

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

**AC** : âge corrigé  
**ASQ** : age and stages questionnaire  
**BSID** : Bayley Scale of infant development  
**BL** : Brunet Lézine (test)  
**CHU** : centre hospitalo-universitaire  
**DBP** : dysplasie broncho-pulmonaire  
**DCD** : décédé  
**EEG** : électroencéphalogramme  
**ELGAN** : extremely low gestational age neonates  
**ETF** : échographie transfontanellaire  
**FR** : facteur de risque  
**GMFCS** : gross motor function classification system  
**HIV** : hémorragie intraventriculaire  
**HTA** : hypertension artérielle  
**IC** : index de confiance  
**IMF** : infection materno-foetale  
**IMOC** : infirmité motrice d'origine cérébrale  
**IRM** : imagerie à résonance magnétique  
**LMPV** : leucomalacie périventriculaire  
**LMPVc** : leucomalacie périventriculaire cystique  
**MACS** : manual ability classification system  
**MAP** : menace d'accouchement prématuré  
**MMH** : maladie des membranes hyalines  
**NIDF** : nécrose ischémique avec dépôts fibrinoïdes  
**NO** : monoxyde d'azote  
**aOR** : adjusted odds ratio  
**OR** : odds ratio  
**PCA** : persistance canal artériel  
**PC** : paralysie cérébrale  
**PCN** : périmètre crânien de naissance  
**PE** : pré-éclampsie

**PN** : poids de naissance

**QI** : quotient intellectuel

**RCIU** : retard de croissance intra-utérin

**RPM** : rupture prématurée des membranes

**RR** : risque relatif

**SA** : semaine d'aménorrhée

**SG** : semaine de gestation

**TN** : taille de naissance

**VIP** : vasoactive intestinal peptide

**VPN** : valeur prédictive négative

**VPP** : valeur prédictive positive

## **PLAN**

### **I/ INTRODUCTION**

#### **1. Infirmité motrice d'origine cérébrale**

##### **1.1. Définition**

##### **1.2. Physiopathologie**

##### **1.3. Epidémiologie**

##### **1.4. Dépistage**

##### **1.5. Neuroprotection**

##### **1.6. Facteurs de risques prédictifs d'IMOC**

#### **2. Intérêt de l'examen du placenta dans l'évaluation du risque d'IMOC**

##### **2.1. Rôle du placenta**

##### **2.2. Classification des lésions placentaires**

##### **2.3. Corrélations anomalies placentaires et développement neurologique à 2 ans**

### **II/ ARTICLE**

### **III/ CONCLUSION**

### **IV/ BIBLIOGRAPHIE**

### **V/ LISTE DES FIGURES**

### **VI/ LISTE DES TABLEAUX**

### **VII/ TABLE DES MATIERES**

### **VIII/ LISTE DES ANNEXES**

## **I/ INTRODUCTION**

### **1. L'infirmité Motrice d'Origine Cérébrale**

#### **1.1. Définition**

L'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC) ou paralysie cérébrale (cerebral palsy = CP) est un groupe hétérogène de signes cliniques caractérisés par un déficit moteur et postural. Ces symptômes, de sévérité variable, sont dus à des anomalies de la substance blanche du cerveau en développement secondaires à des causes multiples survenant en période périnatale. Le déficit n'est pas progressif, mais l'expression clinique des lésions neurologiques peut évoluer au cours du temps selon la maturation cérébrale. C'est pourquoi le diagnostic et la sévérité de l'IMOC sont établis à 2 ans d'âge corrigé.

La paralysie cérébrale est caractérisée par : (1) le type et sévérité des anomalies motrices, (2) la distribution anatomique, (3) les infirmités associées (anomalies sensorielles : audition, vision, comportement, communication, déficits cognitifs) et (4) le délai par rapport à l'événement causal présumé (prénatal, périnatal ou postnatal) (1). L'examen clinique et neurologique permet d'identifier les déficits neuromusculaires (hypotonie ou hypertonie) tout comme le type de déficit moteur (spastique, ataxique ou dyskinétique). Les caractéristiques et la sévérité des manifestations motrices doivent être décrites pour chaque membre et pour le tronc, ceci permettant de différencier l'atteinte unilatérale de bilatérale et d'établir une distribution anatomique des lésions (monoplégie, diplégie, triplégie, hémip légie et tétraplégie) (2).

La classification d'Amiel Tison est celle utilisée en pratique courante. Elle tient compte de la clinique et consiste en l'étude de la spasticité, des réactions posturales et l'existence de mouvements anormaux. Une catégorisation est faite à l'âge de 2 ans comportant 4 niveaux d'anomalies : IMOC franche et invalidante (ou paralysie cérébrale) ne permettant pas une marche indépendante, IMOC mineure permettant la marche indépendante à 2 ans, triade symptomatique (déséquilibre du tonus passif axial, stretch phasique du triceps sural et chevauchement des sutures squameuses), signes isolés (principalement une hypotonie globale) (évaluation neurologique 0 à 6 ans Amiel Tison et Gosselin 2008).

## 1.2. Physiopathologie

Le contrôle de la motricité est régulé par deux systèmes : le système sous-cortical, dit encore inférieur, ou extrapyramidal, issu du tronc cérébral, et qui assure le maintien de la posture et la fonction antigravitaire ; et le système corticospinal comprenant les zones motrices corticales, les zones d'association et les voies corticospinales. Celui-ci régule, grâce à des influences excitatrices ou inhibitrices sur le motoneurone, le tonus postural et la motricité fine. La myélinisation de ces deux systèmes se fait dans un temps différent : pour le système sous-cortical, pendant la grossesse, entre 24 et 34 SA ; pour le système cortical, entre 32 SA et 2 ans, essentiellement (figure 1). Ceci permet de comprendre l'importance du suivi rapproché des 2 premières années de vie où se met en place la fonction neuromotrice (3) (4).

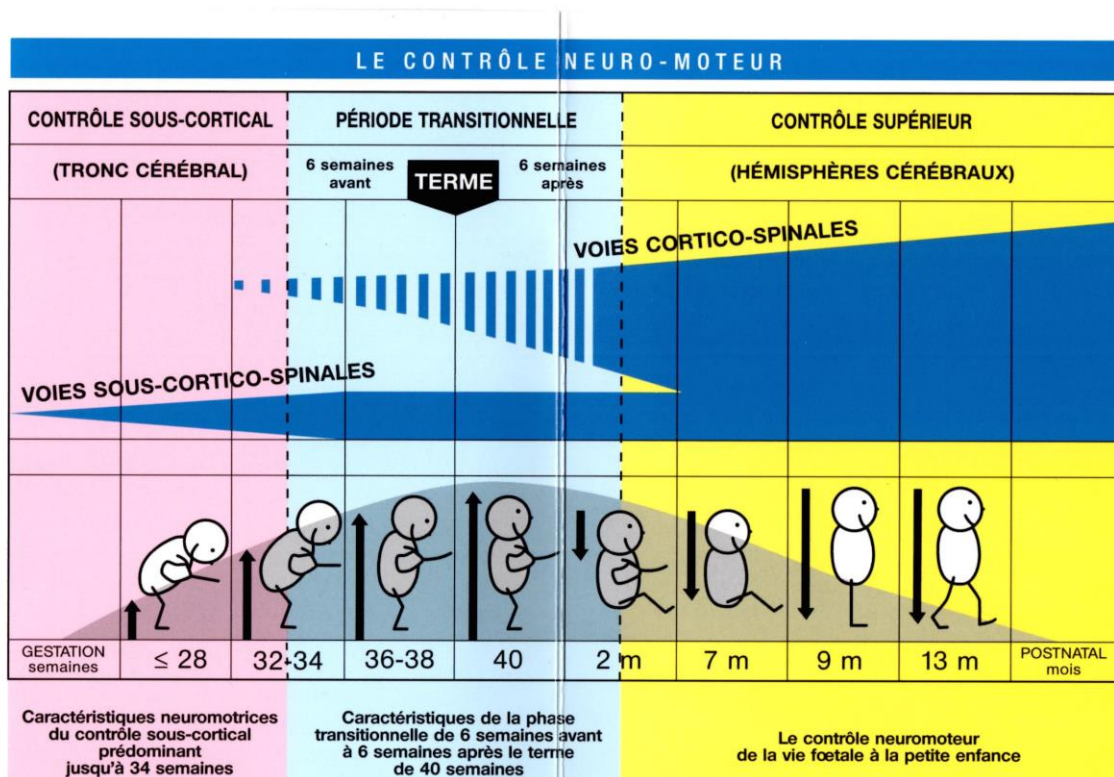


Figure 1 : Myélinisation des deux systèmes cortical et sous-cortical de haut en bas et axial vers proximal

Le cerveau du fœtus ou du prématuré est vulnérable aux lésions à la fois hémorragiques et ischémiques pendant la fin du deuxième et le début du troisième trimestre (5). Ce phénomène s'explique par les caractéristiques vasculaires, cellulaires et anatomiques du cerveau en développement et par la tendance qu'ont les prématurés à connaître des périodes d'instabilité physiologique au moment où leur autorégulation circulatoire cérébrale est limitée (6). Les

lésions hémorragiques peuvent être limitées à la matrice germinale (HSE hémorragie sous épendymaire = stade 1), inclure une hémorragie dans les ventricules (HIV hémorragie intraventriculaire stade 2 – occupant moins de la moitié du ventricule ou 3- occupant plus de la moitié du ventricule) (avec ou sans apparition d’hydrocéphalie) ou, au pire, être observées dans le parenchyme cérébral (stade 4) (7). Les lésions hémorragiques et ischémiques sont souvent conjuguées, même si les processus physiopathologiques les provoquant diffèrent (8). Les zones terminales des artères cérébrales antérieures, moyennes ou postérieures (5), composantes principales de la structure vasculaire de la substance blanche cérébrale sont particulièrement prédisposées à l’hypoperfusion et à l’ischémie. Il existe donc un risque accru d’atteinte nécrotique ischémique dans les zones terminales de ces artères ou dans la région périventriculaire. Un infarctus cérébral non hémorragique, une ventriculomégalie ou des lésions kystiques, comme une leucomalacie périventriculaire ou une porencéphalie, peuvent découler de lésions de la substance blanche (9) (10).

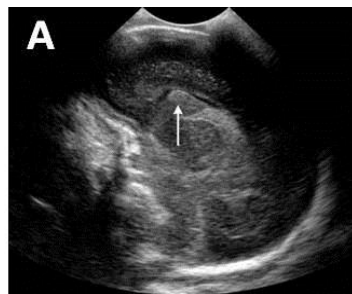


Figure 2 : HIV stade 1 échographique coupe sagittale (Shooman *et al. Cerebrospinal Fluid Research* 2009)

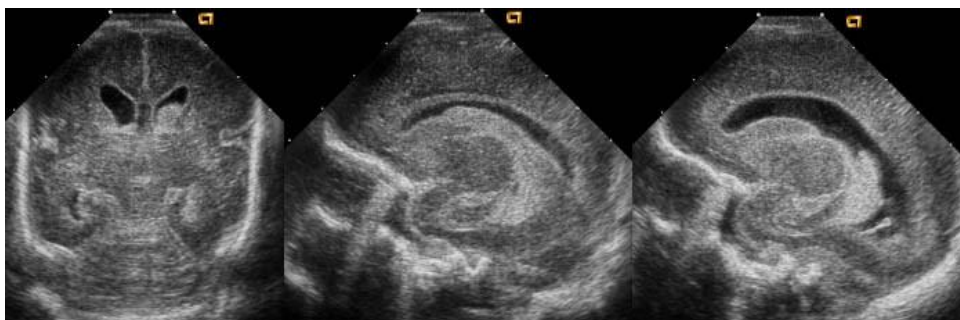


Figure 3 : HIV stade 2 échographique, coupes coronale et sagittales

(<http://pediatriceducation.org/2005/03/14/what-is-the-classification-of-intraventricular-hemorrhage-ivh/>)

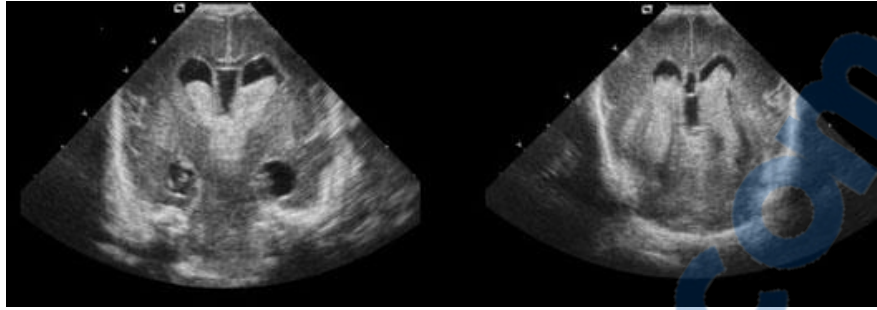


Figure 4 : HIV stade 3 échographique coupes coronales  
 (<http://www.armobgyn.com/en/Neurosonography.htm>)

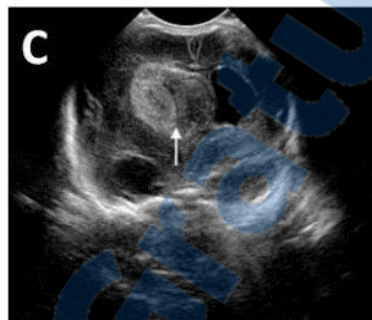


Figure 5 : HIV stade 4 échographique coupe coronale (Shooman *et al. Cerebrospinal Fluid Research* 2009)

La technique d'imagerie la plus répandue pour le dépistage de ces lésions est l'échographie trans-fontanellaire (ETF). Cette méthode est utile pour la détection des lésions types : hémorragie intra-ventriculaire et leucomalacie péri-ventriculaire cystique mais a une faible sensibilité en ce qui concerne la détection des lésions diffuses de la substance blanche comparée à l'IRM (11). La leucomalacie péri-ventriculaire (LMPV) est la lésion cérébrale principale à l'origine de morbidité neurologique et est la plus fréquente cause de paralysie cérébrale chez l'enfant prématuré (12). Une étude portant sur le devenir neurologique d'enfants porteurs de LMPV a montré qu'il existait une différence significative en ce qui concerne les troubles moteurs et les capacités à la marche chez des enfants présentant un grade 1 versus 2 de LMPV ( $p=0.005$ ) (13). La LMPV de grade 1 est représentée par un signal hyperintense anormal dans la substance blanche péri-ventriculaire sur des images en T2 à l'IRM, le grade 2 est représenté par une perte de la substance blanche péri-ventriculaire dans des régions avec un signal hyperintense anormal et un élargissement ventriculaire adjacent aux régions des ventricules latéraux, le grade 3 est représenté par des modifications kystiques dans la substance blanche. Une étude récente a de plus souligné que même les HIV de grade I

et II sont associées à un risque accru de troubles neurosensoriels (aOR 1,73, IC95% 1,22-2,46) chez les extrêmes prématurés (14).

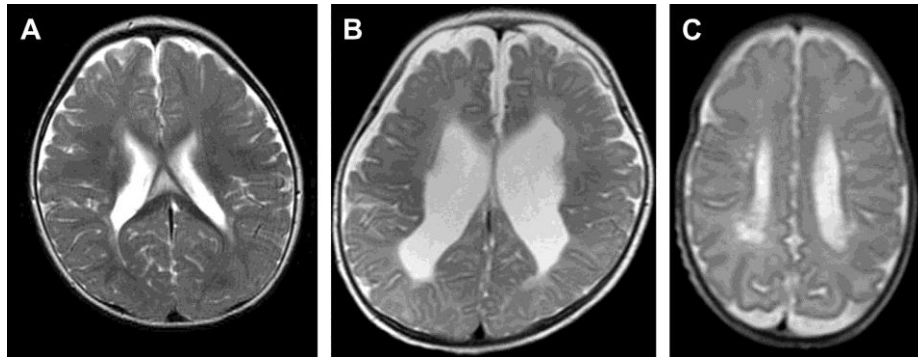


Figure 6 : Grades LMPV à l'IRM : (A) LMPV grade 1; (B) LMPV grade 2; (C) LMPV grade 3 (13)

Les lésions retrouvées en lien avec une diminution de performances des fonctions exécutives sont : infarctus hémorragique péri-ventriculaire, hémorragie péri-ventriculaire stade 4 et la réduction de la substance blanche (15) (16) (17).

### **1.3. Epidémiologie**

La prévalence des IMOC est estimée entre 2 et 4 cas pour 1000 enfants avec ou sans antécédent de prématurité (18).

La prématurité est une des principales causes à l'origine des anomalies de développement neurologiques (19). En effet, le taux d'IMOC est beaucoup plus élevé que chez les enfants nés à terme. Ce taux augmente avec la baisse du poids de naissance et du terme. Le risque est 70 fois plus élevé chez les enfants avec un poids de naissance inférieur à 1500g par rapport aux enfants avec un poids de naissance supérieur à 2500g (20). Du fait des progrès de la médecine périnatale, la prévalence de l'IMOC chez les prématurés avec poids de naissance inférieur à 1500g est passé de 60,6/1000 naissances vivantes en 1980 à 39,5/1000 en 1996 (21).

Le tableau ci-dessous résume les principaux résultats en terme de mortalité néonatale et morbidité neurologique des grandes cohortes nationales. L'étude EPIPAGE 2 a débuté en 2011 dans les 22 régions de France. Plus de 4 000 enfants grands prématurés ont été inclus et vont être suivis jusqu'à l'âge de 12 ans.



**Tableau I : Epidémiologie :**

Nom auteur	Type d'étude	Terme	Nombre de patients	Critère jugement principal	OR/p	Résultats principal
Wood 2005	Cohorte (Angleterre / Irlande) Rétrospective EPICURE 1	< 25SG	283	Facteurs prénataux associés mortalité tardive des extrêmes prématurés à 30 mois AC	OR 4,95 95%IC : 2,25-10,85	-Lésions de la substance blanche à l'ETF : associées au développement d'IMOC  -19% nouveau-nés inclus : IMOC dont 10% : atteinte motrice sévère
Larroque 2008	Cohorte (France) Rétrospective EPIPAGE 1	24-32 SA	2357	Devenir à 5 ans neurodéveloppemental des extrêmes prématurés	5% (OR23,4 (3,2-169,0)) : handicap sévère 9% (OR4,1 (2,2-7,6)) : handicap modéré 25% (OR4,4 (2,9-6,7)) : handicap mineur soins spécialisés : 42% entre 24 et 28 SA, 31% entre 29 et 32 SA, 16% entre 39 et 40 SA (OR2,6 (1,9-3,4))	- A 5 ans : 30% de déficit cognitif et 10% de déficit moteur - Déficits augmentent avec le degré de prématurité.

<b>O'Shea 2009</b>	Cohorte (Amérique) Prospective ELGAN (extremely low gestational age neonates)	24-28SA	1506	Facteurs impliqués dans IMOC chez ELGAN à 2 ans	IMOC : 55% des nouveau-nés avec ventriculomégalie et 52% de ceux avec des lésions hypoéchogènes  80% de survie à 2 ans dont 24% présentaient une HIV à l'ETF, 12% une ventriculomégalie modérée à sévère, 16% des lésions hyperéchogènes et 8% des lésions hypoéchogènes. 55% des nouveau-nés présentant une ventriculomégalie et 52% de ceux avec des lésions hypoéchogènes ont développé une paralysie cérébrale.  61% présentaient une quadriparésie, 58% une hémiparésie, 30% une diparésie à 2 ans.	Lésions substance blanches liées IMOC.
<b>Hemming 2009</b>	Cohorte (Angleterre) Rétrospective	Tous termes	4772	Implication âge gestationnel et IMOC, impact poids de naissance sur sévérité IMOC	-	Risque 70 fois plus élevé chez les enfants avec un poids de naissance < 1500g par rapport à ceux avec un poids de naissance > 2500g
<b>EXPRESS 2009</b>	Cohorte (Suède) Prospective EXPRESS	<27SG	1011	Survie <27SG en Suède à 1 an	taux de survie à 1 an : 70% (IC : 67%-73%) 23-24SG : (OR, 0.22; 95% IC, 0.06-0.71; P=.01) 25-26SG : (OR, 0.50; 95% IC, 0.32-0.78; P = .002)	Taux de survie augmente en fonction du terme de naissance.  Différence importante du taux de survie chez les extrêmes prématurés entre cette étude et l'étude Anglaise; mais à 1 an, le taux de survie sans morbidités majeures est similaire (EPICure 2 41% 95%IC : 38-44% et EXPRESS 45% 95%IC : 41-50%).
<b>Moore 2012</b>	Cohorte (Angleterre) Prospective EPICURE 1 et 2	<27SG	1031	Survie et développement à 3 ans	45% CP à 22-23SA, 30% à 24 SA, 25% à 25SA, et 20% à 26SA (P<0.001)	- 13,4% : atteinte neurologique sévère et 11,8% : atteinte modérée - Sévérité des troubles liée à la sévérité de la prématurité - Taux de survie sans handicap : augmentation de 11%

						de 1995 à 2006.
<b>Costeloe 2012</b>	Cohorte (Angleterre) Prospective EPICURE 1et 2	<27SG	3133	Survie et morbidité néonatale	- Survie : 2% à 22SA, 19% à 23SA, 40% à 24SA, 66% à 25SA et 77% à 26SA (p<0,001) -survie : 40% à 53% de 1995 à 2006 (P<0,001)	- Le taux de survie augmente avec l'âge gestationnel et au cours des années.  - Taux de survie amélioré mais co-morbidités associées telles que anomalies cérébrales néonatales stable au cours du temps.
<b>Marret 2013</b>	Cohorte (France) Rétrospective EPIPAGE 1	<33SA	2480	Lien troubles neurodéveloppementaux et âge gestationnel / lésions cérébrales à 8 ans	- 14% de déficit moteur et 31 % de déficit cognitif (p<0,001) - risque déficit modéré : 11%, sévère : 29% (p<0,001)	- Lésions de substances blanches : 71% des 24-26 SA, 88% des 27-28SA et 80% des 29-32 SA;  - 40% des enfants porteurs de lésions de SB : déficit moteur associé au déficit cognitif.

#### **1.4. Dépistage**

Afin de pouvoir détecter le plus tôt possible et d'orienter ces enfants à risque vers des structures de soins adaptées (type CAMSP), un suivi précoce, régulier et standardisé neuro-cognitif doit être mis en place, avec une attention toute particulière pour les enfants les plus à risque. Une consultation pluridisciplinaire, avec pédiatre, puéricultrice, psychologue, psychomotricienne ou kinésithérapeute, permet d'évaluer ces enfants sur tous les aspects de leur développement. Les anciens grands prématurés (< 32 SA), et tout particulièrement ceux de moins de 28 SA, doivent bénéficier d'un suivi plus rapproché. Il faut rappeler la valeur pronostique rassurante d'un examen neurologique et d'examen complémentaires normaux pendant l'hospitalisation néonatale (score d'Amiel Tison – annexe 1). L'évaluation de ces enfants à risque comprend donc un examen clinique et la réalisation de tests validés.

Au niveau de la région des Pays de la Loire, un réseau de suivi de ces enfants à risque a été mis en place il y a plus de 10 ans (réseau Grandir Ensemble = RGE) afin de suivre les anciens prématurés et leur permettre d'être orientés le plus précocement possible vers des structures adaptées telles que le centre d'action médico-sociale précoce (CAMSP). Il s'agit de suivre pendant sept ans tous les nouveau-nés dont l'état de santé en période néonatale expose à un risque d'anomalies neurodéveloppementales. Ils sont répartis en deux groupes. Les nouveau-nés du groupe 1 (prématurés de terme inférieur à 32 semaines d'aménorrhée ou poids de naissance inférieur à 1.500g ou pathologie périnatale sévère) ont un suivi plus rapproché avec 9 visites. Les nouveau-nés du groupe 2 (terme de 32 à 34 semaines d'aménorrhée ou un poids entre 1.500 et 2.000g ou une pathologie périnatale plus modérée) sont vus à sept reprises sur les 7 années. Ce réseau de soins permet également la constitution d'une base de données "prospectives" sur le suivi et devenir de ces enfants.

A l'heure actuelle aucun test de référence ou gold standard n'est décrit. Une méta-analyse a trouvé 80 études qui utilisaient 25 tests différents pour évaluer le développement de nouveau-nés prématurés (22). Le tableau 2 résume les principaux scores et tests utilisés en France qui sont : le test de Brunet-Lézine (BL), l'échelle de développement de l'enfant de Bayley (= Bayley scale of infant development = BSID) et l'Agès and Stages Questionnaire (ASQ). Les 2 premiers sont remplis par une psychologue et nécessitent une consultation, le dernier est rempli par les parents.

**Tableau II : Dépistage:**

Test	Nom auteur	Type d'étude	Terme	Nombre de patients	Critère jugement principal	Se / Sp test p	Résultat principal
Amiel Tison	Simard 2009	Cohorte Prospective	29-37SA	33 à terme 26 à 6 ans	Evaluation fiabilité inter-observateurs de l'ATNAT (Amiel-Tison Neurological Assessment at Term) à terme et à 6 ans.	ATNA <sub>term</sub> : k coefficient : 0.81 (P < 0.000) ATNA <sub>0-6</sub> : k coefficient : 0.92 (P < 0.000)	Fiabilité excellente inter-observateurs.
	Simard 2011	Cohorte Prospective	29-37SA	147	Evaluation ATNAT à 2 ans AC.	Différences significatives pour performances mentale (p=0,022), psychomotrice (p=0,008) et comportementale (p=0,025) selon statut neurologique (optimal ou non)	ATNAT permet identification d'enfants à risque élevé de troubles développementaux à 2 ans.

Bayley	Spittle 2012	Cohorte Prospective	<30SG	96	Evaluation à 4 ans du score de Bayley réalisé à 2 ans dans IMOC	Spécificité pour troubles moteurs tardifs : 94 % (87- 98) à 100% (95-100) pour IMOC et 97 % (91-100) à 100% (95-100) pour troubles neurologiques sensitivité basse : 67% (22- 96) à 83% (36-100) des IMOC 18% (5-40) à 37% (16-62) pour troubles moteurs.	Le Bayley score sous- estime les troubles moteurs tardifs
ASQ	Flamant 2011	LIFT cohorte Prospective France	<35SG	703	Evaluation à 2 ans des troubles neuropsychomoteurs par ASQ comparé au test de BL	Score ASQ $\leq$ 220 : détection DQ score (developement quotient) $\leq$ 85 : sensibilité : 0.85 (95%IC:0.75-0.91), spécificité : 0.72 (95%IC:0.69-0.75)	ASQ test fiable pour prédire le développement neurologique normal chez anciens prématurés à 2 ans.
	Woodward 2011	Cohorte Rétrospective	<32SA <1kg	291	Comparaison du test ASQ à 4, 8, 12 et 18-22 mois au test de Bayley-II à 18-22 mois	Sensibilité : 73% et spécificité : 65% à 18-22 mois	Test ASQ non substituable au test de Bayley dans ce cas précis.
	Simard 2012	Cohorte Prospective Canada	29-36SG	124 à 12 mois 112 à 24 mois	Evaluation à 1 et 2 ans des troubles neuropsychomoteurs par ASQ comparé à l'échelle de Bayley	A 1 an : détection des retards mentaux ( $k = 0.08-0.19$ ; sensibilité : 0.20- 0.60; spécificité : 0.68- 0.88  Détection troubles psychomoteurs : spécificité : 0.90- 0.97 ; sensitivité : 0.25-0.52  A 2 ans : détection retards mentaux : sensibilité : 0.75- 0.92 et spécificité : 0.55-0.78 ( $k = 0.45$ ).  retard moteur : sensibilité : 0.31-0.50; spécificité : 0.73-0.92	Evaluation ASQ différente à 1 et 2 ans.  A 1 an : mauvaise performance de l'ASQ pour déterminer les retards mentaux mais meilleure pour troubles psychomoteurs.  A 2 ans : Bonne performance pour détection des retards mentaux et psychomoteurs.

	Schonhaut 2013 (Chili)	Cohorte Prospective	Tous	306	Comparaison de l'ASQ-III au test BSID-III à 8, 18 et 30 mois	ASQ-III : sensibilité 75% 95%IC : 62-85) et spécificité 81% 95%IC : 76-86) comparé au test de Bayley-III (r=0,56).	Le test ASQ est recommandé en routine en l'incluant dans un suivi médical adapté surtout dans les populations à risque telles que les grands prématurés.
	Leroux 2013 (France)	LIFT cohorte Prospective France	<35SA	4030	Evaluation à 2 ans par ASQ	Sensibilité : 0.55 (95% IC 0.47-0.62) Spécificité : 0.65 (95% IC 0.62-0.67)	Résultats neurologiques normaux : identification d'un sous-groupe de prématurés avec un risque faible de troubles neuromoteurs à 2 ans.
ASQ raccourci	Yu 2007	Cohorte Prospective	Tous termes	2406	Evaluation ASQ complet et raccourci dans IMOC	ASQ complet : sensibilité : 87.4% (62.9–96.6%), et spécificité : 82.3% (80.5–83.9%) ASQ raccourci : sensibilité : 69.2% (54.3–80.9%) et spécificité : 95.7% (94.7–96.6%)	Sensibilité et donc la valeur prédictive négative du test raccourci moins bonne que pour le test complet pour déficit sévère : utilisation pour le dépistage des handicaps sévères mais ne pouvant à l'heure actuelle remplacer le test complet  ASQ raccourci : performance réduite mais possible amélioration dans le choix des questions et système de notation.
Test parents / instit	Brevault 2009	Cohorte Rétrospective	<32SA	1114	Evaluation BREV test à 4-6 ans dans IMOC	Sensitivité détection troubles mineurs : 83.3% (95% IC = 57.7–95.6) Valeur prédictive négative : 95.6% (95% IC = 86.8–98.9)	BREV test : bon outil détection troubles neurologiques mineurs chez enfants prématurés chez 4-6 ans (pré-scolaire)
	Boussicault 2013	Cohorte Prospective	<35SG	445	Evaluation score adaptation scolaire globale (GSA) dans	Classification troubles modérés et sévères : 89.2% et 10.8% mals	Score fiable , peu cher pour déterminer troubles

					IMOC comparé au QI	classés.  Enfants avec score GSA plus élevé que QI : plus autonomes ( $P < .01$ ), et ceux avec score plus bas que QI : plus de troubles du comportement ( $P < .01$ )	neurodéveloppementaux à 5 ans Point faible : test ASQ à 60 mois non testé sur une population contrôle française.
--	--	--	--	--	-----------------------	--	---



En France, le test ASQ s'est montré simple et fiable comme outil de dépistage de troubles neurologiques à l'âge de 2 ans chez des anciens prématurés. Ce test permet par ailleurs d'augmenter l'investissement parental et de les encourager en leur montrant qu'ils peuvent évaluer correctement leurs enfants (23) (24). Ceci renforce leur rôle central dans la prise en charge comme étant des partenaires actifs dans le dépistage de trouble de développement chez leurs enfants.

L'ASQ a d'autre part été utilisé au sein de notre cohorte régionale Loire Infant Follow-up Team soit LIFT cohorte (25). Cette étude visait à déterminer un modèle de stratification de risque prédictif d'anomalies de développement à l'âge de 2 ans. Chaque enfant a fait l'objet d'un examen neurologique à terme basé sur les recommandations du docteur Amiel Tison et leurs parents effectuaient un ASQ à 2 ans. Un examen neurologique normal à terme est associé à un risque moindre de développer des troubles neuromoteurs à l'âge de 2 ans. Ceci appuie le fait qu'un examen neurologique orienté par des professionnels expérimentés doit être effectué chez tous les enfants nés prématurés afin de dépister ceux qui nécessitent un suivi rapproché et la mise en place d'aides complémentaires. Un autre travail issu de la cohorte LIFT, à 5 ans, a montré que le test ASQ était utile pour dépister les troubles sévères du développement. Un score seuil inférieur à 285 a été significativement associé à un risque élevé de développer des anomalies neurologiques (sensibilité de 0.80, spécificité de 0.54 pour  $QI < 85$ ). L'ASQ a été ici comparé à 2 tests validés : le quotient intellectuel et le score d'adaptation globale à l'école. En effet, bien que l'échelle de quotient intellectuel est un gold standard pour évaluer les fonctions cognitives de l'enfant, il peut être mis à défaut par le fait que la prématurité peut induire des handicaps dans différents domaines tels que la parole, le comportement, l'apprentissage, la cognition et l'attention, qui ne sont pas tous évaluables via cette échelle (26). En raison des publications récentes sur l'intérêt en terme de dépistage (Se et Sp) de l'ASQ, ce test a depuis 2 ans remplacé le test de BL qui nécessitait l'intervention d'un psychologue (27).

De nouveaux outils ont également été développés incluant les différents acteurs présents autour de l'enfant tels que les enseignants (28) (29) (30). Le score d'adaptation globale à l'école est un test réalisé par les enseignants et représente un outil fiable dans la détection précoce des enfants ayant des difficultés d'adaptation qui peuvent entrainer des difficultés d'apprentissage (31).

## **1.5. Neuroprotection**

L'amélioration de la prise en charge des prématurés sur ces dernières années a permis de diminuer l'incidence des IMOC (politique de transfert in-utero, corticothérapie anténatale, sulfate de magnésium...) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39).

Il est de plus reconnu que chez les grands prématurés, le fait d'être exposé trop tôt à des stimuli externes excessifs et ce, de façon anormalement précoce, est une cause de la perturbation du développement cérébral. De ce fait, des soins de développement (réduction de bruits, lumière, douleurs et médicaments non indispensables) ont donc été instaurés afin de limiter tous ces stimuli et réduire les risques et la gravité des handicaps.

Malgré des progrès importants dans la compréhension des mécanismes neurobiologiques à l'origine des lésions cérébrales du prématuré, ces études montrent que l'on reste assez démunie pour protéger le cerveau en développement. Cette pauvreté des moyens tient à trois raisons principales : l'initiation précoce des lésions cérébrales souvent avant le début de la vie extra-utérine ; la toxicité systémique ou l'absence de passage méningé des molécules candidates à un effet protecteur ; enfin les difficultés éthiques pour conduire des essais thérapeutiques chez le nouveau-né (40). Seuls l'administration de corticoïdes anténataux et le surfactant représentent les principaux traitements à visée neuroprotectrice. Le NO inhalé, l'érythropoïétine, le sulfate de magnésium et la caféine pourrait également en être capable mais des études complémentaires sont nécessaires. Cependant, bien que l'efficacité de ces drogues reste à démontrer, les progrès en médecine néonatale ont permis de diminuer l'incidence des lésions cérébrales et de troubles neurologiques (32). D'autres substances intéressantes sont à l'étude, essentiellement chez l'animal (41).

## **1.6. Facteurs de risque prédictifs d'IMOC**

L'origine des IMOC est multifactorielle et parfois la cause n'est pas retrouvée (42).

Plusieurs facteurs de risques prédictifs de paralysie cérébrale ont été identifiés tels que l'âge gestationnel, la chorioamniotite, le sexe... Le tableau ci-dessous résume les principaux facteurs de risque connus et rapportés dans la littérature.

L'agrégation d'IMOC dans des groupes à consanguinité forte et les observations d'augmentation de risque d'IMOC dans certaines familles laissent suggérer également une contribution génétique possible au risque d'IMOC (43) (44) (45).

Tableau III: Facteurs de risques prédictifs d'IMOC

FR	Nom auteur	Type d'étude	Terme	Nombre de patients	Critère jugement principal	OR / p	Résultat principal
Age gestationnel	Spittle 2014 / Himpens 2008	Méta-analyse	< 37SG	25 études	Age gestationnel	22 à 27SG : 14.6% (95% IC: 12.5-17), 28 à 31SG : 6.2% (4.9-7.8) 32 à 36 SG : 0.7% (0.6-0.9)	Risque d'IMOC augmente avec décroissance âge gestationnel
IMF/Chorioamniotite	Wu 2000	Méta-analyse	Tous	229 études	Chorioamniotite et leucomalacie péri-ventriculaire / IMOC	<u>Chorioamniotite</u> : - Paralysie cérébrale : RR : 1.9; 95% IC, 1.4-2.5 - Lésions de LPVc : RR : 3.0; 95% IC, 2.2-4.0  <u>Lésions histologiques de chorioamniotite</u> : - Paralysie cérébrale : RR : 1.6 (95% IC, 0.9-2.7) - LPVc : RR : 2.1; 95% IC, 1.5-2.9	Chorioamniotite : facteur de risque IMOC et LPVc cystique
	Jacobson 2004	Revue	Tous	-	FR antenataux de IMOC		Chorioamniotite serait à l'origine de prématurité et de lésions de la substance blanche (Leviton et Damman 1997)
	Neufeld 2004	Cas – contrôle Rétrospective	Tous	688 cas (<6ans) 3068 contrôle	Inflammation, chorioamniotite	Augmentation risque d'IMOC chez enfant nés de mère infectées : OR 3.1, 95% IC : 2.3 à 4.2 Enfant à terme : OR 1.8, 95% IC 1.1 à 2.8 et prématurés : OR 2.3, 95% IC 1.3 to 4.2	Infection maternelle : Facteur de risque d'IMOC chez enfants à terme et prématurés.
	Bastek 2014	Cohorte Prosective	22-33+6 SG	871	Inflammation, chorioamniotite	32 SG : OR, 1.25 (0.64-2.46), 36 SG : OR, 2.56 (1.54-4.23), 40 SG : OR, 5.23 (1.95-13.99)	Chorioamniotite : facteur de risque significatif d'IMOC même dans groupe age gestationnel avancé (facteur protecteur)
Sexe masculin	Wood 2005	Cohorte Rétrospective	<25SG	283	Facteurs prénataux associés mortalité tardive des	Paralysie cérébrale : OR 2,4 95%IC : 1,3-4,45  Atteinte motrice sévère : OR	Sexe mâle : Facteur de risque d'IMOC

					extrêmes prématurés	2,14 95%IC : 0,95-4,82	
	Beaino 2010	Cohorte Prospective	< 32SG et <1500g	1812	FR prédictifs d'IMOC	OR 1.52; 95% IC 1.03–2.25	Sexe mâle : Facteur de risque d'IMOC
	Chounti 2013	Cohorte Prospective	24-41SA	590	Sexe enfant	Prédominance masculine associée dans tous les niveaux sauf le niveau II du GMSCF, dans tous les niveaux du MACS et dans tous les sous-types de paralysie cérébrale sauf l'ataxie 30% (11–53%,) p = 0.002  Pas de différence significative entre les filles et les garçons en ce qui concerne la fonction motrice grossière et l'habilité (p=0,087).	Sexe mâle : Facteur de risque d'IMOC
Coordonnées de naissance	Jarvis 2003 (en accord Jarvis 2005-2006)	Cohorte Rétrospective	Tous	4503	Coordonnées de naissance enfant (Z-score)	PN < 10 <sup>ème</sup> perc. Comparé 25-75 <sup>ème</sup> perc.: RR 3.7 [3.2–4.3] à 6.3 [4.9–8.2] PN > 97 <sup>ème</sup> perc. : 1.6 [1.1–2.2] à 3.1 [1.9–5.0]	PN > 97 <sup>ème</sup> perc et < 10 <sup>ème</sup> perc : risque augmenté d'IMOC
	Guellec 2010	Cohorte EPIPAGE 1 Prospective	24-32 SA	8646	RCIU associé ou non à IMOC et troubles comportement à 5 ans	Déficit cognitif mineur : aOR 1,9 (1,2-2,8) Anomalies de comportements : aOR 1,7 (1,1-2,6) Déficit cognitif mineur tranche 29-32SA : aOR 1,7 (1,1-2,7) à 5 ans	Hypotrophie modérée (10-20 <sup>ème</sup> perc) associée à déficit cognitif mineur et trouble du comportement.  Tranche 29-32 SA a un risque plus élevé de déficit cognitif mineur
	Dahlseng 2013	Cohorte Prospective	Terme	490022 dont 398 avec IMOC	Coordonnées de naissance enfant (Z-score)	PN<10 <sup>ème</sup> perc. : OR 2.1 (1.6–2.8) ; p<0,001 TN<10 <sup>ème</sup> perc. : OR 1.9 (1.4–2.5), p<0,001 TN> 90 <sup>ème</sup> perc. OR 1,7 (1,3-2,3), p<0,001 PCN<10 <sup>ème</sup> perc. OR 2,5 (1,9-3,3), p<0,001	Risque augmenté de paralysie cérébrale et en particulier de paralysie spastique bilatérale si PN < 10 <sup>ème</sup> perc ou TN < 10 <sup>ème</sup> ou > 90 <sup>ème</sup> perc ou PCN < 10 <sup>ème</sup> perc
Rupture prématurée des membranes	Damman 1998	Cohorte	<37SA	312 (<6ans avec PN <1500g)	Diplégie spastique et prématurité	83% des enfants présentant une diplégie spastique : nés suite à une mise en travail précoce	RPM augmente le risque de diplégie spastique chez

						d'étiologie indéterminée ou suite à rupture prolongée des membranes (OR 3,2 95% IC : 1,2-8,5).	prématurés
	Beaino 2010	Cohorte Prospective	< 32SG et <1500g	1812	FR prédictifs d'IMOC	OR 1.72; 95% IC 0.95–3.14	Rupture prématuré des membranes : un des FR d'IMOC
Lésions ETF	Wood 2005	Cohorte Rétrospective	<25SG	283	Facteurs prénataux associés mortalité tardive des extrêmes prématurés	Lésions substance blanche : OR 4,95 95%IC : 2,25-10,85	Lésions de la substance blanche à l'ETF : FR IMOC
	Beaino 2010	Cohorte Prospective	< 32SG et <1500g	1812	FR prédictifs d'IMOC	LPVc ou hémorragie intra-parenchymateuse: OR : 6.37; 95% IC: 2.46–16.54	Troubles sévères de développement cognitifs liés à la présence de lésions cérébrales à l'ETF
	Spittle 2011	Cohorte Rétrospective	<30SG et <1250g	1027	Lésions substance blanche	lésions modérées à sévères : OR 19.4; 95% IC 5.6–66.7; p<0.001 lésions légères à sévères OR 9.4; 95% IC 3.2–28.1; p<0.001	Lésions ETF de la substance blanche : FR IMOC
Grossesse multiple	Scher 2002	Cohorte 5 populations (Australo-américaine)	Tous	25772	FR d'IMOC à 1 an chez jumeaux	Risque d'IMOC pour jumeaux de même sexe : aOR 4.3 (2.2–8.4) Risque d'IMOC pour jumeaux de sexe différent : aOR 2.4 [1.0–5.8]	Risque 4 fois plus élevé d'IMOC lors de grossesses multiples
	Skrablin 2007	Cohorte Rétrospective	Tous	94	FR d'IMOC chez triplets	Risque d'IMOC chez triplés conçus spontanément vs technique artificielle : p=0,025, OR3, 23 95%IC 1,54-6,47	Triplés conçus spontanément : plus haut risque d'IMOC que ceux obtenus grâce à une technique de reproduction artificielle
	Himmelmann 2011 / Pharoah 2001	Méta-analyse	Terme	62 études	FR prédictifs d'IMOC	167 vs 21 pour 1000; différence 145 (95% IC 44 à 231; p < 0.01)	Jumeau survivant de même sexe (poids naissance 1000-1999g): risque d'IMOC augmenté comparé à ceux de sexe différent pour 1000 enfants survivants

<p>Groupe ethnique Education maternelle Corticothérapie anténatale</p>	Wood 2005	<p>Cohorte Rétrospective</p>	<25SG	283	Facteurs prénataux associés mortalité tardive des extrêmes prématurés	<p>groupe ethnique : <math>p &lt; 0,001</math>, aOR 210.37 (214.92 à 25.83) niveau d'éducation maternelle : <math>p &lt; 0,01</math>, aOR 5.02 (1.68 à 8.36) exposition à des corticoïdes en anténatal : <math>p &lt; 0,05</math>, aOR 4.52 (0.70 à 8.33)</p>	<p>Développement mental associé au groupe ethnique, niveau d'éducation maternelle et exposition à des corticoïdes antenataux</p>
<p>Statut social bas Absence allaitement maternelle Multiparité</p>	Beaino 2011	<p>Cohorte Prospective</p>	<32SA et <1500g	1503	FR d'IMOC chez extrêmes prématurés	<p>statut social bas : OR : 3.75 (2.04–6.90) absence d'allaitement maternel : OR: 0.32 (0.17– 0.62) multiparité (&gt; 3 enfants) : OR :3,5 ( 2,13-5,75)</p>	<p>Trouble de développement cognitif sévère lié à statut social bas, absence allaitement maternel et multiparité.  Les facteurs sociaux : corrélés à la présence de déficits cognitifs moyen à sévère tandis que les facteurs médicaux : associés à la survenue de déficits cognitifs plutôt sévères</p>
<p>Anomalies placentaires Césarienne Hypoglycémie néonatales Détresse respiratoire néonatale Inhalation méconiale Mauvaise adaptation à la vie extra-utérine</p>	Mc Intyre 2012	Méta-analyse	Terme	21 études	FR prédictifs d'IMOC		<p>Les anomalies placentaires, l'accouchement par césarienne, l'hypoglycémie néonatale, une détresse respiratoire néonatale, une inhalation méconiale et une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine : FR d'IMOC</p>

Génétique	Moreno-De-Luca 2012	Revue	Tous	114 études	Anomalies génétiques	<p>-<i>GADI</i> Glutamate decarboxylase 1</p> <p>-<i>KANK1</i> KN motif and ankyrin repeat domains 1</p> <p>-<i>AP4M1</i> Adaptor-related protein complex 4 mu 1 subunit</p> <p>-<i>AP4E1</i> Adaptor-related protein complex 4 epsilon 1 subunit</p> <p>-<i>AP4B1</i> Adaptor-related protein complex 4 beta 1 subunit</p> <p>-<i>AP4S1</i> Adaptor-related protein complex 4 sigma 1 subunit</p>	<p>6 gènes sont connus pour être à l'origine d'IMOC et peuvent contribuer à la complexité de cette pathologie.</p> <p>Des recherches futures sont encore à réaliser. Le séquençage génomique devrait permettre d'identifier des mutations familiales rares.</p>
-----------	------------------------	-------	------	------------	-------------------------	--	---



## **2. Intérêt de l'examen du placenta dans l'évaluation du risque d'IMOC**

### **2.1. Rôle du placenta**

Le placenta est l'organe qui relie le fœtus à la mère pendant la grossesse. Le placenta humain a trois grandes fonctions : échanges foeto-maternels permettant l'hématose et la nutrition du fœtus, filtre protecteur contre les agents infectieux et toxiques, endocrine avec maintien de la gestation et développement du fœtus. Le placenta humain est chorio-allantoïdien (la circulation placentaire choriale est reliée à la circulation foetale allantoïdienne), hémochorial, discoïde, pseudo-cotylédoné (les villosités sont groupées en amas, séparées par des cloisons incomplètes) et décidual (emportant une partie de la muqueuse utérine lors de la délivrance).

Le placenta a également une fonction "endocrine" qui forme le développement cérébral. Il permet à la fois de protéger des hormones maternelles et produit également des hormones qui peuvent jouer un rôle sur la maturation cérébrale et le devenir neurologique à long terme : allopregnanolone, VIP (vasoactive intestinal peptide), sérotonine, leptine, ghreline... (46). Une baisse de l'allopregnanolone par exemple altère la neurogénèse corticale. L'insuffisance placentaire peut interférer dans le neurodéveloppement par dérégulation de cette hormone, comme observé dans les RCIU et pourrait participer aux anomalies de développement neurologiques dans cette population (47). Le placenta est également une source précoce de neurotransmetteurs critiques pour le développement cérébral : VIP et sérotonine. Le VIP exerce un rôle neuroprotecteur sur les lésions neurologiques et la plasticité post-lésionnelle ainsi qu'un rôle trophique pendant le développement cérébral (48). Un blocage du VIP placentaire entraîne une diminution de 38% de la taille du cerveau (49). Il module également la programmation du développement neurologique avec des effets à long terme, la perte du VIP placentaire chez les anciens prématurés participe au dysfonctionnement cognitif observé dans cette population. La sérotonine, intervenant dans les voies de signalisation thalamocorticales, est produite par le placenta par le biais du tryptophane maternel en attendant sa production par le cerveau (50). Le placenta produit donc des neurotransmetteurs clés pour le développement du cerveau, avec un rôle à la fois neurotrophique et neuroprotecteur.

Ces dernières années, les recherches sur les lésions placentaires (vasculaires et inflammatoires notamment) ont permis une meilleure compréhension des fonctions placentaires. En effet, le placenta n'est pas le seul reflet de l'environnement intra-utérin et peut aussi informer sur les

événements et conditions fœtales mais aussi maternelles, incluant les lésions fœtales cérébrales mais aussi le stress fœtal, les infections, le retard de croissance et les pathologies vasculaires maternelles. D'autre part, le placenta exprime le génotype fœtal et peut contribuer au diagnostic de maladies génétiques, chromosomiques et congénitales. L'analyse du placenta, "boîte noire" de la grossesse, est donc un élément diagnostique et pronostic clé dans la prise en charge de ces enfants et reste malheureusement trop souvent négligée. Cette analyse doit cependant toujours être corrélée au contexte materno-fœtal (51). Ainsi le concept de "neuroplacentologie", consiste à tenter de relier les dysfonctions placentaires aux séquelles neurologiques périnatales et de renforcer l'intérêt de l'examen anatomopathologique du placenta dans la prise en charge des nouveau-nés à haut risque de séquelles neurologiques.

L'analyse anatomopathologique du placenta est essentielle pour progresser dans le diagnostic étiologique de plusieurs pathologies périnatales comme la prématurité, le retard de croissance intra-utérin, l'encéphalopathie anoxo-ischémique, les accidents vasculaires cérébraux néonataux, les chorioamniotites et les convulsions néonatales. L'évaluation du placenta doit être faite systématiquement par le clinicien après la délivrance avec l'observation globale du placenta, évaluation des membranes, de la taille et de l'implantation du cordon ombilical. L'analyse macroscopique débute par une pesée du placenta puis une description du cordon ombilical, de la face fœtale, des vaisseaux fœtaux, de la couleur et texture des membranes amniotiques, de l'aspect de la face maternelle. Des coupes représentatives sont ensuite réalisées pour analyse histochimique au niveau du cordon ombilical, des membranes fœtales, de la face fœtale avec les vaisseaux fœtaux, de la face maternelle avec les vaisseaux utéroplacentaires, et des zones spécifiques de lésions identifiées macroscopiquement.

## **2.2. Classification lésions placentaires**

L'arbre vasculaire placentaire maternel et fœtal est une structure dynamique qui peut être altérée par une anomalie de développement, par une obstruction ou par une perte de surface (tableau 1). La réponse inflammatoire peut se développer à l'interface foeto-maternel, réactionnelle à l'entrée d'un microorganisme dans l'environnement placentaire (tableau 1). Les "paternes" de réaction du placenta correspondent à une réponse pour assurer le bon développement du fœtus, jusqu'à un stade extrême de protection de la maman par naissance prématurée et arrêt de la grossesse. Les études de corrélation clinique commencent à identifier

des "paternes" de lésions placentaires associés à des pathologies obstétricales et/ou néonatales (tableau 2) (52) (53).

<b>Modèle de classification de lésions et mauvaise adaptation placentaire</b>		
<b>Vascularisation maternelle</b>	Mauvais développement	Implantation artère déciduale superficielle, faible croissance / hypoplasie villositaire distale, troubles de migration : praevia, lobes accessoires, insertion périphérique du cordon, dépôts fibrinoïdes massifs périvillositaires
	Obstruction	Partielle : augmentation des « knots » (nœuds) syncytiaux, agglutination, fibrine intervilluse Complète : infarctus villositaire
	Perte d'intégrité	Rupture artérielle : décollement placentaire Rupture veineuse : rupture marginale aiguë ou chronique
<b>Vascularisation foetale</b>	Mauvais développement	Chorangiome, chorangiome, immaturité villositaire distale, déficience des membranes vasculosyncytiales
	Obstruction	Vasculopathie thrombotique foetale, compression cordon ombilical intermittent récurrent, lésion paroi vasculaire : nécrose associée au méconium, inflammation
	Perte d'intégrité	Hémorragie foeto-maternelle, rupture vaisseaux praevia, hémorragie intra placentaire
<b>Inflammation</b>	Chorioamnionite aiguë	Réponse inflammatoire maternelle seulement et syndrome de réponse inflammatoire foetale
	Placentite chronique	Infectieux : viliite (herpès virus, toxoplasmose, syphilis), interviliite (virale,

		parasitaire, fongique) Idiopathique : viliite d'origine inconnue (lymphocytes T maternel) et infection intervillitaire hystiocytique chronique (macrophages maternels)
	Infection déciduale chronique	Infection lymphoplasmocytaire (cellules maternelles plasmatiques)

Figure 7 : Modèle de classification de lésions et mauvaise adaptation placentaire (Redline 2008)

<b>Constatations compatibles avec l'infection liquide amniotique</b>
<p><b>Chorioamniotite, réponse maternelle</b></p> <p><b>Stade 1:</b> précoce : <b>inflammation aigüe et sous-chorionique ou du chorion ;</b></p> <p><b>Stade 2:</b> intermédiaire : <b>chorioamniotite aigüe ;</b></p> <p><b>Stade 3:</b> tardive : a. <b>chorioamniotite nécrosante</b> b. <b>chorioamniotite sub-aigüe</b></p> <p><b>Sévère: microabcès sous chorionique</b></p> <p><b>Chorioamniotite, réponse fœtale</b></p> <p><b>Stade 1:</b> précoce : <b>thrombose ombilicale ;</b></p> <p><b>Stade 2:</b> intermédiaire : <b>artérite ombilicale ;</b></p> <p><b>Stade 3:</b> tardive : infection périvasculaire concentrique ombilicale (« <b>funiculite nécrosante</b> »);</p> <p><b>Sévère: intense vascularite du chorion</b></p>
<b>Constatations compatibles avec l'hypoperfusion maternelle</b>
<p><b>Modifications villositaires</b></p> <p>Abruptes : infarctus vilieux anciens Infarctus vilieux récents</p> <p>Graduelles : intermédiaire : augmentation « knots » (nœuds) syncytiaux agglutination vilieuse augmentation fibrine intervillieuse</p> <p>prolongée : diminution poids placentaire / augmentation du ratio poids foeto-placentaire hypoplasie vilieuse distale</p> <p><b>Lésions vasculaires</b></p> <p>Persistance muscularisation artères basales Hypertrophie paroi des artérioles déciduales Artérite aigüe des artères basales et / ou artérioles déciduales</p>

## Constatations compatibles avec les maladies thrombo-occlusives vasculaires foetales

### Modifications villositaires

**Précoce : caryorrhexis** vasculaire

Tardive : villosité avasculaire hyalinisée

Sévère : vasculopathie thrombotique fœtale (moyenne > 15 villosités affectées)

### Lésions vasculaires

Thrombi, vaisseaux fœtaux larges

Dépôts fibrinoïdes de l'intima

Sclérose fibromusculaire

### Inflammatoire

**Viliite chronique avec vasculopathie fœtale oblitérante**

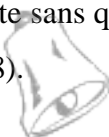
Figure 8 : Définitions de l'infection de liquide amniotique, hypoperfusion maternelle et maladies thrombo-occlusives vasculaires foetales

Les lésions placentaires à terme sont souvent des lésions vasculaires et inflammatoires et peuvent être prédictives d'un risque d'évolution vers une paralysie cérébrale. La constatation de thromboses vasculaires fœtales, de funiculite (réponse fœtale à l'inflammation) et l'accélération de la maturation villositaire sont associées de façon indépendante à l'encéphalopathie néonatale de même qu'un "paternel" infectieux et/ou thrombotique de l'examen du placenta (54). L'absence de facteur clinique anténatal prédictif d'encéphalopathie accentue l'intérêt de l'examen du placenta dans ce contexte.

L'incidence de chorioamniotite histologique au niveau des placentas des nouveau-nés mort-nés est de 23% avec une distribution bimodale, augmentant à chaque extrémité de gestation, et une réponse inflammatoire fœtale est retrouvée dans 10% des cas, corrélées à la mise en route spontanée du travail (55).

L'analyse des placentas de nouveau-nés traités par hypothermie contrôlée dans un contexte d'asphyxie perpartum révèle 87% d'anomalies sur la face fœtale du placenta avec 35% de chorioamniotite (56). Des signes de chorioamniotite associés à une vascularite fœtale et une plaque choriale méconiale sont associés à des lésions cérébrales, mais une restriction de la croissance du placenta protège contre ces lésions (56). Cependant l'analyse du placenta reste à corréler à la clinique, 43% des placentas de nouveau-nés sans contexte d'asphyxie à la naissance présentent des lésions inflammatoires (57).

Plusieurs facteurs sont impliqués dans les AVC néonataux dont le placenta, 83% de lésions placentaires sont retrouvées sur l'analyse des placentas dans ce contexte sans qu'un lien précis ne soit établi entre le type de lésion observée et la survenue d'AVC (58).



*Turowski* en 2012 (59) a cherché à mettre au point une classification standard des lésions placentaires afin qu'elle soit utilisée en pratique courante clinique. Une classification des lésions placentaires a pu être établie à partir de 315 placentas issus de grossesses simples et dont les fœtus ont été déclarés mort intra-utero comparés à 31 placentas témoins: normaux, présentant une chorioamniotite, une villiite et intervilliite, des troubles maternels circulatoires, des troubles fœtaux circulatoires, une maturation villositaire retardée, un doute sur une aberration chromosomique, un trouble d'implantation, d'autres lésions. Les lésions placentaires qui figurent dans les groupes troubles de circulation maternelle et fœtale restent à approfondir afin de les relier au mieux à la clinique surtout en ce qui concerne la maturation villositaire.

Cependant, malgré ces études, aucune de ces classifications n'est utilisée en pratique courante par les anatomo-pathologistes.

L'étude EPIPAGE 2 a proposé une classification des chorioamniotites en différenciant la réponse inflammatoire fœtale et maternelle (annexe 3). Actuellement, au sein du CHU d'Angers, une classification permet d'analyser et regrouper les lésions placentaires macroscopiques (annexe 2). Celle-ci s'est enrichie de celle proposée par l'étude EPIPAGE 2 pour l'analyse des chorioamniotites.

### **2.3. Corrélation anomalies placentaires et développement neurologique à 2 ans**

Différents auteurs se sont intéressés à l'origine de la survenue de tels déficits neurologiques chez des prématurés (tableau IV). Ils ont permis de corréler l'apparition de lésions cérébrales notamment de la substance blanche soit à l'inflammation fœtale soit à la présence de lésions vasculaires maternelles ou fœtales placentaires.

La chorioamniotite est une des cause principale de prématurité et de morbidité néonatale. Elle est souvent associée à une réponse inflammatoire fœtale et/ou maternelle (60).

Une perte d'audition est de plus retrouvée vers l'âge de 18 mois chez les anciens prématurés ayant été exposé à une chorioamniotite (61). D'autre part, il a été montré que les infections d'origine bactérienne et virale sont à l'origine d'une augmentation du risque d'autisme et de schizophrénie (62) (63) (64).

La NIDF (nécrose ischémique avec dépôts fibrinoïdes) centrale pourrait favoriser le développement de troubles neurologiques selon certains auteurs (65) (66).

**Tableau IV: Corrélation anomalies placentaires et développement neurologique à 2 ans**

Nom auteur	Type d'étude	Terme	Nombre de patients	Pathologies analysées	OR / p	Résultat principal
Mc Donald 2004	Cas- contrôles Rétrospective	Terme	93 (IMOC) 387 contrôles	Lésions placentaires et IMOC à 3 ans	lésions de vasculopathie thrombosante fœtale proximales ou distales : p=0,04  funiculite : p=0,04  maturation villositaire accélérée : p = 0,045	Association lésions placentaires (thrombosantes +++) et IMOC
Redline 2005	Cas-contrôles Rétrospective	> 36 SA	125 (64 avec handicap) avec encéphalopathie néonatale et 250 contrôles	Lésions vasculaires	Présence lésions vasculaires fœtales sévères : 52% p<0,0001  l'infection intra-utérine ascendante, la viliite chronique, nécrose vasculaire méconiale et les vasculopathies thrombotique fœtales : p<0,0001  viliite d'origine inconnue intéressant les troncs villositaires et comportant une vascularite : p<0,001	Lésions vasculaires (foyers de villosités avasculaires) en lien handicap Viliite d'origine inconnue intéressant les troncs villositaires et comportant une vascularite corrélée à l'encéphalopathie néonatale ou l'atteinte neurologique à long terme sans atteinte neurologique néonatale
Redline 2007	Cohorte Rétrospective	Tous	129 (poids naissance < 1 kg)	Lésions placentaires et IMOC à 8 ans	Artériopathie déciduale, les amas syncytiaux nucléaires en excès : p<0,05	Lésions placentaires liées à l'atteinte neurologique chez des enfants prématurés de très petits poids de naissance (inférieur à 1 kg, RCIU ou non)
Leviton 2010	Cohorte (ELGAN) Rétrospective	< 28 SA	1022 (405 avec chorioamniotite)	Chorioamniotite	OR 2,5 (1,2-5,2)	Germes basse virulence (Corynebacterium, staphylococcus) isolés sur la placento culture en lien avec

						lésion substance blanche et diparésie
<b>Torrance 2010</b>	Cohorte Rétrospective	<34SA	180	Prédicteurs trouble développement à 2 ans chez RCIU	- viliite proximale et IMOC (OR 3,19 (1,26-8,09)) - HIV et pré-éclampsie (OR 2,91 (1,22-6,93) mais non significatif pour une lésions placentaire précise	- aucune lésion placentaire n'est statistiquement corrélée avec la leucomalacie péri-ventriculaire  - inflammation corrélée à IMOC (viliite)
<b>Helderman 2011</b>	Cohorte Rétrospective	< 28 SA	921 (11% mental development index < 55)	Lésions vasculaires	OR 3,1 (1,2-7,7)	Lésions vasculaires type thrombose fœtale en lien handicap
<b>Blair 2011</b>	Cas-contrôle Rétrospective	> 35 SA	445 avec handicap et 491 contrôles	Lésions vasculaires	Handicap : P< 0 .05, RR 2.5 (1.2–5.3)  Quadriplégie : p=0.0026; RR 4.4 (1.8 – 10.6)	Lésions vasculaires type infarctus fœtal en lien handicap et quadriplégie
<b>Galinsky 2012 / Kaukola 2006</b>	Revue / Cohorte prospective	< 37 SA / < 32SA	78 (Poids de naissance très bas)	Chorioamniotite	Association lésions placentaires vasculaires et lésions histologiques de chorioamniotite : p = 0.031, OR: 14.9, 95% IC: 1.2–192  Lésions substance blanche associées à des lésions placentaires : OR: 20.7, 95% IC: 2.6–163 Anomalies placentaires et/ou lésions substance blanche : prédiction troubles neurologiques : spécificité 88%, sensibilité 70%, VPP 58%, VPN 93% (p < 0.001).	Chorioamniotite corrélée trouble développement neurologique à 2 ans
<b>Horvath 2012</b>	Cohorte Rétrospective	Tous termes	128 (43 avec chorioamniotite)	Chorioamniotite	OR 4.10 (1.12–14.99) p=0,024	Chorioamniotite corrélée handicap neurologique



<b>Salas 2013</b>	Cohorte Rétrospective	23-28SA	347	Réponse inflammatoire foetale	Réponse inflammatoire foetale associée à des taux plus élevés de troubles neurologiques ou décès : p=0,005  Stade funiculite nécrosante aigüe et intense vascularite du chorion liées troubles neurologiques sévères : Risque ratio ajusté [aRR]1.87; 95% IC, 1.04-3.35; P = 0.04 / aRR, 2.21; 95% IC, 1.10-4.46; P = 0.03	Le déficit neurologique est proportionnel à l'importance de la réponse inflammatoire foetale.
<b>Marcourelles 2013</b>	Revue	Tous termes	-	Examen placentaire dans RCIU et prévention risque pour le devenir mère et enfant	-	-corrélation lésions placentaires aux données cliniques - non spécifiques RCIU mais évocatrices (viliite, thrombose, infarctus, NIDF,..)
<b>Shevell 2014</b>	Cohorte Rétrospective	< 37 SA	455 (12% avec chorioamniotite)	Chorioamniotite	37% vs 19,2% (p=0,003)	Diplégie associée à chorioamniotite
<b>Parra Saavedra 2014</b>	Cohorte Rétrospective	> 34 SA	83 avec 46 présentant lésions maternelles sous-perfusion	Lésions maternelles sous-perfusion	Cognitif : OR 9.3 (1.1-79.5) Langage : OR 17.5 (3.1-99.9)	Lésions maternelles sous-perfusion en lien avec handicap cognitif, langage

Ces études soulignent l'intérêt de l'examen anatomopathologique du placenta en pratique clinique, le placenta étant la seule fenêtre accessible sur la période périnatale. Le "College of American Pathology" a publié en 1997 des recommandations quant à l'examen de ce dernier (figure 9) , avec notamment l'intérêt de conserver le placenta au moins 3 jours pour pouvoir l'analyser a posteriori (figure 10), ce qui, depuis 1997, est loin d'être appliqué en pratique clinique.

<b>Indications pour examen anatomopathologique du placenta</b> <i>(College of american pathologists, 1997)</i>		
<b>Conserver au moins 3 jours les placentas</b> (idéalement 7 jours) pour les complications maternelles et fœtales tardives		
Indications maternelles	Indications fœtales ou néonatales	Indications placentaires
<ul style="list-style-type: none"> <li>- maladies systémiques</li> <li>- accouchement prématuré</li> <li>- fièvre ou infection</li> <li>- saignement du 3<sup>e</sup> trimestre</li> <li>- oligo/hydramnios sévère</li> <li>- grossesse pathologique</li> <li>- avortement, fausse couche</li> <li>- toxicomanie</li> <li>- Traumatisme</li> <li>- rupture prolongée des membranes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Admission en USI</li> <li>- Mort-nés</li> <li>- Anasarque</li> <li>- RCIU</li> <li>- Convulsion</li> <li>- Infection ou sepsis</li> <li>- Malformations congénitales majeures</li> <li>- Anomalie de caryotype</li> <li>- Croissance discordante entre jumeaux</li> <li>- Macrosomie</li> <li>- Croissance dysharmonieuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalies macroscopiques</li> <li>- Placenta petit ou trop gros pour AG</li> <li>- Anomalies cordon ombilical</li> <li>- Cordon court (&lt;32 cm)</li> <li>- Cordon long (&gt;100 cm)</li> <li>- Insertion marginale ou vélamenteuse du cordon</li> </ul>

Figure 9 : Indications pour examen anatomopathologique du placenta (*College of american pathologists, 1997*)

**Placer le placenta, les membranes et le cordon dans un seau**

- Peut rester au frais pendant 3 jours
- Transport dans sac zippé avec glace

**Demander une analyse macroscopique et microscopique**

- Autres analyses possibles : mise en culture, cytogénétique, microscopie électronique, métabolique

**Renseignements à transmettre à l'anatomo-pathologiste :**

**Décrire les antécédents maternels pertinents**

- Diabète, fièvre, pré-éclampsie, infection TORCH, consommation de drogues

**Décrire les données fœtales ou néonatales pertinentes**

- AG, PN
- Morts nés, grossesse multiple, transfert USI, RCIU, anomalie RCF, LA méconial, score Apgar bas, allo-immunisation

**Décrire conditions recueil et aspect placenta**

- avortement, infarctus, vaisseaux prævia, masse placentaire, anomalies de cordon, placenta prævia, calcifications

Figure 10 : Renseignements à transmettre à l'anatomo-pathologiste

## II/ ARTICLE

### INTRODUCTION

L'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC) ou paralysie cérébrale (cerebral palsy = CP) est une complication neurologique du prématuré qui se définit par un groupe hétérogène de signes cliniques caractérisés par un déficit moteur et postural. En effet, le cerveau du prématuré est vulnérable aux lésions ischémiques et hémorragiques cérébrales qui sont à l'origine de la survenue de ces troubles neurologiques. Ces symptômes, de sévérité variable, sont dus à des anomalies de la substance blanche du cerveau en développement secondaires à des causes multiples survenant en période périnatale. Le déficit n'est pas progressif, mais l'expression clinique des lésions neurologiques peut évoluer au cours du temps selon la maturation cérébrale. C'est pourquoi le diagnostic et la sévérité de l'IMOC sont établis à 2 ans d'âge corrigé. Du fait des progrès de la médecine périnatale, la prévalence de l'IMOC chez les prématurés avec poids de naissance inférieur à 1500g est passé de 60,6/1000 naissances vivantes en 1980 à 39,5/1000 en 1996 (21). L'origine des IMOC est multifactorielle et parfois la cause n'est pas retrouvée (42). Plusieurs facteurs de risques prédictifs de paralysie cérébrale ont été identifiés tels que l'âge gestationnel, la chorioamniotite, le sexe masculin... La prématurité est la principale cause à l'origine des IMOC (19). Il est important de dépister le plus précocement possible les enfants les plus à risque afin de leur apporter un suivi personnalisé, optimisé et les orienter si besoin de cette façon vers des structures adaptées telles que le centre d'action médico-sociale précoce (CAMSP).

L'analyse du placenta, "boîte noire" de la grossesse, est un élément diagnostique et pronostique clé dans la prise en charge de ces enfants et reste malheureusement trop souvent négligée. Cette analyse doit toujours être corrélée au contexte materno-fœtal (51). En effet des études de corrélation clinique commencent à identifier des "paternes" de lésions placentaires associés à des pathologies obstétricales et/ou néonatales (52)(53)(59). Cependant, malgré ces études, aucune classification n'est utilisée en pratique courante par les anatomo-pathologistes (67)(60). Différents auteurs se sont intéressés à l'origine de la survenue d'IMOC chez des prématurés (tableau IV) et à leurs corrélations possibles avec des lésions histologiques placentaires. En effet, l'analyse du placenta pourrait aider dans l'identification des patients les plus à risque, en complément des autres facteurs de risque connus.

Au regard de la littérature, nous avons donc cherché à évaluer s'il existait une corrélation entre l'existence de lésions placentaires et la survenue de décès en cours d'hospitalisation ou

de développement neurologique non optimal à 2 ans d'âge corrigé (AC) au sein de prématurés de moins de 34SA.

## MATERIEL ET METHODES

### Population

Tous les enfants nés vivants, singletons, au sein du CHU d'Angers, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2011, avec un âge gestationnel entre 24+0 et 33+6 semaines d'aménorrhées (SA), ont été inclus. Les enfants pour lesquels les données placentaires étaient incomplètes ou inexistantes ont été exclus. Les nouveau-nés issus de grossesses multiples ont également été exclus car l'origine du placenta n'était pas correctement identifiée et ne permettait donc pas de relier l'analyse anatomopathologique à l'enfant. Sur 378 enfants éligibles, 276 ont pu être analysés (Figure 1).



Figure 1 : Diagramme de flux

### *Ethique*

Le consentement écrit a été recueilli auprès des parents lors de l'inclusion dans le Réseau Grandir Ensemble en Pays de Loire (RGE). Le RGE a reçu un avis favorable du Comité National Informatique Et Liberté (CNIL no. 851117). Le sujet a également reçu un avis favorable du Comité d'Ethique du CHU d'Angers pour la collection des données cliniques des dossiers patients.

### *Critère de jugement principal*

Recherche d'une corrélation entre lésions placentaires et décès chez des nouveau-nés prématurés de moins de 34 SA.

### *Critère de jugement secondaire*

Recherche d'une corrélation entre lésions placentaires et examen neurologique « non optimal » à 2 ans chez des nouveau-nés prématurés de moins de 34 SA. Un examen neurologique est dit « non optimal » lorsqu'à 2 ans d'AC, l'enfant présente des anomalies soit motrices, cognitives, sensorielles, psychologiques ou du langage. Ces troubles sont dépistés par la réalisation d'un test de Brunet Lézine réalisé par un psychologue sur les étapes du développement et d'un examen clinique évaluant la triade du Dr Amiel Tison (déséquilibre du tonus passif axial, stretch phasique du triceps sural et chevauchement des sutures squameuses). Une catégorisation a donc été établie à 2 ans d'AC avec : un suivi « non optimal » (enfant n'ayant pas acquis la marche à deux ans ou déficit sensoriel bilatéral ou QD < 85), « intermédiaire » (examen moteur anormal à minima ou examen neurologique intermédiaire) et « optimal » (examen normal à deux ans) selon les troubles présentés.

### *Evaluation placentaire*

Les données des comptes-rendus d'anatomopathologie ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers des patientes. Cinq anatomopathologistes ont analysé les placentas pendant la période de l'étude. Une classification des lésions placentaires macroscopiques a été mise en place par ces praticiens au sein du CHU (annexe 2) et a été complétée par celle élaborée pour l'étude EPIPAGE 2 (annexe 3) pour l'analyse des chorioamniotites (différenciant la réponse inflammatoire fœtale et maternelle). Toutes les lames des placentas présentant une chorioamniotite histologique ont donc été relues selon cette grille par un seul anatomopathologiste.

L'analyse placentaire a été faite systématiquement par le clinicien après la délivrance avec l'observation globale du placenta, évaluation des membranes, de la taille et de l'implantation du cordon ombilical. L'analyse macroscopique a commencé par une pesée du placenta puis une description du cordon ombilical, de la face fœtale, des vaisseaux fœtaux, de la couleur et texture des membranes amniotiques, de l'aspect de la face maternelle. Le poids du placenta est exprimé en percentiles et déviations standard en fonction de l'âge gestationnel (annexe 4). Des coupes représentatives ont ensuite été réalisées pour analyse histochimique au niveau du cordon ombilical, des membranes fœtales, de la face fœtale avec les vaisseaux fœtaux, de la face maternelle avec les vaisseaux utéroplacentaires, et des zones spécifiques de lésions identifiées macroscopiquement.

#### *Données obstétricales, néonatales et de suivi*

Ces données ont été recueillies prospectivement pour tous les enfants inclus dans le RGE. Les nouveau-nés décédés pendant l'hospitalisation ne sont pas inclus dans le RGE. Ces données ont donc été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers patients, ainsi que pour les patients ayant refusé le suivi ou ayant changé de région, selon les critères du RGE afin d'homogénéiser les données.

#### *Analyse statistique*

Les tests de Student pour les variables quantitatives et du chi 2 de Pearson pour les variables qualitatives ont été utilisés pour comparer les populations évaluées à 2 ans et non évaluées à 2 ans. Un test d'association unilatéral et bilatéral a été réalisé pour les lésions placentaires les plus cohérentes aux vues de nos résultats et de la littérature dans les populations de nouveau-nés décédés pendant l'hospitalisation et ceux avec un développement neurologique non optimal à 2 ans d'AC. Une analyse en sous groupe d'âge gestationnel a ensuite été réalisée dans la population de nouveau-nés décédés pendant l'hospitalisation. Un  $p < 0,05$  a été considéré comme significatif.

## **RESULTATS**

#### *Descriptif des patients*

Parmi les 758 nouveau-nés admis au CHU d'Angers de 2008 à 2011, 276 ont été inclus dans notre étude. Vingt-deux nouveau-nés sont décédés au cours de l'hospitalisation en néonatalogie pendant cette période soit 7,97% de la population incluse.

Cent-quatre-vingt-dix enfants ont été évalués à 2 ans d'AC contre 64 qui, soit n'ont pas été inclus dans le RGE, soit ont été perdus de vue. Trente enfants soit 16% de la population évaluée à 2 ans d'AC présentaient un suivi « non optimal » (Figure 1).

Au sein de la population des nouveau-nés décédés au cours de l'hospitalisation, 50% présentaient des lésions neurologiques sévères à l'ETF (HIV stade 3-4 et / ou LMPV) contre 9% dans la population totale (Tableau I et II) et 54% présentaient une infection materno-fœtale (IMF) certaine contre 25% dans la population totale. Les enfants décédés étaient majoritairement des extrêmes prématurés (72% de moins de 29 SA avec un terme moyen de 30,2 SA).

**Tableau I:** Descriptif population totale (Données quantitatives : moyennes et écart-types, données qualitatives : nombre et pourcentage)

	<b>Total (n=276) (DCD inclus)</b>	
<b>Données obstétricales</b>	HTA mère (PE)	30,43% (84/276)
	RPDE > 24h	15,58% (43/276)
	MAP	33,69% (93/276)
	chorioamniotite	4,71% (13/276)
	diagnostic anténatal de RCIU	21,38% (59/276)
	corticotherapie anténatale	60,87% (168/276)
	Césarienne	70,93% (183/258)
<b>Données néonatales</b>	age gestationnel	27,30 ± 2,51
	24-28SA	26,45% (73/276)
	29-31SA	35,87% (99/276)
	32-34SA	37,68% (104/276)
	sexe mâle	54,20% (149/275)
	poids de naissance (g)	1366,38 ± 480,86
	poids de naissance (Z-score)	-0,43 ± 0,94
	apgar a 5min	8,93 ± 1,77
	réanimation en salle de naissance	
	- intubation/MCE	36,33% (97/267)
	- MCE + adrénaline	3,37% (9/267)
	hypoxemie refractaire	4,22% (10/237)
	DBP (=durée ventilation et/ou CPAP > ou = 28jrs chez enfants vivants)	26,45% (73/276)
	MMH (=surfactant)	47,10% (130/276)
	Etats de choc (vasculaire, cardiaque, septique)	8,43% (20/237)
	plus de 2 remplissages vasculaires consecutifs	10,87% (30/276)
	PCA ( CA opéré et/ou ttt ibuprofène)	19,56% (54/276)
	ibuprofene	19,20% (53/276)
	infection maternofoetale	25,72% (71/276)
	sepsis secondaire	24,27% (67/276)
enterocolite ulcero necrosante		
- opérée	0,42% (1/237)	
- non opérée	2,57% (6/233)	
retinopathie	0,36% (1/276)	
Lésions sévères ETF : HIV 3-4 /LMPV	9,28% (22/237)	



Tableau II : Descriptif population décédée (Données quantitatives : moyennes et écart-types, données qualitatives : nombre et pourcentage)

	DCD (n=22)	
<b>Données obstétricales</b>	HTA mère (PE)	22,73% (5/22)
	RPDE > 24h	4,55% (1/22)
	MAP	36,36% (8/22)
	chorioamniotite	4,55% (1/22)
	diagnostic anténatal de RCIU	22,73% (5/22)
	corticothérapie anténatale	31,82% (7/22)
	Césarienne	63,64% (14/22)
<b>Données néonatales</b>	age gestationnel	30,207 ± 2,56
	24-28SA	72,73% (16/22)
	29-31SA	22,73% (5/22)
	32-34SA	4,55% (1/22)
	sexe mâle	68,18% (15/22)
	poids de naissance (g)	992,5 ± 473,51
	poids de naissance (Z-score)	-0,20 ± 0,9
	apgar a 5min	7,14 ± 2,55
	réanimation en salle de naissance	
	- intubation/MCE	72,73% (16/22)
	- MCE + adrénaline	22,73% (5/22)
	hypoxémie refractaire	27,27% (6/22)
	DBP (=durée ventilation et/ou CPAP > ou = 28jrs chez enfants vivants)	13,64% (3/22)
	MMH (=surfactant)	90,91% (20/22)
	Etats de choc (vasculaire, cardiaque, septique)	50% (11/22)
	plus de 2 remplissages vasculaires consecutifs	54,54% (12/22)
	PCA ( CA opéré et/ou ttt ibuprofène)	45,45% (10/22)
	ibuprofene	40,91% (9/22)
	infection maternofoetale	54,54% (12/22)
	sepsis secondaire	18,18% (4/22)
enterocolite ulcero necrosante	0	
- opérée	4,55% (1/22)	
- non opérée		
retinopathie	4,55% (1/22)	
Lésions sévères ETF : HIV 3-4 /LMPV	50% (11/22)	

La population évaluée à 2 ans d'AC est comparable à celle non évaluée excepté pour le critère dysplasie broncho-pulmonaire (Tableau III).

Tableau III: Comparaison nouveau-nés vivants évalués et non évalués à 2 ans d'AC (Données quantitatives : moyennes et écart-types, données qualitatives : nombre et pourcentage, NS : non significatif, p<0,05 significatif).

	ENFANTS VIVANTS À 2 ANS	Évalués (n=190)	Non évalués (n=64)	p
Données obstétricales	chorioamniotite	3,7% (7/190)	7,8% (5/64)	NS
	corticothérapie anténatale	60,5% (115/190)	72% (46/64)	NS
Données néonatales	âge gestationnel	30,43 ± 2,45	31,0 ± 2,15	NS
	24-28SA	25,79% (49/190)	12,5% (8/64)	NS
	29-31SA	37,89% (72/190)	11,58% (22/190)	NS
	32-34SA	36,31% (69/190)	17,89% (34/190)	NS
	sexe mâle	52,1% (99/190)	55,55% (35/63)	NS
	poids de naissance (g)	1366,9 ± 470,56	1493,36 ± 452,87	NS
	poids de naissance (Z-score)	- 0,43 ± 0,94	-0,5 ± 0,93	NS
	apgar à 5min	9,09 ± 1,58	9,1 ± 1,67	NS
	DBP (=durée ventilation et/ou CPAP > ou = 28jrs chez enfants vivants)	33,2% (63/190)	15,6% (10/64)	0,01
	PCA ( CA opéré et/ou ttt ibuprofène)	20% (38/190)	10,9% (7/64)	NS
	infection bactérienne maternofoetale	22,1% (42/190)	26,56% (17/64)	NS
Lésions sévères ETF : HIV 3-4 /LMPV	6,3% (10/160)	3,6% (2/55)	NS	

#### *Analyse anatomopathologique et bactériologique des placentas*

Les différents items analysés sur les placentas sont résumés dans le tableau IV avec leur répartition sur l'ensemble de la population étudiée (n=276) ainsi que l'analyse en sous groupe chez les patients décédés (n=22) et chez ceux ayant un suivi non optimal à 2 ans (n=16). Les items ressortant de cette analyse brute sont : les lésions de chorioamniotite histologique et de funiculite de grade 3, la placento-culture positive, l'aspect hypertrophique du placenta ainsi que la thrombose sous-choriale.

Tableau IV : Descriptifs des anomalies placentaires dans la population totale, sous groupe décédés et sous groupe avec anomalie de développement à 2 ans d'AC (Données quantitatives : moyennes et écart-types, données qualitatives : nombre et pourcentage).

		DCD (n=22)	Anomalie de développement à 2 ans (n=30)	Total (n=276)	
Chorioamniotite	stade I	4,54% (1/22)	3,33% (1/30)	2,17% (6/276)	
	stade II	9,54% (2/22)	6,67% (2/30)	3,99% (11/276)	
	stade III	18,18% (4/22)	13,33% (4/30)	14,49% (40/276)	
Funiculite	Stade I	0	6,67% (2/30)	2,90% (8/276)	
	stade II	0	0	1,81% (5/276)	
	stade III	13,64% (3/22)	0,1% (3/30)	1,23% (31/276)	
Placenta culture	Streptocoque (SB)	4,54% (1/22)	0	1,17% (3/256)	
	Escherichia Coli (EC)	4,54% (1/22)	0	1,95% (5/256)	
	EC (SB)	0	0	0,39% (1/256)	
	EC multirésistant	0	0	0,39% (1/256)	
	Positive	9,09% (2/22)	0	9,91% (10/256)	
Cordon	insertion centrale	27,27% (6/22)	27,58% (8/29)	15,12% (41/271)	
	insertion paracentrale	59,09% (13/22)	41,38% (12/29)	55,35% (150/271)	
	insertion marginale	13,64% (3/22)	7,59% (8/29)	23,62% (64/271)	
	insertion vélamenteuse	0	3,45% (1/29)	5,90% (16/271)	
Placenta	Poids	271,91 (42,18)	285,48 (108,27) (n=29)	300,57 (115,14) (n=275)	
	> 90 <sup>ème</sup> percentile	27,27% (6/22)	17,24% (5/29)	17,09% (47/275)	
	10-90 <sup>ème</sup> percentile	59,09% (13/22)	68,96% (20/29)	66,91% (184/275)	
	5-10 <sup>ème</sup> percentile	4,54% (1/22)	6,89% (2/29)	7,64% (21/275)	
Lésions vasculaires maternelles	< 5 <sup>ème</sup> percentile	9,09% (2/22)	6,89% (2/29)	8,36% (23/275)	
	Thrombose sous-choriales	18,18% (4/22)	13,33% (4/30)	9,42% (26/276)	
	Hématome décidual basal	4,54% (1/22)	0	2,90% (8/276)	
Lésions vasculaires fœtales	Taille hématome (cm)	NR	0	0,11 (10,95) (n=274)	
	chorangiome	0	0	0,36% (1/276)	
	taille chorangiome (cm)	0	0	0,018 (10,30) (n=276)	
	erythroblastose fœtale	0	0	0,36% (1/276)	
	macrophage pigmenté	0	3,33% (1/30)	1,10% (3/276)	
	maturité villosités choriales anormale	45,45% (10/22)	46,66% (14/30)	50% (138/276)	
	trophoblaste hyperplasique	50% (11/22)	36,67% (11/30)	48,20% (133/276)	
	chambre intervillieuse élargie	0	6,67% (2/30)	9,42% (26/276)	
	dépôts fibrinoïdes	31,82% (7/22)	66,67% (20/30)	27,75% (118/276)	
	NIDF	9,09% (2/22)	6,67% (2/30)	7,97% (22/276)	
	infarctus	27,27% (6/22)	26,67% (8/30)	32,61% (90/276)	
	taille infarctus (cm)	0,4 (10,88) (n=20)	0,37 (10,72) (n=29)	0,51 (11,05) (n=266)	
	nb infarctus ≤ 5	18,18% (4/22)	13,33% (4/30)	24,10% (66/274)	
	nb infarctus 5-10	0	0,1% (3/30)	4,01% (11/274)	
	nb infarctus ≥ 10	9,09% (2/22)	3,33% (1/30)	2,01% (11/274)	
	calcifications	18,18% (4/22)	20,0% (6/30)	17,03% (47/276)	
	thrombose intervillieuse	0	0	6,16% (17/276)	
	Lésions inflammatoires	Viliite aigüe	0	0	0
		Viliite chronique	0	0	1,10% (3/276)
		interviliite	9,54% (1/22)	0	0,36% (1/276)

Une analyse de corrélation a été réalisée entre les items placentaires cohérents aux vues de nos résultats bruts et de la littérature pour les critères de jugement « décédés pendant l'hospitalisation » et « examen neurologique non optimal à 2 ans d'AC ». Une différence significative a été retrouvée entre les nouveau-nés décédés avec placento-culture positive versus ceux n'en présentant pas (28,6% vs 6,6% p=0,016). Aucune différence significative n'a été mise en évidence en ce qui concerne la présence ou non de thrombose sous-choriale, d'un placenta hypertrophique ou > 90<sup>ème</sup> percentile chez des nouveau-nés décédés pendant l'hospitalisation et ceux ayant un développement neurologique non optimal à 2 ans d'AC. (Tableau V)

**Tableau V :** Association des items placentaires pour les critères de jugement principal et secondaire

(Légende : présentant item et étant DCD versus ne présentant pas l'item et étant DCD // présentant l'item et ayant une anomalie de développement à 2 ans d'AC versus ne présentant pas l'item et ayant une anomalie de développement à 2 ans d'AC)

	DCD (n=22)	p	Anomalie de développement à 2 ans (n=30)	p
Placento-culture positive	28,6% vs 6,6%	<b>0,016</b>	0% vs 16,3%	0,352
Chorioamniotite histologique	10,5% vs 7,3%	0,289	20% vs 14,8%	0,299
Taille placentaire		0,605		0,130
<10ème percentile	6,8%		12,5%	
10-90ème percentile	7,1%		15,6%	
>90ème percentile	12,8%		17,2%	
Trophicité		0,152		0,470
>90ème vs 90ème	12,8% vs 7%		17,2% vs 15%	
Thrombose sous-choriale	15,4% vs 7,2%	0,139	23,5% vs 15%	0,270

Une analyse en sous-groupe d'âge gestationnel a été réalisée pour le critère de jugement principal (décès en cours d'hospitalisation) (Tableau VI). Seule la placento-culture positive chez les moins de 29SA au sein des nouveau-nés décédés apparaît en limite de significativité (50% p=0,053).

**Tableau VI :** Analyse en sous-groupe d'âge gestationnel pour le critère de jugement principal (décès en cours d'hospitalisation) (moyennes en pourcentage, p<0,05 significatif).

	DCD (n=22)	p
<b>Placento-culture</b>		
24SA-28SA	50%	<b>0,053</b>
29SA-31SA	0%	0,792
32SA-34SA	0%	0,980
<b>Chorioamniotite</b>		
24SA-28SA	25%	0,435
29SA-31SA	0%	0,295
32SA-34SA	0%	0,885
<b>Taille de placenta</b>		
<b>24SA-28SA</b>		0,301
<10ème percentile	25%	
10-90ème percentile	18,2%	
>90ème percentile	40%	
<b>29-31SA</b>		0,985
<10ème percentile	5,9%	
10-90ème percentile	4,6%	
>90ème percentile	6,3%	
<b>32-34SA</b>		0,136
<10ème percentile	0%	
10-90ème percentile	0%	
>90ème percentile	4,8%	
<b>Thrombose sous-choriale</b>		
24SA-28SA	33,3%	0,308
29SA-31SA	12,5%	0,350
32SA-34SA	0%	0,913

## DISCUSSION

Cette étude a montré que la présence d'une placento-culture positive augmente de façon significative le risque de décès pendant l'hospitalisation chez les prématurés de moins de 34 SA et plus particulièrement chez ceux nés avant 29 SA. Cette association n'est toutefois pas retrouvée pour le critère examen neurologique non optimal à 2 ans d'AC.

Un des points forts de cette étude est que les données cliniques obstétricales et néonatales ainsi que les données de suivi ont été recueillies prospectivement bénéficiant de l'organisation régionale en réseau (RGE) avec un taux de suivi à 2 ans de 83%. De plus, les lames placentaires présentant des lésions de chorioamniotite ont toutes été relues par un même opérateur afin d'homogénéiser les résultats, selon une grille standardisée (Epipage 2). Cependant, les lésions de chorioamniotite histologique même les plus sévères n'ont pas été retrouvées comme significativement associées au risque de décès au cours de l'hospitalisation ou de développement neurologique non optimal à 2 ans d'AC. De la même façon, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre le germe isolé à la placentoculture et les critères de jugement. Leviton avait pourtant montré que les germes à basse virulence (*Corynebacterium*, *Staphylococcus*) isolés sur la placento-culture étaient en lien avec des lésions de la substance blanche et des anomalies neurologiques motrices type diparésie à l'âge de 2 ans (OR 2,5 (1,2-5,2)) (68). La présence d'un placenta > 90<sup>ème</sup> percentile ou

hypertrophique et d'une thrombose sous-choriale ne sont pas corrélés dans cette étude à une augmentation du risque de décès ou d'examen neurologique non optimal à 2 ans mais sont présents de façon plus importantes dans la population des nouveau-nés décédés en cours d'hospitalisation que dans la population totale. Toutefois, ces items n'apparaissent pas significatifs, probablement par manque de puissance et restent intéressants. Helderman et McDonald ont cependant montré une corrélation entre la présence de lésions thrombosantes et la présence d'IMOC (OR 3,1 (1,2-7,7),  $p=0,04$ ) lors d'études ultérieures (69)(54). Les autres lésions placentaires n'ont pas été analysées en terme de corrélation du fait de leur faible prévalence au sein de la population. Une analyse complémentaire en composante principale, permettrait peut être d'identifier, sans a priori, des lésions ou groupes de lésions associés à un risque plus important de décès ou d'anomalie de développement à 2 ans.

En effet, Torrance et Marcorelles ont récemment souligné le fait qu'une association de lésions placentaires plutôt qu'une lésion isolée serait plus facilement associée au risque d'IMOC (70)(67). Différents auteurs se sont intéressés sur l'origine de la survenue de tels déficits neurologiques chez des prématurés (tableau VII). Ils ont permis de corréler l'apparition de lésions cérébrales notamment de la substance blanche soit à l'inflammation fœtale soit à la présence de lésions vasculaires maternelles ou fœtales placentaires. Dans cette étude, les placentas ont été analysés de façon rétrospective et le suivi prospectif. De ce fait, l'analyse est hétérogène puisque plusieurs opérateurs les ont examinés. C'est également une étude monocentrique avec certes une population importante et un bon taux de suivi à 2 ans, mais l'absence de résultats significatifs en dehors de la placentoculture est sans doute en rapport avec un effectif insuffisant et un manque de puissance. Les grossesses multiples ont du être retirées de l'étude devant un problème d'identification des galettes placentaires. Par ailleurs, peu d'études s'intéressant aux lésions anatomopathologiques ont été réalisées et elles sont rétrospectives. Les méta-analyses à ce sujet sont exceptionnelles. Ces lésions sont toujours à corréler au contexte clinique. De ce fait, se pose l'intérêt de l'analyse placentaire standardisée à partir d'une grille validée par les sociétés savantes. Il existe en effet un désintérêt de certains anatomopathologistes en ce qui concerne cette analyse pour laquelle aucun consensus national n'existe. Toutefois, l'étude EPIPAGE 2 s'est intéressée à ce sujet et a intégré l'analyse anatomopathologique standardisée des placentas en ce qui concerne la chorioamniotite histologique (annexe 3). Elle a de plus bénéficié d'un recueil standardisé et prospectif. Les analyses sont actuellement toujours en cours avec notamment l'évaluation de ces enfants à 2 ans.

Tableau VII: Corrélation anomalies placentaires et développement neurologique à 2 ans

Nom auteur	Type d'étude	Terme	Nombre de patients	Pathologies analysées	OR / p	Résultat principal
Mc Donald 2004	Cas- contrôles Rétrospective	Terme	93 (IMOC) 387 contrôles	Lésions placentaires et IMOC à 3 ans	lésions de vasculopathie thrombosante fœtale proximales ou distales : p=0,04  funiculite : p=0,04  maturation villositaire accélérée : p = 0,045	Association lésions placentaires (thrombosantes +++ ) et IMOC
Redline 2005	Cas-contrôles Rétrospective	> 36 SA	125 (64 avec handicap) avec encéphalopathie néonatale et 250 contrôles	Lésions vasculaires	Présence lésions vasculaires fœtales sévères : 52% p<0,0001  l'infection intra-utérine ascendante, la viliite chronique, nécrose vasculaire méconiale et les vasculopathies thrombotique fœtales : p<0,0001  viliite d'origine inconnue intéressant les trons villositaires et comportant une vascularite : p<0,001	Lésions vasculaires (foyers de villosités avasculaires) en lien handicap Viliite d'origine inconnue intéressant les troncs villositaires et comportant une vascularite corrélée à l'encéphalopathie néonatale ou l'atteinte neurologique à long terme sans atteinte neurologique néonatale
Redline 2007	Cohorte Rétrospective	Tous	129 (poids naissance < 1 kg)	Lésions placentaires et IMOC à 8 ans	Artériopathie déciduale, les amas syncytiaux nucléaires en excès : p<0,05	Lésions placentaires liées à l'atteinte neurologique chez des enfants prématurés de très petits poids de naissance (inférieur à 1 kg, RCIU ou non)
Leviton 2010	Cohorte (ELGAN) Rétrospective	< 28 SA	1022 (405 avec chorioamniotite)	Chorioamniotite	OR 2,5 (1,2-5,2)	Germes basse virulence (Corynebacterium, staphylococcus) isolés sur la placento culture en lien avec lésion substance blanche et diparésie

<b>Torrance 2010</b>	Cohorte Rétrospective	<34SA	180	Prédicteurs trouble développement à 2 ans chez RCIU	- viliite proximale et IMOC (OR 3,19 (1,26-8,09)) - HIV et pré-éclampsie (OR 2,91 (1,22-6,93) mais non significatif pour une lésion placentaire précise	- aucune lésion placentaire n'est statistiquement corrélée avec la leucomalacie péri-ventriculaire  - inflammation corrélée à IMOC (viliite)
<b>Helderman 2011</b>	Cohorte Rétrospective	< 28 SA	921 (11% mental development index < 55)	Lésions vasculaires	OR 3,1 (1,2-7,7)	Lésions vasculaires type thrombose fœtale en lien handicap
<b>Blair 2011</b>	Cas-contrôle Rétrospective	> 35 SA	445 avec handicap et 491 contrôles	Lésions vasculaires	Handicap : P< 0 .05, RR 2.5 (1.2–5.3)  Quadriplégie : p=0.0026; RR 4.4 (1.8 – 10.6)	Lésions vasculaires type infarctus fœtal en lien handicap et quadriplégie
<b>Galinsky 2012 / Kaukola 2006</b>	Revue / Cohorte prospective	< 37 SA / < 32SA	78 (Poids de naissance très bas)	Chorioamniotite	Association lésions placentaires vasculaires et lésions histologiques de chorioamniotite : p = 0.031, OR: 14.9, 95% IC: 1.2–192  Lésions substance blanche associées à des lésions placentaires : OR: 20.7, 95% IC: 2.6–163 Anomalies placentaires et/ou lésions substance blanche : prédiction troubles neurologiques : spécificité 88%, sensibilité 70%, VPP 58%, VPN 93% (p < 0.001).	Chorioamniotite corrélée trouble développement neurologique à 2 ans
<b>Horvath 2012</b>	Cohorte Rétrospective	Tous termes	128 (43 avec chorioamniotite)	Chorioamniotite	OR 4.10 (1.12–14.99) p=0,024	Chorioamniotite corrélée handicap neurologique



<b>Salas 2013</b>	Cohorte Rétrospective	23-28SA	347	Réponse inflammatoire foetale	Réponse inflammatoire foetale associée à des taux plus élevés de troubles neurologiques ou décès : p=0,005  Stade funiculite nécrosante aigüe et intense vascularite du chorion liée troubles neurologiques sévères : Risque ratio ajusté [aRR]1.87; 95% IC, 1.04-3.35; P = 0.04 / aRR, 2.21; 95% IC, 1.10-4.46; P = 0.03	Le déficit neurologique est proportionnel à l'importance de la réponse inflammatoire foetale.
<b>Marcotelles 2013</b>	Revue	Tous termes	-	Examen placentaire dans RCIU et prévention risque pour le devenir mère et enfant	-	-corrélations lésions placentaires aux données cliniques - non spécifiques RCIU mais évocatrices (viliite, thrombose, infarctus, NIDF,..)
<b>Shevell 2014</b>	Cohorte Rétrospective	< 37 SA	455 (12% avec chorioamniotite)	Chorioamniotite	37% vs 19,2% (p=0,003)	Diplégie associée à chorioamniotite
<b>Parra Saavedra 2014</b>	Cohorte Rétrospective	> 34 SA	83 avec 46 présentant lésions maternelles sous-perfusion	Lésions maternelles sous-perfusion	Cognitif : OR 9.3 (1.1-79.5) Langage : OR 17.5 (3.1-99.9)	Lésions maternelles sous-perfusion en lien avec handicap cognitif, langage

Le principal point faible de cette étude réside dans le fait que les placentas les plus pathologiques sont probablement ceux d'enfants décédés in-utero et n'ont donc pas pu être analysés. Or certaines études soulignent leur importance. Les causes les plus fréquentes de morts fœtales in utero (MFIU) sont placentaires d'après Korteweg : 64,3% des cas sur les 485 MFIU rapportées (71). Une étude prospective américaine portant sur 512 cas de MFIU et de mort per-partum a trouvé 23,6% (95% IC, 20,1%-27,6%) de causes placentaires (non détaillées), 10,4% (95% IC, 7,9%-13,4%) de causes funiculaires, 12,9% (95% IC, 10,2%-16,2%) d'infection placentaire (72). Flenady a souligné l'association forte entre pathologies placentaires : petit poids de naissance (aOR 4,25 [95% IC 1,85–9,75]), insuffisance vasculaire maternelle, hématome décidual basal et MFIU dans sa méta-analyse (73).

Pour conclure, cette étude montre que la placentoculture positive, quel que soit le germe, est associée au risque de décès au cours de l'hospitalisation chez les prématurés de moins de 34SA. Cette association est plus marquée chez les prématurés de moins de 28 SA. Des études prospectives, multicentriques complémentaires sont toutefois nécessaires afin d'identifier des lésions ou groupes de lésions associées au risque de décès ou d'anomalie de développement à 2 ans et de proposer une grille d'analyse standardisée pour l'examen anatomopathologique du placenta.

### III/ CONCLUSION

Les études de corrélation clinique sont peu nombreuses à ce jour voire exceptionnelles en ce qui concerne les méta-analyses. Cette étude appuie le fait qu'une placentoculture positive augmente le risque de décès et ce d'autant plus que la prématurité est grande. Aucune lésion placentaire spécifique n'a été retrouvée associée au décès au cours d'hospitalisation ou à la présence d'examen neurologique non optimal à 2 ans d'AC. Des études prospectives, multicentriques permettraient de répondre à cette question. L'étude EPIPAGE 2 a intégré l'analyse anatomopathologique standardisée des placentas avec chorioamniotite histologique et permettra de répondre plus précisément à cette question (annexe 3). Toutefois, une association de lésions placentaires serait sans doute plus pertinente, et pourrait permettre, en association avec d'autres facteurs de risque reconnus d'IMOC de mieux identifier les enfants à risque voire d'aider aux décisions éthiques chez les prématurissimes fortement réanimés. Des critères cliniques tels que : le contexte néonatal, les comorbidités néonatales, l'analyse placentaire, l'EEG et l'ETF pourraient ainsi être utilisés afin de prédire l'apparition de troubles neurologiques à 2 ans d'AC. La corrélation des lésions placentaires histologiques à la clinique pourrait aider à améliorer la prise en charge des enfants à risque et les orienter de façon plus rapide vers des structures adaptées type CAMSP. La placentoculture positive chez un extrême prématuré présentant d'autres facteurs de risque péjoratifs reste malgré tout à considérer lors des discussions éthiques soulevées par la prise en charge de ces patients.

#### IV/ BIBLIOGRAPHIE

1. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Aug;47(8):571–6.
2. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). *Dev Med Child Neurol*. 2000 Dec;42(12):816–24.
3. Zoltán Molnár MR. Brain maturation after preterm birth. *Sci Transl Med*. 2013;5(168):168ps2.
4. Raybaud C, Ahmad T, Rastegar N, Shroff M, Nassar MA. The premature brain: developmental and lesional anatomy. *Neuroradiology*. 2013 Sep 1;55(2):23–40.
5. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant. Neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention. *Clin Perinatol*. 1997 Sep;24(3):567–87.
6. Pryds O. Control of cerebral circulation in the high-risk neonate. *Ann Neurol*. 1991 Sep;30(3):321–9.
7. Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr*. 1983 Aug;103(2):273–7.
8. Kuban K, Sanocka U, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Dammann O, et al. White matter disorders of prematurity: association with intraventricular hemorrhage and ventriculomegaly. The Developmental Epidemiology Network. *J Pediatr*. 1999 May;134(5):539–46.
9. Fawer CL, Diebold P, Calame A. Periventricular leucomalacia and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1987 Jan;62(1):30–6.
10. Fujimoto S, Yamaguchi N, Togari H, Wada Y, Yokochi K. Cerebral palsy of cystic periventricular leukomalacia in low-birth-weight infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1994 Apr;83(4):397–401.
11. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ. White Matter Injury in the Premature Infant: A Comparison between Serial Cranial Sonographic and MR Findings at Term. *Am J Neuroradiol*. 2003 May 1;24(5):805–9.
12. Deng W, Pleasure J, Pleasure D. PRogress in periventricular leukomalacia. *Arch Neurol*. 2008 Oct 1;65(10):1291–5.
13. Imamura T, Ariga H, Kaneko M, Watanabe M, Shibukawa Y, Fukuda Y, et al. Neurodevelopmental Outcomes of Children with Periventricular Leukomalacia. *Pediatr Neonatol*. 2013 Dec;54(6):367–72.
14. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K. Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes in Extreme Preterm Infants. *Pediatrics*. 2013 Dec 30;pediatrics.2013–0372.

15. Roze E, Braeckel KNJAV, Veere CN van der, Maathuis CGB, Martijn A, Bos AF. Functional Outcome at School Age of Preterm Infants With Periventricular Hemorrhagic Infarction. *Pediatrics*. 2009 Jun 1;123(6):1493–500.
16. Sherlock RL, Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early Hum Dev*. 2005 Nov 1;81(11):909–16.
17. Skranes J, Evensen KI, Løhaugen GC, Martinussen M, Kulseng S, Myhr G, et al. Abnormal cerebral MRI findings and neuroimpairments in very low birth weight (VLBW) adolescents. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008 Jul;12(4):273–83.
18. Odding E, Roebroek ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil*. 2006 Feb 28;28(4):183–91.
19. Romeo DMM, Guzzetta A, Scoto M, Cioni M, Patusi P, Mazzone D, et al. Early neurologic assessment in preterm-infants: integration of traditional neurologic examination and observation of general movements. *Eur J Paediatr Neurol EJP N Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2008 May;12(3):183–9.
20. Surman G, Hemming K, Platt MJ, Parkes J, Green A, Hutton J, et al. Children with cerebral palsy: severity and trends over time. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009 Nov;23(6):513–21.
21. Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet*. 2007 Jan 6;369(9555):43–50.
22. Aylward GP, Pfeiffer SI, Wright A, Verhulst SJ. Outcome studies of low birth weight infants published in the last decade: a metaanalysis. *J Pediatr*. 1989 Oct;115(4):515–20.
23. Glascoe FP, Dworkin PH. The role of parents in the detection of developmental and behavioral problems. *Pediatrics*. 1995 Jun;95(6):829–36.
24. Johnson S, Marlow N, Wolke D, Davidson L, Marston L, O’Hare A, et al. Validation of a parent report measure of cognitive development in very preterm infants. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Jun 1;46(6):389–97.
25. Leroux BG, Tich SNT, Branger B, Gascoïn G, Rouger V, Berlie I, et al. Neurological assessment of preterm infants for predicting neuromotor status at 2 years: results from the LIFT cohort. *BMJ Open*. 2013 Jan 1;3(2):e002431.
26. Aylward GP. Cognitive and neuropsychological outcomes: more than IQ scores. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8(4):234–40.
27. Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, de La Rochebrochard E, Savagner C, Berlie I, et al. Parent-Completed Developmental Screening in Premature Children: A Valid Tool for Follow-Up Programs. *PLoS ONE*. 2011 May 26;6(5):e20004.
28. Potharst ES, van Wassenaer AG, Houtzager BA, van Hus JWP, Last BF, Kok JH. High incidence of multi-domain disabilities in very preterm children at five years of age. *J Pediatr*. 2011 Jul;159(1):79–85.

29. Brévaut-Malaty V, Busuttil M, Einaudi M-A, Monnier A-S, Loundou E, D'Ercole C, et al. Evaluation of a tool to screen at preschool age for minor cognitive disorders liable to affect schooling among children born premature. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2009 Nov;25(11):1437–45.
30. Aarnoudse-Moens CSH, Smidts DP, Oosterlaan J, Duivenvoorden HJ, Weisglas-Kuperus N. Executive function in very preterm children at early school age. *J Abnorm Child Psychol*. 2009 Oct;37(7):981–93.
31. Guimard P, Florin A. Comportements scolaires en moyenne section de maternelle et prédiction de la réussite scolaire à l'école élémentaire. *Psychol Psychom*. 2001;22(1):75–100.
32. Favrais G, Tourneux P, Lopez E, Durrmeyer X, Gascoin G, Ramful D, et al. Impact of common treatments given in the perinatal period on the developing brain. *Neonatology*. 2014;106(3):163–72.
33. Gressens P, Rogido M, Painsaveine B, Sola A. The impact of neonatal intensive care practices on the developing brain. *J Pediatr*. 2002 Jun;140(6):646–53.
34. Colver A, Fairhurst C, Pharoah POD. Cerebral palsy. *Lancet*. 2014 Apr 5;383(9924):1240–9.
35. Durrmeyer X, Vutskits L, Anand KJS, Rimensberger PC. Use of Analgesic and Sedative Drugs in the NICU: Integrating Clinical Trials and Laboratory Data. *Pediatr Res*. 2010 Feb;67(2):117–27.
36. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007 Nov 8;357(19):1893–902.
37. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, Asztalos EV, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA*. 2012 Jan 18;307(3):275–82.
38. Baud O, Sola A. Corticosteroids in perinatal medicine: How to improve outcomes without affecting the developing brain? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007 Aug;12(4):273–9.
39. Marret S, Chollat C, Levèque C, Marpeau L. Prévention de la paralysie cérébrale du grand prématuré par le sulfate de magnésium. *Arch Pédiatrie*. 2011 Mar;18(3):324–30.
40. Marret S, Marpeau L. [Grand prematurity, risk of neuropsychic handicaps and neuroprotection]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2000 Jun;29(4):373–84.
41. Gressens P, Le Verche V, Fraser M, Rousset CI, Schwendimann L, Bennet L, et al. Pitfalls in the Quest of Neuroprotectants for the Perinatal Brain. *Dev Neurosci*. 2011;33(3-4):189–98.
42. Nelson KB. Can we prevent cerebral palsy? *N Engl J Med*. 2003 Oct 30;349(18):1765–9.

43. Bunday S, Griffiths MI. Recurrence risks in families of children with symmetrical spasticity. *Dev Med Child Neurol.* 1977 Apr;19(2):179–91.
44. Hemminki K, Sundquist K, Li X. Familial risks for main neurological diseases in siblings based on hospitalizations in Sweden. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud.* 2006 Aug;9(4):580–6.
45. Moreno-De-Luca A, Ledbetter DH, Martin CL. Genetic [corrected] insights into the causes and classification of [corrected] cerebral palsies. *Lancet Neurol.* 2012 Mar;11(3):283–92.
46. Fleiss B, Parkington HC, Coleman HA, Dickinson H, Yawno T, Castillo-Melendez M, et al. Effect of maternal administration of allopregnanolone before birth asphyxia on neonatal hippocampal function in the spiny mouse. *Brain Res.* 2012 Jan 18;1433:9–19.
47. Westcott KT, Hirst JJ, Ciurej I, Walker DW, Wlodek ME. Brain allopregnanolone in the fetal and postnatal rat in response to uteroplacental insufficiency. *Neuroendocrinology.* 2008;88(4):287–92.
48. Passemard S, Sokolowska P, Schwendimann L, Gressens P. VIP-induced neuroprotection of the developing brain. *Curr Pharm Des.* 2011;17(10):1036–9.
49. Passemard S, El Ghouzzi V, Nasser H, Verney C, Vodjdani G, Lacaud A, et al. VIP blockade leads to microcephaly in mice via disruption of Mcph1-Chk1 signaling. *J Clin Invest.* 2011 Aug;121(8):3071–87.
50. Bonnin A, Goeden N, Chen K, Wilson ML, King J, Shih JC, et al. A transient placental source of serotonin for the fetal forebrain. *Nature.* 2011 Apr 21;472(7343):347–50.
51. Redline RW. Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006 Oct;11(5):296–301.
52. Redline RW. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta.* 2008 Mar;29 Suppl A:S86–91.
53. Redline RW, Heller D, Keating S, Kingdom J. Placental diagnostic criteria and clinical correlation--a workshop report. *Placenta.* 2005 Apr;26 Suppl A:S114–7.
54. McDonald DGM, Kelehan P, McMennamin JB, Gorman WA, Madden D, Tobbia IN, et al. Placental fetal thrombotic vasculopathy is associated with neonatal encephalopathy. *Hum Pathol.* 2004 Jul;35(7):875–80.
55. Gordon A, Lahra M, Raynes-Greenow C, Jeffery H. Histological chorioamnionitis is increased at extremes of gestation in stillbirth: a population-based study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011;2011:456728.
56. Wintermark P, Boyd T, Gregas MC, Labrecque M, Hansen A. Placental pathology in asphyxiated newborns meeting the criteria for therapeutic hypothermia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Dec;203(6):579.e1–9.
57. Chang T, du Plessis A. Neurodiagnostic techniques in neonatal critical care. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012 Apr;12(2):145–52.

58. Elbers J, Viero S, MacGregor D, DeVeber G, Moore AM. Placental pathology in neonatal stroke. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):e722–9.
59. Turowski G, Berge LN, Helgadottir LB, Jacobsen E-M, Roald B. A new, clinically oriented, unifying and simple placental classification system. *Placenta*. 2012 Dec;33(12):1026–35.
60. Redline RW. Inflammatory response in acute chorioamnionitis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012 Feb;17(1):20–5.
61. Suppiej A, Franzoi M, Vedovato S, Marucco A, Chiarelli S, Zanardo V. Neurodevelopmental outcome in preterm histological chorioamnionitis. *Early Hum Dev*. 2009 Mar;85(3):187–9.
62. Nelson KB, Blair E. The placenta and neurologic and psychiatric outcomes in the child: Study design matters. *Placenta*. 2011 Sep;32(9):623–5.
63. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*. 2011 Jan;93(1):23–58.
64. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, Soul JS, Robertson RL, Moore M, et al. Positive Screening for Autism in Ex-preterm Infants: Prevalence and Risk Factors. *Pediatrics*. 2008 Apr 1;121(4):758–65.
65. Adams-Chapman I, Vaucher YE, Bejar RF, Benirschke K, Baergen RN, Moore TR. Maternal floor infarction of the placenta: association with central nervous system injury and adverse neurodevelopmental outcome. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2002 May;22(3):236–41.
66. Wilkins-Haug L, Roberts DJ, Morton CC. Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation: a case-control analysis of placentas at delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Jan;172(1 Pt 1):44–50.
67. Marcorelles P. L'examen du placenta dans le retard de croissance intra-utérin. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2013 Dec;42(8):996–1007.
68. Leviton A, Allred EN, Kuban KCK, Hecht JL, Onderdonk AB, O'Shea TM, et al. Microbiologic and Histologic Characteristics of the Extremely Preterm Infant's Placenta Predict White Matter Damage and Later Cerebral Palsy. The ELGAN Study. *Pediatr Res*. 2010 Jan;67(1):95–101.
69. Helderman JB, O'Shea TM, Kuban KCK, Allred EN, Hecht JL, Dammann O, et al. Antenatal Antecedents of Cognitive Impairment at 24 Months In Extremely Low Gestational Age Newborns. *Pediatrics*. 2012 Mar 1;129(3):494–502.
70. Torrance HL, Bloemen MCT, Mulder EJH, Nikkels PGJ, Derks JB, de Vries LS, et al. Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Aug;36(2):171–7.
71. Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, Holm JP, Ravisé JM, Erwich JJHM. A placental cause of intra-uterine fetal death depends on the perinatal mortality classification system



used. Placenta. 2008 Jan;29(1):71–80.

72. Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Causes of death among stillbirths. JAMA. 2011 Dec 14;306(22):2459–68.
73. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2011 Apr;377(9774):1331–40.

Rapport-Gratuit.com

## V/ LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma explicatif montrant la myélinisation des deux systèmes cortical et sous-cortical de haut en bas et axial vers proximal

Figure 2 : HIV stade 1 échographique coupe sagittale (Shooman *et al. Cerebrospinal Fluid Research* 2009)

Figure 3 : HIV stade 2 échographique, coupes coronales et sagittales ()

Figure 4 : HIV stade 3 échographique coupes coronales ()

Figure 5 : HIV stade 4 échographique coupe coronale (Shooman *et al. Cerebrospinal Fluid Research* 2009)

Figure 6 : Grades LMPV à l'IRM : (A) LMPV grade 1; (B) LMPV grade 2; (C) LMPV grade 3. (Immamura 2013)

Figure 7 : Modèle de classification de lésions et mauvaise adaptation placentaire (Redline 2008)

Figure 8 : Définitions de l'infection de liquide amniotique, hypoperfusion maternelle et maladies thrombo-occlusives vasculaires fœtales

Figure 9 : Indications pour examen anatomopathologique du placenta (*College of american pathologists, 1997*)

Figure 10 : Renseignements à transmettre à l'anatomo-pathologiste

Figure 1 (article) : Diagramme de flux

## **VI/ LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : Epidémiologie

Tableau II : Dépistage

Tableau III: Facteurs de risques prédictifs d'IMOC

Tableau IV: Corrélation anomalies placentaires et développement neurologique à 2 ans

Tableau I (article): Descriptif population totale et décédée

Tableau II (article): Comparaison nouveau-nés vivants évalués et non évalués à 2 ans d'AC

Tableau III (article) : Descriptifs des lésions placentaires dans la population totale, sous groupe décédés et sous groupe avec anomalie de développement à 2 ans d'AC

Tableau IV (article) : Test de corrélation des items placentaires pour les critères de jugement principal et secondaire

Tableau V (article) : Analyse en sous-groupe d'âge gestationnel pour le critère de jugement principal (décès en cours d'hospitalisation)

Tableau VI (article) : Corrélation anomalies placentaires et développement neurologique à 2 ans

## VII/ TABLE DES MATIERES

<b>I/ INTRODUCTION</b>	<b>p.11</b>
<b>1. Infirmité motrice d'origine cérébrale</b>	<b>p.11</b>
<b>1.1. Définition</b>	<b>p.11</b>
<b>1.2. Physiopathologie</b>	<b>p.12</b>
<b>1.3. Epidémiologie</b>	<b>p.15</b>
<b>1.4. Dépistage</b>	<b>p.19</b>
<b>1.5. Neuroprotection</b>	<b>p.25</b>
<b>1.6. Facteurs de risques prédictifs d'IMOC</b>	<b>p.25</b>
<b>2. Intérêt de l'examen du placenta dans l'évaluation du risque d'IMOC</b>	<b>p.32</b>
<b>2.1. Rôle du placenta</b>	<b>p.32</b>
<b>2.2. Classification des lésions placentaires</b>	<b>p.33</b>
<b>2.3. Corrélation anomalies placentaires et développement neurologique à 2 ans</b>	<b>p.37</b>
<b>II/ ARTICLE</b>	<b>p.43</b>
<b>1. Introduction</b>	<b>p.43</b>
<b>2. Matériel et méthodes</b>	<b>p.44</b>
<i>Population</i>	<b>p.44</b>
<i>Ethique</i>	<b>p.45</b>
<i>Critère de jugement principal</i>	<b>p.45</b>
<i>Critère de jugement secondaire</i>	<b>p.45</b>
<i>Evaluation placentaire</i>	<b>p.45</b>
<i>Données obstétricales, néonatales et suivi</i>	<b>p.46</b>
<i>Analyse statistique</i>	<b>p.46</b>
<b>3. Résultats</b>	<b>p.46</b>
<i>Descriptif de la population</i>	<b>p.46</b>
<i>Analyse anatomopathologique des placentas</i>	<b>p.48</b>
<b>4. Discussion</b>	<b>p.51</b>
<b>III/ CONCLUSION</b>	<b>p.58</b>
<b>IV/ BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>p.59</b>
<b>V/ LISTE DES FIGURES</b>	<b>p.65</b>
<b>VI/ LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>p.66</b>
<b>VII/ TABLE DES MATIERES</b>	<b>p.67</b>

**VIII/ LISTE DES ANNEXES**

1. Grille d'évaluation d'Amiel Tison 0-6 ans
2. Compte rendu type d'analyse placentaire du CHU d'Angers
3. Critères d'analyse placentaire EPIPAGE 2 de chorioamniotite
4. Poids du placenta exprimé en percentiles et déviations standard en fonction de l'âge gestationnel (*Placental Pathology*)
5. Avis du comité d'éthique

Annexe 1 : Grille d'évaluation d'Amiel Tison 0-6 ans

**ÉVALUATION NEUROLOGIQUE D'AMIEL-TISON ET GOSSSELIN  
de 2 à 6 ans!**

Nom et prénom	_____	Date de naissance	J <input type="checkbox"/>	M <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>
Nom de la mère	_____	Âge gestationnel	<input type="text"/> sem		
Numéro du dossier	_____	Sexe	M <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	

EXAMEN	Date de l'examen	Âge	Âge corrigé	Commentaire sur le déroulement de l'examen
<b>3<sup>e</sup> - 6<sup>e</sup> année</b>				
VII	3 <sup>e</sup> année			

CROISSANCE		Mesure	± 2 DS	> 2 DS	< 2 DS	Discordance PC/Taille
<b>3<sup>e</sup> - 6<sup>e</sup> année</b>						
VII	Périmètre céphalique	cm	0	2	2	PC concordant 0
	Taille	cm	0	X	X	PC excessif X
	Poids	g	0	X	X	PC déficitaire X

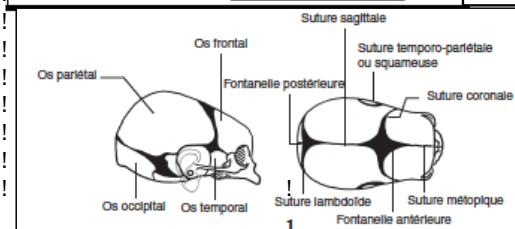
Croissance céphalique de 0 à 2 ans (Examens I à VI)	
régulière	0
déficitaire suivie de rattrapage	X
déficitaire non suivie de rattrapage	X
excessive	X

CONTEXTE DE VIE	Mère	Père
Date de naissance		
Périmètre céphalique		
Scolarité		
Occupation		

Évaluation neurologique d'Amiel Tison à 2 ans\*

\*\* 1\*

PROBLEMES DE SANTE (COCHER)		VII	EXAMEN NEUROSENSORIEL	VII
Trouble sévère de la réfraction et/ou rétinopathie	<input type="checkbox"/>		<b>Fonction auditive</b>	
Déficience auditive de transmission	<input type="checkbox"/>		normale	0
Maladie pulmonaire chronique (DBP)	<input type="checkbox"/>		déficience modérée	1
Troubles digestifs chroniques (ECN)	<input type="checkbox"/>		déficience sévère	2
Trouble de la croissance	<input type="checkbox"/>		<b>Fonctions visuelles et signes oculaires</b>	
Malformation	<input type="checkbox"/>		<b>Fixation/poursuite visuelles</b>	
Autre. Préciser : _____	<input type="checkbox"/>		poursuite facile	0
			poursuite discontinue et difficile	1
			fixation absente	2
			<b>Nystagmus</b>	
			absent	0
			présent	2
			<b>Mouvements des globes</b>	
			coordonnés	0
			erratiques	2
			<b>Strabisme</b>	
			absent	0
			présent, permanent	2
			<b>Signe du coucher de soleil</b>	
			absent	0
			présent	2
			<b>Tests diagnostiques</b>	
			Audition (audiogramme, PEA) :	
			Vision (PEV, ERG) :	
EXAMEN CRANIEN		VII	OBSERVATION ET DONNEES DE L'INTERROGATOIRE DEPUIS L'EXAMEN PRECEDENT	VII
<b>Shunt ventriculo-péritonéal</b>			<b>Convulsions</b>	
absent	0		absentes	0
présent	X		convulsions fébriles	X
<b>Fontanelle antérieure</b>			crises focales et/ou bien contrôlées	1
ouverte			crises prolongées et répétées	2
fermée			<b>Niveau d'éveil et d'attention</b>	
<b>Sutures</b>			normal pour l'âge	0
bord à bord	0		déficit modéré	1
			déficit sévère	2
<b>Chevauchement (bourrelet)</b>			<b>Hyperexcitabilité</b>	
temporo-pariétale (squameuse)	1		absence de signes	0
métopique	1		compatible avec une vie normale	1
coronale	1		incontrôlable	2
sagittale	1			
occipitale	1			
<b>Forme du crâne</b>				
normale	0			
anormale. Préciser : _____	X			

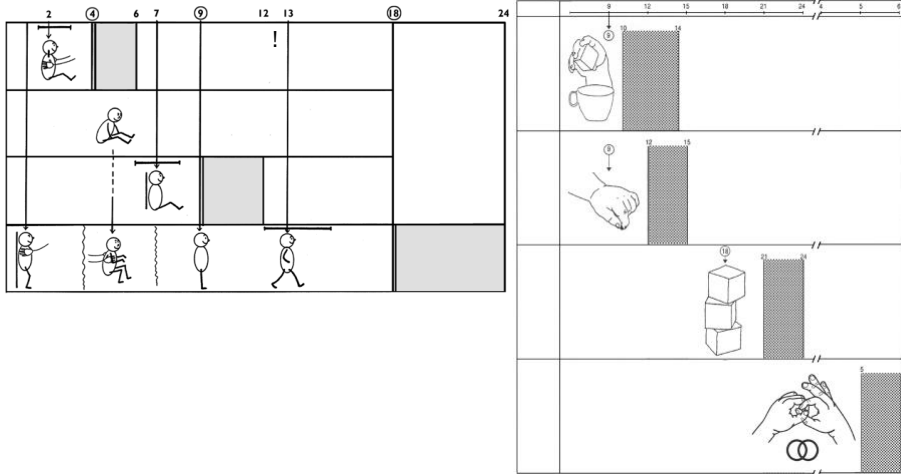


Évaluation neurologique à l'Amielson à 2 ans \*\*



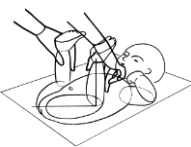
\*\*

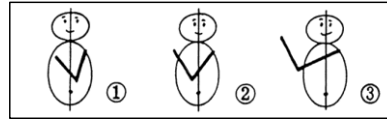
2\*

<b>CALENDRIER MOTEUR</b> Ecrire en clair l'âge d'acquisition	
<b>Contrôle de la tête</b>	_____ mois
acquis avant 4 mois	0
acquis au cours des 5 <sup>e</sup> et 6 <sup>e</sup> mois	1
acquis après 6 mois ou absent après 6 mois	2
<b>Station assise</b>	_____ mois
acquise avant 9 mois	0
acquise entre les 10 <sup>e</sup> et 12 <sup>e</sup> mois	1
acquise après 12 mois ou absente après 12 mois	2
<b>Marche indépendante</b>	_____ mois
acquise avant 18 mois	0
acquise entre les 19 <sup>e</sup> et 24 <sup>e</sup> mois	1
acquise après 2 ans ou absente après 2 ans	2
<b>Relâchement du cube dans un récipient (sur imitation)</b>	_____ mois
acquis avant 10 mois	0
acquis entre les 11 <sup>e</sup> et 14 <sup>e</sup> mois	1
acquis après 14 mois ou absent après 14 mois	2
<b>Préhension de la pastille (pince pouce-index subterminale et terminale)</b>	_____ mois
acquise avant 12 mois	0
acquise entre les 13 <sup>e</sup> et 15 <sup>e</sup> mois	1
acquise après 15 mois ou absente après 15 mois	2
<b>Tour de 3 cubes (avec imitation)</b>	_____ mois
acquise avant 21 mois	0
acquise entre les 22 <sup>e</sup> et 24 <sup>e</sup> mois	1
acquise après 2 ans ou absente après 2 ans	2
<b>Anneaux sécants (sur imitation à partir de 5 ans)</b>	_____ ans
réussite immédiate	0
réponse hésitante	1
échec	2

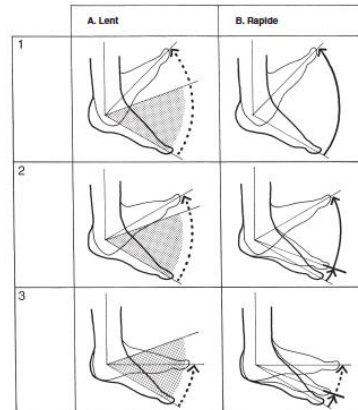




TONUS MUSCULAIRE PASSIF		VII (3 <sup>e</sup> année)		
		Norme	Angle/ position	Code
<b>Membres supérieurs</b>				
<b>Foulard</b>				
	D	2 ou 3 1 AR*		0 1 2
	G	2 ou 3 1 AR*		0 1 2
<b>Membres inférieurs</b>				
<b>Adducteurs</b>				
	D	$\geq 100^\circ$		0
	G	$\geq 100^\circ$		0
<b>Poplité</b>				
	D	120°-160° 100°-110° $\leq 90^\circ$ $\geq 160^\circ$ AR*		0 1 2 1 2
	G	120°-160° 100°-110° $\leq 90^\circ$ $\geq 160^\circ$ AR*		0 1 2 1 2
<b>Dorsiflexion du pied</b>				
<b>Lent</b>		D	$\leq 80^\circ$ 90°-100° $\geq 110^\circ$	0 1 2
		G	$\leq 80^\circ$ 90°-100° $\geq 110^\circ$	0 1 2
<b>Rapide</b>		D	identique str phasique str tonique	0 1 2
		G	identique str phasique str tonique	0 1 2



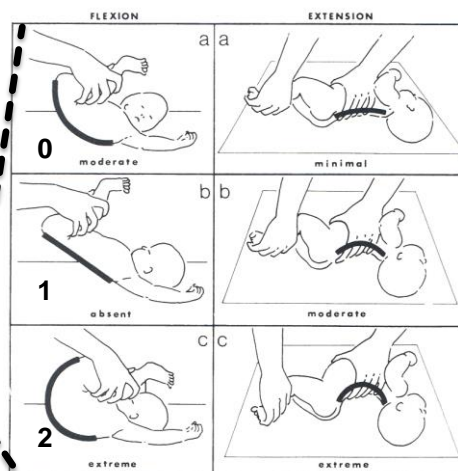
Dorsiflexion lente et rapide



Comparaison des hémicorps D et G même à l'intérieur de la zone normale (asymétrie)		
comparable	0	
droit plus tonique	1	
gauche plus tonique	1	

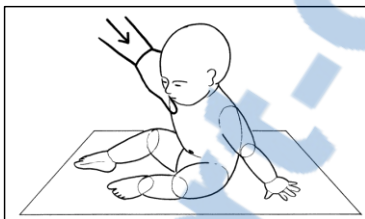
AR\* : aucune résistance

TONUS MUSCULAIRE PASSIF (SUITE)		VII (3 <sup>e</sup> année)	
<b>Axe corporel</b>			
<b>Extension dorsale</b>			
absente ou minime		0	
modérée		0	
majorée (opisthotonos)		2	
<b>Flexion ventrale</b>			
modérée		0	
absente ou minime		1	
illimitée (poupée de chiffon)		2	
<b>Comparaison des incurvations</b>			
flexion ≥ extension		0	
flexion < extension		1	
flexion et extension excessives		2	
ACTIVITE MOTRICE		VII (3 <sup>e</sup> année)	
<b>Face</b>			
<b>Expressions faciales</b>			
variées et symétriques		0	
insuffisantes		1	
<b>Bavage</b>			
absent		0	
présent		2	
<b>Paralysie faciale</b>			
absente		0	
présente Côté :		2	
<b>Mouvements anormaux bouche/langue</b>			
absents		0	
présents Indiquer en clair :		2	
<b>Membres</b>			
<b>Motricité volontaire (quantitatif et qualitatif)</b>			
harmonieuse et variée		0	
insuffisante, dysharmonieuse, stéréotypée		1	
quasi absente et/ou très dysharmonieuse		2	
<b>Mouvements des doigts</b>			
		<b>D</b>	<b>G</b>
mouvements des doigts présents		0	0
main constamment fermée		2	2
pouce inactif		2	2

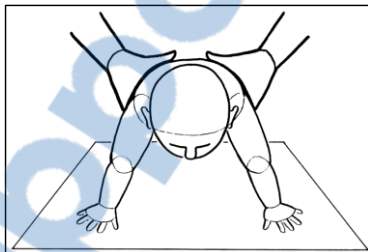


REFLEXES ET REACTIONS POSTURALES	VII (3 <sup>e</sup> année)		ANOMALIES NEUROMOTRICES QUALITATIVES ET DEFORMATIONS SECONDAIRES	VII (3 <sup>e</sup> année)
	D	G		
<b>Réflexes primaires</b>			<b>Chandelier (D+G)</b>	
Réflexe tonique asymétrique du cou			absent 0	
absent 0 0			présent et fixé X	
présent, recherché 2 2			<b>Maintien de la tête en arrière de l'axe</b>	
évident, constant 2 2			absence d'anomalie 0	
<b>Asymétrie D-G (indiquer le côté déficitaire)</b>			menton pointant vers l'avant, tête en arrière 2	
<b>Réactions de protection</b>			<b>Contrôle de la tête sensible à la fatigue</b>	
<b>Poussée latérale en station assise</b>			absence d'anomalie 0	
présente 0 0			présence de fatigue 2	
incomplète 2 2			<b>Station assise</b>	
absente 2 2			<b>Échec à la station assise</b>	
<b>Parachute antérieur</b>			absence d'anomalie 0	
présent 0 0			échec en avant (hypotonie globale) 2	
incomplet 2 2			échec en arrière (prédominance des extenseurs) 2	
absent 2 2			<b>Station assise sensible à la fatigue</b>	
<b>Réflexe ostéotendineux</b>			absence d'anomalie 0	
<b>Réflexe rotulien</b>			sensible à la fatigue 2	
normal 0 0			<b>Déformations secondaires</b>	
très vif + clonies 1 1			aucune déformation 0	
diffusion 2 2			scoliose 1	
absent 2 2			cyphose 1	
			<b>Station debout</b>	
			<b>Appui au sol</b>	
			réponse normale 0	
			réponse excessive 2	
			<b>Déformations aux membres inférieurs</b>	
			aucune 0	
			ciseaux 2	
			flexion permanente des hanches X	
			flexion permanente des genoux X	
			déformations des pieds en équin X	
			luxation de la hanche X	
			autre Spécifier X	
			<b>Démarche</b>	
			sans particularité 0	
			sautillante X	
			ataxique X	
			fauchage (balayage) X	
			avec aide X	
			<b>Mouvements involontaires</b>	
			absents 0	
			présents Préciser : 2	
			<b>Résistance à la manipulation lente</b>	
			mobilisation facile 0	
			impression de tuyau de plomb 2	
			<b>Dystonie</b>	
			absente 0	
			présente 2	

**Poussée latérale**



**Parachute antérieur**



Évaluation neurologique d'Amiel-Tison à 2 ans\*

\*\*

6\*

## FICHER SYNTHÈSE

Catégorie	Signes neurologiques et crâniens	
Paralysie cérébrale incapacitante ou <i>disabling CP</i>	Spasticité distale d'un ou des deux triceps ( <b>stretch tonique</b> ) Avec ou sans anomalies associées <b>Marche indépendante absente à 2 ans (AC)*</b>	
IMOC mineure ou <i>non disabling CP</i>	Spasticité distale d'un ou des deux triceps ( <b>stretch tonique</b> ) Avec ou sans anomalies associées <b>Marche indépendante avant 2 ans (AC)</b>	
Triade symptomatique	<b>Stretch phasique</b> uni ou bilatéral Déséquilibre du tonus passif du tronc Bourrelets squameux	
Signes isolés	De même nature que la triade mais retrouvés isolément	
Normal	Absence de signes neurologiques et crâniens	

### IMOC incapacitante (sans marche indépendante à 2 ans) selon la variété

Topographique

Symptomatique

### Autres fonctions cérébrales catégorisation basée sur les évaluations complémentaires définie selon les standards des tests utilisés

	Limites normales	Légère	Modérée	Sévère
Déficience intellectuelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Déficience visuelle d'origine centrale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Déficience auditive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trouble du comportement/attention	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trouble de la communication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Présence d'épilepsie	Contrôlée	<input type="checkbox"/>	Sévère	<input type="checkbox"/>

### Pathologies autres que neurologiques (en clair)

Croissance somatique	<input type="checkbox"/>	_____
Fonction respiratoire	<input type="checkbox"/>	_____
Fonction digestive	<input type="checkbox"/>	_____
Rétine	<input type="checkbox"/>	_____
Autres	<input type="checkbox"/>	_____

### Conditions socio-familiales

Favorables	<input type="checkbox"/>	_____
Défavorables	<input type="checkbox"/>	_____
Très défavorables	<input type="checkbox"/>	_____

Évaluation neurologique d'Amiel-Tison à 2 ans\*

\*\* 7\*

Annexe 2 : Critères d'analyse placentaire EPIPAGE 2 de chorioamniotite

**FICHE ANATOMO-PATHOLOGIE**

Particulièrement destinée à diagnostiquer les chorioamniotites  
Se référer au « Guide d'examen du placenta » EPIPAGE2



Cette demande est à joindre à la demande d'examen anatomo-pathologique « classique » de la patiente

A remplir ou coller étiquette

Nom Jeune Fille |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Et/ou nom Marital |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Prénom |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Née le |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|

N° d'examen : .....

Date d'examen : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|

Médecin : .....

Renseignements concernant la grossesse

Age gestationnel |\_|\_| (SA) |\_|\_| (J) Poids du placenta |\_|\_|\_|\_|\_| g

A l'examen du placenta, il existe (merci de cocher la case correspondant à votre réponse) :

1. Une chorioamniotite aigüe (inflammation maternelle) :  oui  non

Si oui, stade :  Stade 1 : infiltrat à PNucléaires dans la fibrine sous choriale (toit de la chambre intervilluse)

Stade 2 : stade 1 + infiltrat à PNucléaires plaque choriale (placenta et/ou chorion amnios membranes)

Stade 3 : stade 2 + nécrose des PNucléaires et/ou des cellules amniotiques (membranes, placenta)

2. Avec réaction inflammatoire fœtale :  oui  non

Si oui, stade :  Stade 1 : vaisseaux de la plaque choriale et/ou veine ombilicale

Stade 2 : stade 1 + artère ombilicale

Stade 3 : stade 2 + diffusion dans la gelée de Wharton

3. Un ou plusieurs infarctus (anciens et/ou récents) :  oui  non

si oui  < 10%,  10-30%,  ≥ 30% de la surface placentaire

4. Un hématome rétro-placentaire :  oui  non

5. Un hématome décidual marginal :  oui  non

6. Aucun de ces signes :  oui  non


Une fois complétée, cette fiche est à joindre au compte rendu anatomo-pathologique « classique » de la patiente en maternité

FIN – Toute l'équipe EPIPAGE2 vous remercie pour votre participation !

A remplir IMPERATIVEMENT par le référent et/ou enquêteur Epipage2 avant envoi de cette fiche à la coordination Epipage2 :

Identifiant « mère » Epipage 2 (4 chiffres + 1 lettre) |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Annexe 3 : Compte rendu type d'analyse placentaire du CHU d'Angers

	POLE DE BIOLOGIE	BIO-70610-FO-0020
	<b>PLACENTA (HISTOPATHOLOGIE)</b>	Version 1
		24/11/2010
		Page 1 sur 1

**NOM :** ..... **N° Enregistrement :** .....  
**Prénom :** ..... **Terme :** ..... S.A.  
**Poids placenta :** ..... g **Poids théorique :** ..... g  
**Taille Placenta :** ..... x ..... x ..... cm  
**Insertion des membranes :**  Normale  Marginale  Extra choriale  Placenta circumvallé  
**Cordon :** *amniotique*  Centrale  Para centrale  Marginale  Vélamenteux  
 Nombre de vaisseaux : ..... Anomalie : .....  
**Aspect des membranes :**  Teintées  Brides amniotiques *ophtalme*  
**Plaque choriale :**  Thrombose sous choriale  
 Nombre : ..... Taille min : ..... cm Taille max : ..... cm  
**Plaque basale :**  Hématome décidual basal  Cupule  Hématome décidual marginal  
 Taille : ..... cm  
 Calcifications basales  
**Tranches de section :**  Infarctus  
 Nombre : ..... Taille min : ..... cm Taille max : ..... cm Bloc : ...  
 Localisation : Marginale / Centrale  
 NIDF marginal  NIDF central  
 Taille : ..... cm Bloc : .....  
 Thrombose intervilleuse  
 Taille : ..... cm Bloc : .....  
 Chorioangiome  
 Taille : ..... cm Bloc : .....  
 Autres : .....  
 Taille : ..... cm Localisation : ..... Bloc : .....

**Autres / Remarques :** .....

Bloc A : Membranes et cordon.

Bloc B et C : Parenchyme non pathologique.

Bloc D à ..... (Si nécessaire) : Parenchyme pathologique (cf. supra), sinon parenchyme non pathologique.

G:\Anapath\sysqua\SYQUA\HISTOLOGIE\INSTRUCTIONS (FO)\BIO-70610-FO-0020- Placenta.doc

Annexe 4 : Poids du placenta exprimé en percentiles et déviations standard en fonction de l'âge gestationnel (*Placental Pathology*)

*Placental Pathology*

**Appendix 2A**  
**PERCENTILES, MEANS, AND STANDARD DEVIATIONS**  
**FOR PLACENTAL WEIGHTS BY GESTATIONAL AGE<sup>a</sup>**

Gestation- al Age (weeks)	N <sup>b</sup>	Mean	SD	Percentile								
				3	5	10	25	50	75	90	95	97
22	19	189	89		99	107	130	166	206	285	499	
23	16	190	41			127	168	188	208	262		
24	16	190	42			128	157	192	222	252		
25	26	197	70		105	128	153	184	216	299	400	
26	22	226	100		107	138	179	200	259	281	570	
27	22	240	77		119	130	166	242	310	332	381	
28	41	223	66	103	128	140	173	214	261	321	361	371
29	37	269	96	124	135	161	214	252	309	352	496	629
30	42	324	88	185	190	208	269	316	374	433	502	570
31	57	314	105	142	152	175	246	313	360	417	479	579
32	69	325	77	161	214	241	275	318	377	436	461	465
33	117	351	83	190	224	252	286	352	413	446	475	504
34	160	381	84	221	260	283	322	382	430	479	527	558
35	260	411	99	232	250	291	344	401	471	544	600	626
36	538	447	110	270	291	320	369	440	508	580	628	679
37	1103	467	107	303	324	349	390	452	531	607	660	692
38	2469	493	103	320	335	365	420	484	560	629	675	706
39	3932	500	103	330	350	379	426	490	564	635	683	713
40	4114	510	100	340	360	390	440	501	572	643	685	715
41	1982	524	100	358	379	403	452	515	583	655	705	738
42	321	532	99	370	388	412	460	525	592	658	700	771

<sup>a</sup>Data derived from reference 2 with assistance from biostatistician Jane McCall.  
<sup>b</sup>Number of placentas at each placental age; SD = standard deviation.

FACULTE DE MEDECINE  
ANGERS

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE  
ANGERS

**COMITE D'ETHIQUE**

\* \* \* \* \*

*Le Président*  
*Professeur Jacques Dubin*

Dr Géraldine GASCOIN-LACHAMBRE  
Unité de Réanimation et Médecine Néonatales  
Pôle Femme-Mère-Enfant  
CHU d'Angers, 4, rue Larrey  
49933 Angers Cedex

Angers, le 30 octobre 2014

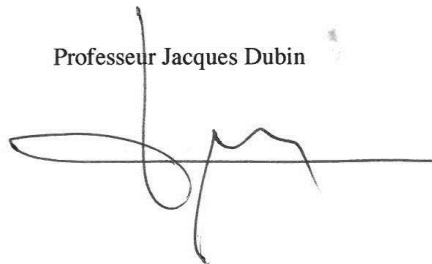
Chere Collègue,

Le Comité d'Ethique du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers a examiné dans sa séance du **23 octobre 2014** votre projet enregistré au comité sous le numéro **2014/69** et intitulé : « **Anomalie placentaire et développement neurologique à 2 ans chez les prématurés de moins de 34 semaines d'aménorrhées.** »

Des anomalies placentaires pourraient être à l'origine de troubles neurologiques chez l'enfant. Le réseau Grandir ensemble permet le suivi de tous les enfants vivants nés prématurément dans les Pays de la Loire. Le service d'anatomopathologie dispose de prélèvements placentaires systématiques  
L'objectif de cette étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, à partir de ces informations, est d'étudier les facteurs anatomopathologiques associés à des anomalies de développement à deux ans chez des enfants nés prématurément (moins de 34 semaines)  
Le comité s'interroge sur l'accord parental pour des projets de recherche de l'utilisation des données recueillies dans la cohorte Grandir ensemble.  
Avis favorable sous réserve de la réponse à cette interrogation.

Je vous prie de croire, Chere Collègue, en l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Professeur Jacques Dubin



Maison de la Recherche Clinique  
CHU Angers – 49933 Angers Cedex 9  
Email : jadubin@chu-angers.fr



**PERMIS D'IMPRIMER**

**PERMIS D'IMPRIMER**

**THÈSE DE Mademoiselle HUETZ Noémie**

**Vu, le Directeur de thèse**

**Dr G. GASCOIN**  
Pôle Femme Mère Enfant  
Unité de Réanimation et Médecine Néonatales  
CHU - 49933 ANGERS CEDEX 9  
N° RPPS 19904387158

**Vu, le Président du jury de thèse**



**Vu, le Doyen de la  
Faculté de Médecine  
d'ANGERS**

  
Professeur I. RICHARD



**Vu et permis d'imprimer**



**HUETZ Noémie**

**Corrélations entre anomalies placentaires et décès ou développement neurologique non optimal à 2 ans chez le prématuré de moins de 34 semaines d'aménorrhée. Analyse rétrospective, monocentrique.**

**RESUME**

**CONTEXTE :** L'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC) est une complication neurologique du prématuré qui se définit par un groupe hétérogène de signes cliniques caractérisés par un déficit moteur et postural. Le diagnostic et la sévérité de l'IMOC sont établis à 2 ans d'âge corrigé. La prématurité est la principale cause à l'origine des IMOC.

**OBJECTIF :** Recherche d'une corrélation entre lésions placentaires et décès ou examen neurologique non optimal chez des nouveau-nés prématurés de moins de 34 semaines d'aménorrhée (SA).

**MATERIEL ET METHODES :** Tous les enfants nés vivants, singletons, au sein du CHU d'Angers, entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2011, avec un âge gestationnel entre 24+0 et 33+6 SA, ont été inclus. Les enfants pour lesquels les données placentaires étaient incomplètes ou inexistantes ont été exclus. Le recueil des données cliniques (Réseau Grandir Ensemble) a été prospectif et des données placentaire a été rétrospectif.

**RESULTATS :** Seule la placentoculture positive a été retrouvée significativement associée à un risque de décès avec un effet plus marqué chez les extrêmes prématurés (28,6% vs 6,6% p=0,016). Aucune lésion placentaire spécifique n'a été retrouvée associée au décès au cours d'hospitalisation ou à la présence d'examen neurologique non optimal à 2 ans d'AC.

**CONCLUSION :** Une association de lésions placentaires serait sans doute plus pertinente, et pourrait permettre, en association avec d'autres facteurs de risque reconnus d'IMOC de mieux identifier les enfants à risque voire d'aider aux décisions éthiques chez les prématurissimes fortement réanimés.

**MOTS-CLES**

infirmité motrice d'origine cérébrale

prématuré < 34SA

placenta

**FORMAT**

**Mémoire**

**Article**<sup>1</sup> :  à soumettre  soumis  accepté pour publication  publié

suivi par : Dr GASCOIN Géraldine

---

<sup>1</sup> statut au moment de la soutenance

