Évaluation du pronostic des nouveau-nés traités par hypothermie thérapeutique

Audrey Begou

▶ **To cite this version:**

Audrey Begou. Évaluation du pronostic des nouveau-nés traités par hypothermie thérapeutique. Pédiatrie. 2016. dumas-01370876

HAL Id: dumas-01370876

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01370876

Submitted on 3 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AIX MARSEILLE UNIVERSITE
Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée

Evaluation du pronostic des nouveau-nés traités par hypothermie thérapeutique

Présenté et publiquement soutenu devant
l'Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée

Le 9 septembre 2016

Par

BEGOU Audrey
Née le 4 juin 1991

Mémoire présenté pour l'obtention du Diplôme d'état de Sage-Femme
Année universitaire 2015-2016

Directeur de mémoire :
TOSELLO Barthélémy
médecin pédiatre

Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée
Université Aix Marseille

Evaluation du pronostic des nouveau-nés traités par hypothermie thérapeutique

BEGOU Audrey
née le 4 juin 1991

Mémoire présenté pour l'obtention de Diplôme d'état de Sage-Femme
Année universitaire 2015-2016

☐ **Validation session juin 2016**
Mention :
☐ Félicitation du jury
☐ Très bien
☐ Bien
☐ Assez bien
☐ Passable

☐ **Validation session septembre 2016**

Visa de l'école

Evaluation du pronostic des nouveau-nés traités par hypothermie thérapeutique

Remerciements

Je remercie sincèrement mon Directeur de mémoire, Monsieur TOSELLO Barthélémy, pour son aide apportée à l'élaboration de mon travail et pour sa grande disponibilité.
Je tiens également à remercier mon enseignante sage-femme, Florence COMTE, pour ses conseils avisés.

SOMMAIRE

INTRODUCTION : p 1

METHODOLOGIE : p 7

RESULTATS : p 14

ANALYSE ET DISCUSSION : p 27

CONCLUSION : p 32

BIBLIOGRAPHIE : p 33

ANNEXES

GLOSSAIRE

INTRODUCTION

L'asphyxie périnatale concerne 0,5 % des naissances à terme [1] [2].

Elle correspond à une altération sévère des échanges gazeux utéroplacentaires au cours de l'accouchement ; cette asphyxie progressive, si elle n'est pas corrigée, entraîne une décompensation des moyens de défense qui cause une perturbation grave de l'homéostasie fœtale due à un trouble de l'oxygénation fœtale [1] [3] [4].

Les principales situations à risque sont : l'hématome rétroplacentaire, les compressions funiculaires, la rupture utérine, les dystocies sévères, les dysfonctions placentaires et les hémorragies fœtales.

L'asphyxie se traduit par une acidose métabolique fœtale que l'on met en évidence au sang du cordon, par un trouble de l'adaptation à la vie extra-utérine (défini par une perturbation du score d'Apgar), par des signes neurologiques et/ou par des signes traduisant une défaillance polyviscérale [1] [4].

Ses deux conséquences les plus redoutables sont la mort intra-partum ou néonatale et l'infirmité motrice d'origine cérébrale ou paralysie cérébrale (PC) qui est une séquelle neurologique à long terme. L'asphyxie périnatale engage donc le pronostic vital, elle est source de défaillances organiques précoces dans 60% des cas, d'encéphalopathie dans 40% des cas et de séquelles neurologiques, dont la PC, dans 15 à 25% des cas [1] [2]. La PC se définit par des troubles permanents du développement, du mouvement et de la posture. Ces troubles sont responsables de limitation d'activités et sont causés par des atteintes non progressives acquises lors du développement du cerveau chez le fœtus ou le nouveau-né. Ces troubles moteurs sont le plus souvent accompagnés par des troubles sensoriels, perceptifs, cognitifs, de la communication et du comportement, voire d'une épilepsie et sont à l'origine de handicaps plus ou moins sévères gênants l'insertion sociale [5] [6].

A la naissance, les signes neurologiques vont définir une encéphalopathie hypoxo-ischémique (EHI). L'encéphalopathie hypoxo-ischémique est une cause importante de décès ou de séquelles neurologiques affectant 2 à 3 nouveau-nés pour 1 000 naissances vivantes à terme [7]. Les signes précoces d'encéphalopathie associent divers éléments : altération de la vigilance avec trouble du regard (absent ou peu présent) quasi constante, posture anormale, anomalie du tonus, mouvements anormaux (boxe, pédalage), agitation avec mouvements et mimiques stéréotypés (toute agitation en contexte post-anoxique est suspecte), altération des

réflexes (succion), altération du contrôle respiratoire (hyper ou hypo ventilation) et convulsions.

L'encéphalopathie fait l'objet de classifications ayant valeur pronostique. La plupart est dérivée de la classification princeps de Sarnat qui se décline en trois grades :

- Grade I ou encéphalopathie mineure : vigilance conservée, hyperexcitabilité transitoire, hypotonie axiale modérée, pas de convulsion ; résolution complète en moins de 48 h.
- Grade II ou encéphalopathie modérée : vigilance altérée, mouvements anormaux, trouble du tonus axial et périphérique, convulsions fréquentes.
- Grade III ou encéphalopathie sévère : état comateux, altération des réflexes du tronc, état de mal convulsif possible.

Le grade I est associé à un pronostic excellent, comparable à une population de référence sans encéphalopathie. Le groupe III est associé à un pronostic très défavorable : 100% de décès ou séquelles graves. Le groupe II est associé à un pronostic intermédiaire : 40 à 60 % de séquelles [1] [5] [6] [8].

L'EHI est due à des lésions cérébrales dont le mécanisme est décrit par un schéma ci-dessous :

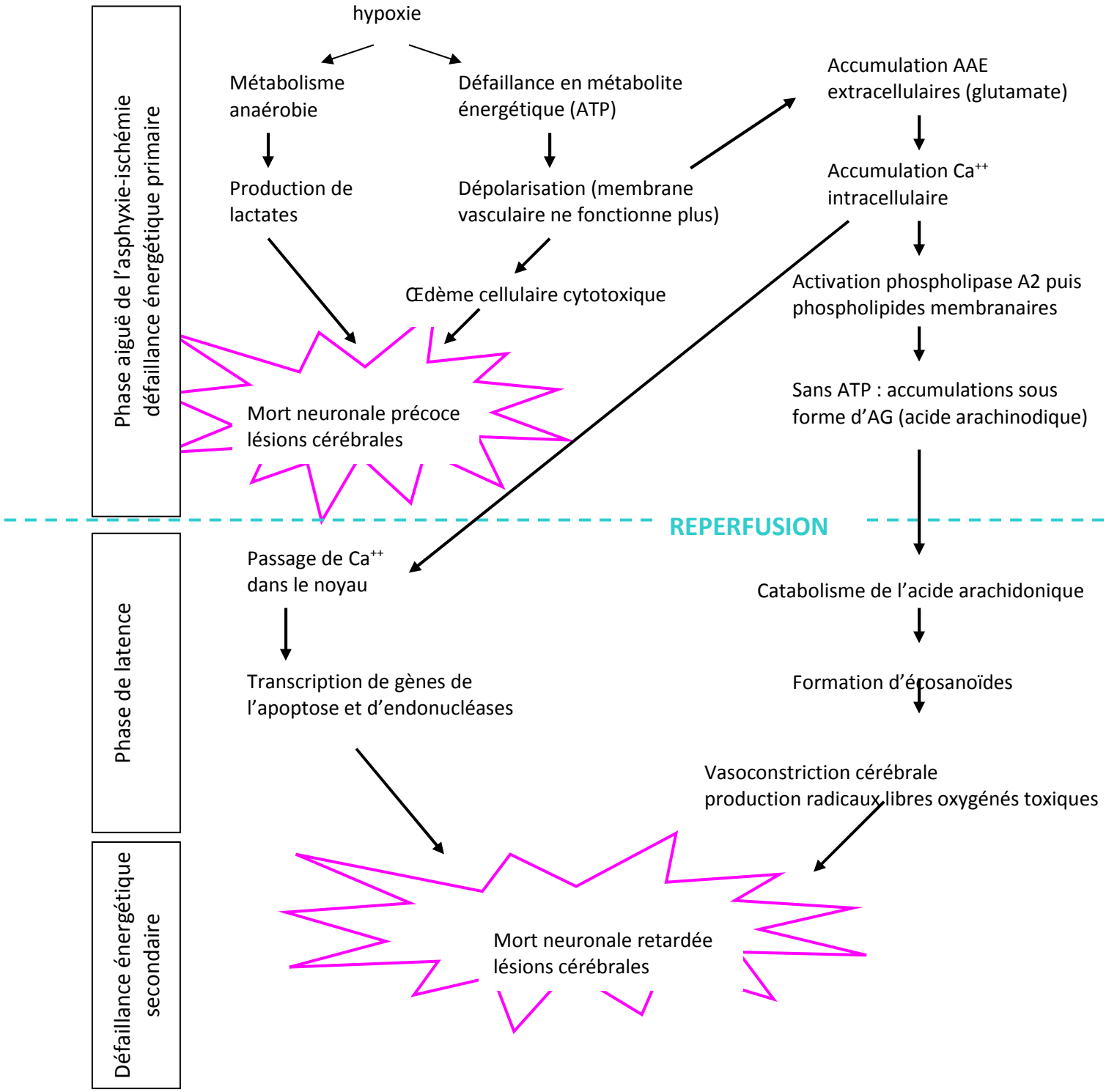

Schéma 1

L’hypoxie ischémie provient de la diminution du débit sanguin cérébral avec réduction de l’approvisionnement en oxygène, ce qui constitue le principal mécanisme de lésions cérébrales causées par asphyxie. Sur le plan cellulaire, l’hypoxie ischémie déclenche deux phases de défaillance énergétique. Lors de la phase primaire, l’absence d’oxygène met en route le métabolisme énergétique anaérobique qui implique la production d’acide lactique en partie responsable des lésions cérébrales. La chute de l’ATP (métabolites énergétiques) provoquée par la réduction du débit sanguin cérébral entraîne une défaillance de la pompe Na+/K+ responsable de la dépolarisation des membranes cellulaires. Celle-ci se solde par l’entrée massive d’eau et de calcium dans la cellule. Cet œdème cytotoxique ainsi formé est également à l’origine des lésions cérébrales par nécrose cellulaire. La dépolarisation entraîne également la libération d’acides aminés excitateurs (AAE), dont le glutamate, qui vont notamment accentuer l’entrée de calcium dans la cellule. Cet afflux massif de calcium active en cascade la phospholipase A2, puis les phospholipides membranaires. En l’absence d’ATP, ces phospholipides s’accumulent dans la cellule sous forme d’acides gras libres, et notamment d’acide arachidonique. Lors de la reperfusion permise par la réanimation néonatale, le catabolisme de l’acide arachidonique se solde par la formation d’écosanoïdes responsables d’une vasoconstriction cérébrale et de la production de radicaux libres oxygénés toxiques pour la cellule. D’autre part, les ions calcium intracellulaires sont passés dans le noyau et entraîne la transcription de gènes de l’apoptose et d’endonucléases. Ainsi sont formées les lésions cérébrales lors de la phase de défaillance énergétique secondaire.
Après la reperfusion, on observe une période latente de normalisation du métabolisme oxydatif qui dure de 6 à 12 heures et qui représente la fenêtre thérapeutique d’interventions neuroprotectrices [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10].

La meilleure façon d'éviter une souffrance fœtale aiguë est, évidemment, de repérer les grossesses à risque et de leur appliquer une surveillance adaptée de manière à ne pas soumettre un fœtus en état d'oxygénation précaire au « stress » des contractions utérines.
En cas de souffrance fœtale avérée, la conduite à tenir doit être adaptée aux circonstances de survenue, aux impératifs de l'urgence et à la nécessité de disposer de toutes les compétences médicales nécessaires de l'équipe obstétricale, anesthésique et pédiatrique.

Le traitement classique des nouveau-nés avec encéphalopathie hypoxo-ischémique 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 [7].

Le sujet de l'anoxie reste donc d'actualité car différents problèmes s'y relatant demeurent imparfaitement maîtrisés :

- difficultés du dépistage de l'anoxie fœtale. L'anoxie intrapartum est généralement bien reconnue mais l'anoxie à début antepartum pose à l'évidence d'énormes problèmes ;
- pauvreté et limites des thérapeutiques applicables après l'accident anoxique. Aucun progrès notable les dix dernières années avant 2000 n'est venu améliorer le pronostic redoutable des enfants souffrant d'encéphalopathie modérée à sévère : 1/3 de décès, 1/3 de séquelles (habituellement très lourdes), 1/3 de survie sans séquelles. Les recherches sur d'éventuels traitements neuroprotecteurs ne fléchissent pas [11].

Aujourd'hui, après avoir été longtemps oubliée, l'hypothermie contrôlée s'annonce comme une thérapeutique réellement prometteuse.
L'hypothermie est le seul traitement neuroprotecteur efficace pour traiter l'EHI, et elle est désormais considérée comme la norme de soins pour les nouveau-nés ayant une EHI modérée à grave.

On craint toutefois que l'hypothermie soit moins bénéfique pour les nouveau-nés ayant une encéphalopathie sévère et que son utilisation retarde des décisions de soins palliatifs pour les nouveau-nés dont le pronostic est très sombre [9].
Pour les trois principales études, CoolCap, Nichd et Toby, 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 avec un nombre d'enfants nécessaire à traiter de 9, 8 et 14 respectivement pour les trois variables décès, handicap et survie sans handicap à 18 mois [7]. Le nombre de sujets à traiter selon d'autres études est de 7 [12] ou 14 [13].

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 [7].
La question de recherche de cette étude est donc la suivante : quelles sont les variables d'évolution cliniques et paracliniques des nouveau-nés mis sous hypothermie thérapeutique qui peuvent être déterminantes dans les pronostics défavorables à court terme ?

Les objectifs de l'étude sont donc les suivants :

- Identifier les variables d'évolution cliniques et paracliniques des nouveau-nés placés sous hypothermie thérapeutique.
- Décrire les variables d'évolution chez les nouveau-nés décédés après traitement par hypothermie.
- Comparer certaines variables des nouveau-nés décédés aux nouveau-nés vivants afin de déterminer leur caractère déterminant dans les pronostics défavorables.

De plus l'objectif secondaire est de :

- Vérifier si les indications de mise sous hypothermie thérapeutique sont conformes aux recommandations en vigueur.

METHODOLOGIE :

La question de recherche de cette étude est donc la suivante : quelles sont les variables d'évolution cliniques et paracliniques des nouveau-nés mis sous hypothermie thérapeutique qui peuvent être déterminantes dans les pronostics défavorables à court terme ?

Les objectifs de l'étude sont donc les suivants :

- Identifier les variables d'évolution cliniques et paracliniques des nouveau-nés placés sous hypothermie thérapeutique.
- Décrire les variables d'évolution dans le groupe des nouveau-nés décédés.
- Comparer certaines variables dans chacun des groupes afin de déterminer leur caractère déterminant dans les pronostics défavorables.

De plus l'objectif secondaire est de :

- Vérifier si les indications de mise sous hypothermie thérapeutique sont conformes aux recommandations en vigueur.

Il s'agissait d'une étude descriptive comparative, menée à l'hôpital Nord de l'AP-HM.
Les données ont été recueillies de façon rétrospective sur dossiers, sur la période de janvier 2012 (date à laquelle le protocole a été mis en place à l'hôpital Nord de l'AP-HM) à décembre 2015.
La collecte des données s'est faite sur une grille de recueil de données.

Le critère d'inclusion des nouveau-nés pour cette étude était le traitement par hypothermie thérapeutique, ce traitement ayant lui-même des critères d'inclusion et d'exclusion précis (cf. ci-dessous).

Le recueil de dossiers a été réalisé comme suit : une demande de liste nominative de patients a été faite auprès du service SPIM de l'hôpital Nord, ainsi qu'au service CIL de l'AP-HM (correspondant informatique et libertés) qui gère l'inscription au registre de l'établissement concernant les données à caractère personnel.

L'hypothermie thérapeutique n'ayant pas de codification, une recherche avec le code de l'asphyxie obstétricale a été réalisée, les codes d'asphyxie étant P219, P211, P210 et P21.

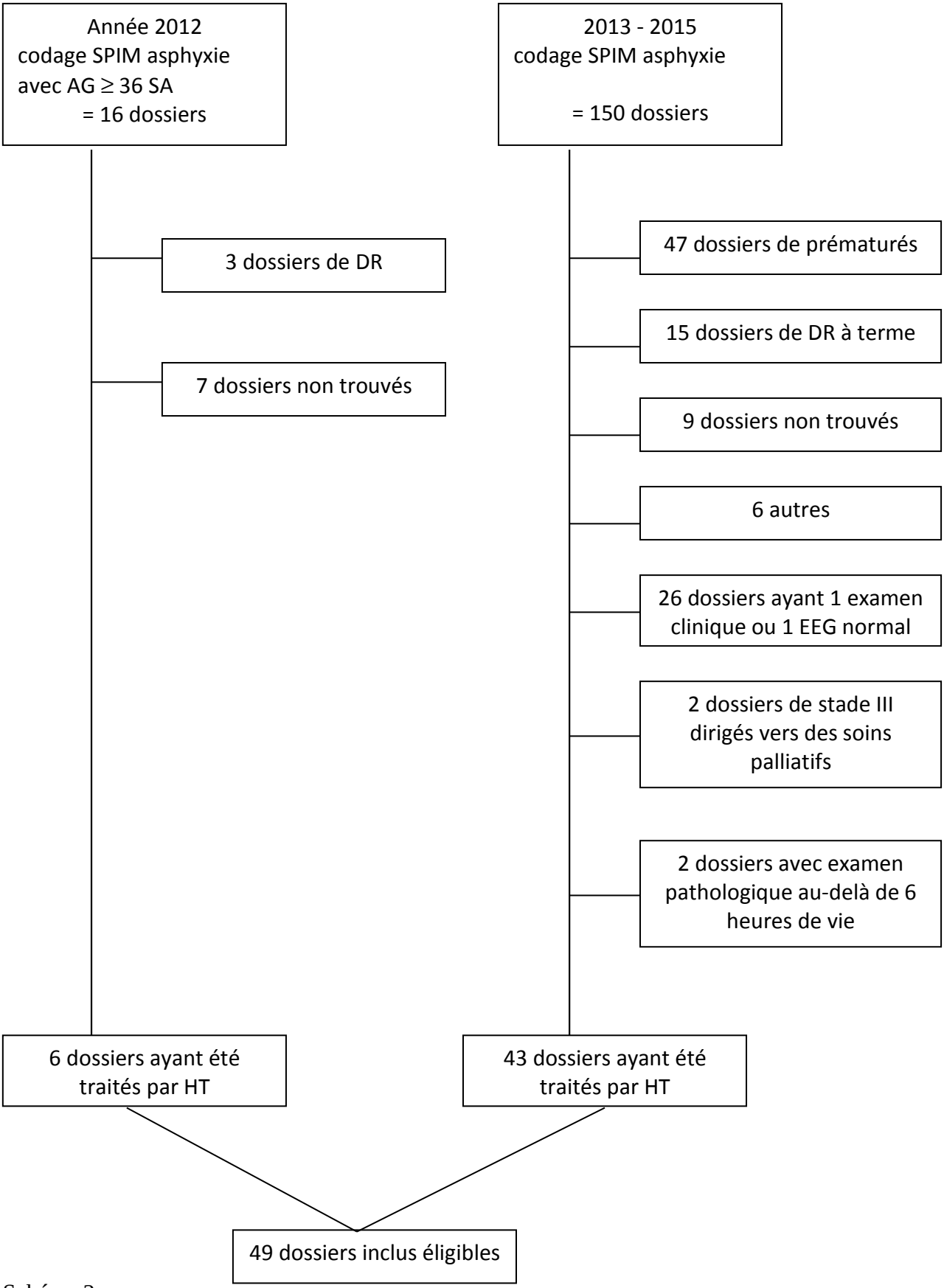
Année 2012
codage SPIM asphyxie
avec AG ≥ 36 SA
= 16 dossiers
2013 - 2015
codage SPIM asphyxie
= 150 dossiers
3 dossiers de DR
7 dossiers non trouvés
47 dossiers de prématurés
15 dossiers de DR à terme
9 dossiers non trouvés
6 autres
26 dossiers ayant 1 examen clinique ou 1 EEG normal
2 dossiers de stade III dirigés vers des soins palliatifs
2 dossiers avec examen pathologique au-delà de 6 heures de vie
6 dossiers ayant été traités par HT
43 dossiers ayant été traités par HT
49 dossiers inclus éligibles

Schéma 2

Le pronostic à court terme signifie que l'étude concerne les nouveau-nés jusqu'à décharge, c'est-à-dire jusqu'à leur sortie de l'hôpital.

Les variables étudiées étaient les suivantes (cf annexe : grille de recueil de données).

Les critères cliniques de la grossesse et de l'accouchement constituent une étape d'anamnèse qui peut décrire le contexte d'asphyxie périnatale dans lequel se trouvait chaque nouveau né étudié.
Concernant la grossesse, il a été précisé la gestité et la parité, le caractère unique ou multiple de la grossesse et si la grossesse a été bien suivie ; toute pathologie maternelle, fœtale ou obstétricale pouvant altérer l'état néonatal a été recueillie.

L'accouchement est le moment le plus à risque pour le fœtus en ce qui concerne l'hypoxie-ischémie.
Les paramètres recueillis concernant l'accouchement étaient les suivants : le caractère inborn ou outborn (c'est-à-dire si l'enfant est né à l'hôpital Nord ou s'il a été transféré après sa naissance), le terme, le mode d'accouchement c'est-à-dire par voie basse ou par césarienne, en cas de césarienne le caractère programmé ou en urgence et le motif de la césarienne ont été recueillis, la présentation fœtale, le caractère spontané ou le déclenchement du travail, la durée de l'ouverture de l'œuf, les constantes maternelles (notamment la notion de fièvre), la couleur du liquide amniotique, le rythme cardiaque fœtal, une éventuelle extraction instrumentale et tout évènement sentinelle pouvant être la cause de l'hypoxie-ischémie.

L'évaluation clinique et paraclinique de l'état du nouveau-né à la naissance peut nous renseigner sur la sévérité de l'anoxie. On a donc recueilli les variables suivantes à la naissance : le score d'Apgar à 1, 5 et 10 minutes, le pH, les lactates et le déficit en bases au sang du cordon ou dans la première heure de vie. Le sexe et le poids du nouveau né ont également été précisés. Les mesures de réanimation nous renseignent également sur l'état du nouveau-né, il a donc été recueilli la notion d'intubation et à quel moment elle a été réalisée, le massage cardiaque externe et la durée de celui-ci s'il a été effectué ainsi que la FiO2 maximale utilisée lors de la réanimation.

Le contexte obstétrical et l'état du nouveau né à la naissance permettent de vérifier si le nouveau-né répond bien au critère A/, décrit ci-dessous, d'inclusion au protocole d'hypothermie thérapeutique.

Les recommandations concernant le traitement par hypothermie thérapeutique sont les suivantes, selon le protocole pédiatrique de l'hôpital Nord en accord avec les recommandations de la société française de médecine périnatale (cf annexe) :
La population cible pour ce traitement concerne les nouveau-nés d'âge gestationnel supérieur ou égal à 36 semaines d'aménorrhée et/ou ayant un poids de naissance supérieur ou égal à 1800g.
Les critères d'exclusion sont :

- anomalies chromosomiques ou congénitales sévères
- traumatismes neurologiques (hémorragies intracérébrales, lésions médullaires)
- nouveau-né avec une encéphalopathie hypoxo-ischémique sévère pour lequel une prise en charge palliative est envisagée.

Pour être traité par hypothermie thérapeutique, le nouveau-né doit répondre à trois critères d'inclusion qui sont les suivants :

- **A/** Il doit être né dans un contexte d'asphyxie périnatale : événement aigu périnatal avec au moins un des critères suivants :
  - Apgar inférieur ou égal à 5 à 10 minutes de vie
  - Réanimation respiratoire (intubation endotrachéale ou ventilation au masque) ou cardiorespiratoire toujours nécessaire à 10 minutes de vie
  - Acidose au cordon ou dans la première heure de vie définie par ph<7 et/ou déficit de base supérieur ou égal à 16 mmol/L et/ou taux de lactates supérieur ou égal à 11 mmol/L.

- **B/** Evaluation neurologique : le nouveau-né doit présenter une encéphalopathie modérée ou sévère définie par une altération de la conscience (léthargie ou coma) et au moins un des signes suivants :
  - hypotonie globale ou limitée à la partie supérieure du corps
  - réflexes anormaux : Moro faible ou absent ou anomalies oculomotrices ou pupillaires (pupilles serrées ou dilatées non réactives)
  - succion absente ou faible
  - convulsions cliniques.

- **C/** Evaluation électrophysiologique : anomalies du tracé de fond sur trente minutes d'enregistrement d'EEG et/ou un aEEG.

  En pratique, tout nouveau-né présentant les critères A et B devra être transféré au plus tôt dans un service référent pour débuter l'hypothermie thérapeutique avant la sixième heure de vie. L'indication de l'hypothermie sera posée par le service référent après évaluation clinique et électrophysiologique.

Les variables recueillies concernant l'admission en service de réanimation étaient les suivantes : le moment de l'admission (en heures de vie) et l'examen clinique neurologique en le détaillant :

- le niveau de conscience qui a été interprété comme étant normal, irritable, léthargique ou en coma
- le tonus musculaire qui a été classé en : normal ou présentant une hypotonie axiale, une hypertonie périphérique, une hypotonie axiale et une hypertonie périphérique, une hypotonie globale ou encore une hypotonie périphérique
- l'activité motrice spontanée qui a été interprétée comme étant normale, pauvre et/ou avec des mouvements stéréotypés, absente et/ou avec des trémulations
- la succion qui était présente, faible ou absente
- les réflexes archaïques (notamment le grasping et le Moro) qui étaient présents, faibles ou absents.

La présence ou non de convulsions cliniques faisant partie de l'examen neurologique a également été recueillie.

La température du nouveau né à son arrivée ainsi que le délai (en heures de vie) pour le début de l'hypothermie thérapeutique ont été recueillis.
Les données paracliniques recueillies étaient les suivantes : la FiO2, la PCO2, le pH, le taux de lactates ainsi que son temps de normalisation en heures de vie, le déficit en base, le taux d'hémoglobine et la glycémie.

Concernant l'EEG, qui conditionne la mise sous hypothermie, il a été noté si celui-ci a été réalisé ou non avant l'hypothermie, s'il a été réalisé ou non sous sédation. L'EEG ou l'aEEG ont été classé comme suit : normal, hypovolté, avec crises convulsives infracliniques,

paroxystique (burst suppression) ou pathologique d'une autre sorte (enrichi en ondes thêtas par exemple).
Chez l'enfant à terme, un EEG initialement normal et qui le demeure, avec une bonne organisation cyclique du sommeil et surtout un aspect maturatif conforme à l'âge gestationnel, est associé à un pronostic favorable. La présence de crises persistant à la 48eme heure de vie avec un tracé de fond perturbé (tracés inactifs d'amplitude inférieure à 5 mV, tracés paroxystiques avec bouffées d'activité de durée brève avec des intervalles longs et tracés discontinus de type « pauvre thêta ») ont habituellement un pronostic défavorable. L'appréciation pronostique fournie par les tracés EEG à amplitude intégrée permettrait à trois et six heures de vie de prévoir correctement l'évolution ultérieure [6].

Concernant l'IRM, le moment de sa réalisation en jour de vie a été recueilli puis il a été noté la présence ou non d'anomalies hypoxo-ischémique, d'œdème cytotoxique, de signes hémorragiques et d'un pic de lactates.
La réalisation d'un examen par résonance magnétique associant séquence conventionnelle, imagerie de diffusion et spectroscopie localisée est un élément indispensable de la stratégie diagnostique et pronostique devant un tableau d'EHI. Cet examen devrait être réalisé au mieux après un délai de 3 à 4 jours après la naissance [14].

L'hypothermie thérapeutique vise une température rectale ou œsophagienne de 33,5°C + ou – 0,5°C et doit durer au moins 72 heures. Il a été noté pour chaque nouveau-né si la température a été remontée à 34°C pendant le traitement d'hypothermie et le motif en a été recueilli (bradycardie, hypotension, anurie) ; la durée de l'hypothermie en heures et le motif de l'arrêt de ce traitement si celui-ci a effectivement été arrêté avant les 72 heures (EEG normal, décès, défaillance cardio-respiratoire). Il a également été précisé s'il y a eu ou non un traitement par amines lors de l'hypothermie thérapeutique.

L'examen neurologique après le réchauffement de l'enfant a été noté de la même manière que lors de l'admission en réanimation.

Concernant la globalité du séjour en réanimation les données suivantes ont été recueillies : la durée en jours de l'hospitalisation en service de réanimation, la durée totale en jours de la ventilation mécanique et la durée en jours de la nutrition parentérale.

Si le séjour en réanimation s'est soldé par la survie du nouveau-né, il a été noté son examen clinique neurologique (détaillé de la même façon que l'examen à l'entrée en réanimation ou après le réchauffement), la présence ou non de convulsions et le mode d'alimentation à la sortie du service de réanimation (AEC ou AED, alimentation autonome).
En cas de décès, il a été précisé le moment du décès (en jours de vie) ; si le décès correspondait à un arrêt de soin ou un arrêt cardio-respiratoire ; s'il y a eu une réunion éthique concernant ce nouveau né et à quel moment ; s'il y a eu une décision de LATA (limitation ou arrêt de soins), à quel moment et comment s'est soldé cette LATA et enfin si le nouveau-né présentait une quelconque défaillance avant son décès (circulatoire, respiratoire).

Le recueil s'est fini par la sortie de néonatalogie, il a alors été précisé : le moment de la sortie (qui correspond à la durée totale d'hospitalisation), la présence ou non de convulsions, d'une hypotonie axiale ou périphérique, d'une succion (classée en normale, faible ou absente) et d'une alimentation autonome.

L'étude statistique pour la comparaison des groupes a été faite grâce à la p Value.

RESULTATS :

La population étudiée comprenait 49 dossiers de nouveau-nés traités par hypothermie thérapeutique, dont les caractéristiques sont décrites dans les tableaux ci-dessous :

Concernant les critères de la grossesse :

pathologie fœtale, n (%)		2 (4,1)
pathologie obstétricale, n (%)	diabète gestationnel	6 (12,2)
	HTA	4 (8,2)
	utérus cicatriciel	2 (4,1)
grossesse non suivie, n (%)		3 (6,1)

Tableau 1

Concernant les critères de l'accouchement :

Outborn, n (%)		37 (75,5)
terme en jours, moyenne (+/-SD)		278,96 (11,75)
terme en SA, moyenne (+/-SD)		39+6 (1+4)
mode d'accouchement, n (%)	césarienne	26 (53,1)
motif de la césarienne, n (%)	ARCF	16 (64)
	HRP	3 (12)
	rupture utérine	3 (12)
	procidence	1 (4)
	autres	2 (8)
Présentation, n (%)	céphalique	46 (93,9)
Travail, n (%)	spontané	35 (71,4)
durée ouverture de l'œuf, médiane (IQR)		6,25 (10,75)
constantes maternelles, n (%)	fièvre	6 (12,2)
couleur du LA, n (%)	LAC	12 (24,5)
	LAT	6 (12,2)
	LAM	19 (38,8)
	sanglant	3 (6,1)

RCF, n (%)	non spécifié	11 (22,4)
	bradycardie	9 (18,4)
	microoscillant	6 (12,2)
	tachycardie	5 (10,2)
	RV	4 (8,2)
extraction instrumentale, n (%)	ventouse	5 (10,2)
	spatules	11 (22,4)
événement sentinelle, n (%)	présence d'un événement	32 (65,3)
	HRP	4 (8,2)
	rupture utérine	3 (6,1)
	inhalation méconiale	7 (14,3)
	cordon (bretelle, circulaire)	13 (26,5)
	DDE	2 (4,1)
	hémorragie foeto maternelle	1 (2,0)
	pneumothorax	1 (2,0)
	procidence	1 (2,0)

Tableau 2

Concernant l'état du nouveau-né à la naissance :

Sexe, n (%)	féminin	23(46,9)
	masculin	26(53,1)
Poids, moyenne (+/-SD)		3360,63(508,12)
Apgar, moyenne (+/-SD)	à M1	1,94(1,67)
	à M5	4,33(2,08)
	à M10	5,64(2,27)
pH, moyenne (+/-SD)		6,95(0,13)
Lactates, moyenne (+/-SD)		11,58(4,14)
BE, moyenne (+/-SD)		17,29(4,70)

Tableau 3

Mesures de réanimation :

Intubation, n (%)	41 (83,7)
délai d'intubation en minutes, médiane (IQR)	5,0 (33,0)
MCE, n (%)	14 (28,6)
durée du MCE, médiane (IQR)	5,0 (13,0)
FiO2 max, moyenne (+/-SD)	72,83 (31,49)

Tableau 4

Concernant l'état du nouveau-né à son arrivée en service de réanimation avant le traitement par hypothermie thérapeutique :

délai pour son arrivée en heures de vie, médiane (IQR)		3,0 (2,0)
FiO2, moyenne (+/- SD)		37,84 (27,36)
PCO2, moyenne (+/-SD)		45,82 (22,82)
pH, moyenne (+/-SD)		7,21 (0,14)
BE, moyenne (+/-SD)		11,08 (5,64)
taux de lactates, moyenne (+/-SD)		8,75 (3,88)
temps de normalisation des lactates en h, médiane (IQR)		24,0 (37,25)
Température, moyenne (+/-SD)		34,7 (1,2)
taux d'hémoglobine, moyenne (+/-SD)		15,38 (5,24)
Glycémie, n (%)	normale	8 (16,3)
	hypoglycémie	1 (2,0)
	hyperglycémie	7 (14,3)

Tableau 5

Concernant l’examen neurologique du nouveau-né à son arrivée en réanimation :

niveau de conscience, n (%)	normal	7 (14,3)
	irritabilité	6 (12,2)
	léthargique	8 (16,3)
	coma	4 (8,2)
tonus musculaire, n (%)	normal	2 (4,1)
	hypotonie axiale	3 (6,1)
	hypertonie périphérique	3 (6,1)
	hypotonie globale	19 (38,8)
	hypotonie périphérique	2 (4,1)
activité motrice spontanée, n (%)	normale	5 (10,2)
	pauvre ou mouvements stéréotypés	6 (12,2)
	absente ou trémulation	1 (2,0)
Succion, n (%)	présente	4 (8,2)
	faible	1 (2,0)
	absente	15 (30,6)
RA dont grasping, n (%)	présents	6 (12,2)
	faibles	4 (8,2)
	absents	9 (18,4)
Convulsions, n (%)		8 (16,3)

Tableau 6

Concernant l’EEG :

fait avant l'HT n(%)		11 (22,4)
sédation pendant EEG n(%)		37 (75,5)
résultat aEEG n(%)	normal	2 (4,1)
	hypovolté	16 (32,7)
	pathologique	5 (10,2)
résultat EEG n(%)	normal	2 (4,1)
	hypovolté	23 (46,9)
	crises infracliniques	2 (4,1)
	paroxystique	4 (8,2)
	pathologique	9 (18,4)

Tableau 7

Concernant l’IRM :

Fait, n (%)	42 (85,7)
Moment, médiane (IQR)	8,00 (4,00)
présence d'anomalie hypoxo-ischémique, n (%)	13 (26,5)
présence d'œdème cytotoxique, n (%)	7 (14,3)
présence de signes hémorragiques, n (%)	10 (20,4)
présence d'un pic de lactates, n (%)	5 (10,2)

Tableau 8

Concernant l’hypothermie thérapeutique elle même :

délai pour son installation en heures de vie, médiane (IQR)		4,0 (2,0)
arrêt précoce, n (%)		6 (12,2)
motif de l'arrêt, n (%)	EEG normal	2 (33)
	décés	3 (50)
	défaillance cardio-respiratoire	1 (16)
utilisation d'amines pendant ce traitement, n (%)		32 (65,3)

température remontée à 34°C pendant traitement, n (%)		8 (16,3)
motif de l'augmentation de température, n (%)	bradycardie	5 (62,5)
	hypotension	2 (25)
	anurie	1 (12,5)

Tableau 9

Concernant l’examen neurologique du nouveau-né après son réchauffement :

niveau de conscience, n (%)	normal	6 (12,2)
	irritabilité	1 (2,0)
	léthargique	7 (14,3)
	coma	0 (0)
tonus musculaire, n (%)	normal	3 (6,1)
	hypotonie axiale	8 (16,3)
	hypertonie périphérique	3 (6,1)
	hypotonie globale	10 (20,4)
	hypotonie périphérique	1 (2,0)
	hypotonie axiale + hypertonie périphérique	1 (2,0)
activité motrice spontanée, n (%)	normale	4 (8,2)
	pauvre ou mouvements stéréotypés	7 (14,3)
	absente ou trémulation	4 (8,2)
Succion, n (%)	présente	10 (20,4)
	faible	8 (16,3)
	absente	5 (10,2)
RA dont grasping, n (%)	présents	11 (22,4)
	faibles	5 (10,2)
	absents	3 (6,1)

Tableau 10

Concernant la sortie de réanimation :

durée du séjour, médiane (IQR)		7,00 (2,50)
Décès, n (%)		8 (16,3)
cause décès, n (%)	arrêt cardio respiratoire	3 (37,5)
	arrêt de soins	5 (62,5)
moment du décès en jour de vie, médiane (IQR)		9,0 (14,75)
réunion éthique lors de l'hospitalisation, n (%)		6 (12,2)
délai en jours pour réunion éthique, médiane (IQR)		7,0 (2,25)
décision de LATA, n (%)		5 (10)
moment de la LATA en jours de vie, médiane (IQR)		12,0 (6,0)
présence de défaillance multiviscérale, n (%)	défaillance circulatoire	2 (4,1)
	défaillance cardio-respiratoire	3 (6,1)
Infection, n (%)		20 (40,8)

Tableau 11

Concernant l’examen neurologique du nouveau-né à sa sortie de réanimation :

niveau de conscience, n (%)	normal	9 (18,4)
	irritabilité	3 (6,1)
	léthargique	7 (14,3)
	coma	0 (0)
tonus musculaire, n (%)	normal	11 (22,4)
	hypotonie axiale	7 (14,3)
	hypertonie périphérique	4 (8,2)
	hypotonie globale	8 (16,3)
	hypotonie périphérique	1 (2,0)
	hypotonie axiale + hypertonie périphérique	7 (14,3)
activité motrice spontanée, n (%)	normale	3 (6,1)
	pauvre ou mouvements stéréotypés	2 (4,1)
	absente ou trémulation	7 (14,3)

Succion, n (%)	présente	14 (28,6)
	faible	15 (30,6)
	absente	5 (10,2)
RA dont grasping, n (%)	présents	20 (40,8)
	faibles	5 (10,2)
	absents	2 (4,1)
Convulsions, n (%)		3 (6,1)

Tableau 12

Concernant le séjour global en réanimation :

durée ventilation mécanique en jours, médiane (IQR)		5,00 (2,00)
durée nutrition parentérale en jours, médiane (IQR)		7,0 (5,0)
Alimentation, n (%)	autonome	2 (4,1)
	AEC	25 (51,0)
	AED	9 (18,4)

Tableau 13

Concernant le séjour en néonatalogie :

durée d'hospitalisation totale, médiane (IQR)		16,50 (3,50)
Convulsions, n (%)	présentes	1 (2,0)
	trémulations	2 (4,1)
Hypotonie, n (%)		7 (14,3)
Succion, n (%)	présente	20 (40,8)
	faible	1 (2,0)
alimentation autonome, n (%)		13 (26,5)

Tableau 14

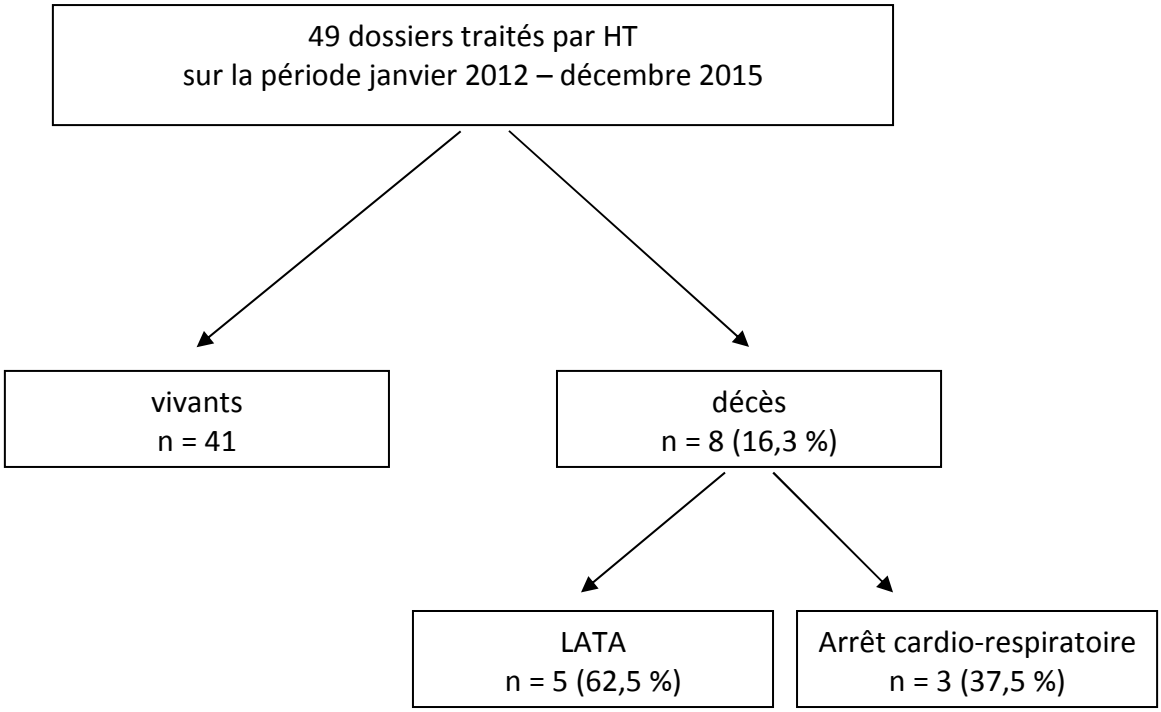

Schéma 3

La comparaison des nouveau-nés vivants (n=41) aux nouveau-nés décédés (n=8) a rapporté les résultats suivants :

Concernant la grossesse, la présence de pathologie maternelle, fœtale ou obstétricale n'était significativement pas plus élevée chez le groupe des nouveau-nés décédés que chez les nouveau-nés vivants. De même, le suivi de grossesse n'était significativement pas plus élevé chez le groupe des nouveau-nés vivants que chez les nouveau-nés décédés.

Concernant les différentes variables de l'accouchement, les résultats sont décrits dans le tableau suivant :

		vivants	décédés	p Value
outborn n(%)		30 (73,2)	7 (87)	0,443
terme en jours, moyenne (+/-SD)		279,98 (11,81)	273,75 (10,63)	0,334
terme en SA, moyenne (+/-SD)			39+5 (1+4)	
mode d'accouchement, n (%)	césarienne	18 (43,9)	8 (100)	0,04
motif de la césarienne, n (%)	ARCF	11 (61)	5 (62,5)	0,545
Présentation, n (%)	céphalique	38 (92,7)	8 (100)	0,43
Travail, n (%)	spontané	29 (70,7)	6 (75)	0,885

durée ouverture de l'œuf, médiane (IQR)		6,75 (11,50)	4,0 (13,5)	0,965
constantes maternelles, n (%)	fièvre	6 (14,6)	0 (0)	0,248
couleur du LA, n (%)	LAM	16 (39)	3 (37,5)	0,352
RCF, n (%)	bradycardie	7 (17,1)	2 (25)	0,782
extraction instrumentale, n (%)	spatules	11 (26,8)	0 (0)	0,279
événement sentinelle, n (%)	présence d'un événement	28 (68,3)	4 (50)	
	rupture utérine	1 (2,4)	2 (25)	0,015

Tableau 15

Le sexe et le poids n'étaient significativement pas différents dans les deux groupes.
De plus l'Apgar à 1, 5 et 10 minutes de vie et le pH au cordon ou dans la première heure de vie n'étaient significativement pas plus élevés chez le groupe des nouveau-nés survivants que chez les nouveau-nés décédés ; ainsi que le taux de lactates et le déficit en bases n'étaient significativement pas plus élevés chez le groupe des nouveau-nés décédés que chez les nouveau-nés survivants.

Concernant les mesures de réanimation, il n'y a pas de différences significatives entre les deux groupes.

A l'arrivée en service de réanimation pédiatrique, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant le délai d'arrivée en réanimation, la FiO2, la PCO2, le pH, le déficit en bases, la température, le taux d'hémoglobine et la glycémie.
Cependant le temps de normalisation des lactates est significativement plus élevé chez les nouveau-nés décédés que chez les nouveau-nés survivants.

Concernant l'examen clinique neurologique à l'arrivée en réanimation, les résultats sont décrits dans le tableau ci-dessous :

		vivants	décédés	p Value
niveau de conscience, n (%)	coma	1 (2,4)	3 (37,5)	0,005
tonus musculaire, n (%)	hypotonie globale	15 (36,6)	4 (50)	0,7
activité motrice spontanée, n (%)	normale	5 (12,2)	0 (0)	0,05
Succion, n (%)	absente	14 (34,1)	1 (12,5)	0,839
RA dont grasping, n (%)	absents	9 (22,0)	0 (0)	0,138
Convulsions, n (%)		6 (14,6)	2 (25)	0,308

Tableau 16

Concernant l'EEG, les résultats sont décrits dans le tableau ci-dessous :

		vivants	décédés	p Value
fait avant l'HT, n (%)		10 (24,4)	1 (12,5)	0,443
sédation pendant EEG, n (%)		33 (80,5)	4 (50)	0,678
résultat aEEG, n (%)	pathologique	3 (7,3)	2 (25)	0,125
résultat EEG, n (%)	paroxystique	2 (4,9)	2 (25,0)	0,017

Tableau 17

Concernant l'IRM, les résultats sont décrits dans le tableau ci-dessous :

	vivants	décédés	p Value
Fait, n (%)	37 (90,2)	5 (62,5)	0,019
Moment, médiane (IQR)	8,00 (3,00)	6,00 (1,50)	0,343
présence d'anomalie hypoxo-ischémique, n (%)	8 (19,5)	5 (62,5)	0,001
présence d'œdème cytotoxique, n (%)	4 (9,8)	3 (37,5)	0,017
présence de signes hémorragiques, n (%)	10 (24,4)	2 (25)	0,336
présence d'un pic de lactates, n (%)	1 (2,4)	4 (50)	0

Tableau 18

Concernant le traitement par hypothermie thérapeutique lui-même, les résultats sont décrits dans le tableau ci-dessous :

		vivants	décédés	p Value
délai pour son installation en heures, médiane (IQR)			4,00 (5,50)	0,101
arrêt précoce, n (%)		3 (7,3)	3 (37,5)	0,024
motif de l'arrêt, n (%)	décés	0 (0)	3 (100)	0,05
utilisation d'amines pendant ce traitement, n (%)		25 (61,0)	7 (87,5)	0,123
température remontée à 34°C pendant traitement, n (%)		8 (19,5)	0 (0)	0,16
motif de l'augmentation de température, n (%)	bradycardie	5 (62,5)		
	hypotension	2 (25)		
	anurie	1 (12,5)		

Tableau 19

La comparaison de l'examen clinique neurologique après le réchauffement et à la sortie de réanimation entre les deux groupes n'a pas pu être réalisée car trop de données manquaient du côté des nouveau-nés décédés.

Concernant le séjour global en service de réanimation, les résultats sont décrits dans le tableau suivant :

	vivants	décédés	p Value
durée du séjour, médiane (IQR)	7,00 (2,00)		0,001
Infection, n (%)	20 (48,8)	0 (0)	0,079
durée ventilation mécanique en jours, médiane (IQR)	5,00 (2,00)	9,00 (11,25)	0
durée nutrition parentérale en jours, médiane (IQR)	7,00 (4,75)	/	

Tableau 20

Concernant la conformité aux recommandations de mise sous hypothermie thérapeutique, les résultats sont décrits dans le tableau ci-dessous :

	population totale	vivants	décédés	p Value
poids >1800 et AG>36 respecté, n (%)	47 (95,9)	39 (95,12)	8 (100)	0,524
apgar<5 à M10, n (%)	18 (36,7)	14 (34,14)	4 (50,0)	0,488
pH <7, n (%)	31 (63,3)	27 (65,85)	4 (50,0)	0,53
BE>16mmol/L, n (%)	11 (22,4)	10 (24,39)	1 (12,5)	0,811
lactates>11mmol/L, n (%)	23 (46,9)	20 (48,78)	3 (37,5)	0,627
critère A respecté, n (%)	46 (93,9)	39 (95,12)	7 (87,5)	0,411
conscience altérée, n (%)	12 (24,5)	8 (19,51)	4 (50,0)	0,23
signes neurologiques présents, n (%)	32 (65,3)	26 (63,41)	6 (75,0)	
critère B respecté, n (%)	6 (12,2)	3 (7,32)	3 (37,5)	0,005
critère C respecté, n (%)	11 (22,4)	10 (24,39)	1 (12,5)	0,443

Tableau 21

ANALYSE ET DISCUSSION :

Dans cette étude sur 49 dossiers de nouveau-nés mis sous hypothermie thérapeutique, 8 nouveau-nés sont décédés ce qui correspond à un taux de mortalité de 16,3 %. Ce pourcentage est retrouvé dans la littérature puisque selon Debillon and al. et Saliba and al. le pronostic de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique reste sombre avec respectivement 15 à 20 et 15 à 25 % de décès [13] [7]. Les nouveau-nés décédés de notre étude présentaient un délai de mort d'une médiane de 9,0 jours avec des extrêmes de 0 à 27 jours. Sur les huit nouveau-nés décédés, deux ont présenté une défaillance circulatoire et trois ont présenté une défaillance cardio-respiratoire. Cinq nouveau-nés sont décédés suite à un arrêt de soins et trois sont décédés suite à un arrêt cardio-respiratoire.

En 2001, Boog considérait que la persistance d'un score d'Apgar < 3 au-delà de M5 et l'existence d'une acidose métabolique grave (pH<7 et déficit de bases > - 12 mmol/L) étaient les variables d'évolution cliniques et paracliniques les plus prédictives de l'évolution défavorable d'une encéphalopathie hypoxo-ischémique vers le décès néonatal [3]. En 2010, il écrit encore que la persistance d'un mauvais score d'Apgar à la cinquième minute de vie augmente le risque de mort néonatale [6]. En 2003, comme l'écrit Boithias-Guerot and al. il n'existait pas encore d'examen d'imagerie pour l'évaluation des nouveau-nés ayant subi une hypoxie-ischémie périnatale et celle-ci reposait uniquement sur un faisceau d'arguments cliniques, anamnestiques, évolutifs et biologiques ; de ce fait, les situations intermédiaires posaient des difficultés d'évaluation [15].
Or, comme l'écrit Zupan and al. : « il faut retenir que le score d'Apgar et les marqueurs biologiques sont importants à relever pour le diagnostic d'asphyxie et l'orientation de l'enfant mais leur valeur pronostique est faible en regard des autres éléments plus spécifiquement neurologiques. » [1]. Effectivement, dans cette étude nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant l'Apgar à 1, 5 et 10 minutes et les gaz du sang à la naissance et à l'arrivée en service de réanimation.
Il est également bien retrouvé que le pourcentage correspondant au niveau de conscience en coma est significativement plus élevé dans le groupe des décédés que celui du groupe des vivants, comme c'est le cas dans notre cohorte. De plus, le pourcentage correspondant à une activité motrice spontanée normale est significativement plus élevé dans le groupe des vivants que celui du groupe des décédés.

Il est rapporté dans la littérature que le stade III d'encéphalopathie hypoxo-ischémique, défini par un état comateux, une activité motrice globale absente ou présentant des trémulations , une hypotonie axiale majeure et une abolition des réflexes archaïques et de la respiration par altération du tronc cérébral, présente une mortalité de plus de 90 % [1] [2] [6] [8].

Comme le suggère le protocole pédiatrique d'anoxie périnatale de l'hôpital Nord de l'AP-HM (cf annexe), l'encéphalopathie hypoxo-ischémique sévère pour laquelle l'indication de mise sous hypothermie thérapeutique semble déraisonnable pourrait être une indication de démarche palliative. Dans cette étude, trois nouveau-nés sont décédés lors de leur traitement par hypothermie thérapeutique, il est alors légitime de se poser la question de savoir si ces nouveau-nés auraient pu être dirigés vers des soins palliatifs, les encéphalopathies hypoxo-ischémiques de stade Sarnat III n'étant vraisemblablement peu améliorées par l'hypothermie thérapeutique [16]. Une des principales difficultés réside dans le fait de cerner les bonnes indications de l'hypothermie thérapeutique par une évaluation précoce et précise du degré de sévérité de l'encéphalopathie [16].
Cependant, l'examen clinique neurologique, du nouveau-né ayant subi une hypoxie-ischémie, détaillé selon les critères définis par Sarnat peut être soumis à des biais de mesure : nouveau-né douloureux ou sous sédation importante. L'examen clinique est également très subjectif et peut varier d'un évaluateur à l'autre, ce qui entraîne un biais de mesure. Nous avons donc besoin d'arguments paracliniques pour orienter notre prise en charge mais surtout le pronostic de l'enfant à court et si possible à long terme.
Pour une évaluation précise et précoce de l'encéphalopathie, l'électrophysiologie a clairement une place de choix pour identifier les formes d'encéphalopathies sévères [17] [18]. La différence significative du pourcentage d'EEG pathologique, notamment paroxystique, plus élevée dans le groupe des nouveau-nés décédés est bien retrouvée dans cette étude.

Les résultats de l'IRM montraient également des différences significatives entre les deux groupes : les pourcentages de présence d'anomalies hypoxo-ischémiques, d'œdème cytotoxique et du pic de lactates (en SRM) sont significativement plus élevés chez le groupe des nouveau-nés décédés que chez celui des vivants. L'IRM, a non seulement un intérêt pour sa valeur diagnostique étiologique mais aussi pour sa valeur pronostique [5]. Comme le prouve l'étude de Meyer-Witte and al., la réalisation d'un examen par résonance magnétique associant séquences conventionnelles, imagerie de diffusion et spectroscopie localisée (pic de lactates) est un élément indispensable de la stratégie diagnostique et pronostique devant une

encéphalopathie hypoxique-ischémique [14]. Les recommandations précisent que « l'IRM cérébrale systématique doit être réalisée si possible dès J3-J5 avec séquence de diffusion. Dans tous les cas, il reste indispensable de réaliser une IRM vers J10 qui constitue l'IRM de référence » [10]. Dans notre étude la médiane du délai pour la réalisation de l'IRM est de 8 jours.

La présence de lactates en quantité anormale, définie par le pic de lactates en spectroscopie par résonance magnétique, est le témoin de la mise en jeu du métabolisme anaérobie [14] (cf figure n°1). La spectroscopie par résonnance magnétique est une technique d'imagerie récente permettant une étude du métabolisme cérébral. Elle repose sur la détection de métabolites cérébraux, et l'étude des variations de leur concentration pour caractériser différentes pathologies. Elle procure une analyse qualitative et quantitative de plusieurs métabolites participant au cycle énergétique cellulaire cérébral en utilisant les propriétés magnétiques de certains atomes. A la différence de l'IRM qui offre une imagerie anatomique en coupes, l'acquisition de la séquence de spectroscopie va permettre d'obtenir un ou plusieurs spectres présentant un ensemble de pics. Le pic de lactate est un de ces pics pathologiques donc non présent chez le sujet sain. Ainsi, dans l'hypoxo-ischémie cérébrale, la spectroscopie pourrait avoir un rôle pronostique avec des résultats divergents. Dans les lésions hypoxo-ischémiques, les auteurs ont rapporté des anomalies de la phosphorylation oxydative et donc un métabolisme énergétique altérés. La conséquence est une production de lactates par glycolyse anaérobie [19]. Plusieurs études ont démontré qu'un taux bas de N Acétyl Aspartate et de Myoinositol et un taux élevé de lactates chez le nouveau-né ayant présenté une encéphalopathie anoxo-ischémique sont des marqueurs pronostiques d'un devenir neurodéveloppemental altéré [20] [21] [22]. L'élévation du rapport Lac/NAA au niveau des noyaux gris et du thalamus est un des marqueurs biochimiques puissants en termes d'information pronostique [23]. Cependant il n'a pas encore été possible d'identifier dans les premiers jours de vie le groupe d'enfants qui, s'ils survivaient, présenteraient des anomalies sévères du développement [24].

L'étude de Delnard and al. a également montré que l'IRM associé à la clinique et l'EEG permet d'affiner le pronostic des EHI en particulier dans le stade 2 [25]. Comme le montre Zupan and al. : la valeur pronostique de l'EEG et de l'IRM est déjà clairement établit dans la littérature [1].

Concernant le respect des recommandations quant aux critères d'inclusion de mise sous hypothermie, le tableau n°21 met en évidence que deux nouveau-nés ne respectaient pas les critères d'inclusion car ils avaient un âge gestationnel de 35 SA + 6 jours.
Selon Debillon and al. : « Tous les essais randomisés publiés ont été réalisés chez des enfants à terme ou d'un poids supérieur à 1800g et peu de données existent chez le prématuré. Etendre l'HT à des enfants appartenant au groupe de la prématurité tardive (32-36 SA) est actuellement à l'étude avec un essai randomisé en cours. »

L'hypothermie thérapeutique a bien été induite chez tous les nouveau-nés de cette étude avant la sixième heure de vie.
Deux nouveau-nés, non traités par hypothermie thérapeutique et donc non inclus dans cette étude (cf schéma 2), ont présenté pour l'un des clonies aux membres supérieurs et inférieurs à 12 heures de vie puis a présenté des lésions anoxo-ischémiques et un pic de lactates à l'IRM, pour l'autre une crise convulsive à 18 heures de vie dans un contexte d'asphyxie périnatale puis a présenté un œdème cytotoxique à l'IRM. Ces deux cas nous évoquent une étude qui concerne la place possible de l'hypothermie thérapeutique dans le malaise grave inopiné du nouveau-né à terme. Effectivement les lésions cérébrales proviennent des mêmes mécanismes hypoxo-ischémiques (cf schéma n°1) et l'hypothermie thérapeutique pourrait donc être envisagée dans cette indication [26].

Trois nouveau-nés ne présentaient pas de contexte d'asphyxie défini par le critère A/ d'anamnèse du protocole pédiatrique (cf annexe). Or l'horodatage, de la réanimation néonatale n'étant pas précisé dans les comptes rendus hospitaliers, cet item n'a pu être étudié, ce qui insère un biais de mesure dans cette étude. La encore est mis en évidence la difficulté de cerner les bonnes indications d'hypothermie thérapeutique.

Le critère B/ clinique du protocole qui reprend l'examen clinique neurologique est, comme il a été dit plus haut, rarement détaillé et assez subjectif. Ce critère a été respecté chez 12,2 % des nouveau-nés dans cette étude, mais là encore un biais de mesure est présent.
Enfin pour le critère C/ électrophysiologique, il a été respecté chez 22,4 % des nouveau-nés de cette étude.
De plus, il est précisé dans les recommandations que la température cutanée pendant le transport doit être maintenue entre 35 et 36 °C. Une hypothermie passive ou active ne pourra être débutée qu'en présence d'un monitorage précis et continu de la température centrale [10].

Or, dix nouveau-nés de cette étude, ce qui correspond à 20,4 %, sont arrivés en service de réanimation avec une température inférieure à 35°C. La question de débuter l'hypothermie thérapeutique pendant le transport se pose donc. Cette question a déjà été mise en avant par Delnard and al. qui montre qu'une hypothermie thérapeutique efficace est obtenue en moyenne trop tardivement [25]. Débuter l'hypothermie pendant le transport entre le lieu de naissance et le centre de niveau III est très discuté ; les deux principaux risques relevés par Debillon and al. sont une hypothermie profonde inférieure à 33°C et de soumettre un enfant à l'hypothermie alors que tous les éléments nécessaires pour poser l'indication, en particulier l'EEG, ne sont pas connus [13].

Cette étude, étant menée à court terme, ne prend pas en compte les séquelles neurologiques, notamment la paralysie cérébrale, qui constitue un pronostic défavorable à long terme.

Les nouveau-nés mis sous hypothermie thérapeutique mais ne respectant pas les indications recommandées n'ont pas été exclus de l'étude dans un second temps, ce qui entraîne un biais de sélection. Deux d'entre eux ont été sortis de l'hypothermie thérapeutique car ils présentaient un EEG normal, ce qui ne mettait plus en jeu leur pronostic puisqu'ils ne présentaient pas d'encéphalopathie hypoxo-ischémique même modérée.

Conclusion :

Le pronostic des nouveau-nés présentant une encéphalopathie hypoxo-ischémique est encore, de nos jours, difficile à évaluer. Il est pourtant fondamental de connaître ce pronostic pour orienter la prise en charge de ces nouveau-nés. Dans notre étude, nous retrouvons un taux de mortalité de 16,3 % pour des nouveau-nés traités par hypothermie thérapeutique, qui présentaient donc au minimum une encéphalopathie modérée. Le délai de décès est représenté par une médiane de 9,0 jours.

Nous retrouvons, dans notre étude, comme critères de mauvais pronostic tout d'abord des anomalies de l'examen clinique neurologique, notamment l'état comateux du nouveau-né ainsi qu'une motricité spontanée anormale. Ce critère étant difficile à évaluer et très subjectif, il est nécessaire d'apporter des arguments paracliniques pour orienter le pronostic et la prise en charge de ces nouveau-nés.

Nous confirmons également l'intérêt pronostique de l'électrophysiologie, de l'imagerie par résonance magnétique ainsi que de la spectroscopie par résonance magnétique, qui est une technique d'imagerie récente permettant une étude du métabolisme cérébral. En effet, concernant l'EEG, les nouveau-nés décédés présentaient un pourcentage d'EEG pathologique, notamment paroxystique, significativement plus élevé que celui des nouveau-nés vivants. Concernant l'IRM et la SRM, les pourcentages de présence d'anomalies hypoxo-ischémiques, d'œdème cytotoxique et d'un pic de lactates sont significativement plus élevés dans le groupe des nouveau-nés décédés que ceux du groupe des nouveau-nés vivants.

Actuellement, un PHRC intitulé « LyTONEPAL » constitué d'une cohorte nationale prospective a comme objectif de recenser et d'évaluer les pratiques actuelles autour de l'encéphalopathie hypoxo-ischémique.

BIBLIOGRAPHIE

[1] : Zupan Simunek V. Asphyxie périnatale à terme : diagnostic, pronostic, éléments de neuroprotection. Archive de pédiatrie 17 2010

[2] : société française de pédiatrie (SFP). Asphyxie périnatale à terme : synthèse. 2014 juin

[3] : Boog G. la souffrance fœtale aiguë. Journal de gynécologie obstétrique et de biologie de la reproduction 2001

[4] : Fournié A. Connan L. Parant O. Lesourd-Pontonnier F. Souffrance Fœtale Aiguë. Encyclopédie médico-chirurgicale 1999

[5] : Marret S. Jadas V. Kieffer A. Chollat C. Rondeau S. Chadie A. Place de l'anoxie et du traitement par hypothermie dans l'encéphalopathie néonatale précoce du nouveau-né à terme. Archives de pédiatrie 2014

[6] : Boog G. Asphyxie périnatale et infirmité motrice d'origine cérébrale. Gynécologie Obstétrique et Fertilité 2010

[7] : Saliba E. Norbert K. Cantagrel S. Neuroprotection par hypothermie de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme. Réanimation 19. 2010

[8] : Truttmann A. Hagmann L. et C. Zurich. Prise en charge de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme. Paediatrica Vol. 23. 2012

[9] : Peliowski-Davidovich A. L'hypothermie chez les nouveau-nés présentant une encéphalopathie hypoxique-ischémique. Société canadienne de pédiatrie. 2012 janvier

[10] : Meau-Petit V. Tasseau A. Lebail F. Ayachi A. Layouni I. Patkai J. et al. Hypothermie contrôlée du nouveau-né à terme après asphyxie périnatale. Archives de Pédiatrie 2010

[11] : Zupan V. Boithias C. Razafimahefa H. Lamboley G. Encéphalopathie anoxique du nouveau-né à terme et hypothermie cérébrale. Journal de gynécologie et obstétrique et biologie en reproduction. 2001

[12] : Ballot DE. Refroidissement du nouveau-né présentant une encéphalopthie hypoxique-ischémique. Commentaire de la BSG (bibliothèque de santé génésique). 2010 octobre.

[13] : Debillon T. Chevalier M. Ego A. Cneude F. Neuroprotection par hypothermie lors des encéphalopathies anoxo-ischémiques. Archives de pédiatrie 2013

[14] : Meyer-Witte S. Brissaud O. Brun M. Lamireau D. Bordessoules M. Chateil JF. Apport pronostique de la résonance magnétique cérébrale dans l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme : score d'imagerie, spectroscopie. Archives de pédiatrie 2008

[15] :Boithias-Guerot C. Castel C. Dubois C. Zupan-Simunek V. Vial M. Orientation en salle de naissance après une asphyxie per-partum : quels nouveau-nés garder ? quels nouveau-nés transférer ?. Journal de Gynécologie et Obstétrique et de la Biologie de la reproduction. 2003

[16] : Debillon T. Cantagrel S. Zupan-Simunek V. Gressens P. Neuroprotection par hypothermie lors des encéphalopathies anoxo-ischémiques du nouveau-né à terme : état des connaissances. Archives de pédiatrie. 2008

[17] : Helsmoortel A. Schmitt E. Hascoët J-M. Jellimann J-M. Hamon I. Hypothermie thérapeutique contrôlée pour asphyxie périnatale : intérêt de l'électroencéphalogramme d'amplitude pour évaluer l'indication. Archives de pédiatrie. 2013

[18] : Jadas V. Brasseur-Daudruy M. Chollat C. Pellerin L. Devaux A-M. Marret S. et al. Evaluation du pronostic de l'encéphalopathie précoce du nouveau-né à terme avant l'avènement de l'hypothermie. Archives de pédiatrie 2014.

[19] : Mehmet H. Yue X. Penrice J. Cady E. Wyatt JC. Sarraf C. Squier M. 1998 Edwards AD. Relation of impaired energy metabolism to apoptosis and necrosis following transient cerebral hypoxia-ischaemia. Cell Death Differ. 5(4):321–329

[20] : Boichot C. Walker PM. Durand C. Grimaldi M. Chapuis S. Gouyon JB. Brunotte F 2006 Term neonate prognoses after perinatal asphyxia: contributions of MR imaging MR spectroscopy relaxation times and apparent diffusion coefficients. Radiology 239:839–848

[21] : Ancora G, Soffritti S, Lodi R, Tonon C, Grandi S, Locatelli C, Nardi L, Bisacchi N, Testa C, Tani G, Ambrosetto P, Faldella G 2010 A combined a-EEG and MR spectroscopy study in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Brain Dev 32:835–842

[22] : Zarifi MK, Astrakas LG, Poussaint TY, Plessis Ad Ad, Zurakowski D, Tzika AA 2002 Prediction of adverse outcome with cerebral lactate level and apparent diffusion coefficient in infants with perinatal asphyxia. Radiology 225:859–870

[23] : Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, Bainbridge A, Cady EB, Chong WK, Murad S, Omar RZ, Robertson NJ. 2010 Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. Pediatrics. Feb;125(2):e382-95

[24] : Wilkinson D 2010 MRI and withdrawal of life support from newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics;126:e451–8

[25] : Delnard N. Cneude F. Hamelin S. Emeriaud G. Berne-Audéoud F. Andrini P. et al. Evaluation d'un protocole de prise en charge de l'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né par hypothermie. Archives de pédiatrie 2010.

[26] : Cornet MC. Maton P. Langhendries JP. Marion W. Marguglio A. Smeets S. et al. Malaise grave inopiné du nouveau-né à terme : une place possible pour l'hypothermie thérapeutique. Archives de pédiatrie 2014.

Résumé :

L'encéphalopathie hypoxo-ischémique, consécutive à une asphyxie périnatale, présente deux conséquences redoutables qui sont le décès néonatal et l'infirmité motrice d'origine cérébrale. Avant les années 2000, le traitement classique des nouveau-nés avec encéphalopathie hypoxo-ischémique restait décevant et reposait essentiellement sur le maintien d'une homéostasie au niveau liquidien, électrolytique et respiratoire ainsi que le traitement des convulsions. Aujourd'hui, l'hypothermie thérapeutique est le seul traitement neuroprotecteur efficace pour traiter l'encéphalopathie hypoxo-ischémique. Elle est désormais considérée comme la norme de soins pour les nouveau-nés présentant une encéphalopathie hypoxo-ischémique modérée à grave. Néanmoins, un pourcentage non négligeable d'enfants ne répond pas favorablement à cette thérapeutique. Pour répondre à la question de recherche, qui est d'identifier les variables d'évolution des nouveau-nés mis sous hypothermie thérapeutique pouvant être déterminantes dans les pronostics défavorables à court terme, cette étude descriptive comparative a porté sur 49 nouveau-nés traités par hypothermie thérapeutique de janvier 2012 à décembre 2015 sur le site de l'hôpital Nord de l'AP-HM. Le recueil de données s'est fait de façon rétrospective sur une grille de recueil à partir des comptes rendus d'hospitalisation. Nous retrouvons comme résultats que les anomalies de l'examen neurologique clinique avec un état comateux et une motricité spontanée anormale sont des variables de mauvais pronostic. Cependant cet examen étant subjectif et difficile à évaluer, il est nécessaire d'apporter des arguments paracliniques pour orienter le pronostic et la prise en charge de ces nouveau-nés. Nous confirmons également l'intérêt pronostique de l'électrophysiologie, de l'imagerie par résonance magnétique ainsi que de la spectroscopie par résonance magnétique, qui est une technique d'imagerie récente permettant une étude du métabolisme cérébral. En effet, le tracé pathologique notamment paroxystique de l'EEG, la présence d'anomalies hypoxo-ischémiques et d'œdème cytotoxique à l'IRM et la présence d'un pic de lactates en SRM sont trois variables d'évolution déterminantes dans les pronostics défavorables à court terme.

Mots-clés : asphyxie périnatale, encéphalopathie hypoxo-ischémique, hythermie thérapeutique

SUMMARY :

The consecutive hypoxic-ischemic encephalopathy causes asphyxia perinatal and present devastating consequences of neo natal death or Cerebral Palsy. Before 2000 the common treatment of new born with hypoxic-ischemic encephalopathy was poor and was essentially based upon homeostasy maintaining body liquid, electrolytic, respiratory functions and treating convulsion. Today hypothermia therapy is the only neuro protecting treatment efficient to treat hypoxic-ischemic encephalopathy. It is now a common therapy to treat new born babies with moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy. However a considerable percentage of babies are not receptive to this treatment. The answer to the research question which was to identify the different evolution of the new born who received hypothermia therapy could determine the short term unfavourable prognostic. This descriptive and comparative study was carried out on 49 new born babies who received hypothermia therapy treatment between January 2012 and December 2015 at Hôpital Nord de l'AP-HM. The data base of records was made retrospectively using records from the hospital recording forms used during patient hospitalisation. The common result found was abnormal neurological exam with state of coma and abnormal spontaneous motor skills. These were variably poor prognostic. This examination is subjective and difficult to evaluate and it is essential to add para clinic expertise to determine the prognostic and treatment of these new born babies. We can also confirm the benefit of electro physiology prognostic echo magnetic imagery which is a recent imagery technic allowing to study cerebral metabolism
Abnormal EEG, IRM and SRM are three variables of evolution determining in the unfavourable prognostic in the short term.

Kew words : asphyxia perinatal, hypoxic-ischemic encephalopathy, hypothermia therapy