

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2012

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

ETUDE PRELIMINAIRE DE L'APPORT PRONOSTIQUE DE LA
TRACTOGRAPHIE LORS DE L'ENCEPHALOPATHIE HYPOXO-ISCHEMIQUE
NEONATALE

Présentée et soutenue publiquement le 01/10/2012

Par Maxime LALISSE

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Pierre Pruvo

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Gustavo Soto Ares

Assesseurs : Monsieur le Professeur Xavier Leclerc
Monsieur le Professeur Laurent Storme
Madame le Docteur Sylvie Joriot
Monsieur le Docteur Thomas Pennaforte

I. INTRODUCTION ET GENERALITES

1. Définition et classification	15
2. Epidémiologie	16
3. Physiopathologie	16
4. Hypothermie : grands principes et intérêt	18
5. Imagerie conventionnelle et EHI	19
6. Spectroscopie, diffusion et anisotropie dans l'EHI	21
7. Effet de l'hypothermie sur les données IRM	23
8. Pronostic à long terme	24
9. Objectifs	25

II. ETUDE

1. Patients et méthodologie	26
2. Résultats	38
2.1 Imagerie conventionnelle	39
2.2 Mesures d'ADC et FA en tractographie	45
2.3 Mesures d'ADC en diffusion classique	55
2.4 Spectroscopie	57
3. Discussion	59
3.1 Diffusion, anisotropie et pronostic clinique à 1 an	59
3.2 IRM conventionnelle et pronostic clinique à 1 an	63
3.3 Spectroscopie et pronostic clinique à 1an	64
3.4 Synthèse pour la pratique courante	65
4. Critiques et perspectives	67
5. Conclusions	68
6. Liste des abréviations	69
7. Annexes	70
8. Références	73

I. INTRODUCTION ET GENERALITES

1. DEFINITION ET CLASSIFICATION :

L'encéphalopathie néonatale est définie en 1976 par Sarnat et Sarnat (1) comme "syndrome neurologique responsable de difficulté à initier et maintenir la respiration, d'une perte du tonus et des réflexes, d'un niveau de conscience inférieur à la normale, souvent associé à des crises d'épilepsie, tout ceci dans les premiers jours après la naissance chez le nourrisson à terme".

Pour affirmer que l'encéphalopathie est secondaire à l'hypoxie périnatale et employer le terme d'encéphalopathie hypoxo-ischémique (EHI), plusieurs critères sont nécessaires (Annexe 1) comme la bradycardie néonatale, l'altération des gaz du sang et le score d'Apgar, afin d'écartier une autre cause (métabolique...).

Les classifications historiques rédigées par Sarnat et Sarnat (Annexe 2) basées sur les constatations cliniques et de l'électroencéphalogramme (EEG) et celle peu différente d'Amiel-Tison (Annexe 2), sont encore utilisées pour classer les EHI en 3 stades, EHI légère (I), modérée (II) et sévère (III).

De façon générale, le pronostic est bon dans le stade I. Les séquelles neuropsychiques (motrices et intellectuelles) sont importantes et fréquentes dans le stade III puisqu'elles sont observées dans 75 à 100 % des cas. C'est dans le stade II que le pronostic est le plus difficile à porter et que l'IRM apporte vraiment des éléments pronostics supplémentaires (2).

Malgré les différents scores cliniques, l'évaluation pronostique doit encore être améliorée notamment pour les stades intermédiaires, d'autant plus qu'il est parfois difficile de classer correctement les EHI (3).

Dans tous les cas, il s'agit d'une situation clinique délicate nécessitant une évaluation pronostic rapide la plus fiable possible afin de répondre aux multiples problématiques de la prise en charge.

2. EPIDEMIOLOGIE :

L'encéphalopathie hypoxo-ischémique néonatale (EHI) est une pathologie fréquente, touchant 1 à 5 nouveau-nés pour 1000 naissances. Elle est responsable d'une morbi-mortalité estimée à 25% en périnatale et peut expliquer 15% des déficits neurologiques moteurs de l'enfant (4, 5).

3. PHYSIOPATHOLOGIE :

Les lésions cérébrales de l'hypoxo-ischémie résultent de l'hypoxie initiale mais se poursuivent également lors de la phase de reperfusion. C'est lors de cette phase qu'un éventuel traitement peut être appliqué. La connaissance récente des mécanismes physiopathologiques a permis de développer de nouvelles thérapeutiques (6).

Le mécanisme pathogénique initial est l'altération de l'apport en oxygène et du débit sanguin cérébral (DSC), essentiellement en période périnatale, lié à l'interruption du flux sanguin et des échanges gazeux placentaires (7).

Au niveau cellulaire, il se déclenche alors une cascade de réactions biochimiques délétères. La raréfaction de l'oxygène empêche l'oxydation-phosphorylation et déclenche le passage en métabolisme anaérobie. Il existe alors un épuisement rapide des réserves de phosphate à haute énergie, y compris en ATP, l'accumulation d'acide lactique et l'incapacité à maintenir les fonctions cellulaires (8).

La défaillance des pompes ioniques provoque une accumulation intracellulaire de sodium, calcium et d'eau, avec œdème cytotoxique. La dépolarisation de la membrane provoque une libération de neurotransmetteurs excitateur en particulier du glutamate.

Le glutamate active alors les récepteurs cellulaires à NMDA entraînant un afflux de sodium et calcium dans les neurones post-synaptiques.

Dans le cytoplasme, il y a une accumulation d'acides gras libres secondaire à l'augmentation du turn over des phospholipides membranaires. Les acides gras subissent une peroxydation par les radicaux libres produit par les mitochondries avec synthèse de prostaglandine, acide urique et xanthine.

Le calcium intracellulaire induit également la production de NO (oxyde nitrique), libéré dans le tissu interstitiel, substance toxique pour les cellules adjacentes.

Les effets combinés de la perte de l'énergie cellulaire, de l'acidose, de la libération de glutamate, de l'accumulation intracellulaire de calcium, de la peroxydation lipidique et la neurotoxicité du NO va aboutir à la mort cellulaire (9, 10).

Après réanimation, l'oxygénation et la perfusion cérébrale sont rétablies mais il existe une seconde phase lésionnelle, apparaissant dans un délai de 6 à 48h (11). Cette phase est caractérisée par une perte secondaire de l'énergie cellulaire. C'est cette phase qui est la cible de l'hypothermie et des nouvelles thérapeutiques de neuroprotection.

Les mécanismes de la perte d'énergie secondaire impliquent un dysfonctionnement mitochondrial (secondaire aux processus initiaux décrits) avec une baisse importante des phosphates cérébraux à haute énergie (ATP, phosphocréatine). En effet, les mitochondries jouent un rôle clé et notamment dans la translocation de protéine apoptotique telles que cytochrome c, passant de la mitochondrie vers le cytoplasme (10).

Des mécanismes d'excitotoxicités (lié au glutamate accumulé) et inflammatoires rentrent également en jeu, certains médiateurs semblant jouer un rôle essentiel dans leur pathogénèse. Ainsi le rôle de l'IL-1 et du TNF a été démontré dans les lésions cérébrales 1 à 4 h après l'événement initial (12). Ce rôle important des cytokines est suggéré à partir d'observations expérimentales dans lesquelles l'administration d'antagoniste de l'IL-1 est associée à une réduction des lésions ischémiques (13). Après l'épisode initial, le cerveau du nouveau-né peut également répondre à cette agression par des phénomènes de gliose (14).

4. HYPOTHERMIE :

Jusqu'à récemment, il n'y avait pas de traitement spécifique de l'encéphalopathie hypoxique ischémique. Les résultats des premiers essais contrôlés randomisés sur l'hypothermie sélective ou de l'ensemble du corps ont suggéré une amélioration du pronostic neurologique. C'est pourquoi elle est de plus en plus utilisée en pratique courante, en suivant des critères d'inclusion stricts (Annexe 2). Le traitement par hypothermie est appliqué pendant 72 h et doit débuter dans les 6 heures suivant la naissance (15-17). Elle consiste à diminuer la température corporelle autour de 34°C et permet de diminuer la dépense énergétique cérébrale, l'œdème cérébral, l'apoptose et le relargage de substance

neurotoxique. Une méta-analyse récente regroupant les trois grands essais randomisés (NICHHD, CoolCap et TOBY), incluant 767 enfants suivis sur 18 mois, conclut à une diminution de la mortalité et du handicap sévère mais avec un NNT à 9 (Number Needed to Treat) (18).

5. EHI ET IMAGERIE CONVENTIONNELLE.

Chez le nouveau né à terme, contrairement au prématuré, la substance grise est plus sensible à l'hypoxo-ischémie que la substance blanche. Deux aspects lésionnels ont été décrits en imagerie.

Dans le premier, il existe une atteinte bilatérale des noyaux gris centraux (NGC) et des cortex péri rolandiques, avec une atteinte possible de l'hippocampe. Il serait liée à un épisode hypoxique aigu et sévère (19, 20).

Dans le deuxième, ce sont les zones vasculaires jonctionnelles qui seront atteintes, principalement la substance blanche mais aussi le cortex adjacent. Les lésions peuvent être uni-ou bilatérales et surtout postérieures (entre les territoires des artères cérébrales moyennes et des artères cérébrales postérieures). Contrairement au premier type, elle serait liée à une hypoxie modérée mais prolongée, pouvant être aggravée par d'autres facteurs (hypoglycémie, infection...) (21).

L'IRM est la méthode d'imagerie la plus performante pour l'évaluation du pronostic initial. Les séquences morphologiques classiques et l'imagerie de diffusion permettent la détection précoce des lésions cérébrales liées à l'EHI mais apparaissent insuffisantes pour

prédire le pronostic fonctionnel à plus long-terme, surtout lorsqu'il s'agit d'une encéphalopathie de gravité légère ou modérée.

Selon les recommandations, elle est au mieux réalisée entre le 2^{ème} et le 8^{ème} jour de vie (22).

Plusieurs études ont insisté sur la bonne corrélation entre l'atteinte bilatérale précoce des noyaux gris centraux et une évolution péjorative avec séquelles neuro-psychiques (23-25). La plupart de ces études portaient sur des séquences T1 et T2 réalisées après la première semaine de vie.

La sémiologie radiologique des lésions cérébrales en T1 et T2 est complexe et varie selon le type et la gravité de l'EHI. Après 24h, un œdème cérébral en hypersignal T2 peut apparaître au niveau des régions touchées puis disparaître à J6 pour laisser place à un hyposignal T2. A J3, un hypersignal T1 au niveau des NGC peut se développer mais son interprétation est délicate puisqu'il existe déjà un hypersignal physiologique pour les régions en cours de myélinisation. La visibilité des lésions en T1 et T2 peut être retardée jusqu'à J4 en raison de la teneur élevée en eau du cerveau du nouveau-né (26).

La perte de l'hypersignal T1 du BPCI est un élément simple à rechercher. Lors d'une étude prospective sur 73 nouveau-nés, l'absence de l'hypersignal normal avait une valeur prédictive positive de 100 % et une valeur prédictive négative de 87 % pour un mauvais pronostic neurologique. Tous les enfants avec une EHI de grade II et une anomalie de signal dans le bras postérieur de la capsule interne avaient un pronostic moteur défavorable (27).

5. SPECTROSCOPIE, DIFFUSION ET ANISOTROPIE DANS L'EHI :

La spectroscopie par résonance magnétique permet d'évaluer le stress métabolique associée à une hypoxie-ischémie en mesurant les métabolites intra cérébraux, comme le lactate, un marqueur du métabolisme anaérobie, le NAA, un marqueur de l'activité neuronale et la choline, un marqueur du renouvellement membranaire (28, 29).

L'IRM de diffusion explore les micromouvements des molécules d'eau. La diffusion de ces molécules peut être libre (comme dans le LCR) ou restreinte (par les membranes cellulaires, les macromolécules, les fibres...). Elle peut s'effectuer dans toutes les directions de l'espace (diffusion isotrope) ou comme dans les fibres nerveuses de façon préférentielle dans une direction donnée (diffusion anisotrope). L'œdème cytotoxique lié à l'hypoxie réduit l'espace extra cellulaire et diminue alors la diffusion des molécules d'eau.

Afin de pouvoir calculer le coefficient de diffusion apparent (ADC) l'acquisition doit être répétée avec des gradients orientés dans chacune des 3 directions de l'espace. Pour réaliser les séquences de tractographie ou tenseur de diffusion, il faut multiplier le nombre de directions de diffusion à acquérir (au moins 6 directions). On peut alors en déduire les directions privilégiées des molécules d'eau et s'en servir pour reconstituer le trajet de fibres nerveuses. Dans le cadre de l'EHI, la tractographie pourrait permettre de détecter des modifications de la direction axonale de l'eau et ainsi traduire une atteinte micro architecturale.

Les paramètres généralement utilisés pour mesurer ces modifications comprennent la FA (fraction d'anisotropie), l'indicateur de la direction des mouvements de l'eau (et indirectement de l'organisation axonale) et l'ADC, indicateur de l'amplitude du mouvement de l'eau.

Par rapport à celle de l'adulte, la substance blanche du nouveau né est moins structurée et contient plus d'eau. Cela se traduit par un ADC de 30 à 50% plus élevé et par une anisotropie de 40 à 60% plus faible. Pendant l'enfance il existe ensuite une importante augmentation de la FA et une baisse de l'ADC, de façon exponentielle, en rapport avec les processus de myélinisation (30). Les principales modifications de l'anisotropie sont effectuées dans les 6 premiers mois après la naissance. La myélinisation est ainsi suivie de façon plus précise en tractographie qu'en séquence T1-T2 (31).

Bien que l'anisotropie cérébrale soit inférieure chez le nouveau-né que chez adulte, les index d'anisotropie peuvent être utilisés pour caractériser les lésions de la substance blanche (32-35). Cependant il existe une variabilité beaucoup plus importante que chez l'adulte avec une augmentation rapide et précoce de la FA après la naissance (36).

Récemment, une corrélation entre la baisse des mesures de FA et le pronostic à court terme (survie à J8) a été démontrée par Brissaud et al (37).

A plus long terme, une relation entre la FA et le pronostic fonctionnel notamment cognitif est tout à fait possible, en particulier pour les EHI légères et modérées. Actuellement, il n'y a pas à notre connaissance d'étude comparant la fraction d'anisotropie et le pronostic clinique à long terme.

6. EFFETS DE L'HYPOTHERMIE SUR LES DONNEES IRM :

On sait que l'hypothermie réduit les perturbations du métabolisme et préserve la microstructure cérébrale, il est donc logique de penser que les paramètres étudiés en spectroscopie et en diffusion puissent se modifier.

Comprendre l'apport des nouvelles techniques d'IRM, comme la spectroscopie ou la tractographie, est essentiel puisqu'elles pourront éventuellement être utilisées comme marqueurs de l'efficacité des futurs essais thérapeutique de neuroprotection (38).

L'hypothermie thérapeutique diminue le nombre de lésions visibles en séquence conventionnelle (T1 et T2) mais sa valeur prédictive sur le devenir précoce n'est pas affectée. Dans une étude publiée dans le Lancet portant sur 131 nourrissons, l'hypothermie thérapeutique a été associée à une réduction des lésions des NGC et/ou du thalamus, de la substance blanche, avec un signal d'avantage normal du bras postérieur de la capsule interne (39). La sensibilité de l'IRM pour prédire le décès ou une invalidité sévère à 18 mois était de 0,84 (de 0,74 à 0,94) dans le groupe hypothermie et 0,81 (0,71 à 0,91) dans le groupe non-hypothermie.

L'hypothermie diminue également les perturbations de la diffusion et de la spectroscopie. Sur 29 nouveau-nés traités par hypothermie et 12 sans hypothermie, l'ADC (coefficient de diffusion apparent) était 63% plus élevé dans les noyaux lenticulaires et 116% plus élevé dans les thalamus ($p < 0.05$) dans le groupe hypothermie. En spectroscopie, le rapport Lactate/NAA (N-Acetyl-Aspartate) est beaucoup plus faible (de 76%) dans le groupe des nouveau-nés traités (40).

Cependant, des études de suivi à plus long terme sont nécessaires pour déterminer si ces données d'imagerie peuvent être des biomarqueurs utiles pour évaluer la réponse thérapeutique.

7. PRONOSTIC A LONG TERME :

Lorsque l'on s'intéresse à la réussite scolaire, l'atteinte cognitive, le fonctionnement neuropsychologique ou le comportement de ces enfants, les études montrent qu'il y a peu de différence entre le groupe témoin et les enfants ayant présenté une EHI légère. A contrario, les enfants ayant présentés une EHI sévère présente toujours des perturbations importantes. Les EHI modérées représentent un groupe beaucoup plus hétérogène.

Une étude récente réalisée par Gonzalez et Miller (41) a montré que les survivants d'une EHI sont plus à risque de présenter un déficit cognitif, même en l'absence de déficit moteur. Cette constatation concorde avec d'autres données publiées en 1989 par Robertson et al (42) chez des enfants de 5 et 8ans ayant présentés une EHI. Les survivants d'une EHI modérée avaient des résultats similaires en contrôle de vocabulaire mais des retards marqués en lecture, en orthographe, et en arithmétique. Ces enfants étaient également plus susceptibles d'avoir une année de retard scolaire et en moyenne, ils présentaient un QI moins élevé mais restant dans les limites de la normale (43).

Quelques séries se sont intéressées spécifiquement à la mémoire, montrant des déficiences spécifiques pour la mémoire épisodique avec un relatif respect de la mémoire

sémantique. Cependant, ces résultats sont fondés sur de petits groupes et ne justifient pas la généralisation à tous les enfants (44).

La sensibilité particulière de l'hippocampe à l'hypoxo-ischémie expliquerait ce type de déficit, puisque l'EHI provoque des lésions inaccessibles au remodelage et à la plasticité neuronale (45).

Au vu de ces éléments, il apparaît indispensable qu'un suivi cognitif, comportemental et neuropsychologique soit instauré chez tous les enfants aux antécédents d'EHI.

8. OBJECTIFS :

L'objectif principal de ce travail est d'étudier s'il existe une corrélation entre les données de l'imagerie par tenseur de diffusion réalisées à la phase aigue et le pronostic fonctionnel à l'âge de 12 mois, chez des nouveaux nés ayant présentés une encéphalopathie hypoxo-ischémique (EHI).

II. ETUDE

1. PATIENTS ET METHODOLOGIE :

Il s'agit d'une étude prospective réalisée entre avril 2010 et juin 2011 sur 15 nouveau-nés à terme répondant aux critères cliniques d'asphyxie périnatale (Annexe 3). Parmi ces 15 nouveau-nés 3 sont décédés précocement. Nous ne disposons pas des données cliniques à l'âge d'un an chez un des enfants.

Les 3 enfants décédés précocement n'étaient pas pris en compte pour l'analyse de la tractographie puisque l'arrêt de la réanimation était notamment décidé lorsque les données de l'IRM morphologiques étaient pathologiques (atteinte importante de la substance blanche ou des NGC). Tous les enfants présentant des anomalies de développement ou une souffrance périnatale dont l'origine n'était pas asphyxique étaient également exclus.

Sur les 11 enfants restants pouvant être comparés, 10 ont été traités par hypothermie dans le service de réanimation néonatal avant les 6 premières heures de vie. L'enfant sans hypothermie était inclus puisque l'objectif principal n'était pas de comparer l'effet de l'hypothermie sur les données IRM mais uniquement de savoir si celles-ci avaient un intérêt pronostique.

L'âge gestationnel à la naissance était en moyenne de 38,6 semaines d'aménorrhée (de 36SA à 41SA). Le tableau n°1 situé à la page suivante regroupe les étiologies de l'EHI, le poids et le score d'Apgar à la naissance, les données clinico-biologiques, le score de Sarnat et la date de réalisation de l'IRM.

n°	AG	ETIOLOGIES DE L'EH1	Apgar 1, 5, 10	Poids	Lactate (mmol/l)	ph cordon	Sarnat	hypothermie	IRM	Score EEG (de 2 à 5) limite à 3
1	37	PROCIDENCE CORDON	2, 4, 7	?	?	7,27	2	oui	J5	3
2	39	MACROSOMIE	0, 4, 7	4 260 g	10	7,09	2	oui	J4	3
3	37	DIMINUTION MOUVEMENTS DIABETE II	0, 3, 7	4 500 g	?	?	2	oui	J4	3
4	38	RETRACTION UTERINE	0, 0, ?	eutrophe	18	6,68	1	oui	J2	2
5	36	HRP, CIRCULAIRE CORDON	0, 4, 4	2120 g	19	6,68	2	oui	J3	3
6	38	LIQUIDE MECONIAL	0, 2, 8	?	15	6,96	2	oui	J3	3
7	39	TRANSFUSION FOETO PLACENTAIRE	0, 0, 4	3 400 g	10	6,99	2	oui	J4	3
8	41	LIQUIDE MECONIAL	2, 5, 10	?	?	6,9	1	oui	J6	2
9	40	BRADYCARDIE FOETALE EXTREME	2, 4, 5	?	8	6,86	2	oui	J3	3
10	40	PROCIDENCE CORDON	2, 4, 6	3 100 g	14	6,75	3	oui	J5	5
11	40	PLACENTA INSERE BAS	0, 5, 7	3 870 g	14	7,05	1	non	J10	?

Tableau n°1 : Données cliniques et biologiques de notre population.

Ils bénéficiaient tous d'une IRM précoce avec séquence de tractographie. L'IRM postnatale était réalisée sur une IRM 1,5 T Signa Excite HD (GE medical systems) en moyenne à J 4,36 (min J2-max J10), délai approprié pour la détection d'anomalie selon les recommandations (22).

L'examen débutait par les séquences conventionnelles (séquence de diffusion, séquences morphologiques pondérées en T1 et en T2) puis était complété par une séquence d'imagerie par tenseur de diffusion (également appelé tractographie) sur l'ensemble de l'encéphale et une séquence de spectroscopie multivoxelle centrée sur les noyaux gris centraux.

1.1 Imagerie conventionnelle :

En imagerie conventionnelle, l'analyse portait sur les séquences de diffusion et sur les séquences en pondération T1 et T2. La grille de lecture s'appuyait sur le score de Barkovich (26) qui est situé à la page suivante (tableau n°2) séparant essentiellement les atteintes de la substance blanche de celles des noyaux gris.

Plusieurs grilles de lecture existent mais celle-ci présente l'avantage d'avoir déjà démontré son intérêt dans l'évaluation du pronostic moteur et cognitif à 3 et 12 mois.

Noyaux Gris et Thalamus	
Normal ou atteinte corticale Isolée	0
Thalamus	1
Thalamus et Noyaux Lenticulaire	2
Thalamus, Noyau Lent et Cortex Rolandique	3
Plus étendu	4
Substance Blanche et Territoires Jonctionnels	
Normal	0
Lésion focalisée, unique	1
SB antérieure OU postérieure	2
SB antérieure OU postérieure et Cortex	3
Antérieur ET Postérieur	4
Atteinte corticale associée plus étendue	5

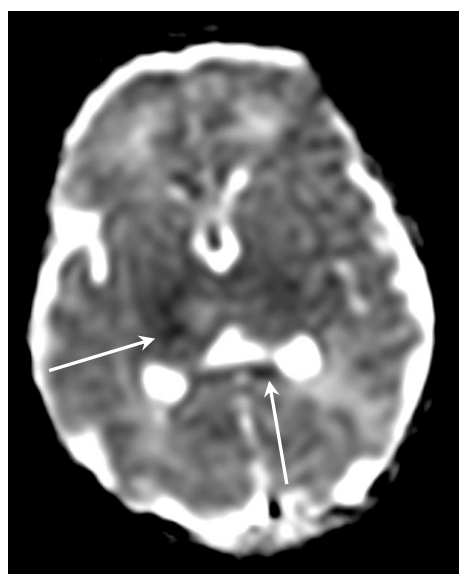
Tableau n°2 : détail du score de Barkovich en imagerie conventionnelle

Les nouveaux nés étaient alors séparés en 2 catégories (tableau n°3). La catégorie A représentait celle au score pronostic favorable c'est-à-dire lorsque l'IRM était normale ou avec des anomalies minimales. La catégorie B représentait celle au score pronostic défavorable c'est à dire lorsqu'il y avait des anomalies modérées ou sévères de la substance blanche ou des noyaux gris.

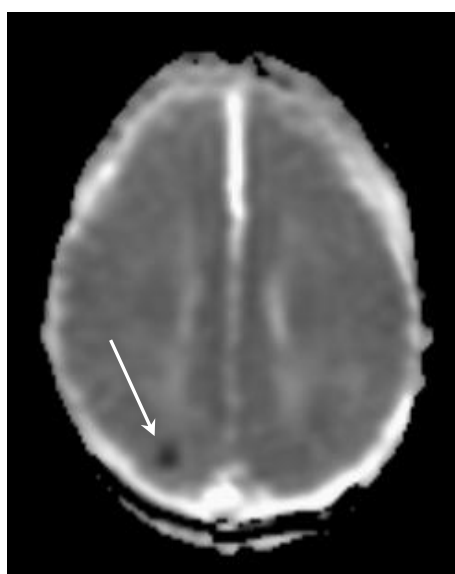
Pronostic	Noyaux Gris et Thalamus	SB
Catégorie A : Normal ou Moyen	≤ 1	≤ 2
Catégorie B : Moyen ou Sévère	≥ 2	≥ 3

Tableau n°3 : classement en catégorie pronostique.

Un score supérieur ou égal à 2 pour les NGCs et thalamus ou un score supérieur ou égal à 3 pour la substance blanche et les territoires jonctionnels, représentaient les anomalies modérées à sévères. Plusieurs exemples de cartographie ADC de chaque catégories sont représentés ci-dessous, pour les catégories A (fig 1a et b) et B (fig 2a et b).



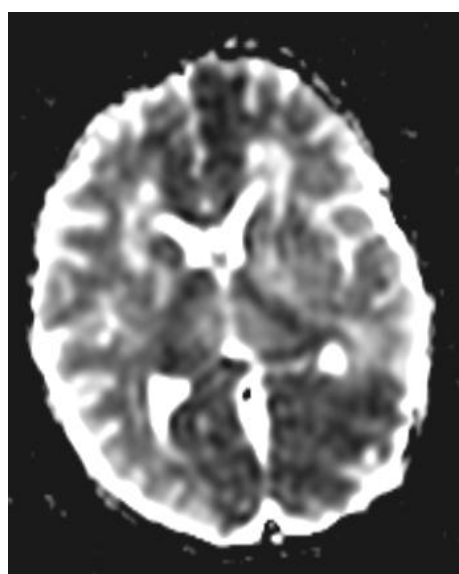
1a



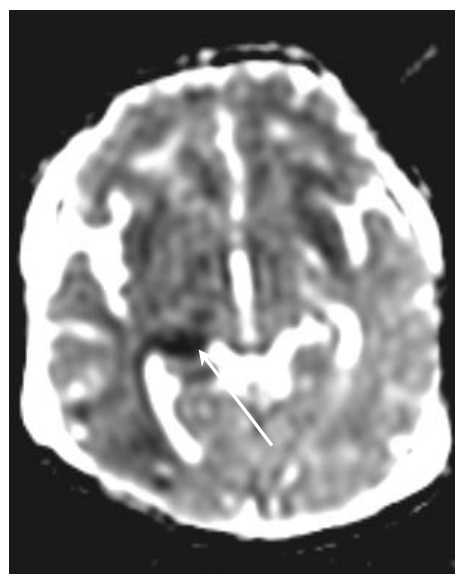
1b

fig 1a : discrètes lésions ponctiformes du thalamus droit et du corps calleux (flèches).

fig 1b : lésion ponctiforme isolée de la substance blanche (flèche).



2a



2b

fig 2 a : atteinte bithalamique et de l'ensemble du territoire des artères cérébrales antérieures.

fig 2 b : atteinte corticale insulaire bilatérale et thalamique droite

Cette classification en 2 catégories était confrontée aux données cliniques.

Enfin la présence ou non de l'hypersignal T1 physiologique du BPCI (bras postérieur de la capsule interne) était également recherché puisqu'elle avait été proposée pour évaluer le pronostic moteur par Rutherford et al (pediatrics 1998) (fig 3).

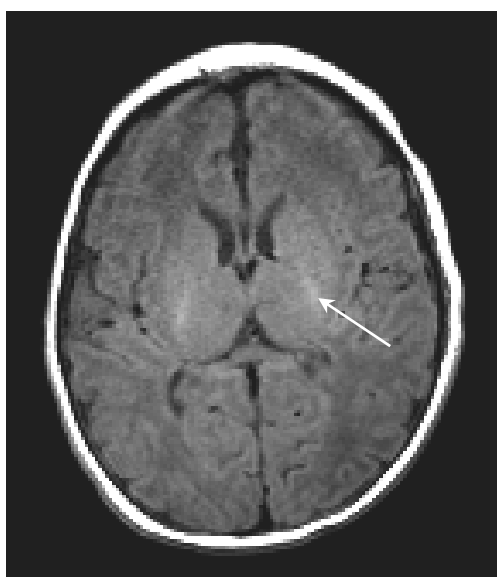


fig 3 : séquence axiale en pondération T1 permettant de visualiser l'hypersignal T1 physiologique du bras postérieur de la capsule interne (flèche).

1.2 Imagerie par tenseur de diffusion ou tractographie :

La séquence par tenseur de diffusion comportait 16 directions, un b à 700s/mm², un TE à 88.5mms, un TR à 7000ms, un FOV de 17,6 x 17,6, une épaisseur de coupe de 2.2mm, en single shot echoplanar.

Les régions d'intérêt pour les mesures des valeurs de l'ADC et de la FA ont été choisies en raison de leur sensibilité à l'hypoxie, de l'intérêt qu'elles avaient déjà suscité pour l'évaluation du pronostic à court terme (8jours) (O.Brissaud et al. AJNR 2010) et de leur accessibilité et reproductibilité en pratique courante.

Nous avons mesuré pour chaque enfant les valeurs de l'ADC et de la FA au niveau des bras postérieurs des capsules internes, des noyaux lenticulaires, de la substance blanche antérieure et postérieure en utilisant le logiciel de tractographie et de post traitement Functool du constructeur, logiciel utilisé en routine. Le placement de ces régions et le relevé des valeurs de FA et ADC étaient effectués par 2 radiologues (un junior et un senior) de façon en aveugle et indépendante.

De façon arbitraire et afin d'améliorer la reproductibilité entre les observateurs, les régions d'intérêt devaient avoir une valeur proche de 18mm^2 pour le BPCI, de 25mm^2 pour le noyau lenticulaire, placées sur le plan de coupe où la capsule interne présente l'angle externe le plus aigu (fig 4). Pour la substance blanche antérieure et postérieure, la région d'intérêt devait être proche de 40mm^2 , sur la coupe la plus haute passant par les ventricules latéraux (fig 5).

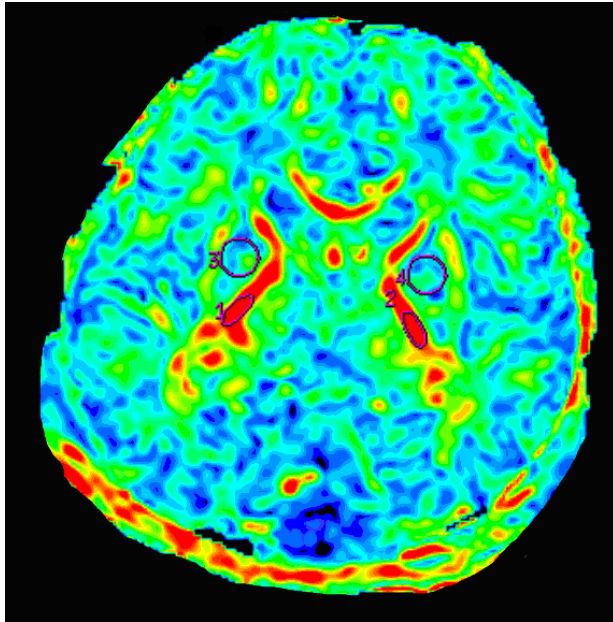


fig 4 : Illustration du placement des régions d'intérêt au niveau du BPCI et des noyaux lenticulaires sur une cartographie couleur représentant la FA.

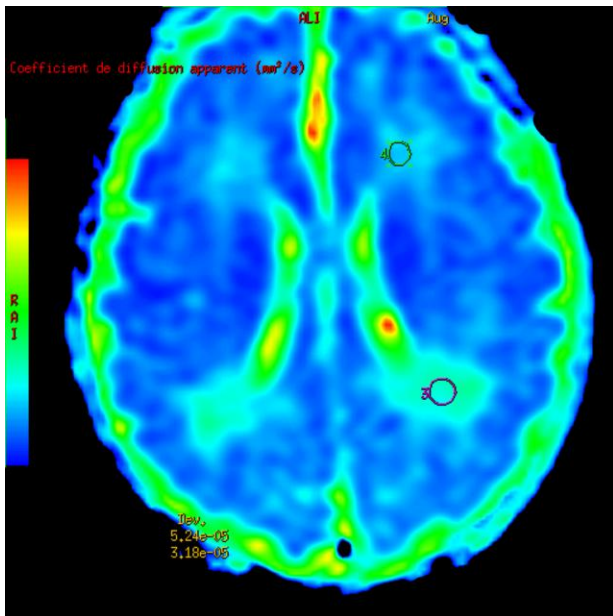


fig 5 : Illustration du placement des régions d'intérêt au niveau de la substance blanche antérieure et postérieure sur une cartographie représentant l'ADC.

Afin d'obtenir les valeurs d'ADC, les mêmes régions d'intérêt étaient ensuite placées sur la séquence de diffusion classique (fig 6) (b800, TR : 2367, TE : 92,4, FOV : 25 x 25).

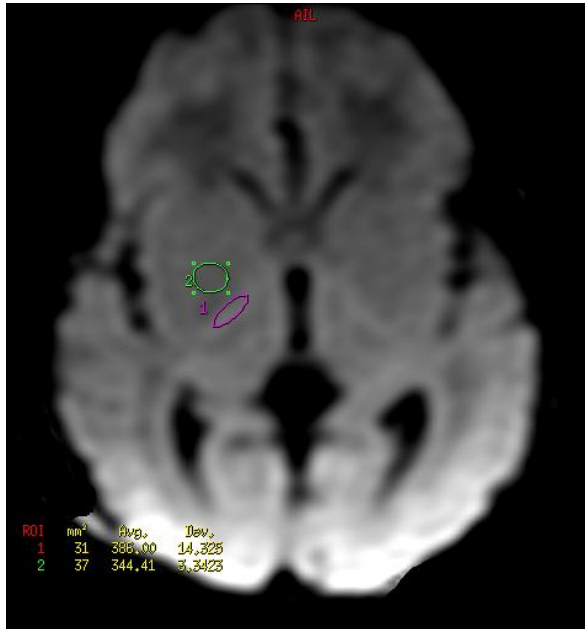


fig 6 : Illustration du placement des régions d'intérêt au niveau du BPCI (violet) et du noyau lenticulaire (vert) sur une séquence de diffusion classique.

1.3 Spectroscopie multivoxelle.

La spectroscopie multivoxelle était centrée sur les noyaux gris centraux, avec un TE à 144ms, un TR à 1000ms et un FOV à 16 x 16. Après placement de 8 voxels sur les noyaux gris centraux (fig 7), les valeurs des pics de choline, créatinine, N-acetyl-aspartate (NAA) et lactate étaient pris en compte, ainsi que les rapports Choline/créatinine, NAA/créatinine, Choline/NAA et NAA/lactate (fig 8). Les valeurs étaient obtenues grâce au logiciel de post-traitement du constructeur General Electric.

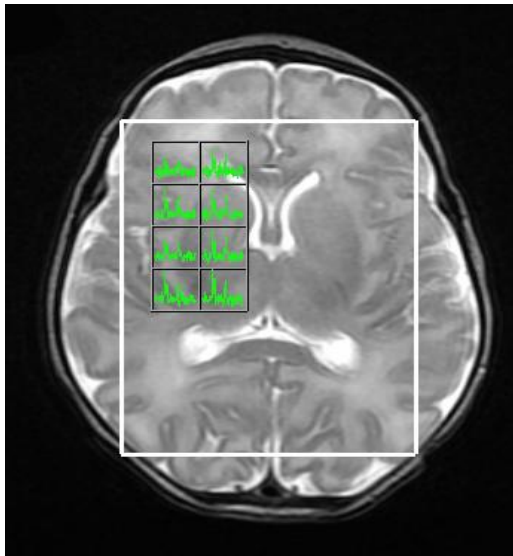


fig 7 : Illustration du placement des voxels sur les noyaux gris centraux en spectroscopie multivoixelle avec les spectres correspondants à chaque voxels.

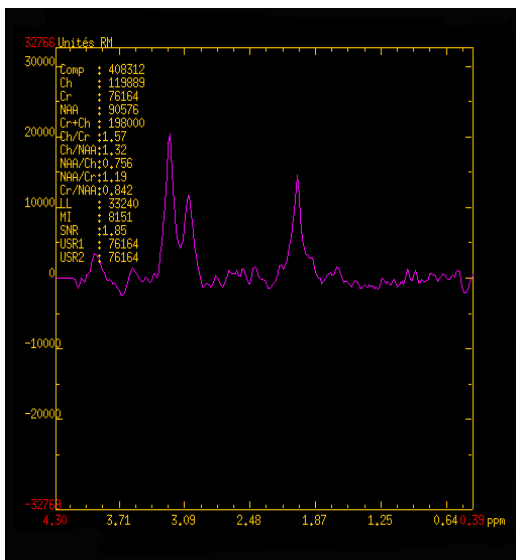


fig 8 : Spectre obtenu en spectroscopie multivoixelle. Les pics représentent les valeurs des différents métabolites.

1.4 Analyse clinique.

Les enfants étaient systématiquement examinés en consultation spécialisée de neuropédiatrie à l'âge de 12 mois. Un score clinique était établi à partir des capacités motrices (sur 4 points), du comportement (sur 4 points) et des données cognitives (sur 4 points).

Un score de 3 était considéré comme totalement normal et 12 comme un score fortement pathologique. L'examen était considéré comme significativement perturbé lorsque le score total était égal ou supérieur à 6.

1.5 Analyse statistique.

Le score de Barkovich obtenu à partir des données de l'imagerie morphologiques (T1, T2 et diffusion) était confronté aux scores cliniques à 1 an. Les performances de chaque séquence pour la détection lésionnelle étaient comparées.

En tractographie, une éventuelle corrélation entre les mesures d'ADC et de FA et les données cliniques était recherchée par un test statistique de Spearman en déterminant pour chaque variable si une relation significative existait ou non, défini par une valeur du "p" inférieure à 0,05. Lorsqu'une valeur significative était mise en évidence celle-ci était systématiquement confrontée à celle du deuxième opérateur. En sachant que les valeurs statistiques de ces corrélations sont faibles étant donné la petite population étudiée.

Les moyennes des ADC et FA des enfants normaux et des enfants pathologiques étaient calculées et comparées. Une valeur seuil était recherchée afin de départager ces 2 groupes. Si celle-ci existait, la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative étaient alors calculées.

En diffusion classique les mêmes mesures et analyses de l'ADC étaient effectuées. Les résultats obtenus étaient comparés à celui en tractographie.

En spectroscopie, les valeurs des pics de métabolites et différents rapports étaient comparées aux scores cliniques. On recherchait également à établir des valeurs seuils pour séparer les groupes d'enfants.

2. RESULTATS :

A l'âge de 1an, 2 des 11 enfants présentaient un examen clinique perturbé, nécessitant une prise en charge lourde, avec un score clinique total évalué à 9 pour l'enfant n°11 et 12 pour l'enfant n°10.

Les autres enfants présentaient un examen clinique pouvant être considéré comme normal ou peu altéré (score clinique inférieur à 6). Les résultats de l'évaluation clinique à 1 an pour chaque enfant sont représentés dans le tableau n°4.

Patient n°	Moteur sur 4	Cognitif sur 4	Comportement sur 4	Score clinique (3 à 12)
1	3	1	1	5
2	1	1	1	3
3	1	2	1	4
4	1	1	1	3
5	1	1	1	3
6	3	1	1	5
7	1	2	2	5
8	1	1	1	3
9	1	1	1	3
10	4	4	4	12
11	4	3	2	9

Tableau n°4 : résultat des examens cliniques à 1 an.

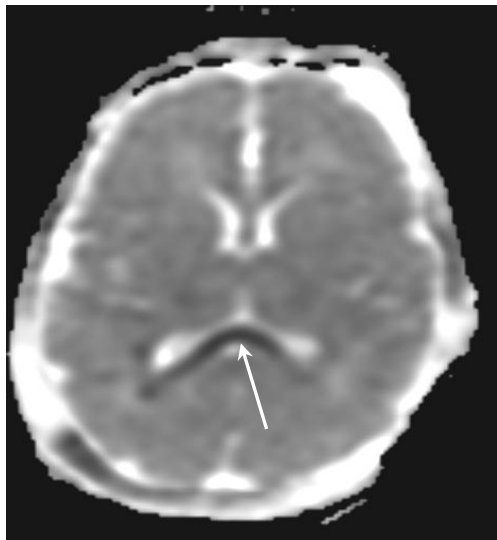
Les enfants n°1 et n°6 avaient une asymétrie de tonus améliorée par la kinésithérapie motrice (score moteur à 3 sur 4), sans retentissement cognitivo-comportemental. L'enfant n°3 et n°7 avait un discret retard du langage pour l'âge, sans autre anomalie (score cognitif à 2 sur 4).

2.1 Imagerie conventionnelle :

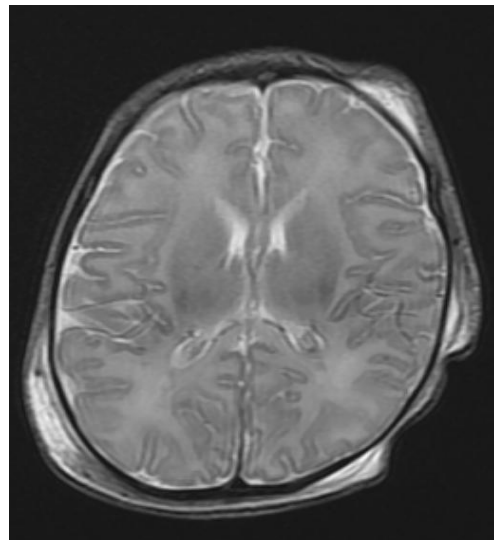
Les enfants ayant un examen clinique normal ou subnormal à 1 an étaient tous classés correctement dans la catégorie A selon la classification de Barkovich.

Le score de l'imagerie conventionnelle ne permettait pas de départager les enfants normaux (score clinique à 3) des enfants sub normaux (score clinique à 4 ou 5). Ainsi certains enfants comme les n°1 et n°7 présentaient une imagerie normale avec un score clinique limite à 5. A l'inverse l'enfant n°2 avait des anomalies minimales de la substance blanche en imagerie, sans retentissement clinique à 1 an.

Pour les enfants ayant un examen clinique dans les limites de la normale à 1an, l'atteinte des NGC et/ou de la substance blanche était systématiquement décelée de façon plus fiable sur la séquence de diffusion que sur les séquences en T1 et T2 (fig 1a, b et fig 2a, b).



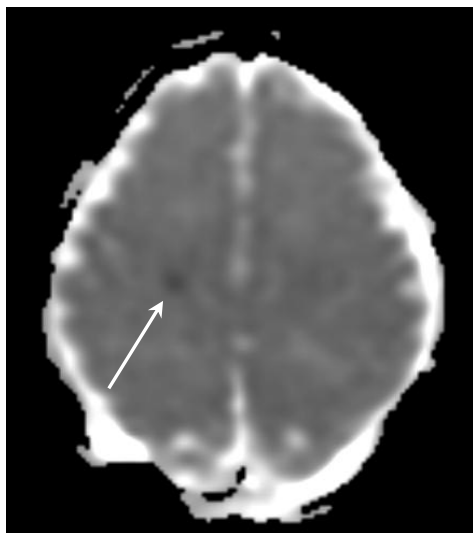
1a



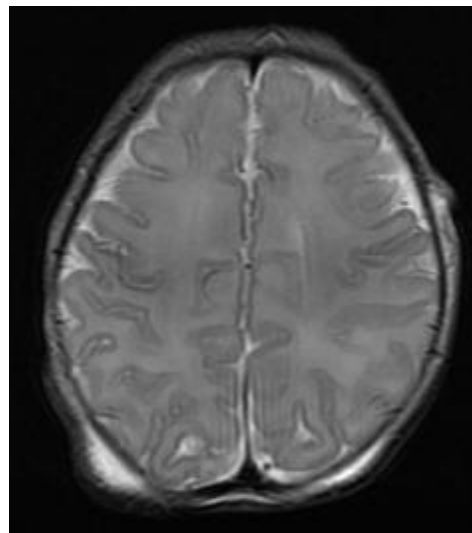
1b

fig 1 a : cartographie ADC décelant une lésion du corps calleux (flèche).

fig 1 b : séquence axiale T2, normale.



2a



2b

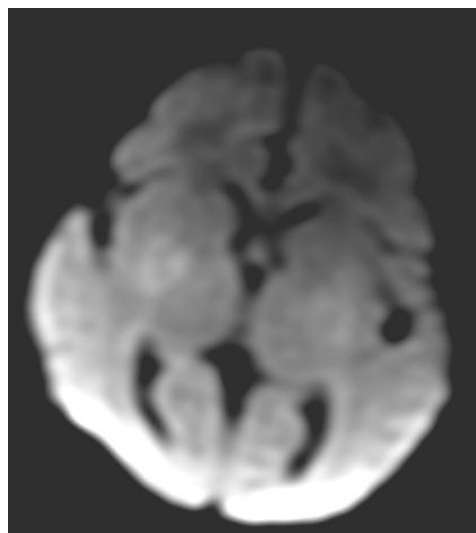
fig 2 a : cartographie ADC montrant une petite lésion de la substance blanche (flèche).

fig 2 b : séquence axiale T2, normale.

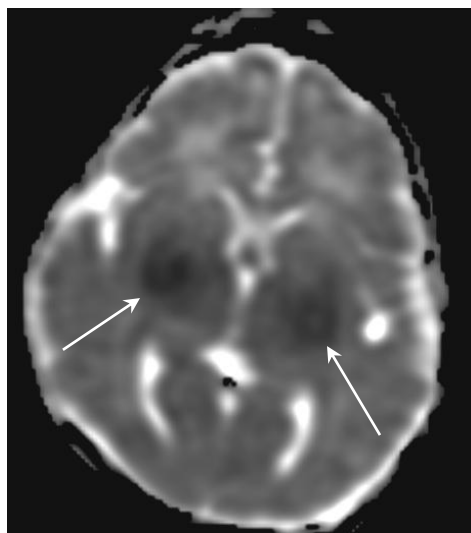
Sur les 2 enfants ayant des séquelles neurologiques importantes (enfant n°10 et n°11), les images de diffusion n'étaient anormales que pour un seul de ces 2 enfants.

Ainsi, pour l'enfant n°10 (score clinique à 12), la diffusion décelait une atteinte sévère des NGC sans atteinte de la substance blanche, en montrant un très discret hypersignal b1000

(fig 3a) mais associée à une importante restriction en cartographie ADC (fig 3b). Les séquences T1 et T2 étaient normales.



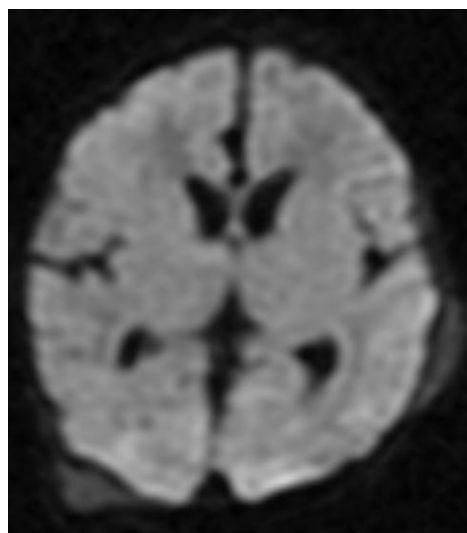
1a



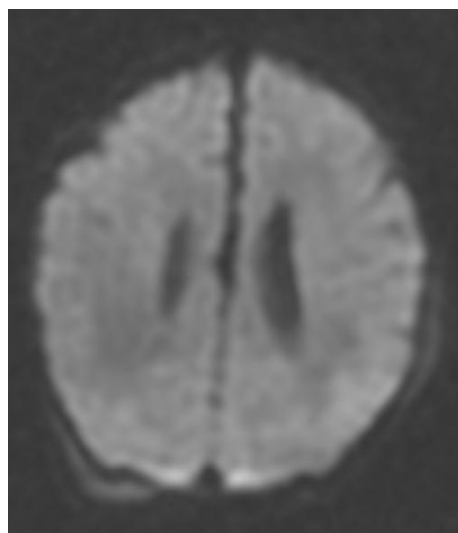
1b

fig 3a et 3b : Séquence axiale en diffusion b800 et cartographie ADC montrant une atteinte bilatérale des noyaux gris (flèches).

En revanche pour l'enfant présentant un score clinique à 9, la séquence de diffusion b800 et les cartographies ADC étaient normales. La diffusion b800 en regard des noyaux gris centraux et de la substance blanche ne montrait pas d'hypersignal (fig 4a et 4b).



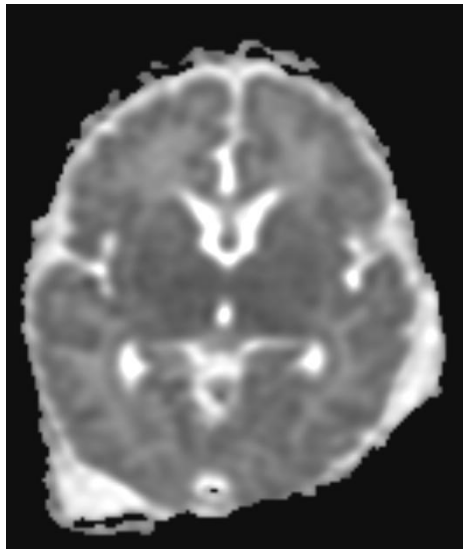
4a



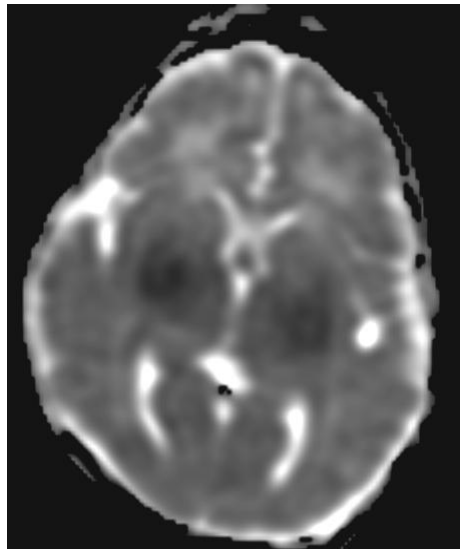
4b

Fig 4a et 4b : Séquence axial en diffusion b1000 chez l'enfant n°11, normale.

Sur les cartographies ADC, on ne décelait pas de lésion cérébrale en restriction (fig 5a) en comparaison avec l'atteinte des NGC chez l'enfant n°10 (fig 5b).



5a

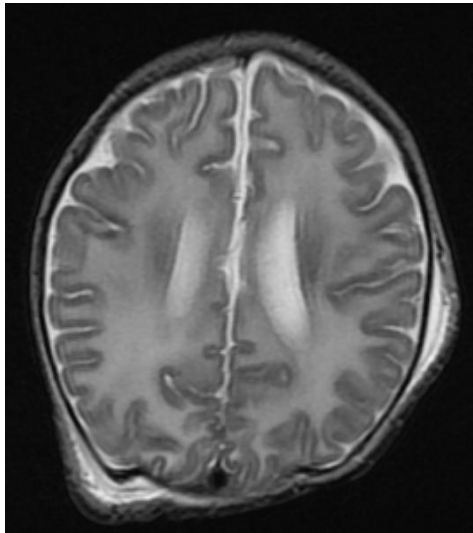


5b

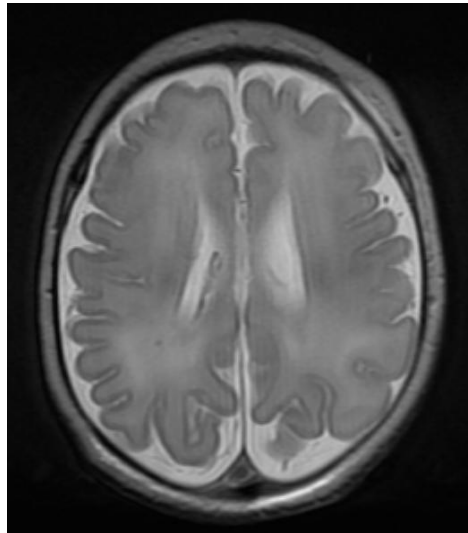
fig 5a : cartographie ADC normal chez l'enfant n°11

fig 5b : comparaison avec l'atteinte des NGC chez l'enfant n°10.

En revanche, sur la séquence T2 spin écho, il existait un contraste pathologique entre la substance blanche et la substance grise pouvant être expliqué de 2 façons : soit par une atteinte diffuse du cortex en hyposignal T2 soit par un œdème diffus de la substance blanche en hypersignal T2. Ceci est illustré ci-dessous avec à gauche le T2 pathologique de l'enfant n°11 et à droite une séquence T2 normale pour comparaison (fig 6a et b). Une IRM de contrôle plus tardive confirmera une atteinte diffuse de la substance blanche.



6a



6b

fig 6a : séquence T2 axiale montrant un contraste trop marqué entre la substance blanche et la substance grise.

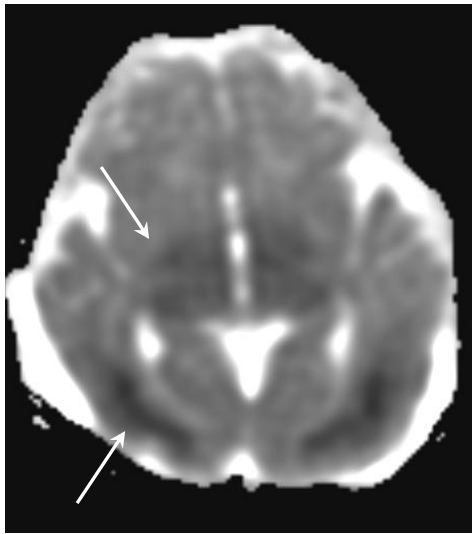
fig 6b : séquence T2 axiale normale.

Les scores d'imagerie conventionnelle pour les 11 enfants sont résumés dans le tableau n° 5 (selon la classification de Barkovich).

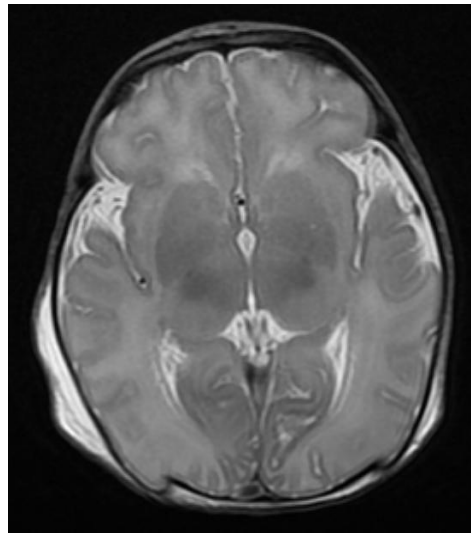
Patient n°	NGC et thalamus	SB et territoire jonctionnel	Catégorie : A ou B	score clinique (3 à 12)
1	0	0	A	5
2	0	2	A	3
3	0	2	A	4
4	0	0	A	3
5	0	0	A	3
6	0	1	A	5
7	0	0	A	5
8	0	0	A	3
9	0	0	A	3
10	2	0	B	12
11	0	4	B	9

Tableau n°5 : score d'imagerie conventionnelle suivant la classification de Barkovich.

Les enfants décédés chez qui la réanimation a été interrompue présentaient une atteinte importante des noyaux gris centraux et/ou de la substance blanche. Cette atteinte était également mieux visible en diffusion et cartographie ADC qu'en T2 spin écho (fig 7 a, b, c et d).



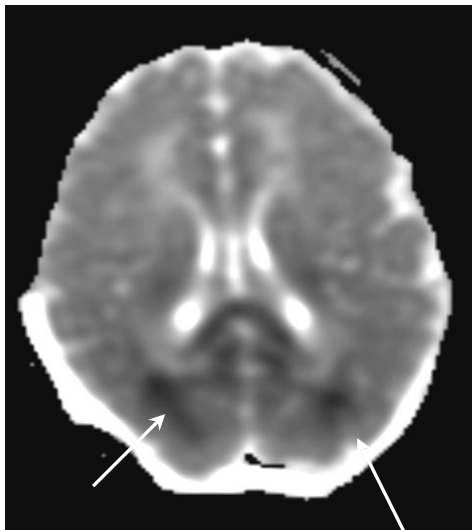
7a



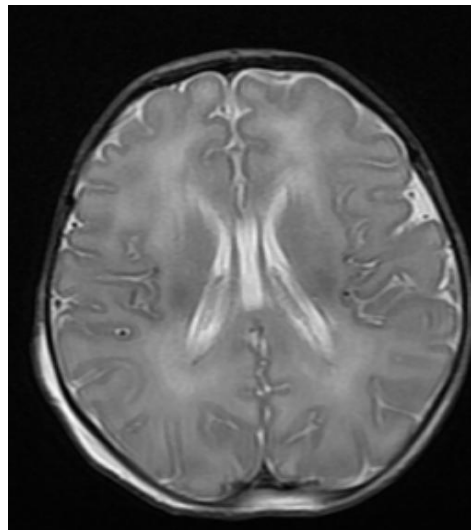
7b

fig 7 a : cartographie ADC montrant une atteinte sévère des NGC et de la substance blanche postérieure.

fig 7 b : séquence T2 normale.



7c



7d

fig 7 c : cartographie ADC montrant une atteinte des NGC et de la substance blanche postérieure.

fig 7 d : séquence T2 normale.

Enfin, en ce qui concerne l'hypersignal physiologique en T1 du bras postérieur de la capsule interne, celui-ci était présent pour l'ensemble des enfants, y compris les enfants n°10 et 11 (fig 8a).

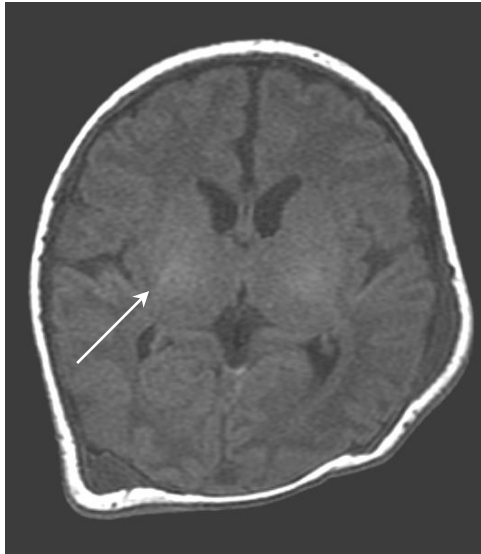


fig 8 a : Présence de l'hypersignal physiologique du BPCI même chez l'enfant n°10 (flèche).

2.2 Mesure d'ADC et de FA en tractographie :

2.2.1 Analyse du BPCI :

Les mesures de l'ADC et de la FA faites sur l'imagerie par tenseur de diffusion pour les 2 opérateurs et pour les BPCI sont retranscrites dans les 2 tableaux suivants (tableau 6 et 7).

Patient n°	ADC DT	ADC G	FA DT	FA G	score clinique (3 à12)
1	1,07	1,01	0,491	0,427	5
2	1,08	1,09	0,438	0,428	3
3	0,92	0,97	0,492	0,414	4
4	1,02	0,99	0,427	0,391	3
5	1,09	1,09	0,371	0,383	3
6	1,06	1,03	0,395	0,434	5
7	1,11	1,07	0,423	0,408	5
8	1,03	1,04	0,484	0,466	3
9	1,1	1,15	0,433	0,382	3
10	0,95	0,96	0,418	0,45	12
11	0,96	0,94	0,443	0,427	9

Tableau 6 : mesure de l'ADC et de la FA du BPCI pour l'observateur n° 1.

Patient n°	ADC DT	ADC G	FA DT	FA G	Score clinique (3 à12)
1	1,1	1,09	0,496	0,493	5
2	1,09	1,11	0,401	0,351	3
3	1	0,947	0,44	0,485	4
4	1,01	1,02	0,355	0,325	3
5	1,1	1,09	0,322	0,339	3
6	1,04	1,05	0,347	0,378	5
7	1,07	1,05	0,408	0,385	5
8	1,06	1,09	0,428	0,374	3
9	1,11	1,17	0,424	0,357	3

10	0,934	0,948	0,358	0,357	12
11	0,934	0,965	0,397	0,414	9

Tableau 7 : mesure de l'ADC et de la FA du BPCI pour l'observateur n°2.

2.2.1.1 ADC du BPCI :

La moyenne des ADC était calculé à $1,035 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ à droite et $1,048 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ à gauche pour les enfants n° 1 à n° 9 et significativement diminué pour les enfants n°10 et n°11 puisqu'elle était calculé à $0,955 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ et $0,95 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Ainsi, les 2 enfants ayant d'importantes séquelles à 1 an ont un ADC diminué en dessous de $1,0 \text{mm}^2/\text{s}$ pour le BPCI.

Parmi les 9 enfants restants (score clinique entre 3 et 5), 8 présentent un ADC supérieur à $1,0 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. On compte un faux positif pour le seuil de $1,0 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (enfant n°3). La sensibilité est donc de 100% et la spécificité de 88% pour le seuil de $1,0 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. La valeur prédictive positive est égale à 66% et la valeur prédictive négative est égale à 90%. La répartition des ADC en fonction des scores cliniques pour les 2 observateurs est illustré ci-dessous (fig 8a et 8b).

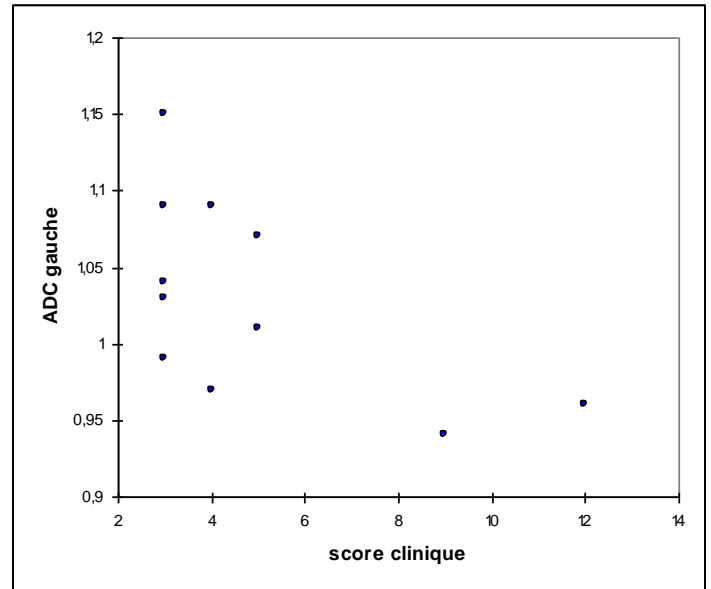
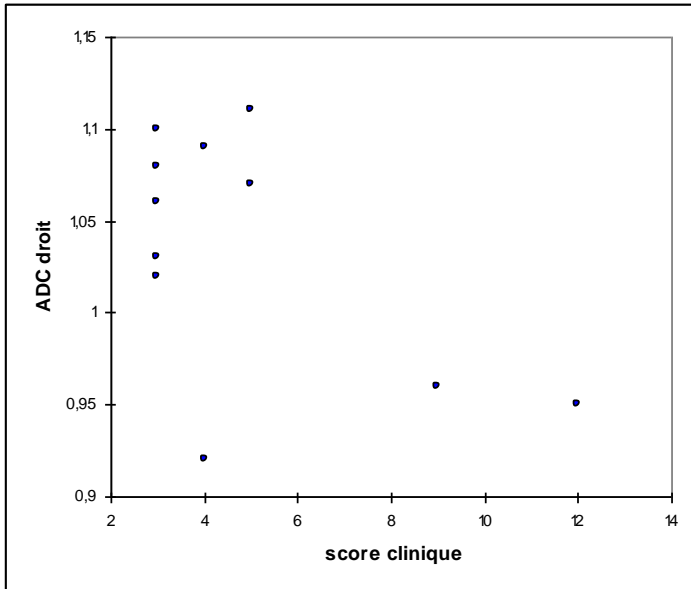


fig 8a : Répartition de l'ADC en fonction du score clinique au niveau du BPCI droit et gauche pour l'observateur n°1.

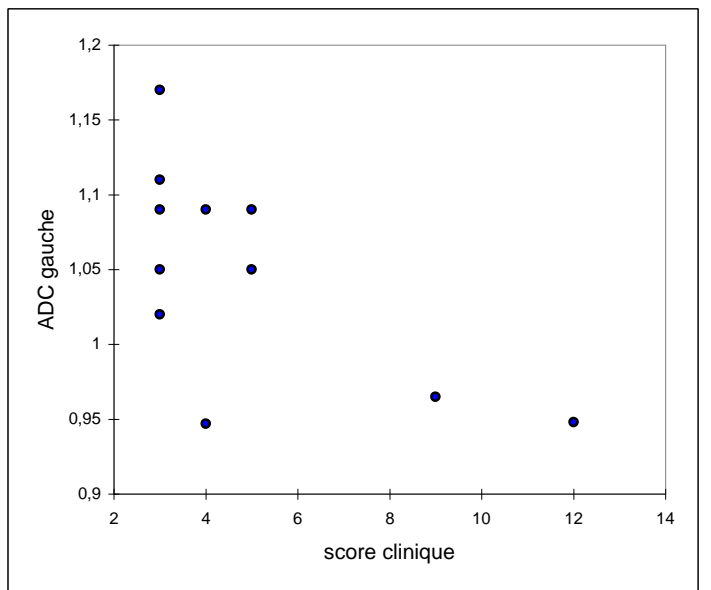
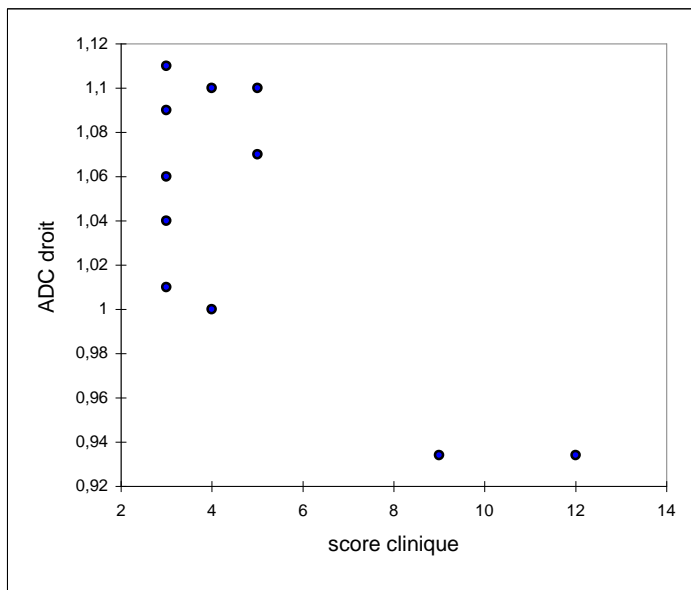


fig 8b : Répartition de l'ADC en fonction du score clinique au niveau du BPCI droit et gauche pour l'observateur n°2.

Pour les 2 opérateurs, une diminution de l'ADC chez les enfants n°10 et 11 était statistiquement prouvée à droite ($p = 0,028$ et $p = 0,028$) mais pas à gauche ($p = 0,104$ et $p = 0,100$).

2.2.1.2 FA du BPCI.

Les valeurs de la FA ne sont pas significativement diminuées pour les enfants n°10 et n°11. Il n'existe pas de corrélation entre la FA et les scores cliniques à 1 an ($p > 0.05$ à droite comme à gauche). Les moyennes des FA étaient presque similaires, calculées à 0,41 (SD = 0,049) chez les enfants normaux et 0,408 (SD = 0,035) chez les enfants pathologiques. La répartition des FA est illustrée ci-dessous en prenant pour exemple la FA du BPCI droit des 2 observateurs (fig 9).

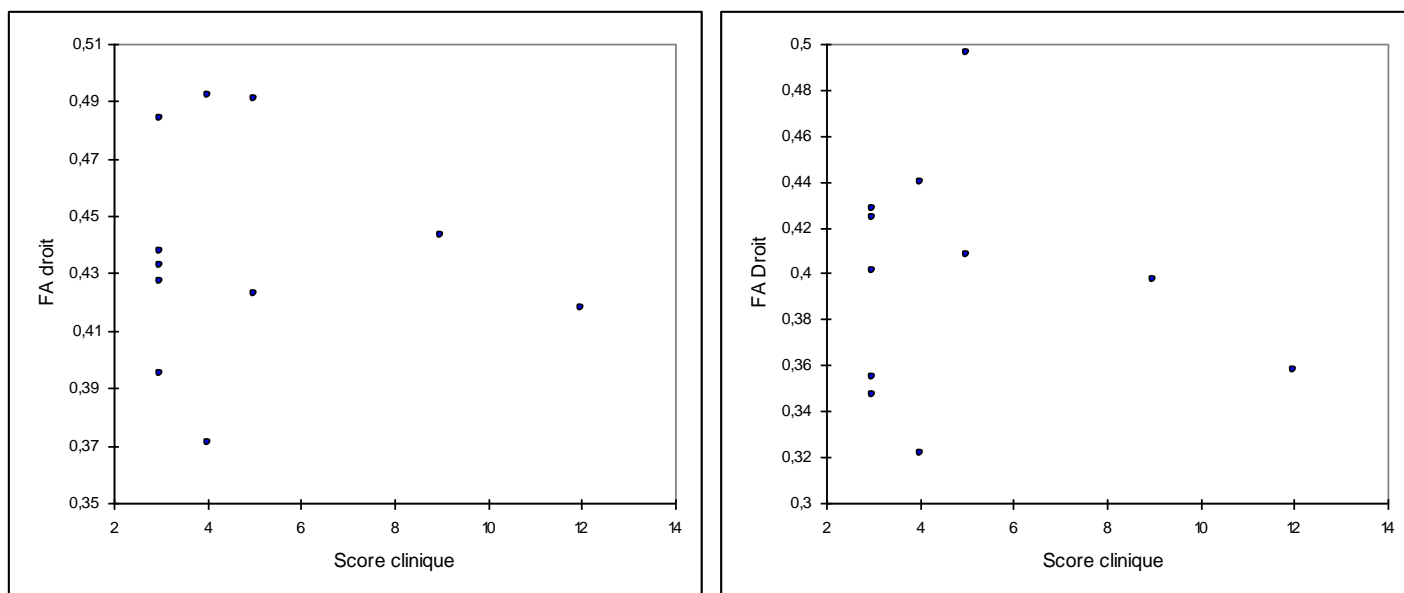


fig 9 : Répartition des FA des BPCI droit en fonction des scores cliniques pour l'observateur 1 à droite et l'observateur 2 à gauche.

2.2.2 : Analyse du noyau lenticulaire en DTI :

Les valeurs de l'ADC et de la FA pour les 2 opérateurs et pour les noyaux lenticulaires sont retranscrites dans les 2 tableaux suivants (tableau 8 et 9):

Patient n°	ADC DT	ADC G	FA DT	FA G	score clinique (3 à 12)
1	1,24	1,21	0,152	0,141	5
2	1,17	1,22	0,0998	0,0915	3
3	1,24	1,21	0,103	0,111	4
4	1,15	1,12	0,0712	0,0735	3
5	1,2	1,23	0,0673	0,0627	3
6	1,14	1,15	0,11	0,115	5
7	1,18	1,16	0,104	0,121	5
8	1,14	1,18	0,12	0,111	3
9	1,22	1,27	0,113	0,0792	3
10	1,13	1,08	0,0744	0,106	12
11	1,12	1,11	0,163	0,178	9

Tableau 8 : mesure de l'ADC et de la FA pour l'observateur n°1.

Patient n°	ADC DT	ADC G	FA DT	FA G	score clinique (3 à 12)
1	1,23	1,22	0,213	0,218	5

2	1,18	1,15	0,136	0,135	3
3	1,19	1,14	0,174	0,167	4
4	1,15	1,12	0,136	0,121	3
5	1,18	1,19	0,13	0,113	3
6	1,14	1,12	0,147	0,137	5
7	1,2	1,16	0,137	0,122	5
8	1,15	1,18	0,155	0,148	3
9	1,24	1,21	0,144	0,124	3
10	1,02	1,03	0,112	0,107	12
11	1,05	1,06	0,183	0,208	9

Tableau n°9 : mesure de l'ADC et de la FA pour l'observateur n°2

2.2.2.1 ADC du noyau lenticulaire :

Pour les noyaux lenticulaires, on retrouve une corrélation entre les scores cliniques et l'ADC à droite comme à gauche ($p = 0,05$ à droite et $p = 0,027$ à gauche) chez l'observateur 1. Cette corrélation est confirmée chez l'observateur n°2 ($p = 0,028$ à droite comme à gauche). Ce lien est illustré à la page suivante pour l'observateur 1 (fig 10) et l'observateur 2 (fig 11).

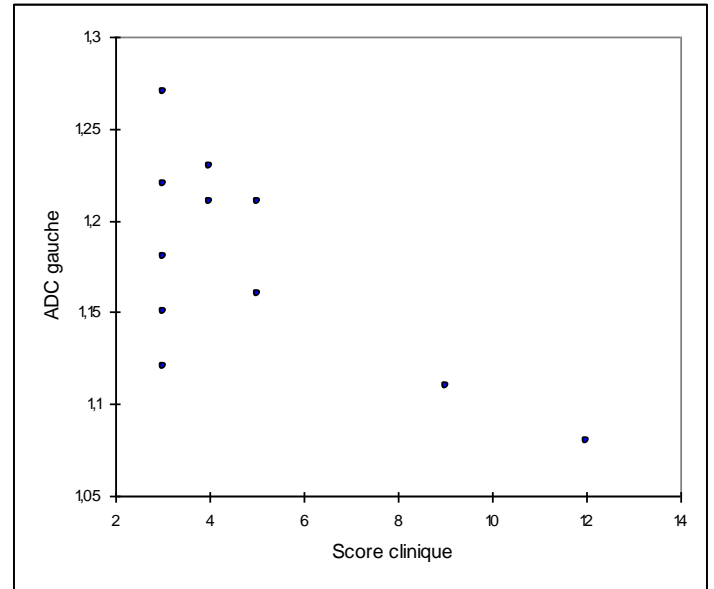
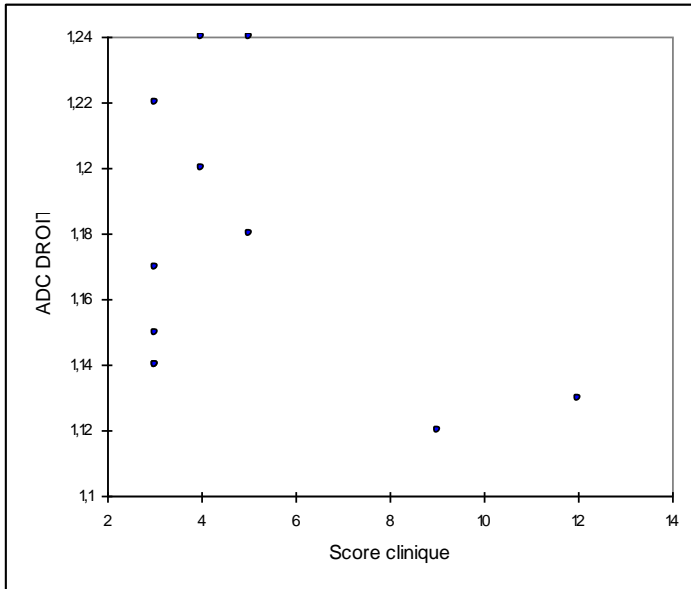


fig 10 : répartition de l'ADC des noyaux lenticulaires droit et gauche pour l'observateur 1.

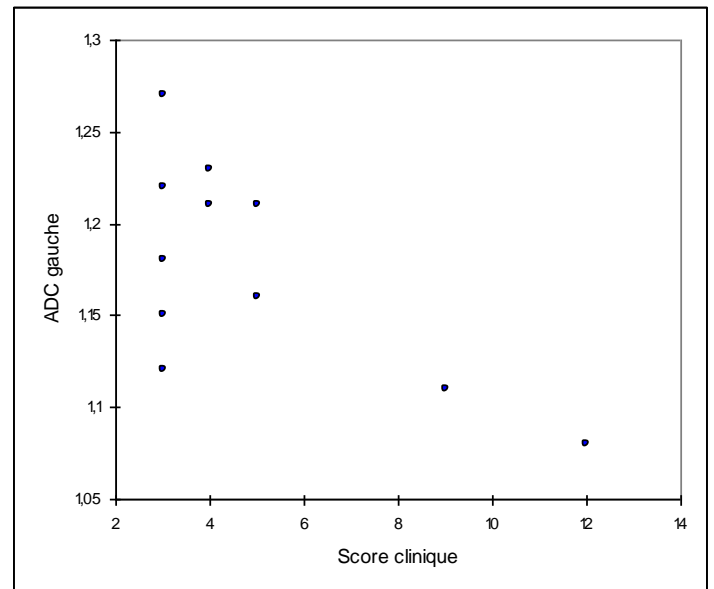
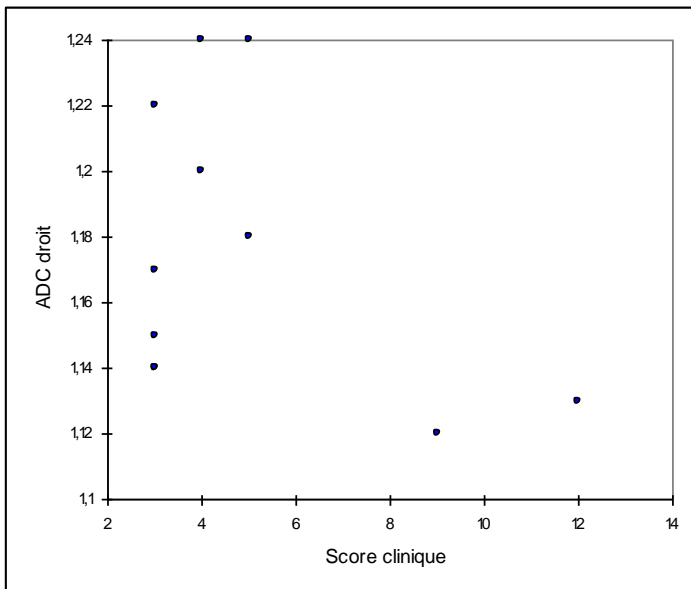


fig 11 : répartition de l'ADC des noyaux lenticulaires droit et gauche pour l'observateur 2.

Pour les 2 observateurs, la moyenne des ADC étaient calculées à $1,18 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ à droite comme à gauche pour les enfants n° 1 à n° 9 et calculées à $1,08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ à droite et $1,07 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ à gauche pour les enfants n°10 et n°11.

Si l'on considère les 44 mesures d'ADC effectuées sur les noyaux lenticulaires et un seuil à $1,15 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, la sensibilité est de 100% pour les enfants pathologiques et la spécificité à 86% (6 mesures faussement positive en dessous de $1,15 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$).

2.2.2.2 FA des noyaux lenticulaire.

Il n'existait pas de corrélation entre les valeurs de la FA des noyaux lenticulaires et les scores cliniques. Les moyennes des FA étaient à 0,14 (SD = 0,035) pour les enfants pathologiques et 0,12 (SD = 0,047) pour les enfants normaux.

Les enfants n°4 et n°5 présentaient une FA diminuée mais sans lien avec altération clinique.

2.2.3 Analyse de la substance blanche en DTI.

Les valeurs de l'ADC et de la FA pour la substance blanche antérieure et postérieure sont situées dans le tableau n°10.

Patient n°	ADC ANT	ADC POST	FA ANT	FA POST	score clinique (3 à12)
1	1.42	1.35	0.118	0.147	5
2	1.33	1.45	0.118	0.129	3
3	1.49	1.46	0.11	0.157	4
4	1.58	1.69	0.128	0.104	3

5	1.74	1.52	0.0724	0.0925	3
6	1.30	1.54	0.168	0.102	5
7	1.42	1.53	0.161	0.197	5
8	1.60	1.67	0.15	0.115	3
9	1.54	1.65	0.127	0.136	3
10	1.56	1.68	0.103	0.113	12
11	1.67	1.79	0.132	0.102	9

Tableau n°10 : ADC et FA de la substance blanche antérieure et postérieure.

Il n'existait pas de corrélation entre les mesures d'ADC et de FA ci-dessus et le score clinique.

2.2.4 : Analyse en DTI dans le groupe des enfants normaux.

Les valeurs d'ADC ou de FA ne permettaient pas de différencier les enfants ayant un score clinique sub normal à 5 et des enfants ayant un examen clinique normal à 3.

L'enfant n°5 présentait une FA diminuée pour le BPCI, inférieure à 0,4. Celle-ci était égale à 0,37 à droite et 0,38 à gauche (0,322 et 0,339 pour l'observateur n°2) alors que la moyenne était calculée à 0,43. Chez cette enfant, la FA était également diminuée pour la substance blanche comparativement aux autres enfants puisqu'elle est inférieure à 0,1 (0,07 en antérieur et 0,09 en postérieure) alors que la moyenne globale est calculée à 0,126. Mais cette diminution ne traduisait pas une anomalie clinique à 1 an.

2.3 Mesures d'ADC en diffusion classique :

Dans les tableaux n°11 et n°12, nous avons retranscrit les moyennes des valeurs d'ADC mesurées pour les BPCI, les noyaux lenticulaires, la substance blanche antérieure et postérieure pour l'observateur n°1 et l'observateur n°2. Des difficultés de placement étaient rencontrées pour les régions d'intérêt au niveau du BPCI chez l'enfant n°11.

Patient n°	BPCI	LENT	SB ANT	SB POST	score clinique (3 à12)
1	0.923	0.972	1.430	1.32	5
2	0.939	1.040	1.270	1.35	3
3	0.937	1.070	1.590	1.43	4
4	0.923	1.010	1.290	1.32	3
5	1.300	1.270	1.580	1.46	3
6	0.904	1.040	1.29	1.41	5
7	1.020	1.150	1.43	1.40	5
8	1.200	1.320	1.80	1.540	3
9	1.030	1.150	1.330	1.440	3
10	0.798	0.833	1.430	1.490	12
11	x	0.872	1.460	1.460	9

Tableau n°11 : valeurs d'ADC pour l'observateur n°1.

Patient n°	BPCI	LENT	SB ANT	SB POST	score clinique (3 à12)
1	0,958	1,1	1.46	1.27	5
2	1	1,08	1.38	1.35	3
3	0,92	1,2	1.59	1.43	4
4	0,952	1,04	1.29	1.32	3
5	1,25	1,13	1.58	1.51	3
6	0,904	1,08	1.39	1.44	5
7	0,98	1,12	1.43	1.40	5
8	1,1	1,28	1.79	1.54	3
9	1,16	1,05	1.35	1.43	3
10	0,89	0,856	1.31	1.49	12
11	x	0,896	1.40	1.43	9

Tableau n°12 : valeurs des ADC pour l'observateur n°2.

De la même façon qu'en tractographie, il existait une corrélation significative entre l'altération des scores cliniques et la diminution de l'ADC des noyaux lenticulaires, alors inférieur à $0,9 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, chez les 2 observateurs ($p = 0,028$). Il n'y a pas de faux positif ou faux négatif pour le seuil de $0,9 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ en dessous duquel il existe un mauvais pronostic clinique. L'ensemble des ADC des 2 observateurs était calculée à $1.11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ pour les enfants normaux et $0.86 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ pour les 2 enfants pathologiques.

Pour les BPCI, une baisse de l'ADC était observée pour l'enfant n°10 chez les 2 opérateurs mais les régions d'intérêt ne pouvaient pas être placées de façon précise chez l'enfant n°11.

Il n'existait pas de corrélation entre l'ADC au niveau de la substance blanche antérieure et postérieure et les scores cliniques.

Pour l'enfant n°11 (imagerie de diffusion normale), il est intéressant de noter que l'ADC est diminuée en valeur absolu alors que la cartographie apparaissait normale.

2.4. Spectroscopie multivoixelle :

Les valeurs des différents métabolites et rapports calculés se situent dans le tableau n°12 .

	Choline	Cr	NAA	Lactate	MI	Ch/Cr	NAA/Cr	Ch/NAA	NAA/Lact
1	127182	73161	94284	22560	17688	1,74	1,29	1,34	4.18
2	87142	62744	60888	19920	10164	1,39	0,971	1,43	3.06
3	x	x	x	x	x	x	x	x	x
4	102212	53482	87648	18320	11946	1,91	1,64	1,17	4.78
5	92840	73260	70392	12160	16346	1,27	0,961	1,31	5.78
6	93324	66506	76128	9680	13750	1,4	1,14	1,22	7.86
7	88506	60896	70896	15520	9328	1,45	1,16	1,25	4.57
8	69806	50886	45240	16320	13926	1,37	0,889	1,54	2.77
9	90222	59774	69912	13120	7480	1,51	1,17	1,29	5.32
10	159346	99374	85896	33200	11286	1,6	0,865	1,86	2.58
11	88374	62436	51600	37360	13112	1,42	0,826	1,71	1.38

Tableau n°12 : valeurs des métabolites et rapports calculés.

Pour les paramètres techniques utilisés, le taux de lactate était significativement plus important pour les enfants n°10 et 11 avec un taux supérieur à 30000 en valeur absolue. Si ce taux de lactate était dépassé alors la sensibilité et spécificité pour une évolution clinique anormale étaient de 100%.

Pour les enfants n°10 et n°11, le rapport NAA/Cr apparaissait diminué (en dessous de 0,9) et le rapport Ch/NAA augmenté (au dessus de 1.6), essentiellement expliqué par une baisse du NAA lié à la perte neuronale.

Pour la détection des enfants anormaux à 1 an, si un seuil minimal de 0.9 était choisi pour le rapport NAA/Cr, la sensibilité était de 100% et la spécificité de 88%. De même, si un seuil maximal de 1.6 était choisi pour le rapport Ch/NAA alors la sensibilité et la spécificité était de 100%.

Le rapport NAA/Lactate est également diminué, à la fois par baisse du NAA et augmentation des lactates, avec une valeur seuil à 2.6 en dessous de laquelle le pronostic est mauvais.

Les enfants ayant un score clinique de 3 à 5 ne peuvent pas être départagés en spectroscopie. L'enfant n°8 (score clinique à 3) présentent des valeurs limites, discrètement supérieures ou inférieures aux enfants n°10 et 11, en raison d'une baisse du NAA mais sans augmentation des lactates.

Les autres valeurs absolues de métabolites et rapport ne montrent pas d'altération.

3. DISCUSSION :

3.1 Diffusion, anisotropie et pronostic clinique à 1 an :

3.1.1 FA et pronostic clinique à 1 an.

Notre série ne permet pas de retrouver une corrélation entre la fraction d'anisotropie et le pronostic clinique à 1 an. La FA présentait une variabilité importante chez nos 9 enfants normaux et n'était pas diminuée chez nos 2 enfants pathologiques.

De plus, après une ischémie cérébrale, l'évolution temporelle de la FA est moins connue que celle de l'ADC chez le nouveau-né. Dans le modèle animal l'anisotropie diminue en dessous de sa valeur d'origine en quelques heures (46) alors que chez l'homme les études sont discordantes, montrant soit une diminution soit une augmentation initiale. Cette augmentation paradoxale de l'anisotropie pourrait être expliquée par un oedème de la myéline améliorant la direction donnée aux molécules d'eau (47).

Ainsi Yang et al. (48) observent une augmentation initiale de la FA chez 15 à 20% des adultes ayant présentés un accident vasculaire cérébral alors que d'autres ont constaté une augmentation chez presque 25% des nouveau-nés à J2 de l'épisode hypoxique (49). Il est donc possible qu'il faille attendre plusieurs jours avant que l'anisotropie diminue de façon certaine chez le nouveau-né.

Ainsi la variabilité de la FA chez nos 9 enfants ayant un examen clinique normal et l'augmentation initiale possible de la FA après ischémie peut expliquer l'absence de corrélation mise en évidence dans notre série.

Dans la littérature, la mesure de la FA au cours de l'EHI présente pourtant 2 avantages. Premièrement, comparativement à la sévérité de l'EHI basée sur la classification de Sarnat, la FA diminue dans les EHI modérées et sévères alors que l'ADC diminue uniquement dans les formes sévères, ce qui permettrait de les différencier (50). Dans notre série, ceci est vérifié de façon inconstante entre les régions d'intérêt et les observateurs, uniquement valable pour le noyau lenticulaire chez l'observateur n°2. Deuxièmement, au delà de la première semaine, la FA diminue contrairement à l'ADC qui peut se pseudo normalisée (50).

Un des enfants de notre étude avait des valeurs basses de la FA pour le BPCI et la substance blanche (enfant n°5) sans que l'examen clinique soit perturbé à l'âge de 1 an. Il est possible que cette baisse traduise une anomalie clinique de révélation plus tardive, cognitive par exemple, difficile à mettre en évidence à l'âge de 1 an.

3.1.2 ADC et pronostic clinique

Dans notre série, la mesure de l'ADC était corrélée au pronostic clinique en montrant une baisse significative lorsque l'examen neurologique était perturbé, ceci aussi bien en

tractographie qu'en diffusion classique. Cette baisse était observé de façon constante en tractographie pour le BPCI et aussi bien en tractographie et qu'en diffusion classique pour le noyau lenticulaire.

L'ADC du BPCI, des noyaux lenticulaires ou de la substance blanche ne permettait pas de départager les enfants ayant un examen clinique normal de ceux ayant un examen discrètement perturbé.

En 2004, en diffusion classique, une corrélation entre la baisse de l'ADC et le pronostic moteur avait déjà été démontrée sur 28 nouveau-nés avec une valeur seuil pour le BPCI à $0.74 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ pour une sensibilité à 80% et une spécificité à 100% (51). Cette corrélation entre l'ADC et le pronostic était également retrouvée en 2008 par Vermeulen et al. lors d'une étude portant sur 46 enfants. Une valeur d'ADC inférieure à $0.85 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ au niveau du BPCI traduisait alors un mauvais développement moteur (52). L'écart entre ces valeurs s'explique par des paramètres techniques différents, limitant les comparaisons. Ces 2 études étudiaient le pronostic moteur sans y intégrer le pronostic cognitivo-comportemental.

Dans notre série, nous pouvions fixer une valeur seuil minimale à $1,0 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ pour le BPCI en tractographie avec une sensibilité à 100% et une spécificité à 88% et une valeur seuil à $1,15 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ pour le noyau lenticulaire pour une sensibilité à 100% et spécificité à 86%.

En diffusion classique, l'ADC était diminué pour nos 2 enfants ayant un score clinique perturbé à 1an, avec une valeur seuil pouvant être fixée à $0,9 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ pour les noyaux lenticulaires.

Pour l'un des 2 enfants anormaux à 1 an, la mesure de l'ADC était diminuée en dessous des valeurs seuils fixées alors que les images de diffusion et de cartographie ADC étaient normales. La baisse de l'ADC des NGC sans anomalie morphologique est une éventualité qui avait déjà été retrouvée dans certains cas dans l'étude de Liauw (53). Pour celui-ci la valeur de l'ADC était un facteur pronostic indépendant, valable y compris lorsque les NGC étaient en apparence normaux sur les séquences conventionnelles et en diffusion.

Le délai de réalisation de l'IRM est un paramètre important à prendre en compte lorsque l'on mesure l'ADC. En effet, certains auteurs ont pu retrouver que l'ADC présentait une réduction significative uniquement pendant les 6 premiers jours de vie (54). Ceci n'était pas vérifié dans notre série puisque les mesures d'ADC sur la seule IRM réalisée à J10 étaient encore diminuées.

Les données chez l'adulte (55) et les données expérimentales lors d'une hypoxo-ischémie (56) montrent une diminution maximale de l'ADC 1 à 2 jours après l'événement initial, suivi par une augmentation progressive, avec un risque de pseudo normalisation autour de J8 et des valeurs élevées après J10. En accord avec les conclusions de Zarifi et al (57), Boichot et al (54) ne retrouvaient pas de corrélation si l'ADC était mesuré pendant les 10 premiers jours de vie alors qu'il existait une association très significative lorsque l'étude était limitée aux examens réalisés lors des 6 premiers jours.

Cependant une baisse de l'ADC sans pseudo normalisation est possible, pouvant alors être expliquée par des phénomènes de dégénérescence wallerienne ou de gliose (20). Ces phénomènes peuvent expliquer la baisse persistante de l'ADC pour l'examen réalisé à J10 de notre série.

3.2 IRM conventionnelle et pronostic clinique à 1 an:

Dans notre série, l'interprétation des séquences conventionnelles et de la séquence de diffusion permettait de déceler les 2 enfants ayant un pronostic sévère. En revanche, les enfants ayant un score clinique normal à 3 et sub normal à 5 ne pouvaient pas être départagés.

Ainsi, dans le groupe des enfants normaux, l'imagerie montrait parfois de petites anomalies de la substance blanche ou des noyaux gris mais celles-ci n'étaient pas associées à une évolution clinique défavorable à 1 an. La séquence de diffusion est plus sensible que les séquences conventionnelles en T1 et T2, les lésions apparaissant plus précocement et plus étendues (58-60).

Pour l'un des enfants pathologique l'imagerie de diffusion était normale puisque l'IRM avait été réalisée tardivement à J10. Des anomalies diffuses de la substance blanche pouvaient être décelées uniquement en séquence T2, comme illustrées dans les résultats, sous la forme d'un hypersignal de la substance blanche mais ceci est beaucoup plus subjectif et plus difficile à affirmer. Dans ce cas, l'étude de la spectroscopie et des mesures d'ADC pourrait alors apporter une aide précieuse à l'interprétation.

Enfin, la perte de l'hypersignal T1 du BPCI n'était pas retrouvée chez nos 2 enfants éventuellement concernés. Ceci peut s'expliquer d'une part par la diminution du nombre des lésions décelées en imagerie conventionnelle après hypothermie, d'autre part par la réalisation plus précoce des IRM pour éventuellement visualiser cette anomalie.

3.3 Spectroscopie et pronostic à 1 an :

Dans notre série, les données de la littérature pouvaient être vérifiées en montrant une diminution significative du rapport NAA/Créatinine (par baisse du NAA) et en montrant un taux plus élevé de lactate chez les 2 enfants ayant un score clinique altéré.

Plusieurs études ont déjà fait l'état de ces connaissances et la littérature est riche sur le sujet. Pour des raisons techniques, les valeurs absolues sont souvent différentes dans la littérature et la comparaison des rapports de métabolites est souvent plus fiable. La baisse du NAA, la baisse du rapport NAA/Créatinine et l'augmentation du lactate sont les anomalies les plus souvent recensées dans la littérature.

En 1999, Barkovich et al. avaient obtenu le même type de résultat pour l'évaluation du pronostic clinique à 12 mois chez 31 enfants. Ainsi parmi ceux présentant des anomalies neurologiques ou du développement, ils retrouvaient un taux significativement plus élevé de lactate et une diminution du taux de NAA, en particulier au niveau des noyaux gris centraux (61).

Lors d'une autre étude portant sur 30 nouveau-nés examinés à plus de 12 mois, une évolution défavorable était associée à une diminution de la concentration de NAA et de choline dans toutes les structures cérébrales, en particulier les noyaux gris centraux. Ainsi une concentration moyenne de NAA à 2,72mmol/L était retrouvée dans le groupe défavorable contre 4,66mmol/L dans le groupe favorable. Dans cette étude, une concentration NAA inférieure à 4mmol/L au niveau des noyaux gris centraux indiquait un pronostic défavorable avec une sensibilité de 94% et spécificité de 93% (54).

Dans le même esprit, certains ont montré une association significative entre le rapport de NAA/créatinine et le pronostic moteur à 18 mois ($p = 0.010$) mais pas avec le rapport choline/créatinine. Il y avait également une association significative avec la présence d'un pic de lactate ($p = 0,017$). Ainsi, la présence d'un pic de lactate pour prédire une évolution motrice défavorable avait une sensibilité de 100% et une spécificité de 80% (62). Pour nos paramètres, un pic de lactate supérieur à 30000 en valeur absolue était associé à des séquelles neurologiques plus importantes.

Une valeur seuil de 1.5 du rapport lactate/créatinine a été proposée en 2003 par Fan et al. au-delà de laquelle il existerait un mauvais développement psychomoteur à l'âge de 6 mois (63).

Au total, une méta-analyse portant sur 860 enfants rapportait que le rapport Lac / NAA au niveau des NGC était la mesure la plus précise pour la prédiction du développement neurologique après l'âge de 1 an (64). Dans notre série, ce rapport était également associé au pronostic clinique à 1an ($p = 0,031$) avec une valeur seuil pouvant être fixé à 2,6 en dessous duquel le pronostic est mauvais.

3.4 Synthèse pour la pratique courante :

La séquence de diffusion est la première séquence à analyser. Si celle-ci montre une atteinte sévère des noyaux gris centraux ou de la substance blanche, le pronostic moteur et cognitif est péjoratif. Si cette séquence est normale, le pronostic est bon mais on ne pourra pas

éliminer des anomalies minimales cognitivo-comportementales à 1 an. A l'inverse, la présence de petites anomalies de la substance blanche ou des noyaux gris ne remet pas en cause le pronostic qui reste favorable.

Il est important de s'informer sur la date de naissance de l'enfant ou de la date de l'événement initial puisqu'au delà de J8 la séquence de diffusion et les cartographies ADC risquent de se pseudo normaliser. Au-delà de J8, les séquences conventionnelles doivent être analysées attentivement mais elles sont souvent d'interprétation délicate et on pourra alors s'aider des données de la spectroscopie et de l'ADC.

Les mesures en tractographie ou en diffusion simple de l'ADC peuvent permettre de suspecter une évolution défavorable, en particulier au niveau des BPCI avec une valeur seuil établie à $1.0 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ en tractographie et au niveau des noyaux lenticulaires avec une valeur seuil établie à $0,9 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ en diffusion simple. La spectroscopie permet également de suspecter un pronostic défavorable lorsque le lactate est augmenté (au dessus de 30000 pour nos paramètres) et/ou lorsque le rapport de NAA/Cr est inférieur 0.9 et/ou lorsque le rapport NAA/Lactate est inférieure à 2.6.

En revanche les enfants ayant un score clinique allant de 3 (normal) à 5 (anomalies minimales) ne peuvent pas être départagés en imagerie.

4. CRITIQUES ET PERSPECTIVES :

Du point de vu statistique, notre étude préliminaire manque de puissance et l'augmentation du nombre d'enfants évalués constitue le principal élément à améliorer. Mais il s'agissait pour l'instant d'une étude préliminaire permettant de vérifier la faisabilité de l'étude.

Du point de vue méthodologique, l'optimisation des séquences utilisées est possible, notamment en utilisant l'IRM 3T.

L'amélioration du post traitement des données est également possible en utilisant d'autres logiciels, permettant par exemple de sélectionner les régions anatomiques voxel par voxel. Nous avons choisi d'utiliser le logiciel du constructeur dans le but de s'approcher de la pratique courante.

D'autres régions cérébrales peuvent être spécifiquement étudiées, comme les radiations optiques ou l'hippocampe, en s'adaptant aux contraintes anatomiques du nouveau-né. L'étude de la tractographie lors d'une IRM plus tardive pourrait permettre d'étudier de nouveaux faisceaux qui seront myélinisés à ce stade.

Enfin, un recul clinique plus important est également nécessaire, peut être même jusqu'à l'âge de la scolarisation, permettant de réaliser un examen neurologique plus riche et constituer de nouveaux groupes cliniques qui pourront être comparés à l'imagerie.

5. CONCLUSION :

Une association entre la fraction d'anisotropie mesurée en tractographie et le pronostic clinique à 1 an n'est pas démontrée, essentiellement en raison d'une variabilité importante des valeurs chez les enfants normaux. Toutefois il serait important de comparer ces données à un âge plus tardif sur des échantillons plus étendus.

L'analyse de la spectroscopie (taux de lactate et rapport NAA/Créatinine) et de l'ADC combinée à l'IRM classique permet une meilleure corrélation avec l'état neurologique à 1 an qu'avec les séquences conventionnelles seules. La baisse de l'ADC des noyaux lenticulaires et des BPCI est associée à un score clinique défavorable de façon reproductible alors que la spectroscopie montre des valeurs élevées de lactate et une baisse du rapport NAA/Lactate.

6. LISTE DES ABBREVIATIONS :

ADC :	coefficient de diffusion apparent.
AG :	âge gestationnel.
ANT :	antérieur.
BD :	déficit de base.
BPCI :	bras postérieur de la capsule interne.
EHI :	encéphalopathie hypoxo-ischémique.
FA :	fraction d'anisotropie.
IRM :	imagerie par résonance magnétique.
LENT :	noyau lenticulaire.
MI :	myoinositol.
NGC :	noyaux gris centraux.
POST :	postérieur.
SA :	semaine d'aménorrhée.
SB :	substance blanche.
SD :	déviatiion standard.

ANNEXE 1 : Critères de mise en place d'une hypothermie néonatale :

3 critères A, B et C nécessaires :

A- Nouveau-nés \geq 36SA avec au moins UN des critères suivants : Apgar \leq 5 à 10 minutes, réanimation nécessaire à 10 minutes (ventilation au masque ou intubation), Acidose : pH $<$ 7 and BD (déficit de base) \geq 16 mmol/L et/ou lactate \geq 11 mmol/L.

B- EHI modérée ou sévère : anomalie de conscience : Léthargie, Coma

ET au moins UN ou plus des signes suivants:

Hypotonie (globale ou du tronc).

Anomalies de la succion (faible ou absente).

Anomalies des réflexes: Moro (incomplet ou absent) ou anomalies pupillaires (pupilles serrées ou dilatées non réactives) ou anomalies oculomotrices.

Convulsions cliniques.

C- Anomalie EEG sur au moins 30 minutes d'EEG (8 électrodes) ou aEEG après 1 h de vie (après 30 minutes de Phénobarbital.)

Ceci s'appuie sur 3 essais cliniques randomisés :

- CoolCap trial Gluckman PD et al, Lancet 2005;365: 663-70
- NICHD trial Shankaran S et al, N Engl J Med 2005; 353: 1575-84
- TOBY trial Azzopardi D et al, N Engl J Med 2009; 361: 1349-58

ANNEXE 2 :

Classification de Sarnat :

- Stade 1 : Hyperexcitabilité, tonus et réflexes archaïques normaux, troubles dysautonomiques sympathiques modérés, absence de convulsions ;
- Stade 2 : Trouble de conscience, trouble du tonus, réflexes archaïques faibles ou absents, signes dysautonomiques parasympathiques (myosis, bradycardie, diarrhée), convulsions focales ou multifocales ;
- Stade 3 : Coma, hypotonie globale, absence de réflexes archaïques, signes dysautonomiques important, état de mal convulsif ou non, signes de décérébration.

Classification de Amiel Tison :

- Grade 1 ou EHI mineure : troubles du tonus, hyperexcitabilité pendant moins de 48h.
- Grade 2 ou EHI modérée : troubles du tonus et de la conscience, altération des réflexes, mouvements anormaux et convulsions.
- Grade 3 ou EHI sévère : coma, aréactivité, état de mal convulsif, absence de réflexes du tronc, parfois signes de décérébration.

ANNEXE 3 : Critères d'asphyxie péri natale (selon le collège américain de gynécologie

obstétrique) :

Quatre critères essentiels doivent être réunis:

- (1) Acidose métabolique évidente dans le sang artériel du cordon ombilical du fœtus (pH <7 et déficit de base de 12 mmol / l),
- (2) Apparition d'une encéphalopathie néonatale sévère ou modérée chez des enfants nés à 34 semaines ou plus de gestation,
- (3) Paralysie cérébrale de type quadriplégie spastique ou dyskinétique,
- (4) Exclusion d'une autre étiologie identifiable, comme les traumatismes, troubles de la coagulation, les conditions infectieuses, ou des troubles génétiques.

Critères qui, collectivement, suggèrent mais ne sont pas spécifiques d'un accident asphyxique :

Au moment de l'accouchement ou à proximité de l'accouchement,

- (1) Événement hypoxique sentinelle survenant immédiatement avant ou pendant le travail.
- (2) Altération brutale et persistante du rythme cardiaque fœtale suite à l'événement initial comme une bradycardie ou une absence de variabilité.
- (3) score Apgar entre 0 et 3 après 5 minutes,
- (4) altération multi organique précoce (avant 72h),
- (5) imagerie précoce montrant des anomalies non focales.

The American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy, the American College of Obstetricians and Gynecologists, the American Academy of Pediatrics. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and pathophysiology. Washington, DC: the American College of Obstetricians and Gynecologists; 2003. p. 1–85.

7. REFERENCES :

1. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy. Following foetal distress. A clinical and electroencephalography study. *Arch Neurol* 1976; 33:696–705.
2. Gire C, Nicaise C, Roussel M et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the full-term newborn. Contribution of electroencephalography and MRI or computed tomography to its prognostic evaluation. [Apropos of 26 cases]. *Neurophysiol Clin*. 2000 Apr;30(2):97-107.
3. Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY et al. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*, 2007-119:912-921.
4. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E et al. *Acta Paediatr*. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991–94. 2001;90:271–277.
5. JL Wayenberg, D Vermeulen, E Damis. Définition de l'asphyxie à la naissance et incidence des complications neurologiques et systémiques chez le nouveau-né à terme. *Archives de Pédiatrie*, Volume 5, Issue 10, Pages 1065-1071.
6. Vannucci RC, Perlman. Interventions for perinatal hypoxic–ischemic encephalopathy. *JM. Pediatrics* 1997;100:1004–14.
7. Perlman JM. Intrapartum hypoxic–ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medico-legal issues. *Pediatrics* 1997 99:851–9.
8. Wyatt JS, Edwards AD, Azzopardi D et al. Magnetic resonance and near infrared spectroscopy for investigation of perinatal hypoxic–ischemic brain injury. *Arch Dis Child* 1989; 64:953– 63.
9. Volpe JJ, WB Saunders. Hypoxic–ischemic encephalopathy. In. *Neurology of the newborn*. Philadelphia (PA) 7 ; 2001.
10. Grow J, Barks DE. Pathogenesis of hypoxic–ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts. *Clin Perinatol* 2002;29:585–602.

11. Gunn AJ, Bennet L, Gunning MI et al. Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res.* 1999;Sep;46(3):274-80.
12. Hagberg H, Gilliaud E, Bona E. Enhanced expression of IL1 and IL6 m-RNA and bioactive proteins after hypoxia ischemia in neonatal rats. *Pediatr Research* 1996;40:603-9.
13. Yanasaki Y, Shoozurhara H, Onodera H et al. Blocking of IL-1 activity is a beneficial approach to ischemia and brain edema formation. *Acta Neurochir* 1995;60:300-2.
14. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol.* 2000 Feb;5(1):3-16.
15. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005;365:663-670.
16. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005;353:1574-1584.
17. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009;361:1349-1358.
18. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *British Med Journal* 2010, 340: c363.
19. Okerefor A, Allsop J, Counsell SJ et al. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics*, 2008-121:906-914.
20. Pasternak JF, Gorey MT. The syndrome of acute near-total intrauterine asphyxia in the term infant. *Pediatr Neurol*, 1998-18:391-398.
21. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr*, 2005-146:453-460.
22. Ment LR, Bada HS, Barnes P, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2002 Jun 25;58(12):1726-38.

23. Rutherford MA, Pennock JM, Schweiso JE et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy : early magnetic resonance imaging findings and their evolution. Arch Dis child 1997, 75 : F145-F151.
24. Roland EH, Poskitt K, Rodrigues E et al. Perinatal hypoxi-ischemic thalamic injury : clinical features and neuroimaging. Ann Neurol 1998, 44 : 161-166.
25. Mercuri E, Guzzetta A, Haataja L et al. Neonatal neurological examination in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy : correlation with MRI findings. Neuropediatrics 1999, 30 : 83-89.
26. Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D et al. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. AJNR Am J Neuroradiol. 1998 Jan;19(1):143-9.
27. Rutherford MA, Pennock J, Serena JC et al. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 1998, 102 :323-328.
28. Bartha AI, Yap KR, Miller SP et al. The normal neonatal brain: MR imaging, diffusion tensor imaging, and 3DMRSpectroscopy in healthy term neonates. AJNR Am J Neuroradiol, 2007; 28:1015–21.
29. Xu D, Vigneron D. Magnetic resonance spectroscopy imaging of the newborn brain: a technical review. Semin Perinatol, 2010;34:20–27.
30. Schneider JF, Il'yasov KA, Hennig J et al. Fast quantitative diffusion-tensor imaging of cerebral white matter from the neonatal period to adolescence. Neuroradiology. 2004 Apr;46(4):258-66.
31. Nomura Y, Sakuma H, Takeda K et al. Diffusional anisotropy of the human brain assessed with diffusion-weighted MR: relation with normal brain development and aging. AJNR Am J Neuroradiol. 1994 Feb;15(2):231-8.
32. Neil JJ, Shiran SI, McKinstry RC, et al. Normal brain in human newborns: apparent diffusion coefficient and diffusion anisotropy measured by using diffusion tensor MR imaging. Radiology 1998;209:57–66.

33. Hüppi PS, Maier SE, Peled S et al. Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatr Res* 1998;44:584–590.
34. Hüppi PS, Murphy B, Maier SE et al. Microstructural brain development after perinatal cerebral white matter injury assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2001;107:455–460.
35. Neil J, Miller J, Mukherjee P et al. Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain: a technical review. *NMR Biomed* 2002;15:543–552.
36. Nomura Y, Sakuma H, Takeda K et al. Diffusional anisotropy of the human brain assessed with diffusion-weighted MR: relation with normal brain development and aging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994 Feb;15(2):231-8.
37. Brissaud O, Amirault M, Villega F et al. Efficiency of fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient on diffusion tensor imaging in prognosis of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a methodologic prospective pilot study. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 2010 Feb;31(2):282-7.
38. Azzopardi D, Edwards AD. Magnetic resonance biomarkers of neuroprotective effects in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:261–69.
39. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD 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. 5 Nov 2009.
40. Bonifacio SL, Saporta A, Glass HC et al. Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy Results in Improved Microstructure and Metabolism in the Deep Gray Nuclei. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 May 17.
41. Gonzalez FF, Miller SP. Does perinatal asphyxia impair cognitive function without cerebral palsy? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2006-91:F454- F459.
42. Robertson CM, Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr* 1989:753-760.

43. Van Handel M, Swaab H, de Vries LS et al. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr.* 2007-Jul;166(7):645-54.
44. Gadian DG, Aicardi J, Watkins KE et al. Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischaemic injury. *Brain* 2000-123:499–507.
45. Mañeru C, Serra-Grabulosa JM, Junqué C et al. Residual hippocampal atrophy in asphyxiated term neonates. *J Neuroimaging* 2003-13:68–74.
46. Carano RA, Li F, Irie K et al. Multispectral analysis of the temporal evolution of cerebral ischemia in the rat brain. *J Magn Reson Imaging* 2000;12:842–858.
47. Sotak CH. The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury - a review. *NMR Biomed.* 2002 Nov-Dec;15(7-8):561-9.
48. Yang Q, Tress BM, Barber PA et al. Serial study of apparent diffusion coefficient and anisotropy in patients with acute stroke. *Stroke* 1999;30:2382–2390.
49. Van Pul C, Buijs J, Janssen MJ et al. Selecting the best index for following the temporal evolution of apparent diffusion coefficient and diffusion anisotropy after hypoxic-ischemic white matter injury in neonates. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Mar;26(3):469-81.
50. Ward P, Counsell S, Allsop J et al. Reduced fractional anisotropy on diffusion tensor magnetic resonance imaging after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2006 Apr;117(4):e619-30. Epub 2006 Mar 1.
51. Hunt RW, Neil JJ, Coleman LT et al. Apparent diffusion coefficient in the posterior limb of the internal capsule predicts outcome after perinatal asphyxia. *Pediatrics.* 2004 Oct;114(4):999-1003.
52. Vermeulen RJ, van Schie PE, Hendrikx L et al. Diffusion-weighted and conventional MR imaging in neonatal hypoxic ischemia: two-year follow-up study. *Radiology.* 2008 Nov;249(2):631-9.
53. Liauw L, van Wezel-Meijler G, Veen S et al. Do apparent diffusion coefficient measurements predict outcome in children with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Feb;30(2):264-70.

54. Boichot C, Walker PM, Durand C et al. Term neonate prognoses after perinatal asphyxia: contributions of MR imaging, MR spectroscopy, relaxation times, and apparent diffusion coefficients. *Radiology*. 2006 Jun;239(3):839-48.
55. Walker PM, Ben Salem D, Lalande A et al. Time course of NAA T2 and ADC(w) in ischaemic stroke patients: 1H MRS imaging and diffusion-weighted. MRI. *J Neurol Sci* 2004; 220:23–28.
56. Thornton JS, Ordidge RJ, Penrice J et al. Temporal and anatomical variations of brain water apparent diffusion coefficient in perinatal cerebral hypoxic-ischemic injury: relationships to cerebral energy metabolism. *Magn Reson Med* 1998;39:920–927.
57. Zarifi MK, Astrakas LG, Poussaint TY et al. Prediction of adverse outcome with cerebral lactate level and apparent diffusion coefficient in infants with perinatal asphyxia. *Radiology* 2002;225:859–870.
58. Johnson AJ, Lee BC, Lin W. Echoplanar diffusion-weighted imaging in neonates and infants with suspected hypoxic-ischemic injury: correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Jan;172(1):219-26.
59. Wolf RL, Zimmerman RA, Clancy R et al. Quantitative apparent diffusion coefficient measurements in term neonates for early detection of hypoxic-ischemic brain injury: initial experience. *Radiology*. 2001 Mar;218(3):825-33.
60. Liu AY, Zimmerman RA, Haselgrove JC et al. Diffusion-weighted imaging in the evaluation of watershed hypoxic-ischemic brain injury in pediatric patients. *Neuroradiology*. 2001 Nov;43(11):918-26.
61. Barkovich AJ, Baranski K, Vigneron D et al. Proton MR spectroscopy for the evaluation of brain injury in asphyxiated, term neonates. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999 Sep;20(8):1399-405.
62. Khong PL, Tse C, Wong IY et al. Diffusion-weighted imaging and proton magnetic resonance spectroscopy in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: association with neuromotor outcome at 18 months of age. *J Child Neurol*. 2004 Nov;19(11):872-81.
63. Fan G, Wu Z, Chen L et al. Hypoxia-ischemic encephalopathy in full-term neonate: correlation proton MR spectroscopy with MR imaging. *Eur J Radiol*. 2003 Feb;45(2):91-8.

64. Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2):e382-95.