



HAL
open science

Facteurs de risque d'encéphalopathie anoxo-ischémique en cas d'acidose néonatale sévère

Perrine Lorain

► **To cite this version:**

Perrine Lorain. Facteurs de risque d'encéphalopathie anoxo-ischémique en cas d'acidose néonatale sévère. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03204529

HAL Id: dumas-03204529

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03204529>

Submitted on 6 May 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 163

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Facteurs de risque d'encéphalopathie anoxo-ischémique
en cas d'acidose néonatale sévère

Présentée et soutenue publiquement
le 3 octobre 2019

Par

Perrine LORAIN

Née le 8 février 1989 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Gilles Kayem, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Vassilis Tsatsaris, PU-PH

Mme Le Professeur Laurence Foix L'Hélias, PU-PH

M. Le Professeur Laurent Mandelbrot, PU-PH

M. Le Docteur Guillaume Girard, PH

Remerciements

A Monsieur le Professeur Vassilis Tsatsaris, vous me faites l'honneur de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Gilles Kayem, mon directeur de thèse. Merci de m'avoir permis de réaliser ce travail, merci pour votre disponibilité et vos conseils. Vous m'avez aidée à raisonner et vous avez éveillé en moi un attrait pour la recherche clinique. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Professeur Laurence Foix l'Hélias, merci pour votre précieuse aide pour la réalisation de ce travail, pour nos échanges passionnants et de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Laurent Mandelbrot, merci d'avoir accepté d'évaluer ce travail, soyez assuré de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Guillaume Girard, merci pour ces deux semestres de mon internat au cours desquels j'ai pu profiter de ton savoir, de ta pédagogie et de ta gentillesse. Tu me fais le plaisir de participer à ce jury.

A Madame le Docteur Isabelle Guellec, merci pour ton aide, ta disponibilité et nos nombreux échanges qui m'ont beaucoup aidée à réaliser ce travail.

A Madame le Docteur Alix Defline, qui m'a marquée par sa gentillesse et sa pédagogie. Merci pour ton aide, ton accueil dans ton bureau pour me permettre de travailler cette thèse et pour tes conseils. Merci à Elsa Gottardi pour son aide.

Aux gynécologues obstétriciens et chirurgiens auprès desquels j'ai eu l'immense chance de travailler pendant mon internat et qui m'ont tant appris : le Dr Estelle Wafo, le Dr Ingrid Hornung, le Dr Fatma Abbou, le Pr Lionel Carbillon, le Dr Alexandre Bricou, le Dr Amélie Benbara, le Dr Claire de la Hausseraye, le Dr Ingrid Wignolles, le Pr Vincent Ravery, le Dr Arnaud Daché, le Dr Idir Ouzaid, le Dr Hélène

Legardeur, le Dr Cyril Raiffort, le Dr Thuy Nguyen, le Dr Zied Khediri, le Dr Marion Joubert, le Dr Amina Hamidouche, le Dr Asma Jniffen, le Pr Jean-Marie Jouannic, le Dr Céline de Carné, le Dr Emeline Maisonneuve, le Dr Anne-Charlotte Laurent, le Dr Stéphanie Friszer, le Dr Enora Laas, le Dr Fathia Guennas, le Dr Amélie Nguyen, le Dr Yaël Blumental, le Pr Jean-Francois Oury, le Pr Olivier Sibony, le Pr Thomas Schmitt, le Dr Yvon Chitrit, le Dr Jonathan Rosenblatt, le Dr Contance Borrie, le Dr Elena Oldani, le Dr Imène Chougrani, le Dr Tatiana Arias, le Pr Jean-Luc Bouillot, le Dr Mathilde Couturier, le Dr Elsa D'Annunzio, le Pr Xavier Deffieux, le Dr Caroline Trichot, le Dr Anne-Laure Rivain, le Dr Sarah Vieillefosse, le Dr Marie Vinchant, le Pr Jean-Louis Benifla, le Dr Jérémy Sroussi, le Dr Matthieu Mezzadri, le Dr Eva Marchand, le Dr Joseph Bouyou, le Dr Anastasia Krupskaïa, le Dr Camille Mimoune, le Dr Barbara Maraux, le Dr Morgane Perrin, le Dr Christine Louis-Sylvestre, le Dr Henri Cohen, le Dr Richard Berry, le Dr Yaël Levy-Zaubermann, le Dr Martine Herry, le Dr Aurélie Vincent, le Dr Delphine Manzella, le Dr Elvire Lavisio, le Dr Judith Abbric et le Dr Aurélia Chauvaud.

Au Dr Jérémy Boujenah, auprès duquel j'ai trouvé tout au long de mon internat un soutien précieux.

A mes co-internes devenues amies : Marie, Joana, Marion, Anne-Charlotte et Imane.

A mes amis avec lesquels j'ai traversé la P1, l'internat et d'autres épreuves : Marion, Renaud et Thomas. Merci pour votre soutien. A Marine, toujours ensemble du bac il y a 12 ans à la thèse aujourd'hui.

A mes amis qui ont toujours été présents et patients malgré les concours, gardes et fatigue : Marine, Maÿlis, Jeanne, Marie, Arnaud et Alexandre.

A ma famille. A mes cousins David, France, Grégoire, Noémie et Joséphine.

A ma mère, soutien inconditionnel, sans laquelle tout cela n'aurait pas été possible. Je suis heureuse d'être ta fille et te dois tellement.

A mes frères, Adrien et Antoine, dont je suis si fière. A Jacqueline et Inès.

A Tigran pour son amour, son soutien, sa patience et sa force.

A mon père, dont l'absence aujourd'hui crée un vide immense et qui aurait été tellement heureux et fier. Merci de m'avoir transmis la valeur du travail, la rigueur, l'exigence et le cœur. Tu as toujours été un modèle et une source d'inspiration pour moi. Ton soutien, ta confiance et ta bienveillance m'ont manqué énormément mais la force que tu m'as donnée m'a permis de ne jamais baisser les bras.

Table des matières

Remerciements.....	2
Liste des abréviations.....	8
<u>1.Introduction</u>	9
<u>2.Présentation du cadre de l'étude</u>	10
2.1 Asphyxie intrapartum	10
2.1.1 Physiopathologie de l'oxygénation fœtale.....	10
2.1.2 Définition et prévalence de l'asphyxie intrapartum.....	11
2.1.3 Facteurs de risque de l'asphyxie intrapartum.....	11
2.1.4 Conséquences de l'asphyxie intrapartum.....	12
2.2 Encéphalopathie anoxo-ischémique	13
2.2.1 Physiopathologie de la survenue d'une encéphalopathie anoxo-ischémique...	13
2.2.2 Définition, prévalence et pronostic de l'encéphalopathie anoxo-ischémique...	14
2.2.3 Facteurs de risque d'encéphalopathie anoxo-ischémique.....	16
2.2.4 Prise en charge thérapeutique par hypothermie contrôlée.....	17
2.3 Choix du seuil de pH inférieur ou égal à 7,00	18

<u>3. Matériel et méthodes</u>	20
3.1 Plan de l'étude	20
3.2 Population de l'étude et critères de sélection	20
3.2.1 Cas.....	20
3.2.2 Témoins.....	20
3.3 Données recueillies	21
3.4 Analyse statistique	22
<u>4. Résultats</u>	23
4.1 Population	23
4.1.1 Cas.....	23
4.1.2 Témoins.....	23
4.2 Analyse univariée	24
4.2.2 Caractéristiques maternelles.....	24
4.2.3 Grossesse et accouchement.....	27
4.2.4 Travail.....	29
4.2.5 Caractéristiques néonatales.....	32
4.3 Analyse multivariée	34

<u>5. Discussion</u>	36
5.1 Principaux résultats	36
5.2 Interprétation des résultats et analyse de la littérature	37
5.2.1 Population.....	37
5.2.2 Caractéristiques maternelles.....	37
5.2.3 Facteurs de risque obstétricaux.....	38
5.2.4 Facteurs de risque liés au travail.....	40
5.2.5 Caractéristiques néonatales.....	42
5.3 Evènement aigu perpartum et encéphalopathie anoxo-ischémique : hypothèses physiopathologiques et perspectives	43
5.3.1 Réponse fœtale à l'hypoxie et à l'asphyxie.....	43
5.3.2 Encéphalopathie anoxo-ischémique après un évènement aigu.....	44
5.3.3 Perspectives : prise en charge néonatale adaptée à l'évènement hypoxique..	45
5.4 Implications cliniques : prévenir l'encéphalopathie anoxo-ischémique	46
5.2.1 Facteurs contributifs et évitabilité de l'encéphalopathie anoxo-ischémique.....	46
5.2.2 Perspectives : prévention de l'encéphalopathie anoxo-ischémique dans les situations à haut risque d'asphyxie.....	47
5.5 Forces et limites de l'étude	48

<u>6. Conclusion</u>	50
Bibliographie	51
Annexes	55
Annexe 1 : Classification de Sarnat et Sarnat	55
Annexe 2 : Critères de l'International Cerebral Palsy Task Force (1999) et de l'American College of Obstetricians and Gynecologists et l'American Academy of Pediatrics(ACOG-AAP 2003).....	56
Annexe 3 : Critères d'inclusion en hypothermie selon le Groupe Hypothermie IDF 2010.....	57
Annexe 4 : Critères de mise en hypothermie du service de réanimation néonatale de l'hôpital Trousseau.....	58
Annexe 5 : Classification du rythme cardiaque fœtal selon FIGO 2015.....	59
Résumé et mots clés	60

Liste des abréviations

AAP American Academy of Pediatrics

ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists

EAI Encéphalopathie anoxo-ischémique

EEG Electro-encéphalogramme

FIGO Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

HRP Hématome retro-placentaire

HTA Hypertension artérielle

IMC Indice de masse corporelle

MFIU Mort foétale in utero

OR Odd-ratio

ORa Odd-ratio ajusté

PAG Petit poids pour l'âge gestationnel

PMA Procréation médicalement assistée

QI Quotient intellectuel

RCF Rythme cardiaque foetal

1. Introduction

L'asphyxie intrapartum correspond à une altération des échanges gazeux utéroplacentaires aboutissant à une altération du métabolisme cellulaire et à une acidose métabolique définie, à la naissance, par un pH artériel inférieur à 7,00 et un déficit en base supérieur ou égal à 12 mmol /l [1] . Sa fréquence est de 0,5% des naissances vivantes à terme [2].

Elle est associée à des complications sévères à court terme : défaillance multi-organique, encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) et décès. A long terme, il existe un risque de séquelles neurologiques [1].

L'encéphalopathie anoxo-ischémique témoigne de l'anoxie cérébrale. Sa fréquence est estimée à 2,5 pour 1000 [3]. Elle est définie, dans un contexte d'asphyxie intrapartum, par des critères cliniques selon la classification de Sarnat et Sarnat [4]. Son pronostic est marqué par un risque de 25 à 30% de séquelles neurologiques et de 10% de décès [1].

Cependant, la majorité des enfants nés dans un contexte d'asphyxie intrapartum présente un bon pronostic sans complications neurologiques. De nombreuses études ont recherché des facteurs de risque d'EAI et d'asphyxie intrapartum, mais peu d'études se sont intéressées aux facteurs de risque anté et intrapartum d'EAI dans un contexte d'acidose néonatale.

L'objectif de notre étude est de rechercher des facteurs de risque d'EAI chez les nouveau-nés ayant un pH artériel au cordon inférieur ou égal à 7,00.

2. Présentation du cadre de l'étude

2.1 Asphyxie intrapartum

2.1.1 Physiopathologie de l'oxygénation fœtale

Durant la vie fœtale et pendant le travail, l'apport en dioxygène des cellules fœtales dépend entièrement de la respiration et de la circulation maternelle, de la perfusion placentaire et des échanges gazeux placentaires, permettant le métabolisme aérobie.

Durant le travail, les contractions utérines entraînent une diminution du débit sanguin placentaire ce qui altère les échanges gazeux. Un certain degré d'hypoxémie et d'acidose est physiologique pendant le travail. Dans un premier temps, l'altération des échanges gazeux entraîne une hypoxémie (diminution de la pO₂) et une accumulation de CO₂ favorisant l'installation de l'acidose respiratoire liée au déplacement de l'équation d'Handerson-Hasselbach : $CO_2 + H_2O \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$. L'acidose respiratoire est rapidement résolutive à la naissance lorsque la respiration du nouveau-né permet l'élimination du CO₂ et n'entraîne pas de conséquences neurologiques à long terme.

Si le déficit en dioxygène est prolongé, le métabolisme devient anaérobie entraînant une accumulation de lactates et une augmentation du déficit en base : c'est l'acidose métabolique. Cette acidose est plus longue à s'installer mais également plus longue à disparaître. L'accumulation d'acide lactique peut entraîner une déplétion du système tampon, endommager les pompes NaK ATP dépendantes entraînant une cascade de réactions qui aboutissent aux lésions et à la mort cellulaires.

Ainsi, une réduction de l'apport en dioxygène peut être catégorisée en trois types : l'hypoxémie qui correspond à une diminution de la pO₂ dans le sang artériel mais sans affecter le fonctionnement des cellules, l'hypoxie où la réduction en dioxygène entraîne un métabolisme anaérobie dans les tissus périphériques et l'asphyxie où l'hypoxie s'étend aux organes centraux (cœur, cerveau, glandes surrénales) et entraîne une acidose métabolique.

En cas d'asphyxie, le fœtus dispose de mécanismes de compensation avec la redirection du débit sanguin vers le cerveau, le myocarde, le placenta et les glandes surrénales. Mais en cas d'événement aigu (rupture utérine, hématome rétro-placentaire (HRP) par exemple), les mécanismes de compensation n'ont pas le temps de se mettre en place [5].

2.1.2 Définition et prévalence de l'asphyxie intrapartum

Dans la littérature, il existe une grande hétérogénéité dans la définition de l'asphyxie intrapartum avec utilisation de différents critères selon les études (valeur du pH artériel au cordon et du déficit en base, score d'Apgar, analyse du rythme cardiaque fœtal (RCF), liquide amniotique méconial, nécessité de réanimation cardiopulmonaire...)[6–8]. En 1999, l'International Cerebral Palsy Task Force a défini les critères permettant d'attribuer une paralysie cérébrale à une asphyxie intrapartum [9], modifiés par l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) et l'American Academy of Pediatrics (AAP) en 2003 [10] puis en 2014 [11]. Ainsi, l'asphyxie intrapartum peut être définie par une acidose métabolique avec un pH inférieur à 7,00 et un déficit en base supérieur ou égal à 12 mmol/l, mesurés au cordon sur l'artère ombilicale ou chez le nouveau-né à moins d'une heure de vie [1].

Il existe également des marqueurs cliniques de l'asphyxie intrapartum : le score d'Apgar inférieur à 7 prolongé plus de 5 minutes, mais ce signe n'est pas spécifique [12] et le liquide amniotique méconial qui est retrouvé dans 50% des asphyxies intrapartum mais aussi dans 10 à 20% des naissances hors contexte d'asphyxie [10].

La prévalence de l'asphyxie intrapartum est de 0,5% des naissances à terme [2] et celle du pH artériel inférieur à 7,00 est de 0,29 à 0,83% à terme [3].

2.1.3 Facteurs de risque d'asphyxie intrapartum

Les facteurs de risque d'asphyxie intrapartum retrouvés dans la littérature sont : l'âge maternel supérieur à 35 ans, l'antécédent de décès néonatal, l'antécédent de césarienne, l'anesthésie générale, le liquide amniotique méconial, les anomalies du

RCF, la présentation du siège et les événements aigus (procidence du cordon, HRP, rupture utérine) [2,13].

2.1.4 Conséquences de l'asphyxie intrapartum

Les complications à court terme de l'asphyxie intrapartum sont :

- la défaillance multiviscérale : rénale, hépatique, digestive et coagulopathie, estimée à environ 30% [1] ;
- l'EAI dont le risque de survenue est corrélé à la valeur du pH artériel [2] ;
- le décès dont le risque est estimé entre 3 et 6% [1,3].

A long terme, le risque est celui de séquelles neurologiques :

-la paralysie cérébrale qui regroupe l'infirmité motrice cérébrale (IMC) avec peu ou pas de troubles cognitifs, l'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC) avec déficience mentale modérée à sévère et le polyhandicap avec déficience mentale profonde. Dans le cas d'une paralysie cérébrale secondaire à une asphyxie à terme, l'atteinte motrice est habituellement en rapport avec les lésions des noyaux gris centraux et de la capsule interne, plus rarement comme chez le prématuré en rapport avec des lésions périventriculaires. Cependant, seulement 10% des paralysies cérébrales semblent liées à une asphyxie intrapartum, la majorité d'entre elles ayant probablement une origine anténatale [14,15]. Pour les enfants nés à terme, ce pourcentage est plus élevé, entre 14 et 28% [3,16–18]. Ainsi, on ne peut l'attribuer à une asphyxie intrapartum que s'il existe des marqueurs d'asphyxie et une EAI modérée à sévère précoce [1].

-les troubles cognitifs ;

-l'épilepsie ;

-la surdité et la cécité corticale.

Dans la revue systématique de Graham *et al.* [3], 77% des nouveau-nés à terme ayant un pH inférieur à 7,00 ne présentent pas de morbidité neurologique. Les enfants nés dans un contexte d'asphyxie qui ne développent pas une

encéphalopathie ou qui développent une encéphalopathie mineure ont un pronostic à long terme identique aux enfants nés hors contexte d'asphyxie [19]. Cette notion a une implication pédiatrique importante : l'examen clinique attentif et la traçabilité de l'observation pédiatrique sont indispensables pour tout enfant né en contexte d'asphyxie ; l'examen doit être fait à la naissance et répété dans les 48 premières heures de vie.

Ainsi, dans un contexte d'asphyxie, le pronostic tient essentiellement à la présence de signes d'encéphalopathie.

2.2 Encéphalopathie anoxo-ischémique

2.2.1 Physiopathologie de la survenue d'une encéphalopathie anoxo-ischémique

L'asphyxie initiale déclenche une cascade moléculaire dont les signes cliniques d'EAI sont le reflet. Sur le plan physiopathologique, les lésions cérébrales peuvent survenir en deux phases : la phase aiguë de l'accident asphyxique et la phase de récupération ou de reperfusion après la restauration de la circulation cérébrale [20].

Pendant la phase aiguë, la baisse du débit sanguin cérébral entraîne une défaillance énergétique et une activation des processus de mort cellulaire de type nécrotique en cas d'accident anoxo-ischémique sévère ou brutal ou de type apoptotique en cas d'accident moins sévère ou plus prolongé [21]. La défaillance énergétique entraîne une dépolarisation cellulaire qui entraîne un œdème cellulaire cytotoxique, une accumulation de calcium intra cellulaire et une accumulation extra cellulaire d'acides aminés excitateurs tels que le glutamate. Le glutamate stimule les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) entraînant un afflux massif de calcium dans les cellules qui induit la mort cellulaire de type nécrotique ou apoptotique en fonction de la concentration de calcium intra cellulaire [20].

Ensuite vient la phase de reperfusion avec la restauration du débit sanguin cérébral, subdivisée en deux phases. D'abord la phase de latence, qui se caractérise

cliniquement par une absence de convulsions et, sur le plan cellulaire, une normalisation du pH intracellulaire, une diminution de l'œdème cytotoxique et une restauration de la réserve énergétique. Cependant, l'électro-encéphalogramme (EEG) reste globalement déprimé. Puis la phase de défaillance énergétique secondaire qui survient 6 à 24 heures après la reperfusion. Elle est marquée par un œdème cellulaire cytotoxique secondaire avec une accumulation d'acides aminés excitateurs et une mort neuronale retardée [22]. Sur le plan clinique, elle est marquée par la survenue de convulsions. Cette phase peut durer plusieurs jours et sa sévérité est corrélée au devenir neurologique à 1 et 4 ans [20,23].

2.2.2 Définition, prévalence et pronostic de l'encéphalopathie anoxo-ischémique

La classification clinique et pronostique des encéphalopathies néonatales la plus utilisée est celle de Sarnat et Sarnat [4] (Annexe 1) :

- le grade 1 correspond à une encéphalopathie mineure avec hypertonie, hyperexcitabilité et absence de convulsions. Le pronostic est très bon, elle est résolutive en moins de 48h ;
- le grade 2 correspond à une encéphalopathie modérée avec des troubles de la conscience, une hypotonie, et souvent des convulsions. Le pronostic est réservé avec 40 à 50% de décès ou de séquelles graves;
- le grade 3 ou encéphalopathie sévère, marquée par un coma, une abolition des reflexes du tronc, des convulsions avec parfois un état de mal épileptique. Son pronostic est péjoratif avec près de 80% de décès ou de séquelles graves [24].

Devant une encéphalopathie néonatale, un des enjeux est de déterminer son étiologie et notamment de savoir si elle est en lien avec une asphyxie intrapartum. Seules 25% des encéphalopathies néonatales seraient attribuables à une asphyxie intrapartum [3]. Les autres causes sont : les anomalies du développement (notamment le retard de croissance intra utérin), les anomalies métaboliques, les pathologies auto-immunes, les coagulopathies, les infections et les traumatismes [9].

Pour cela, l'International Cerebral Palsy Task Force a établi des critères diagnostiques permettant d'attribuer une paralysie cérébrale à une asphyxie intrapartum en 1999 [9], critères revisités par l'ACOG et l'AAP en 2003 [10] (Annexe 2) puis en 2014 [11].

Ainsi, une encéphalopathie néonatale se définit par des anomalies des fonctions neurologiques dans les premiers jours de vie chez les nouveau-nés de plus de 35 SA se manifestant par une altération de la conscience, ou des convulsions avec fréquemment des difficultés respiratoires et une diminution du tonus et des réflexes.

Devant une encéphalopathie néonatale confirmée, les éléments suivants vont déterminer la probabilité qu'un élément péri ou intrapartum ait contribué à l'apparition de l'encéphalopathie [11] :

1-Signes néonataux cohérents avec un événement aigu péri ou intrapartum :

-score d'Apgar inférieur à 5 à 5 et 10 minutes. Un score d'Apgar supérieur ou égal à 7 à 5 min rend l'origine intrapartum peu probable ;

-acidose fœtale (mesurée au cordon) : pH inférieur à 7,00 ou déficit en base supérieur ou égal à 12 mmol/l ou les deux. Un pH supérieur à 7,20 rend l'origine intrapartum peu probable ;

-imagerie cérébrale (IRM) en faveur d'une lésion cérébrale récente en rapport avec une hypoxie-ischémie, réalisée après 24h de vie ;

-défaillance multiviscérale.

2- Type et temporalité des facteurs en faveur d'une origine péri ou intrapartum :

-événement aigu hypoxique ou ischémique survenant juste avant ou pendant le travail ou à la naissance (rupture utérine, HRP, procidence du cordon, embolie amniotique avec hypotension maternelle sévère et prolongée, collapsus vasculaire maternel, hémorragie foetomaternelle massive) ;

-anomalies du RCF en faveur d'un événement aigu péri ou intrapartum. Il est important de distinguer les fœtus ayant initialement des anomalies du rythme cardiaque fœtal et ceux qui développent les anomalies pendant le travail ;

-type et temporalité des lésions cérébrales en faveur d'un événement aigu péri ou intrapartum : deux IRM à réaliser, la première entre 24 et 96 heures de vie qui recherche des anomalies de diffusion et la deuxième à 10 jours de vie. Les lésions caractéristiques sont les anomalies des noyaux gris centraux et les anomalies des zones jonctionnelles corticales;

-absence d'arguments pour une autre étiologie (retard de croissance intra utérin, infection maternelle, sepsis néonatal, lésions placentaires chroniques).

3- Evolution marquée par la survenue d'une quadriplégie spastique ou d'une paralysie cérébrale dyskinétique.

L'incidence des EAI est estimée à 2,5/1000 [3].

Le pronostic neurologique des EAI repose sur des éléments cliniques et les explorations neurologiques précoces [1] :

-la gravité clinique initiale et la rapidité de récupération ;

-l'EEG ;

-l'IRM : la valeur prédictive négative d'une IRM normale est proche de 100% pour les séquelles sévères. La valeur prédictive positive des lésions de la capsule interne et des lésions diffuses des noyaux gris centraux est proche de 100% pour les séquelles motrices. Le pronostic des lésions cortico-sous-corticales dépend de leur extension et de leur association à des anomalies sévères ou prolongées du tracé de fond à l'EEG.

2.2.3 Facteurs de risque d'encéphalopathie anoxo-ischémique

Les causes d'EAI retrouvées dans la littérature sont les événements obstétricaux aigus (HRP, dystocie des épaules, rupture utérine , prolapsus du cordon, hémorragie de Benkiser) [25–29] et les anomalies du RCF [27,30,31].

Les facteurs de risque d'EAI sont :

-Facteurs antépartum : terme dépassé [30], nulliparité [25], RCF à l'admission pathologique [25].

-Facteurs intrapartum : liquide amniotique méconial [27,30–32], chorioamniotite [26,27].

-Facteurs néonataux : la valeur du pH artériel avec un risque qui augmente avec la baisse du pH, le déficit en base avec un risque qui augmente avec l'importance du déficit en base et le score d'Apgar avec un risque qui augmente avec la diminution du score [2].

2.2.4 Prise en charge thérapeutique par hypothermie contrôlée

Le mode d'action principal de l'hypothermie contrôlée est la réduction du métabolisme énergétique cérébral, inhibant la cascade apoptotique et réduisant l'étendue des lésions neurologiques [23].

Les nouveau-nés pouvant bénéficier d'une prise en charge par hypothermie sont ceux nés à un terme supérieur ou égal à 36 SA avec un poids de naissance supérieur à 1800g, nés dans un contexte d'asphyxie périnatale, présentant une encéphalopathie modérée à sévère associée à des critères EEG (Annexe 3) [23].

L'hypothermie contrôlée doit être débutée précocement, durant la phase de latence, avant la phase de défaillance énergétique secondaire, c'est à dire dans les 6 heures suivant la naissance. Elle est prolongée pendant 72 heures.

Il existe deux types de refroidissement : le refroidissement sélectif de la tête, où la température centrale cible est de $34,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ et le refroidissement corporel global où la température centrale cible est de $33,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. A l'issue du traitement, le réchauffement doit être progressif. D'autres mesures sont également à mettre en œuvre : sédation-analgésie, ventilation assistée, traitement anticonvulsivant, support hémodynamique et équilibre électrolytique et glycémique [20].

Les bénéfices attendus sont la réduction du taux de décès et de paralysie cérébrale. Les études publiées montrent une réduction du risque relatif de décès et de séquelles neurologiques sévères de 25% à 18 mois [33] et les effets bénéfiques de l'hypothermie sont principalement marqués chez les enfants ayant une encéphalopathie initiale modérée [23].

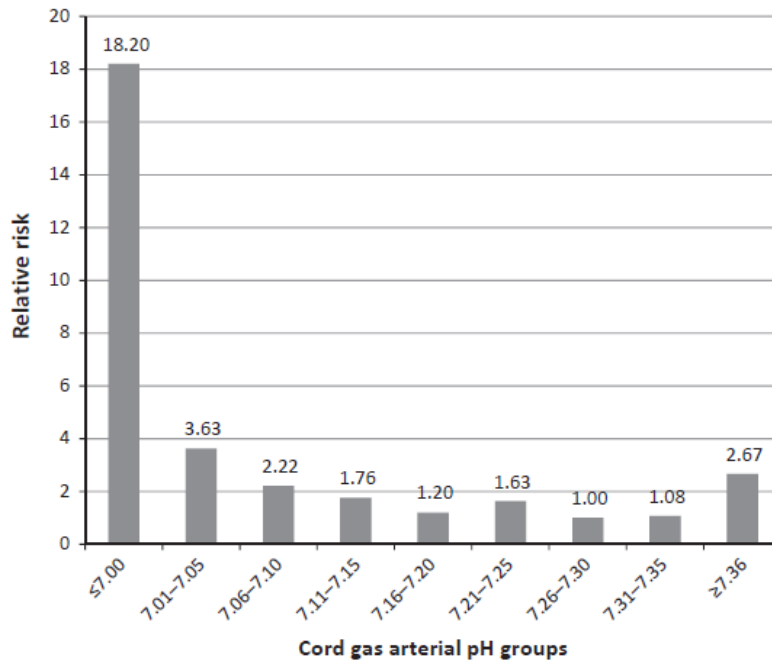
2.3 Choix du seuil de pH inférieur ou égal à 7,00

Dans l'étude de Victory *et al.* [8], les valeurs normales du pH obtenues sur l'artère ombilicale de 20 456 nouveau-nés à terme est de $7,24 \pm 0,07$.

L'acidose fœtale est définie par un pH artériel inférieur à 7,15 à la naissance soit le 10^e percentile mais plusieurs études s'accordent sur le fait que le risque de complications à court et à long terme est beaucoup plus significatif pour les pH inférieurs à 7,00 [3,34]. Un pH inférieur à 7,00 est un des critères pour rattacher une encéphalopathie néonatale à une asphyxie intrapartum selon l'ACOG et l'AAP [11]. Bien que l'acidose métabolique soit définie par un pH inférieur à 7,00 et un déficit en base supérieur ou égal à 12mmol/l, 94% des nouveau-nés ayant un pH artériel inférieur à 7,00 ont un déficit en base supérieur à 12 mmol /l [13].

Yeh *et al.* [34] ont étudié la relation entre le pH artériel et les complications néonatales sévères (encéphalopathie néonatale, score d'Apgar à 5 minutes et admission en néonatalogie) sur plus de 51 000 nouveau-nés à terme. La prévalence du pH artériel inférieur à 7,00 était de 2,2%. Le risque de complications néonatales sévères augmente à partir d'un pH inférieur à 7,10 (10 à 15% entre 7,00 et 7,10) et augmente nettement en dessous de 7,00 (20 à 24%). La figure 1 représente le risque relatif d'encéphalopathie avec convulsions ou décès pour chaque groupe de pH et montre qu'il augmente franchement pour les pH inférieurs ou égaux à 7,00 (figure 1).

Figure 1 : Risque relatif d'encéphalopathie avec convulsions ou décès dans chaque groupe de pH artériel. D'après Yeh *et al.* BJOG 2012



D'après cette étude, le risque d'encéphalopathie avec convulsions ou décès pour un pH artériel inférieur ou égal à 7,00 est de 22%.

Selon la méta-analyse de Graham *et al.* [3], un pH artériel inférieur à 7,00 est associé à une augmentation significative des scores d'Apgar bas, des convulsions précoces et des décès. La prévalence du pH inférieur à 7,00 était de 2,9 à 8,3 /1000 parmi lesquels 23% développaient une encéphalopathie. Les facteurs pronostiques chez les enfants ayant un pH inférieur à 7,00 sont la profondeur de l'acidose et le score d'Apgar. Avec un pH inférieur à 7,00, deux tiers des nouveau-nés ne développent pas de symptômes neurologiques.

Le pronostic des nouveau-nés ayant une encéphalopathie de grade 1 étant similaire à celui des enfants ne développant pas d'EAI avec une résolution spontanée dans les 48 premières heures, l'objectif de ce travail est de rechercher, chez les nouveau-nés ayant un pH artériel inférieur ou égal à 7,00, les facteurs de risque de développer une EAI de grade 2 ou 3 (modérée ou sévère).

3. Matériel et méthodes

3.1 Plan de l'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée dans 5 maternités parisiennes sur une période de 5 ans, entre 2014 et 2018.

3.2 Population d'étude et critères de sélection

3.2.1 Cas

Les cas sont des nouveau-nés ayant développé une EAI modérée ou sévère (grade 2 ou 3) selon la classification de Sarnat et Sarnat (Annexe 1), pris en charge par hypothermie contrôlée dans le service de réanimation néonatale de l'hôpital Trousseau entre 2014 et 2018 (critères de mise en hypothermie du service de réanimation de l'hôpital Trousseau en Annexe 4) et nés dans les 5 maternités suivantes : Trousseau, la Pitié Salpêtrière, Tenon, Lariboisière et les Bluets.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- pH artériel au cordon inférieur ou égal à 7,00 ;
- terme supérieur ou égal à 36 SA ;
- absence d'anomalie chromosomique ;
- absence de traumatisme neurologique (hémorragie cérébrale, lésions médullaires).

Lorsque le pH au cordon était manquant, les enfants n'ont pas été inclus.

3.2.2 Témoins

Les témoins sont des enfants nés à l'hôpital Trousseau (maternité réalisant 4000 accouchements par an) entre 2014 et 2017 ayant un pH artériel au cordon inférieur

ou égal à 7,00 n'ayant pas développé d'EAI modérée ou sévère. Etaient exclus les enfants nés avant 36 SA, ceux ayant une anomalie chromosomique et ceux ayant subi un traumatisme neurologique.

3.3 Données recueillies

Pour chaque cas et pour chaque témoin, les données suivantes ont été recueillies de façon rétrospective :

-données maternelles : âge, origine ethnique, indice de masse corporelle (IMC), situation sociale, antécédents médico-chirurgicaux, gestité, parité, utérus cicatriciel, antécédents de pathologie obstétricale, antécédents de mort fœtale in utero, antécédents d'enfant hospitalisé en réanimation néonatale, tabagisme pendant la grossesse et prise de médicaments pendant la grossesse (jusqu'à l'accouchement) ;

-données sur la grossesse : grossesse spontanée ou obtenue par procréation médicalement assistée (PMA), grossesse sous aspirine, diabète gestationnel (sous insuline ou non), HTA gravidique, pré-éclampsie, cholestase intra hépatique gravidique, placenta bas inséré, retard de croissance intra utérin, suspicion de macrosomie ;

-données sur le travail : terme, mode d'entrée en travail, mode d'anesthésie, présence de fièvre définie par une température supérieure à 38°C, analyse du RCF, aspect du liquide amniotique à la naissance, durée du travail, durée d'ouverture de la poche des eaux, utilisation d'ocytocine (quantifiée en heures), survenue d'un événement aigu et le délai entre son diagnostic et la naissance (HRP, rupture utérine, procidence du cordon, hémorragie de Benkiser, bas débit maternel, dystocie des épaules, hémorragie fœto-maternelle) ;

-données sur l'accouchement : réalisation d'une césarienne programmée ou d'une césarienne en urgence avant travail, le délai entre la pose de rachianesthésie et la naissance en cas de césarienne avant travail, réalisation d'une césarienne en

urgence en cours de travail, difficultés d'extraction en cas de césarienne (définies par la nécessité d'utiliser un instrument ou de réaliser une version), délai entre la décision et la naissance en cas de césarienne en urgence, accouchement voie basse spontané ou instrumental, type d'instrument, indication de l'extraction instrumentale, durée des efforts expulsifs, RCF d'expulsion selon la classification de Melchior [35] ;

-données néonatales : pH au cordon, taux de lactate au cordon, déficit en base, pO₂, pCO₂, Apgar à 1, 5 et 10 minutes, poids, sexe, contrôle du pH et du taux de lactate à une heure de vie.

Concernant le RCF, l'intégralité des rythmes a été relue et les paramètres suivants ont été recherchés, pour le rythme global et pour le rythme deux heures avant la naissance : rythme de base, l'absence d'accélération pendant 30 minutes, la diminution de la variabilité pendant au moins 30 minutes, la présence de ralentissements précoces et sa durée, la présence de ralentissements variables typiques et sa durée, la présence de ralentissements variables atypiques avec sa durée et leur profondeur, la présence de ralentissements tardifs et sa durée, la présence d'une bradycardie ou d'un ralentissement prolongé. Ensuite, pour le rythme cardiaque global et deux heures avant la naissance, le rythme a été classé en normal, suspect ou pathologique selon la classification de FIGO 2015 (Annexe 5). Ainsi un RCF était classé, par exemple, comme pathologique dès lors qu'il présentait des critères de rythme pathologique selon FIGO à un moment donné, même s'il se normalisait par la suite.

3.4 Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata 13. Les caractéristiques des deux groupes ont d'abord été comparées en analyse univariée. Les tests de Chi 2 et le test exact de Fisher (en cas d'effectif théorique attendu inférieur à 5) ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives et le test de

Student a été utilisé pour comparer les variables quantitatives. Le seuil de signification statistique retenu a été fixé avec un $p < 0,05$.

Ensuite, pour étudier les facteurs associés à une EAI modérée ou sévère, nous avons réalisé une analyse multivariée à l'aide de deux modèles de régression logistique incluant toutes les variables associées à une EAI en analyse univariée avec un $p < 0,2$ (sauf les caractéristiques néonatales); l'âge maternel, la parité et le pH artériel au cordon (un modèle pour l'ensemble des patientes et un modèle pour les patientes ayant été en travail, excluant les césariennes en urgence avant travail et les césariennes programmées). Le mode d'accouchement n'a pas été inclus dans les modèles d'analyse multivariée car la naissance par césarienne ou par extraction instrumentale est plus fréquente dans les situations obstétricales sévères et qu'il s'agit plutôt d'une conséquence dans le cadre d'une situation à risque plutôt que d'une cause de celle-ci.

Les odds ratios (OR), les odds ratios ajustés (ORa) et leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés pour estimer la force de l'association de chaque variable.

4. Résultats

4.1 Population

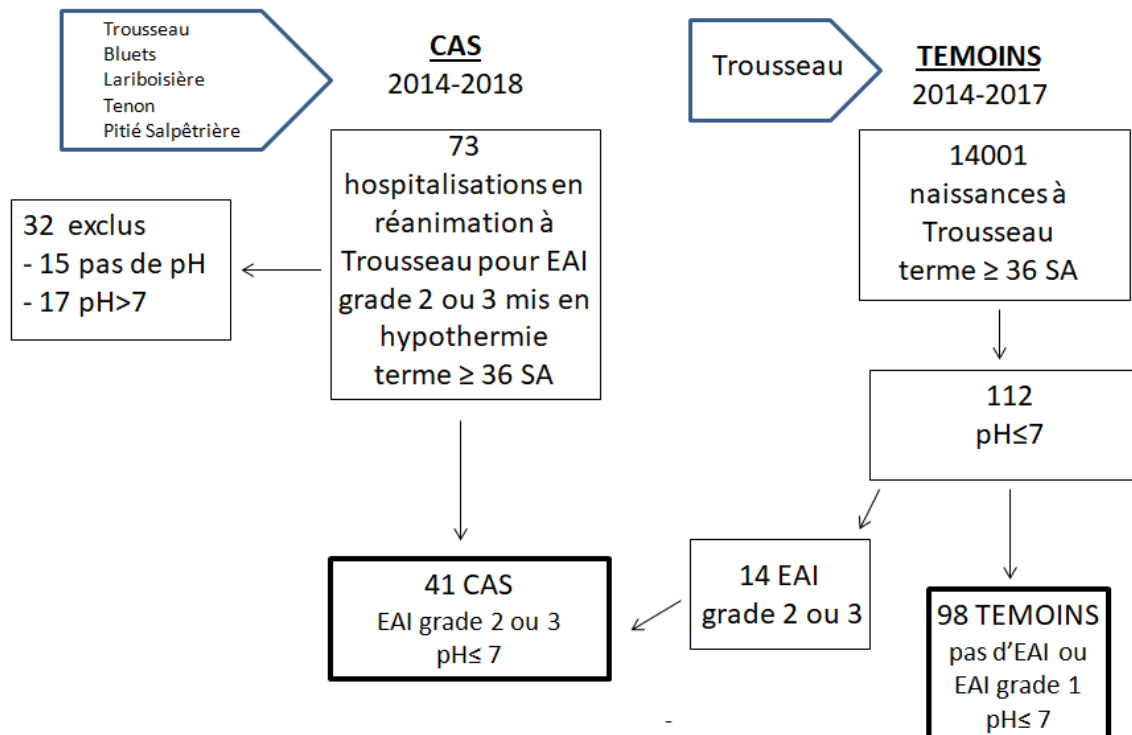
4.1.1 Cas

Entre 2014 et 2018, 183 enfants ont été hospitalisés dans le service de réanimation néonatale de Trousseau pour une EAI modérée ou sévère, nés à un terme supérieur ou égal à 36 SA et mis en hypothermie contrôlée parmi lesquels 73 étaient nés dans une des 5 maternités d'étude. De ces 73 enfants, 41 avaient un pH inférieur ou égal à 7,00, constituant le groupe des cas (appelé groupe EAI).

4.1.2 Témoins

Parmi les 14001 enfants nés à un terme supérieur ou égal à 36 SA à Trousseau entre 2014 et 2017, 112 avaient un pH inférieur ou égal à 7,00 (0,80% IC95% [0,65-0,95]). Parmi ces 112 enfants, 14 ont développé une EAI modérée ou sévère (12,5% IC95% [6,4-18,6]) et 98 n'ont pas développé d'EAI modérée ou sévère et constituent le groupe témoins (groupe pas d'EAI) (Figure 2).

Figure 2 : Flow Chart



4.2 Analyse univariée

4.2.1 Caractéristiques maternelles

Concernant les caractéristiques maternelles, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant l'âge, l'IMC, l'origine ethnique, le tabagisme, la situation sociale, le taux d'utérus cicatriciel, le diabète et l'HTA préexistants, les antécédents de pathologie obstétricale (PAG, pré éclampsie, MFIU), et le recours à la PMA (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques individuelles des femmes.

	EAI n=41	Pas d'EAI n=98	<i>p</i>
Age en années (moyenne±écart-type)	31,4 ±5 ,3	32,3 ±9,1	0,43
Age≥35 ans n (%)	15 (36,6)	41 (41,8)	0,57
IMC ≥30 n (%)	13 (31,7)	23 (23,5)	0,31
Origine n (%)			0,56
France, Europe	20 (50)	46 (63)	
Afrique de Nord	7 (17,5)	10 (13,7)	
Afrique sub-saharienne	11 (27,5)	15 (20,6)	
Autre	2(5)	2 (2,7)	
Utérus cicatriciel n (%)			0,21
Non	32 (78)	74 (75,5)	
Unicatriciel	9 (22)	17 (17,4)	
Multicatriciel	0 (0)	7 (7,1)	
Tabac n (%)	4 (9,8)	7 (7,1)	0,73
Couverture sociale n (%)			0,08
Sécurité sociale	32 (78,1)	82 (84,5)	
CMU	3 (7,3)	11 (11,3)	
AME ou pas de couverture sociale	6 (14,6)	4 (4,1)	
PMA n (%)	2 (4,9)	11 (11,2)	0,35
HTA préexistante n (%)	0 (0)	4 (4,1)	0,32
Diabète préexistant n (%)	1 (0,6)	1 (1,4)	0,50
Antécédents obstétricaux n (%)			
PAG, Pré éclampsie	0 (0)	5 (5,1)	1
MFIU	1 (2,4)	2 (2)	1

Le groupe cas et le groupe témoins n'étant pas issus de la même population puisque les cas proviennent de 5 maternités et les témoins proviennent uniquement de la maternité de Trousseau, nous avons voulu vérifier ces résultats en comparant les témoins avec les cas provenant de Trousseau. Il n'a pas été retrouvé de différence entre les deux groupes pour ces données (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques individuelles des femmes, restriction aux patientes de Trousseau.

	EAI n=17	Pas d'EAI n=98	<i>p</i>
Age en années (moyenne±écart-type)	31,3 ±18,1	32,3 ±9,1	0,46
Age≥35 ans n (%)	6 (35,3)	41 (41,8)	0,79
IMC ≥ 30 n (%)	3 (17,7)	23 (23,5)	0,76
Origine n (%)			0,76
France, Europe	9 (52,9)	46 (63)	
Afrique de Nord	2 (11,8)	10 (13,7)	
Afrique sub-saharienne	5 (29,4)	15 (20,6)	
Autre	1 (5,9)	2 (2,7)	
Utérus cicatriciel n (%)			0,47
Non	13 (76,5)	74 (75,5)	
Unicatriciel	4 (23,5)	17 (17,4)	
Multicatriciel	0 (0)	7 (7,1)	
Tabac n (%)	1 (5,9)	7 (7,1)	1
Couverture sociale n (%)			0,86
Sécurité sociale	14 (82,4)	82 (84,5)	
CMU	2 (11,8)	11 (11,3)	
AME ou pas de couverture sociale	1 (5,9)	4 (4,1)	
PMA n (%)	2 (11,8)	11 (11,2)	1
HTA préexistante n (%)	0 (0)	4 (3,4)	1
Diabète préexistant n (%)	0 (0)	1 (1)	1

Antécédents obstétricaux n (%)

PAG, Pré-éclampsie	0 (0)	5 (5,1)	1
MFIU	1 (5,9)	2 (2)	0,93

4.2.2 Grossesse et accouchement

Nous n'avons pas retrouvé de différence entre les deux groupes concernant le taux de nulliparité et de grossesse multiple. Il n'y avait pas de différence pour le taux d'accouchement avant terme, à terme ou au delà de 41 SA. Concernant les pathologies de la grossesse, il n'y avait pas de différence pour la survenue d'une HTA gravidique ou d'une pré-éclampsie, d'un diabète gestationnel et d'une allo-immunisation. Il y avait significativement plus de cholestase intrahépatique gravidique chez les cas (7,3% *versus* 0%, $p=0,02$).

Concernant la voie d'accouchement, il n'y avait pas de différence sur le taux d'accouchement voie basse ou par césarienne mais il y avait significativement plus d'accouchements voie basse spontanés dans le groupe témoins (23,5% *versus* 2,4% $p=0,03$). Il n'y avait pas de différence pour le taux de césarienne programmée et de césarienne en urgence en cours de travail, mais davantage de césariennes en urgence avant travail dans le groupe cas (17,1% *versus* 4,1% $p=0,02$). Le délai entre la décision de césarienne et la naissance en cas de césarienne en urgence était significativement plus long chez les cas (18,9±13,2min *versus* 13,1±6,7min $p=0,03$). Il n'y avait pas de différence pour la survenue de difficulté d'extraction en césarienne.

Il y avait plus de fièvre pendant le travail et/ou à l'accouchement chez les cas (24,4% *versus* 11,2% $p=0,05$) et plus de liquide amniotique méconial (37,5% *versus* 15,6% $p=0,005$).

La survenue d'un évènement aigu (HRP, procidence du cordon, rupture utérine, dystocie des épaules, hémorragie de Benkiser, embolie amniotique) était

significativement associée à l'EAI ($p=0,001$) : elle été observée chez 14 cas (32,1%), dont 8 ruptures utérines, et chez 9 témoins (9,2%) (Tableau 3).

Tableau 3 : Facteurs de risque obstétricaux d'EAI.

	EAI n=41	Pas d'EAI n=98	<i>p</i>
Nulliparité n (%)	26 (63,4)	56 (57,1)	0,49
Grossesse multiple n (%)	4 (9,8)	6 (6,1)	0,48
Aspirine n (%)	2 (4,9)	7 (7,1)	1
PE ou HTAG n (%)	3 (7,3)	18 (18,4)	0,1
PAG n (%)	3 (7,3)	15 (15,3)	0,20
Diabète gestationnel n (%)	9 (22)	12 (12,2)	0,15
Avec insuline	2 (4,9)	3 (3,1)	0,60
Cholestase gravidique n (%)	3 (7,3)	0 (0)	0,02
Allo-immunisation n (%)	0 (0)	2 (2)	1
Terme n (%)			0,46
37-41 SA	30 (73,2)	81 (82,7)	
<37 SA	2 (4,9)	3 (3,1)	
>41 SA	9 (22)	14 (14,3)	
Accouchement voie basse n (%)	14 (34,2)	42 (42,9)	0,33
Voie basse spontanée n (%)	1 (2,4)	23 (23,5)	0,03
Césarienne n (%)	27 (65,9)	56 (57,1)	0,34
Césarienne programmée n (%)	2 (4,9)	13 (13,3)	0,23
Césarienne en urgence av. travail n (%)	7 (17,1)	4 (4,1)	0,02
Césarienne en urgence pdt travail n (%)	18 (43,9)	39 (39,8)	0,65
Délai décision-naissance si césarienne en urgence en min (moyenne±écart-type)	18,9±13,2	13,1±6,7	0,03
Délai Rachi/AG-naissance si césarienne avant travail en min (moyenne±écart-type)	14,2 ±9,9	26,5 ±16,2	0,14
Difficulté d'extraction en césarienne n (%)	5 (18,5)	11 (19,6)	0,93

Fièvre n (%)		10 (24,4)	11 (11,2)	0,05
Siège n (%)		4 (9,8)	11 (11,2)	1
LA à l'accouchement n (%)				0,005
	Clair + teinté	25 (62,5)	81 (84,4)	
	Méconial	15 (37,5)	15 (15,6)	
Evénement aigu n (%)	Total	14 (34,1)	9 (9,2)	0,001
	HRP	1 (2,4)	1 (1)	
	Procidence du cordon	1 (2,4)	4 (4,1)	
	Rupture utérine	8 (19,5)	4 (4,1)	
	Dystocie des épaules	3 (7,3)	0 (0)	
	Hémorragie de Benkiser	0 (0)	0 (0)	
	Embolie amniotique	1 (2,4)	0 (0)	

4.2.3 Travail

Nous nous sommes intéressés aux caractéristiques du travail. En excluant les femmes ayant eu une césarienne avant travail (en urgence ou programmée), 32 patientes parmi les cas ont été en travail et 81 parmi les témoins.

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour le mode d'entrée en travail, la durée du travail et la durée d'ouverture de la poche des eaux.

L'utilisation d'ocytocine était associée à l'EAI (62,5% *versus* 38,3% $p=0,02$). Concernant le RCF, classé en normal, suspect ou pathologique selon la classification de FIGO (Annexe 5) il n'y avait pas de différence entre les cas et les témoins, que ce soit pour le rythme global ou pour le rythme deux heures avant la naissance.

A propos de la voie d'accouchement, il y avait plus de voie basse spontanée dans le groupe témoins (28,4% *versus* 3,1%). En cas d'expulsion, ce qui concernait 14 cas et 46 témoins, il n'y avait pas de différence pour la durée des efforts expulsifs et le rythme cardiaque fœtal d'expulsion selon la classification de Melchior. Pour les extractions instrumentales (13 cas et 23 témoins), il n'y avait pas de différence pour le type d'instrument utilisé et pour l'indication de l'extraction. Pour les césariennes en urgence en cours de travail (18 cas et 39 témoins), nous n'avons pas trouvé de différence entre les deux groupes concernant l'indication de la césarienne.

Tableau 4 : Facteurs de risque d'EAI associés au travail et à l'accouchement.

	EAI n=32	Pas de d'EAI n=81	<i>p</i>
Mode d'entrée en travail n (%)			0,29
Spontané	19 (59,4)	55 (67,9)	
Déclenchement	5 (15,6)	5 (6,2)	
Maturation par prostaglandines	5 (15,6)	17 (21)	
Maturation par ballonnet	3 (9,4)	4 (4,9)	
Durée du travail en heures (moyenne±écart-type)	7,3±6,0	7,6±6,8	0,84
Ocytocine n (%)	20 (62,5)	31 (38,3)	0,02
RCF selon FIGO n (%)			0,77
Normal	12 (46,2)	29 (39,2)	
Suspect	2 (7,7)	10 (13,5)	
Pathologique	12 (46,2)	35 (47,3)	
RCF 2 h av. naiss. selon FIGO n (%)			0,48
Normal	3 (9,4)	6 (7,4)	

	Suspect	6 (18,8)	9 (11,1)	
	Pathologique	23 (71,9)	66 (81,5)	
Voie d'accouchement n (%)				0,01
	Voie basse spontanée	1 (3,1)	23 (28,4)	
	Voie basse instrumentale	13 (40,6)	23 (28,4)*	
	Césarienne	18 (56,3)	39 (48,2)*	
Expulsion		n= 14	n=46	
Durée efforts expulsifs en min (moyenne±écart-type)		25,2±13,6	20,4±12	0,21
RCF d'expulsion n (%)				0,41
	Melchior 0-1	4 (30,8)	20 (43,5)	
	Melchior 2-4	9 (69,2)	26 (56,5)	
Extractions instrumentales		n= 13	n= 23	
Type d'instrument n (%)				0,12
	Ventouse	6 (46,2)	4 (17,4)**	
	Forceps ou spatules	7 (53,8)	20 (87)**	
Indication extraction n (%)				0,65
	Anomalies du RCF	10 (76,9)	20 (87)	
	Non progression	3 (23,1)	3 (13)	
Césarienne en cours de travail		n=18	n=39	
Indication césarienne n (%)				0,58
	Anomalies du RCF	17 (94,4)	32 (82,1)	
	Stagnation	1 (5,6)	3 (7,7)	
	Echec extraction	0 (0)	4 (10,3)	

*4 césariennes pour échec d'extraction instrumentale ** Pour un cas, ventouse+forceps

4.2.4 Caractéristiques néonatales

Concernant les nouveau-nés, il n'y avait pas de différence concernant le sexe, le poids et la proportion d'hypotrophes entre les cas et les témoins.

Le pH au cordon était significativement plus bas chez les cas ($6,87\pm 0,086$ *versus* $6,93\pm 0,053$ $p<0,001$). Alors que 81,6% des témoins avaient un pH compris entre 6,90 et 7,00 ; 58,6% des cas avaient un pH inférieur à 6,90.

Le taux de lactate au cordon était significativement plus élevé chez les cas ($11,2\pm 3,3$ *versus* $9,3\pm 1,7$ $p<0,01$) avec 29,3% de taux de lactate supérieur ou égal à 12 mmol/L chez les cas contre 7,1% chez les témoins.

L'Apgar à 5 minutes était significativement plus bas chez les cas ($4,1\pm 2,4$ *versus* $8,6\pm 2$ $p<0,001$) avec 83% d'Apgar inférieur à 7 chez les cas contre 15,3% chez les témoins.

Le pH à une heure de vie était significativement plus bas chez les cas ($7,10\pm 0,16$ *versus* $7,22\pm 0,09$ $p<0,01$) avec 26,9% de pH inférieur à 7,00 contre 1,1% chez les témoins.

Le taux de lactate à une heure de vie était significativement plus élevé chez les cas ($13,5\pm 11,4$ *versus* $8,5\pm 7,9$ $p<0,001$) avec 76% de taux de lactate supérieur ou égal à 10 mmol/L contre 33,3% chez les témoins (Tableau 5).

Tableau 5 : Caractéristiques néonatales.

	EAI n=41	Pas d'EAI n=98	<i>p</i>
Sexe masculin n (%)	27 (65,9)	50 (51)	0,11
Poids en g (moyenne±écart-type)	3235,2±510	3269,6±479,2	0,72
Hypotrophe n (%)	5 (12,2)	6 (6,1)	0,30
pH au cordon (moyenne±écart-type)	6,87±0,086	6,93±0,053	<0,001
[6,90-7,00] n (%)	17 (41,5)	80 (81,6)	<0,001
[6,85-6,90[n (%)	9 (22)	8 (8,2)	
[6,80-6,85[n (%)	12 (29,3)	10 (10,2)	
<6,80 n (%)	3 (7,3)	0 (0)	
Lactates au cordon en mmol/L (moyenne±écart-type)	11,2±3,3	9,3±1,7	<0,001
[5-10[n (%)	14 (34,2)	64 (68,8)	<0,001
[10-12[n (%)	15 (36,6)	22 (23,7)	
≥12 n (%)	12 (29,3)	7 (7,5)	
Apgar à 5 min (moyenne±écart-type)	4,1±2,4	8,6±2,0	<0,001
7-10 n (%)	7 (17,1)	83 (84,7)	<0,001
4-6 n (%)	17 (41,5)	12 (12,2)	
0-3 n (%)	17 (41,5)	3 (3,1)	
pH H1 (moyenne±écart-type)	7,10±0,16	7,22±0,09	<0,001
≥7,20 n (%)	8 (30,8)	60 (65,9)	<0,001
[7,10-7,20[n (%)	6 (23,1)	23 (25,3)	
[7,00-7,10[n (%)	5 (19,2)	7 (7,7)	
[6,00-7,00[n (%)	7 (26,9)	1 (1,1)	
Lactates H1 en mmol/L (moyenne±écart-type)	13,5±11,4	8,5±7,9	<0,001
[0-5[n (%)	1 (4)	12 (13,3)	<0,001
[5-10[n (%)	5 (20)	48 (53,3)	
[10-15[n (%)	9 (36)	28 (31,1)	
≥15 n (%)	10 (40)	2 (2,2)	

4.3 Analyse multivariée

Pour étudier les facteurs associés à une EAI modérée ou sévère, nous avons réalisé une analyse multivariée à l'aide de deux modèles de régression logistique.

Le premier modèle (Tableau 6) porte sur l'ensemble des patients et inclut toutes les variables associées à une EAI en analyse univariée avec un $p < 0,2$ (sauf la cholestase gravidique qui n'a pas pu être intégrée car l'effectif est égal à 0 dans le groupe des témoins) ainsi que l'âge maternel et la parité. Nous avons également ajusté sur le pH artériel au cordon, en trois classes : [6,90-7,00] (classe de référence) ; [6,85-6,90[et $< 6,85$. Le mode d'accouchement n'a pas été inclus dans le modèle d'analyse multivariée.

Un deuxième modèle (Tableau 7) porte sur les patientes en travail afin de pouvoir inclure la variable ocytocine. Les autres variables sont les mêmes que dans le premier modèle.

Tableau 6 : Facteurs de risque d'EAI : analyse multivariée sur l'ensemble des patientes

	OR [IC 95%]	OR ajusté [IC 95%]
Age	1,0 [0,9-1,0]	1,0 [0,9-1,1]
Primiparité	1,3 [0,6-2,8]	2,3 [0,8-6,4]
HTA, Pré éclampsie, PAG	0,5 [0,2-1,3]	0,3 [0,1-1,4]
Diabète gestationnel	2,0 [0,8-5,2]	3,3 [0,9-12,1]
Fièvre	2,6 [1,0-6,7]	3,5 [1,0-11,9]
LA méconial	3,2 [1,4-7,5]	2,9 [1,0-8,6]
Evènement aigu	5,1 [2,0-13,1]	6,4 [1,8-22,5]
pH au cordon [6,90-7,00]	1	1
pH au cordon [6,85-6,90[5,3 [1,8-15,7]	10,5 [2,9-38,3]
pH au cordon $< 6,85$	7,1 [2,7-18,4]	8,6 [2,5-29,9]

Tableau 7 : Facteurs de risque d'EAI : analyse multivariée sur les patientes en travail

	OR [IC 95%]	OR ajusté [IC 95%]
Age	1,0 [0,9-1,0]	1,0 [0,9-1,1]
Primiparité	0,9 [0,4-2,1]	1,7 [0,5-5,2]
HTA, Pré éclampsie, PAG	0,4 [0,1-1,2]	0,3 [0,1-1,8]
Diabète gestationnel	1,8 [0,6-5,7]	1,8 [0,4-8,3]
Fièvre	2,4 [0,9-6,6]	2,7 [0,7-10,1]
LA méconial	2,7 [1,1-6,7]	2,9 [0,9-9,3]
Evènement aigu	5,5 [2,0-15,2]	6,6 [1,6-27,2]
pH au cordon [6,90-7,00]		1
pH au cordon [6,85-6,90[4,8 [1,1-20,3]
pH au cordon < 6,85		6,2 [1,7-22,8]
Ocytocine	2,6 [1,2-6,5]	1,6 [0,5-4,7]

Après ajustement, la survenue d'un évènement aigu (HRP, procidence du cordon, rupture utérine, dystocie des épaules, hémorragie de Benkiser, embolie amniotique) reste significativement associée à la survenue d'une EAI modérée ou sévère (ORa=6,4 IC95% [1,8-22,5]). La fièvre (ORa=3,5 IC95% [1,0-11,9]) et le liquide amniotique méconial (ORa=2,9 IC95% [1,0-8,6]) sont à la limite de la significativité.

Pour un pH artériel au cordon compris entre 6,85 et 6,90, l'ORa est de 10,5 (IC95% [2,9-38,3]) par rapport à un pH compris entre 6,90 et 7,00. Et pour un pH au cordon inférieur à 6,85, l'ORa est de 8,6 (IC95% [2,5-29,9]).

5. Discussion

5.1 Principaux résultats

Dans cette étude cas-témoins, ayant pour objectif de rechercher des facteurs de risque d'EAI modérée ou sévère en cas de pH au cordon inférieur ou égal à 7,00, 41 cas (EAI modérée à sévère) et 98 témoins (pas d'EAI ou EAI de grade 1) ont été inclus.

En analyse univariée, les facteurs de risque d'EAI retrouvés sont : le délai entre décision de césarienne en urgence et naissance ($18,9\text{min}\pm 13,2$ versus $13,1\text{min}\pm 6,7$ $p=0,03$), le liquide amniotique méconial (OR=3,2 IC95% [1,4-7,5]), la survenue d'un évènement aigu : HRP, procidence du cordon, rupture utérine, dystocie des épaules, hémorragie de Benkiser ou embolie amniotique (OR=5,1 IC95% [2,0-13,1]), l'utilisation d'ocytocine (OR=2,6 IC95% [1,2-6,5]), la valeur du pH au cordon ($6,87\pm 0,086$ versus $6,93\pm 0,053$ $p<0,001$), le taux de lactate au cordon ($11,2\pm 3,3$ versus $9,3\pm 1,7$ $p<0,001$), le score d'Agpar à 5 minutes ($4,1\pm 2,4$ versus $8,6\pm 2,0$ $p<0,001$), le pH à une heure de vie ($7,10\pm 0,16$ versus $7,22\pm 0,09$ $p<0,001$) et le taux de lactate à une heure de vie ($13,5\pm 11,4$ versus $8,5\pm 7,9$ $p<0,001$). La fièvre pendant le travail et /ou à l'accouchement est à la limite de la significativité (OR=2,6 IC95% [1,0-6,7]).

En analyse multivariée, les facteurs de risque d'EAI sont ; la survenue d'un évènement aigu (ORa=6,4 IC95% [1,8-22,5]) et la profondeur de l'acidose néonatale (par rapport à un pH compris entre 6,90 et 7,00 : pH compris entre 6,85 et 6,90 : ORa=10,5 IC95% [2,9-38,3], pH inférieur à 6,85 ORa=8,6 [2,5-22,9]). La fièvre (ORa=3,5 IC95% [1,0-11,9]) et le liquide amniotique méconial (ORa=2,9 IC95% [1,0-8,6]) sont à la limite de la significativité.

5.2 Interprétation des résultats et analyse de la littérature

A ce jour, une seule étude s'est intéressée aux facteurs de risque d'EAI en cas de pH inférieur à 7,00. Il s'agit de l'étude cas-témoins de Barrois *et al.* [36] publiée en 2019 réalisée en France portant sur 179 nouveau-nés avec un pH inférieur à 7,00 nés à un terme supérieur ou égal à 35 SA. Les facteurs de risque d'EAI (tous grades) d'une part et de mise en hypothermie (EAI modérée à sévère) d'autre part ont été étudiés. Les facteurs associés à l'EAI retrouvés sont : l'IMC supérieur à 25, le tabagisme, la survenue d'un évènement sentinelle et la diminution de variabilité du RCF. Les facteurs associés à l'hypothermie retrouvés sont : l'IMC entre 25 et 30 et la diminution de la variabilité du RCF.

5.2.1 Population

La fréquence de l'acidose sévère dans notre population (0,80%) est similaire à celle rapportée par les études antérieures [3,37].

Parmi les enfants nés à Trousseau à partir de 36 SA avec un pH inférieur ou égal à 7,00, le taux d'EAI modérée ou sévère est de 12,5% ce qui semble légèrement inférieur aux chiffres retrouvés dans la littérature (autour de 20%) [3,34].

5.2.2 Caractéristiques maternelles

Concernant les caractéristiques maternelles, nous n'avons retrouvé aucune association avec l'EAI modérée à sévère, notamment concernant le tabagisme et l'IMC maternel, mis en évidence par Barrois *et al.* [36] et la nulliparité qui est un facteur de risque connu d'EAI [25,28]. Ceci peut être dû au potentiel biais de sélection lié au fait que dans notre travail, les cas et les témoins ne sont pas issus de la même population.

5.2.3 Facteurs de risque obstétricaux

- Evènements aigus

Dans notre étude, la survenue d'un évènement aigu (HRP, procidence du cordon, rupture utérine, dystocie des épaules, hémorragie de Benkiser, embolie amniotique) est le principal facteur de risque d'EAI modérée à sévère en cas de pH inférieur ou égal à 7,00, pour l'ensemble des patientes et pour les patientes en travail. Les évènements aigus sont des facteurs de risque d'EAI connus dans la littérature et l'association est forte : OR=23,3 (IC95% [12,5-43,1]) selon Lundgren *et al.* [25], RR=16,1 (IC95% [8,4-33,0]) selon Parker *et al.* [26] , OR=74,9 (IC95% [11,9-infini]) selon Torbenson *et al.* [27] et OR=50,6 (IC95% [6,1-411,5]) selon Martinez-Biarge *et al.* [30]. L'évènement le plus fréquent dans notre travail est la rupture utérine qui est survenue chez 19,5% des cas. Selon Martinez-Biarge *et al.* [29] le risque d'EAI en cas de rupture utérine est de 30%. Selon Nelson *et al.* [28], la rupture utérine est le facteur de risque le plus important d'EAI modérée à sévère (OR=130 IC95% [11-1477]) suivie de la procidence du cordon et de l'HRP. Les OR que nous avons trouvé sont moins forts que ceux de la littérature car nous avons comparé deux groupes d'enfants nés avec un pH inférieur ou égal à 7,00 ; notre étude suppose donc qu'indépendamment de l'asphyxie intrapartum qu'ils engendrent, les évènements aigus sont des facteurs de risque d'EAI modérée à sévère. Cette association a également été retrouvée par Barrois *et al.* [36].

- Fièvre maternelle

Il est connu que la température, au moment ou après un épisode anoxo-ischémique peut moduler l'extension des lésions cérébrales par l'augmentation du métabolisme cellulaire, les modifications du flux sanguin cérébral, la libération de radicaux libres et de glutamate et les modifications hémostatiques qu'elle engendre. La lutte contre ces mécanismes est le principe de l'hypothermie contrôlée. L'élévation de la température maternelle entraîne l'élévation de la température foetale (le foetus maintient un gradient de température d'environ 0,5° de plus que sa mère) [38].

Nous avons trouvé plus de fièvre maternelle au moment du travail ou de l'accouchement en cas d'EAI modérée à sévère en analyse univariée et ce résultat

est à la limite de la significativité en analyse multivariée. Selon Hayes *et al.* [32], la fièvre maternelle est un facteur de risque d'EAI modérée à sévère (OR=15,9 IC95% [1,9-132,5]) mais c'est la chorioamniotite qui est retrouvée plus souvent dans la littérature comme facteur de risque d'EAI [26,28,39]. Il est cependant important de noter la grande variabilité de la définition de la chorioamniotite dans la littérature : certaines études la définissent de façon histologique (confirmée par l'analyse anatomopathologique et bactériologique du placenta) et d'autres parlent de chorioamniotite clinique qui ne différencie pas toujours la fièvre perpartum isolée de la fièvre associée à d'autres signes cliniques de chorioamniotite. Blume *et al.* [40] ont réalisé une étude cas-témoins, sur 6390 nouveau-nés, les cas souffrant d'encéphalopathie néonatale. Les deux principaux facteurs de risque étudiés étaient la fièvre maternelle isolée et la chorioamniotite, recueillis à partir d'un registre régional. Les auteurs ne pouvaient savoir comment le diagnostic de chorioamniotite avait été fait. Les résultats ont montré que la fièvre maternelle isolée (OR=3,5 IC95% [2,3-4,3]) et la chorioamniotite (OR=5,4 IC95% [3,6-8,0]) étaient indépendamment associées à l'encéphalopathie néonatale. Ainsi, devant l'absence de définition homogène de chorioamniotite dans la littérature, et le lien connu et expliqué entre élévation de la température et lésions cérébrales, il semble raisonnable de considérer la fièvre maternelle comme un facteur de risque d'EAI. Nos résultats suggèrent qu'elle peut être aussi un facteur de risque d'EAI en cas de pH au cordon inférieur ou égal à 7,00 mais d'autres études sont nécessaires pour étudier ce lien.

- Liquide amniotique méconial

Le liquide amniotique méconial est significativement associé à l'EAI modérée à sévère en analyse univariée et à la limite de la significativité en analyse multivariée. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une cause, sa présence est le témoin d'une hypoxie fœtale avec activation du système sympathique et activation du péristaltisme intestinal. Ce résultat n'a pas été mis en évidence par l'étude de Barrois *et al.* [36]. Mais le liquide amniotique méconial est retrouvé dans la littérature comme un facteur de risque d'EAI [27,30,32].

- Cholestase intra hépatique gravidique

Dans notre étude, la cholestase intra hépatique gravidique est un facteur de risque d'EAI modérée à sévère en analyse univariée, cependant nous n'avons pas pu inclure cette variable dans l'analyse multivariée car il n'y avait aucun cas de cholestase gravidique chez les témoins. Parmi les trois nouveau-nés dont la mère était atteinte de cholestase intra hépatique gravidique, il y en a deux issus de la même grossesse gémellaire, ce qui crée un biais de confusion. La cholestase gravidique est associée à un plus mauvais pronostic néonatal et à l'asphyxie intrapartum selon certaines études, mais ces associations sont retrouvées pour des taux d'acides biliaires supérieurs à 40 μ mol/L [41,42]. Nous ne disposons pas des taux d'acides biliaires de nos patientes. A noter que Herrera *et al.* [43] n'ont retrouvé aucun cas d'EAI sur 487 patientes atteintes de cholestase gravidique. Cette pathologie ne nous semble donc pas devoir être retenue comme un facteur de risque d'EAI modérée à sévère en cas de pH inférieur ou égal à 7,00.

5.2.4 Facteurs de risque liés au travail

- Ocytocine

En analyse univariée, l'utilisation d'ocytocine pendant le travail est associée à l'EAI mais ce résultat n'est plus significatif après ajustement. Aucune étude n'a trouvé de lien entre ocytocine et EAI. En revanche, l'utilisation d'ocytocine semble associée à une augmentation du risque de rupture utérine sur utérus cicatriciel et sur utérus sain qui, comme nous l'avons vu, est un facteur de risque d'EAI [44].

- Rythme cardiaque fœtal

Concernant l'analyse du rythme cardiaque fœtal selon la classification de FIGO pendant le travail et deux heures avant la naissance, nous n'avons pas trouvé de différence entre les deux groupes. La majorité des RCF était pathologique deux heures avant la naissance, ce qui semble cohérent puisque tous les enfants avaient un pH inférieur ou égal à 7,00. Malgré l'utilisation d'une classification avec des critères objectifs, l'analyse du RCF reste relativement subjective, et elle n'était pas

faite en aveugle de l'issue néonatale. Graham *et al.* [45] ont réalisé une étude cas-témoins, comparant 39 cas de nouveau-nés traités par hypothermie pour EAI et 78 témoins indemnes d'EAI. Le rythme cardiaque fœtal une heure avant la naissance était relu par trois personnes en aveugle de l'issue néonatale et classé selon la classification du rythme cardiaque fœtal de l'ACOG proche de celle de FIGO. Ils n'ont pas trouvé de différence entre les deux groupes. Ils ont également estimé la sensibilité et la spécificité de plusieurs types d'anomalies du RCF sans parvenir à mettre en évidence d'anomalies spécifiques de l'EAI. En effet, la fréquence élevée des anomalies du RCF chez les nouveau-nés neurologiquement normaux associée à la faible prévalence de l'EAI rend difficile l'identification d'anomalies spécifiques de celle-ci. Ainsi, même en comparant des nouveau-nés souffrant d'EAI avec des nouveau-nés neurologiquement normaux quelque soit leur pH au cordon il est difficile de mettre en évidence des différences significatives dans l'analyse du RCF, il est donc compréhensible que nous n'ayons pas trouvé de différence en comparant des nouveau-nés ayant tous un pH inférieur ou égal à 7,00. En revanche, l'étude de Barrois *et al.* [36] qui s'intéresse aux facteurs de risque d'EAI chez des nouveau-nés avec un pH inférieur à 7,00 a trouvé davantage de diminution de la variabilité du RCF en cas d'EAI. Il n'est cependant pas précisé à quel moment par rapport à la naissance ces anomalies sont survenues ni de quelle façon elles ont été recueillies.

- Voie d'accouchement

En s'intéressant à la voie d'accouchement, dans notre travail on constate autant de césariennes que d'accouchements voie basse chez les cas et les témoins, davantage d'accouchements voie basse spontanés chez les témoins et autant de césariennes en urgence en cours de travail dans les deux groupes. Nous pensons que le mode d'accouchement ne doit pas être analysé comme un potentiel facteur étiologique d'EAI mais plus comme le reflet du déroulement du travail et de l'accouchement. Le taux de césarienne élevé dans les deux groupes témoigne de situations obstétricales défavorables chez ces enfants nés en acidose. Le fait qu'il y ait plus d'accouchements voie basse spontanés chez les témoins peut être le reflet de situations obstétricales moins sévères. Il est intéressant de constater qu'il y a plus de césariennes en urgence avant travail dans le groupe EAI. Dans la majorité des

cas, il s'agit de patientes qui viennent en consultation ou aux urgences chez lesquelles on découvre des anomalies du RCF sévères dont on ne connaît pas la durée, associées ou non à la survenue d'un évènement aigu. Par ailleurs, en cas de césarienne en urgence (avant ou pendant le travail), le délai entre la décision de césarienne et la naissance était significativement plus élevé dans le groupe EAI.

5.2.5 Caractéristiques néonatales

L'analyse des caractéristiques gazométriques et cliniques des nouveau-nés est intéressante pour l'identification précoce des enfants à risque d'EAI.

La valeur du pH au cordon est très significativement différente entre les deux groupes. Plus de 80% des enfants qui sont indemnes d'EAI ont un pH compris entre 6,90 et 7,00 alors que plus de la moitié des enfants souffrant d'EAI modérée ou sévère ont un pH inférieur à 6,90. Dans l'étude de Goodwin *et al.* [6] portant sur 126 nouveau-nés avec un pH au cordon inférieur à 7,00, le risque d'encéphalopathie avec convulsions augmentait avec l'abaissement du pH : 9% pour un pH entre 6,90 et 6,99 et 80% pour un pH inférieur à 6,70.

Le taux de lactate au cordon est également différent, il est compris entre 5 et 10 mmol/L pour plus de la moitié des témoins et supérieur ou égal à 10 mmol/L pour plus de 60% des cas. Selon Shah *et al.* [46], un taux de lactate supérieur ou égal à 7,5 mmol/L est associé à l'EAI modérée ou sévère avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 67%.

Le score d'Apgar à 5 minutes est également un facteur de risque avec plus de 80% de scores d'Apgar entre 7 et 10 pour les enfants indemnes d'EAI et plus de 80% de scores d'Apgar inférieurs à 7 chez les enfants souffrant d'EAI. Le score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes est un facteur de risque connu d'EAI [45]. Dans l'étude de Hogan *et al.* [47], 70% des nouveau-nés ayant un score d'Apgar inférieur à 4 à 5 minutes ont développé une encéphalopathie et 14% pour un score compris entre 4 et 6. Pour Goodwin *et al.* [6], en cas de pH inférieur à 7,00, un score d'Apgar supérieur ou égal à 7 à 5 minutes diminue le risque d'EAI mais ne l'annule pas.

La cinétique de normalisation des gaz du sang apporte aussi des éléments pronostiques. A une heure de vie, le pH des cas reste significativement plus bas que celui des témoins : inférieur à 7,00 pour un quart des cas alors que plus de la moitié des témoins ont un pH supérieur ou égal à 7,20. Dans l'étude de Casey *et al.* [48], les nouveau-nés acidosiques qui avaient encore un pH inférieur à 7,20 à deux heures avaient un risque cinq fois plus élevé de développer une encéphalopathie avec convulsions que ceux qui avaient corrigé leur pH. Concernant le taux de lactate à une heure de vie, il reste plus élevé chez les cas que chez les témoins. Plus que le taux initial de lactate, c'est la cinétique de décroissance qui est associée à la gravité de l'asphyxie [46] et au pronostic neurologique [49].

Ainsi, pour des enfants nés en acidose, la profondeur de l'acidose, le taux de lactate au cordon et leur cinétique à une heure ainsi que le score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes sont des facteurs de risque d'EAI modérée à sévère. Barrois *et al.* [36] ont trouvé des résultats similaires dans leur étude sur les facteurs de risque d'EAI en cas de pH inférieur à 7,00.

5.3 Evènement aigu perpartum et encéphalopathie anoxo-ischémique : hypothèses physiopathologiques et perspectives

5.3.1 Réponse fœtale à l'hypoxie et à l'asphyxie

Dans notre étude, la survenue d'un évènement aigu (HRP, procidence du cordon, rupture utérine, dystocie des épaules, hémorragie de Benkiser, embolie amniotique) est le principal facteur de risque d'EAI modérée à sévère en cas d'acidose sévère et ce résultat est en accord avec les données de la littérature. Ceci soulève la question de la physiopathologie et suggère qu'une hypoxie aiguë et intense est plus délétère pour le cerveau qu'une hypoxie plus modérée et prolongée, probablement parce que les mécanismes de compensation et notamment la redistribution du flux sanguin vers le cerveau n'ont pas le temps de se mettre en place.

Les mécanismes de compensation fœtaux en cas d'hypoxie ont pu être mis en évidence grâce à des études expérimentales effectuées sur des agneaux et des singes soumis à différentes situations : hypoxémie maternelle, réduction du flux ombilical, réduction du flux utérin, arrêt bref et répété du flux utérin, arrêt prolongé du flux utérin [50–53]. En cas d'hypoxie, la première réponse est une augmentation de la pression artérielle par augmentation des résistances vasculaires médiée par le système nerveux autonome [51]. Ensuite, il y a redistribution du flux sanguin de la veine ombilicale avec une augmentation de la fraction de sang qui shunt le foie par le ductus venosus et du sang qui emprunte le foramen ovale pour passer dans l'oreillette et le ventricule gauches afin de maintenir l'apport en dioxygène du cerveau. De plus il y a une diminution de la consommation de dioxygène par le cerveau par modification de l'activité électrocorticale. Le cœur et les surrénales sont également favorisés et cela se fait au détriment des autres organes. En cas de persistance de l'hypoxie, ces mécanismes sont dépassés et les lésions cérébrales apparaissent [50,52].

En cas d'hypoxie sévère et brutale, malgré l'augmentation de la pression artérielle, le débit sanguin cérébral n'augmente pas à cause d'une augmentation des résistances vasculaires cérébrales probablement liée à une activation du système sympathique [50].

Un événement hypoxique sévère, même bref peut entraîner des lésions cérébrales sévères en raison du métabolisme élevé du cerveau mais sa durée peut être insuffisante pour léser d'autres organes avec un métabolisme moindre. Au contraire, en cas d'évènement moins sévère, du fait de la redistribution du flux sanguin vers le cerveau, l'évènement doit être prolongé pour entraîner des lésions cérébrales mais on observe davantage de lésions des autres organes qui sont défavorisés [54].

5.3.2 Encéphalopathie anoxo-ischémique après un évènement aigu

Le mécanisme de mort neuronale est différent selon l'évènement hypoxique initial: de type nécrotique en cas d'évènement brutal et sévère et de type apoptotique en cas d'évènement plus modéré et plus prolongé [21,55]. De plus, entre ces deux situations, il existe des différences dans la localisation anatomique des lésions

cérébrales. Un évènement hypoxique aigu entraîne classiquement des lésions des noyaux gris centraux et des thalami en raison de leur métabolisme de base élevé et de leur nombre important de récepteurs au glutamate alors qu'un évènement moins sévère et plus prolongé entraîne des lésions de la substance blanche en raison d'une redistribution du flux sanguin vers les thalami, le tronc cérébral et le cervelet [54,56].

Sarkar *et al.* [57] ont comparé le devenir à court terme d'enfants souffrant d'EAI mis en hypothermie après survenue d'un évènement aigu (39 cas) ou non (38 témoins). La mortalité était plus élevée chez les enfants ayant eu un évènement aigu (OR 12,2 IC95% [1,4-105,8]). Il n'y avait pas de différence concernant le taux d'enfants survivants présentant des lésions cérébrales à l'IRM mais il y avait plus de lésions cérébrales étendues incluant les noyaux gris centraux, le cortex et la substance blanche chez les cas.

Shankaran *et al.* [58] ont comparé le devenir à court et moyen terme de 84 enfants souffrant d'EAI modérée à sévère après un évènement aigu et de 52 enfants souffrant d'EAI modérée à sévère n'ayant pas subi d'évènement aigu. Il n'y avait pas de différence dans le taux d'enfants présentant des anomalies à l'IRM. Chez ceux ayant subi un évènement aigu, il y avait plus de lésions des noyaux gris centraux. Il n'y avait pas de différence sur le taux de décès et de handicap sévère à 18-22 mois. A 6-7 ans, il n'y avait pas de différence sur le taux de décès et de quotient intellectuel (QI) inférieur à 70. Cependant, les sujets étaient issus d'un essai contrôlé randomisé évaluant l'efficacité de l'hypothermie, ainsi 57% des cas avaient bénéficié d'une hypothermie contrôlée contre 48% des témoins. Ces résultats sont donc difficiles à interpréter car actuellement la mise en hypothermie contrôlée est le traitement de référence.

5.3.3 Perspectives : prise en charge néonatale adaptée à l'évènement hypoxique

Il semble difficile de conclure quant à la différence de pronostic à court et moyen terme en cas d'EAI avec ou sans évènement aigu. Connaître les différences de devenir neuro-développemental après hypothermie selon la nature de l'évènement

hypoxique initial serait utile pour la prise de décision précoce, l'évaluation pronostique initiale et la compréhension de la réponse thérapeutique à l'hypothermie.

Les mécanismes de mort neuronale par nécrose et apoptose étant différents et la localisation des lésions cérébrales étant différentes, les stratégies thérapeutiques pour limiter les lésions cérébrales pourraient être ciblées selon le processus hypoxique initial. Des études sont nécessaires afin de déterminer si les enfants exposés à un événement aigu ont une réponse différente à l'hypothermie et aux autres stratégies de neuroprotection.

5.4 Implications cliniques: prévenir l'encéphalopathie anoxo-ischémique

5.4.1 Facteurs contributifs et évitabilité de l'encéphalopathie anoxo-ischémique

Dans l'optique de mettre en place des mesures d'amélioration des pratiques, des études ont tenté d'identifier des facteurs de risque d'EAI liés à la prise en charge, c'est-à-dire des soins sous-optimaux relatifs à la gestion du travail et de l'accouchement ayant pu contribuer à la survenue d'EAI.

Ainsi, dans leur étude suédoise, Jonsson *et al.* [59] ont identifié, sur 47 cas d'EAI, 22 cas avec des soins sous optimaux, définis par le non-respect des protocoles locaux après relecture des dossiers et des RCF par trois des auteurs (en aveugle uniquement pour le RCF). Les soins sous optimaux les plus fréquents étaient la réponse inappropriée à un RCF pathologique et l'utilisation inappropriée d'ocytocine.

En Australie, dans l'étude de Sadler *et al.* [60] , 83 dossiers d'EAI modérée ou sévère, en excluant les événements aigus, ont été analysés par des équipes multidisciplinaires. La présence de facteurs contributifs était identifiée dans 84% des cas. Les facteurs contributifs les plus fréquents étaient : des facteurs personnels dans 76% des cas (manque de savoir ou de compétence, retard de réponse dans une situation urgente, défaut de communication, défaut de suivi des protocoles,

défaut dans la reconnaissance d'une situation à risque...), des facteurs organisationnels dans 37% des cas (nombre de soignants, accessibilité du médecin sénior, retard dans les césariennes en urgence ou dans l'accès aux résultats d'examens...), et les obstacles aux soins dans 24% des cas (refus de traitement, obésité...). De plus, ils ont estimé que 55% des cas d'EAI étaient évitables. L'évitabilité était déterminée quand l'absence d'un des facteurs contributifs aurait pu modifier l'issue (moins sévère).

Ces résultats suggèrent que l'amélioration dans la qualité des soins perpartum pourrait diminuer significativement la sévérité de l'issue néonatale et éviter certains cas d'EAI. C'est le sujet d'une étude australienne qui a évalué l'impact de la mise en place d'un protocole de surveillance fœtale intrapartum par le Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists et d'un programme d'éducation à la surveillance fœtale mis en place dans l'ensemble du pays. Pour cela ils ont comparé la prévalence de l'EAI avant (entre 2003 et 2005) et après (entre 2006 et 2011) la mise en place du protocole et du programme. La prévalence de l'EAI dans la deuxième période était significativement plus basse (1,56/1000 *versus* 2,25/1000 ; $p=0,02$). Il existe néanmoins de nombreux biais possibles dans cette étude notamment l'impossibilité d'évaluer la proportion de soignants ayant participé au programme d'éducation [61].

5.4.2 Perspectives : prévention de l'encéphalopathie anoxo-ischémique dans les situations à haut risque d'asphyxie

L'objectif de notre travail est de rechercher des facteurs de risque d'EAI chez les nouveau-nés ayant un pH au cordon inférieur ou égal à 7,00 afin de comprendre pourquoi, en cas d'acidose sévère, certains enfants développent une EAI et d'autres n'en développent pas. L'intérêt est la reconnaissance de facteurs de risque de mauvaise issue néonatale dans des situations obstétricales difficiles à haut risque d'acidose pour savoir s'il est possible de prévenir des cas d'EAI. Comprendre l'origine de l'EAI permettrait, outre de donner des explications aux parents et des implications médico-légales, de développer des axes d'amélioration dans la prise en charge.

Les facteurs de risque peuvent être classés en deux catégories. Premièrement les facteurs de risque antepartum : nous n'en avons retrouvé aucun dans notre travail ce qui suggère qu'il n'existe pas de facteurs prédisposant à une mauvaise issue néonatale neurologique en cas d'acidose : pas de facteurs liés à la mère (âge, nulliparité, obésité, utérus cicatriciel) ni de facteurs de risque en lien avec un fœtus plus fragile (diabète gestationnel, PAG, terme dépassé...). De ce fait, la mise en place de mesures de prévention pendant la grossesse semble limitée. Deuxièmement, les facteurs perpartum parmi lesquels nous avons retrouvé les événements aigus, la fièvre maternelle, le liquide amniotique méconial et le délai entre la décision de césarienne et la naissance en cas de césarienne en urgence. Au vu de ces facteurs, la possibilité d'éviter des cas d'EAI dans ce contexte paraît modeste. Les axes d'amélioration qui se dégagent sont la prise en charge précoce et adaptée d'une éventuelle infection maternelle et la lutte contre la fièvre maternelle ainsi que la diminution du délai décision-naissance en cas de césarienne en urgence. Il est impossible d'empêcher la survenue des événements aigus mais une amélioration dans la prise en charge est possible par l'identification et la réduction de leurs facteurs de risque (HTA, tabagisme, utérus cicatriciel, macrosomie...) et la détection précoce des premiers symptômes pour améliorer les délais de prise en charge. L'association entre EAI et facteurs intrapartum n'implique pas forcément que l'EAI soit liée à une prise en charge non optimale. Il existe potentiellement des facteurs de susceptibilité génétiques inconnus à ce jour. Les mutations du facteur V semblent associées à un plus grand risque d'EAI [62], et les nouveau-nés souffrant d'EAI avec des lésions IRM de la substance blanche semblent avoir plus fréquemment le génotype MTHFR 677TT ou CT homozygote [63].

5.5 Forces et limites de l'étude

Notre étude est la deuxième étude qui s'intéresse aux facteurs de risque d'EAI en cas d'acidose. La définition des cas comme des EAI modérées ou sévères est pertinente cliniquement car ce sont celles qui présentent un risque de séquelles à

long terme, les EAI minimales étant spontanément résolutive en 48 heures. Le recueil des cas à partir du service de réanimation néonatale et la vérification que les témoins n'ont pas été hospitalisés dans ce service pour EAI permet de s'affranchir d'un biais de classement éventuel. De plus, la connaissance du dossier de réanimation néonatale permet d'exclure avec certitude les encéphalopathies néonatales ayant une autre étiologie que l'anoxo-ischémie. Par ailleurs, nos résultats sont concordants avec la littérature existante.

Notre étude présente des limites à souligner. Les cas et les témoins ne sont pas issus de la même population, les cas provenant de 5 maternités différentes et les témoins venant tous de Trousseau. Malgré ce potentiel biais de sélection, nous n'avons pas trouvé de différence entre les cas et les témoins sur les données socio-économiques (âge, origine ethnique, couverture sociale). La nature rétrospective de l'étude, l'existence de données manquantes et le recueil des données non fait à l'aveugle de l'issue néonatale sont des sources de biais. Une autre limite potentielle est l'analyse du RCF qui a été réalisée par une seule personne pour chaque patiente, alors que la subjectivité de son analyse est bien connue. Cependant nous avons utilisé les critères objectifs de la classification de FIGO. Le faible nombre de cas peut avoir limité la puissance de l'étude pour mettre en évidence des facteurs de risque d'EAI et a limité l'analyse statistique. Ainsi, pour le principal facteur de risque retrouvé, les événements aigus, le faible effectif pour chaque type d'événement ne nous a pas permis de les évaluer individuellement.

6. Conclusion

Pour les enfants nés avec un pH artériel au cordon inférieur ou égal à 7,00 ; le pronostic tient essentiellement à l'existence de signes d'encéphalopathie.

La survenue d'un évènement aigu (HRP, rupture utérine, procidence du cordon, dystocie des épaules, embolie amniotique), la fièvre maternelle pendant le travail ou au moment de la naissance, le liquide amniotique méconial et le délai entre décision de césarienne et naissance en cas de césarienne en urgence sont les facteurs de risque d'EAI modérée ou sévère en cas de pH inférieur ou égal à 7,00 que notre étude a mis en évidence et qui sont cohérents avec les données de la littérature. Sur le versant néonatal, le risque d'EAI est lié à la profondeur de l'acidose, à l'importance de sa composante métabolique, au score d'Apgar à 5 minutes et aux données gazométriques à une heure de vie.

D'autres études sont nécessaires pour comprendre la physiopathologie de la survenue de l'EAI, notamment en cas d'évènement aigu perpartum ainsi que le rôle d'éventuels facteurs génétiques ou infectieux.

Une meilleure compréhension de ces mécanismes pourrait permettre de réduire l'incidence de l'EAI dans les situations obstétricales à haut risque d'acidose mais aussi d'améliorer la prise en charge des enfants souffrant d'EAI en l'adaptant au mécanisme hypoxique initial.

Bibliographie

- [1] Zupan Simunek V. Définition de l'asphyxie intrapartum et conséquences sur le devenir. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2008;37:57–15. doi:10.1016/j.jgyn.2007.11.006.
- [2] Bouiller J-P, Dreyfus M, Mortamet G, Guillois B, Benoist G. Asphyxie perpartum à terme : facteurs de risque de survenue et conséquences à court terme. À propos de 82 cas. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2016;45:626–32. doi:10.1016/j.jgyn.2015.06.022.
- [3] Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008;199:587–95. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.094.
- [4] Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976;33:696–705.
- [5] Yli BM, Kjellmer I. Pathophysiology of foetal oxygenation and cell damage during labour. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2016;30:9–21. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.05.004.
- [6] Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1506–12.
- [7] Perlman JM, Risser R. Severe fetal acidemia: neonatal neurologic features and short-term outcome. *Pediatr Neurol* 1993;9:277–82.
- [8] Victory R, Penava D, Da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2021–8. doi:10.1016/j.ajog.2004.04.026.
- [9] MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999;319:1054–9. doi:10.1136/bmj.319.7216.1054.
- [10] Hankins G. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstetrics & Gynecology* 2003;102:628–36. doi:10.1016/S0029-7844(03)00574-X.
- [11] Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition. *PEDIATRICS* 2014;133:e1482–8. doi:10.1542/peds.2014-0724.
- [12] AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE. The Apgar Score. *PEDIATRICS* 2015;136:819–22. doi:10.1542/peds.2015-2651.
- [13] Maisonneuve E, Audibert F, Guilbaud L, Lathelize J, Jousse M, Pierre F, et al. Risk factors for severe neonatal acidosis. *Obstet Gynecol* 2011;118:818–23. doi:10.1097/AOG.0b013e31822c9198.
- [14] Blair E, Stanley FJ. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J Pediatr* 1988;112:515–9. doi:10.1016/s0022-3476(88)80161-6.
- [15] Nelson KB, Grether JK. Causes of cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:487–91.
- [16] Yudkin PL, Johnson A, Clover LM, Murphy KW. Assessing the contribution of birth asphyxia to cerebral palsy in term singletons. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1995;9:156–70.
- [17] Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr* 2001;90:271–7.
- [18] Badawi N, Felix JF, Kurinczuk JJ, Dixon G, Watson L, Keogh JM, et al. Cerebral palsy following term newborn encephalopathy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:293–8.
- [19] Robertson CM, Finer NN. Long-term follow-up of term neonates with perinatal asphyxia. *Clin Perinatol* 1993;20:483–500.

- [20] Saliba E, Debillon T. Neuroprotection par hypothermie contrôlée dans l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme. *Archives de Pédiatrie* 2010;17:S67–77. doi:10.1016/S0929-693X(10)70904-0.
- [21] Nakajima W, Ishida A, Lange MS, Gabrielson KL, Wilson MA, Martin LJ, et al. Apoptosis has a prolonged role in the neurodegeneration after hypoxic ischemia in the newborn rat. *J Neurosci* 2000;20:7994–8004.
- [22] Beilharz EJ, Williams CE, Dragunow M, Sirimanne ES, Gluckman PD. Mechanisms of delayed cell death following hypoxic-ischemic injury in the immature rat: evidence for apoptosis during selective neuronal loss. *Brain Res Mol Brain Res* 1995;29:1–14.
- [23] Meau-Petit V, Tasseau A, Lebail F, Ayachi A, Layouni I, Patkai J, et al. [Induced hypothermia in the term newborn infant after perinatal asphyxia]. *Arch Pediatr* 2010;17:282–9. doi:10.1016/j.arcped.2009.10.030.
- [24] Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. doi:10.1002/14651858.CD003311.pub3.
- [25] Lundgren C, Brudin L, Wanby A-S, Blomberg M. Ante- and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2018;31:1595–601. doi:10.1080/14767058.2017.1321628.
- [26] Parker S-J, Kuzniewicz M, Niki H, Wu YW. Antenatal and Intrapartum Risk Factors for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in a US Birth Cohort. *The Journal of Pediatrics* 2018;203:163–9. doi:10.1016/j.jpeds.2018.08.028.
- [27] Torbenson VE, Tolcher MC, Nesbitt KM, Colby CE, EL-Nashar SA, Gostout BS, et al. Intrapartum factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a case-controlled study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17. doi:10.1186/s12884-017-1610-3.
- [28] Nelson DB, Lucke AM, McIntire DD, Sánchez PJ, Leveno KJ, Chalak LF. Obstetric antecedents to body-cooling treatment of the newborn infant. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014;211:155.e1-155.e6. doi:10.1016/j.ajog.2014.02.013.
- [29] Martinez-Biarge M, Madero R, González A, Quero J, García-Alix A. Perinatal morbidity and risk of hypoxic-ischemic encephalopathy associated with intrapartum sentinel events. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012;206:148.e1-148.e7. doi:10.1016/j.ajog.2011.09.031.
- [30] Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Wusthoff CJ, Mercuri E, Cowan FM. Antepartum and Intrapartum Factors Preceding Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *PEDIATRICS* 2013;132:e952–9. doi:10.1542/peds.2013-0511.
- [31] Ghi T, Giunchi S, Pilu G, Youssef A, Morselli-Labate AM, Arcangeli T, et al. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in apparently low risk pregnancies: Retrospective analysis of the last five years at the University of Bologna. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2010;23:516–21. doi:10.3109/14767050903186293.
- [32] Hayes BC, McGarvey C, Mulvaney S, Kennedy J, Geary MP, Matthews TG, et al. A case-control study of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborn infants at >36 weeks gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013;209:29.e1-29.e19. doi:10.1016/j.ajog.2013.03.023.
- [33] COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Hypothermia and Neonatal Encephalopathy. *PEDIATRICS* 2014;133:1146–50. doi:10.1542/peds.2014-0899.
- [34] Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51 519 consecutive validated samples. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2012;119:824–31. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03335.x.
- [35] Melchior J, Bernard N, Pinardeau M. [Fetal heart rhythm variations and state of the infant at birth]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1972;1:595.
- [36] Barrois M, Patkai J, Delorme P, Chollat C, Goffinet F, Le Ray C. Factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in infants with an umbilical artery pH less than 7.00.

- European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2019;236:69–74. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.02.009.
- [37] Richardson BS, Czik MJ, daSilva O, Natale R. The impact of labor at term on measures of neonatal outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005;192:219–26. doi:10.1016/j.ajog.2004.06.034.
- [38] Kasdorf E, Perlman JM. Hyperthermia, inflammation, and perinatal brain injury. *Pediatr Neurol* 2013;49:8–14. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.026.
- [39] Nelson KB, Penn AA. Is infection a factor in neonatal encephalopathy? *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2015;100:F8–10. doi:10.1136/archdischild-2014-306192.
- [40] Blume HK, Li CI, Loch CM, Koepsell TD. Intrapartum fever and chorioamnionitis as risks for encephalopathy in term newborns: a case–control study. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2008;50:19–24. doi:10.1111/j.1469-8749.2007.02007.x.
- [41] Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2017;43:1411–20. doi:10.1111/jog.13399.
- [42] Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, Okcu S, Borekci R, Tinar S. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2009;280:975–9. doi:10.1007/s00404-009-1052-x.
- [43] Herrera CA, Manuck TA, Stoddard GJ, Varner MW, Esplin S, Clark EAS, et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2018;31:1913–20. doi:10.1080/14767058.2017.1332036.
- [44] Burguet A, Rousseau A. Recommandations pour l’administration d’oxytocine au cours du travail spontané. Chapitre 6 : risques et effets indésirables foetaux, et pédiatriques de l’administration de l’oxytocine au cours du travail spontané. *La Revue Sage-Femme* 2017;16:83–98. doi:10.1016/j.sagf.2016.10.007.
- [45] Graham EM, Adami RR, McKenney SL, Jennings JM, Burd I, Witter FR. Diagnostic Accuracy of Fetal Heart Rate Monitoring in the Identification of Neonatal Encephalopathy. *Obstetrics & Gynecology* 2014;124:507. doi:10.1097/AOG.0000000000000424.
- [46] Shah S, Tracy M, Smyth J. Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. *J Perinatol* 2004;24:16–20. doi:10.1038/sj.jp.7211023.
- [47] Hogan L, Ingemarsson I, Thorngren-Jerneck K, Herbst A. How often is a low 5-min Apgar score in term newborns due to asphyxia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;130:169–75. doi:10.1016/j.ejogrb.2006.03.002.
- [48] Casey BM, Goldaber KG, McIntire DD, Leveno KJ. Outcomes among term infants when two-hour postnatal pH is compared with pH at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:447–50. doi:10.1067/mob.2001.109394.
- [49] Murray DM, Boylan GB, Fitzgerald AP, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Persistent lactic acidosis in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy correlates with EEG grade and electrographic seizure burden. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F183-186. doi:10.1136/adc.2006.100800.
- [50] Jensen A, Garnier Y, Berger R. Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;84:155–72.
- [51] Low JA. Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30:276–86. doi:10.1111/j.1447-0756.2004.00194.x.
- [52] Parer JT. Effects of fetal asphyxia on brain cell structure and function: limits of tolerance. *Comp Biochem Physiol, Part A Mol Integr Physiol* 1998;119:711–6.
- [53] Yager JY, Ashwal S. Animal models of perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Neurol* 2009;40:156–67. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2008.10.025.
- [54] Pasternak JF, Gorey MT. The syndrome of acute near-total intrauterine asphyxia in the term infant. *Pediatr Neurol* 1998;18:391–8.
- [55] Perlman JM. Brain injury in the term infant. *Semin Perinatol* 2004;28:415–24.

- [56] Okerefor A, Allsop J, Counsell SJ, Fitzpatrick J, Azzopardi D, Rutherford MA, et al. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics* 2008;121:906–14. doi:10.1542/peds.2007-0770.
- [57] Sarkar S, Donn SM, Bapuraj JR, Bhagat I, Dechert RE, Barks JD. The relationship between clinically identifiable intrapartum sentinel events and short-term outcome after therapeutic hypothermia. *J Pediatr* 2011;159:726–30. doi:10.1016/j.jpeds.2011.04.014.
- [58] Shankaran S, Laptook AR, McDonald SA, Hintz SR, Barnes PD, Das A, et al. Acute Perinatal Sentinel Events, Neonatal Brain Injury Pattern, and Outcome of Infants Undergoing a Trial of Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr* 2017;180:275-278.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.026.
- [59] Jonsson M, Ågren J, Nordén-Lindeberg S, Ohlin A, Hanson U. Suboptimal care and metabolic acidemia is associated with neonatal encephalopathy but not with neonatal seizures alone: a population-based clinical audit. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2014;93:477–82. doi:10.1111/aogs.12381.
- [60] Sadler LC, Farquhar CM, Masson VL, Battin MR. Contributory factors and potentially avoidable neonatal encephalopathy associated with perinatal asphyxia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016;214:747.e1-747.e8. doi:10.1016/j.ajog.2015.12.037.
- [61] Byford S, Weaver E, Anstey C. Has the incidence of hypoxic ischaemic encephalopathy in Queensland been reduced with improved education in fetal surveillance monitoring? *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2014;54:348–53. doi:10.1111/ajo.12200.
- [62] AbdelAziz NHR, AbdelAzeem HG, Monazea EMM, Sherif T. Impact of Thrombophilia on the Risk of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Term Neonates. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:266–73. doi:10.1177/1076029615607302.
- [63] Harteman JC, Groenendaal F, Benders MJNL, Huisman A, Blom HJ, de Vries LS. Role of thrombophilic factors in full-term infants with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 2013;73:80–6. doi:10.1038/pr.2012.150.

Annexes

Annexe 1 : Classification de Sarnat et Sarnat

	Encéphalopathie légère SARNAT I	Encéphalopathie modérée SARNAT II	Encéphalopathie sévère SARNAT III
Conscience	Pas d'altération mais « hyperalert »	Léthargique	Stupeur, coma
Activité spontanée	Augmentée	Diminuée	Absente
Posture	Extenseurs >Fléchisseurs	Flexion distale, extension	Décérébration
Tonus	Hypertonie	Hypotonie	Flaccide
Moro	Complet	Incomplet	Absent
Succion	Peut être faible	Faible	Absent
Pupilles	Normales	Myosis	Dilatées ou non réactives
RC	Normal	Bradycardie	Variable
Respiration	Normale	Respiration périodique	Apnées
Convulsions	absentes	Fréquentes	Mal épileptique, EEG plat

Annexe 2 : Critères de l'International Cerebral Palsy Task Force (1999) et de l'American College of Obstetricians and Gynecologists et l'American Academy of Pediatrics (ACOG-AAP 2003)

A. International Cerebral Palsy Task Force

Consensus international (1999) définissant des critères permettant d'attribuer une paralysie cérébrale à une asphyxie intrapartum

Critères essentiels (devant être tous présents)

Mise en évidence d'une acidose métabolique fœtale perpartum, au cordon sur l'artère ombilicale ou précocement chez le nouveau-né (moins d'une heure de vie) : pH < 7,00 et déficit de base \geq 12 mmol/l

Encéphalopathie précoce modérée à sévère chez un enfant \geq 34 semaines d'âge gestationnel

Paralysie cérébrale de type quadriplégie spastique ou de type dyskinétique

Critères suggérant ensemble une origine intrapartum mais non spécifiques en eux-mêmes

Événement hypoxique sentinelle survenant avant ou pendant le travail

Altération brutale et prolongée du rythme cardiaque fœtal faisant suite à l'événement sentinelle, le tracé précédant l'événement étant normal

Score d'Apgar entre 0 et 6 au-delà de 5 minutes

Altérations multiorganiques précoces

Imagerie néonatale précoce en faveur d'un événement récent (ex., œdème cérébral)

B. ACOG-AAP 2003

Consensus multidisciplinaire (2003) définissant des critères permettant d'attribuer une encéphalopathie néonatale ou une paralysie cérébrale à une asphyxie intrapartum

Critères essentiels (devant être tous présents)

Mise en évidence d'une acidose métabolique fœtale perpartum, au cordon sur l'artère ombilicale ou précocement chez le nouveau-né (moins d'une heure de vie) : pH < 7,00 et déficit de base \geq 12 mmol/l

Encéphalopathie précoce modérée à sévère chez un enfant \geq 34 semaines d'âge gestationnel

Paralysie cérébrale de type quadriplégie spastique ou de type dyskinétique

Exclusion des autres causes : traumatisme, troubles de coagulation, pathologie infectieuse, problème génétique

Critères suggérant ensemble une origine intrapartum mais non spécifiques en eux-mêmes (si certains des critères suivants sont absents ou contradictoires, l'origine perpartum du processus demeure incertaine)

Événement hypoxique sentinelle survenant avant ou pendant le travail

Altération brutale et prolongée du rythme cardiaque fœtal faisant suite à l'événement sentinelle, le tracé précédant l'événement étant normal ; les anomalies du rythme cardiaque fœtal évocatrices étant une bradycardie ou une disparition de la variabilité ou des décélérations tardives ou variables prolongées

Score d'Apgar entre 0 et 3 au-delà de 5 minutes

Altérations multiorganiques précoces (début avant 72 heures de vie)

Imagerie néonatale précoce montrant des anomalies non focales

Annexe 3 : Critères d'inclusion en hypothermie selon le Groupe Hypothermie IDF 2010

Tous les critères (A, B, C, D, E, F) sont nécessaires :

A. naissance dans un contexte d'asphyxie périnatale ;

B. AG \geq 36 SA ;

C. PN > 1800 g ;

D. âge post-natal \leq H6 ;

E. état à la naissance : au moins 1 des critères suivants :

- acidose métabolique majeure à la naissance : PH \leq 7 ou base déficit \geq 16 mmol/l ou lactates \geq 11 mmol/l ... au cours de la première heure de vie (cordon, capillaire, veineux, artériel),

- OU en l'absence de documentation biologique de l'acidose métabolique :

- Apgar \leq 5 à 10 min de vie,

- OU nécessité d'une réanimation ventilatoire à la naissance (intubation ou ventilation au masque), poursuivie à 10 min de vie ;

F. signes d'EAI : chaque fois que possible, un EEG d'amplitude (aEEG ou CFM) ou un EEG 8 dérivation sera réalisé afin d'augmenter la spécificité des signes neurologiques d'EAI, surtout en cas d'examen neurologique « limite », ou si l'enfant a été sédaté avant évaluation :

- si un aEEG ou un EEG peut être réalisé et interprété avant le début de l'hypothermie, la présence des signes cliniques neurologiques suivants et d'anomalies à l'EEG sont nécessaires :

- signes cliniques :
 - altération de la conscience (léthargie, stupeur, coma),
 - ET un item parmi les 6 répertoriés dans la [fig. 1](#) ;
- anomalies recherchées à l'aEEG ou à l' EEG (étude TOBY)

- aEEG : tracé de fond modérément altéré (limite supérieure du voltage > 10 μ V, limite inférieure du voltage < 5 μ V) ; activité très déprimée (limite supérieure du voltage < 10 μ V) ; crises convulsives

avec tracé de fond normal ; activité critique permanente ;

- EEG 8 dérivation : tracé péjoratif (tracé inactif, paroxystique, ou pauvre enrichi en ondes thêta) ; tracé intermédiaire (tracé discontinu) ; activité critique ;

- en l'absence d'aEEG ou d'EEG interprétés avant début de l'hypothermie (étude NICHD critères cliniques :

- altération de la conscience (léthargie, stupeur, coma),
- ET deux items parmi les 6 répertoriés dans la [fig. 1](#).

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

Figure 1. Examen neurologique normal et signes cliniques d'encéphalopathie modérée ou sévère, adaptée de la classification de Sarnat et Sarnat [24].

Annexe 4 : Critères de mise en hypothermie du service de réanimation néonatale de l'hôpital Trousseau

Un contexte d'asphyxie périnatale

La survenue d'un événement obstétrical sentinel (hématome rétro-placentaire, procidence du cordon, rupture utérine...) ou sans événement sentinel, la survenue d'anomalies de rythme sévères à type de décélérations tardives, variables répétées, baisse de la variabilité ou rythme micro-oscillant.

Ayant un retentissement sur l'enfant à la naissance au moins un de ces critères

- score d'Apgar < ou égal à 5 à 10mn après la naissance
- OU nécessité d'une réanimation à M10 (pouvant être définie par seulement une ventilation mécanique)
- OU acidose ($\text{pH} < 7$ au cordon ou tout autre gaz du sang artériel, veineux ou capillaire réalisé dans les 60 premières minutes après la naissance)
- OU déficit de base $\geq 16 \text{ mmol/L}$ ou lactates $\geq 11 \text{ mmol/L}$ au cordon ou sur tout autre gaz du sang artériel veineux ou capillaire réalisé dans Les 60 premières minutes de vie
- En l'absence d'acidose métabolique (gaz du sang non fait ou $\text{pH} > 7$ ou lactates $< 11 \text{ mmol/L}$), se poser la question de l'hypothermie si l'enfant a un contexte d'asphyxie périnatale et un score d'Apgar ≤ 5 à M10 ou la nécessité d'une réanimation à M10

ET la présence d'une encéphalopathie anoxo-ischémique modérée à sévère dans la première heure de vie (cf feuille de Sarnat)

Réalisation d'un EEG standard dans les 6 premières heures de vie si possible

L'intérêt est de lever l'hypothermie si cet EEG est STRICTEMENT normal

Vérifier l'absence de contre-indication ou de non-indication

- Age gestationnel $\geq 36 \text{ SA}$ (à discuter au cas par cas pour les late preterm)
- Poids $\geq 1800 \text{ g}$
- Dans les 6 premières de vie idéalement
- à $33,5^\circ \text{C}$ en central
- Si doute ne pas hésiter à faire appel à un autre sénior de la réanimation ou faire appel à l'astreinte la nuit.

Annexe 5 : Classification du rythme cardiaque fœtal selon FIGO 2015

Recommandations FIGO modifiées 2015 sur la surveillance fœtale intra-partum

	Normal	Suspect	Pathologique
Rythme de base	110-160 bpm	Il manque au moins un des critères de normalité, mais sans présenter de critères pathologiques	< 100 bpm
Variabilité	5-25 bpm		Variabilité réduite Variabilité augmentée Aspect sinusoidal
Décélérations	Absence de décélérations répétées*		Répétées, tardives ou prolongées sur une durée > 30 min (ou 20 min en cas de variabilité réduite). Décélération > 5 min
Interprétation	Absence d'hypoxie/acidose	Faible probabilité d'hypoxie/acidose	Forte probabilité d'hypoxie/acidose
Prise en charge	Pas d'intervention nécessaire	Actions correctrices des causes réversibles éventuelles, monitoring rapproché ou techniques de 2 ^e ligne	Action immédiate pour corriger les causes réversibles éventuelles, techniques de 2 ^e ligne, ou en cas d'impossibilité, extraction fœtale immédiate. Dans les situations aiguës, l'accouchement doit être réalisé immédiatement

*Les décélérations sont répétées lorsqu'elles sont observées avec > 50% des contractions utérines

L'absence d'accélération est de signification indéterminée au cours du travail

Facteurs de risque d'encéphalopathie anoxo-ischémique en cas d'acidose néonatale sévère

Résumé. Introduction : L'objectif de notre étude est de rechercher des facteurs de risque d'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) chez les nouveau-nés ayant un pH artériel au cordon $\leq 7,00$.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée sur une période de 5 ans, incluant des enfants nés avec un pH au cordon $\leq 7,00$, à un terme ≥ 36 SA. Les cas sont des nouveau-nés ayant développé une EAI modérée ou sévère. Les témoins n'ont pas développé d'EAI modérée ou sévère.

Résultats : 41 cas et 98 témoins ont été identifiés. Les facteurs associés à l'EAI sont : la survenue d'un événement aigu (34,1% vs 9,2% ORa = 6,4 [1,8-22,5]), la fièvre maternelle (24,4% vs 11,2 % ORa= 3,5 [1,0-11,9]), le liquide amniotique méconial (37,5% vs 15,6 % ORa= 2,9 [1,0-8,6]) et le délai entre décision de césarienne en urgence et naissance (18,9 min vs 13,1 min $p=0,03$). Les enfants atteints d'EAI modérée ou sévère avaient un pH artériel au cordon moyen plus bas (6,87 vs 6,93 $p<0,001$), un taux de lactate au cordon plus élevé (11,2 vs 9,3 $p<0,001$) et un score d'Apgar à 5 minutes plus bas (4,1 vs 8,6 $p<0,001$).

Conclusion : La survenue d'un événement aigu, la fièvre maternelle, le liquide amniotique méconial et le délai entre décision de césarienne en urgence et naissance sont les facteurs de risque d'EAI modérée à sévère en cas de pH $\leq 7,00$ que notre étude a mis en évidence. Sur le versant néonatal, le risque d'EAI est lié à la profondeur de l'acidose, à l'importance de sa composante métabolique, au score d'Apgar et aux données gazométriques à une heure de vie.

Mots clés : asphyxie perpartum, encéphalopathie anoxo- ischémique, acidose sévère, pH au cordon

Risk factors of hypoxic-ischemic encephalopathy in case of severe acidosis

Abstract. Introduction : Our objectif was to identify risk factors of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in neonates with umbilical arterial pH ≤ 7.00 .

Patients and method : We performed a case-control study over a period of 5 years, including children ≥ 36 weeks born with an umbilical pH $\leq 7,00$. Cases are infants who developed moderate or severe HIE. Controls did not develop moderate or severe HIE.

Results : 41 cases and 98 controls were identified. Factors associated with moderate or severe HIE were: the occurrence of an acute event (34.1% vs 9.2% ORa = 6.4 [1.8-22.5]), maternal fever (24.4% vs 11.2% ORa= 3.5 [1.0-11.9]), meconium amniotic fluid (37.5% vs 15.6% ORa = 2.9 [1.0-8.6]) and the time between emergency caesarean section decision and birth (18.9 min vs 13.1 min $p= 0.03$). Children with moderate or severe HIE had lower mean umbilical pH (6.87 vs 6.93 $p<0.001$), higher cord lactate level (11.2 vs 9.3 $p<0.001$), and lower Apgar score at 5 minutes (4.1 vs 8.6 $p<0.001$).

Conclusion : The occurrence of an acute event, maternal fever, meconium amniotic fluid and the time between emergency caesarean section decision and birth are the factors associated with moderate or severe HIE for neonates with umbilical pH ≤ 7.00 that our study has highlighted. On the neonatal side, the risk of HIE is related to the depth of acidosis, the importance of its metabolic component, the Apgar score and the gasometric data at one hour of life.

Keywords : intrapartum asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy, severe acidosis, umbilical pH

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06

