

7

Traitement précoce des lésions

Le concept de « neuroprotection », initialement réservé aux molécules protégeant ou prévenant les phénomènes de mort cellulaire, peut être maintenant étendu à toutes les actions favorisant un développement cérébral harmonieux et empêchant la survenue de troubles spécifiques de ce dernier.

Cependant, la difficulté pour envisager des traitements neuroprotecteurs prévenant ou diminuant les lésions chez l'enfant prématuré ou à terme tient à :

- la multiplicité des facteurs de risque et des mécanismes à l'origine des lésions cérébrales ;
- l'ignorance du moment de l'initiation de la cascade délétère aboutissant à la lésion cérébrale ;
- la mauvaise spécificité des marqueurs du stress fœtal (liquide méconial, anomalies du rythme cardiaque fœtal) au début de la cascade délétère ;
- la mauvaise spécificité des anomalies de l'adaptation à la vie extra-utérine (score d'Apgar, acidose métabolique) ;
- la difficulté à trouver des agents thérapeutiques utilisables pour des essais cliniques. En effet, beaucoup d'agents thérapeutiques efficaces dans les modèles animaux ont des effets systémiques secondaires délétères ou nécessitent, du fait de leur faible diffusion, la mise en œuvre de stratégies de transfert de gènes à travers la barrière hémato-encéphalique.

De nombreuses molécules à visée protectrice ont ainsi été utilisées dans divers modèles animaux pour lutter contre la survenue de lésions cérébrales (tableau 7.1). Ces agents thérapeutiques agissent en divers points de la cascade excitotoxique et sont des antagonistes des cytokines pro-inflammatoires, des stabilisateurs de membranes, des inhibiteurs de la formation de radicaux libres, des inhibiteurs de la libération de glutamate, des antagonistes des canaux calciques et du récepteur NMDA au glutamate, des molécules anti-apoptotiques.

Les mesures préventives et les traitements neuroprotecteurs du prématuré et du nouveau-né à terme doivent être envisagés séparément compte tenu des particularités développementales propres à chaque âge et de la différence dans la topographie et le type des lésions cérébrales parmi ces deux groupes d'enfants.

Tableau 7.1 : Principales molécules ayant des effets protecteurs utilisées dans des modèles animaux d'hypoxo-ischémie adulte ou néonatale

Molécule	Modalité d'action	Cible visée
Antagoniste du récepteur à l'interleukine 1	Anticorps	Cytokines
Tétracyclines	Inhibition de la réaction microgliale	Cytokines
Corticoïdes	?	Cytokines
Vitamine E	Antioxydants	Radicaux libres
Vitamine C	Antioxydants	Radicaux libres
Trizalad	Aminostéroïdes	Radicaux libres
Allopurinol	Inhibiteur xanthine-oxydase	Radicaux libres
Mélatonine	Inhibition du facteur activateur des plaquettes (PAF)	PAF
Antagoniste du PAF	Inhibition du PAF	PAF
N ^G -nitro-L-arginine	Inhibiteur de NO-synthase	Oxyde nitrique (NO)
GM1	Gangliosides	Stabilisateur des membranes
Chondroïtine sulfate	Matrice extracellulaire	Stabilisateur des membranes
Anti-ICAM	?	Adhésion des polynucléaires
Topiramate	Antagoniste des récepteurs AMPA au glutamate	Excitotoxicité
Felbamate	Libération glutamate Antagoniste glycine	Excitotoxicité
Dizocilpine (MK801)	Antagoniste NMDA	Excitotoxicité
Magnésium	Antagoniste NMDA	Excitotoxicité Cytokines Radicaux libres Stabilisation des membranes
Dexanabinol (dérivé du cannabis)	Antagoniste NMDA	Excitotoxicité
Kétamine	Antagoniste glycine	Excitotoxicité
Flunarazine	Inhibiteur	Canaux calciques
Nicardipine	Inhibiteur	Canaux calciques
<i>Brain derived neurotrophic factor</i>	Facteur de croissance	Apoptose
<i>Vasoactive intestinal peptide</i>	Peptide	Apoptose
Neurotrophine 3	Facteur de croissance	Apoptose
<i>Basic fibroblast growth factor</i>	Facteur de croissance	Apoptose
Érythropoïétine	Hormone cytokine	Production de NO ^o et de radicaux libres
<i>Nerve growth factor</i>	Facteur de croissance	Apoptose
Inhibiteur des caspases	Caspases	Apoptose

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-propionate ; NMDA : N-méthyl-D-aspartate

Grand prématuré

116 Plusieurs niveaux de protection cérébrale doivent être considérés.

Prévention de la grande prématurité

La détection des facteurs de risque de grande prématurité serait sans aucun doute le meilleur moyen de diminuer la prévalence des séquelles neurologiques. Cependant, la prévention de la grande prématurité est décevante car celle-ci est le plus souvent induite (retard de croissance intra-utérin ou pré-éclampsie sévère) ou secondaire à une rupture prématurée des membranes ou à une grossesse multiple. Plus rarement, elle est spontanée et inopinée.

La place de la tocolyse est limitée voire délétère. L'efficacité des bêtamimétiques sous leur forme parentérale est cependant probablement intéressante pour le court terme (48 heures) afin de permettre le transfert *in utero* de l'enfant et la mise en œuvre de la corticothérapie prénatale favorisant la maturation pulmonaire fœtale.

Prise en charge de la menace sévère d'accouchement prématuré

Deux mesures sont fondamentales. La première consiste en l'application d'une politique de régionalisation des soins avec des moyens adaptés permettant le transfert de la mère en menace d'accouchement prématuré (MAP) sévère vers un centre hospitalier de niveau III. Plusieurs études anglo-saxonnes et françaises ont observé une nette diminution de la mortalité mais aussi de la morbidité et des handicaps d'origine cérébrale dans les groupes de grands prématurés transférés avant la naissance (Grether et coll., 1996 ; Truffert et coll., 1996).

La deuxième mesure consiste en la mise en route précoce d'une corticothérapie anténatale. La corticothérapie anténatale a un effet bénéfique net sur l'incidence des formes sévères d'hémorragies intraventriculaires/intraparenchymateuses ainsi que sur d'autres maladies inflammatoires associées aux séquelles (IMC ou déficience intellectuelle) telles que l'entérocolite ulcéro-nécrosante ou la dysplasie bronchopulmonaire (Crowley, 1995). Le rôle de la corticothérapie anténatale sur l'incidence des leucomalacies péri-ventriculaires (LPV) est en revanche plus controversé. Certaines études rétrospectives montrent une diminution de leur incidence comme des taux d'IMOC dans les groupes d'enfants ayant reçu des corticoïdes en anténatal (Salokorpi et coll., 1997 ; Leviton et coll., 1999a). En revanche, les études rétrospectives de Baud et coll. (1999a) font état d'une augmentation (non significative) de l'incidence des LPV dans un groupe d'enfants nés prématurés et dont la mère aurait reçu de la dexaméthasone en anténatal. À l'inverse, ces auteurs observent une diminution de cette incidence dans un autre groupe d'enfants nés prématurés et dont la mère aurait reçu de la bêtaméthasone en anténatal. Cette différence entre ces deux dérivés fluorés pourrait s'expliquer par un effet apoptotique plus puissant de la dexaméthasone ou la présence en notable quantité dans la dexaméthasone de sulfites toxiques pour le cerveau. Dans une étude prospective récente sur tous les prématurés nés avant 33 semaines, dans neuf régions de France, Ancel et

coll. (soumis pour publication) confirment que les corticoïdes prescrits en anténatal diminuent la fréquence des hémorragies intraventriculaires sévères et des leucomalacies kystiques diagnostiquées par l'échographie transfontanelle. Dans un modèle expérimental animal *in vivo* de lésions kystiques excitotoxiques de la substance blanche mimant certains aspects des LPV du prématuré et créées par l'injection d'un agent glutamatergique (Marret et coll., 1995a), seule l'administration de dexaméthasone à très forte dose (1 mg/kg) avant la constitution de la lésion cérébrale avait un effet aggravant. Un certain degré de protection était noté suite à l'administration systémique de bêtaméthasone ou de dexaméthasone à doses plus modérées avant ou après l'injection de l'agent excitotoxique glutamatergique ; la fréquence des lésions kystiques était diminuée de façon très significative mais il persistait toujours une lésion à type de réaction inflammatoire de petite taille (Arquié et coll., 2002). Cet effet protecteur doit cependant être confirmé dans des études cliniques de suivi car il pourrait n'être que partiel. Cet effet partiel pourrait expliquer la diminution de la prévalence des leucomalacies dans leur forme kystique observée dans de nombreux centres. Mais l'effet des corticoïdes sur la diminution des leucomalacies dans leur forme diffuse et des IMC ou des dyspraxies reste à démontrer compte tenu de la relative stagnation de la prévalence des séquelles. L'ensemble de ces données expérimentales et épidémiologiques doit être analysé avec un esprit critique. Il incite néanmoins à plutôt préférer la bêtaméthasone d'autant que, contrairement à la dexaméthasone, elle semble diminuer la mortalité (Ballard et Ballard, 1995).

Prévention des hémorragies intraventriculaires et/ou intra-parenchymateuses (HIV/HIP)

En préventif, il est maintenant bien admis que la corticothérapie anténatale a permis de diminuer sensiblement le risque d'HIV/HIP. Par ailleurs, une étude a cherché à analyser les facteurs obstétricaux de risque d'HIV/HIP dans plusieurs groupes de prématurés constitués en fonction des modalités de la naissance (césarienne avant travail, césarienne en phase de latence, césarienne en phase active du travail, naissance par voie basse avec ou sans forceps). Elle a montré que ce risque d'hémorragie grave précoce serait atténué par l'utilisation de forceps en cas d'accouchement par voie basse. L'effet protecteur du forceps sur la survenue d'hémorragie tardive persisterait. La méthodologie de l'étude est cependant imparfaite puisque il n'y a pas de randomisation et qu'il existe des différences dans l'âge gestationnel des différents groupes (Shaver et coll., 1992). Quelques études rétrospectives incriminent comme facteur de risque d'hémorragie intracrânienne certaines molécules utilisées à visée tocolytique telles que les bêtamimétiques ou la ritodrine (Groome et coll., 1992 ; Spinillo et coll., 1998).

118 En post-natal, l'indométacine, inhibiteur de la synthèse des prostaglandines et accélérateur de la maturation des vaisseaux, administrée précocement,

prévient significativement la survenue d'une HIV/HIP sévère (Ment et coll., 1994) sans augmenter le risque de lésions kystiques de la substance blanche ni le risque de survenue d'IMOC à 3 ans (Ment et coll., 1996). Outre son effet sur la maturation des parois vasculaires, l'effet anesthésiant de cette molécule pourrait être intéressant. L'adjonction d'une sédation correcte chez les enfants en ventilation assistée aurait aussi un effet préventif sur la survenue des HIV/HIP (voir *infra*). Le phénobarbital n'a en revanche pas d'effet préventif démontré sur la survenue des HIV/HIP (Shankaran et coll., 1997).

Sur le plan curatif, des études préliminaires montrent la possibilité de dissoudre le caillot présent dans les ventricules avec du facteur activateur du plasminogène tissulaire administré localement par voie intraventriculaire (Withelaw et coll., 1996). Mais des études prospectives randomisées doivent confirmer ces données d'autant que ce facteur a aussi des effets excitotoxiques sur les neurones qui pourraient en limiter l'utilisation (Chen et Strickland, 1997).

Prise en charge des facteurs de risque associés aux leucomalacies et aux séquelles

La prise en charge des facteurs de risques associés aux leucomalacies et aux séquelles comprend des interventions très diverses selon la nature du facteur impliqué.

Traitement antibiotique des infections

En cas de MAP sévère à membranes intactes, il faut rechercher et traiter une éventuelle infection urinaire ou vaginale. S'il y a une rupture prématurée des membranes, beaucoup de praticiens prescrivent systématiquement un traitement antibiotique qui sera ensuite adapté selon les résultats des examens complémentaires (Mercer et coll., 1997). Une méta-analyse récente évaluant l'intérêt de l'administration d'antibiotiques en cas de rupture prématurée des membranes montre une diminution du risque de chorio-amnionite, une réduction de la morbidité néonatale et en particulier des anomalies échographiques cérébrales avant sortie (risque relatif – RR – 0,82 ; IC 95 % [0,68-0,98]). En revanche, on note une augmentation des taux d'entérocolite ulcéro-nécrosante en cas d'utilisation de l'Augmentin® (Kenyon et coll., 2003). La décision d'essayer de retarder un accouchement prématuré en cas de chorio-amnionite doit prendre en compte les risques néonataux liés à la prématurité mais aussi le risque de LPV qui est de 20 % dans cette situation (Zupan et coll., 1996). Dans ce même contexte, les prématurés nés par césarienne auraient un risque moindre de développer des lésions de LPV (Baud et coll., 1998). Mais ces résultats justifieraient d'être confirmés par d'autres études avant de considérer la césarienne comme ayant un effet neuroprotecteur.

Mise en route du travail et voie d'accouchement

La controverse persiste sur le rôle du travail et de la voie d'accouchement dans la survenue des complications cérébrales et de l'IMC (Marpeau, 2003). Certaines études trouvent une association entre le travail, la voie basse d'accouchement et les hémorragies intracrâniennes (Shaver et coll., 1992 ; Baud et coll., 1998), d'autres pas (Hansen et Leviton, 1999). Une étude longitudinale récente d'une cohorte de 961 prématurés de 580 à 2 000 g constate une association significative entre travail actif et lésions échodenses ou kystiques de la substance blanche (OR 2,3 ; IC 95 % [1,2-4,5]). Il n'y en a pas entre travail actif et IMC avec absence d'acquisition de la marche (OR 1,6 ; IC 95 % [0,7-3,7]). Il y en a cependant une très forte dans le sous-groupe des enfants nés en présentation non céphalique (OR 8,2 ; IC 95 % [1,4-49,9]) (Qiu et coll., 2003).

Correction de l'hypothyroxinémie

Chez les grands prématurés, il a été montré qu'une hypothyroxinémie sévère multipliait par 11 le risque d'infirmité motrice d'origine cérébrale (Reuss et coll., 1996). De plus, une étude récente confirme que le risque de survenue d'une atteinte de la substance blanche est multiplié par 2 en cas d'hypothyroxinémie chez le grand prématuré (Leviton et coll., 1999b). Un traitement précoce par de la thyroxine n'améliore pas significativement le coefficient de développement (score de Bayley) à 2 ans chez les enfants nés avant 30 semaines, mais il l'améliore significativement si on considère seulement le sous-groupe des prématurés de moins de 27 semaines (van Waessenaer et coll., 1997).

Prévention de l'hypocapnie et de l'hypotension artérielle

C'est une mesure importante compte tenu de la possibilité d'une vasoconstriction cérébrale secondaire. Une hypocapnie franche (< 25 mm HG) est associée aux LPV dans certaines études (Ikonen et coll., 1992). De même, l'hypotension artérielle est trouvée en association avec les séquelles de la grande prématurité dans quelques études posant la question de savoir si elle est un facteur causal ou une conséquence de l'atteinte neurologique ; d'autres études ne confirment pas ces données (Low et coll., 1993 ; Damman et coll., 2001).

Utilisation d'oxyde nitrique (NO)

Le NO pourrait réduire la sévérité des complications cérébrales spécifiques de la grande prématurité. Dans une étude randomisée récente, Schreiber et coll. (2003) objectivent une diminution significative des complications cérébrales sévères (hémorragies péri/intraventriculaires de grade III ou IV – classification de Papille – et leucomalaciques périventriculaires) (12,4 % versus 23,5 % ; RR 0,53 ; IC 95 % [0,28-0,98]). Cet effet n'est pas observé pour l'ensemble des hémorragies, signifiant que le NO agirait en limitant l'importance des lésions. Il agirait en réduisant la post-charge ventriculaire gauche (atténuant

ainsi la stase veineuse dans le riche réseau vasculaire périépendymaire), en diminuant l'agrégation plaquettaire ou en inhibant les cytokines pro-inflammatoires.

Utilisation réfléchie des médicaments

Certaines substances utilisées en période néonatale telles que l'oxygène et le fer ont une action oxydante qui peut avoir des effets néfastes en favorisant la formation de radicaux libres toxiques pour le poumon et le cerveau. De même, les benzodiazépines, utilisées pour la sédation en période de réanimation, ont des effets inhibiteurs démontrés sur le développement des neurites en culture (Tucker, 1985) et pourraient donc retentir sur le développement cérébral. La dexaméthasone utilisée très précocement en post-natal dans le but de diminuer la fréquence des dysplasies bronchopulmonaires (Baud et coll., 1999b) ou le midazolam utilisé dans l'analgésie néonatale auraient pour effet d'augmenter le nombre des LPV (Anand et coll., 1999). Enfin, la caféine a aussi des effets délétères chez l'animal qui méritent d'être évalués chez l'enfant né prématurément (Marret et coll., 1993). Les bisulfites, trouvés avec certaines molécules comme la dopamine ou la dexaméthasone sont neurotoxiques (Reist et coll., 1998). La morphine a des effets apoptotiques (Goswami et coll., 1998).

Sulfate de magnésium ($MgSO_4$)

C'est aujourd'hui la seule molécule disponible en pathologie humaine et qui fait l'objet d'essais cliniques pour plusieurs raisons. Outre son effet neurobiologique d'antagoniste non compétitif voltage-dépendant du récepteur NMDA limitant la cascade excitotoxique, cette molécule a d'autres effets intéressants : diminution des radicaux libres et des cytokines pro-inflammatoires, stabilisation des membranes, facilitation de la synthèse protéique, inhibition de la libération du glutamate. Dans une étude du modèle animal de lésions kystiques excitotoxiques de la substance blanche déjà rapporté, il est montré que le $MgSO_4$ exerce un effet protecteur spécifique pendant une fenêtre ontogénique du développement cérébral du rongeur (souris) correspondant à celui d'un cerveau prématuré (Marret et coll., 1995b). Cette substance est de plus utilisée depuis plusieurs décennies aux États-Unis dans le traitement de l'éclampsie et/ou la tocolyse. Certaines études épidémiologiques rétrospectives ont observé une diminution de la mortalité néonatale ainsi que des taux de LPV et de paralysie cérébrale chez les anciens prématurés dont la mère avait reçu du $MgSO_4$ pendant la grossesse (Nelson et Grether, 1995 ; Schendel et coll., 1996) mais d'autres études ne confirment pas ces données (Paneth et coll., 1997). Dans une étude prospective contestable sur le plan méthodologique (Bénichou et coll., 1998), Mittendorf et coll. (1997) semblaient montrer une augmentation de la mortalité dans le groupe d'enfants ayant reçu du $MgSO_4$. Une analyse rigoureuse des données n'a pas permis de justifier un arrêt prématuré des

autres études prospectives en cours (Bénichou et coll., 1998). Un essai randomisé multicentrique australien récent sur le $MgSO_4$ donné immédiatement avant la naissance prématurée ne confirme pas cet effet délétère (augmentation de la mortalité) mais au contraire montre une diminution de la fréquence des anomalies neuromotrices sévères à 2 ans (3,4 % *versus* 6,6 % ; RR 0,51 ; IC 95 % [0,29-0,91]) (Crowther et coll., 2003), semblant donc confirmer les espoirs que l'on mettait dans cette molécule.

Érythropoïétine

Cette molécule est largement utilisée par les centres de niveau III dans la prévention de l'anémie du grand prématuré. Des études expérimentales chez l'animal en développement ont montré des actions neuroprotectrices à type de diminution de l'excitotoxicité du glutamate, induction de facteurs anti-apoptotiques, diminution des processus inflammatoires et action antioxydante. Des essais thérapeutiques de phase I sont en cours dans l'accident vasculaire cérébral de l'adulte et dans l'asphyxie du nouveau-né à terme (Juil, 2002).

Nutrition

Une bonne croissance cérébrale est une condition essentielle pour un bon développement neuropsychique. Des apports nutritionnels enrichis en protides et en lipides sont nécessaires chez un prématuré dont les apports maternels ont été brutalement interrompus du fait d'une naissance prématurée. Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont maintenant ajoutés dans certains laits artificiels pour prématurés. L'acide arachidonique a un rôle dans les signaux de transduction qui régulent l'activité des cônes de croissance et permet leur transformation en terminaisons synaptiques matures. Il intervient aussi dans la fente synaptique pour réguler les phénomènes de neurotransmission (Kurlak et Stephenson, 1999). L'acide docosahexaénoïque (DHA) est un composant des membranes agissant sur leur fluidité (synapse, mitochondrie...) pour moduler notamment la transmission synaptique glutamatergique et son récepteur de type N-méthyl-D-aspartate. Par cette voie métabolique, ils agiraient sur les processus de mémoire et d'apprentissage. Une étude de Willatts et coll. (1998) semble corroborer ces données scientifiques en montrant que le développement intellectuel à 10 mois d'enfants nés à terme est meilleur lorsqu'ils ont été supplémentés en AGPI.

Nouveau-né à terme

Chez le nouveau-né à terme, différents traitements sont actuellement à l'étude en termes de prévention des séquelles en cas d'encéphalopathie néonatale.

Agents thérapeutiques possibles

Le sulfate de magnésium a aussi été proposé et utilisé chez le nouveau-né asphyxié. Mais aux doses utilisées chez le nouveau-né à terme après la naissance (400 mg/kg), des troubles hémodynamiques sont survenus, interdisant son utilisation dans cette indication. De toute façon, chez l'animal son effet protecteur est essentiellement net à une phase du développement cérébral compatible avec celle d'un cerveau d'enfant né prématuré mais non à terme (Marret et coll., 1995a).

Des anticalciques tels que la nicardipine ont aussi été utilisés chez 4 nouveau-nés asphyxiés et ont entraîné des chutes de pression artérielle systémique, très sévères à deux reprises (Levene et coll., 1990).

L'effet neuroprotecteur potentiel du phénobarbital (Gardéнал®) est attribué à une diminution du métabolisme énergétique cérébral, une plus grande préservation des stocks en ATP et une diminution de la réponse excitotoxique au glutamate. Une étude clinique récente lui donne un regain d'intérêt en montrant que de fortes doses (40 mg/kg) ont un effet bénéfique sur le devenir à 3 ans des enfants ayant une encéphalopathie néonatale (Hall et coll., 1998). Cependant, ces données ne sont pas confirmées par la méta-analyse d'Edwards et Nelson (1998).

Les corticoïdes fluorés (dexaméthasone – Soludécadron® –, bêtaméthasone – Célestène® –) sont des agents thérapeutiques possibles. Dans des modèles d'hypoxo-ischémie comparables aux accidents vasculaires cérébraux du nouveau-né à terme, un effet protecteur de la dexaméthasone a été observé laissant penser que, si l'on disposait de marqueurs fiables du stress foetal témoins spécifiques d'une encéphalopathie à la naissance, on pourrait proposer un traitement précoce par un corticoïde pour des enfants en situation de détresse. Les mécanismes protecteurs des glucocorticoïdes ne sont pas connus.

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase et un antioxydant. Il a été utilisé récemment dans une étude pilote portant sur 22 nouveau-nés à terme ayant une encéphalopathie néonatale. Un bénéfice a été observé sur le taux des radicaux libres, le débit sanguin cérébral et l'activité électrique cérébrale (van Bel et coll., 1998). Le devenir à long terme de ces enfants n'est pas encore connu.

Les antioxydants (vitamine E, acide ascorbique), et surtout les nouvelles tétracyclines (doxycycline, minocycline), inhibiteurs de la réaction microgliale, pourraient trouver leur place dans la prise en charge des mères allant accoucher d'un enfant avec des signes de stress foetal (Tan et Parks, 1999). L'érythropoïétine est à l'étude.

L'administration de plusieurs molécules agissant en synergie en différents points de la cascade excitotoxique dans des essais cliniques multicentriques serait probablement une alternative très intéressante.

Hypothermie cérébrale

C'est sur cette thérapeutique que reposent actuellement les espoirs maximum. Chez le rongeur ou le mouton, une hypothermie modérée (33 à 35 °C) précoce permet de diminuer de 25 à 80 % l'extension des lésions cérébrales après une hypoxo-ischémie. Son effet protecteur serait lié à une diminution de la libération d'acides aminés excitateurs, une diminution de la synthèse d'oxyde nitrique et une diminution de la consommation énergétique cérébrale. Débutée après l'apparition des convulsions, elle n'a plus d'effet protecteur. Une étude chez le nouveau-né humain anoxique a montré qu'elle était dénuée d'effets secondaires morbides (Gunn et coll., 1998). Un essai européen en cours chez l'humain serait encourageant. Les résultats d'un essai randomisé multicentrique utilisant la technique du refroidissement sélectif de la tête viennent d'être publiés confirmant un bénéfice dans les stades intermédiaires de l'encéphalopathie néonatale précoce (Gluckman et coll., 2004).

Mesures d'accompagnement

Certaines mesures d'accompagnement (Vannucci et Perlman, 1997) ont montré leur intérêt.

En salle de naissance, une utilisation contrôlée de l'oxygène dans la réanimation du nouveau-né à terme pourrait être théoriquement importante pour limiter le stress oxydatif. Des études cliniques n'ont pas montré la supériorité de la réanimation en air par rapport à la réanimation en oxygène pur.

L'intérêt de l'hyperglycémie est controversé. Elle a des effets délétères chez l'adulte, mais elle pourrait avoir des effets protecteurs chez le nouveau-né. Le maintien d'une glycémie normale chez le nouveau-né en détresse semble être un compromis raisonnable pour le moment.

Les expérimentations animales semblent montrer les effets aggravants d'une hypocapnie sur l'extension des lésions cérébrales chez l'animal. Mais dans une étude chez le nouveau-né à terme, le pronostic des enfants ayant une encéphalopathie avec une acidose respiratoire est plus sévère que celui des enfants ayant une acidose métabolique pure (Goodwin et coll., 1992).

Traitement des convulsions

Il est lui aussi controversé. Chez l'homme, les études cliniques et épidémiologiques ont été incapables de montrer que les crises épileptiques pouvaient être un facteur aggravant des lésions cérébrales. Le pronostic immédiat est directement lié aux anomalies de l'EEG et à leur évolution, à la cause sous-jacente et à l'âge gestationnel de l'enfant. Une amélioration du pronostic à long terme est possible selon certaines études utilisant notamment du phéno-barbital à fortes doses (40 mg/kg) (Hall et coll., 1998). Ces faits cliniques

ajoutés à ceux tirés de l'expérimentation animale justifient le traitement des crises par du phénobarbital (Gardéнал®) ou de la phénytoïne (Dilantin®) (Rennie et Boylan, 2003).

Environnement de l'enfant

La prise de conscience par les pédiatres du rôle des événements péri- et post-natals, de l'environnement et de la précarité dans le développement comportemental et cognitif de l'enfant (« l'acquis ») est très nette. Des études longitudinales ont souligné l'importance des effets cumulatifs et interactifs des facteurs de risque biologiques, périnataux et environnementaux sur le devenir des enfants (QI, troubles du comportement, affectivité). Il a pu ainsi être proposé de développer des actions de prévention dans plusieurs domaines : préservation de la relation mère-enfant et des processus d'attachement, programmes de réduction des stress en milieu hospitalier, programmes de « soins de développement individualisé à chaque enfant » en service de réanimation néonatale, prise en compte de la douleur, programmes de guidance et d'aide à la parentalité, programmes coûteux d'éducation à domicile du petit enfant aux États-Unis.

Facteurs toxiques de l'environnement pendant la grossesse

L'alcool, le tabac, la cocaïne, le plomb, les dioxines, le stress... constituent des facteurs aggravants des lésions cérébrales acquises en périnatal (Marret, 2003 ; Adde-Michel et coll., soumis). Le tabac et l'alcool en particulier sont de réels problèmes de santé publique. Des études de Lou et coll. (1994) montrent que le stress chez la femme enceinte retentit sur la croissance du périmètre crânien de l'enfant. La suppression des facteurs toxiques dès le début de la grossesse est donc un souhait légitime.

Bien-être de l'enfant après la naissance

Toutes les mesures favorisant le bien-être de l'enfant sont probablement bénéfiques pour son développement neuropsychique. La synaptogenèse, les processus de stabilisation et l'architecture définitive des circuits neuronaux sont largement influencés par l'environnement et les expériences. Les stress provoquent l'expression et le relargage de neuromodulateurs, dont l'hormone libérant la corticotrophine (CRH), entraînant l'activation des récepteurs à la CRH sur les neurones de l'hippocampe impliqués dans les processus de mémoire et de réponses aux stress. Des études expérimentales chez le rat montrent les effets délétères d'un sevrage maternel précoce sur la densité des récepteurs aux glucocorticoïdes de l'hypothalamus et sur la tolérance aux stress ultérieurs (Liu et coll., 1997). Une autre étude montre que la densité

des neurones impliqués dans la synthèse de l'oxyde nitrique et dans les processus de mémorisation est durablement diminuée sous l'effet d'un stress néonatal ou d'une carence de soins maternels en période néonatale (Vaid et coll., 1997). Un défaut d'activité des récepteurs NMDA secondaire à une séparation maternelle est responsable d'une apoptose neuronale ; une stimulation excessive par des stimuli douloureux du récepteur NMDA est responsable d'une excitotoxicité avec mort neuronale à l'origine de troubles comportementaux (Anand et Scalzo, 2000). Chez l'humain, des taux anormalement élevés de CRH secrétés par le placenta durant un stress peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et influencer la fonction et l'intégrité des neurones hippocampiques (Avishai-Eliner et coll., 2002).

Douleur

Plusieurs faits suggèrent que la perception douloureuse est beaucoup plus diffuse chez les prématurés que chez les enfants nés à terme. Toutefois, chez les prématurés, les épisodes douloureux aigus (ponctions, intubations, aspirations trachéales...) sont responsables d'une douleur chronique. Les réponses physiologiques aux stimuli nociceptifs (augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle voire intracrânienne, diminution des saturations artérielles en oxygène...) sont suffisamment importantes pour produire des troubles lors de la reperfusion et des congestions veineuses qui favorisent la survenue d'HIV/HIP (Anand, 1999). Le dépistage de la douleur et son traitement adapté par des antalgiques de type morphinique sont donc nécessaires.

Soins de développement

À partir des bases expérimentales développées ci-dessus et de quelques données épidémiologiques, une intervention précoce est proposée dans les unités de soins intensifs aux nouveau-nés selon le concept des « soins de développement ». Ceux-ci regroupent un ensemble d'interventions comportementales et environnementales non médicamenteuses visant à favoriser un développement harmonieux. Ils cherchent à préserver la relation mère-enfant et à intégrer les parents comme soutien sous forme de programmes individualisés à partir de l'observation du comportement du nouveau-né (Sizun et coll., 2003). Ces programmes reposent sur la réduction des stimuli nocifs (bruit, manipulations, stimulations douloureuses) et sur des stratégies comportementales (enveloppement, soutien postural, succion non nutritive, voire peau à peau dans les pays non industrialisés). Leur impact sur le devenir des enfants à plus long terme n'était pas jusqu'à maintenant suffisamment prouvé pour que leur usage soit systématiquement recommandé (Jacobs et coll., 2002 ; Symington et Pinelli, 2003). Une étude multicentrique randomisée contrôlée récente a montré un bénéfice sur la durée d'alimentation parentérale et d'hospitalisation, le stress parental et le comportement de l'enfant à 15 jours (Als et coll., 2003).

Programmes de soins médico-sociaux et d'accompagnement psycho-éducatif

En France, des programmes de guidance parentale sont menés par les centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP) ou de protection maternelle et infantile (PMI). Ils n'ont pas été évalués et sont très hétérogènes contrairement à ceux développés aux États-Unis notamment. Des programmes de soins précoces et d'accompagnement socio-éducatif s'y pratiquent sous forme de visites à domicile et de support social dès la naissance ou avant la naissance ou par le biais de centres d'éducation avec accompagnement familial, voire par l'éducation neuromotrice précoce (Ramey et Ramey, 1998 ; Dumaret, 2003).

Acquis de la recherche sur la plasticité du cerveau en développement

La compréhension récente de quelques mécanismes fondamentaux du développement notamment l'importance des phénomènes de mort cellulaire et de stabilisation synaptique et des circuits neuronaux en post-natal et leur modulation sous l'effet de l'environnement plaident en faveur d'une intervention précoce pour permettre une récupération fonctionnelle significative. Chez l'enfant, la destruction du tissu nerveux survient dans un environnement encore peu ou pas fonctionnellement spécialisé, à la différence de l'adulte.

Les capacités de compensation motrice du système nerveux central immature secondairement à des lésions de l'aire précentrale sont supérieures à celles de l'adulte chez le singe (principe de Kennard – 1936 –). L'hémidécortication chez le rat à différents âges montre que la détérioration des performances (contrôle du membre contro-latéral, tâche visuo-spatiale) est d'autant plus marquée que la lésion est tardive (Kolb, 1999). Chez le singe, les performances dans les tâches d'orientation spatiale après lésion du cortex d'association sont totalement détériorées chez l'adulte, un peu préservées avant l'âge de 2 ans et totalement préservées chez le fœtus (Goldman et Galkin, 1978). Des phénomènes de prolifération dendritique et de réorientation des afférences thalamiques sont observés dans le cas de lésions prénatales. Chez l'enfant avec des lésions du cortex moteur, des observations cliniques, neurophysiologiques et par imagerie fonctionnelle suggèrent que des phénomènes de plasticité post-natale interviennent dans la récupération motrice. La présence primitive d'un faisceau non pyramidal ipsilatéral peut contribuer à la plasticité qui aide à la récupération de la marche après lésion d'un hémisphère. Chez 10 adultes porteurs d'une hémiparésie congénitale, deux types de réorganisation de la motricité de la main sont décrits dans l'hémisphère non lésé ipsilatéral : un groupe avec petite lésion dans lequel les réponses motrices de la main parétique sont obtenues par stimulation magnétique transcrânienne de l'hémisphère atteint (avec une activation corticale possible de l'hémisphère intact en imagerie fonctionnelle mais sans réponse à

la stimulation transmagnétique et donc sans projections motrices ipsilatérales) et un groupe avec grosse lésion dans lequel des réponses motrices de la main parétique ne sont obtenues que par stimulation magnétique transcrânienne de l'hémisphère intact ipsilatéral (signant la présence de projections ipsilatérales) (Staudt et coll., 2002). Les enfants ont la capacité de récupérer un langage normal après hémisphérectomie (Waxman, 1988). Le développement du langage après implant cochléaire chez de jeunes enfants sourds de naissance montre la préservation d'une certaine plasticité corticale. La zone inférieure à la plaque corticale ou sous-plaque (zone d'attente des différentes populations neuronales et des afférences callosales avant l'entrée dans la plaque corticale) pourrait jouer un rôle important dans la capacité de réorganisation structurale après lésions cérébrales hypoxo-ischémiques, notamment chez le prématuré où elle est encore très développée (Kostovic et coll., 1989). Des études chez l'humain et chez l'animal montrent que l'exercice et les stimulations augmentent la survie neuronale et la résistance cérébrale aux accidents cérébraux, stimulent la neurogenèse et les capacités d'apprentissage. Les facteurs neurotrophiques (*brain derived-neurotrophic factor*) et certains neurotransmetteurs du SNC ainsi que des substances périphériques telles que les œstrogènes, la corticostérone ou l'IGF-1 seraient les médiateurs de ces réponses (Cotman et Berchtold, 2002). Enfin, il faut souligner que la modulation des récepteurs ionotropiques aux neurotransmetteurs excitateurs de type NMDA ou AMPA est un mécanisme majeur de l'efficacité synaptique qui sous-tend différentes formes de plasticité synaptique.

La plasticité neurale, dans certaines circonstances où elle est possible, peut être bénéfique même si la trajectoire développementale qui en résulte diffère de la normale. Mais elle peut aussi être inadaptée si les connexions qui se forment ne permettent aucune réponse adaptative à l'environnement. La plasticité fonctionnelle après une lésion cérébrale précoce n'est pas la même selon les fonctions cognitives considérées (de Schonen et Sangrigoli, 2003).

En conclusion, l'intervention neuromotrice sera d'autant plus précoce que le diagnostic de situation à risque neurologique sera fait plus tôt. Elle démarrera dès l'hospitalisation néonatale des enfants à haut risque (prématurés, enfants hypotoniques, nouveau-nés avec encéphalopathie néonatale précoce...) par le maintien de postures fonctionnelles, la participation des parents à la prise en charge de leur enfant, la prévention des stress et une prise en charge nutritionnelle adaptée.

Au-delà de la période néonatale, une politique d'intervention précoce, adaptée à chaque enfant et à sa famille, comportera au moins une éducation neuromotrice précoce (kinésithérapie) ; elle devrait concerner les enfants nés prématurés avec une maladie de la substance blanche périventriculaire, les nouveau-nés ayant eu une anoxie périnatale sévère, les nouveau-nés déviant des normes du fait d'une hypotonie axiale ou d'anomalies de la motricité globale, les nouveau-nés avec des troubles du comportement.

Dans d'autres situations moins évidentes (hypotrope, prématuré sans anomalies neuromotrices précoces et sans lésions cérébrales identifiables à l'imagerie, anoxie modérée), diverses actions (kinésithérapie, orthophonie, psychomotricité...) seront débutées plus tard lorsque la surveillance de ces enfants à risque révélera des anomalies de la motricité libérée, des troubles cognitifs ou de la relation.

BIBLIOGRAPHIE

ANCEL PY, MARRET S, LARROQUE B, ARNAUD C, ZUPAN-SIMUNEK V et coll. Are maternal hypertension and small for gestational age risk factors for severe intra ventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia ? Results of the EPIPAGE cohort study. Soumis pour publication

ADDE-MICHEL C, HENNEBERT O, LAUDENBACH V, MARRET S, LEROUX P. Effect of perinatal alcohol exposure on ibotenic-acid-induced excitotoxic cortical lesions in hamsters newborns. *Pediatr Res*, soumis pour publication

ALS H, GILKERSON L, DUFFY FH, MCANULTY GB, BUEHELER DM et coll. A three-center, randomised, controlled trial of individualized developmental care for very low birth weight preterm infants : medical, neurodevelopmental, parenting, and caregiving effects. *J Dev Behav Pediatr* 2003, **24** : 399-408

ANAND KJS, MC INTOSH N, LAGERCRANTZ H, PELAUSA E, YOUNG TE, VASA R. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support. *Arch Dis Adolesc Med* 1999, **153** : 331-338

ANAND KJ, SCALZO FM. Can adverse experiences alter brain development and subsequent behavior ? *Biol Neonate* 2000, **77** : 69-82

ARQUIÉ C, LEROUX P, LAQUERRIÈRE A, BODENANT C, MARPEAU L, MARRET S. Glucocorticoid treatment in an ischaemic-like excitotoxic model of periventricular leukomalacia in mice. *BJOG* 2002, **109** : 989-996

AVISHAI-ELINER S, BRUNSON KL, SANDMAN CA, BARAM TZ. Stressed-out, or in (utero) ? *Trends Neurosci* 2002, **25** : 121-136

BALLARD PL, BALLARD RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 254-262

BAUD O, VILLE Y, ZUPAN V, BOITHIAS C, LACAZE-MASMONTEIL T et coll. Are neonatal brain lesions due to intrauterine infection related to the mode of delivery ? *Br J Obstet Gynaecol* 1998, **105** : 121-124

BAUD O, FOIX-L'HELIAS L, KAMINSKI M, AUDIBERT F, JARREAU PH et coll. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999a, **341** : 1190-1196

BAUD O, ZUPAN V, LACAZE-MASMONTEIL T, DEHAN M. Neurological adverse effects of early postnatal dexamethasone in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999b, **80** : F159 [letter]

BÉNICHOU J, ZUPAN V, FERNANDEZ H, MARPEAU L, MARRET S. Tocolytic magnesium sulphate and paediatric mortality. *Lancet* 1998, **351** : 290-291

CHEN Z-L, STRICKLAND S. Neuronal death in the hippocampus is promoted by plasmin-catalyzed degradation of laminin. *Cell* 1997, **91** : 917-925

COTMAN CW, BERCHTOLD NC. Exercise : a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002, **25** : 295-301

CROWLEY PA. Antenatal corticosteroid therapy : a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 322-335

CROWTHER CA, HILLER JE, DOYLE LW, HASLAM RR ; for the Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO₄) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth : a randomized controlled trial. *JAMA* 2003, **290** : 2669-2676

DAMMANN O, ALLRED EN, KUBAN KC, VAN MARTER LJ, STEWART JE et coll. Hypoarbia during the first 24 postnatal hours and white matter echolucencies in newborns < or = 28 weeks gestation. *Pediatr Res* 2001, **49** : 388-393

DE SCHONEN S, SANGRIGOLI S. Développement cognitif du système visuel. In : Neurologie périnatale. Progrès en pédiatrie. MARRET S, ZUPAN V eds, Doin, Rueil-Malmaison 2003 : 94-97

DUMARET AC. Early intervention and psycho-educational support : a review of the english language litterature. *Arch Pediatr* 2003, **10** : 448-461

EDWARDS AD, NELSON KB. Neonatal encephalopathies. Time to reconsider the cause of encephalopathies. *BMJ* 1998, **317** : 1537-1538

GLUCKMAN P, WYATT JS, AZZOPARDI D, BALLARD R, EDWARDS I et coll. The Cool Cap Study Group. *Pediatr Res* 2004, **55** : 582A

GOLDMAN PS, GALKIN TW. Prenatal removal of frontal association cortex in the fetal rhesus monkey : anatomical and functional consequences in postnatal life. *Brain Res* 1978, **152** : 451-485

GOODWIN TM, BELAI I, HERNANDEZ P, DURAND M, PAUL RH. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **167** : 1506-1512

GOSWAMI R, DAWSON SA, DAWSON G. Cyclic AMP protects against staurosporine and wortmannin-induced apoptosis and opioid-enhanced apoptosis in both embryonic and immortalized (F-11 kappa7) neurons. *J Neurochem* 1998, **70** : 1376-1382

GRETHER JK, NELSON KB, EMERY ES 3rd, CUMMINS SK. Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996, **128** : 407-414

GROOME LJ, GOLDENBERG RL, CLIVER SP, DAVIS RO, COPPER RL. March of dimes multicenter study group. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **167** : 869-873

GUNN AJ, GUNN TR, GUNNING MI, WILLIAMS CE, GLUCKMAN PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 1998, **102** : 1098-1106

HALL RT, HALL FK, DAILY DK. High-dose phenobarbital in term newborn infants with severe perinatal asphyxia : a randomized prospective study with three years follow up. *J Pediatr* 1998, **132** : 345-348

HANSEN A, LEVITON A. Labor and delivery characteristics and risks of cranial ultrasonographic abnormalities among very-low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1999, **181** : 997-1006

IKONEN RS, JANAS MO, KOIVIKKO MJ, LAIPPALA P, KUUSINEN EJ. Hyperbilirubinemia, hypocarbia and periventricular leukomalacia in preterm infants : a relationship to cerebral palsy. *Acta Paediatr* 1992, **81** : 802-807

JACOBS SE, SOKOL J, OHLSSON A. The Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program is not supported by meta-analyses of the data. *J Pediatr* 2002, **140** : 699-706

JUUL S. Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic-ischemic brain damage. *Acta Paediatr Suppl* 2002, **91** : 36-42

KENNARD MA. Age and others factors in motor recovery for precentral lesions in monkey. *Am J Physiol* 1936, **115** : 138-146

KENYON S, BOULVAIN M, NELSON J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, **2** : CD001058

KOLB B. Towards an ecology of cortical organization : experience and the changing brain. In : Neuronal plasticity. GRAFMAN J, CHRISTEN Y eds, Springer, Paris 1999 : 17-34

KOSTOVIC I, LUKINOVIC N, JUDAS M, BOGDANOVIC N, MRZLJAK L et coll. Structural basis of the developmental plasticity in the human cerebral cortex : the role of the transient subplate zone. *Metab Brain Dis* 1989, **4** : 17-23

KUBAN KCK, LEVITON A. Cerebral palsy. *N Engl J Med* 1994, **330** : 188-195

KURLAK LO, STEPHENSON TJ. Plausible explanations for effects of long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) on neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999, **80** : F148-154

LEVENE MI, GIBSON NA, FENTON AC, PPATHOMA E, BARNETT D. The use of a calcium-channel blocker, nifedipine, for severely asphyxiated newborn infants. *Dev Med Child Neurol* 1990, **32** : 567-574

LEVITON A, DAMMANN O, ALLRED EN, KUBAN K, PAGANO M et coll. Antenatal corticosteroids and cranial ultrasonographic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1999a, **181** : 1007-1017

LEVITON A, PANETH N, REUSS ML, SUSSER M, ALLRED EN et coll. Hypothyroxinemia of prematurity and the risk of cerebral white matter damage. *J Pediatr* 1999b, **134** : 706-711

LIU D, DIORIO J, TANNENBAUM B, CALDJI C, FRANCIS D et coll. Maternal care, hippocampal-pituitary-adrenal response to stress. *Science* 1997, **227** : 1659-1661

LOU HC, HANSEN D, NORDENTOFT M, PRYDE O, JENSEN F et coll. Prenatal stressors of human life affect fetal brain development. *Dev Med Child Neurol* 1994, **36** : 826-832

LOW JA, FROESE AB, GALBRAITH RS, SMITH JT, SAUERBREI EE, DERRICK EJ. The association between preterm newborn hypotension and hypoxemia and outcome during the first year. *Acta Paediatr* 1993, **82** : 433-437

MARRET S. Les leucomalacies périventriculaires. *Rev Med Brux* 2003, **34** : 330-333

MARRET S, DELPECH B, GIRARD N, LEROY A, MAINGONNAT C et coll. Caffeine decreases glial cell number and increases hyaluronan secretion in newborn rat brain cultures. *Pediatr Res* 1993, **34** : 716-719

MARRET S, GRESSENS P, GADISSEUX JF, EVRARD P. Prevention by magnesium of excitotoxic neuronal death in developing brain. An animal model for the clinical intervention studies. *Dev Med Child Neurol* 1995a, **37** : 473-484 [Commentaires *Arch Dis Child*, 1996, **74** : 114]

MARRET S, MUKENDI R, GADISSEUX JF, GRESSENS P, EVRARD P. Effect of ibotenate on brain development : an excitotoxic mouse model of microgyria and posthypoxic-like lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995b, **54** : 358-370

MARPEAU L. Voie d'accouchement et handicap. In : Neurologie périnatale. Progrès en pédiatrie. MARRET S, ZUPAN V eds, Doin, Rueil-Malmaison 2003 : 74-78

MENT LR, OH W, EHRENKRANZ RA, SCOTT DT, ALLAN WC et coll. Low-dose indomethacin and prevention of severe intraventricular hemorrhage. *Pediatrics* 1994, **93** : 543-550

MENT LR, VOHR B, OH W, SCOTT DT, ALLAN WC, WESTERVELD M et coll. Neurodevelopmental outcome at 36's months corrected age of preterm infants in the multicenter indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 1996, **8** : 714-718

MERCER BM, MIODOVNIK M, THURNAU GR, GOLDENBERG RL, DAS AF et coll. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized control trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA* 1997, **278** : 989-995

MITTENDORF R, COVERT R, BOMAN J, KHOSHNOOD B, LEE KS, SIEGLER M. Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality ? *Lancet* 1997, **350** : 1517-1518

NELSON KB, GREETHER JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants ? *Pediatrics* 1995, **95** : 263-269

PANETH N, JETTON J, PINTO-MARTIN J, SUSSER M. Magnesium sulfate in labor and risk of neonatal brain lesions and cerebral palsy in low birth weight infants. The Neonatal Brain Hemorrhage Study Analysis Group. *Pediatrics* 1997, **99** : E1

QIU H, PANETH N, LORENZ JM, COLLINS M. Labor and delivery factors in brain damage, disabling cerebral palsy, and neonatal death in low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2003, **189** : 1143-1149

RAMEY CT, RAMEY SL. Early intervention and early experience. *Am J Psychol* 1998, **53** : 109-120

REIST M, MARSHALL KA, JENNER P, HALLIWELL B. Toxic effects of sulphite in combination with peroxynitrite on neuronal cells. *J Neurochem* 1998, **70** : 1376-1382

RENNIE JM, BOYLAN GB. Neonatal seizures and their treatment. *Curr Opin Neurol* 2003, **16** : 177-181

REUSS ML, PANETH N, PINTO-MARTIN JA, LORENZ JM, SUSSER M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med* 1996, **334** : 821-827

- SALOKORPI T, SAJANIEMI N, HÄLLBACK H, KARI A, RITA H, VON WENDT L. Randomized study of the effect of antenatal dexamethasone on growth and development of premature children at the corrected age of 2 years. *Acta Paediatr* 1997, **86** : 294-298
- SCHENDEL DE, BERG CJ, YEARGIN-ALLSOPP M, BOYLE CA, DECOUFLE P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk of cerebral palsy or mental retardation among very low birth weight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 1996, **276** : 1805-1810
- SCHREIBER MD, GIN-MESTAN K, MARKS JD, HUO D, LEE G, SRISUPARP P. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003, **349** : 2099-2107
- SHANKARAN S, PAPILE LA, WRIGHT LL, EHRENKRANZ RA, MELE L et coll. The effect of antenatal phenobarbital therapy on neonatal intracranial hemorrhage in preterm newborns. *N Engl J Med* 1997, **337** : 66-71
- SHAVER DC, BADA HS, KORONES SB, ANDERSON GD, WONG SP, ARHEART KL. Early and late intraventricular hemorrhage : the role of obstetric factors. *Obstet Gynecol* 1992, **80** : 831-837
- SIZUN J, RATYNSKI N, WESTRUP B. Soins de développement chez le prématuré. In : Neurologie périnatale. Progrès en pédiatrie. MARRET S, ZUPAN V eds, Doin, Rueil-Malmaison 2003 : 218-223
- SPINILLO A, CAPUZZO E, STRONATI M, OMETTO A, DE SANTOLO A, ACCIANO S. Obstetric risk factors for periventricular leukomalacia among preterm infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1998, **105** : 865-871
- STAUDT M, GRODD W, GRELOFF C, ERB M, STITZ J, KRÄGELOH-MANN I. Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis. A TMS and fMRI study. *Brain* 2002, **125** : 2222-2237
- SYMINGTON A, PINELLI J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, **4** : CD001814
- TAN S, PARKS DA. Preserving brain function during neonatal asphyxia. *Clin Perinatol* 1999, **26** : 733-747
- TRUFFERT P, MARTIN C, ZAQUI C, MORISOT C, LEQUIEN P. Survie sans séquelles des grands prématurés et régionalisation des soins. In : RELIER JP ed, *Progrès en Néonatalogie*, vol 16. Karger, Paris 1996 : 153-178
- TUCKER JC. Benzodiazepines and the developing rat : a critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 1985, **9** : 101-111
- VAID RR, TEE BK, SHALEV U, RAWLINS JNP, WEINER I et coll. Neonatal nonhandling and in utero prenatal stress reduce the density of NADPH-diaphorase-reactive neurons in the fascia dentata and Ammon's horn of rats. *J Neurosci* 1997, **17** : 5599-5609
- VAN BEL F, SHADID M, MOISON RM, DORREPAAL CA, FONTIJN J et coll. Effect of allopurinol on post-asphyxiated free radical formation, cerebral haemodynamics and cerebral activity. *Pediatrics* 1998, **101** : 185-193
- VAN WAESSENAER AG, KOK JH, DE VILDER JJ, BRIET JM, SMIT B et coll. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1997, **336** : 21-26

VANNUCCI RC, PERLMAN JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1997, **100** : 1004-1014

WAXMAN SG. Nonpyramidal motor systems and functional recovery after damage to the central nervous system. *J Neuro Rehab* 1988, **2** : 1-6

WILLATTS P, FORSYTH JS, DIMODUGNO MK, VARMA S, COLVIN M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 month of age. *Lancet* 1998, **352** : 688-691

WITHELAW A, SALIBA E, FELLMAN V, MOWINCKEL MC, ACOLET D, MARLOW N. Phase I study of intraventricular recombinant tissue plasminogen activator for treatment of posthaemorrhagic hydrocephalus. *Arch Dis Child* 1996, **75** : F20-F26

ZUPAN V, GONZALEZ P, LACAZE-MASMONTEIL T, BOITHIAS C, D'ALLEST AM et coll. Periventricular leukomalacia : risk factors revisited. *Dev Med Child Neurol* 1996, **38** : 1061-1067