

Physiopathologie des leucomalacies périventriculaires*

Physiopathology of periventricular leukomalacias

S. Marret

Service de Pédiatrie Néonatale et Réanimation, C.H.U. de Rouen, Hôpital Charles-Nicolle, France

RESUME

La leucomalacie périventriculaire est définie par des lésions de nécrose et/ou de gliose de la substance blanche, d'origine périnatale, au niveau de l'anneau périventriculaire cérébral. Sa prévalence a tendance à diminuer (3 à 5 %) chez les enfants nés vivants avant 33 semaines d'âge gestationnel alors que la prévalence de l'infirmité motrice d'origine cérébrale, principale séquelle associée aux leucomalacias, ne semble pas diminuer. Les concepts étiopathogéniques ont évolué. Le rôle de l'insuffisance circulatoire cérébrale aiguë est rarement prouvé. L'infection et l'inflammation sont parmi les facteurs de risque les mieux identifiés. La cascade excitotoxique, déclenchée par l'élévation anormale des taux de calcium intracellulaire, semble constituer l'expression finale de la plupart des facteurs étiologiques. Des déficits en facteurs de croissance contemporains de la naissance prématurée jouent probablement un rôle déterminant dans les lésions observées. La survenue des lésions périventriculaires est donc la résultante du jeu complexe d'interrelations entre les facteurs qui viennent d'être rapportés sur un anneau périventriculaire de substance blanche particulièrement sensible à ce stade du développement.

De nombreuses pointes positives rolandiques observées sur l'électroencéphalogramme et les hyperéchogénités périventriculaires hétérogènes précoces à l'échographie transfontanellaire permettent de suspecter des lésions débutantes. Le diagnostic de certitude repose sur la présence de cavitations à l'échographie transfontanellaire ou à l'autopsie mais certaines atteintes modérées n'évoluent pas vers la cavitation et sont mieux diagnostiquées par la résonance magnétique nucléaire. Les leucomalacias périventriculaires sont responsables de la majorité des séquelles motrices de la prématurité. Des troubles spécifiques du développement et des retards mentaux peuvent aussi survenir. Les progrès récents de l'épidémiologie, de la neurobiologie du développement et de l'imagerie offrent des outils et des espoirs pour la prévention des lésions.

Rev Med Brux 2003 ; 24 : 416-9

ABSTRACT

The term "periventricular leukomalacia" (PVL) usually covers necrotic and/or gliotic lesions from perinatal origin occurring in the periventricular ring of telencephalic white matter. However focal white matter necrosis is often associated to a diffuse white matter disease and to brainstem and grey matter lesions, making up the basis of a true encephalopathy. PVLs are diagnosed in 4 % to 10 % of infants born before 33 weeks of gestation. The proportion of PVLs from prenatal origin is estimated around one third of cases. Recent progresses in neuroepidemiology, developmental neurobiology and imaging methods permitted to revisit the pathophysiology of PVLs on a multifactorial basis. The end result of these multiple factors seems to be calcium influx due to glutamatergic overactivation triggered by cytokines, free radicals, and deficits in neurotrophic factors. Periventricular topography can be explained by properties of the brain at this specific step of brain development. Carrying motor and neuropsychological consequences, PVLs could be the most severe danger for very premature brains. Positive rolandic sharp waves recorded on EEG and precocious abnormally echogenous periventricular images on ultrasound suggest prospective periventricular cysts. Cystic periventricular cavitations certify the diagnosis of PVL. More subtle lesions of PVL do not reach the cystic grade and their diagnosis is confirmed by MRI. Treatment of infections is already available and potentially a tool for prevention. When the overwhelming glutamatergic signal has been triggered, neuroprotective agents turning off the excitotoxic cascade, including calcium blockers, growth factors and others, are promising therapeutic tools.

Rev Med Brux 2003 ; 24 : 416-9

Key words : leukomalacia, preterm newborn, inflammation, excitotoxicity

* Conférence présentée à l'occasion de l'inauguration du nouveau Service de Néonatalogie Intensive de la Clinique E. Cavell (C.H.I.R.E.C.).

INTRODUCTION

Décrites initialement comme des lésions focales de nécrose et/ou de gliose de la substance blanche périventriculaire, les leucomalacies périventriculaires sont des maladies acquises de la substance blanche volontiers diffuses et associées à une atteinte des noyaux gris centraux voire de la substance grise corticale, constituant en réalité une véritable encéphalopathie. Ces complications cérébrales sont observées le plus souvent chez le grand prématuré né avant 33 semaines d'âge gestationnel. A ce stade de maturation et de développement du cerveau, la substance blanche est en effet très vulnérable. Elles sont donc plus exceptionnelles chez le nouveau-né à terme.

FREQUENCE

Elles sont observées dans 30 % des cas de séries d'autopsies d'enfants décédés *in utero* ; chez 4 à 10 % des enfants prématurés nés vivants avant 33 semaines d'âge gestationnel.

DIAGNOSTIC

Localisées dans la substance blanche cérébrale profonde, elles n'ont le plus souvent **aucune traduction clinique** en période néonatale précoce¹⁻³. Leur diagnostic peut être suspecté dès les premiers jours de vie sur l'électroencéphalogramme lorsqu'il met en évidence des grapho-éléments anormaux à type de pointes positives rolandiques⁴ ou sur l'échographie transfontanellaire montrant des hyperéchogénités plus ou moins hétérogènes dans la substance blanche.

Dans les formes typiques, le diagnostic de certitude repose sur l'apparition d'**images hyperclaires kystiques** (témoins directs de la nécrose) au sein des images hyperéchogènes lors de la surveillance échographique systématique de ces enfants. Ces kystes apparaissent en moyenne 15 à 20 jours après la naissance ; ils peuvent être découverts plus tôt si la leucomalacie est anténatale (1/3 des cas) ou plus tardivement, entre 3 semaines et 2 mois, chez le prématurissime et chez les enfants qui ont présenté au cours de leur évolution une entérocolite ulcéro-nécrosante. Plus immature est l'enfant à la naissance, plus tardive est la découverte de la leucomalacie kystique en échographie transfontanellaire⁵, comme s'il existait une fenêtre ontogénique du développement cérébral où la vulnérabilité de la substance blanche est maximum.

Ces lésions focales sont associées à une maladie plus diffuse de la substance blanche déterminant une atrophie avec dilatation à pression passive des ventricules ou **ventriculomégalie** bien visible en échographie transfontanellaire. Assez souvent, la maladie de la substance blanche n'a pas d'expression focale et se traduit par une ventriculomégalie isolée en échographie et/ou une simple gliose réactionnelle invisible en échographie mais visualisée par la résonance magnétique nucléaire (IRM) qui montre un **hypersignal en T2**

dans la substance blanche. Cette dernière situation semble de plus en plus fréquente tandis que la prévalence des leucomalacies kystiques a tendance à diminuer.

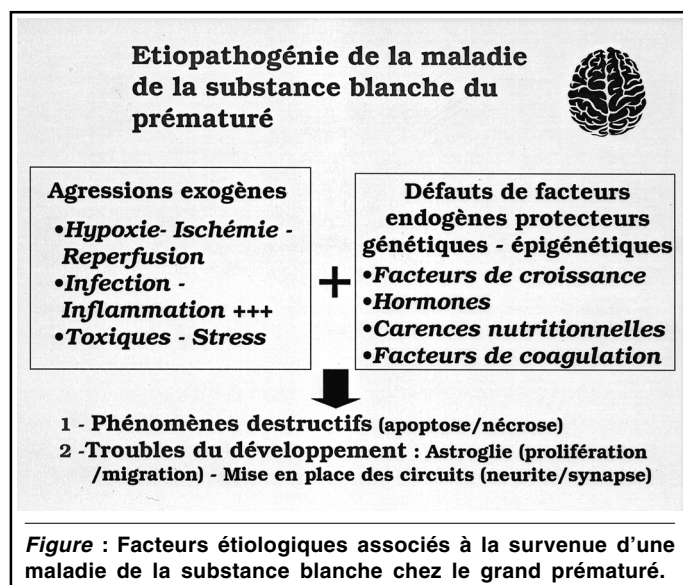
PHYSIOPATHOGENIE

Elle reste dans l'ensemble assez mal comprise.

Des **études histologiques** déjà anciennes⁶ et des **études en IRM** plus récentes^{7,8} montrent que les lésions focales de gliose et/ou de nécrose sont souvent associées à des anomalies plus diffuses de la substance blanche, à une atteinte des noyaux gris centraux et à une diminution secondaire du volume de la substance grise⁹.

La **machinerie cellulaire** impliquée dans les mécanismes des lésions est de mieux en mieux identifiée. L'activation des leucocytes circulants et leur pénétration à travers la barrière hémato-encéphalique et/ou la pénétration de substances type cytokines proinflammatoires détermineraient l'activation de la microglie résidente et des astrocytes à l'origine de phénomènes de mort cellulaire de type apoptose et/ou nécrose¹⁰. Sont ainsi observées une vulnérabilité spécifique des oligodendrocytes (et plus particulièrement des progéniteurs tardifs d'oligodendrocytes) à l'origine des troubles secondaires de la myélinisation¹¹, une diminution du nombre des cellules gliales précédant une ré-ascension de leur nombre et l'apparition d'une réaction gliale¹², et des lésions des fibres axonales¹³. La réaction gliale secondaire constituerait un écran à la migration des progéniteurs gliaux et des astrocytes à destinée corticale, dont on connaît bien maintenant le rôle trophique sur la fonction neuronale. La diminution du nombre d'astrocytes néocorticaux serait en partie à l'origine de l'élimination excessive secondaire d'un certain nombre de neurones corticaux. A distance de la substance blanche périventriculaire, une accentuation tardive des phénomènes de mort cellulaire des neurones de la sous-plaque, de l'hippocampe voire du cortex est aussi notée, participant en partie aux troubles de la formation des synapses et des circuits neuronaux¹⁴. L'atteinte cérébrale n'est donc pas seulement limitée à la substance blanche périventriculaire mais volontiers plus diffuse.

Les **mécanismes biologiques** contribuant à l'installation des lésions cellulaires sont aussi de mieux en mieux connus : libération de cytokines pro-inflammatoires, augmentation des radicaux libres et production d'oxyde nitrique (NO) aboutissant à un dysfonctionnement de la mitochondrie et de la phosphorylation oxydative, élévation des taux extracellulaires de glutamate responsable d'un accroissement anormal des taux de calcium intracellulaire, activation locale de molécules procoagulantes et libération de substances vasoactives comme le facteur activateur des plaquettes ou le facteur activateur du plasminogène tissulaire, activation des molécules facilitant la mort cellulaire dépendante des caspases, sont les mécanismes les plus souvent incriminés à l'origine d'une



neurodégénérescence cellulaire prolongée.

Les **facteurs étiologiques** responsables des lésions cellulaires et déclenchant la cascade biologique délétère sont identifiés par les études épidémiologiques et les modèles animaux (Figure).

L'hypoxie-ischémie et l'insuffisance circulatoire aiguë étaient considérées autrefois comme le principal facteur étiologique. En pratique clinique, elles sont en fait rarement prouvées bien que certaines études de séries de placentas suggèrent l'existence d'anomalies circulatoires associées aux leucomalacies périventriculaires dans la majorité des cas¹⁵. L'existence d'une zone frontière mal vascularisée entre des territoires artériels ventriculopètes et ventriculofuges est maintenant remise en question. Par contre, les infections (chorio-amnionite, infection maternelle bactérienne voire virale) et les phénomènes inflammatoires (rupture prématurée des membranes) sont des facteurs de risque bien identifiés. Mais d'autres facteurs associés aux agressions hypoxo-ischémiques et infectieuses jouent un rôle déterminant dans ces destructions cellulaires et leur cicatrisation : les déficits en facteurs endogènes protecteurs (facteurs de croissance, hormones) secondaires à la séparation prématurée de l'enfant de son milieu intra-utérin, les stress induits par la naissance et la séparation mère-enfant voire les carences nutritionnelles, etc. La survenue des leucomalacies périventriculaires est ainsi très probablement le résultat de l'action conjuguée d'**agressions exogènes** et d'un **déficit en facteurs protecteurs endogènes** sur une substance blanche très sensible à cette période du développement cérébral.

CONSEQUENCES

Les leucomalacies périventriculaires étendues sont significativement associées à la constatation ultérieure d'une **infirmité motrice d'origine cérébrale** à type de diplégie spastique (**syndrome de Little**) voire de quadriplégie. Ces séquelles sont d'autant plus fréquentes que les lésions sont étendues. Des kystes de plus de 3 mm de diamètre en échographie, bilatéraux

et localisés dans les régions pariéto-occipitales, sont quasi constamment associés à des séquelles motrices lourdes responsables d'un handicap moteur important empêchant l'acquisition de la marche à deux ans.

Des troubles spécifiques du développement (troubles de la mémoire, déficit attentionnel, troubles des apprentissages scolaires) voire des insuffisances mentales peuvent aussi survenir car la maladie de la substance blanche est souvent plus diffuse que ne le laisse supposer la mise en évidence de kystes par l'imagerie. Ces conséquences sont volontiers groupées sous le terme de "*cerebral palsy*".

PREVENTION

Deux mesures au moins paraissent importantes pour diminuer la fréquence des leucomalacies périventriculaires et les handicaps d'origine cérébrale qui leur sont souvent associés :

- l'application d'une **politique de régionalisation des soins** permettant le transfert de la mère en menace d'accouchement prématuré vers un centre hospitalier de niveau III ;
- la mise en route précoce, avant le transfert de la mère, d'une **corticothérapie anténatale** par l'administration de bétaméthasone. Des arguments expérimentaux et épidémiologiques sont en faveur de son effet protecteur cérébral¹⁶⁻¹⁸.

D'autres mesures thérapeutiques telles que l'administration d'antibiotiques ou de sulfate de magnésium à la mère en menace d'accouchement prématuré, ou celle de thyroxine à certains enfants nés très prématurément sont en cours d'évaluation dans différents essais.

BIBLIOGRAPHIE

1. Marret S, Marpeau L : Grande prématurité, risque de handicaps neuro-psychiques et neuroprotection. *J Gynecol Obstet Biol Reproduction* 2000 ; 29 : 373-84
2. Marret S, Zupan V, Gressens P, Lagercrantz H, Evrard P : Les leucomalacies périventriculaires. I. Aspects histologiques et étiopathogéniques. *Arch Pediatr* 1998 ; 5 : 525-38
3. Marret S, Zupan V, Gressens P, Lagercrantz H, Evrard P : Les leucomalacies périventriculaires. II Diagnostic, séquelles et neuroprotection. *Arch Pediatr* 1998 ; 5 : 538-45
4. Marret S, Parain D, Ménard JF et al : Pronostic value of the neonatal electroencephalogram in premature newborns less than 33 weeks of gestational age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997 ; 102 : 178-85
5. Larroque B, Marret S, Samain S et le groupe EPIPAGE : Hémorragies intraventriculaires et leucomalacies : aspects descriptifs. In : " 31èmes Journées nationales de la Société Française de Médecine Périnatale ". Collet M, Treisser A, eds. Arnette, Rueil-Malmaison, 2001 : 181-92
6. *Neurology of the newborn*. Volpe JJ, ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995
7. Inder TE, Huppi PS, Warfield S et al : Periventricular white matter injury in the premature infant is followed by reduced cerebral cortical gray matter volume at term. *Ann Neurol* 1999 ; 46 : 755-60

8. Isaacs EB, Lucas A, Chong WK et al : Hippocampal volume and everyday memory in children of very low birth weight. *Pediatr Res* 2000 ; 47 : 713-20
9. Perlman JM : Neurobehavioral deficits in premature graduates of intensive care-potential medical and neonatal environmental risk factors. *Pediatrics* 2001 ; 108 : 1339-48
10. Dammann O, Durum S, Leviton A : Do white cells matter in white matter damage ? *Trends Neurosci* 2001 ; 24 : 320-4
11. Back Sa, Han BH, Luo NL et al : Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 455-63
12. Taharaoui SL, Marret S, Bodénant C et al : Central role of microglia in excitotoxic lesions of the murine periventricular white matter. *Brain Pathol* 2001 ; 11 : 56-71
13. Huppi PS, Murphy B, Maier SE et al : Microstructural brain development after perinatal cerebral white matter injury assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2001 ; 107 : 455-60
14. Bhutta AT, Anand KJ : Abnormal cognition and behavior in preterm neonates linked to smaller brain volumes. *Trends Neurosci* 2001 ; 24 : 129-31
15. Kumazaki K, Nakayama M, Sumida Y et al : Placental features in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Pediatrics* 2002 ; 109 : 650-5
16. Arquié C, Leroux P, Bodénant C, Laquerrière A, Marpeau L, Marret S : Glucocorticoid treatment in an ischemic-like excitotoxic model of periventricular leukomalacia in mice. *Br J Obstet Gynecol* 2002 ; 109 : 989-96
17. Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M et al : Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1190-6
18. Marret S, Bonnier C, Raymackers JM, Delpech A, Evrard P, Gressens P : Glycine antagonist and NO synthase inhibitor protect the developing mouse brain against neonatal excitotoxic lesions. *Pediatr Res* 1999 ; 45 : 337-42

Correspondance et tirés à part :

S. MARRET
C.H.U. de Rouen, Hôpital Charles-Nicolle
Service de Pédiatrie Néonatale et Réanimation
F-76031 Rouen Cedex

Travail reçu le 6 janvier 2003 ; accepté dans sa version définitive le 9 avril 2003.