cérébral ont l'impact pronostique le plus défavorable. La nature des séquelles peut être envisagée hypothétiquement selon la distribution des lésions.

Une diminution du NAA au niveau thalamique est de mauvais pronostic (25,26).

Depuis quelques années, une dizaine de publications ont suggéré un intérêt de l'étude de la perfusion cérébrale par ASL (27–35). Si l'on synthétise ces travaux, on peut retenir qu'il existe dans la première semaine de vie une hyperperfusion corrélée à l'intensité de la phase lésionnelle secondaire. Ainsi une augmentation du débit sanguin dans les noyaux gris centraux et thalamus serait de mauvais pronostic. Dans notre expérience, l'impact pratique nous semble marginal par rapport à l'appréciation combinant clinique, EEG, morphologie et diffusion. Il faut souligner que la séquence doit être préalablement travaillée pour être appliquée au nouveau-né (36).

Enfin, il faut savoir qu'une IRM normale n'est pas gage de neuro-développement normal (37).

Ayant connaissance de l'ensemble de ces éléments, le radiologue doit être capable de participer aux discussions éthiques avec les équipes de réanimation et neuropédiatrie.

Pour finir, soulignons que l'IRM est faite à visée pronostique, les critères de sélection de l'hypothermie visant à s'assurer que l'encéphalopathie est bien d'origine anoxo-ischémique. Néanmoins, elle permet parfois d'alerter sur la possibilité d'un **diagnostic différentiel**, en particulier de la famille des maladies neuro-métaboliques d'origine génétique. Il en existe de très nombreuses entités en rapport avec des variations de gènes codants des protéines impliqués dans le fonctionnement de diverses voies du métabolisme énergétique. Dans ces situations, il y a des pistes cliniques (absence d'événement périnatal causal identifié, court intervalle libre après la naissance) et biologiques, mais l'IRM peut apporter des arguments forts en montrant un pattern lésionnel différent de celui de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique, variable selon la cause exacte (38–40).

Bibliographie :

1. Saliba E, Debillon T. Neuroprotection par hypothermie contrôlée dans l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme. *Arch Pediatr*. 2010 Sep;17 Suppl 3:S67-77.
2. Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, MD LS de V, Plessis AJ du, Neil J, et al. *Volpe's Neurology of the Newborn*. 6e édition. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2017. 1240 p.
3. Barkovich AJ, Raybaud C. *Pediatric Neuroimaging*. 6e édition. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. 1298 p.
4. Ghei SK, Zan E, Nathan JE, Choudhri A, Tekes A, Huisman TAGM, et al. MR imaging of hypoxic-ischemic injury in term neonates: pearls and pitfalls. *Radiographics*. 2014 Aug;34(4):1047–61.
5. Hassell KJ, Ezzati M, Alonso-Alconada D, Hausenloy DJ, Robertson NJ. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015 Nov;100(6):F541-552.
6. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976 Oct;33(10):696–705.
7. al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics*. 1999 Jun;103(6 Pt 1):1263–71.
8. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005 Feb 19;365(9460):663–70.
9. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005 Oct 13;353(15):1574–84.
10. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;(1):CD003311.
11. van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):88–98.
12. Murray DM, Boylan GB, Ryan CA, Connolly S. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics*. 2009 Sep;124(3):e459-467.

13. Sánchez Fernández I, Morales-Quezada JL, Law S, Kim P. Prognostic Value of Brain Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-analysis. *J Child Neurol.* 2017 Nov;32(13):1065–73.
14. Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, Bainbridge A, Cady EB, Chong WKK, et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2010 Feb;125(2):e382–395.
15. Tharmapooopathy P, Chisholm P, Barlas A, et al. In clinical practice, cerebral MRI in newborns is highly predictive of neurodevelopmental outcome after therapeutic hypothermia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Mar;25:127–33.
16. Alderliesten T, de Vries LS, Benders MJNL, et al. MRI and outcome of term neonates with perinatal asphyxia: value of diffusion-weighted MR imaging and ¹H MR spectroscopy. *Radiology.* 2011 Oct;261(1):235–42.
17. Anthonioz C, Loisel D, Delorme B, Pasco-Papon A, Aube C, Caron C. Aspects IRM de l'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né à terme et du prématuré. *J Radiol.* 2006 Nov;87(11 Pt 1):1651–70.
18. Brocard C, Belaroussi Y, Labat J, Delmas J, Brissaud O, Chateil JF. Brain MRI after therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns: Predictive value at one year of imaging features. *Eur J Radiol.* 2021 Apr 15;139:109724.
19. Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, Sola A, Partridge JC, Allen F, et al. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998 Jan;19(1):143–9.
20. Meyer-Witte S, Brissaud O, Brun M, Lamireau D, Bordessoules M, Chateil JF. Apport pronostique de la résonance magnétique cérébrale dans l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme: score d'imagerie, spectroscopie. Etude de 26 cas. *Arch Pediatr.* 2008 Jan;15(1):9–23.
21. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010 Jan;9(1):39–45.
22. Shankaran S, McDonald SA, Lupton AR, Hintz SR, Barnes PD, Das A, et al. Neonatal Magnetic Resonance Imaging Pattern of Brain Injury as a Biomarker of Childhood Outcomes following a Trial of Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* 2015 Nov;167(5):987–993.e3.
23. Trivedi SB, Vesoulis ZA, Rao R, Liao SM, Shimony JS, McKinstry RC, et al. A validated clinical MRI injury scoring system in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Radiol.* 2017 Oct;47(11):1491–9.
24. Weeke LC, Groenendaal F, Mudigonda K, Blennow M, et al. A Novel MRI Score Predicts Neurodevelopmental Outcome After Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr.* 2018 Jan;192:33–40.e2.
25. Lally PJ, Montaldo P, Oliveira V, Soe A, Swamy R, Bassett P, et al. Magnetic resonance spectroscopy assessment of brain injury after moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: a prospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol.* 2019 Jan;18(1):35–45.
26. Shibasaki J, Aida N, Morisaki N, Tomiyasu M, Nishi Y, Toyoshima K. Changes in Brain Metabolite Concentrations after Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy. *Radiology.* 2018 Sep;288(3):840–8.
27. Wintermark P, Hansen A, Gregas MC, Soul J, Labrecque M, Robertson RL, et al. Brain perfusion in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Dec;32(11):2023–9.
28. Pienaar R, Paldino MJ, Madan N, Krishnamoorthy KS, Alsop DC, Dehaes M, et al. A quantitative method for correlating observations of decreased apparent diffusion coefficient with elevated cerebral blood perfusion in newborns presenting cerebral ischemic insults. *Neuroimage.* 2012 Nov 15;63(3):1510–8.
29. Massaro AN, Bouyssi-Kobar M, Chang T, Vezina LG, du Plessis AJ, Limperopoulos C. Brain perfusion in encephalopathic newborns after therapeutic hypothermia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 Aug;34(8):1649–55.
30. De Vis JB, Hendrikse J, Petersen ET, de Vries LS, van Bel F, Alderliesten T, et al. Arterial spin-labelling perfusion MRI and outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur Radiol.* 2015 Jan;25(1):113–21.
31. Proisy M, Corouge I, Legouhy A, Nicolas A, Charon V, Mazille N, et al. Changes in brain perfusion in successive arterial spin labeling MRI scans in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neuroimage Clin.* 2019;24:101939.
32. Tang S, Liu X, He L, Liu B, Qin B, Feng C. Application of a 3D pseudocontinuous arterial spin-labeled perfusion MRI scan combined with a postlabeling delay value in the diagnosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219284.
33. Zheng Q, Martin-Saavedra JS, Saade-Lemus S, Vossough A, Zuccoli G, Gonçalves FG, et al. Cerebral Pulsed Arterial Spin Labeling Perfusion Weighted Imaging Predicts Language and Motor Outcomes in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Front Pediatr.* 2020;8:576489.
34. Wang J, Li J, Yin X, Zhou H, Zheng Y, Ma X, et al. The value of arterial spin labeling imaging in the classification and prognostic evaluation of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Curr Neurovasc Res.* 2021 Sep 19;
35. Cao J, Mu Y, Xu X, Li H, Liu Z, Cao M, et al. Cerebral perfusion changes of the basal ganglia and thalami in full-term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a three-dimensional pseudo continuous arterial spin labelling perfusion magnetic resonance imaging study. *Pediatr Radiol.* 2022 Jul;52(8):1559–67.

36. Delmas J, Toupin S, Pfeuffer J, Chateil JF. A practical guide to optimize arterial spin labeling in neonates at 1.5 Tesla: what the radiologist needs to know. *Pediatr Radiol*. 2022 Jun;52(7):1370–80.
37. Rollins N, Booth T, Morriss MC, Sanchez P, Heyne R, Chalak L. Predictive value of neonatal MRI showing no or minor degrees of brain injury after hypothermia. *Pediatr Neurol*. 2014 May;50(5):447–51.
38. Yoon HJ, Kim JH, Jeon TY, Yoo SY, Eo H. Devastating metabolic brain disorders of newborns and young infants. *Radiographics*. 2014 Oct;34(5):1257–72.
39. Rossi A. Neonatal inborn errors of metabolism: When to suspect them, how to image them. *ESPR Webinar 2020.2*; 2020 Jun 30
40. Soares B. Neonatal encephalopathy: beyond hypoxia-ischemia. *ASPNR teaching network*; 2020 Sep 19.