

Le syndrome de malajustement néonatal

Dès 1930, Reynolds décrit un syndrome chez des foals purs sangs qui présentent une altération du comportement [13, 5, 4]. Mais ce n'est qu'en 1968 que le terme de « **syndrome de malajustement néonatal** » (**SMN**) apparaît. Cette appellation est alors utilisée par Rosedale pour décrire des foals présentant une modification de comportement alors qu'aucun traumatisme, infections ou dysmaturité, pouvant être responsables de cela, n'avaient été rapportés [5, 4]. D'autres noms sont aussi utilisés pour décrire ces foals présentant un cortège de symptômes attachés à la même entité : « **dummy foal** », « **barker foal** », « **wanderer foal** » [11, 6, 13, 3, 12, 7, 4, 5].

Contrairement aux appellations précédentes, les termes d'« **encéphalopathie hypoxique ischémique** », « **encéphalopathie néonatale** » ou plus généralement de « **syndrome d'asphyxie** » ou « **syndrome d'anoxie périnatale** » [11, 6, 3, 12, 1, 10, 7, 4], utilisés plus récemment, soulignent la principale étiologie suspectée à savoir une hypoxie pendant la gestation, le part ou juste après.

Toutefois, récemment, de nouvelles théories ont émergées impliquant le maintien ou le retour du foal dans un état d'inhibition des fonctions du cortex cérébral caractéristique de la vie *in utero* [1, 9, 4] justifiant de nouveau l'utilisation du terme de SNM.

SYMPTOMES

Les symptômes sont présents dès la naissance ou se déclarent dans les 72 premières heures [1, 3, 12, 1, 7, 9, 2].

Ils sont variés mais les plus typiques sont neurologiques et comportementaux.

- Pour les formes bénignes on observe [11, 13, 3, 5, 1, 2, 5, 4]:
 - une absence d'affinité pour la jument
 - une légère dépression ou de l'agitation
 - l'incapacité à trouver la mamelle (foals qui errent dans le box, têtent les murs.....)
 - un spasme des muscles de la face
 - une protrusion de la langue
 - un tonus musculaire anormal
 - une démarche spastique
- Pour les formes sévères on observe [11, 13, 3, 5, 1, 2, 5, 4]:
 - une faiblesse généralisée
 - une absence de réflexe de succion
 - des vocalisations
 - un rythme respiratoire anormal
 - une cécité/un nystagmus
 - l'incapacité à se lever
 - des convulsions
 - un état de coma

Bien que les symptômes neurologiques et comportementaux soient les plus fréquents, certains foals présentent un panel de signes traduisant une atteinte multi systémique d'où la dénomination plus large de syndrome d'asphyxie périnatale dont l'encéphalopathie ne serait qu'une composante [11, 4]

On peut alors observer [11, 13, 3, 4, 5, 10]:

- une atteinte rénale (oligurie, anurie, œdèmes périphériques)

- une atteinte digestive (iléus, ballonnement, reflux gastrique, impaction, diarrhée, intussusception, entérocolite nécrosante)
- une atteinte respiratoire (hypoventilation, hypertension pulmonaire, baisse de la production de surfactant, pneumonie par aspiration de méconium)
- une atteinte cardiovasculaire
- une atteinte hépatique
- une atteinte endocrine

FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque sont regroupés en trois catégories : ceux qui interviennent pendant la gestation, pendant le part ou juste après.

Pendant la gestation ces facteurs sont : une insuffisance placentaire ou une placentite, un âge maternel avancé, une gestation gémellaire, un décollement prématuré du placenta et les maladies maternelles concomitantes [13, 3, 1, 4].

Au moment du part, les naissances dystociques, par césarienne ou induites et le décollement prématuré du placenta sont les principaux facteurs de risque décrits [13, 3, 4].

En post-partum, le sepsis, la prématurité ou la dysmaturité sont les facteurs de risques principaux.

Tous ces facteurs peuvent induire une mauvaise oxygénation du fœtus ou du foal et son exposition à des médiateurs de l'inflammation.

ETIOPATHOGENIE

➤ Etiologie

La principale étiologie suspectée est une lésion d'hypoxie et d'ischémie chronique ou aiguë qui survient pendant ou juste après la gestation ou le part [11, 13, 3, 9].

Ces lésions se situent principalement dans le système nerveux central d'où le terme d'encéphalopathie utilisée initialement mais elles peuvent également être présentes dans les systèmes digestif, cardiorespiratoire, rénal, hépatique et endocrine ce qui explique le panel de symptômes en fonction de la gravité et de la localisation des lésions [11, 13, 3, 4].

➤ Pathogénie

L'hypoxie, l'ischémie et la reperfusion entraînent une succession d'événements dont une libération de radicaux libres et une augmentation intracellulaire de calcium qui aboutissent à la mort des neurones [12, 5].

D'autre part, on pense que des médiateurs inflammatoires pourraient jouer un rôle dans la cascade des événements aboutissant aux lésions cérébrales notamment dans le cas de maladies maternelles telles que les placentites qui engendreraient une réponse inflammatoire fœtale à l'origine du SNM [10, 4]. Dans ce processus les cellules microglia du cerveau fœtal, pourraient, lorsqu'elles sont activées sous certaines conditions pathologiques, être les principales productrices de médiateurs inflammatoires neurodégénératifs [4].

Récemment des théories ont émergé impliquant le maintien ou le retour du foal dans un état d'inhibition des fonctions cérébrales caractéristique de la vie *in utero*. Cela se traduirait par un niveau d'éveil et de conscience diminué et une incapacité à interagir avec son environnement. Cette hypothèse concernerait surtout les cas légers qui s'améliorent rapidement et dont les symptômes sont surtout comportementaux [1]. Chez ces foals on ne retrouve parfois aucun facteur de risque. Le SMN pourrait donc se produire chez des foals « normoxiques » [1, 4] mais ayant des concentrations circulantes et cérébrales en neuroinhibiteurs (adénosine, allopregnanolone, pregnanolone, prostaglandine D2 et peptide placentaire neuroinhibiteur) [1] maintenues anormalement élevées après la naissance, en général pendant les 48 premières heures de vie. En effet plusieurs publications ont montré que les foals nouveaux nés ont une concentration élevée en pregnanes qui diminue rapidement dans les 48 premières heures [4]. La prise de conscience du foal serait permise par l'oxygénation forte des tissus liée à la mise en route efficace de la respiration et la perte du

placenta qui entraîneraient une baisse rapide des concentrations en neuroinhibiteurs. L'éveil et la prise de conscience seraient également permis grâce à des activateurs dont la 17 β estradiol et la noradrénaline, probablement par la forte stimulation tactile durant le poulinage et l'exposition au froid [1].

Le rôle de ces neurostéroïdes n'est pas complètement élucidé et nécessite encore beaucoup de recherche notamment en ce qui concerne leur lien avec les phénomènes d'hypoxie : l'hypoxie initiale retarderait la diminution en neurostéroïdes inhibiteurs [1]. En effet les concentrations en adénosine, en allopregnanolone et en pregnanolone semblent pouvoir augmenter ou ré-augmenter pendant une hypoxie ou suite à des situations stressantes [1, 9].

En conclusion, le mécanisme étiopathogénique du SMN n'est pas encore parfaitement compris et il semble que plusieurs facteurs (neurostéroïdes, hypoxie et médiateurs inflammatoires) y contribuent indépendamment ou ensemble [4].

DIAGNOSTIC

Le diagnostic se fait par l'observation des signes cliniques et l'exclusion des autres causes de troubles neurologiques [11, 12]. Il est particulièrement compliqué lorsque plusieurs pathologies coexistent (septicémie, prématurité, hypoglycémie...) [4].

Les commémoratifs sont très importants afin de déceler si un des facteurs de risque (maladie maternelle, placentite, dystocie...) est présent [4, 5].

➤ Diagnostic différentiel :

Il comprend :

- les anomalies congénitales [11, 3, 4, 5]
- les déséquilibres métaboliques et électrolytiques: hypoglycémie, hypomagnésémie perturbation de la natrémie, hypocalcémie, hyperbilirubinémie, hyperammoniémie, hypercréatinémie [6, 13, 3, 4, 5]
- les infections (septicémies, méningites, rhinopneumonie) [3, 4, 5]
- les traumatismes [11, 6, 3, 5]
- les intoxications [13, 3]

➤ Examens complémentaires réalisables

- Une numération formule, une hémoculture, une analyse biochimique : permettent d'exclure les causes métaboliques et infectieuses [11]
- Une analyse du liquide céphalo-rachidien : permet d'écartier une méningite [11, 5]
- Le dosage des créatines kinases : leur augmentation peut être corrélée à une hypoxie et/ou une ischémie *in utero* ou à la naissance (mais elle peut aussi refléter un traumatisme musculaire pendant le poulinage) [3, 4]
- Le dosage de la créatinine dans les 24 premières heures de vie (augmentation) et celui de la glycémie avant la première tétée (hypoglycémie) : ont été associées à un dysfonctionnement placentaire et au SNM [13, 11, 4, 3]

➤ Tests diagnostiques à l'étude

- Le dosage de l'ubiquitin C terminal hydrolase 1 : récemment Ringer et coll [12] ont travaillé sur l'ubiquitin C terminal hydrolase 1 dont l'augmentation de la concentration plasmatique traduit la destruction de neurones. Toutefois ce marqueur ne permettrait pas de distinguer les foals atteints de SNM de ceux atteints d'un autre désordre neurologique. En outre, il ne semble pas donner d'information sur le pronostic.
- Le dosage des pregnanes : pourrait également permettre de diagnostiquer de façon *ante mortem* le SNM.
- En médecine humaine, l'IRM et électroencéphalographie sont les techniques de choix pour diagnostiquer les lésions cérébrales. Ces techniques, encore peu utilisées en médecine équine, devraient toutefois se développer [4].

TRAITEMENT

➤ Nursing :

C'est le traitement principal [7]. Il consiste notamment à apprendre au poulain à se nourrir seul à la mamelle. En attendant qu'il en soit capable et si le réflexe de succion est présent, le foal peut être nourri au **biberon**, sinon il doit être nourri par **sonde nasogastrique**. Dans les cas plus graves où un iléus est présent, la **nutrition par voie parentérale** est indiquée [11, 13, 3, 4]. Il est alors impératif de surveiller étroitement l'équilibre électrolytique du poulain.

Enfin, il est aussi essentiel de maintenir le poulain dans un **environnement propre, sec et confortable** et de **prévenir les plaies de décubitus** [3].

➤ Traitement des convulsions :

Les convulsions doivent être stoppées rapidement. Pour cela on utilise :

- Le **diazepam** à 0,1-0,2 mg/kg : en première intention. Son action est rapide mais courte avec peu d'effets secondaires [11, 3].
- Le **phénobarbital** à 2-10mg/kg : à utiliser seulement si le diazepam ne suffit pas. Il faut alors surveiller étroitement les réactions du poulain et utiliser des doses dégressives [11, 13, 3].
- Pendant les crises, il faut protéger les foals des blessures et maintenir les voies aériennes ouvertes [11, 13].

➤ Oxygénation et perfusion cérébrale [11] :

- Le **DMSO** à 1g/kg : utilisé par voie intraveineuse lente et perfusé dans une solution à 10%, il conduirait à une diminution de l'œdème cérébral, de la pression intracrânienne et de l'inflammation secondaire à la reperfusion. Il permettrait aussi de capter les radicaux libres, de diminuer l'agrégation plaquettaire et d'améliorer les échanges gazeux tissulaires [11, 13, 3].
- **Oxygène intranasal humidifié (Cf. Photographies 1a et 1b)**: il est alors préférable de maintenir le poulain en décubitus sternal (Cf. Photographie 2) pour favoriser une bonne oxygénation.



Photographie 1a : Poulain sous oxygène intranasal humidifié



Photographie 1b : Oxybox



Photographie 2 : Poulain placé en décubitus sternal

- **Perfusion intraveineuse de Ringer lactate associée ou non à des inotropes ou des vasopresseurs et supplémentée en glucose si nécessaire** [13, 11]
 - **Caféine** : C'est un stimulant de la respiration. Elle semble être la plus efficace et la plus sûre pour combattre l'hypoventilation
 - **Ventilation mécanique** : à utiliser dans les cas sévères [11, 3, 13]
- **Traitements spécifiques des organes atteints :**
Ils sont utilisés au cas par cas. Il s'agit de [11, 13] :
- **Fluidothérapie** contrôlée
 - **Perfusions de dobutamine** : pour améliorer la perfusion rénale
 - **Furosémide** : pour stimuler la production d'urine
 - **Lavage rectaux** : pour stimuler le transit
 - **Prokinétiques intestinaux**
 - **Thérapie anti-ulcéreux...**
- **Correction du défaut de transfert passif d'immunité par la mère :**
Ce phénomène est assez fréquent. Dans ce cas une **perfusion de plasma hyperimmun** est donc indiquée ainsi qu'une **couverture antibiotique** [1, 13, 11, 3, 7].
- **Traitements complémentaires :**
- **Sulfate de magnésium** : protégerait les cellules contre l'entrée massive de calcium, toutefois l'effet serait surtout préventif.
 - **Thiamine** : aurait une action protectrice sur les membranes cellulaires en luttant contre les effets délétères du glutamate [11, 3]
 - **Vitamines C et E** : antioxydants
 - **Allopurinol** : inhiberait la xantine oxydase responsable de la production d'agents oxydatifs
Mais pour l'instant, aucun de ces traitements n'a vu son efficacité prouvée sur cette pathologie! [3,

4].

➤ **Nouvelles idées de traitement :**

Des pistes en lien avec les nouvelles hypothèses étiologiques sont à l'étude notamment l'utilisation de la **17 β œstradiol**, ou encore la **technique de Madigan de « compression du poulain »**. Cette technique recrée la stimulation tactile de la naissance : le thorax du foal est entouré de plusieurs tours d'une corde, une pression sur cette corde le fait tomber, il est ensuite maintenu à terre pendant 20 minutes en maintenant une légère pression [1, 8] (Cf. **Photographies 3a et b** [8]).



Photographie 3a : Technique de Madigan



Photographie 3b : Technique de Madigan

Enfin, d'autres traitements sont à l'étude notamment l'**oxygénothérapie hyperbare** ou des **capteurs de radicaux libres comme la mélatonine et la desferroxamine** [4].

En médecine humaine, l'hypothermie est devenue le traitement de choix. Elle diminuerait le risque de mortalité et de séquelles. Peu de données existent actuellement sur les foals.

CONCLUSION

L'incidence élevée de cette affection (1 à 2 % des naissances) [12, 4] justifie les nombreuses investigations.

Il est probable que d'ici quelques années, quand les phénomènes physiopathologiques seront mieux connus, cette affection soit divisée en plusieurs sous catégories voir en entités distinctes et que des traitements spécifiques ainsi que des tests diagnostiques fiables émergent. En attendant il est clair que les mesures de prévention, à savoir le maintien en bonne santé des poulinières ainsi qu'une bonne surveillance du poulinage et du foal dans les premières heures de vie, sont essentielles [4, 11].

Ces mesures de prévention ainsi qu'une meilleure prise en charge des poulains ont permis une amélioration du pronostic vital qui atteint aujourd'hui 70 à 80%. De plus actuellement, le pronostic sportif de ceux qui survivent est excellent [11, 13, 3, 7]. Ce dernier s'assombrit nettement quand le foal présente une affection associée, or la frontière entre le SNM, un poulain prématuré et un état de sepsis est parfois floue [10, 7].

Bibliographie

1. DIESCH T, MELLOR D. Birth transitions : Pathophysiology, the onset of consciousness and possible implications for neonatal maladjustment syndrome in the foal. *Equine Veterinary Journal*. 2013 ; 45 : 656-660.
2. DRUMMOND W. Neonatal maladjustment syndrome : its relationship to perinatal hypoxic-ischaemic insults. *Equine Veterinary Journal*. 1988 ; 5 : 41-43.
3. GALVIN N, COLLINS D. Perinatal asphyxia syndrome in the foal : review and a case report. *Irish Veterinary Journal*. 2004 ; 57 (12) : 707-713.
4. GOLD J. Perinatal asphyxia syndrome. *Equine Veterinary Education*. 2005.
5. HESS-DUDAN F, ROSSDALE P. Neonatal maladjustment syndrome and other neurological signs in the newborn foal. Part 1 : Definitions, aetiopathogenesis, clinical signs and diagnosis. *Equine*

Veterinary Education. 2003 ; 6 : 55-63.

6. JOHNSON A, GILSENAN W, PALMER J. Metabolic encephalopathies in foals – pay attention to the serum biochemistry panel ! Equine Veterinary Education. 2012 ; 24 (5) : 233-235.

7. LYLE-DUGAS J, GIGUERE S, MALLICOTE M, MacKAY R, SANCHEZ L : Factors associated with outcome in 94 foals diagnosed with neonatal encephalopathy. Equine Veterinary Journal. 2015 ; 0 :1-4.

8 MADIGAN J. Foal squeezing with 'Madigan Foal Squeeze'. Site The Manual of Equine Neonatal Medicine, [En ligne].

<http://www.equineneonatalmanual.com/#!foalsqueezing/c1r2z>

(Page consultée le 12/07/2016)

9. MADIGAN J, HAGGETT E, PICKLES K, CONLEY A, STANLEY S, MOELLER B, TOTH B, ALEMAN M. Allopregnanolone infusion induced neurobehavioural alterations in a neonatal foal : is this a clue to the pathogenesis of neonatal maladjustment syndrome ? Equine Veterinary Journal. 2012 ; 44 (suppl 41) : 109-112.

10. MORLEY P. Factors associated with nonsurvival in foals diagnosed with perinatal asphyxia syndrome. Journal of Equine Veterinary Science. 2015 ; 38 : 82-86.

11. PICANDET V. Encephalopathie hypoxique ischémique du poulain nouveau-né. Pratique Vétérinaire Equine. 2007; 39 : 9-15.

12. RINGGER N, GIGUERE S, MORRESEY P, YANG C, SHAW G : Biomarkers of brain injury in foals with hypoxic-ischémic encephalopathy. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2011 ; 25 : 132-137.

13. VAALA W. Peripartum asphyxia syndrome in foals. Proceedings of the Annual Convention of the Am. Ass. Equine Practitioners. 1999 ; 45 : 247-253.