




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



## MISE AU POINT

# Neuroprotection par hypothermie de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme

## *Therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy*

E. Saliba<sup>a,\*,b,c</sup>, K. Norbert<sup>a</sup>, S. Cantagrel<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de réanimation pédiatrique et néonatalogie, CHRU de Tours, 49, boulevard Béranger, 37000 Tours, France

<sup>b</sup> Inserm U 930, université François-Rabelais, Tours, France

<sup>c</sup> Commission recommandations de la Société française de néonatalogie, France

Reçu le 25 septembre 2010 ; accepté le 4 octobre 2010

Disponible sur Internet le 26 octobre 2010

### MOTS CLÉS

Hypothermie thérapeutique ;  
Asphyxie périnatale ;  
Encéphalopathie hypoxique-ischémique ;  
Nouveau-né

**Résumé** L'encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI) est une cause importante de décès ou de séquelles neurologiques affectant deux à trois nouveau-nés pour 1000 naissances vivantes à terme. Malgré les avancées dans les soins intensifs néonataux, le devenir de ces enfants reste mauvais. Le traitement classique des nouveau-nés avec EHI reste décevant et repose essentiellement sur le maintien d'une homéostasie au niveau liquidien, électrolytique et respiratoire ainsi que le traitement des convulsions et de l'hypotension artérielle. Une hypoxie-ischémie (HI) n'entraîne pas nécessairement une mort neuronale immédiate mais déclenche le plus souvent une cascade biochimique qui entraîne une mort neuronale retardée. Plusieurs phases ont été décrites après une HI : une phase latente qui survient après la reperfusion cérébrale avec une récupération du métabolisme énergétique cérébral, suivie d'une phase secondaire débutant six à 15 heures après et caractérisée par une accumulation d'excitotoxines, la survenue d'œdème cytotoxique, d'une défaillance énergétique secondaire et de convulsions. Plusieurs études expérimentales ont été réalisées autour de ce concept et ont démontré qu'une hypothermie modérée initiée le plus tôt possible avant la phase secondaire et poursuivie pendant un temps suffisamment prolongé était associée à une neuroprotection. Trois grandes études contrôlées randomisées ont démontré l'innocuité et l'efficacité à 18 mois d'âge de cette thérapeutique. L'hypothermie est actuellement recommandée en pratique courante. Son implantation en pratique doit cependant être soumise à des recommandations nationales précises tant sur le plan

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [saliba@med.univ-tours.fr](mailto:saliba@med.univ-tours.fr) (E. Saliba).

**KEYWORDS**

Therapeutic hypothermia;  
Birth asphyxia;  
Hypoxic-ischemic encephalopathy;  
Newborn

de l'organisation que celui de la prise en charge. Il est souhaitable qu'un suivi de ces enfants soit assuré avec l'établissement d'un registre national.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is an important cause of acute neurologic injury at birth, affecting approximately two to three cases per 1000 full-term live births. Despite advancements in many aspects of neonatal intensive care, the outcome for infants with HIE remains poor. Interventions to improve outcomes in this population have been disappointing. The treatment of infants who have HIE is generally supportive and includes fluid and electrolytes homeostasis, correction of hypotension, and treatment of seizures. It is now known that severe hypoxia-ischemia may not necessarily cause immediate cell death, but can precipitate a complex biochemical cascade leading to the delayed neuronal loss. The key phases of injury include a latent phase after reperfusion, with initial recovery of cerebral energy metabolism, followed by a secondary phase characterized by accumulation of cytotoxins, seizures, cytotoxic edema, and failure of cerebral oxidative metabolism starting 6 to 15 h post-insult. Studies designed around this conceptual framework have shown that moderate cerebral hypothermia initiated as early as possible before the onset of secondary deterioration, and continued for a sufficient duration has been associated with long-lasting neuroprotection. Three large controlled trials have demonstrated that post-resuscitation cooling is generally safe and reduces death or disability at 18 months of age after neonatal encephalopathy. Hypothermia is now widely recommended as a standard of care for infants with HIE. However, national guidelines concerning regional organization and supportive care are necessary. A developmental follow-up must be organized. Neonatologists involved in this procedure must be encouraged joining a national data collection and registry.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

L'encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI) continue d'être une cause importante de lésions cérébrales à la naissance. Avec une incidence de deux à trois cas pour 1000 naissances vivantes à terme et une plus grande incidence dans les pays en développement, l'EHI est responsable de 15 à 25 % de décès et de 25 à 30 % de séquelles majeures chez les survivants à type de paralysie cérébrale, retard mental, troubles cognitifs et épilepsie [1–3]. Il existe actuellement de nombreuses évidences cliniques montrant qu'une hypothermie modérée débutée quelques heures après un épisode hypoxique-ischémique (HI) réduit la mort neuronale et améliore le devenir neurologique chez le nouveau-né à terme et chez l'adulte après un arrêt cardiaque. Les objectifs de cette mise au point sont de décrire les mécanismes d'action ainsi que les évidences expérimentales et cliniques de l'innocuité et de l'efficacité de la neuroprotection par hypothermie thérapeutique (HT) de l'EHI. Les recommandations actuelles de la Société française de néonatalogie (SFN) seront aussi exposées.

## Les principales phases de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique

Les observations expérimentales et cliniques ont démontré que l'EHI n'était pas un événement unique mais un processus en évolution (Fig. 1). Les signes cliniques de l'EHI reflètent la mise en place retardée d'une cascade moléculaire déclenchée par l'asphyxie initiale. Les études des lésions cérébrales par l'IRM montrent une progression de

la taille des lésions sur plusieurs jours après l'accident HI [4]. Sur le plan physiopathologique, les lésions cérébrales peuvent survenir en deux phases : durant la phase aiguë de l'accident asphyxique-ischémique et durant la phase de récupération, après la restauration de la circulation cérébrale ou phase de reperfusion. Au niveau cellulaire, la baisse du débit sanguin cérébral (DSC) concomitante de l'accident HI initial entraîne une défaillance énergétique primaire et une activation des processus de mort cellulaire [5]. Durant la phase de défaillance énergétique primaire, il existe une déplétion rapide des métabolites énergétiques cellulaires (ATP), responsable d'une dépolarisation cellulaire, avec comme conséquences un œdème cellulaire cytotoxique, une accumulation de calcium intracellulaire et une accumulation extracellulaire d'acides aminés excitateurs (AAE). Le glutamate en excès stimule les récepteurs NMDA résultant en un influx massif de calcium à l'intérieur des cellules. L'excès de calcium intracellulaire induit une mort neuronale dont le type nécrotique ou apoptotique est fonction de la concentration intracellulaire de  $Ca^{++}$  et de la gravité de l'accident initial [6,7]. La restauration du DSC définit la phase de reperfusion avec restauration du métabolisme oxydatif, résolution de l'œdème cytotoxique et de l'accumulation d'AAE. La durée de cette phase est estimée approximativement à 30–60 minutes. L'absence de restauration du métabolisme oxydatif pendant la phase de perfusion est de mauvais pronostic. Si l'épisode HI est assez sévère, la phase de reperfusion cérébrale sera suivie d'une phase latente et d'une phase de détérioration secondaire. La phase latente qui suit la phase de reperfusion est assez calme sur le plan clinique malgré le fait que plusieurs événements physiopathologiques s'y déclenchent. Sur le plan

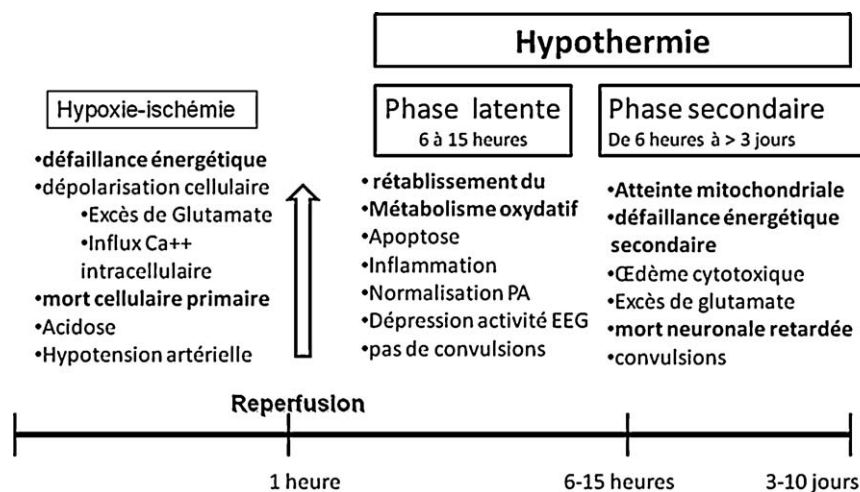


Figure 1 Les principales phases de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique.

cellulaire, nous assistons à une normalisation du pH intracellulaire, une restauration du métabolisme oxydatif mais aussi à l'activation des phénomènes apoptotiques et à l'induction d'une réaction inflammatoire avec production de cytokines. Le DSC est de nouveau diminué avec une baisse concomitante de la consommation en oxygène. Cliniquement, cette phase est caractérisée par une normalisation de la pression artérielle, une absence de convulsions mais avec un EEG globalement hypovolté. Une phase de détérioration secondaire peut faire suite à la phase latente six à quinze heures après la naissance. Cette phase secondaire est marquée par une défaillance du métabolisme oxydatif mitochondrial semblable à la phase de défaillance énergétique primaire, un œdème cellulaire cytotoxique secondaire, une accumulation d'AAE et, sur le plan clinique, par la survenue de convulsions. Cette phase peut durer plusieurs jours et aboutir à une mort cellulaire retardée [8]. La sévérité de la phase de défaillance énergétique secondaire est fortement corrélée au devenir neurologique à un et quatre ans [9]. La phase de défaillance énergétique secondaire est retrouvée dans la plupart des modèles expérimentaux et observations cliniques. Elle joue un rôle important dans la survenue de la mort cellulaire et suggère que l'efficacité d'une thérapie neuroprotectrice dépend essentiellement du moment de son initiation et de sa durée. Ainsi pour être efficace, l'HT doit être débutée pendant la phase latente durant laquelle se déclenchent de nombreux processus cytotoxiques et être poursuivie jusqu'à la résolution des événements de la phase secondaire [10].

## Les mécanismes potentiels de l'hypothermie thérapeutique

### Inhibition métabolique durant les phases de reperfusion et la phase latente

Un des mécanismes d'action le plus connu de l'HT est la réduction du métabolisme énergétique cérébral de 5 à 8% par degré centigrade [11]. La phase de reperfusion est associée à une augmentation de l'oxygénation cérébrale

avec formation importante de radicaux libres ayant pour conséquences une peroxydation des structures lipidiques membranaires. La réduction par l'hypothermie du métabolisme oxydatif durant cette phase est associée à une diminution des radicaux libres et une atténuation de la peroxydation lipidique [12].

### Autres mécanismes d'action

Il est maintenant bien établi que les mécanismes neuroprotecteurs de l'HT sont multifactoriels et ne se résument pas à la simple réduction du métabolisme cérébral.

En effet, plusieurs mécanismes neuroprotecteurs ont été récemment décrits. Pendant la phase latente, l'hypothermie inhibe les mécanismes menant à l'apoptose très probablement par suppression de l'activité de la caspase-3 [13]. Elle diminue l'hyperréactivité anormale des récepteurs au glutamate ainsi que les effets intracellulaires de l'excitotoxicité. Elle est responsable de la réduction de la production des radicaux libres et agit sur la réaction inflammatoire en diminuant l'activation des cellules microgliales et la production de cytokines proinflammatoires [14]. La réduction de la réaction inflammatoire protège la mitochondrie en réduisant le taux de NO et de TNF- $\alpha$  qui interfèrent avec le transport de la chaîne respiratoire [15]. Pendant la phase secondaire, l'hypothermie prévient la survenue d'une hyperperfusion de « luxe » qui est le reflet de la défaillance progressive du métabolisme oxydatif et dont l'association à une perte neuronale est bien connue [16,17]. L'hypothermie prévient aussi l'atteinte mitochondriale comme en témoigne la préservation de la production d'ATP retrouvée dans les modèles animaux soumis à une hypothermie prolongée après un épisode HI.

### Les effets physiologiques et indésirables de l'hypothermie

L'innocuité de l'hypothermie modérée contrôlée est actuellement bien établie. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté à ce jour par les études contrôlées randomisées

**Tableau 1** Les effets physiologiques et indésirables de l'hypothermie contrôlée.

Fréquence	Effets
Fréquents	Troubles de la coagulation : ↑ TS, ↓ TP, thrombopénies Troubles électrolytiques : perte de Na, K, P, Ca, Mg Hypovolémie par hyperdiurèse Modification de la clairance hépatique des médicaments : morphine, curares ; phénobarbital (pas de modification pour la clairance rénale des antibiotiques : gentamycine) Hyperglycémie : ↑ résistance à l'insuline ↓ consommation O <sub>2</sub> et ↓ production de CO <sub>2</sub>
Peu fréquents	Infections Hémorragies Défaillance myocardique
Rares	Saignement intracrânien Pancréatite aiguë

[18]. Des variabilités physiologiques et réversibles, notamment cardiovasculaires, avec des bradycardies sinusales (effets physiologiques : diminution de la fréquence cardiaque de 14 battements par minute par degré au-dessous de 37 °C), des hypotensions artérielles par hypovolémie et des anomalies hématologiques (essentiellement des thrombopénies mais sans syndromes hémorragiques sévères) ont été notées [19]. Les principaux effets physiologiques et indésirables de l'hypothermie sont résumés (Tableau 1). Dans une étude récente, Shankaran et al. n'ont pas montré de différence significative en termes d'expansions volémiques, de transfusions plaquettaires ou d'hypertension artérielle pulmonaire entre le groupe hypothermie et le groupe témoin [20].

### Les principales études cliniques randomisées contrôlées chez le nouveau-né à terme souffrant d'une encéphalopathie hypoxique-ischémique

Pour les trois principales études, CoolCap, Nichd et Toby [21–23], l'hypothermie diminue significativement le nombre combiné de décès et de handicaps majeurs, elle améliore la survie sans handicap à l'âge de 18 mois (Tableau 2) avec un nombre d'enfants nécessaire à traiter pour les trois variables décès et handicap, survie sans handicap et survie à 18 mois de 9 (95 %IC : 5–25), 8 (95 %IC : 5–17) et 14 (95 %IC : 8–47), respectivement. Par ailleurs, il existe une diminution significative à 18 mois des anomalies neurologiques suivantes : handicap sévère (RR = 0,71 ; 95 %IC 0,56–0,91), paralysie cérébrale (RR = 0,69 ; 95 %IC : 0,54–0,89), retard neuromoteur sévère avec au score de Bayley, un PDI inférieur à 70 (RR = 0,71 ; 95 %IC : 0,56–0,95),

un MDI inférieur à 70 (RR = 0,71 ; 95 %IC : 0,54–0,92) et cécité (RR = 0,56 ; 95 %IC : 0,33–0,96) [24].

### Les indications de l'hypothermie thérapeutique

Les critères de traitement par hypothermie sont présentés dans l'Annexe 1 de cet article. Il est important dans tous les cas de disposer de données anamnestiques, cliniques et biologiques. Les données concernant la grossesse et l'accouchement doivent être notées en insistant sur les antécédents maternels de fièvre ou de syndrome infectieux, les anomalies du rythme cardiaque fœtal significativement associées à une EHI, l'existence d'un événement sentinelle (rupture utérine, procidence du cordon, hématome rétroplacentaire, accouchement dystocique entre autres) et le pH au cordon attestant d'une asphyxie périnatale [25,26]. Un examen anatomopathologique du placenta sera demandé à la recherche d'anomalies ou de signes infectieux ou inflammatoires. Le second critère requis pour le traitement par hypothermie contrôlée est la présence de signes cliniques d'EHI. L'évaluation clinique peut être faite par le score de Sarnat qui définit trois grades de sévérité : grade I mineur avec un bon pronostic, un grade II modéré avec 25% de mauvais pronostic et un grade III sévère avec près de 100% de mauvais pronostic. Il est à rappeler que ce score a été à l'origine validé pour une évaluation clinique et EEG à 24 heures de vie [27]. Deux autres scores basés sur une évaluation clinique seule peuvent être utilisés :

- le score d'Amiel-Tison avec une classification identique à celle de Sarnat en trois grades mais en divisant le grade II en fonction de la présence ou non de convulsions et le grade III en fonction de la présence ou de l'absence d'anomalies du tronc et plus particulièrement des anomalies oculovestibulaires ;
- le score de Thompson qui indique une EHI modérée ou sévère lorsqu'il est supérieur à 7 [28,29].

À ces deux critères, il est recommandé d'en ajouter un troisième électroencéphalographique, qui permet de préciser le pronostic et d'éliminer certaines encéphalopathies néonatales d'autres origines (accident vasculaire cérébral, anomalies génétiques ou métaboliques).

### Les différents modes de l'hypothermie thérapeutique et leur application en clinique

Deux principales méthodes existent : le refroidissement sélectif de la tête et le refroidissement corporel global. L'efficacité de l'une des deux méthodes sur l'autre n'est pas prouvée. Cependant, le refroidissement sélectif est associé à un gradient important de températures intracrânielles. La différence de température, mesurée à 2 cm de profondeur de la surface corticale, est normalement de 1,3 ± 1,1 °C. Elle atteint 7,5 ± 3,5 °C durant le refroidissement sélectif. La répartition de la température intracrânielle est plus homogène en cas de refroidissement corporel global (gradient surface corticale et cerveau profond 1,5 ± 1,2 °C en situation de base et 1,1 ± 0,9 °C au cours du refroidissement corpo-

**Tableau 2** Résultats combinés sur la variable combinée décès et handicap et sur la survie sans handicap à 18 mois.

Résultat combiné	Hypothermie—total (événements)	Normothermie—total (événements)	RR	95 %IC
Décès et handicap	381 (178)	386 (223)	0,86	0,71–0,93 ; $p = 0,002$
Survie sans handicap	381 (132)	386 (87)	1,53	1,22–2,12 ; $p < 0,001$

À partir des trois études CoolCap, Nichd et Toby [21–23].

rel) [30]. En pratique clinique, il est recommandé d'utiliser un système avec un rétrocontrôle basé sur la température centrale (température rectale) pour éviter des ajustements manuels fréquents et des variations dans les niveaux de température.

### Quand débiter l'hypothermie et pour quelle durée ?

Un début très précoce de l'hypothermie durant la phase de latence avant le début de la phase de défaillance énergétique secondaire semble être la méthode la plus efficace. Une hypothermie sélective modérée débutée dans les 90 minutes et appliquée pendant 72 heures après un épisode ischémique expérimental chez le fœtus d'agneau a démontré son efficacité en prévenant la survenue d'un œdème cytotoxique secondaire, en réduisant la taille des lésions cérébrales et en diminuant la perte neuronale. L'hypothermie dans ce modèle reste significativement neuroprotectrice jusqu'à un délai de 5,5 heures après l'ischémie. Elle perd de son efficacité si elle est débutée tardivement au moment de l'encéphalopathie convulsivante secondaire [31]. La durée de la phase latente est inversement proportionnelle à la sévérité de l'événement asphyxique initial. Dans l'étude Toby, l'hypothermie était plus efficace chez les enfants traités durant les quatre premières heures après la naissance [23]. Ces données cliniques et expérimentales suggèrent que pour être efficace, l'hypothermie doit être débutée très précocement dans les heures qui suivent la naissance sans dépasser six heures.

### La durée de l'hypothermie

Pour être efficace, la durée de l'hypothermie doit couvrir la phase de défaillance énergétique secondaire. Une durée prolongée de 72 heures est plus efficace qu'une durée de quelques heures et cela d'autant que le début de l'hypothermie est souvent différé de quelques heures après la naissance [32,33].

### Température cible de l'hypothermie

Il existe un seuil critique pour que l'hypothermie soit neuroprotectrice. Dans les modèles animaux, une hypothermie modérée de 32 à 34 °C débutée immédiatement ou à peu d'heures après la période de reperfusion cérébrale et prolongée de 24 à 72 heures améliore le pronostic neurologique [34].

En clinique humaine, une température inférieure à 32 °C est associée à des effets secondaires non négligeables : hypoglycémie, réduction de la contractilité myocardique et

du débit cardiaque, hypotension artérielle, troubles de la coagulation, troubles électrolytiques et risque infectieux [35]. En cas d'utilisation d'une hypothermie sélective de la tête, la température cible centrale (rectale ou œsophagienne si l'enfant est intubé) à atteindre est de  $34,5 \pm 0,5$  °C [21]. La température cible centrale est de  $33,5 \pm 0,5$  °C en cas d'utilisation d'une hypothermie globale [22,23].

### Le réchauffement

Contrairement au refroidissement qui doit être fait assez rapidement, le réchauffement doit être très progressif de 0,2 à 0,4 °C par heure. Pendant la période de réchauffement, des effets secondaires peuvent être observés : hypotension artérielle par vasodilatation périphérique, apparition de convulsions et une tendance à un déséquilibre entre le transport et la consommation d'oxygène pouvant entraîner une élévation du taux des lactates [36–38].

### La réanimation en salle de naissance et le transport vers un centre d'hypothermie

En cas d'asphyxie périnatale, la réanimation en salle de naissance doit se faire en ventilant l'enfant avec une  $FiO_2$  à 21 % et en évitant dans la mesure du possible d'utiliser de l'oxygène à haute concentration. Une fois l'indication de l'hypothermie envisagée, une hypothermie passive doit être entreprise en attendant le début de l'hypothermie contrôlée. Pour cela, il faut éteindre assez rapidement le chauffage de la table radiante, retirer bonnet et couverture et éviter toute hyperthermie. Les analyses en sous-groupes, dans les études CoolCap et Nichd, ont montré une augmentation significative des risques de décès ou de handicap modéré ou sévère en cas d'hyperthermie associée à l'asphyxie périnatale [39,40]. Un refroidissement passif est souvent suffisant avant et pendant le transport en se donnant comme cible une température rectale entre 33 et 35 °C. Pour éviter un refroidissement excessif, un monitoring de la température rectale, ou à défaut une prise régulière toutes les 15 minutes de la température rectale (ou axillaire) sont nécessaires. L'hypocapnie est un autre effet secondaire à éviter pendant le transport. La réduction du métabolisme par l'hypothermie entraîne une diminution de la production de  $CO_2$  et donc une hypocapnie (la  $PaCO_2$  diminue de 2 mmHg par degré centigrade au-dessous de 37 °C). Le seuil de convulsion est abaissé en cas d'alcalose secondaire à l'hypocapnie [41].

## Controverses et questions non encore résolues

### Délais pour initier une hypothermie contrôlée

La fenêtre thérapeutique durant laquelle l'hypothermie doit être initiée n'est pas bien délimitée. Le délai de moins de six heures obtenu à partir des modèles expérimentaux est celui qui semble être le plus efficace tout en gardant à l'esprit que dans ces modèles, le moment précis de l'accident HI est bien connu, ce qui n'est pas le cas en clinique humaine où presque 10% des enfants ayant une EHI semblent déjà avoir soufferts avant le travail [42]. Ainsi, un délai parfois beaucoup plus court pourrait être nécessaire. Dans les trois larges études publiées, le délai a été compris le plus souvent entre quatre et cinq heures [21–23]. Cependant il n'existe pas d'études publiées supportant un délai plus tardif au-delà de six heures après la naissance.

### Degré de l'hypothermie

Il existe très probablement un degré minimal d'hypothermie pour que celle-ci soit neuroprotectrice. Bien qu'il ait été démontré qu'une hypothermie modérée entre 32 et 34 °C initiée immédiatement après l'accident ischémique ou juste avant la période de reperfusion et maintenue pour 72 heures est neuroprotectrice dans les modèles expérimentaux et en clinique humaine, il n'existe pas de température cible scientifiquement validée. Par ailleurs, les effets neuroprotecteurs de différents seuils d'hypothermie pourraient être variables en fonction de différentes régions du cerveau. Seules des études contrôlées sur des seuils d'hypothermie plus bas pourraient nous apporter des éléments de réponses.

### Le devenir à long terme

L'effet neuroprotecteur à l'âge scolaire et plus tard de l'hypothermie n'est pas encore connu. Un meilleur refroidissement cortical obtenu par l'hypothermie sélective serait-il plus efficace sur le devenir cognitif qu'un refroidissement corporel entier qui serait associé à un meilleur pronostic neuromoteur en diminuant plus profondément la température diencephalique? Dans tous les cas, un suivi neurodéveloppemental de ces enfants est nécessaire ainsi que leur inclusion dans un registre national.

### Les orientations futures

L'EHI est un problème de santé publique. L'hypothermie contrôlée est pour le moment le seul traitement ayant prouvé son efficacité en améliorant le pronostic neurologique. Un enfant sur huit serait amélioré par cette thérapeutique, notamment ceux souffrant d'EHI modérée. Néanmoins, un pourcentage non négligeable d'enfants ne répond pas favorablement à cette thérapeutique. D'où la nécessité de développer des thérapeutiques neuroprotectrices à utiliser en synergie avec l'hypothermie. Des résultats prometteurs ont été déjà obtenus dans les modèles animaux avec certaines molécules : allopurinol, xénon, érythropoïétine, mélatonine, canabinoïdes [43,44].

## Conclusion

L'ensemble des résultats expérimentaux et plus récemment cliniques suggère un bénéfice de l'hypothermie thérapeutique surtout pour les formes intermédiaires d'EHI. L'efficacité limitée de l'hypothermie pourrait s'expliquer par différents facteurs : limites de la méthode, une instauration trop tardive du traitement par rapport au début de l'anoxie qui peut être anténatale et non perinatale. Malgré ces réserves, nous recommandons, comme beaucoup d'autres auteurs et sociétés de néonatalogie, l'utilisation de l'HT dans le traitement de l'EHI du nouveau-né à terme. Il ne nous paraît pas éthique de ne pas faire profiter ces enfants d'une telle thérapie. Mais pour cela il est important que cette thérapeutique soit réalisée dans des centres de type III ayant les ressources, l'expertise et les compétences nécessaires pour faire face aux complications et défaillances multiorganes que ces enfants peuvent présenter, non tellement du fait de l'hypothermie mais de leur maladie initiale. Dans tous les cas, une organisation au sein des réseaux de périnatalité doit être discutée et mise en place avec des protocoles appliqués dès la salle de naissance. Un système de transport au sein de chaque réseau doit être aussi organisé pour limiter l'intervalle de temps entre la naissance et la mise en place de l'hypothermie contrôlée. Les recommandations proposées par la Société française de néonatalogie se trouvent en Appendixes A–C Annexes 1, 2 et 3 de ce chapitre.

### Conflit d'intérêt

Aucun.

### Annexe 1. Critères d'inclusion des nouveau-nés dans les protocoles de soins d'hypothermie thérapeutique en cas d'encéphalopathie hypoxique-ischémique. Recommandations de la Société française de néonatalogie.

Évaluation par les trois critères successifs A, B et C listés ci-dessous (A + B + C = hypothermie pour 72 heures).

**A** – Nouveau-né supérieur ou égal à 36,0 SA et un poids de naissance supérieur ou égal à 1800 g né dans un contexte d'asphyxie périnatale : événement aigu périnatal (exemple : décollement placentaire, prolapsus du cordon et/ou anomalies sévères du rythme cardiaque fœtal : décélérations tardives ou variables répétées, baisse de la variabilité, absence d'accélération) avec au moins **UN des critères suivants** :

1. Apgar inférieur ou égal à cinq à dix minutes après la naissance.
2. Réanimation (intubation endotrachéale ou ventilation au masque) à 10 minutes.
3. Acidose définie par pH < 7 au cordon ou tout autre gaz artériel, veineux ou capillaire réalisé dans les 60 minutes après la naissance.
4. BD supérieur ou égal à 16 mmol/L ou taux de lactates supérieur ou égal à 11 mmol/L au cordon ou tout autre gaz artériel, veineux ou capillaire réalisé dans les

60 minutes après la naissance.

En l'absence de gaz du sang OU en cas de pH compris entre 7,01 et 7,15 OU BD compris entre 10 à 15,9 mmol/L, l'enfant doit avoir un contexte d'asphyxie périnatale ET le critère 1 ou 2.

Si l'enfant remplit les Critères A faire l'évaluation neurologique en utilisant les critères B.

**B** – Encéphalopathie modérée à sévère (score de Sarnat H. Arch Neurol 1976;33:696–705).

Atteinte des fonctions corticales : léthargie (réponses aux stimulations : réduites) ou coma (réponses aux stimulations : absentes) ET au moins **UN** ou plus des signes suivants :

1. Hypotonie globale ou limitée à la partie supérieure du corps.
2. Réflexes anormaux : Moro (faible ou absent) ou anomalies oculomotrices ou pupillaires (pupilles serrées ou dilatées non réactives).
3. Succion absente ou faible.
4. Convulsions cliniques.

Si l'enfant remplit les critères A et B : (1) en salle de réanimation à la maternité mettre le nouveau-né en hypothermie passive (température cible entre 33 et 35 °C) et contacter le centre de référence pour le transfert ; (2) en centre référence faire une évaluation électro-physiologique avec un EEG et/ou un aEEG.

**C** – Trente minutes d'enregistrement d'EEG (huit électrodes) et/ou un aEEG réalisés après une heure de naissance et 30 minutes après une injection de phénobarbital si nécessaire sont indispensables pour poursuivre l'hypothermie réglée. EEG ou aEEG qui montrent des anomalies du tracé de fond avec **UN** des critères péjoratifs suivants à l'EEG standard ou à l'amplitude EEG (aEEG) :

#### Critères d'anomalies à l'EEG standard huit électrodes :

- Tracé paroxystique sans figures physiologiques (*burst suppression*).
- Tracé très pauvre enrichi de quelques ondes thêta.
- Tracé inactif (amplitude < 5 µV).
- Activité critique continue.

#### Critères d'anomalies aEEG :

- Tracé discontinu – modérément anormal – limite inférieure inférieure à 5 µV et limite supérieure supérieure à 10 µV.
- Tracé discontinu – sévèrement anormal – limite inférieure inférieure à 5 µV et limite supérieure inférieure à 10 µV.
- Tracé paroxystique – *burst suppression*.
- Activité critique continue.

Si les critères A+B+C sont présents l'enfant est traité par hypothermie contrôlée (température rectale ou œsophagienne maintenue à 33,5 ± 0,5 °C) prolongée pour une durée de 72 heures au moins après son début. L'hypothermie peut être arrêtée si dans les six premières heures de vie l'EEG ou l'aEEG sont normaux. Dans ce cas un réchauffement lent sur six heures est recommandé.

#### Les critères d'exclusion sont :

Un RCIU sévère PN inférieur à 1800 g.

Des anomalies chromosomiques ou congénitales sévères. Traumatismes neurologiques (hémorragies intracérébrales, lésions médullaires).

Un nouveau-né avec une EHI sévère et pour lequel une prise en charge palliative est envisagée.

La chirurgie n'est pas une contre-indication si les constantes vitales et biologiques sont stabilisées.

## **Annexe 2. Particularités de la prise en charge en réanimation du nouveau-né en hypothermie thérapeutique.**

L'enfant sera traité dans des services de référence ayant l'expertise de la prise en charge des défaillances multiviscérales néonatales.

#### Valeurs cibles durant l'hypothermie :

- T° rectale : 33,5 ± 0,5 °C.
- PAM : 45–65 mmHg.
- SpO<sub>2</sub> : 94–98 %.
- pCO<sub>2</sub> : 6–6,6 kPa (45–50 mmHg). La PCO<sub>2</sub> est modifiée par l'hypothermie. La plupart des analyseurs des gaz du sang mesurent les échantillons sanguins à une température de 37 °C. In vivo, les valeurs de la PCO<sub>2</sub> à 33,5 °C sont approximativement 0,83 fois celles données à 37,5 °C par l'analyseur. Si les valeurs de la pCO<sub>2</sub> ne sont pas corrigées pour l'hypothermie, le risque d'hypocapnie et de vasoconstriction cérébrale est important.

#### Installation :

- Positionner l'enfant dans un incubateur ouvert.
- Insérer un cathéter ombilical veineux double lumière.
- Une sonde vésicale urinaire est souhaitable.
- Insérer la sonde rectale de monitoring de la température de l'appareil de refroidissement d'au moins 3 cm et la sécuriser.
- Varier la position de l'enfant toutes les six heures avec massages répétés pour éviter les escarres.
- Maintenir la tête en position rectiligne.

#### Ventilation assistée :

- La plupart des nouveau-nés nécessiteront une ventilation assistée. Le stress doit être évité car il peut réduire l'efficacité de l'hypothermie. Une sédation-analgésie est recommandée même si elle doit conduire à une intubation et une ventilation assistée. Durant l'hypothermie, les sécrétions trachéales sont épaisses, une humidification des gaz à 37 °C et des aspirations trachéales fréquentes sont nécessaires. Maintenir les valeurs des gaz du sang dans les valeurs proposées.

#### Convulsions :

- Traitement des convulsions cliniques confirmées par EEG ou aEEG.
- Traitement des convulsions électriques qui durent plus de dix minutes au total par heure.

- Le phénobarbital reste le médicament de première ligne à une dose de charge de 20 mg/kg par voie intraveineuse sur 20 minutes qui peut être répétée une fois. Ne pas donner une dose d'entretien car l'hypothermie augmente la demi-vie du phénobarbital. Contrôler la barbitémie avant une nouvelle dose.
- Le choix du deuxième ou troisième anticonvulsivant dépend du protocole de chaque service.
- Nous évitons d'administrer les anticonvulsivants en perfusion continue par crainte d'un effet cumulatif surtout pour les médicaments à métabolisme hépatique.

#### Sédation :

- Nous recommandons l'utilisation de la morphine à une dose de 20 µg/kg. Le métabolisme de la morphine est réduit par l'hypothermie. Une réduction de la dose à 15–10 ou 5 µg/kg sera à faire en fonction de la réactivité de l'enfant et de la fréquence cardiaque qui est un bon reflet du degré de sédation. À 33,5 °C, la fréquence cardiaque est en moyenne de 90 par minute.

#### Support hémodynamique :

- L'hypovolémie est fréquente en cas d'hypothermie par déplacement liquidien vers l'espace interstitiel et augmentation de la diurèse. En cas d'hypotension artérielle, une évaluation échocardiographique est nécessaire pour évaluer la fonction myocardique et décider du choix thérapeutique remplissage volémique et/ou inotropes selon le protocole du service.

#### Électrolytes :

- Maintenir les électrolytes dans les valeurs normales. Il existe une tendance à l'hypokaliémie et à l'hyponatrémie pendant la phase d'hypothermie. Pendant la phase de réchauffement, il existe une tendance à l'hypernatrémie par réabsorption du liquide interstitiel. Maintenir la magnésémie à une valeur supérieure à 1,0 mmol/L. Une magnésémie dans les valeurs supérieures améliore la tolérance au froid et possède une action neuroprotectrice.

#### Glycémie :

- Maintenir la glycémie entre > 3,5–8 mmol/L. Pendant l'hypothermie, il existe une tendance à l'hyperglycémie par augmentation de la résistance à l'insuline. En cas de recours à l'insulinothérapie se méfier d'une hypoglycémie au cours du réchauffement.

#### Antibiotiques :

- Les indications sont celles du service référent. Les antibiotiques habituels à élimination essentiellement rénale peuvent être utilisés. Le dosage sanguin des aminosides est recommandé selon les protocoles en vigueur dans les services.

#### Coagulation :

- L'hypothermie peut aggraver les troubles de la coagulation qui sont fréquents en cas d'asphyxie périnatale. Une

vérification et une correction des anomalies de la coagulation s'imposent dès la mise en hypothermie.

#### Nutrition entérale :

- Des entérocolites ulcéro-nécrosantes ont été décrites sous hypothermie mais probablement d'origines multifactorielles. Une abstention de nutrition entérale est recommandée pendant la phase d'hypothermie. Certains utilisent une nutrition entérale minima à visée trophique.

#### Réchauffement :

- Le risque de convulsions est fréquent pendant la phase de réchauffement. Une surveillance EEG ou aEEG est donc nécessaire. En cas de convulsions, un arrêt du réchauffement est recommandé ainsi que le traitement anticonvulsivant. S'assurer que l'enfant ne convulse plus pendant au moins deux heures avant de reprendre le réchauffement.
- Il existe aussi un risque d'hypovolémie par vasodilatation périphérique qui doit être détecté et traité.
- Dans tous les cas le réchauffement sera le plus lent possible (0,2–0,4 °C/h).
- Maintenir une surveillance de la température centrale (36–36,5 °C) pendant 24 heures après la fin du réchauffement car risque de rebond hyperthermique.

### Annexe 3.

#### Surveillance neurologique :

- Clinique : en cas d'hypothermie s'attendre à ce que le réveil soit plus lent probablement par accumulation des anticonvulsivants et des sédatifs-analgésiques.
- Électrophysiologique : une surveillance EEG ou aEEG sera continue pendant la phase de refroidissement et 24 heures après la phase de réchauffement.
- Imagerie : une ETF sera proposée quotidiennement pendant les trois premiers jours pour éliminer une hémorragie intracrânienne. Une IRM avec séquences de diffusion sera faite après la phase de réchauffement entre j4 et j7 (plus précocement en cas d'aggravation neurologique).

### Références

- [1] Gunn AJ, Gunn TR. Changes in risk factors for hypoxic-ischemic seizures in term infants. *Austr N Z J Obstet Gynaecol* 1997;37:36–9.
- [2] Dixon G, Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Silburn SR, Zubrick SR, et al. Early developmental outcomes after newborn encephalopathy. *Pediatrics* 2002;109:26–33.
- [3] Robertson CM, Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy with birth asphyxia at term. *J Pediatr* 1989;114:753–60.
- [4] Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich AJ, Holshouser B, Wycliffe N. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2005;146:453–60.
- [5] Vannucci RC. Cerebral carbohydrate and energy metabolism in perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Brain Pathol* 1992;2:229–34.



- [6] Nakajima W, Ishida A, Lange MS, Gabrielson KL, Wilson MA, Martin LJ, et al. Apoptosis has a prolonged role in the neurodegeneration after hypoxic ischemia in the newborn rat. *J Neurosci* 2000;20:7994–8004.
- [7] Halestrap AP. Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die. *Biochem Soc Trans* 2006;34:232–7.
- [8] Beilharz EJ, Williams CE, Dragunow M, Sirimanne ES, Gluckman PD. Mechanisms of delayed cell death following hypoxic-ischemic injury in the immature rat: evidence for apoptosis during selective neuronal loss. *Mol Brain Res* 1995;29:1–14.
- [9] Martin E, Buchli R, Ritter S, Schmid R, Largo RH, Boltshauser E, et al. Diagnostic and prognostic value of cerebral 31P magnetic resonance spectroscopy in neonates with perinatal asphyxia. *Pediatr Res* 1996;40:749–58.
- [10] Roelfsema V, Bennet L, George S, Wu D, Guan J, Veerman M, et al. The window of opportunity for cerebral hypothermia and white matter injury after cerebral ischemia in near-term fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:877–86.
- [11] Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Metab* 2003;23:513–30.
- [12] Lei B, Tan X, Cai H, Xu Q, Guo Q. Effect of moderate hypothermia on lipid peroxidation in canine brain tissue after cardiac arrest and resuscitation. *Stroke* 1994;25:147–52.
- [13] Edwards AD, Yue X, Squier MV, Thoresen M, Cady EB, Penrice J, et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischaemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;217:1193–9.
- [14] Inamasu J, Suga S, Sato S, Horiguchi T, Akaji K, Mayanagi K, et al. Post-ischemic hypothermia delayed neutrophil accumulation and microglial activation following transient focal ischemia in rats. *J Neuroimmunol* 2000;109:66–74.
- [15] Thoresen M, Satas S, Puka-Sundvall M, Whitelaw A, Hallstrom A, Laberg EM, et al. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins. *Neuroreport* 1997;8:3359–62.
- [16] Marks KA, Mallard EC, Roberts I, Williams CE, Sirimanne ES, Johnston B, et al. Delayed Vasodilation and altered oxygenation after cerebral ischemia in fetal sheep. *Pediatr Res* 1996;39:48–54.
- [17] Jensen EC, Bennet L, Hunter CJ, Power CG, Gunn AJ. Post-hypoxic hypoperfusion is associated with suppression of cerebral metabolism and increased tissue oxygenation in near-term fetal sheep. *J Physiol* 2006;572:131–9.
- [18] Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4). CD00331.
- [19] Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;94:F260–4.
- [20] Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, Tyson JE, et al. Outcomes and effectiveness in a multicentre randomized, controlled trial of whole-body cooling hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2008;122e:791–8.
- [21] Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365:663–70.
- [22] Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574–84.
- [23] Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349–58.
- [24] Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcome at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 2010;340:c363.
- [25] Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and pathophysiology. Washington, DC; 2003.
- [26] Boog G. Asphyxie périnatale et infirmité motrice d'origine cérébrale (I- le diagnostic). *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38:261–77.
- [27] Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol* 1976;33:696–705.
- [28] Amiel-Tison C, Ellison P. Birth asphyxia in the fullterm newborn: early assessment and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1986;28:6714–82.
- [29] Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997;86:757–61.
- [30] Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2000;116:92–9.
- [31] Gunn AJ, Bennet L, Gunning MI, Gluckman PD, Gunn TR. Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res* 1999;46:274–80.
- [32] Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 1998;102:1098–106.
- [33] Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest* 1997;99:248–56.
- [34] Bona E, Hagberg H, Løberg EM, Bågenholm R, Thoresen M. Protective effects of moderate hypothermia after neonatal hypoxia ischemia: short and long-term outcome. *Pediatr Res* 1998;43:738–45.
- [35] Laptook AR, Corbett RJ. The effects of temperature on hypoxic-ischemic brain injury. *Clin Perinatol* 2002;29:623–49.
- [36] Battin JS, Bennet L, Gunn AJ. Rebound seizures during rewarming. *Pediatrics* 2004;114:1369.
- [37] Murray JP, Pavlin EG. Oxygen delivery and consumption during hypothermia and rewarming in the dog. *Anesthesiology* 1990;72:510–6.
- [38] Thoresen M. Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: adverse effects and their prevention. *Clin Perinatol* 2008;35:749–63.
- [39] Laptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics* 2008;122:491–9.
- [40] Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, et al. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2007;119:912–21.
- [41] Schuchmann S, Schmitz D, Rivera C, Vanhatalo S, Salmen B, Macke K, et al. Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat Med* 2006;12:817–23.

- [42] Westgate JA, Gunn AJ, Gunn TR. Antecedents of neonatal encephalopathy with fetal acidaemia at term. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:774–82.
- [43] Van Bel F, Groenendaal F. Long term pharmacologic neuroprotection after birth asphyxia: where do we stand? *Neonatology* 2009;94:203–10.
- [44] Thoresen M, Hobbs CE, Wood T, Chakkarapani E, Dingley J. Cooling combined with immediate or delayed xenon inhalation provides equivalent long-term neuroprotection after neonatal hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:707–14.