



HAL
open science

Évolution des caractéristiques périnatales des nouveau-nés ayant bénéficié d'un traitement par hypothermie contrôlée entre 2012 et 2018 en Basse-Normandie

Élise David

► **To cite this version:**

Élise David. Évolution des caractéristiques périnatales des nouveau-nés ayant bénéficié d'un traitement par hypothermie contrôlée entre 2012 et 2018 en Basse-Normandie. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02933308

HAL Id: dumas-02933308

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02933308>

Submitted on 8 Sep 2020

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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

Année 2019/2020

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 3 mars 2020

par

Madame DAVID Elise

Né (e) le 12 Février 1991 à Cherbourg (*Manche*)

TITRE DE LA THÈSE :

Évolution des caractéristiques périnatales des nouveau-nés ayant bénéficié d'un traitement par hypothermie contrôlée entre 2012 et 2018 en Basse-Normandie

Président : Monsieur le Professeur GUILLOIS Bernard

Membres : Monsieur le Professeur BROUARD Jacques

Monsieur le Professeur DREYFUS Michel

Monsieur le Docteur ALEXANDRE Cénéric

Directeur de thèse : Dr Alexandre Cénéric

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale

Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUTTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUS Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REPESSE Yohann	Hématologie

M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M.	GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M.	LE BAS François	Médecine Générale
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

PROFESSEURS EMERITES

M.	HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LEPORRIER Michel	Hématologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme	KRIEGER Sophie	Pharmacie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie

M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M.	PITHON Anni	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme	SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme	DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme	LEPORRIER Nathalie	Génétique

Remerciements

A **Monsieur le Professeur Guillois**, vous me faites l'honneur de présider cette thèse. J'ai eu la chance de profiter d'un semestre de ma formation dans le service de néonatalogie du CHU. Grâce à vous et à votre équipe j'ai découvert toute la richesse et la complexité des premiers jours de vie d'un enfant. Veuillez accepter mes plus sincères et respectueux remerciements.

A **Monsieur le Professeur Dreyfus**, vous me faites l'honneur de juger mon travail et je vous en remercie. Vous avez toujours fait preuve d'une grande bienveillance et de pédagogie lors de nos brèves rencontres que cela soit pendant mon externat ou lors de mon internat. Veuillez accepter mes plus sincères et respectueux remerciements.

A **Monsieur le Professeur Brouard**, vous me faites l'honneur de juger mon travail et je vous en remercie. Durant ces trois années d'internat de pédiatrie déjà passées sous votre direction, j'ai découvert la pratique de la pédiatrie, et j'ai eu la chance de réaliser l'ensemble des stages hospitaliers qui me permettront un jour, je l'espère, d'exercer la neurologie pédiatrique. Notre travail commun, pour la formation des internes de pédiatrie Caennais a été parfois rude, souvent compliqué mais toujours enrichissant. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance, de mon respect et de ma considération.

A **Monsieur le Docteur Alexandre**, tu m'as fait le bonheur de me donner un sujet passionnant et enrichissant, qui te tient également à cœur. Je te remercie pour ta confiance, tes conseils avisés ainsi que pour tes enseignements et ta pédagogie lors de mon stage en néonatalogie. Je te prie d'accepter mes plus sincères remerciements.

Merci aux praticiens des services de pédiatrie d'Avranches, de Lisieux, du CHU, du service de génétique du CHU, du service de néonatalogie du CHU, au Docteur Mercier ainsi qu'à toutes les infirmières puéricultrices ou non, auxiliaires de puériculture pour le rôle que vous avez joué dans ma formation.

Merci à tous mes co-internes de pédiatrie ou non, pour n'en citer que quelques-uns, Zein, Claire, Charlène, Marion, Hélène...

A **mes parents**, j'ai grandi grâce à vous dans un environnement aimant. Vous m'avez donné une très belle éducation pleine de valeurs et de respect. Vous m'avez apporté un soutien sans faille durant tout ce long parcours ainsi que dans tous les autres combats que nous avons eu à mener. Sans vous, je n'en serais tout simplement pas là.

A **mon petit-frère et ma petite-sœur**, Axel et Lucie, vous m'avez toujours comprise et soutenue dans cette aventure comme dans tant d'autres auparavant et à venir. Je vous remercie pour ce soutien et cet amour.

A **ma famille**, merci pour votre soutien inconditionnel. Médecine, ça n'était pas gagné d'avance, par moments vous avez plus cru en moi que je ne croyais en moi-même et cela ça n'a pas de prix. J'espère vous rendre fiers.

A **Louise et Albert**, mes grands-parents, je sais que vous auriez été fiers de moi.

A **ma belle-famille**, vous m'avez coachée et portée comme un membre de votre famille et je vous en remercie.

A mes amis, à ceux d'enfance, Mathilde et Justine que les absences et la distance n'ont pas arrêtées. Et à ceux que les années de médecine m'ont apporté et rendu indispensables, ma Bloublou, César, Camille et tous les autres...

Et enfin, à Antoine, mon amour, mon mari, mon coach, merci de m'avoir portée dans ce travail, merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Merci d'accepter sans condition ce projet professionnel. Tu m'as toujours poussé à me surpasser et grâce à toi, j'ai compris l'adage « on est plus forts à deux ». Pour tout ce qu'on a déjà vécu et gagné et pour tout ce qu'il reste encore à écrire.

Abréviations

ACSOS : agressions cérébrales secondaires d'origine systémique

ADC : apparent diffusion coefficient (coefficient apparent de diffusion)

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CLERS : Comité Local d'Éthique de la Recherche en Santé

CO₂ : dioxyde de carbone

CRP : C Reactive Protein (Protéine C réactive)

DSC : débit sanguin cérébral

EAI : encéphalopathie anoxo-ischémique

EEG : électroencéphalogramme

aEEG : électroencéphalogramme d'amplitude

ETF : échographie trans-fontanelle

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

IMOC : infirmité motrice d'origine cérébrale

IRM : imagerie par résonance magnétique

NO : monoxyde d'azote

O₂ : oxygène

PDV : perdus de vue

RCIU : retard de croissance intra-utérin

SA : semaines d'aménorrhées

SFN : société française de néonatalogie

TP : Taux de prothrombine

Tableaux et figures

Index des figures

Figure 1 : Appareil de thermorégulation CritiCool™	7
Figure 2 : Installation sur matelas CritiCool™	7
Figure 3. Diagramme de flux	13
Figure 4. Répartition des patients par année de naissance	14
Figure 5. Répartition des nouveau-nés par maternité de naissance	14
Figure 6. Caractéristiques des EEG réalisés dans les 24 premières heures de traitement ...	16
Figure 7. Représentation graphique de la distribution des valeurs du pH au cordon.....	18
Figure 8. Représentation graphique de la distribution des valeurs des lactates au cordon ...	19
Figure 9. Représentation graphique de la distribution des valeurs de la cotation du score d'Apgar à cinq minutes.....	20

Index des tableaux

Tableau 1 : Suivi biologique systématique pendant le traitement par hypothermie contrôlée	10
Tableau 2 : Suivi biologique selon indication pendant le traitement par hypothermie contrôlée	11
Tableau 3. Caractéristiques des accouchements	15
Tableau 4. Principales caractéristiques périnatales des patients.....	16
Tableau 5. Comparaison groupe à groupe par le test post hoc de Steel Dwass concernant la cotation du score d'Apgar à cinq minutes de vie.....	21
Tableau 6. Répartition des pourcentages d'enfants suivis avec données disponibles dans le réseau « Petit deviendra...grand » selon l'âge et l'année de traitement	22
Tableau 7. Répartition du nombre de décès par année	23
Tableau 8. Anomalies de l'IRM cérébrale	23
Tableau 9. Répartition des pourcentages d'examen cliniques normaux selon l'âge et l'année de traitement.....	24

Sommaire

INTRODUCTION	1
1. Préambule	1
2. Prérequis et rappels concernant l'encéphalopathie néonatale et anoxo-ischémique	2
A. Définition et incidence de l'encéphalopathie néonatale.....	2
B. Définition et incidence de l'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI).....	2
C. Classification de l'EAI	2
D. Physiopathologie de l'EAI	3
3. Rationnel du traitement par hypothermie contrôlée.....	3
A. Objectifs du traitement.....	3
B. Critères d'inclusion et d'exclusion du traitement par hypothermie contrôlée	4
C. Modalités pratiques d'induction du traitement par hypothermie contrôlée.....	6
D. Principaux effets indésirables du traitement par hypothermie contrôlée	8
E. Suivi clinique, paraclinique et biologique pendant le traitement.....	9
F. Modalités pratiques de réchauffement après un traitement par hypothermie contrôlée.....	11
4. Rationnel de l'étude et objectifs.....	12
MATERIEL ET METHODES.....	13
1. Type d'étude.....	13
2. Population étudiée.....	13
3. Analyse statistique	17
RESULTATS	18
1. Résultats concernant le pH au cordon	18
A. Test de Kruskal Wallis	18
2. Résultats concernant le taux de lactates au cordon	18
A. Test de Kruskal Wallis	18
3. Résultats concernant le score d'Apgar à cinq minutes de vie.....	19
A. Test de Kruskal Wallis	19
B. Test de Steel Dwass.....	21
4. Résultats concernant le suivi et le devenir des patients.....	22
A. Suivi des patients	22
B. Devenir des patients.....	23
DISCUSSION	25
1. Concernant les caractéristiques périnatales.....	25
2. Concernant le suivi des patients	26
3. Concernant le devenir des patients	27
4. Limites de l'étude	28
CONCLUSION	29

BIBLIOGRAPHIE	30
ANNEXES	32
1) Annexe 1 : Score de Sarnat.....	32
2) Annexe 2 : Score de Thompson et Amiel Tison.....	33
3) Annexe 3 : Grille de lecture IRM dans le cadre d'une encéphalopathie anoxo-ischémique	34
4) Annexe 4 : Score d'Apgar	36

Introduction

1. Préambule

L'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) du nouveau-né à terme secondaire à une asphyxie perpartum est une cause importante de décès (23% des quatre millions de décès néonataux annuels dans le monde) (1) et de séquelles neuro-développementales (20% des cas d'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC) de l'enfant à terme). Elle survient chez environ 2 nouveau-nés pour 1000 naissances vivantes (1).

Une réduction de la température centrale de 3 à 4°C améliore, selon des études animales puis humaines, le pronostic neurodéveloppemental de ces nouveau-nés par un effet neuro-protecteur (2) (3).

Les critères d'inclusion en hypothermie, les modalités et le suivi du traitement ainsi que ses effets secondaires ont fait l'objet de recommandations par la société française de néonatalogie (SFN) en 2010 (4), basés sur des données cliniques et épidémiologiques factuelles et notamment une méta analyse (5).

L'acquisition du matériel nécessaire au traitement, la formation des médecins néonatalogistes et des personnels paramédicaux ont conduit à une mise en application de ces recommandations au CHU de Caen en 2011.

L'étude rétrospective menée lors de ce travail consistait à rechercher s'il y avait eu une évolution des caractéristiques périnatales et néonatales des nouveau-nés ayant bénéficié d'un traitement par hypothermie contrôlée entre 2012 et 2018 au CHU de Caen, dans le but de permettre un retour sur les pratiques. Le rationnel de cette étude rétrospective était basé sur un constat clinique local de l'évolution historique du recrutement des patients :

Lors de la mise en place systématisée du traitement au sein de l'unité de réanimation néonatale, la majorité des enfants traités présentaient une EAI sévère, puis dans un second temps le traitement semble avoir été parfois mis en place chez des patients avec une atteinte neurologique moins marquée avant d'atteindre un état d'équilibre ces dernières années.

L'objectif secondaire était d'évaluer le suivi et le devenir de ces patients.

Cette étude a été approuvée par le Comité Local d'Éthique de la Recherche en Santé (CLERS) du CHU de Caen Normandie le 04 Octobre 2019.

2. Prérequis et rappels concernant l'encéphalopathie néonatale et anoxo-ischémique

A. Définition et incidence de l'encéphalopathie néonatale

L'encéphalopathie néonatale résulte d'une dysfonction cérébrale et se manifeste dans les premières heures ou les premiers jours de vie par des difficultés à initier ou maintenir une respiration spontanée, des anomalies du tonus ou des réflexes, une conscience altérée ou dans certains cas des convulsions.

L'incidence de l'encéphalopathie néonatale est estimée à 3 pour 1000 naissances vivantes.

(6)

B. Définition et incidence de l'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI)

On parle d'encéphalopathie anoxo-ischémique quand ces symptômes sont reliés à un épisode anoxique périnatal, lors du travail ou de l'expulsion. L'incidence de l'EAI est estimée à 1,5 pour 1000 naissances vivantes selon les auteurs. (6)

C. Classification de l'EAI

Une classification de l'encéphalopathie anoxo-ischémique en trois stades était proposée par Sarnat et Sarnat en 1976 (Annexe 1), puis simplifiée en 1979 par Amiel-Tison, (le score d'Amiel-Tison est 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) :

- Grade 1 ou encéphalopathie mineure : vigilance conservée, hyperexcitabilité transitoire, hypotonie axiale modérée, pas de convulsion ; résolution complète en moins de 48 h.
- Grade 2 ou encéphalopathie modérée : vigilance altérée, mouvements anormaux, troubles du tonus axial et périphérique, convulsions fréquentes.
- Grade 3 ou encéphalopathie sévère : état comateux, altération des réflexes du tronc, état de mal convulsif possible.

D. Physiopathologie de l'EAI

L'asphyxie périnatale entraîne une privation énergétique au niveau cérébral avec une évolution en 3 phases (2):

- La première phase est la phase hypoxique qui entraîne une nécrose neuronale associée à une acidose lactique cérébrale par arrêt du métabolisme oxydatif et une altération du transport ionique membranaire (7)
- La seconde phase est enclenchée par les manœuvres de réanimation qui permettent la ré oxygénation cérébrale et la reprise du métabolisme oxydatif.
- La troisième phase est une phase retardée survenant entre 6 et 24 heures après la naissance. Elle se caractérise par une dysfonction mitochondriale avec une baisse des phosphates cérébraux. Cela entraîne un déficit énergétique associée à une augmentation des neurotransmetteurs excitateurs, une augmentation des radicaux libres et du monoxyde d'azote, ainsi qu'une augmentation des médiateurs de l'inflammation.

La succession de ces différentes phases entraînent une apoptose et une nécrose neuronale et gliale.

L'ampleur de la troisième phase est corrélée à la survie et au devenir neuro développemental des patients à 1 an et 4 ans. (8) (9)

3. Rationnel du traitement par hypothermie contrôlée

A. Objectifs du traitement

L'objectif du traitement par hypothermie contrôlée est de réduire la sévérité de la troisième phase de l'asphyxie périnatale, celle de l'apoptose neuronale. (10) (11)

Un des modes d'action principal de l'hypothermie est la réduction du métabolisme énergétique cérébral (5 % à 8 % par degré) (12).

Plusieurs autres effets neuroprotecteurs sont aussi connus : diminution de l'accumulation et de la production d'acides aminés excitateurs et de radicaux libres, inhibition des mécanismes menant à l'apoptose très probablement par suppression de l'activité de la caspase-3 (13) (14).

L'hypothermie agirait aussi sur la réaction inflammatoire du système nerveux en réponse à une hypoxo-ischémie en diminuant l'activation des cellules microgliales et la production de cytokines pro-inflammatoires (15).

L'hypothermie réduit ainsi la sévérité et l'étendue des lésions corticales, thalamiques et hippocampiques observées dans les modèles animaux mais également sur IRM en pratique clinique après une hypoxie- ischémie périnatale (16).

B. Critères d'inclusion et d'exclusion du traitement par hypothermie contrôlée

Les critères d'inclusion et d'exclusion permettant de connaître les nouveau-nés atteints d'encéphalopathie anoxo-ischémique éligibles à un traitement par hypothermie contrôlée sont définis par des recommandations nationales de la SFN éditées en 2010 et établies à partir de la synthèse des différentes travaux (4)

a. Critères de traitement

Évaluation par les 3 critères successifs A, B et C listés ci-dessous (A+B+C = hypothermie pour 72 heures)

A – Nouveau-né $\geq 36,0$ semaines d'aménorrhée (SA) et un poids de naissance ≥ 1800 grammes. Né dans un contexte d'asphyxie périnatale : évènement 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 ≤ 5 à 10 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. Base Deficit ≥ 16 mmol/l ou taux de lactates ≥ 11 mmol/l au cordon ou tout autre gaz artériel, veineux ou capillaire réalisé dans les 60 minutes après la naissance.
5. En l'absence de gaz du sang OU en cas de pH compris entre 7,01 et 7,15 OU Base Deficit 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) (Annexe 1). 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. Reflexes 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 de référence faire une évaluation électrophysiologique avec un EEG (électroencéphalogramme) et/ou un aEEG (électroencéphalogramme d'amplitude).

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.

Un EEG ou aEEG qui montrent des anomalies du tracé de fond avec UN des critères péjoratifs suivants est considéré comme un critère C positif :

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 <5µV).
- Activité critique continue.

Critères d'anomalies aEEG :

- Tracé discontinu modérément anormal : limite inférieure inférieure à 5µV et limite supérieure supérieure à 10µV.

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

Si les critères A+B+C sont présents et que tous les critères d'exclusion sont absents, 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.

b. Critères d'exclusion du traitement

Un retard de croissance intra-utérin (RCIU) sévère avec un poids de naissance inférieur à 1800 grammes.

Des anomalies chromosomiques ou congénitales sévères.

Traumatismes neurologiques (hémorragies intracérébrales, lésions médullaires).

Un nouveau-né avec une encéphalopathie anoxo-ischémique 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.

C. Modalités pratiques d'induction du traitement par hypothermie contrôlée

Une température entre 33°C et 34°C doit être maintenue pendant 72h. L'hypothermie doit débuter le plus rapidement possible, avant H6 de vie (2).

L'enfant est installé sur une table radiante, éteinte. La tête doit être en position rectiligne.

La méthode recommandée est un refroidissement corps entier via un matelas englobant la totalité du corps du nouveau-né (4).

Le refroidissement de l'enfant débute après que les gestes techniques aient été réalisés : au sein de notre unité, le protocole prévoit une pose d'un cathéter veineux ombilical et une pose d'un cathéter artériel ombilical pour monitoring continu de la pression artérielle (2).

Une sédation doit être mise en place pour limiter l'inconfort de l'enfant, améliorer la neuroprotection et peut entraîner la nécessité d'une assistance respiratoire.

Le monitoring de la température en continu est réalisé par une sonde thermique rectale, dont le positionnement doit être vérifié de façon régulière. Elle est reliée au système de

thermorégulation permettant un rétrocontrôle automatique basé sur la température centrale. Plusieurs dispositifs sont disponibles sur le marché ; nous utilisons le CRITICOOL de marque SEBAC depuis 2010.

L'information des parents doit être réalisée dès que possible.



Figure 1 : Appareil de thermorégulation CritiCool™



Figure 2 : Installation sur matelas CritiCool™

D. Principaux effets indésirables du traitement par hypothermie contrôlée

Le traitement par hypothermie contrôlée entraîne des effets secondaires principalement hémodynamiques (17), hématologiques, respiratoires, métaboliques et cutanés (2).

Il influence aussi les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des traitements (18).

a. Effets secondaires hémodynamiques

L'hypothermie entraîne un ralentissement de la fréquence cardiaque sans entraîner de bradycardies extrêmes (17).

La surveillance échographique et doppler montre une diminution du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique (17).

L'hypotension est également un effet secondaire du traitement pouvant nécessiter une correction par remplissage, puis par utilisation d'amines vasoactives en fonction des images échographiques (2).

b. Effets secondaires hématologiques

Le traitement par hypothermie peut entraîner une dysfonction plaquettaire (19) ainsi qu'une augmentation du taux de prothrombine (TP) pouvant aboutir à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (20).

c. Effets secondaires respiratoires

L'hypothermie peut entraîner une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), pouvant nécessiter un traitement par monoxyde d'azote (NO) (2).

Il est essentiel de maintenir une normoxie ainsi qu'une normocapnie, pour limiter les agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS).

d. Effets secondaires métaboliques

Les principaux effets métaboliques sont les suivants : troubles électrolytiques, hypovolémie par hyperdiurèse et hypoglycémie [5].

Il est recommandé de laisser les nouveaux nés à jeun durant les 72 heures de traitement ou de pratiquer prudemment une alimentation trophique devant le risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante (2).

e. Effets secondaires cutanés

Les effets secondaires cutanés sont principalement de deux types, ceux dus à l'hypothermie elle-même avec des cytotéatonecrose qui sont des lésions cutanées qui se présentent sous la forme de placards cutanés indurés et violacés car l'hypothermie favorise la cristallisation des graisses saturées et la nécrose graisseuse (21) et ceux dus à l'immobilisme résultant de la sédation favorisant l'apparition d'escarres (4) notamment occipitales malgré les mesures de prévention.

f. Effets de l'hypothermie contrôlée sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des traitements

L'effet principal est une diminution de la clairance des traitements avec une augmentation de la demie vie par diminution de l'activité du cytochrome P450 (19).

L'activité de l'uridine diphospho-glucuronosyl-transférase serait elle aussi diminuée, entraînant une métabolisation plus lente des morphiniques à prendre en compte lors de la sédation (19).

E. Suivi clinique, paraclinique et biologique pendant le traitement

Le suivi présenté ici est celui issu des recommandations de la Société Française de Néonatalogie (SFN)(4)

a. Suivi clinique

L'évaluation clinique sera faite par le score de Sarnat (Annexe 1) ou de Thompson et Amiel-Tison (Annexe 2).

Surveillance clinique des mouvements anormaux, convulsions.

La vérification de la position de la sonde thermique rectale doit être régulière et prescrite dans les prescriptions de l'enfant.

Les changements de position de l'enfant, ainsi que l'utilisation d'un matelas gel doivent également être surveillés et prescrits en prévention des escarres.

b. Suivi paraclinique

1) Électrophysiologique

Une surveillance EEG ou aEEG sera continue pendant la phase de refroidissement et 24 heures après la phase de réchauffement.

2) Radiologique

Une échographie trans-fontanelle (ETF) sera proposée quotidiennement pendant les 3 premiers jours pour éliminer une hémorragie intracrânienne.

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) avec séquences de diffusion sera faite après la phase de réchauffement entre J4 et J7 (plus précocement en cas d'aggravation neurologique). La lecture standardisée de l'IRM a été mise en place au CHU de Caen au terme d'un travail de thèse ayant abouti à une grille de lecture (Annexe 3).

3) Suivi Biologique

* Suivi Biologique systématique protocolisé dans notre centre

	Gaz du sang	Bilan de coagulation	Numération Formule Sanguine +Plaquettes
H1	X	X	X
H3	X		
H6	X		
H12	X	X	X
H24	X	X	X
H48	X		X
H72	X		X
H78-84	X		
H96	X		
J7	X		

Tableau 1 : Suivi biologique systématique pendant le traitement par hypothermie contrôlée

- Les gaz du sang permettent d'obtenir la capnie (pCO₂), la pression partielle en oxygène (pO₂), les bicarbonates (HCO₃⁻), l'excès de bases (BE), les lactates.
- Le bilan de coagulation comprend un temps de prothrombine (TP), un temps de céphaline activée (TCA), un dosage du fibrinogène.

* Suivi Biologique selon indication

	Protéine C réactive (CRP)	Iono-gramme sanguin	Lactate déshydrogénase	Bilan hépatique	Bilirubine	Albumine	Calcémie, magnésémie	Phosphates
H1	X	X	X	X	X	X	X	X
H3				X				
H6				X				
H12	X			X		X	X	
H24	X	X	X	X	X	X	X	X
H48	X	X	X	X	X	X	X	X
H72	X	X	X	X	X	X	X	X
H78-84								
H96		X					X	X
J7								

Tableau 2 : Suivi biologique selon indication pendant le traitement par hypothermie contrôlée

L'ionogramme sanguin englobe, ici : la natrémie, la kaliémie, le dosage de l'urée et de la créatinine sanguine.

Le bilan hépatique regroupe : l'aspartate aminotransférase (ASAT), l'alanine aminotransférase (ALAT).

F. Modalités pratiques de réchauffement après un traitement par hypothermie contrôlée

Le réchauffement doit être le plus lent possible (0,2- 0,4 °C/h) car il existe un risque accru de convulsion pendant la phase de réchauffement ainsi qu'un risque d'hypovolémie par vasodilatation périphérique. (4)

Ces deux complications doivent être surveillées par l'EEG ou l'aEEG et par les paramètres cliniques.

En cas de convulsions, un arrêt du réchauffement est recommandé ainsi qu'un traitement par anticonvulsivants. (4)

4. Rationnel de l'étude et objectifs

Le CHU de Caen est le centre de référence de Basse Normandie, seul centre hospitalier pouvant faire bénéficier aux patients d'un traitement par hypothermie contrôlée.

Les recommandations françaises de la Société Française de Néonatalogie (SFN) ont été publiées en 2010. L'achat de l'appareil permettant la thermorégulation a été fait en 2011 par le CHU de Caen.

Les traitements ont donc débuté dès 2011 au CHU de Caen. En parallèle, durant cette année 2011, les hôpitaux généraux de la région ont été informés et formés au recrutement des patients auxquels ce traitement pouvait bénéficier. Ceci consistait en des interventions théoriques in situ pour rencontrer les praticiens pédiatres, leur donner les informations théoriques et pratiques sur ce traitement. Cette année de formation correspond à la mise en place du dispositif, raison pour laquelle nous avons décidé de faire débiter cette étude en 2012, après que chaque centre ait été formé.

À ce jour, aucune étude n'a été faite au CHU de Caen sur l'ensemble des nouveau-nés ayant bénéficié de ce traitement depuis 2011. Le recul de sept années, permet de connaître l'évolution des enfants ayant bénéficié de ce traitement, qui sont aujourd'hui, pour les plus âgés, d'âge scolaire ou pré-scolaire. Ce recul permet aussi de faire un retour sur les pratiques et les modalités de ce traitement.

Comme pour toute mise en place d'un nouveau dispositif, la pratique suit une courbe d'apprentissage avant d'atteindre un fonctionnement optimal, du moins c'est ce que nous avons supposé et souhaité vérifier par cette étude, en utilisant les caractéristiques périnatales des nouveau-nés comme support de comparaison.

Matériel et Méthodes

1. Type d'étude

Cette étude est une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle.

2. Population étudiée

La cohorte des enfants ayant bénéficié d'un traitement par hypothermie contrôlée entre janvier 2012 et décembre 2018 était reconstituée grâce à deux codages de diagnostics principaux : celui d'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né (code P91.6) et celui d'asphyxie obstétricale grave (code P21.0). La cohorte a ensuite été revue manuellement en excluant les asphyxies périnatales dues à la prématurité ainsi que les doublons.

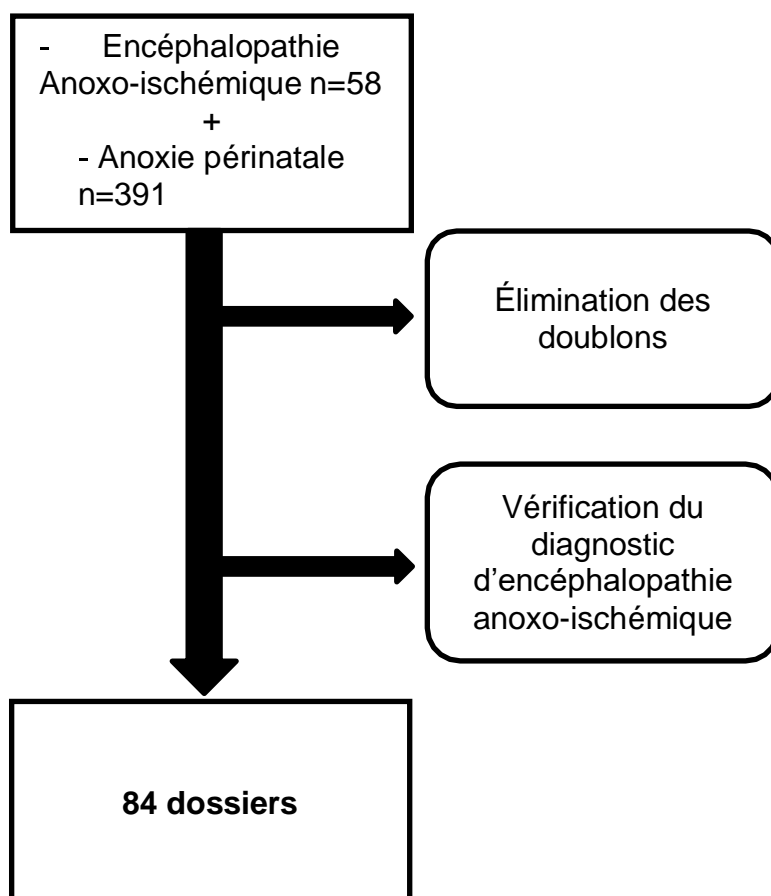


Figure 3. Diagramme de flux

Cette cohorte représentait 84 patients repartis par année selon la Figure 3. Elle était composée de 57 nouveau-nés de sexe masculin et 27 nouveau-nés de sexe féminin soit un sex-ratio de 1,4 en faveur du sexe masculin.

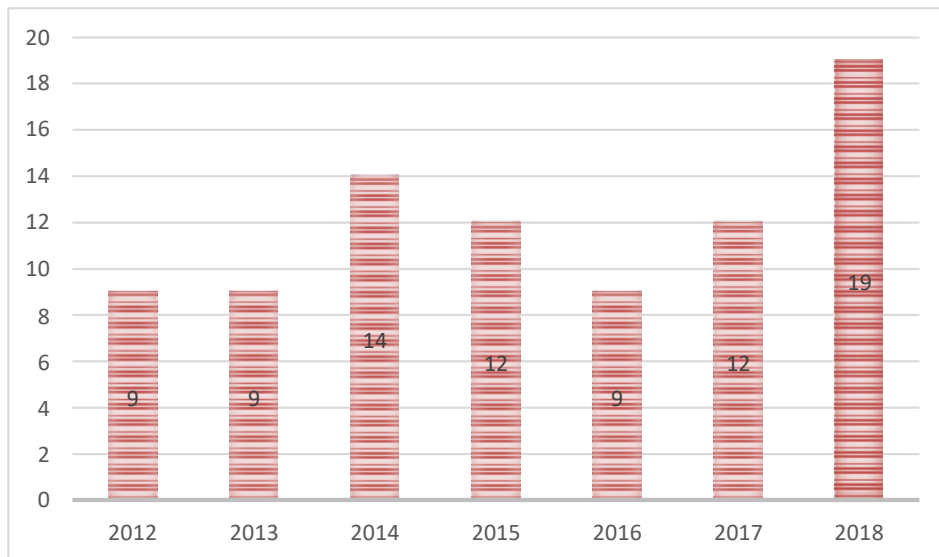


Figure 4. Répartition des patients par année de naissance.

Les lieux de naissance par maternité dans la région étaient répartis comme suit : Figure 5.

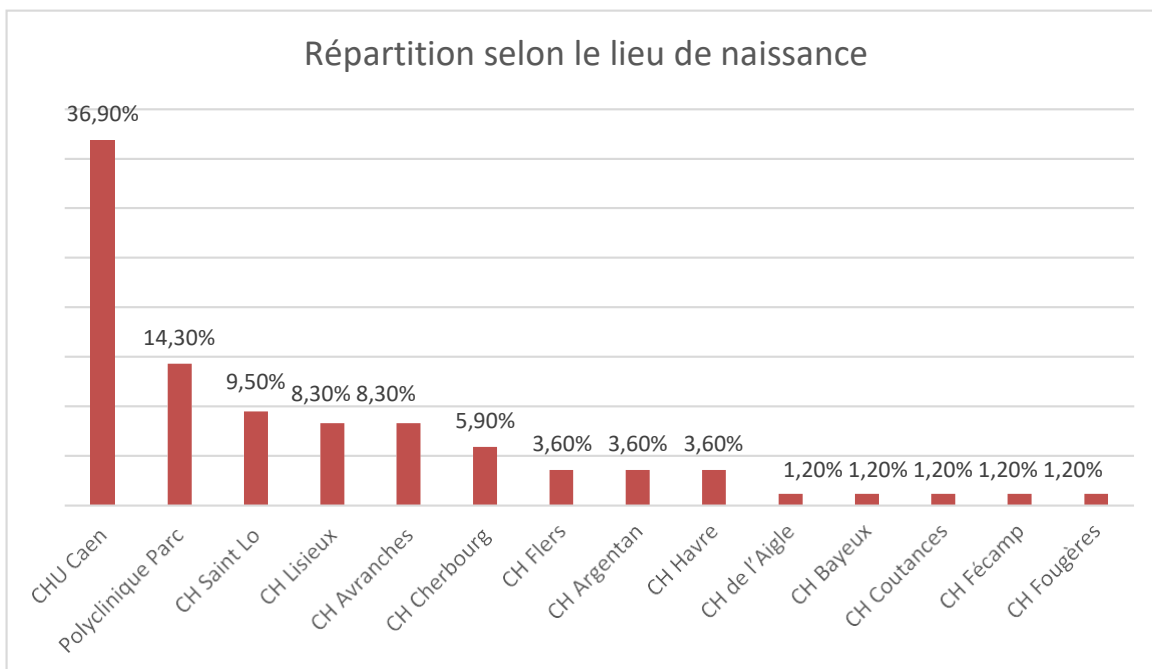


Figure 5. Répartition des nouveau-nés par maternité de naissance

Cinquante et un pourcent des patients sont nés et ont été traités à Caen (CHU et Polyclinique du Parc).

Les caractéristiques concernant les accouchements étaient les suivantes :

- L'âge maternel moyen était de 30 ans.
- Une altération du rythme cardiaque fœtal était mentionnée dans 58,3% des cas.

<p>Accouchements</p> <p><u>Nécessité d'instrumentation par ventouse ou forceps</u></p>	<p>- Voie basse : 50.6%</p> <p style="text-align: center;"><u>64.3%</u></p> <p>- Césarienne : 49.4%</p> <p style="text-align: center;"><u>7.3%</u></p>
<p>Terme</p> <p>(Moyen± écart-type)</p> <p>[Extrême inférieur- extrême supérieur]</p>	<p style="text-align: center;">39 SA ± 2 [34-42]</p>
<p>Liquide amniotique</p>	<p>- Clair : 70% des cas</p> <p>- Teinté : 13% des cas</p> <p>- Méconial : 17% des cas</p>
<p>Poids des nouveau-nés en grammes</p> <p>(Moyen± écart-type)</p> <p>[Extrême inférieur- extrême supérieur]</p>	<p style="text-align: center;">3250g ± 590g [1720- 4950]</p>

Tableau 3. Caractéristiques des accouchements

Le tableau 4 résume les principales caractéristiques périnatales des patients. On y retrouve deux critères biologiques : le pH au cordon et les lactates au cordon, reflets de l'acidose et donc par extension de l'anoxie. Ainsi qu'un critère clinique, évalué par le pédiatre présent à la naissance, le score d'Apgar (Annexe 4), qui évalue l'adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine à cinq minutes de vie.

Moyenne \pm écart-type	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Global 2012- 2018
pH	6.97 \pm 0.2	6.93 \pm 0.2	6.96 \pm 0.2	7.08 \pm 0.2	6.93 \pm 0.2	6.9 \pm 0.2	6.98 \pm 0.2	6.96 \pm 0.2
Lactates cordon (mmol/L)	14.7 \pm 6.9	12.5 \pm 6.2	13.6 \pm 5.6	12.2 \pm 5.7	13.9 \pm 4.4	15.5 \pm 4.4	12.6 \pm 6.5	13.57 \pm 5.7
Apgar à 5'	3 \pm 2	2 \pm 2	5 \pm 2	3 \pm 2	4 \pm 2	4 \pm 3	3 \pm 2	3 \pm 2

Tableau 4. Principales caractéristiques périnatales des patients.

Les caractéristiques des électro-encéphalogrammes (EEG) des patients réalisés pendant les 24 premières heures de traitement sont représentées sur la figure 6. Les EEG sont classés suivant les figures présentes à l'examen : inactif (14%), hypo actif (10%), montrant des convulsions (2%), discontinu (72%) ou normal (2%).

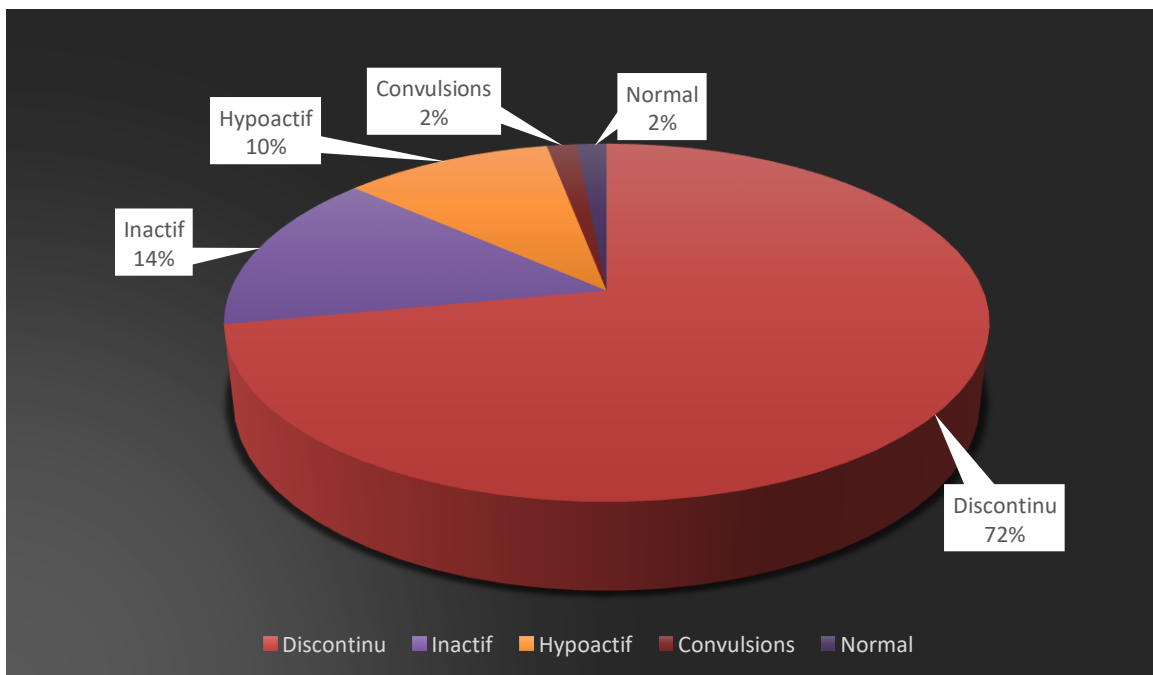


Figure 6. Caractéristiques des EEG réalisés dans les 24 premières heures de traitement

3. Analyse statistique

L'étude statistique portait sur les caractéristiques périnatales des nouveau-nés ayant bénéficié d'un traitement par hypothermie contrôlée en Basse Normandie entre janvier 2012 et décembre 2018.

L'objectif principal de cette étude était de vérifier si les nouveau-nés ayant bénéficié du traitement par hypothermie contrôlée pendant ces sept années étaient comparables sur le plan de leurs caractéristiques périnatales. Nous avons comparé les caractéristiques entre elles par année, en réalisant les statistiques sur deux critères biologiques, le pH au cordon et les lactates au cordon et sur un critère clinique, le score d'Apgar à cinq minutes de vie. Ces trois éléments font partis des critères de décision de traitement par hypothermie contrôlée et paraissent donc pertinents pour présumer de la gravité du patient avant traitement.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le suivi et le devenir de ces patients.

L'analyse statistique était réalisée selon un test non paramétrique, les éléments ne suivant pas une distribution normale et sur petits échantillons, les effectifs s'étendant de 9 à 19 patients selon les années. Le test statistique de Krukall Wallis était donc utilisé pour comparer ces groupes de patients. A l'issue de ce test, un test post-hoc de Steel Dwass était réalisé. Le groupe 1 correspondait aux patients de l'année 2012 et ainsi de suite, le groupe 7 correspondant aux patients de l'année 2018.

Le nombre de groupe étant supérieur à 3 et le nombre d'observations dans chaque groupe étant supérieur à 5, le test suit approximativement une loi du Khi 2 à (K-1 ddl). Soit dans le cas présent, pour 7 groupes, un K-1 ddl = 6 ce qui correspond dans la table de Kruskal Wallis à une valeur seuil de 12,59.

Résultats

1. Résultats concernant le pH au cordon

A. Test de Kruskal Wallis

Il n'était pas noté de différence significative de valeur de pH selon les différentes périodes ($p=0,56$).

Les valeurs sont représentées sur la Figure 7.

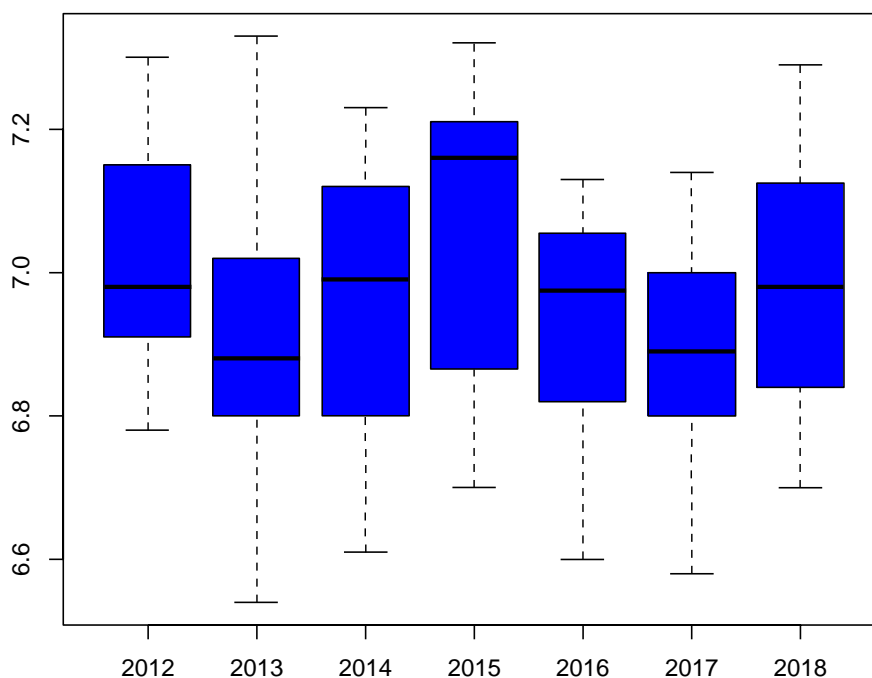


Figure 7. Représentation graphique de la distribution des valeurs du pH au cordon

2. Résultats concernant le taux de lactates au cordon

A. Test de Kruskal Wallis

Il n'était pas noté de différence significative de valeur des lactates au cordon selon les différentes périodes ($p=0,86$).

Les valeurs sont représentées sur la Figure 8.

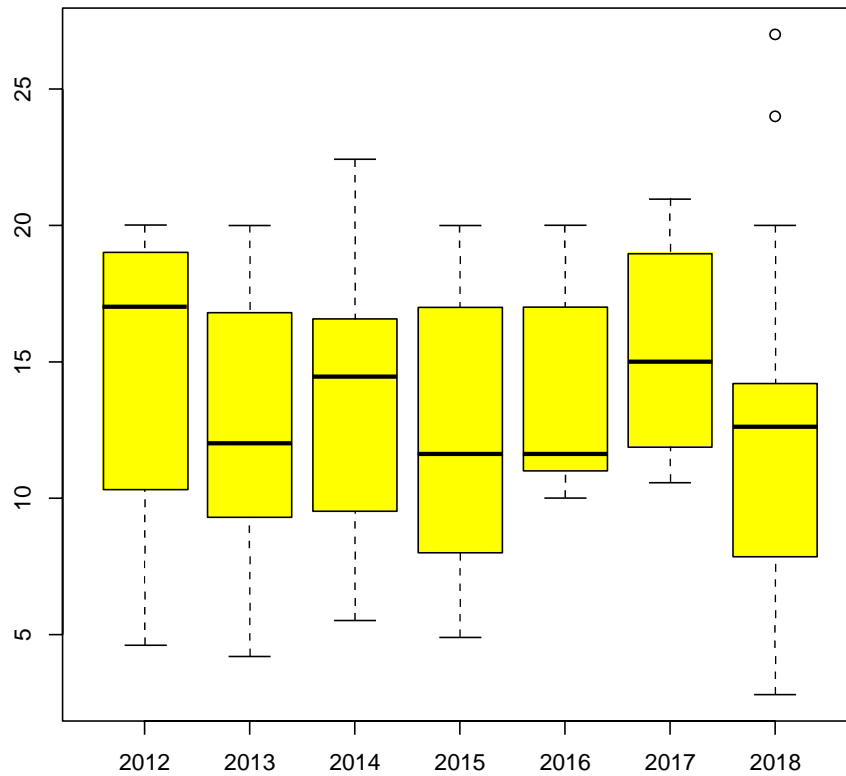


Figure 8. Représentation graphique de la distribution des valeurs des lactates au cordon.

3. Résultats concernant le score d'Apgar à cinq minutes de vie

A. Test de Kruskal Wallis

Il était noté une différence significative des valeurs de cotation du score d'Apgar à cinq minutes de vie selon les différentes périodes ($p= 0,049$).

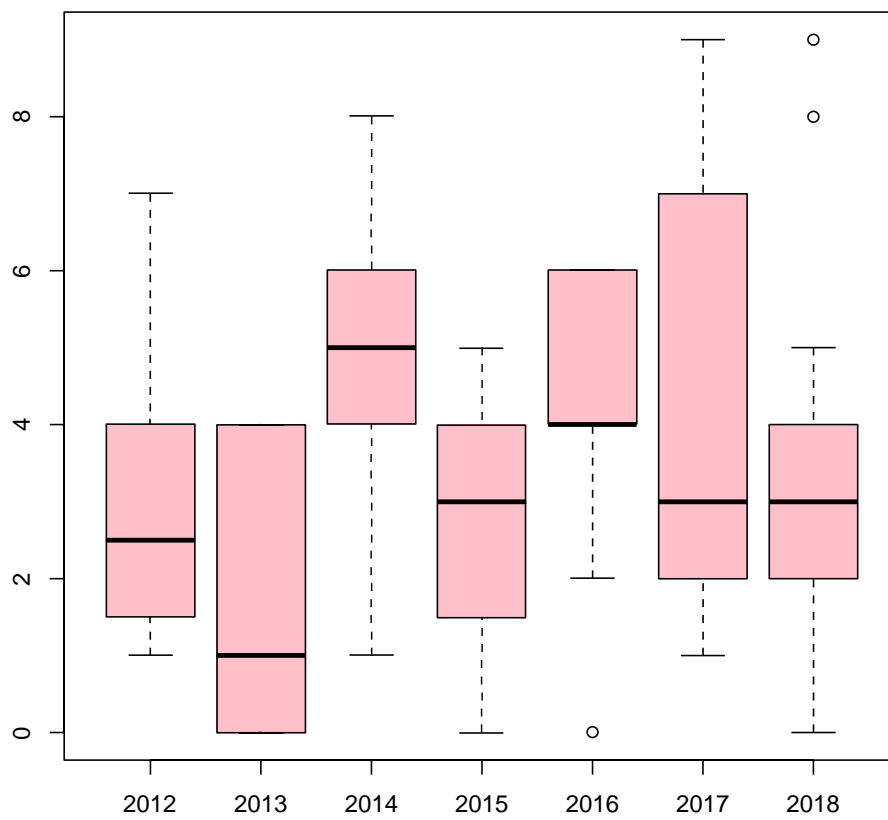


Figure 9. Représentation graphique de la distribution des valeurs de la cotation du score d'Apgar à cinq minutes.

B. Test de Steel Dwass

La réalisation d'un test post hoc de Steel Dwass ensuite ne mettait pas en évidence de différence significative entre les années. Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

Groupes comparés	T (différence entre les groupes)	P (significativité)
2012 et 2013	1.28111099	0.86084113
2012 et 2014	1.90470653	0.47707179
2012 et 2015	0.08383187	0.99999997
2012 et 2016	1.27864810	0.86194095
2012 et 2017	0.86393975	0.97777571
2012 et 2018	0.47906817	0.99910895
2013 et 2014	2.87816317	0.06099821
2013 et 2015	1.20603877	0.89212626
2013 et 2016	2.27549451	0.25588120
2013 et 2017	2.03461426	0.39258804
2013 et 2018	1.51897012	0.73350713
2014 et 2015	2.22641125	0.28114952
2014 et 2016	0.65173446	0.99500396
2014 et 2017	0.75186258	0.98920812
2014 et 2018	1.88228707	0.49212631
2015 et 2016	1.66633468	0.63868350
2015 et 2017	0.85535236	0.97887894
2015 et 2018	0.32035914	0.99991363
2016 et 2017	0.20780235	0.99999332
2016 et 2018	1.30553677	0.84966921
2017 et 2018	0.41156190	0.99962787

Tableau 5. Comparaison groupe à groupe par le test post hoc de Steel Dwass concernant la cotation du score d'Apgar à cinq minutes de vie.

4. Résultats concernant le suivi et le devenir des patients

A. Suivi des patients

Le suivi des patients était évalué grâce aux données du réseau de périnatalité de Basse Normandie « Petit deviendra grand », réseau commun à tous les hôpitaux de la région et au logiciel de dossier médical du CHU de Caen. Ces patients sont en effet tous inclus dans ce réseau de suivi neurodéveloppemental jusqu'à l'âge de 7ans, avec des consultations tous les 3 mois la 1^{ère} année puis tous les 6 mois la 2^e puis tous les ans.

Concernant le réseau de périnatalité, chaque praticien remplit une grille correspondant à l'âge de l'enfant lorsque que celui-ci est inclus et suivi dans le réseau. Le suivi comporte dix consultations de 3 mois à 7 ans. Les résultats concernant le suivi sont représentés dans le tableau 6.

	2012 (n=9)	2013 (n=5)	2014 (n=12)	2015 (n=10)	2016 (n=7)	2017 (n=10)	2018
Suivi 1ère année ⇒ Dont suivi réseau	67% 56%	100% 100%	67% 67%	80% 80%	57% 57%	50% 40%	
Suivi à 18-36m ⇒ Dont suivi réseau	67% 56%	100% 100%	67% 67%	60% 60%	43% 43%	40% 30%	
Suivi à 4 ans ⇒ Dont suivi réseau	44% 33%	20% 20%	58% 58%				
Suivi à 5 ans ⇒ Dont suivi réseau	22% 11%	60% 60%					

Tableau 6. Répartition des pourcentages d'enfants suivis avec données disponibles dans le réseau « Petit deviendra...grand » selon l'âge et l'année de traitement

Suivi global à 1 an : 38 suivis dans le réseau et 40 suivis en tout donc 72% de suivi réseau et 75% de suivi global.

Suivi global à 18-36 mois : 32 suivis dans le réseau et 34 suivis en tout donc 60% de suivi réseau et 64% de suivi global.

Suivi global à 4 ans : 11 suivis dans le réseau et 12 suivis en tout donc 42% de suivi réseau et 46% de suivi global.

Suivi global à 5 ans : 4 suivis dans le réseau et 5 suivis en tout donc 29% de suivi réseau et 36% de suivi global.

B. Devenir des patients

a. Décès

Sur les 84 patients pour lesquels l'indication de traitement par hypothermie active était posée, 16 décédaient (19%) dont 13 (81%) après décision collégiale de limitation des thérapeutiques réanimatoires.

La mortalité néonatale se répartit selon le tableau 7.

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Effectif	9	9	14	12	9	12	19
Décès	0	4	2	2	2	2	4
Pourcentage	0%	44,4%	14,3%	16,7%	22,2%	16,7%	21%

Tableau 7. Répartition du nombre de décès par année.

b. Résultats de l'IRM cérébrale

L'IRM cérébrale des patients était réalisée en moyenne à $5,8 \pm 1,6$ jours de vie [4-13].

L'IRM n'était pas réalisée chez 3 patients pour cause de décès. L'IRM cérébrale était anormale pour au moins l'un des critères dans 51,9% des cas.

Les différentes atteintes IRM sont rapportées dans le tableau 8.

Œdème présent	Capsule interne anormale	Atteinte des noyaux gris centraux	Atteinte du tronc cérébral	Atteinte Cortex	Différenciation Substance Grise/Substance Blanche anormale	Anomalies de diffusion	Anomalies spectroscopiques	Autre anomalie
n=7	n=24	n=21	n= 9	n=28	n=10	n=35	n=24	n=13
8.9%	30.4%	26.6%	11.4%	35.4%	12.7%	44.3%	30.4%	16.5%

Tableau 8. Anomalies de l'IRM cérébrale

c. *Évolution de l'examen clinique lors du suivi*

Pour les patients pour lesquels un suivi avait pu être recueilli, l'examen clinique réalisé par le pédiatre était analysé. Un examen clinique était considéré comme anormal s'il existait une anomalie du tonus, des réflexes, de l'interaction, de la vigilance ou un handicap.

	2012 (n=9)	2013 (n=5)	2014 (n=12)	2015 (n=10)	2016 (n=7)	2017 (n=10)	2018
Suivi 1ère année	67%	100%	67%	80%	57%	50%	
⇒ Examen clinique normal	67%	100%	87.5%	75%	75%	60%	
Suivi à 18-36m	67%	100%	67%	60%	43%	40%	
⇒ Examen clinique normal	67%	100%	87.5%	83%	100%	50%	
Suivi à 4 ans	44%	20%	58%				
⇒ Examen clinique normal	50%	100%	50%				
Suivi à 5 ans	22%	60%					
⇒ Examen clinique normal	50%	100%					

Tableau 9. Répartition des pourcentages d'examens cliniques normaux selon l'âge et l'année de traitement.

Discussion

1. Concernant les caractéristiques périnatales

Les analyses statistiques portaient sur deux critères biologiques et un critère clinique. Il semblait primordial d'inclure ces deux dimensions. En effet, une différence minimale du pH au cordon ou du taux de lactates, entraîne des différences notables sur le plan clinique et sur l'adaptation à la vie extra-utérine des nouveau-nés.

Les résultats concernant le pH au cordon et les lactates au cordon ne montraient pas de différence significative entre les patients ayant bénéficié du traitement par hypothermie contrôlée comparés par année. Le regroupement des patients par année était réalisé ainsi pour permettre de détecter une différence entre les pratiques à l'initiation du dispositif et à sept ans de recul.

Car, si le traitement a été initié selon des critères bien définis, c'est un seuil minimal de pH qui est indiqué pour le traitement. Il n'y a pour l'instant, en France, pas de seuil défini au-delà duquel on considère que l'encéphalopathie est trop sévère pour que le traitement ait une efficacité. Or, les études randomisées ont prouvé une meilleure efficacité du traitement sur les encéphalopathies modérées (22).

Dans la pratique, dans certains centres outre Atlantique notamment à Sainte Justine au Canada, le traitement n'est pas considéré lorsqu'il y a un pH inférieur ou égal à 6,80.

L'apprentissage de la technique nécessaire à la détection des patients nécessitant le traitement et à la mise en place du traitement n'a pas modifié de façon significative la population de patients, sur le plan de leurs caractéristiques périnatales.

Cependant, l'impression clinique initiale selon laquelle les patients ayant bénéficié du traitement dans les premières années semblaient lors du suivi évoluer de façon plus péjorative que les patients ayant bénéficié du traitement ultérieurement peut être expliquée par des facteurs autres que les caractéristiques périnatales.

En effet, certaines pratiques durant les 72 heures de traitement ont évolué. Par exemple, le recours aux amines pour maintenir un état hémodynamique instable est en diminution. Avec la maîtrise de la technique par les différents intervenants, certaines prises en charge lors de naissances au sein du CHU de Caen, permettent aujourd'hui un début de traitement seulement deux heures après la naissance. Une évaluation des événements durant les 72 heures de traitement et des complications pourrait être intéressante pour comparer l'évolution ultérieure des patients. De plus, bien que l'œil et l'expérience du clinicien soit un outil inestimable, l'utilisation de tests d'évaluation verbale, praxiques et comportementaux pourraient s'avérer utiles pour affirmer une réelle différence d'évolution de ces patients à âge égal.

2. Concernant le suivi des patients

Les chiffres obtenus concernant le suivi du patient sont l'ensemble de recoupements entre les données du réseau de périnatalité de Basse Normandie « Petit deviendra... grand » et les consultations notées dans le logiciel informatique.

Concernant les consultations hors réseau, lorsque le compte rendu était manquant, le professionnel suivant l'enfant a été interrogé concernant le suivi et l'examen clinique. Pour les patients suivis au CHU de Caen, l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un traitement par hypothermie contrôlée sont suivis par un même praticien hospitalier.

Le suivi global décroît fortement avec l'âge de l'enfant. Le suivi à 5 ans de 36% est insuffisant. On remarque que jusqu'à 18-36mois le suivi reste assidu puis chute. L'absence de troubles moteurs à cet âge et l'acquisition de la marche sont des facteurs faussement rassurants qui diminuent probablement la motivation à un suivi plus assidu.

Cette diminution des suivis de patients est identique dans les suivis de prématurité au sein du réseau.

Or, les patients atteints d'encéphalopathie anoxo-ischémique nécessiteraient un suivi se poursuivant au-delà de leurs 10 ans (23).

Le suivi doit être axé sur les éléments suivants : (23)

- Entre 4 et 8 mois, l'attention du praticien doit se porter sur le tonus, les réflexes de posture et la disparition des réflexes archaïques.
- Entre 12 et 24 mois, l'habileté motrice, le langage et les capacités cognitives sont les principaux axes de vigilance.
- Entre 3 et 5 ans, des dyspraxies oro-motrices peuvent apparaître ainsi que des difficultés dans la motricité fine, notamment le graphisme.
- Entre 8 et 10 ans, l'évaluation pourrait consister en un suivi des aptitudes scolaires, voir un test de quotient intellectuel

Des difficultés cognitives, de mémorisation, visuo-spatiales ont été mises en évidence même en absence d'atteinte motrice (24). Ainsi que des troubles du comportement et des difficultés dans la vie quotidienne qui apparaissent entre 9 et 16 ans. (24).

Des troubles éducationnels et neuropsychologiques ont également été mis en évidence, toujours indépendamment des troubles moteurs (25).

Une étude de Badawi et al. (26) en 2006 a aussi mis en évidence une augmentation des troubles du spectre autistique chez les enfants atteints d'encéphalopathie anoxo-ischémique néonatale.

Les résultats obtenus dans cette étude alertent sur la nécessité du message de suivi nécessaire à réitérer aux parents. Les études sont unanimes, l'absence de déficience motrice n'est en rien un gage d'évolution sans troubles neuro-développementaux. Les troubles se développent à l'âge pré-scolaire, voir scolaire ou à l'adolescence et nécessitent un dépistage et une prise en charge précoce, pour en limiter l'impact sur la scolarité et la qualité de vie des patients.

Il semble donc important que le message déjà largement diffusé par les professionnels de néonatalogie soit répété et réitéré aux parents puis aux patients sur l'importance primordiale du suivi. A un âge adolescent où l'enfant peut être en rupture de suivi médical car « non malade », peuvent s'installer des troubles de façon latente jusqu'à devenir flagrants trop tardivement. La dernière consultation prévue dans le programme du réseau de périnatalité est à 7 ans, un relais ensuite vers un pédiatre ou un médecin traitant au fait de l'histoire périnatale semble indispensable.

3. Concernant le devenir des patients

De nombreuses études ont prouvé que le traitement par hypothermie contrôlée, diminuait de façon significative la mortalité ainsi que l'atteinte motrice à 18 mois (14)(27)(28).

Le taux de décès des patients traités est dans cette cohorte de 19%. Rappelons que le taux de décès dans l'encéphalopathie modérée à sévère concerne un tiers des patients soit 33% avant l'ère de l'hypothermie (29).

Il est variable selon les années mais ces chiffres sont peu significatifs par année du fait des faibles effectifs de patients.

Une limitation des soins de réanimation avait été décidée de façon collégiale dans 81% des cas de décès, soit 13 patients, devant un pronostic sévère posé sur l'IRM cérébrale. Les trois autres patients sont décédés de défaillance multi-viscérale sévère avant la réalisation de l'imagerie cérébrale.

S'agissant de l'examen clinique, il était normal à 18-36 mois dans 50% à 100% des cas selon les années. Sur 32 patients suivis pour lesquels un examen clinique était connu entre 18 et 36 mois, 6 avaient un examen clinique anormal dont deux enfants suivis de façon régulière par un neurologue pédiatre. Cela correspond à 18,8% d'examens anormaux quand celui-ci est connu.

La proportion de séquelles concernant les nouveau-nés atteints d'encéphalopathie anoxo-ischémique étant d'un tiers soit 33% dans la littérature toutes séquelles confondues. (29)

Il n'y a pas dans cette étude d'examen portant sur les capacités cognitives, praxiques et verbales des patients. En effet, ils étaient 14 à avoir atteint 5 ans au moment de la fin du recueil pour cette étude, l'effectif semblait faible pour pouvoir tirer des conclusions sur l'évolution de ces patients sur ces plans. Néanmoins, le projet existe qu'ils puissent être éventuellement évalués ultérieurement par un médecin formé à la réalisation des tests visuo-spatiaux, cognitifs et praxiques.

4. Limites de l'étude

Comme évoqué précédemment, une des principales limites de cette étude est le faible effectif des groupes qui peut être la cause de l'absence de significativité des résultats.

Cependant, les effectifs semblent augmenter, l'année 2019 comptant 19 patients contre 9 en 2012. Une étude ultérieure pourrait, avec une augmentation des effectifs éventuellement mettre en avant des différences significatives.

Le fait que l'étude soit rétrospective et basée sur l'étude du dossier médical expose également à des données manquantes et à certaines inexactitudes.

Pour la partie concernant le suivi des patients, on obtenait un résultat probablement plus faible que la réalité. Certains patients pouvaient être suivis sans que nous ayons pu récupérer les informations. En effet, si les enfants étaient suivis par des praticiens en hôpitaux généraux mais que ceux-ci ne remplissaient pas les grilles concernant le réseau nous n'avions pas de moyen de connaître le suivi et l'examen clinique de l'enfant.

Conclusion

En conclusion, cette étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative concernant les caractéristiques périnatales des nouveau-nés ayant bénéficié d'un traitement par hypothermie contrôlée entre 2012 et 2018. Cette absence de différence peut être due à des effectifs faibles. Cependant, d'autres facteurs non étudiés ici ont aussi pu influencer le devenir de ces patients.

L'étude des objectifs secondaires permettait de mettre en évidence des résultats similaires à ceux retrouvés dans la littérature concernant le devenir moteur et le taux de décès des patients.

Le taux de suivi dans le temps alerte sur la nécessité d'insister sur l'importance du suivi, certains troubles notamment neuro-développementaux apparaissant jusqu'à l'âge adolescent.

Cette étude est la première réalisée sur la cohorte des nouveau-nés ayant bénéficié d'un traitement par hypothermie active au CHU de Caen. Si elle permet un premier regard intéressant, il semble nécessaire de poursuivre ultérieurement ce travail par une analyse sur le devenir de ces patients, le nombre de patients atteignant l'âge scolaire croissant avec le temps.

Bibliographie

1. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet Lond Engl*. 5 mars 2005;365(9462):891-900.
2. 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. </data/revues/0929693X/v17i3/S0929693X09005302/> [Internet]. 3 août 2010 [cité 6 mars 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/245274>
3. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *N Engl J Med*. 1 oct 2009;361(14):1349-58.
4. Saliba E, Debillon T. Neuroprotection par hypothermie contrôlée dans l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme. *Arch Pédiatrie*. 1 sept 2010;17:S67-77.
5. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2010 [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK79559/>
6. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 1 juin 2010;86(6):329-38.
7. Siesjö BK, Katsura K, Kristián T. The Biochemical Basis of Cerebral Ischemic Damage. *J Neurosurg Anesthesiol*. janv 1995;7(1):47.
8. Roth SC, Baudin J, Cady E, Johal K, Townsend JP, Wyatt JS, et al. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol*. nov 1997;39(11):718-25.
9. Roth SC, Edwards AD, Cady EB, Delpy DT, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Relation between cerebral oxidative metabolism following birth asphyxia, and neurodevelopmental outcome and brain growth at one year. *Dev Med Child Neurol*. avr 1992;34(4):285-95.
10. Nakashima K, Todd MM. Effects of hypothermia on the rate of excitatory amino acid release after ischemic depolarization. *Stroke*. mai 1996;27(5):913-8.
11. Zhu C, Wang X, Cheng X, Qiu L, Xu F, Simbruner G, et al. Post-ischemic hypothermia-induced tissue protection and diminished apoptosis after neonatal cerebral hypoxia-ischemia. *Brain Res*. 16 janv 2004;996(1):67-75.
12. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. mai 2003;23(5):513-30.
13. Thoresen M, Satas S, Puka-Sundvall M, Whitelaw A, Hallström A, Løberg EM, et al. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins. *Neuroreport*. 20 oct 1997;8(15):3359-62.
14. 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*. 26 déc 1995;217(3):1193-9.
15. 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*. 22 sept 2000;109(2):66-74.
16. 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*. juin 1998;43(6):738-45.
17. Gebauer CM, Knuepfer M, Robel-Tillig E, Pulzer F, Vogtmann C. Hemodynamics among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy during whole-body hypothermia and passive rewarming. *Pediatrics*. mars 2006;117(3):843-50.
18. van den Broek MPH, Groenendaal F, Egberts ACG, Rademaker CMA. Effects of hypothermia

- on pharmacokinetics and pharmacodynamics: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Clin Pharmacokinet.* mai 2010;49(5):277-94.
19. Zanelli S, Buck M, Fairchild K. Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* juin 2011;31(6):377-86.
 20. Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med.* oct 1992;20(10):1402-5.
 21. Debillon T, Daoud P, Durand P, Cantagrel S, Jouvet P, Saizou C, et al. Whole-body cooling after perinatal asphyxia: a pilot study in term neonates. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45(1):17-23.
 22. Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Bann CM, Das A, et al. Evolution of Encephalopathy during Whole Body Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* avr 2012;160(4):567-572.e3.
 23. Robertson CM, Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health.* mai 2006;11(5):278-82.
 24. Vries LS de, Jongmans MJ. Long-term outcome after neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 1 mai 2010;95(3):F220-4.
 25. Marlow N, Rose AS, Rands CE, Draper ES. Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* sept 2005;90(5):F380-387.
 26. Badawi N, Dixon G, Felix JF, Keogh JM, Petterson B, Stanley FJ, et al. Autism following a history of newborn encephalopathy: more than a coincidence? *Dev Med Child Neurol.* févr 2006;48(2):85-9.
 27. Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A, Barks J, Azzopardi D, Ballard R, et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* janv 2008;152(1):55-8, 58.e1.
 28. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood Outcomes after Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *N Engl J Med.* 31 mai 2012;366(22):2085-92.
 29. V. Zupan (1), C. Boithias (1), H. Razafimahefa (1), G. Lamboley (1). Encéphalopathie anoxique du nouveau-né à terme et hypothermie cérébrale. /data/revues/03682315/0030SUP1/85/ [Internet]. 3 août 2008 [cité 1 nov 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/114354>

Annexes

1) Annexe 1 : Score de Sarnat

	<i>Normal</i>	Encéphalopathie modérée	Encéphalopathie sévère
Conscience	<i>bébé bien présent quand ouvre les yeux : regarde, fixe, suit la cible</i>	bébé peu présent si ouvre les yeux : regard dans le vague	comateux
1. Activité motrice globale	<i>harmonieuse, variée</i>	pauvre ou agitation mouvements stéréotypés : boxe, pédalage	absente ou trémulations de décortication
2. Posture	<i>normale flexion des 4 membres</i>	extension des membres flexion distale	décérébré enroulement des membres supérieurs
3. Tonus axial	<i>normal ou hypotonie modérée</i>	hypotonie franche	flaccide
Tonus périphérique	<i>bonne ouverture des mains</i>	mains et pieds crispés	flaccide
4. Succion	<i>efficace</i>	faible ou mâchonnements sans aspiration	absente
5. SNA Pupilles FC Respiration	<i>normales, réactives normale, modulée normale</i>	myosis lente périodique ou hyperventilation	mydriase aréactive immuable apnée ou gasps
Réflexes du tronc (cornéens, toux) à examiner si conscience altérée	<i>présents</i>	<i>présents</i>	abolis
6. Convulsions	<i>absentes</i>	<i>+/- présentes</i>	<i>+/- présentes</i>

2) Annexe 2 : Score de Thompson et Amiel Tison

Signe	0	1	2	3	Score
Tonus	Normal	Hypertonique	Hypotonique	Flasque	<input type="checkbox"/>
Vigilance	Normal	Hypervigilant, regard fixe	Léthargie	Comateux	<input type="checkbox"/>
Convulsions	Non	< 3/ jour	> 2 / jour		<input type="checkbox"/>
Posture	Normale	Poings fermés	Hypertonie en flexion	Décérébration	<input type="checkbox"/>
Moro	Normal	Incomplet	Absent		<input type="checkbox"/>
Grasping	Normal	Pauvre	Absent		<input type="checkbox"/>
Succion	Normal	Pauvre	Absent +/- mâchonnements		<input type="checkbox"/>
Respiration	Normale	Hyperventilation	Apnée(s) brève(s)	Ventilation assistée	<input type="checkbox"/>
Fontanelle	Normale	Intermédiaire	Tendue		<input type="checkbox"/>
SCORE TOTAL					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

3) Annexe 3 : Grille de lecture IRM dans le cadre d'une encéphalopathie anoxo-ischémique

NOM PATIENT	
DATE IRM	
LECTEUR (S / J / I)	
I. OEDEME	
1. Absence	<input type="checkbox"/>
2. Présence	<input type="checkbox"/>
II. BRAS POSTERIEUR DE LA CAPSULE INTERNE	
1. Signal normal : hypersignal T1 franc, hyposignal T2	<input type="checkbox"/>
2. Signal équivoque, asymétrie, diminution	<input type="checkbox"/>
3. Perte complète de l'hypersignal	<input type="checkbox"/>
III. NOYAUX GRIS CENTRAUX ET THALAMI	
1. Normal	<input type="checkbox"/>
2. Anomalies légères : focales, plutôt inférieures avec respect de l'hypersignal du bras post de la capsule interne	<input type="checkbox"/>
3. Anomalies modérées : anomalies des faces postérieure et latérale noyaux lenticulaires, face latérale du thalamus et anomalie de signal du bras postérieur de la capsule interne	<input type="checkbox"/>
4. Sévère : atteinte diffuse impliquant toutes les structures dont la tête du noyau caudé associée à un signal anormal de la capsule interne	<input type="checkbox"/>
IV. TRONC CEREBRAL	
1. Normal	<input type="checkbox"/>
2. Anomalies légères : perte des détails anatomiques, hypersignal T2 au sein du mésencéphale, augmentation de la différenciation partie antérieure versus postérieure du pont	<input type="checkbox"/>
3. Anomalies diffuses de signal du mésencéphale et du pont	<input type="checkbox"/>
V. CORTEX : scissure centrale, scissure inter-hémisphérique, insula	
1. Normal : hypersignal discret cortical péri Rolandique	<input type="checkbox"/>
2. Anomalies localisées : hypersignal T1 cortical autour de la scissure centrale, de la scissure interhémisphérique ou de l'insula	<input type="checkbox"/>
3. Anomalies corticales diffuses étendues à la substance blanche sous corticale	<input type="checkbox"/>
VI. DIFFERENCIATION SG / SB	
1. Normale	<input type="checkbox"/>

2. Anormale : diminuée (imagerie précoce) ou augmentée (plus tardivement)	<input type="checkbox"/>
VII. DIFFUSION ET ADC	
1. Normales	<input type="checkbox"/>
2. Anomalies focales ou punctiformes	<input type="checkbox"/>
3. Anomalies diffuses, étendues, confluentes	<input type="checkbox"/>
VIII. SPECTROSCOPIE	
Non réalisée	<input type="checkbox"/>
1. Normale	<input type="checkbox"/>
2. Anormale	<input type="checkbox"/>
Elévation des lactates	<input type="checkbox"/>
Baisse NAA	<input type="checkbox"/>
IX. SCORE DE CONFIANCE DU RADIOLOGUE 1 à 3	
1. Faible : séquences manquantes, artéfacts	<input type="checkbox"/>
2. Intermédiaire : discordance entre les différentes séquences, anomalies frustrées	<input type="checkbox"/>
3. Elevé	<input type="checkbox"/>
X. COMMENTAIRES LIBRES	
<p>(Hématome sous dural Thrombose veineuse Anomalie ou variante anatomique)</p>	

4) Annexe 4 : Score d'Apgar

Les critères	Les points		
	0	1	2
Le pouls	aucun	en dessous de 100	au dessus de 100
La réactivité	aucune	faible (grimace)	vigoureux (cri)
La coloration de la peau	pâle ou cyanosé (bleu)	corps rosé et extrémités bleues	entièrement rosé
Le tonus musculaire	aucun ou très peu	quelques mouvements au niveau des extrémités	activité importante
La respiration	aucune	faible ou irrégulière	bonne

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN-NORMANDIE et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2019/2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : DAVID Elise

TITRE DE LA THESE :

RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS :

L'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) du nouveau-né à terme secondaire à une asphyxie perpartum est une des principales causes de séquelles neuro-développementales chez l'enfant, elle survient chez environ 2 nouveau-nés pour 1000 naissances vivantes. Plusieurs études ont montré qu'un traitement par hypothermie contrôlée réduit la mortalité et améliore le pronostic neurologique, et est maintenant utilisé et protocolisé dans les services de néonatalogie. Au CHU de Caen, les nouveau-nés atteints d'encéphalopathie anoxo-ischémique peuvent bénéficier d'un traitement par hypothermie contrôlée depuis 2011. L'objectif de cette étude était de déterminer si les patients traités entre 2012 et 2018 au CHU de Caen étaient comparables sur le plan de leurs caractéristiques périnatales. Quarante-quatre patients ont été inclus. Nous avons comparé le pH au cordon, les lactates au cordon et le score d'Apgar à 5 minutes de vie.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le devenir et le suivi de ces patients.

Dans cette étude, les 84 patients ayant bénéficié d'un traitement par hypothermie contrôlée n'étaient pas différents de façon significative sur le plan de leurs caractéristiques périnatales. **médiane pH, lactates et Apgar. Le taux de décès était de 19%.**

Concernant le suivi, 60% des patients traités étaient toujours suivis à 5 ans.

Il semble nécessaire d'insister sur la pertinence du suivi neuro-développemental y compris à moyen et long terme chez ces patients.

MOTS-CLES : Hypothermie contrôlée, Encéphalopathie anoxo-ischémique, neuro-développement

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated by therapeutic hypothermia : evolution of their perinatal features between 2012 and 2018 in Normandy.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is one of the most common causes of severe neurological deficit in children, affecting an estimated 2 per 1000 live births. Several reviews have suggested that therapeutic hypothermia reduces mortality and improves survival with normal neurological outcome and is now a standard treatment protocol for most neonatal centers. At Caen CHU, newborns with hypoxic ischemic encephalopathy can be treated by therapeutic hypothermia since 2011. The object of this study was to determine whether the patients treated by therapeutic hypothermia between 2012 and 2018 in your center were similar concerning their perinatal features. Eighty-four patients were included. We compared the pH at the cord, lactate at the cord and Apgar score at five life minutes.

Secondary objectives, were to evaluate patients follow-ups and outcomes.

In this study, the 84 treated patients by therapeutic hypothermia were not significantly different concerning their perinatal features. Concerning follow-up, 60% of treated patients were still followed at five years.

KEY WORDS : Hypoxic ischemic encephalopathy, therapeutic hypothermia, neurological outcome