



**HAL**  
open science

# Neuroprotection par hypothermie des nouveau-nés à terme atteints d'encéphalopathie anoxo-ischémique : description des facteurs pronostiques d'une cohorte Bordelaise

Justine Labat

► **To cite this version:**

Justine Labat. Neuroprotection par hypothermie des nouveau-nés à terme atteints d'encéphalopathie anoxo-ischémique : description des facteurs pronostiques d'une cohorte Bordelaise. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03288185

**HAL Id: dumas-03288185**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03288185>**

Submitted on 16 Jul 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.

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2021

Thèse n°3077

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**Spécialité PÉDIATRIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par LABAT, Justine

Née le 15 janvier 1992 à Bayonne (64)

Le 8 juillet 2021

**Neuroprotection par hypothermie des nouveau-nés à terme atteints d'encéphalopathie anoxo-ischémique : description des facteurs pronostiques d'une cohorte Bordelaise**

Sous la direction du Professeur BRISSAUD Olivier  
Rapporteur : Docteur FAVRAIS Géraldine

Membres du jury :

Monsieur le Professeur FAYON Michaël	Président
Monsieur le Professeur DEBILLON Thierry	Jury
Madame le Docteur LAZARO Leïla	Jury
Monsieur le Docteur BROUSSE Damien	Jury
Monsieur le Professeur BRISSAUD Olivier	Directeur



# REMERCIEMENTS

## *Aux membres du Jury, et à ceux qui ont participé à l'élaboration de ce travail,*

**A Monsieur le Professeur Fayon**, Président du jury.

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury, je vous en remercie chaleureusement. Veuillez recevoir ma gratitude.

**A Monsieur le Professeur Debillon**, Membre du jury.

Je vous remercie grandement d'avoir accepté de juger ce travail, recevez par ces mots l'expression de ma sincère reconnaissance.

**A Madame le Docteur Lazaro**, Membre du jury.

Je te remercie infiniment d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Après avoir réalisé mon certificat médical d'aptitude à être interne, tu participes à l'aboutissement de mon travail après ces 4 années d'internat et je t'en suis très reconnaissante. Je suis très fière de rejoindre prochainement l'équipe Bayonnaise.

**A Monsieur le Docteur Brousse**, Membre du jury.

Je suis très heureuse que tu fasses partie de mon jury de thèse et je t'en remercie. Je suis sûre d'apprendre beaucoup à tes côtés pour mes premiers pas de « docteur junior » en néonatalogie.

**A Madame le Docteur Favrais**, Rapporteur.

Merci de m'avoir fait l'honneur d'être le rapporteur de cette thèse. Vos connaissances et vos conseils avisés m'ont été d'une grande aide. Je vous prie de recevoir ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

**A Monsieur le Professeur Brissaud**, Directeur de Thèse et Membre du jury.

Je te remercie grandement pour ton aide, tes conseils et tes connaissances expertes sur le sujet qui m'ont permis d'avancer pas à pas dans la rédaction de ce travail.

**A Monsieur le Professeur Chateil**, merci d'avoir apporté votre précieux savoir à ce travail.

**A Clémentine**, c'était un réel plaisir de partager ce travail avec toi, j'espère t'avoir apporté en néonatalogie autant que tu m'en as appris sur la radiologie. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

**A Claire**, je te remercie énormément d'avoir pris le temps de relire mon travail. C'était un réel plaisir de travailler avec toi, et ta motivation sans limite durant ces 6 mois en neuropédiatrie. Une belle carrière t'attend, j'en suis sûre.

**A Julien**, merci pour ton implication dans ce travail, pour ta relecture attentive, et pour tes brillants conseils.

**A Yaniss**, sans qui les statistiques et la méthodologie de ce travail n'auraient pas fière allure, un grand merci à toi.

**A Maria**, un grand merci pour la touche finale que tu as apportée à ces statistiques.

**A Laura**, mon amie de toujours, tu m'as apporté tes connaissances linguistiques pour la relecture de mon travail en anglais, je t'en suis infiniment reconnaissante.

**A toutes les équipes que j'ai rencontré pendant mon parcours,**

**Aux équipes médicales et para-médicales,**

Tout particulièrement, à **l'équipe de néonatalogie bayonnaise**, qui, dans une ambiance bienveillante et agréable, a confirmé mon souhait de poursuivre dans cette voie. **A l'équipe de la maternité et néonatalogie Bordelaise**, merci de me recevoir 6 mois de plus pour innover ce début de « docteur junior », j'ai beaucoup appris à vos côtés et je suis ravie de pouvoir apprendre encore.

**Et à toutes les personnes, médecins et professionnels de santé**, que j'ai croisé, et avec qui j'ai pu travailler, qui m'ont apporté tant sur le plan médical qu'humain, durant ces 4 belles années.

### **A mes co-internes,**

**Audrey C.**, je me souviens de nos débuts d'internat et de nos longues soirées d'HDJ à discuter au lieu de faire nos courriers, ces semestres avec toi resteront gravés dans ma mémoire ; **Marino**, merci pour ta bonne humeur inconditionnelle ; **Chloé**, **Agathe**, **Lorraine et Jordan** avec qui nous avons instauré notre traditionnel café du matin, et partagé bien d'autres bons moments ; **Béa et Greg** les meilleures de la promotion Purpanaise à Bordeaux, je suis ravie d'avoir passé quelques semestres en votre compagnie ; **Audrey M.**, je suis heureuse d'avoir pu partager un des derniers semestres d'internat avec toi ; **Morgane et Mallorie**, merci pour ce semestre des plus agréables et pour tous vos conseils avisés de « thésardes » ; **Rémy** pour ces 7 mois bayonnais, **Léna et Camille**, pour compléter notre belle promo, avec qui je n'ai pas eu l'honneur de travailler, mais heureusement nous avons pu partager quelques verres.

### **A ma famille et mes amis,**

**A mes parents**, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui, je vous suis entièrement reconnaissante, merci d'être présents depuis le premier jour et d'avoir toujours cru en moi.

**A mon frère Rafaël**, je sais que tu ne manques pas de fêter pour moi et avec moi toutes les étapes franchies jusqu'à maintenant. Merci mon petit frère.

**A Patxi**, mon pilier, mon éternel soutien, merci de la confiance que tu m'offres, merci de me faire rire encore tous les jours, merci d'être là et d'être toi. Je réalise l'immense chance que j'ai de t'avoir à mes côtés.

**A Amatxi, mes oncles et tantes**, Pierre, Fabienne, Marie-Jo, Jean-Claude, Jean-Louis, Bernadette, Paxkal, Michèle, Evelyne, Jean-Jacques et Christine, ainsi que **mes cousins adorés**, Joana, Iban, Jon, Amaia, Mikela, Lola, Jérôme, Johan, Joël, Mikael, Pettan, et Xan, de Bayonne à Gabat, en passant par le Béarn, je suis fier de

faire partie de cette grande famille et quelle joie de tous se retrouver autour de grandes tablées.

**A Mamie, Papi, Aitatxi**, betiko ene bihotzan.

**A Joëlle, Joana et Gilles**, ma belle-famille, que je remercie très chaleureusement pour leur soutien.

**A mes amies de toujours, mon Melting Pote : Laura**, depuis notre première rencontre dans le bus il y a plus de 15 ans maintenant, on ne s'est presque plus quitté, merci pour ta sérénité et ton humour, **Nelly** pour ton énergie sans limite et ta bonne humeur, à nos soirées, festivals, cours de surf et tout ce que l'on a pu vivre ensemble, **Anna** mon binôme de toujours, merci pour ton enthousiasme et ta folie, **Manu** pour ta sagesse et bienveillance, **Marina** pour ta motivation et ta créativité, **Ines** pour ta joie de vivre et ta spontanéité, **Laida** pour ta tranquillité à tout épreuve et ta liberté, **Haize** pour ton ouverture d'esprit et ton authenticité ; pour tout ce que vous êtes, je ne vous remercierais jamais assez d'être là depuis plus de 10 ans, de près comme de loin, c'est toujours une immense joie de se retrouver autour d'une table, de rire, de chanter, de danser. Je mesure la chance que j'ai de vous avoir auprès de moi, et je sais que ça durera indéfiniment.

Et aux petits bouts qui nous ont rejoint depuis, Léo, Thiago et Andoni.

**A Laure, Susu, Lucie, Gexan, Elena, Pierre, Emmy, Ando, Betax**, mes amis nous avons encore de belles années à vivre ensemble. Sans oublier les petites dernières Jone, Haize et Ida.

**A Rémi** mon fidèle ami, merci d'avoir toujours le mot pour rire, depuis nos années lycée, c'est à chaque fois un réel plaisir de partager du temps avec toi.

**A Mf**, une belle rencontre Toulousaine, quel beau parcours que nous avons réalisé, que de bons moments. Je te souhaite de t'épanouir dans la voie que tu as choisie. Je n'oublie pas, **Clotilde** et **Vincent**, j'espère que l'on pourra tous se retrouver pour passer du bon temps.

# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	3
TABLE DES MATIÈRES .....	7
ABRÉVIATIONS .....	9
INTRODUCTION GÉNÉRALE .....	13
I. Généralités .....	13
A. Définitions .....	13
B. Épidémiologie .....	15
C. Physiopathologie .....	15
II. Outils pronostiques .....	17
A. Facteurs cliniques .....	18
1) Score de Sarnat.....	18
2) Score de Thompson .....	19
3) Score d'Apgar.....	19
B. Facteurs électrophysiologiques : l'électroencéphalogramme .....	20
C. Facteurs radiologiques : l'imagerie par résonance magnétique .....	22
1) Méthode et réalisation .....	22
2) Intérêt pronostique dans l'EAI .....	23
III. Prévention et traitement.....	25
A. Prévention primaire.....	25
B. Prévention secondaire : l'hypothermie thérapeutique.....	25
1) Mécanismes physiopathologiques.....	25
2) Référentiel .....	26
3) Procédé de l'hypothermie thérapeutique et effets indésirables.....	29
4) Impact sur les outils pronostiques .....	30
C. Prévention tertiaire : suivi neurodéveloppemental et prise en charge .....	30
IV. Notre étude .....	31
ARTICLE .....	32
Abstract.....	32
Introduction .....	34

Material and methods .....	34
Results .....	38
Discussion.....	45
Conclusion .....	49
Supplementary data.....	50
References.....	52
DISCUSSION GENERALE.....	57
I. Réflexion éthique .....	57
II. Évaluation des pratiques professionnelles.....	59
III. Enjeux et avenir .....	61
CONCLUSION FINALE .....	63
RÉFÉRENCES .....	64
ANNEXES .....	71
1) Annexe 1 : Recommandations de la Société Française de Néonatalogie.....	71
2) Annexe 2 : Scores de Sarnat et Sarnat modifié .....	74
3) Annexe 3 : Score de Thompson .....	75
4) Annexe 4 : Score d'Apgar.....	76
5) Annexe 5 : Classification d'Hellström-Westas des tracés d'aEEG .....	77
6) Annexe 6 : Score radiologique IRM, d'après les critères de Rutherford.....	78
7) Annexe 7 : Rythme cardio- foetal : interprétation, risque d'acidose et conduite à tenir ....	79
8) Annexe 8 : Évaluation neurologique de la naissance a 6 ans d'Amiel-Tison et Gosselin ...	80
9) Annexe 9 : Proposition d'une fiche de recueil des données.....	81
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	85

# ABRÉVIATIONS

## A

**ACSOS** : Agressions cérébrales systémiques secondaires

**ADC** : Apparent diffusion coefficient

**aEEG** : Électroencéphalogramme d'amplitude

**ARCF** : Anomalie du rythme cardio-fœtal

## B

**BS** : Burst suppression

**BSID** : Bayley Scales of Infant and Toddler Development

## C

**CAMSP** : Centre d'action médico-social précoce

## D

**DSC** : Débit sanguin cérébral

**DWI** : Diffusion-weighted imaging

## E

**EAI** : Encéphalopathie anoxo-ischémique

**EEG** : Électroencéphalogramme

**EHI** : Encéphalopathie hypoxique ischémique

**EN** : Encéphalopathie néonatale

## H

**HAS** : Haute autorité de santé

**HT** : Hypothermie thérapeutique

**HIE** : Hypoxic ischemic encephalopathy

## I

**IC** : Intervalle de confiance

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**IQR** : Interquartile range

## L

**Lac** : Lactate

**LATA** : Limitation et arrêt des thérapeutiques actives

## M

**MCM** : Multidisciplinary consultation meeting

**MID**: Mental Infant Development

**MRI** : Magnetic resonance imaging

## N

**NAA** : N-acetyl-aspartate

**NE** : Neonatal encephalopathy

**NGC** : Noyaux gris centraux

**NICU** : Neonatal intensive care unit

**NIRS** : Near infrared spectroscopy

## O

**OR** : Odds ratio

## P

**PC** : Paralysie cérébrale

**PID** : Psychomoteur Infant Development

## Q

**QI** : Quotient intellectuel

## R

**RCF** : Rythme cardio-foetal

**RCP** : Réunion de concertation pluridisciplinaire

**RPNA** : Réseau périnatal aquitain

**RR** : Risque relatif

## **S**

**SB** : Substance blanche

**SFN** : Société Française de  
Néonatalogie

**SG** : Substance grise

**SMUR** : Service mobile d'urgence et  
de réanimation

## **T**

**TH** : Therapeutic hypothermia

**TOBY** : Total Body Hypothermia For  
Neonatal Encephalopathy Trial

## **U**

**US** : Ultrasound



# INTRODUCTION GÉNÉRALE

## I. Généralités

### A. Définitions

Une **encéphalopathie néonatale** (EN) est un tableau neurologique aigu, à savoir un dysfonctionnement cérébral, survenant lors de la première semaine de vie, sans présumer d'une étiologie (1). Elle n'est pas toujours d'origine ischémique.

Une **anoxie** est un manque d'oxygène dans les tissus. Une hypoxie se traduit par un niveau d'oxygène diminué dans tous les tissus (2).

Une **asphyxie périnatale** est une altération sévère des échanges gazeux utéro-placentaires, avec arrêt de l'oxygénation en cours de travail, conduisant à une acidose métabolique et une hyperlactatémie. Elle peut se traduire à la naissance par un trouble de l'adaptation à la vie extra-utérine. Elle survient chez environ 0.5% des naissances à terme (3).

L'**encéphalopathie anoxo-ischémique** (EAI) ou hypoxique ischémique (EHI) est l'association d'une encéphalopathie néonatale précoce et d'une asphyxie périnatale.

Initialement, les **critères diagnostiques** de l'asphyxie périnatale ont été établis par l'International Cerebral Palsy Task Force en 1999 (4), dans le but de relier l'infirmité motrice cérébrale de l'enfant à l'asphyxie périnatale. Ils ont été repris par l'American College of Obstetricians and Gynecologists (5) (**Tableau 1**).

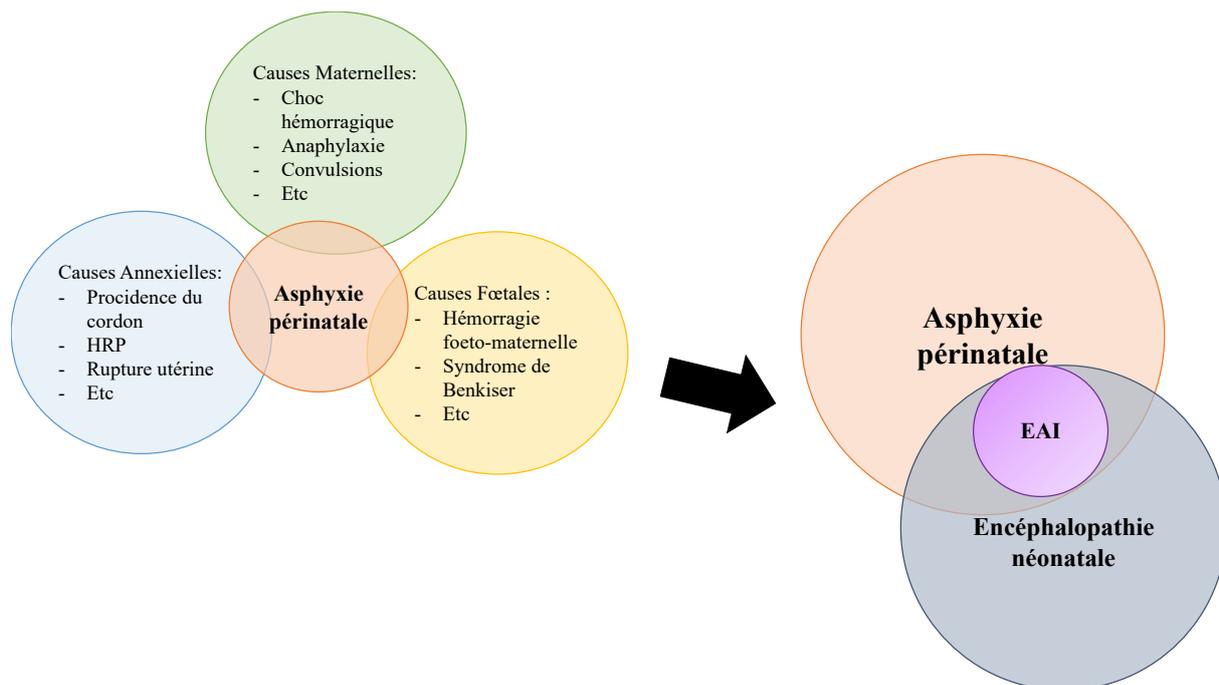
Inspirée de ces critères, la société française de néonatalogie (SFN) a défini l'EAI (**Annexe 1**) comme une EN avec :

- La survenue d'évènement aigu périnatal ;
- Et/ou d'une anomalie sévère du rythme cardio-foetal (ARCF) ;
- Et la présence d'au moins un des critères suivants (correspondants à des marqueurs d'asphyxie périnatale) :
  - o Un score d'Apgar inférieur à 5 à 10 minutes de vie ;
  - o Une réanimation avec une intubation persistante à 10 minutes de vie ;
  - o Un pH inférieur à 7 ou une base déficit supérieur à 16, ou un lactate supérieur à 11mmol/L sur un prélèvement effectué au cordon ou avant une heure de vie.

**Tableau 1 : Critères nécessaires pour rattacher une infirmité motrice d'origine cérébrale à une asphyxie per partum (4,5). (RCF : rythme cardio-fœtal)**

Critères majeurs (tous présents)	Critères mineurs
<p>Acidose métabolique per partum ou au cordon sur l'artère ou chez le nouveau-né avant une heure de vie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pH &lt; 7,0 et Base &gt; – 12 mmol/L.</li> </ul>	<p>Évènement sentinelle hypoxique survenant immédiatement avant ou pendant le travail.</p>
<p>Tableau neurologique aigu en période néonatale précoce chez un enfant d'âge gestationnel &gt; 34 SA.</p>	<p>Anomalies du RCF survenant habituellement après un évènement sentinelle alors que le RCF était auparavant normal :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bradycardie fœtale brutale et prolongée ;</li> <li>- absence de variabilité du RCF associée à des décélérations répétées de type tardif ou variable.</li> </ul>
<p>Infirmité motrice chez l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de type quadriplégie spastique ;</li> <li>- de type dyskinétique.</li> </ul> <p>Exclusion d'autres causes identifiables : traumatique, infectieuse, génétique ou hématologique (anomalie de la coagulation).</p>	<p>Score d'Apgar entre 0 et 3 à 5 min de vie.</p> <p>Défaillance multiviscérale précoce (72 premières heures de vie).</p> <p>Imagerie cérébrale néonatale précoce montrant des anomalies non focalisées, d'apparition récente.</p>

Les évènements conduisant à une asphyxie périnatale sont multiples (**Figure 1**) (1,6–8). Ils peuvent être d'origine maternelle, d'origine annexielle ou d'origine fœtale.



**Figure 1:** Principales étiologies de l'asphyxie périnatale

## B. Épidémiologie

D'après l'étude épidémiologique de Kurinczuk et al. (1), l'incidence de l'EN est de 3 pour 1000 naissances vivantes ; parmi ces encéphalopathies, l'EAI survient chez environ 1,5 nouveau-nés sur 1000 naissances vivantes, soit environ la moitié des EN sont la conséquence d'une asphyxie intra-partum. Les auteurs estiment que 30% des EN dans les pays développés, et 60% dans les pays en voie de développement, sont en rapport avec une ischémie intra-partum.

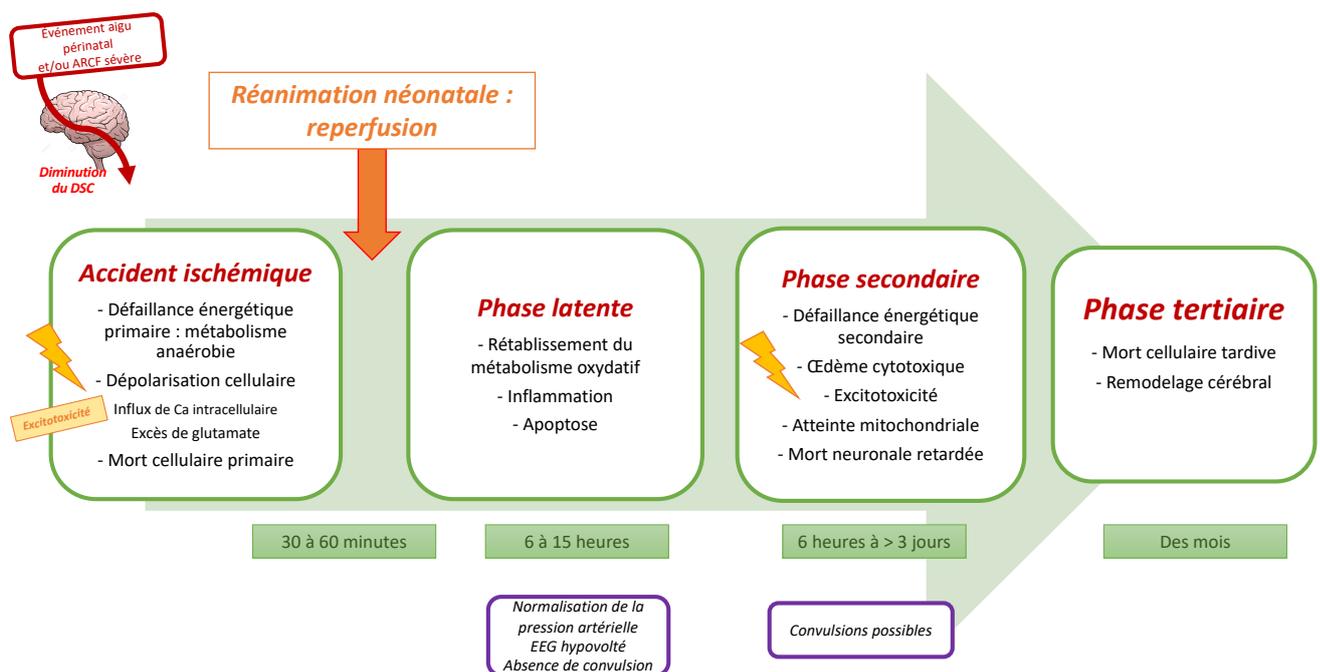
Les encéphalopathies néonatales précoces sont responsables d'une part importante de décès et de handicap à court, moyen et long terme. Il existe un risque augmenté de trouble du neurodéveloppement (décalage des acquisitions psychomotrices, paralysie cérébrale, épilepsie, déficit cognitif, de handicap visuel ou auditif) (5,9–11).

## C. Physiopathologie

Une perfusion cérébrale adaptée permet de délivrer de l'oxygène et du glucose au cerveau du fœtus, assurant le maintien de l'homéostasie. La survenue d'un événement aigu périnatal (une procidence du cordon ou une rupture utérine, par exemple) peut diminuer ou stopper la perfusion placentaire et entraîner une diminution

des apports d'oxygène au niveau du cerveau. Cette hypoxie placentaire peut entraîner une diminution du rythme cardiaque fœtal, et ainsi diminuer la perfusion cérébrale (7). Si la diminution de la perfusion cérébrale est modérée, un shunt de la circulation cérébrale antérieure vers la cérébrale postérieure est réalisé pour maintenir une perfusion optimale du tronc cérébral, du cervelet et des noyaux gris centraux ; le cortex cérébral est alors plutôt atteint. Si la diminution de la perfusion cérébrale est sévère, entraînant une diminution brutale et importante de la circulation cérébrale, alors les noyaux gris centraux (NGC) et le thalamus peuvent être atteints (vascularisation par les artères cérébrales antérieure, moyenne et postérieure).

La diminution de la perfusion cérébrale entraîne une cascade d'événements métaboliques que l'on peut séquencer en plusieurs phases : une phase aiguë ischémique, une phase de reperfusion, une phase lente de restauration énergétique, une phase secondaire de mort neuronale retardée et une phase tertiaire de réparation cérébrale, décrites dans l'article de Saliba et al. (12) (**Figure 2**).



**Figure 2:** Physiopathologie avec les 4 phases de l'encéphalopathie anoxo-ischémique, inspirée du manuel de Néonatalogie d'Elie SALIBA (13)

- La **phase aiguë ischémique** entraîne une baisse du débit sanguin cérébral (DSC), provoquant une défaillance énergétique primaire au sein du cerveau, responsable d'une dépolarisation cellulaire. Elle a pour conséquence

l'apparition d'un œdème cytotoxique avec un influx massif de calcium intracellulaire et d'acides aminés excitateurs tels que le glutamate, entraînant la libération de radicaux libres oxygénés, puis la mort cellulaire neuronale.

- La **phase de reperfusion** fait suite à cette ischémie. Pendant la réanimation néonatale qui permet une restauration du DSC et un rétablissement du métabolisme oxydatif, on observe une résolution de l'œdème cytotoxique et une diminution des acides aminés excitateurs. Elle dure 30 à 60 minutes. L'absence de phase de reperfusion est de mauvais pronostic. Si l'épisode ischémique est assez sévère, cette phase sera suivie d'une phase latente et d'une phase de détérioration secondaire.
- La **phase latente** : durant cette phase, le pH intracellulaire se normalise et le métabolisme oxydatif se restaure. Il existe cependant une activation des phénomènes apoptotiques et une réaction inflammatoire avec une production de cytokines. Cette phase est caractérisée par une hypoperfusion cérébrale.
- La **phase secondaire de détérioration** se traduit par une défaillance du métabolisme oxydatif mitochondrial. Elle est semblable à la phase de défaillance énergétique primaire, avec un œdème cellulaire cytotoxique et une accumulation d'acides aminés excitateurs. Elle survient 6 à 15 heures après la naissance et peut durer plusieurs jours, aboutissant à une mort cellulaire retardée.
- La **phase tertiaire** est marquée par une stimulation des reconnections synaptiques des neurones survivants, mais aussi par une surexpression de l'apoptose physiologique qui peut aboutir à une perte neuronale prolongée.

## II. Outils pronostiques

L'encéphalopathie anoxo-ischémique est responsable d'un nombre non négligeable de **décès et de handicap** (11,14) ; avant l'avènement de l'hypothermie thérapeutique (HT), les enfants présentant une encéphalopathie modérée avaient 10% de risque de décès, avec 30% de risque de handicap chez les survivants ; les enfants

présentant une encéphalopathie sévère avaient 60% de risque de décès, et presque tous les survivants présentaient un handicap.

L'évaluation pronostique neurologique de ces nouveau-nés est primordiale mais demeure difficile, elle doit nous permettre de répondre à plusieurs questions :

- Cet enfant est-il à risque d'altération de son neurodéveloppement ?
- Si oui, à quel degré de sévérité ?
- Si oui, existe-il une nécessité de s'interroger sur la poursuite de la prise en charge thérapeutique active ?
- Quelles informations loyales peut-on donner aux parents et dans quels délais ?

Cette évaluation est un enjeu majeur pour l'équipe médicale qui prend en charge ces nouveau-nés et doit reposer sur un faisceau d'arguments : cliniques, électrophysiologiques et radiologiques (15). Plusieurs facteurs pronostiques ont été décrits dans la littérature.

## **A. Facteurs cliniques**

Les données cliniques clés dans l'évaluation d'un nouveau-né avec une encéphalopathie sont retrouvées dans plusieurs scores cliniques.

### 1) Score de Sarnat

Sarnat et Sarnat (16) dans leur étude de 1976 avaient classé 21 nouveau-nés souffrant d'asphyxie périnatale selon 3 stades en fonction de leur sévérité, en fonction de critères cliniques et électroencéphalographiques. Le temps passé dans le stade 1, 2 ou 3 était rapporté et l'évolution clinique suivie. Les enfants classés en stade 3 présentaient tous une évolution clinique défavorable (décès ou développement neurologique anormal). Cette étude a permis d'établir le score de Sarnat et Sarnat modifié (17) (**Annexe 2**), qui est utilisé pour classer les nouveau-nés atteints d'EAI, afin de sélectionner les candidats à l'HT. Les items compris dans ce score sont : la conscience, l'activité motrice globale, la posture, le tonus, la succion, le système nerveux autonome, la présence ou non de convulsions. Il se divise en 3 stades : normal, modéré, et sévère. Le classement en stade 3 et sa persistance dans le temps sont étroitement liés à un risque de développement neurologique défavorable (18).

## 2) Score de Thompson

Thompson et al. (19), en 1997, ont également établi un score (**Annexe 3**). Il étudie le tonus, le niveau de conscience, la présence de convulsions, la posture, les réflexes archaïques, la respiration et la fontanelle. Une valeur de 0 à 3 par item est donnée. Le score maximal est de 22. La valeur prédictive positive de ce score quand il était supérieur à 15 était de 92%, et la valeur prédictive négative était de 82%, pour le devenir neurologique défavorable à un an d'évolution, avec une sensibilité de 71% et une spécificité de 96%.

## 3) Score d'Apgar

Un autre score, très largement utilisé dans toutes les situations, permettant d'apprécier l'adaptation à la vie extra-utérine du nouveau-né et de la nécessité d'une réanimation, est le score d'Apgar (**Annexe 4**). Il comprend l'évaluation de la fréquence cardiaque, de la respiration, de la coloration, du tonus et de la réactivité. Le docteur Virginia Apgar, anesthésiste, est à l'origine de ce score, en 1953 (20).

Plusieurs articles ont montré que ce score est étroitement lié au devenir neurologique des nouveau-nés :

- Dans la revue de littérature d'Ehrenstein V. (21), il est montré qu'un score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie est associé à un risque augmenté de décès néonatal et/ou d'un handicap neurologique, dont la paralysie cérébrale (PC) (risque relatif [RR] pouvant aller jusqu'à 20, selon les études), l'épilepsie (RR de 4 à 7) et les troubles cognitifs.
- Concernant l'épilepsie, le même auteur (22) a montré que le RR d'épilepsie dans la première année de vie est de 4.9 pour une Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie (intervalle de confiance (IC) 95% : 2,2 – 12,3).
- Dans l'étude de Nelson et al. (23), les nouveau-nés de plus de 2500g de poids naissance ont un risque augmenté (RR = 23.5) de développer une PC s'ils naissent avec un score d'Apgar à 5 minutes entre 0 et 3 plutôt qu'entre 4 et 6.
- Dans une autre étude Norvégienne (24), il est démontré une relation entre un score d'Apgar bas et la PC ou l'infirmité motrice cérébrale : 11% des enfants nés avec un score d'Apgar inférieur à 3 développent une infirmité motrice cérébrale, contre 0,1% des enfants nés avec un score d'Apgar à 10.

De plus, il est rapporté dans l'étude de Hogan et al. (25) que la prévalence des EAI augmente quand le score d'Apgar est bas.

Malgré tout, ce score montre ses limites. Il est souvent calculé à postériori (après la réanimation), et certains critères de ce score sont opérateurs dépendants. De plus, il est peu spécifique car la majorité des nouveau-nés avec un score d'Apgar bas ne présente aucun trouble du neurodéveloppement.

## **B. Facteurs électrophysiologiques : l'électroencéphalogramme**

L'électroencéphalogramme (EEG) permet l'enregistrement de **l'activité électrique cérébrale**. L'EEG normal du nouveau-né à terme (26) se distingue en 3 stades de vigilance : la veille, le sommeil agité et le sommeil calme. La veille et le sommeil agité sont caractérisés par un tracé dit « d'activité moyenne », décrit comme une activité continue et irrégulière, essentiellement constitué de rythmes thêta, prédominant sur les régions centrales et dont l'amplitude est comprise entre 25 et 50 $\mu$ V. Le sommeil calme est caractérisé, dans un premier temps, par un tracé lent et continu, puis par un tracé alternant. Ce tracé alternant est constitué de bouffées avec des ondes delta bilatérales et diffuses d'amplitude variant de 50 à 150 $\mu$ V. Entre ces bouffées le tracé est peu ample (25 à 50 $\mu$ V), continu et constitué de rythme thêta. Dans l'EAI, les EEG répétés évaluent le degré de sévérité de l'atteinte cérébrale. Ils aussi ont une valeur pronostique (27). Cet examen doit être réalisé, si possible, avant la mise sous hypothermie puis quotidiennement, jusqu'à la phase de réchauffement complet. Il est également possible d'utiliser en complément, un électroencéphalogramme d'amplitude (aEEG), qui enregistre en continu l'activité électrique cérébrale. C'est une technique de monitoring cérébral simple, accessible à tous, aussi bien dans la pose des électrodes que dans l'interprétation sous réserve d'une formation minimale. Hellström-Westas a proposé une classification pour en faciliter l'interprétation (27,28) (**Annexe 5**).

Dans la méta-analyse de Han et al. (29), les différents tracés de fond EEG de type burst suppression, bas voltage, et plat (ou isoélectrique) ont été démontrés comme étant des facteurs de mauvaise évolution neurologique chez les nouveau-nés

avec une EAI. Dans les différentes études reprises, les EEG étaient réalisés dans les premières heures de vie et jusqu'à 4-5 jours.

Les auteurs Holmes et Lambroso (30) ont bien décrit les tracés de fond pathologiques dans l'EEG néonatal (**Figure 3**) et leur valeur pronostique de mauvaise évolution neurologique :

- Le **tracé plat** apparaît avec un voltage inférieur au  $10\mu\text{V}$  de façon continue. C'est un tracé que l'on peut observer dans d'ischémie aigue, par exemple.
- Le **tracé de bas voltage** apparaît avec une activité de fond inférieure à  $20\mu\text{V}$  (phase d'éveil entre  $5$  et  $15\mu\text{V}$  et phase de sommeil entre  $10$  et  $25\mu\text{V}$ ).
- Le **tracé burst suppression** est un tracé discontinu, avec des bouffées d'anomalies paroxystiques diffuses, alternant avec des périodes de silence électrique pouvant durer plusieurs secondes. Il est observable dans toutes les pathologies néonatales avec une agression cérébrale. Il n'est pas de bon pronostic.

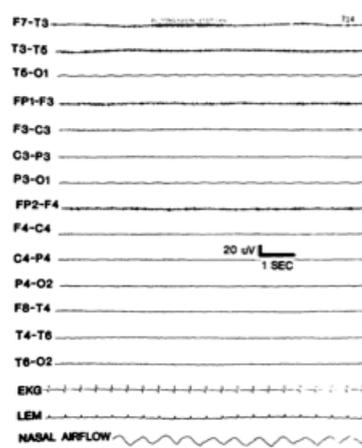


FIG. 1. Cerebral electrical inactivity in FT infant following an hypoxic-ischemic injury. - No discernible activity could be detected.

Tracé isoélectrique

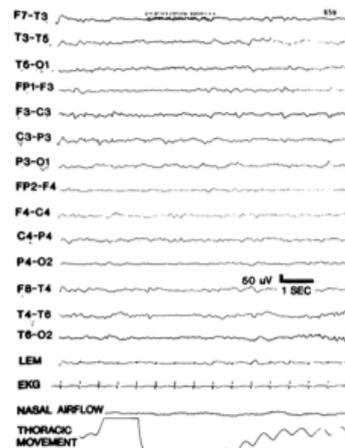


FIG. 2. Low-voltage recording from FT infant with severe hypoxic-ischemic injury. Compare the background activity with that from a normal infant during REM sleep (Fig. 3).

Tracé de bas voltage

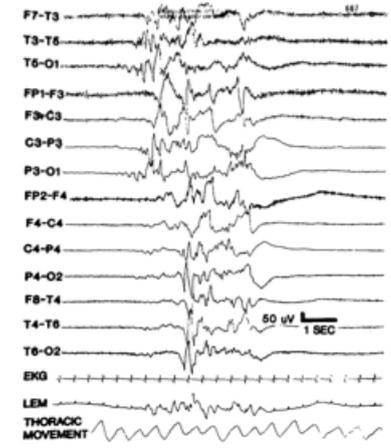


FIG. 8. B-S in FT infant following an hypoxic-ischemic birth injury. This pattern is easily differentiated from the TA shown in Fig. 5.

Tracé de burst suppression

**Figure 3 : Différents tracés de fond EEG décrits**

De plus, cette valeur pronostique est bien corrélée à celle de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Comme démontré par Biagioni et al. (31) dans leur étude, une IRM anormale (lésions des NGC et/ou de la substance blanche [SB]) était toujours associée à une activité électrique de fond anormale et à une évolution neurologique défavorable.

Par ailleurs, il paraît important de détecter le plus précocement possible, la présence de crises convulsives électriques, car elles majorent le risque de trouble du neurodéveloppement, incluant la paralysie cérébrale ou l'épilepsie à long terme (32).

### **C. Facteurs radiologiques : l'imagerie par résonance magnétique**

#### 1) Méthode et réalisation

L'IRM cérébrale, habituellement réalisée entre J4 et J7 de vie permet de détecter les potentielles séquelles cérébrales liées à l'anoxie périnatale chez le nouveau-né et constitue un guide important dans l'appréciation pronostique de ces enfants.

En présence d'un cas d'EAI, les séquences réalisées au sein de notre centre sont les suivantes :

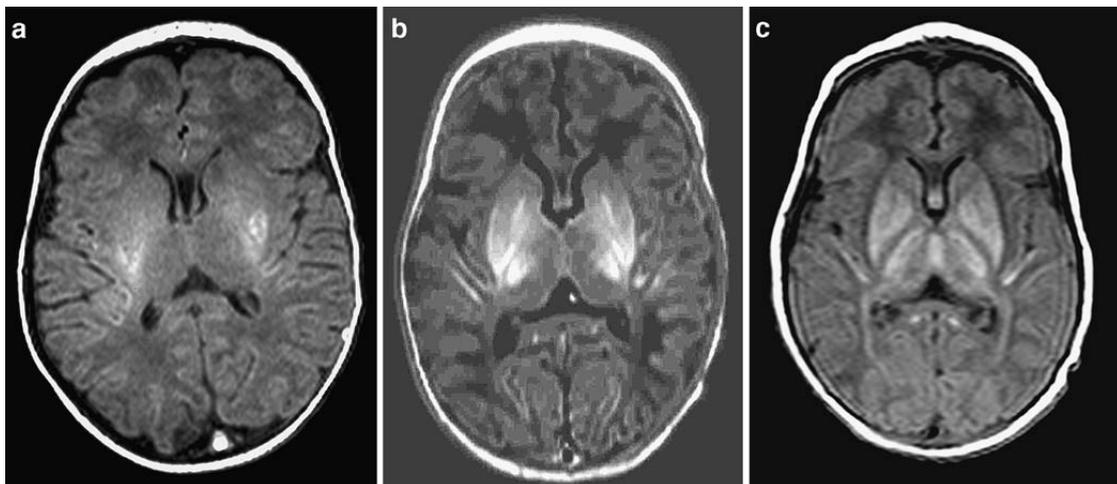
- **Séquence pondérée T1** en coupe axiale et sagittale ;
- **Séquence pondérée T2** en coupe axiale et coronale (elle bénéficie d'une grande sensibilité à l'œdème dans les anoxo-ischémique avant 48 heures) ;
- **T2\*** (ou écho de gradient) en coupe axiale (elle est la séquence la plus sensible pour détecter des pigments d'hémosidérine (stigmates hémorragiques) ou des calcifications qui entraînent un artefact de susceptibilité magnétique) ;
- **Diffusion en coupe axiale**. Elle est utile pour caractériser des anomalies de signal, et réaliser une **cartographie ADC** (apparent diffusion coefficient), permettant de différencier un œdème cytotoxique (restriction de diffusion) d'un œdème vasogénique (augmentation du coefficient de diffusion), ou encore de détecter une maturation anormale (augmentation du coefficient de diffusion). Ces séquences de diffusion sont particulièrement utiles avant la première semaine de vie.

En plus de ces séquences conventionnelles, il est coutume de réaliser, une analyse en **spectroscopie**. La spectroscopie par résonance magnétique permet une quantification relative de certains métabolites (27) dans une région d'intérêt en cas d'anoxo-ischémie ou de suspicion de maladie métabolique. Le N-Acétyl-Aspartate (NAA) est un marqueur de souffrance ou de mort neuronale. La choline est un précurseur et un produit de dégradation des membranes cellulaires. Le myo-inositol

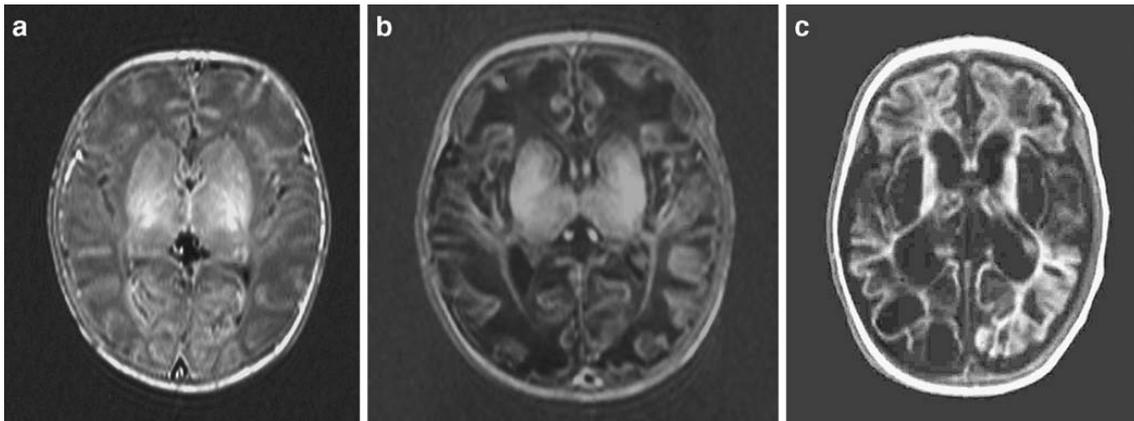
est un marqueur glial. La créatine est un marqueur du métabolisme énergétique, et sert de pic de référence car, étant le plus constant. Le lactate (Lac) témoigne d'une glycolyse anaérobie. Il est le témoin d'un processus ischémique, ou d'un dysfonctionnement mitochondrial ou d'une infiltration macrophagique. Néanmoins, une étude récente (33) montre que le lactate est également une source d'énergie pour le métabolisme énergétique du cerveau, et qu'il a un rôle de neuroprotection dans les modèles d'anoxo-ischémie chez le rat.

## 2) Intérêt pronostique dans l'EAI

L'étude de Rutherford et al. (34) montre que les lésions les plus souvent retrouvées chez les enfants atteints d'EAI sont des anomalies des NGC et/ou des thalami, de la substance blanche (SB), et du bras postérieur de la capsule interne. La perte de l'hypersignal physiologique en T1 au niveau du bras postérieur de la capsule interne est un bon prédicteur d'un développement neurologique anormal (**Figure 4**). Les lésions des NGC donnent de sévères troubles moteurs, leur rôle étant de participer à la coordination du mouvement, jusqu'à la paralysie cérébrale. Les lésions étendues des NGC peuvent également donner des atteintes cognitives sévères et peuvent être exacerbées si ces lésions sont associées à des lésions des SB (**Figure 5**).



**Figure 4 :** Séquences pondérées en T1 montrant une atteinte légère (a), modérée (b) et sévère (c) des NGC et thalami, qui sont visualisés en hypersignal. Le bras postérieur de la capsule interne est atteint également, en hyposignal en (c) (34).



**Figure 5 :** Nouveau-né atteint EAI avec atteinte sévère des NGC, thalami, et de la SB, et évolution des lésions dans le temps, à 4 jours (a), à 8 jours (b), à 3 mois (c). Séquences pondérées en T1 (34).

Dans la méta-analyse de Sanchez et al. (35), il a été démontré que des anomalies à l'IRM étaient plus significativement associées à des troubles neurodéveloppementaux, avec un odds ratio (OR) à 18,2 (IC à 95% : 9,4-34,9,  $p < 0,0001$ ). La valeur pronostique de l'IRM cérébrale est d'autant plus importante que l'EAI est sévère.

L'article de Brissaud et al. (36) montre l'intérêt des séquences en diffusion (DWI) en visualisant précocement des lésions qui semblent bien corrélées au devenir clinique. En effet, plus les lésions observées sont importantes et apparaissent précocement, plus le pronostic est défavorable.

Concernant la spectroscopie, la méta-analyse de 2010 de Thayyil et al.(37), montre que le rapport lactate / N-acetyl-aspartate (Lac/NAA) dans les régions clés du thalamus et des NGC est un des marqueurs le plus précis pour évaluer le pronostic neurologique de ces nouveau-nés, avec une sensibilité à 82% et une spécificité de 95%.

Rutherford a proposé un **score radiologique (Annexe 6)**, en se servant des séquences conventionnelles et de diffusion, puis l'a utilisé dans plusieurs études permettant d'objectiver les lésions rencontrées chez ces enfants atteints d'EAI. Repris dans l'article de Meyer et al (38), il montre qu'il existe un lien significatif entre ce score radiologique et l'évolution clinique des patients. L'ajout de la spectroscopie avec le calcul du rapport Lac/NAA dans l'analyse radiologique permet de renforcer l'intérêt pronostique de cette imagerie. Dans cette étude, un rapport supérieur à 0,3 est un élément de mauvais pronostic.

### III. Prévention et traitement

#### A. Prévention primaire

Le prévention primaire a pour objectif le repérage précoce de l'asphyxie périnatale, principalement via la surveillance du **rythme cardio-fœtal** (RCF) en continu pendant la phase active du travail. Cette surveillance est réalisée par l'équipe obstétricale. Il existe des tracés à risque faible, modéré ou important d'acidose. Les tracés à haut risque comprennent la bradycardie sévère persistante (rythme inférieur à 110 bpm pendant plus de 10 minutes) et les ralentissements répétés (tardifs ou variables sévères ou prolongés) (39). Dans ce cas, la recherche d'une acidose fœtale est préconisée, avec la réalisation d'un pH au scalp si possible ou l'extraction en urgence (**Annexe 7**). L'analyse du RCF, pour la prédiction d'une acidose, présente une bonne sensibilité et valeur prédictive négative mais une mauvaise spécificité et valeur prédictive positive.

#### B. Prévention secondaire : l'hypothermie thérapeutique

Dans l'EAI, l'HT est le seul traitement neuroprotecteur à avoir prouvé son efficacité. À partir des années 2000, elle a révolutionné la prise en charge de ces nouveau-nés.

##### 1) Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes de neuroprotection de l'HT sont multifactoriels. Un des plus connus, est la réduction du métabolisme énergétique cérébral de 5 à 8 % par degré de chute de la température corporelle (40). Pendant la phase latente, elle inhibe les mécanismes menant à l'apoptose. Pendant la phase secondaire, elle prévient l'atteinte mitochondriale et supprime la réaction inflammatoire. La réduction du métabolisme oxydatif s'associe à une diminution des radicaux libres et à une atténuation de la peroxydation lipidique qui entraîne la mort cellulaire. Pour une neuroprotection optimale, l'HT doit être débutée pendant la phase de latence et poursuivie pendant la phase secondaire (12).

## 2) Référentiel

L'HT est désormais admise comme le traitement de référence pour les atteintes modérées à sévères. Elle a significativement réduit le risque de décès ou de trouble majeur du développement et a augmenté le taux de survie avec une fonction neurologique normale à moyen et long terme (14). Les grandes études contrôlées randomisées démontrant que l'HT diminue le risque de décès de handicap sévères à moyen/long terme sont résumées dans le **Tableau 2**.

**Tableau 2: Grandes études contrôlées randomisées sur l'hypothermie thérapeutique, inspiré de la revue Cochrane (41)**

EEG : Électroencéphalogramme, BD : Base Deficit, NICHD : National Institute of Child Health and Human Development, TOBY : Total Body Hypothermia For Neonatal Encephalopathy Trial, GMF : Gross Motor Function, BSID : Bayley Scales of Infant Development, MID : Mental Infant Development, PID : Psychomotor Infant Development, QI : Quotient intellectuel, OR : Odds ratio, RR : risque relatif, IC : Intervalle de confiance, DS : Dérivation standard

Étude	Auteurs	Patients inclus		Critères d'inclusion	Critère de jugement principal	Détails du critère de jugement principal	Résultats
		Hypothermie	Groupe témoin				
<b>CoolCap 2005 (42)</b>	Gluckman et al	116 (hypothermie sélective)	234 118	- > 36 SA - Asphyxie périnatale - Encéphalopathie modérée à sévère ou convulsions cliniques - EEG anormal (modéré à sévère) ou crise électrique	Décès ou handicap sévère à 18 mois	-GMF : niveau 3 à 5 -BSID MDI < 70 -Cécité corticale bilatérale	55% vs 66% OR 0.61 (IC 95% 0.34 – 1.09) <b>p = 0.1</b> Après ajustement : OR 0.57 (IC 95% 0.32 – 1.01) <b>p = 0.05</b>
<b>NICHD 2005 (43)</b>	Shankaran et al	102	208 106	- > 36 SA et moins de 6 heures de vie - Asphyxie périnatale - Encéphalopathie modérée à sévère ou convulsions cliniques	Décès ou handicap modéré à sévère à l'âge de 18-22 mois	<u>Modéré :</u> - BSID MID 70- 84 associé à au moins un des critères suivant -GMF niveau 2 - Surdité - Ou épilepsie  <u>Sévère :</u> - BSID < 70 - GMF niveau 3 à 5 - Surdité - Cécité	44% vs 62% RR 0.75 (IC 95% 0.54 – 0.95) <b>p = 0.01</b>

<b>NICHD 2012 (44)</b>	Shankaran et al	Idem	Idem	Décès ou QI inférieur à 70 à 6-7 ans	47% vs 62% <b>p = 0.06</b> 28% vs 44% <b>p = 0.04</b> (décès seul)
<b>TOBY 2009 (45)</b>	Azzopardi et al	325	162	Décès ou handicap sévère à 18 mois	45% vs 53% RR 0.86 (IC 95% 0.68 – 1.07) <b>p = 0.17</b>
				- > 36 SA - Asphyxie périnatale - Encéphalopathie modérée à sévère ou convulsions cliniques - aEEG anormal pendant au moins 3 minutes ou crise électrique	-GMF niveau 3 à 5 -BSID < 70 -Cécité corticale bilatérale
<b>TOBY 2014 (46)</b>	Azzopardi et al	Idem	Idem	Survie avec un QI > 85 à 6-7 ans	52 % vs 39% RR 1.31 <b>p = 0.04</b>
<b>neo.nEURO 2010 (47)</b>	Simbruner et al	129	65	Décès ou handicap sévère à 18-21 mois	51% vs 83% OR 0.21 (IC 95% 0.09-0.54) <b>p = 0.01</b>
				- > 36 SA et moins de 6 heures de vie - Asphyxie périnatale - Encéphalopathie modérée à sévère ou Convulsions cliniques	- GMF : niveau 3 à 5 - Quotient de développement < 2DS - Cécité corticale bilatérale
<b>Zhou 2010 (Chine) (48)</b>	Zhou et al	194	94	Décès ou handicap sévère à 18 mois	31% vs 49% OR 0.47 (IC 95% 0.26 - 0.84) <b>p = 0.01</b>
				- > 37 SA, PN 2.5kg, moins de 6 heures de vie - Asphyxie périnatale - Encéphalopathie modérée à sévère	- Quotient de développement < 80 (Gesell Child Development Age Scale), GMF niveau 3 à 5
<b>ICE study 2011 (49)</b>	Jacobs et al	221	111	Décès ou handicap neurologique/neurosensoriel à 2 ans	51.4% vs 66.3% RR 0.77 (IC 95% 0.62 – 0.98) <b>p = 0.03</b>
				- > 35 SA - Asphyxie périnatale - Encéphalopathie modérée à sévère ou convulsions cliniques	-Paralysie cérébrale modérée à sévère - BSID MDI et PDI < 2 DS - Retard de développement - Cécité - Surdité nécessitant appareillage

### 3) Procédé de l'hypothermie thérapeutique et effets indésirables

En pratique, l'HT consiste à refroidir le nouveau-né à une température comprise entre **33°C et 34°C**, dans un délai de moins de 6h, pendant 72h. Les nouveaux nés sont refroidis à l'aide d'un dispositif de thermorégulation permettant un maintien ciblé de la température centrale.

Dans notre centre, l'HT est **globale**, c'est à dire corps entier. Certaines études ont comparé l'hypothermie sélective de la tête avec l'hypothermie corporelle totale. Elles ne permettent pas d'établir un niveau de supériorité de l'une ou l'autre méthode (50). Néanmoins, l'hypothermie totale permet une répartition plus homogène de la température cérébrale (12) et l'équipement est également plus adapté au suivi électroencéphalographique. L'installation d'un nouveau-né en hypothermie est illustré ci-dessous (**Figure 6**).



**Figure 6:** Installation d'un nouveau-né en hypothermie thérapeutique avec couverture de refroidissement au CHU de Bordeaux

L'HT est un traitement avec **peu d'effets indésirables**. Parmi ceux-ci sont rapportés les effets physiologiques de l'hypothermie tels que, la bradycardie sinusale, l'hypotension artérielle par hypovolémie, et les anomalies hématologiques. D'après la revue Cochrane, seules la bradycardie sinusale et la thrombopénie sont plus significativement retrouvées chez les patients traités par HT (41).

En parallèle de l'HT bien conduite, la prise en charge de l'enfant doit rester globale. Ainsi, dans un objectif de neuroprotection optimale, il faut limiter les agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS) : il est nécessaire de maintenir une normoxie, une normocapnie, une tension artérielle normale, une normoglycémie et une normonatémie.

#### 4) Impact sur les outils pronostiques

Concernant l'électroencéphalographie, la valeur pronostique d'un EEG standard ou d'un tracé aEEG réalisé dans les 6 premières heures a diminué avec le traitement par hypothermie (51). Le tracé EEG avec la plus grande valeur pronostique sera celui réalisé après le réchauffement complet de l'enfant.

La valeur pronostique de l'IRM cérébrale quant à elle, n'est pas influencée par l'HT. De plus, Rutherford et al. (52) ont démontré, avec les patients de la cohorte TOBY, que l'HT réduisait les lésions des NGC ou des thalami (OR 0.36, 95% IC : 0.15–0.84;  $p=0.02$ ), de la SB (OR à 0.30, IC : 0.12–0,77;  $p=0,01$ ) et du bras postérieur de la capsule interne (OR à 0.38, IC : 0.17–0.85;  $p=0.02$ ).

Malgré le traitement par HT, le risque d'une mauvaise évolution avec atteinte neurologique sévère demeure important. Environ 45 à 50% (13) des enfants traités décèdent ou subissent une évolution neurologique défavorable. Il faut donc souligner l'importance d'une évaluation globale et précoce des nouveau-nés, à l'aide des facteurs pronostiques cités précédemment.

### **C. Prévention tertiaire : suivi neurodéveloppemental et prise en charge**

Un suivi par un pédiatre expérimenté dans le dépistage des troubles du neurodéveloppement de l'enfant est indispensable et doit être réalisé au moins jusqu'à 18-24 mois, et idéalement jusqu'à 6-7 ans. De nombreux scores sont disponibles afin d'évaluer le neurodéveloppement de l'enfant :

- **Gross Motor Function Classification (GMFCS)** : permet d'évaluer la fonction motrice de l'enfant et son autonomie ;

- **Bayley Scales of Infant and Toddler development III (BSID III)** composé de deux parties : Mental Infant Development (MID) et Psychomoteur Infant Development (PID) ;
- **Score d'Amiel Tison** : permet l'évaluation neurologique globale et neurosensorielle neurosensorielle jusqu'à 6 ans (**Annexe 8**) (53) ;
- **Score de Brunet – Lezine** : permet l'évaluation du développement psychomoteur de l'enfant, à travers la posture, la coordination, le langage et la sociabilité ;
- Calcul du **quotient intellectuel** (chez les enfants autour de 6-7ans).

Ces scores sont des guides permettant de repérer le plus précocement possible les enfants présentant une anomalie du neurodéveloppement. Ils pourront être ensuite orientés vers une prise en charge multidisciplinaire (psychomotricité, kinésithérapie, orthophonie), idéalement au sein d'une structure adaptée tel qu'un centre d'action médico-social précoce (CAMSP).

#### **IV. Notre étude**

Encadré par le réseau périnatal Aquitain (RPNA), le service de réanimation néonatale et pédiatrique du CHU de Bordeaux prend en charge les nouveau-nés de Gironde, Dordogne, Lot et Garonne et nord des Landes, présentant une EAI pour lesquels une hypothermie thérapeutique est indiquée.

Il nous est apparu intéressant de rapporter les éléments descriptifs de prise en charge, d'évaluation clinique, biologique, électroencéphalographique et radiologique des enfants hospitalisés dans notre centre, bénéficiant d'un traitement par hypothermie, de 2017 à 2019. Nous avons décrit les associations potentielles de ces facteurs pronostiques avec le devenir neurologique à un an de ces enfants.

Notre travail est retranscrit dans l'article ci-dessous.

# ARTICLE

## Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: retrospective descriptive study about prognostic features

J. Labat<sup>a</sup>, C. Brocard<sup>b</sup>, Y. Belaroussi<sup>c</sup>, C. Bar<sup>a</sup>, J. Gotchac<sup>d</sup>, J-F. Chateil<sup>b,e</sup>, O. Brissaud<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Paediatric department, Children university hospital Bordeaux, France

<sup>b</sup> Paediatric radiology department, Children university hospital Bordeaux, France

<sup>c</sup> Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Epicene team, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

<sup>d</sup> Paediatric and neonatal intensive care unit department, Children university hospital Bordeaux, France

<sup>e</sup> CRMSB, UMR5536 CNRS/Univ. Bordeaux, F-33076, Bordeaux, France

### ABSTRACT

**Aim:** To investigate the clinical, biological, electrophysiological and imaging features associated with death or neurological impairment at one year of age, in term neonates with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) treated by therapeutic hypothermia (TH).

**Methods:** Our study is a monocentric retrospective descriptive one. Term newborns with a moderate or severe HIE treated by TH were consecutively included during two years. TH was initiated within the 6<sup>th</sup> hour after birth and lasted 72 hours. In all patients, a brain MRI before the eighth day was performed and at least two electroencephalograms were recorded. All neonates had a clinical evaluation at one year of age.

**Results:** Among the 33 patients included, 20 neonates had a favourable outcome at one year of age, and 13 had an unfavourable outcome (death (9) or moderate or severe neurological impairment). In our series, early clinical seizures (15% vs 53.8%,  $p = 0.047$ ), the persistence of poor prognosis electroencephalogram pattern after TH (0% vs 69.2%,  $p = 0.0001$ ) and early brain MRI score (median score of 2 vs 11,  $p < 0.001$ ) combined with high value of Lactate/N-acetyl aspartate ratio (0.52 vs 1.33,  $p = 0.008$ ) on spectroscopy were significantly associated to death and poor neurological outcome at one year of age.

**Conclusion:** Combination of clinical, electrophysiological and imaging features can help the medical team to establish the most reliable prognosis of those full-term neonates, to orient care and inform parents the most appropriate and sincere way.

## **KEYWORDS**

*Hypoxic ischemic encephalopathy; therapeutic hypothermia; prognosis; electroencephalogram; seizure; brain MRI*

## **ABBREVIATIONS**

NE: Neonatal encephalopathy

HIE: Hypoxic-ischemic encephalopathy

TH: Therapeutic hypothermia

NICU: Neonatal Intensive Care Unit

MRI: Magnetic resonance imaging

EEG: Electroencephalogramm

AST: Aspartate transaminase

ALT: Alanine transaminase

DWI: Diffusion-weighted imaging

IQR: Interquartile range

MCM : multidisciplinary consultation meeting

## **INTRODUCTION**

Neonatal encephalopathy (NE) is a relevant cause of death and neurological impairment in childhood. The main cause is anoxo-ischemia (1), described as a defect in maternofetal exchanges leading to hypoxia associated with metabolic acidosis in the newborns (2). In France, a population-based study estimates the prevalence of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) at 0.86 per 1000 (95% CI 0.61 to 1.10) live births in 2000 (3). The only currently available treatment able to decrease mortality, short and long-term handicap rate with poor secondary effects (4–10) is therapeutic hypothermia (TH), which must be initiated within the first 6 hours for newborns suffering from HIE.

Nevertheless, among neonates with HIE treated by TH, about 45 to 50% die or develop a neurological long-term impairment (9). The use of varied tools (clinical, electrical, radiological) in order to make an early accurate diagnosis of brain injury may help the clinical team to provide a reliable neurological prognosis. Our ability to identify earlier neonates with a high risk to develop neurological impairment give us the opportunity to inform parents as accurately as possible and make loyal choices regarding the children's care including end-of-life approach (11). The aim of the following study was to explore clinical, biological, electrophysiological and imaging features in full-term neonates with HIE and analyze their association with death or unfavourable neurological evolution at one year of age in this population.

## **MATERIAL AND METHODS**

### ***Study design***

Our study is a retrospective single-center observational study conducted in the University Hospital of Bordeaux during a period of two years (2017- 2019).

### ***Ethics and data protection***

A letter was sent to all parents of alive patients who satisfied the inclusion criteria to collect their non-opposition. They could indicate their refusal either by e-mail or by mailing back. Non-opposition was considered acquired after a month. This work shall comply with the framework for the protection of personal health data and the protection of privacy provided for in Article 65-2 of the amended Data Protection Act and the General Regulation on the Protection of Personal Data. In view of the documents at its disposal, the Research Ethics Committee of Bordeaux issued a favourable opinion for the publication of this research (Opinion CE – GP– 2021 – 19).

## ***Population***

Patients were identified from our internal clinical database between January 1<sup>st</sup>, 2017 and December 31<sup>st</sup>, 2019. We included consecutive term newborns who were treated by TH, in the neonatal intensive care unit (NICU), for a moderate or severe HIE, with a brain magnetic resonance imaging (MRI) performed just after TH.

The inclusion criteria were: term newborns ( $\geq 36$  weeks of amenorrhea), weight at birth  $\geq 1800$  grams, moderate or severe HIE according to the Sarnat score (2 or 3) (12), background of neonatal asphyxia, defined by at least one of the following criteria of the French Neonatal Society (13): Apgar score of  $\leq 5$  at 10 minutes after birth or need for resuscitation, including endotracheal or mask ventilation at 10 minutes after birth or acidosis within 60 minutes of birth (defined as any occurrence of umbilical cord, arterial or capillary pH  $< 7.00$  or Base Deficit  $\geq 16$  mmol/L or venous lactate  $> 11$  mmol/L). TH was initiated before the 6<sup>th</sup> hour of life and continued for 72 hours. A pre-hypothermic electroencephalogram (EEG) was not required, but transfontanellar sonography was also performed to exclude parenchymal haemorrhage. Brain MRI was performed between the 4<sup>th</sup> and the 8<sup>th</sup> day of life, after TH was stopped. Clinical evaluation was performed at one year of age for each alive child by the same physician.

The exclusion criteria were: preterm newborns ( $< 36$  weeks of amenorrhea), weight at birth  $< 1800$  grams, congenital malformation, genetic abnormality or other pathology, unexplained early dead patients, and neonates without brain MRI or MRI performed after eight days of life.

## ***Data collected***

Medical data of each patient were, retrospectively, extracted from medical records based on the clinical software (DXcare®, version 7.7.7p057, Médasys).

Among the clinical data, we reported baseline characteristics as obstetrical useful information, birthplace, birth weight and trophicity, the initial resuscitation (presence of chest compression), the presence of clinical seizures (i.e presence of clinical manifestations judged to require antiepileptic treatment). Regarding biological data, we reported the main biomarkers linked to tissues suffering, arbitrarily chosen and associated with the severity of the EAI (14): the lactate at cord blood or within the first hour of life, between the first hour and the sixth hour and the lactate at 24 hours of life and we analysed the clearance of the lactate in the serum, aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) and troponin at their maximum

during the first three days of life. Every infant had several EEG during the hospital stay, optimally the first one before setting hypothermia, then, each day during the treatment by cooling, and at least twenty-four hours after warming. The EEG patterns were classified into 4 groups: uninterpretable (because of an important neurosedation), physiological trace, pathological trace or poor prognosis pattern (burst suppression trace, low voltage trace, or flat trace) and electrical seizure presence (15). Plus, the data from the first and the post warming EEG's conditions were collected. For all neonates, brain MRI was performed from the 4<sup>th</sup> day to 8<sup>th</sup> day of life. The following sequences were performed: T1-Weighted and T2-Weighted sequences, diffusion-weighted imaging (DWI) and magnetic resonance spectroscopy, to evaluate the lactate / N-acetyl aspartate (Lac/NAA) ratio. Each brain MRI was blindly reviewed by an experienced radiologist and radiologist in training. A scoring system adapted from Rutherford (16–18) was applied to every MRI. The score ranges from 0 (normal brain MRI) to 22 (very pathologic brain MRI). Finally, data related to the following adverse events were collected: the need for ventilation and hemodynamic support, red blood cells, platelets or plasma transfusions, the presence of confirmed or assumed infection requiring an antibiotic treatment during at least seven days. Most of them are directly linked to the TH (19).

### ***Transport, cooling protocol and patients' monitoring***

The outborn neonates were transported by the pediatric mobile emergency and resuscitation service. Passive hypothermia was applied for these patients. In the NICU, newborns were cooled with a blanket from CritiCool system ® (reference n°100-00004). The temperature was monitored with a rectal probe, with the objective ranging from 33°C to 34°C. TH was initiated within 6 hours, and conducted for 72 hours. All infants were assisted by mechanical ventilation, and inotropic support. They received routine clinical care, including the monitoring of vital signs and surveillance for organ dysfunction. They were monitored by routine blood tests. For the warming, the temperature was increased by 0.5°C every hour until reaching the warmest set point of 36.5°C.

### ***Clinical evaluation during follow-up***

The clinical evaluation at one year for each child was essentially done by the same paediatrician, or paediatrician used to HIE's sequelae and helped by Amiel-Tison score (20) which categorises children into 3 groups (0: a typical result within the normal range; 1: a moderately abnormal result; 2: a very abnormal result). Patients were divided into 2 groups: infants with a favourable outcome (score at 0) and infants with an unfavourable outcome (score at 1 or 2 or death). Moderate or severe disability was motor impairment as cerebral palsy, complete visual or hearing impairment (requiring equipment), delayed psychomotor development, or epilepsy.

### ***Endpoints***

Our main objective was to assess the association between the parameters observed (clinical, electrical biological and imaging) and the poor neurological outcome (including death) at one year. We also focused on the brain MRI scoring system and its ability to give a reliable diagnosis of a poor neurological outcome. Our cohort was also the base for an ancillary study regarding detailed imaging criteria (21). Most common adverse events were also notified in the 2 groups.

### ***Statistical analysis***

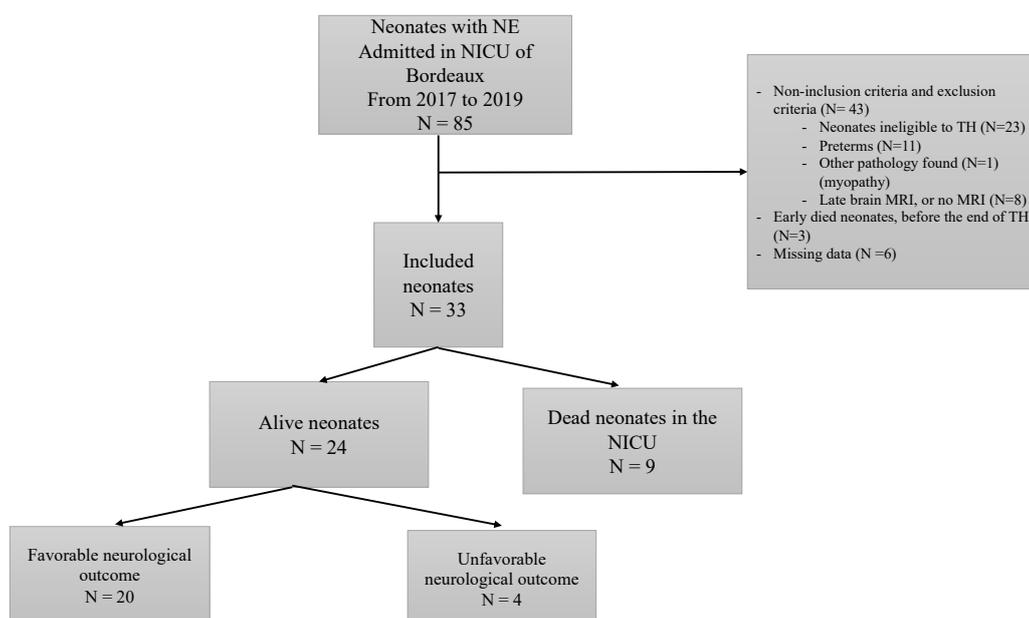
Software R, version 3.5.2, was used to perform statistical analysis. Patients were divided into two unmatched groups according to their clinical outcome at one year of age. Quantitative variables were described by median and interquartile range (IQR), because of a non-normal distribution, and qualitative variable by frequency and percentages. The non-parametric Wilcoxon-Mann Withney test was used to compare the quantitative variables. Qualitative variables were compared with either the Chi2 test (with or without Yates correction) or the exact Fisher's test, depending on the expected sample sizes. Correlations were analysed using Spearman Test. Significance was defined by a threshold of p-value < 0.05. For the imaging score, we established a threshold at 5. We determined the diagnostic performance of MRI for clinical outcome at one year of age (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and their 95% confidence intervals). Based on the Bayes theorem and according to our results, a 39.4 % prevalence of poor clinical outcome at one year was used for the calculations. The performance was analysed according to ROC curves related to it. Univariate logistic regression analysis was performed for the

criteria of the score. Multivariate analysis could not be performed with a backward stepwise selection because of the small number of events.

## RESULTS

### *Population characteristics*

From January 2017 through December 2019, 85 neonates were admitted for a HIE. Fifty-two were excluded (not eligible for TH, preterms, other pathologies, late or no brain MRI, early death or missing data) (**Figure 1**).



**Figure 1:** Flow chart

(NE: Neonatal encephalopathy, NICU: Neonatal intensive care unit, TH: therapeutic hypothermia, MRI: Magnetic resonance imaging)

Thirty-three patients were included for the final analysis in our study. The median gestational age of our cohort was 39 weeks of amenorrhea (IQR [39.00,40.00]), the median birth weight was 3210 grams (IQR [2930,3550]), and 55% of neonates were female. Sixty-seven percent of our population were outborn. Details of initial features of our cohort is available in **Appendix 1**. Nine of the 33 neonates included (27.3%) died in the NICU after TH, and 24 (72.7%) discharged the hospital alive. Among them, no one was lost of follow-up. Twenty children (60.6%) had a favourable outcome and 4 (12.1%) developed a moderate or severe neurological impairment.

Finally 2 groups were identified: 20 (60.6%) patients with a normal neurological assessment and 13 (39.4%) who died or presented moderate to severe neurological disability. Among patients with neurological impairment, one had a cerebral palsy with spastic tetraparesis, one had a complete deafness requiring hearing aid, one presented a West syndrome at 6 months, and one had a delayed psychomotor development requiring a multidisciplinary care.

Basic demographic data and initial feature of the 2 groups are represented in **Table 1**. Both groups were comparable. In about half of cases, a sentinel event was found. An abnormal fetal heart rate was reported in 80% and 91.6% of the cases in the favourable outcome group and the unfavourable outcome group respectively, mostly defined as bradycardia. Regarding the Sarnat stage repartition, there were more stage 3 in the unfavourable outcome group, with a trend of signification ( $p = 0.056$ ). The median delay in the onset of cooling was between 4 and 5 hours.

### ***Clinical items***

The presence of clinical seizure was associated with a poor neurological outcome: 53.8% in the unfavourable outcome group and only 15.0% in the favourable outcome group ( $p = 0.047$ ) (**Table 2**). Every patient with clinical seizure required an antiepileptic treatment by Phenobarbital. The presence of chest compression in initial resuscitation was not statistically associated with poor outcome ( $p = 0.38$ ).

### ***Biological features***

There were no statistical difference between the 2 groups regarding the median lactate at the blood cord or less than one hour after birth ( $p = 0.34$ ), the median lactate within the first and the sixth hour ( $p = 0.38$ ), and the median lactate at twenty-four hour ( $p = 0.24$ ). However, we noticed that, for the patients with an unfavourable outcome, there is a trend towards stagnation of the lactate between the first and the 6<sup>th</sup> hour and a decrease at twenty-four hours, but with a wider distribution.

**Table 1: Obstetrical and initial clinical features***(IQR: interquartile range, TH: therapeutic hypothermia)*

N (%) or median [IQR]	Favourable outcome	Unfavourable outcome	p -value
	(N = 20) n (%)	(N = 13) n (%)	
<b>Gender</b>			
Female	11 (55.0)	8 (61.5)	<b>0.991</b>
Male	9 (45.0)	5 (38.0)	
<b>Gestational age (weeks)</b>	39.50 [39.00, 40.00]	39.00 [39.00, 40.00]	<b>0.661</b>
<b>Birth weight (grams)</b>	3205.00 [2960.00, 3477.50]	3250.00 [2665.00, 3550.00]	<b>0.868</b>
<b>Trophycity</b>			
Hypotrophy	2 (10.0)	3 (23.1)	<b>0.092</b>
Eutrophy	18 (90.0)	8 (61.5)	
Macrosomia	0 (0.0)	2 (15.4)	
<b>Outborn</b>	13 (65)	9 (69.2)	<b>1</b>
<b>Mode of delivery</b>			
Spontaneous vaginal	4 (20.0)	2 (15.3)	<b>0.316</b>
Instrumental vaginal	2 (10.0)	0 (0.0)	
Cesarean section	14 (70.0)	11 (84.6)	
<b>Sentinel event</b>			
Uterine rupture	5 (25.0)	4 (30.8)	<b>0.674</b>
Retroplacental haematoma	2 (10.0)	1 (7.7)	
Cord prolapse	1 (5.0)	0 (0.0)	
Shoulder dystocia	3 (15.0)	0 (0.0)	
Cord circular	1 (5.0)	1 (7.7)	
No event found	8 (40.0)	7 (53.8)	
<b>Abnormal fetal heart rate</b>			
Presence	16 (80.0)	11 (91.6)	<b>0.78</b>
Missing data		1 (7.7)	
<b>Apgar score</b>			
5-minute Apgar score	3.00 [0.00, 5.00]	4.00 [3.00, 4.25]	<b>0.318</b>
<b>Sarnat &amp; Sarnat score</b>			
Stage 1 (mild)	0 (0.0)	0 (0.0)	<b>0.056</b>
Stage 2 (moderate)	14 (70.0)	6 (46.0)	
Stage 3 (severe)	3 (15.0)	7 (53.8)	
Missing data	3 (15.0)		
<b>Delay of TH (hours)</b>	5.00 [3.00, 5.50]	4.00 [3.00, 5.00]	<b>0.53</b>
Missing data	7 (35.0)	4 (30.7)	

**Table 2:** Clinical, biological, and radiological data

(TH: therapeutic hypothermia, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, MRI: magnetic resonance imaging, US: ultrasound, Lac/NAA: lactate/N-acetyl-aspartate)

N (%) or median [IQR]	Favourable outcome	Unfavourable outcome	p-value
	(N = 20) n (%)	(N = 13) n (%)	
<b><u>Clinical data</u></b>			
Chest compression at the initial resuscitation	5 (25.0)	6 (46.0)	<b>0.38</b>
Clinical seizures	3 (15.0)	7 (53.8)	<b>0.047</b>
<b><u>Biological data</u></b>			
Lactate at blood cord or < H1 (mmol/L)	11.55 [8.6, 14.65]	11.3 [9.85, 14]	<b>0.34</b>
Lactate at > H1 and < H6 (mmol/L)	7.3 [4.35, 12.07]	13 [9.7, 17]	<b>0.38</b>
Lactate at H24 (mmol/L)	3 [2.55, 3,475]	4 [2.45, 7,7]	<b>0.24</b>
AST (UI/L)	123.5 [83.5, 192.75]	202.00 [111.75, 845.00]	<b>0.14</b>
ALT (UI/L)	28.00 [22.75, 59.50]	76.00 [43.00, 450.00]	<b>0.1</b>
Troponin (ng/L)	60 [39.75, 83.0]	77 [40.0, 187]	<b>0.18</b>
<b><u>Radiological data</u></b>			
<b><u>1) Transfontanellar US</u></b>			
Normal	16 (84.2)	8 (61.5)	<b>0.178</b>
Presence of hemorrhage	0 (0)	1 (7.7)	
Presence of hyperechogenicity or hypoechogenicity	3 (15.8)	2 (15.4)	
Index resistance abnormality or cerebral oedema	0 (0)	2 (15.4)	
Missing data	1 (5.0)		
<b><u>2) Brain MRI</u></b>			
Score	2.00 [1.75, 3.00]	11.00 [8.00, 14.00]	<b>&lt;0.001</b>
Lac/NAA	0.52 [0.27, 0.69]	1.33 [0.82, 2.06]	<b>0.008</b>
<b>Multidisciplinary consultation meeting</b>	2 (10.0)	10 (77.00)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Duration of hospitalization (days)</b>	15.0 [13.2, 18.5]	11.00 [10.0, 22.0]	<b>0.508</b>
- <i>Dead patients</i>		11.0 [9.0, 11.0]	
- <i>Alive patients</i>		55.5 [34.0, 76.5]	

### **EEG data**

The first EEG pattern in the 2 groups was not statistically different ( $p = 0.43$ ). We can notice that 24% of patients' first EEG was interpreted as physiological. There was a discrepancy between clinical and electrical seizure because every patient had received an antiepileptic treatment before the setting of EEG.

After warming, EEG patterns were statistically more pathological in the unfavourable outcome group ( $p < 0.001$ ), most of the patients had a burst suppression

trace (61.5%). The majority of the traces in the favourable evolution group have been enriched and normalized (electrogenesis enrichment,  $p = 0.001$ ). In contrast, the persistence of an abnormal EEG background pattern was statistically associated with poor neurological outcome (**Table 3**).

Only 30% of the first EEG were conducted before initiating TH. Sixty-six percent of EEG were realized under neurosedation ( $p = 0.08$ ). The majority of post-warming EEG of the unfavourable outcome patients were realized without sedation treatment (77.0%) or with morphine only (23.0%), while only 30% were realized without sedation, and 35% with morphine alone in the favourable group, with a statistical significance (**Table 4**). It can be assumed that the medical concern was present and this EEG wanted to be carried out under the best conditions for a better prognostic evaluation.

**Table 3:** Electroencephalogram's data

(EEG: Electroencephalogram)

N (%)	Favourable outcome	Unfavourable outcome	p value
	N=20 n (%)	N=13 n (%)	
<b><i>1) First EEG</i></b>			
Uninterpretable	1 (5.0)	0 (0)	<b>0.43</b>
<b>Physiological trace</b>	<b>7 (35.0)</b>	<b>2 (15.3)</b>	
<b>Pathological trace</b>	<b>12 (60.0)</b>	<b>11 (85.0)</b>	
- Burst suppression	8 (40.0)	2 (15.3)	
- Low voltage	3 (15.0)	4 (30.7)	
- Flat trace	1 (5.0)	5 (38.5)	
Electric seizure	0 (0)	<b>0 (0)</b>	
<b><i>2) Post warming EEG</i></b>			
Uninterpretable	1 (5.0)	0 (0)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Physiological trace</b>	<b>19 (95.0)</b>	<b>4 (30.7)</b>	
<b>Poor prognosis pattern</b>	<b>0 (0)</b>	<b>9 (69.2)</b>	
- Burst suppression	0 (0)	8 (61.5)	
- Low voltage	0 (0)	0 (0)	
- Flat trace	0 (0)	1 (7.7)	
<b>Electric seizure</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (7.7)</b>	
<b>Electrogenesis enrichment</b>	<b>12 (60.0)</b>	<b>4 (30.7)</b>	<b>1</b> <b>0.001</b>

**Table 4:** Conditions for conducting electroencephalogram*(EEG: electroencephalogram, TH: therapeutic hypothermia, IQR: interquartile range)*

N (%) or median [IQR]	Favourable outcome	Unfavourable outcome	p-value
	N=20 n (%)	N=13 n (%)	
<b>1) First EEG</b>			
No sedation	4 (20.0)	6 (46.2)	<b>0.08</b>
Presence of sedation	16 (80.0)	6 (46.2)	
- Morphinic alone	7 (35.0)	0 (0)	<b>0.12</b>
- Morphine and Midazolam	9 (45.0)	6 (46.2)	
Gardenal	0 (0)	1 (7.7)	
Time after birth (hours)	8.5 [5.75, 10.75]	6.0 [4.0, 11.0]	<b>0.51</b>
Temperature (°C)	33.5 [33.5, 33.5]	33.5 [33.5 ; 33.9]	<b>1</b>
- Missing data	9 (45.0)	5 (38.5)	
<b>EEG pre TH</b>	4 (20.0)	6 (46.2)	<b>0.12</b>
<b>2) Post warming EEG</b>			
No sedation	6 (30.0)	10 (77.0)	<b>0.01</b>
Presence of sedation	14 (70.0)	3 (23.0)	
- Morphinic alone	7 (35.0)	3 (23.0)	
- Morphine and Midazolam	7 (35.0)	0 (0)	

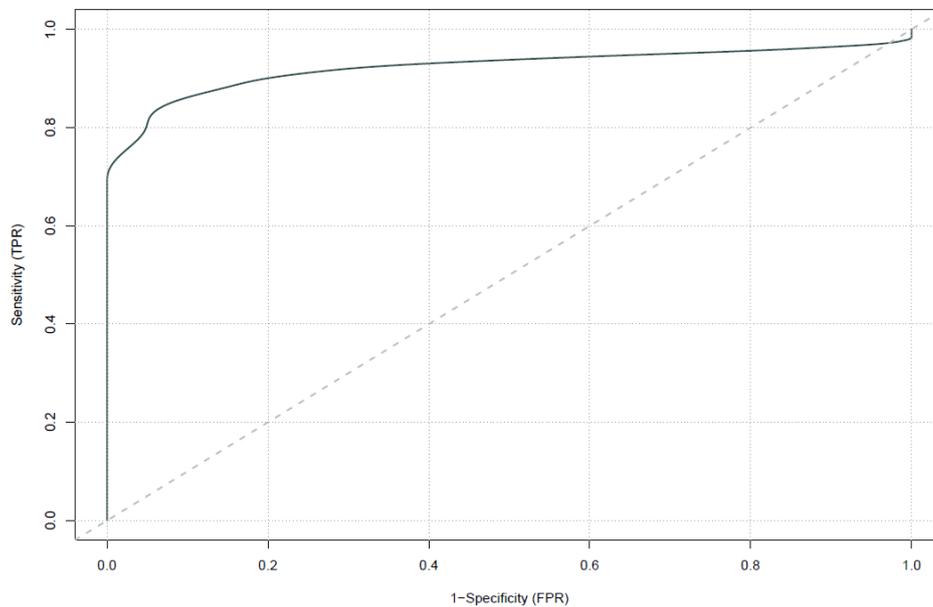
**Imaging data**

No statistical difference were noted regarding results of transfontanellar. The MRI score was significantly lower (median 2.00 (IQR [1.75, 3.00])) in the group with a favourable outcome patients compared to the patients with an unfavourable outcome (median 11.00 (IQR [8.00, 14.00]),  $p < 0.001$ ) (**Table 2**). Brain injuries found to be more associated with death or poor neurological impairment are described in **Table 5**. The analyse in spectroscopy showed that the ratio lactate / N-acetyl- asparatate (Lac/NAA) was higher in the group with an unfavourable outcome with statistical significance ( $p = 0.008$ ) (**Table 2**). To explore the sensitivity and the specificity of the MRI score we performed the ROC curve with a threshold score setting at 5 (**Figure 3**). Then the sensitivity was 85.4% and the specificity was 91.5% (AUC = 0.9219). All but one patient with a score greater than 5 had an unfavourable outcome. All but one patient with a score below 5 had a favourable outcome.

**Table 5: Details of brain MRI scoring system**

(MD: missing data; PLIC: posterior limb of the internal capsule; DWI: diffusion-weighted imaging)

N (%)	Favorable outcome	Unfavorable outcome	p value
	(N = 20) n (%)	(N = 13) n (%)	
<b><u>T1-W and T2-W sequences</u></b>			
Presence of brain oedema	5 (25.0)	10 (76.9)	<b>0.01</b>
Loss of white/grey matter differentiation	2 (10.0)	10 (77.0)	<b>&lt; 0.001</b>
Loss of T1 hyperintensity of the PLIC	5 (25.0)	8 (61.5)	<b>0.036</b>
T1 hyperintensity of basal ganglia	3 (15.0)	8 (61.5)	<b>0.006</b>
T2 abnormalities of basal ganglia	2 (10.0)	9 (69.2)	<b>&lt; 0.001</b>
T1 or T2 brainstem signal abnormalities	0 (0.0)	2 (15.4)	<b>0.148</b>
T1 cortical hyperintensity	0 (0.0)	4 (30.8)	<b>0.03</b>
Punctate high signal abnormalities of white matter on T1	3 (15.0)	3 (23.1)	<b>0.175</b>
Subarachnoid haemorrhage	9 (45.0)	3 (23.1)	<b>0.363</b>
<b><u>DWI</u></b>			
White matter water restriction	7 (36.9)	9 (69.2)	<b>0.027</b>
Basal ganglia water restriction	1 (5.0)	9 (69.2)	<b>&lt; 0.001</b>
Cerebral cortex water restriction	0 (0.0)	4 (30.8)	<b>MD</b>



**Figure 2: ROC curve of brain MRI score**

### ***Adverse events (Appendix 2)***

None of the patients died from an adverse event of TH. There was no significant difference between the 2 groups, except for the duration of assisted ventilation: median duration of 10 days (IQR [8.00, 11.00]) and 6.50 days (IQR [5.00, 7.00]), respectively for children with unfavourable and favourable outcome ( $p = 0.004$ ). This difference may be explained by the time for a collegial decision.

### **DISCUSSION**

In our study, we found that there was an association between clinical seizures, the persistence of poor prognosis EEG pattern after TH, an elevated imaging score system and death or neurological impairment at one year of age. Our findings confirm those demonstrated in literature (15,17,18,22–24). Despite TH, HIE in neonates is still responsible for death and disability. However, pediatricians have several tools to establish the most reliable prognosis in those infants.

Regarding clinical features, we found that initial clinical seizure presence was associated with a poor neurological outcome. It is acknowledged that the most frequent etiology of seizures in neonates is the HIE, and the presence of neonatal seizure is associated with higher morbidity and mortality, irrespective of hypothermia treatment (22,23,25,26). It is suggested that frequent or recurrent seizures could have additional effect on brain damage, exacerbating the severity of HIE (26). Moreover, in our study, the stage 3 of modified Sarnat score was more frequent in the arm with an unfavourable outcome, with a trend of statistical significance. In main studies, death and disability is more frequent in neonates with a severe HIE (27,28). This element reflected the lack of power of our study, in relation with the size of our cohort. It has been also demonstrated that persistence of severe HIE at 72 hours and an abnormal neurological exam at discharge was associated with a greater risk of death or disability (29). With the observations of our work and by the longer duration of the hospitalization, we noticed that living infants with an unfavourable outcome had an abnormal clinical examination at discharge. But it was not possible to report every clinical examination during the stay in our retrospective study.

Before the area of TH, the initial EEG background activity has a strong predictive value in infants with HIE, and poor prognosis pattern has been identified, such as burst suppression trace, low voltage trace and flat trace (30). With the cooling process, its

predictive value has been reduced in treated infants (31,32). As shown in our study, the EEG realized after TH is better associated with a poor neurological prognosis at one year of age. The EEG background activity of infants with the favourable outcome has been enriched after TH. According to the French Neonatal Society 's criteria to onset the TH (13), and some studies' criteria (5,33), the presence of abnormal EEG (standard or amplitude integrated EEG) background activity is necessary during a recording of 30 minutes. However, in some other studies (6,8,10,34) proving the efficiency of TH, EEG was not an eligible criterion to receive the treatment. It was no longer an eligible criterion in our study, because of our local protocol. Therefore, if available, EEG traces at less than 6 hours of life in normothermia conditions can be useful for the selection of infants with significant HIE needing neuroprotection in order to improve outcome. The post-warming EEG, realized as possible without sedative treatment, can be a helpful guide for medical team as a tool to establish a reliable prognosis, to inform parents about the foreseeable long-term neurological outcome, and, eventually to redirect care.

TH has proved to reduce brain injuries in the basal ganglia and thalami, the white matter and the posterior limb of the internal capsule in several cohort studied (5,35). Among these cooled infants, MRI pattern of neonatal brain injuries is still a biomarker of severe lesions with impaired neurological outcome at one year of age, as demonstrated in our study, and also at long term outcome (death and intelligence quotient) at 6-7 years of age, as Shankaran et al. shown in their work (24). In the meta-analysis of Thayyil et al. (36), they related that conventional MRI for predicting the neurodevelopmental outcome had an overall sensitivity of 91% (95% CI: 87%–94%) and specificity of 51% (95% CI: 45%–58%), and the early brain MRI (neonates aged 1 – 7 days) had a higher specificity (86% [95% CI: 70%–95%]) than the late brain MRI (neonates aged more than 7 days). In our cohort, we studied early brain MRI, with addition of the DWI sequence with similar results for the sensibility and with higher specificity. It can be explained by the fact that some brain injuries are seen earlier in DWI, and are strongly correlated to the outcome (17). Moreover, our study confirms the interest of using a scoring system to accurately report brain MRI features, particularly the score based on Rutherford's criteria. Other brain MRI scores (37–39) have been used in the literature with similar results. In addition, we also showed that the the Lac/NAA ratio in spectroscopy was significantly related to the outcome, increased in infants with an unfavourable evolution. This association was already

known, as demonstrated in the the Meyer-Witte et al (18) work, with a threshold at 0.3 for the ratio. Lactate is known as marker of HIE, but it could be itself no deleterious: a recent study (40) has demonstrated that lactate injection is neuroprotective in rat models, reducing brain injuries, which may be a new perspective.

Therefore, it should be recommended, in current practice, to perform brain MRI during the first week after birth, preferably shortly after the rewarming, with MRI protocol including conventional sequences, DWI and spectroscopy, and using a scoring system to interpret it as objectively as possible. This may be relevant for clinical practice, since early prognostication is preferred.

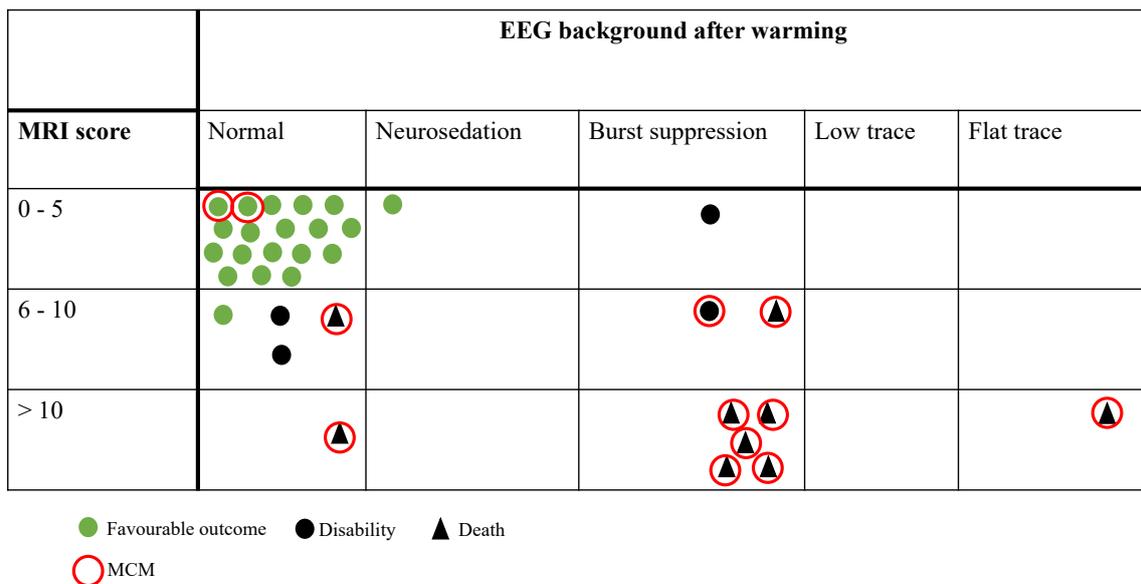
### ***Strengths and weaknesses***

Our findings confirm those demonstrated in previous studies. One of major strength of this work is that no child was lost to follow-up, which was mostly ensured by the same pediatrician, thus limiting the classification bias.

Nevertheless, there are limitations to this study. The main weakness of our work is the small sample of patients, and thus, the lack of power even if we found statistically significant results which highlights the strong value of these prognosis elements. However as multivariate analyses could not be performed, correlation between covariates could interfere in the results. Restrictive criteria were chosen for included population, leading to a selection bias. Thus, the results cannot be generalized to all populations of neonates with HIE and especially the most severe ones, who were contraindicated for TH or for whom TH was withdrawn. Plus, the follow-up period was quite short, but some authors showed the same association for a duration of longer follow-up, until 24-30 months for the EEG, reported in the meta-analysis of Del Rio et al. (31), and until 6-7 years for the imaging (24). Finally, every dead patients of our series died following a medical decision to withhold and/or withdraw life support, which is a major bias. None of the parents refused the proposal to withdraw life support. Therefore, the poor prognostic elements found in our study may in fact reflect the way decisions to withhold and/or withdraw life support are made in multidisciplinary consultation meeting (MCM), in our center. To overcome this limitation, it would have been interesting to investigate which factors are specifically associated with poor neurodevelopmental outcome, but we were limited by the small sample of patients with neurodevelopmental impairment, making the statistical power insufficient.

**Ethical aspect: how to decide to redirect care?**

Our ability as clinicians to accurately identify neonates with certain poor or devastating prognosis is helped by available tools (31,41,42), but these interpretations should be as less subjective as possible. For the most of neonates, the care orientation is quite easy (low imaging score with normal EEG background or elevated imaging score with burst suppression EEG background), but for some neonates the consideration may be more challenging, as illustrated in the **Figure 3**. To overcome this, it is common to realize MCM, as mentioned above, with different and expert physicians. MCM is not realized for each patient. In our work, all dead patients resulted from a medical decision to redirect care to palliative measures, and stop actives therapies. This bias may limit the ability of these tools to predict death in the neonatal period, creating the concern for a “self-fulfilling prophecy” (11). Maybe MCM should be realized for every patients suffering from HIE.



**Figure 3:** Correlation between MRI score, EEG background pattern after warming, and outcome.

(EEG : electroencephalogram, MRI : magnetic resonance imaging, MCM : multidisciplinary meeting)

## **CONCLUSION**

Our retrospective study underlines the prognostic relevance of clinical, electrophysiological and imaging criteria as the presence of clinical seizure, the persistence of poor prognosis EEG pattern after TH, and early pathological brain MRI interpreted with a composite score, for the neonates suffered from a HIE and treated by hypothermia. Combination of these different tools gives us some devices to provide optimally the neurologic development and inform properly the parents. Despite these available elements and pediatricians' expertise, absolute prognostic certainty is not yet attainable.

## **CONFLICT OF INTEREST**

The authors do not declare any conflict of interest.

# SUPPLEMENTARY DATA

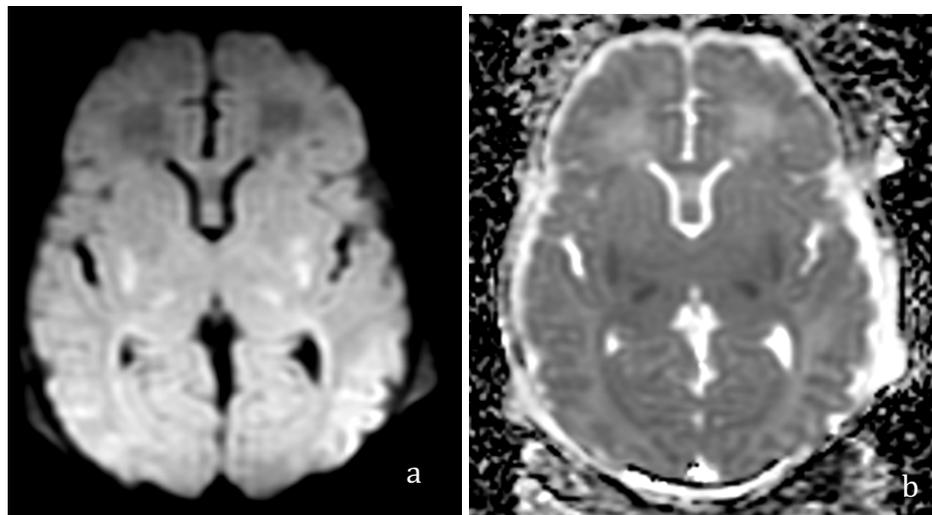
## Appendix 1: Initial feature of our cohort

Patients	Gender	Gestational age (weeks)	Weight (in grams)	Born in Teaching Hospital	Delivery	Abnormal fetal heart rate	Sentinel event	Apgar score (at 1 and 5 minutes)	Initial resuscitation	Sarnat stage	Cord or less than one hour pH/lactate (in mmol/L)	Delay of IH
1	Male	40	3210	Yes	Cesarean section	Yes	Uterine rupture	1/2	- ventilation	Sarnat 3	7.14/6	6
2	Female	40	3200	Yes	Spontaneous vaginal	No	Not found	1/4	- ventilation	Sarnat 3	6.97/6.4	5
3	Male	38	2590	Yes	Cesarean section	Yes, bradycardia	Not found	3/6	- ventilation	Sarnat 2	6.7/17	6
4	Female	38	2930	No	Cesarean section	Yes	Not found	2/4	- ventilation	Sarnat 2	7.15/10.6	6
5	Female	39	3250	No	Cesarean section	Yes, bradycardia	Uterine rupture	0/0	- Chest compression (and Epinephrin administration )	Sarnat 3	6.9/14	MD
6	Male	39	3620	Yes	Cesarean section	Yes	Not found	0/0	- ventilation - Chest compression	Sarnat 3	6.8/9.4	3
7	Female	39	3000	No	Cesarean section	No	Retroplacental hematoma	0/2	- ventilation - Chest compression (and Epinephrin administration)	Sarnat 2	MD/9.7	MD
8	Male	40	3560	No	Cesarean section	Yes	Not found	0/4	- ventilation	Sarnat 2	6.8/19.6	6
9	Female	36	2100	No	Cesarean section	Yes	Not found	0/6	- ventilation	Sarnat 2	6.8/16	MD
10	Female	40	3200	No	Cesarean section	Yes, bradycardia	Uterine rupture	0/4	- ventilation - Chest compression	Sarnat 2	6.99/16	MD
11	Male	39	3420	No	Instrumental vaginal	Yes, bradycardia	Shoulder dystocia	1/4	- ventilation	Sarnat 2	6.7/13.8	4
12	Female	39	3600	No	Cesarean section	Yes, bradycardia	Uterine rupture	0/4	- ventilation - Chest compression	MD	MD/16	MD
13	Female	41	3500	No	Cesarean section	Yes, bradycardia	Not found	0/0	- ventilation - Chest compression	Sarnat 2	7.17/10.7	3.5
14	Male	40	2700	No	Spontaneous vaginal	Yes, bradycardia	Not found	2/4	- ventilation - Chest compression	MD	MD/12.5	3
15	Female	40	3900	No	Spontaneous vaginal	Yes, bradycardia	Not found	1/0	- ventilation - Chest compression	Sarnat 2	6.85/10.2	MD
16	Female	39	3400	Yes	Cesarean section	Yes, bradycardia	Uterine rupture	2/4	- ventilation	Sarnat 2	6.7/14.17	4
17	Female	40	3800	Yes	Cesarean section	Yes	Not found	1/3	- ventilation	Sarnat 2	6.88/10	3
18	Female	39	2470	Yes	Cesarean section	Yes, deceleration	Not found	1/4	- ventilation	Sarnat 2	7.02/3.76	MD
19	Female	40	3450	No	Spontaneous vaginal	No	Cord circular	0/3	- ventilation	Sarnat 2	7.22/7.1	MD
20	Female	37	2860	No	Cesarean section	No	Cord prolapse	2/3	- ventilation	MD	MD/8.6	MD
21	Female	41	3200	No	Cesarean section	Yes	Not found	2/6	- ventilation	Sarnat 2	MD/14.2	5
22	Male	38	2140	No	Cesarean section	Yes, deceleration	Cord circular	1/6	- ventilation	Sarnat 3	7.13/11.9	3
23	Female	38	2665	No	Cesarean section	Yes, bradycardia	Retroplacental hematoma	0/2	- Chest compression - ventilation by the father	Sarnat 3	<6.8/13.5	MD
24	Female	39	3000	No, at home	Spontaneous vaginal	MD	Not found	DM	- ventilation	Sarnat 2	MD	5
25	Male	41	3740	No	Spontaneous vaginal	Yes, deceleration	Shoulder dystocia	0/2	- Chest compression	Sarnat 2	7.12/7.4	MD
26	Female	41	3450	Yes	Cesarean section	Yes	Uterine rupture	0/4	- ventilation - Chest compression	Sarnat 3	6.91/14	5
27	Male	39	2970	Yes	Cesarean section	Yes, bradycardia	Not found	1/5	- ventilation	Sarnat 2	7.03/8.6	2
28	Female	39	3550	No	Cesarean section	No	Cord prolapse	1/5	- ventilation	Sarnat 3	6.94/10	5
29	Male	39	4000	No	Cesarean section	Yes, deceleration	Uterine rupture	0/2	- ventilation	Sarnat 3	MD/20	2
30	Male	41	3200	No	Cesarean section	Yes	Not found	2/5	- ventilation	Sarnat 2	MD	4
31	Female	38	2400	Yes	Cesarean section	Yes, deceleration	Retroplacental hematoma	0/0	- ventilation - Chest compression (and Epinephrin administration)	Sarnat 3	6.54/24.5	5
32	Male	42	3850	No	Instrumental vaginal	Yes, tachycardia	Shoulder dystocia	2/4	- ventilation - Chest compression (Epinephrin)	Sarnat 2	7.17/9	MD
33	Male	40	3370	Yes	Cesarean section	Yes, bradycardia	Uterine rupture	1/3	- ventilation	Sarnat 2	7.15/12.5	3

### Appendix 2: Adverse events

N (%) or median [IQR]	Favorable outcome (N = 20) n (%)	Unfavorable outcome (N = 13) n (%)	p value
<b>Assisted ventilation</b> (in days)	6.50 [5.00, 7.00]	10.00 [8.00, 11.00]	<b>0,004</b>
<b>Hemodynamic support</b>			
Dobutamine alone	9 (45.0)	3 (23.1)	<b>0,212</b>
Norepinephrin alone	0 (0.0)	2 (15.4)	
Dobutaline and Norepinephrine	9 (45.0)	8 (61.5)	
Dobutamine and Dopamin	1 (5.0)	0 (0.0)	
Dobutamine, Norepinephrine and Dopamin	1 (5.0)	0 (0.0)	
Duration (in days)	3.00 [3.00, 3.00]	3.00 [3.00, 4.00]	<b>0,423</b>
<b>Presence of a sepsis</b>	10 (50.0)	7 (58.3)	<b>0,927</b>
<b>Transfusion</b>			
Red blood cell	5 (25.0)	7 (53.8)	<b>0,189</b>
Platelets	4 (20.0)	5 (38.5)	<b>0,445</b>
Plasma	2 (10.0)	6 (46.2)	<b>0,051</b>
<b>Thrombosis</b>	3 (15.0)	0 (0.0)	<b>0,398</b>

### Appendix 3: Brain MRI



Child n° 5, unfavourable outcome (dead) : Diffusion weighted imaging (a) and ADC mapping (b) : water restriction in the basal ganglia thalami and thalami.

## REFERENCES

1. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* juin 2010;86(6):329-38.
2. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr.* avr 2015;169(4):397-403.
3. Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, Truffert P, et al. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mai 2005;90(3):F257-261.
4. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. *N Engl J Med.* 10 juill 2014;371(2):140-9.
5. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, Halliday H, Levene M, Thoresen M, et al. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr.* 30 avr 2008;8:17.
6. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 13 oct 2005;353(15):1574-84.
7. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med.* 31 mai 2012;366(22):2085-92.
8. Zhou W, Cheng G, Shao X, Liu X, Shan R, Zhuang D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr.* sept 2010;157(3):367-72, 372.e1-3.

9. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 janv 2013;(1):CD003311.
10. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, Participants neo nEURO network T. Systemic Hypothermia After Neonatal Encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. 1 oct 2010;126(4):e771-8.
11. Bonifacio SL, deVries LS, Groenendaal F. Impact of hypothermia on predictors of poor outcome: How do we decide to redirect care? *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 1 avr 2015;20(2):122-7.
12. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress: A Clinical and Electroencephalographic Study. *Arch Neurol*. 1 oct 1976;33(10):696-705.
13. Saliba E, Norbert K, Cantagrel S. Neuroprotection par hypothermie de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme. *Réanimation*. nov 2010;19(7):655-64.
14. Michniewicz B, Szpecht D, Sowińska A, Sibiak R, Szymankiewicz M, Gadzinowski J. Biomarkers in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Childs Nerv Syst*. déc 2020;36(12):2981-8.
15. Han Y, Fu N, Chen W, Liang J, Cui Y, Zhang Y, et al. Prognostic Value of Electroencephalography in Hypothermia-Treated Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Pediatr Neurol*. 2019;93:3-10.
16. Rutherford M, Srinivasan L, Dyet L, Ward P, Allsop J, Counsell S, et al. Magnetic resonance imaging in perinatal brain injury: clinical presentation, lesions and outcome. *Pediatr Radiol*. juill 2006;36(7):582-92.
17. Brissaud O, Chateil J-F, Bordessoules M, Brun M. Chemical shift imaging and localised magnetic resonance spectroscopy in full-term asphyxiated neonates. *Pediatr Radiol*. oct 2005;35(10):998-1005.

18. Meyer-Witte S, Brissaud O, Brun M, Lamireau D, Bordessoules M, Chateil J-F. Apport pronostique de la résonance magnétique cérébrale dans l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme : score d'imagerie, spectroscopie. Étude de 26 cas. *Archives de Pédiatrie*. janv 2008;15(1):9-23.
19. Ergenekon E. Therapeutic hypothermia in neonatal intensive care unit: Challenges and practical points. *J Clin Neonatol*. 2016;5(1):8.
20. Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol*. sept 2002;27(3):196-212.
21. Brocard C, Belaroussi Y, Labat J, Delmas J, Brissaud O, Chateil J-F. Brain MRI after therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns: Predictive value at one year of imaging features. *Eur J Radiol*. juin 2021;139:109724.
22. Kharoshankaya L, Stevenson NJ, Livingstone V, Murray DM, Murphy BP, Ahearne CE, et al. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. déc 2016;58(12):1242-8.
23. Miller SP, Latal B, Clark H, Barnwell A, Glidden D, Barkovich AJ, et al. Clinical signs predict 30-month neurodevelopmental outcome after neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol*. janv 2004;190(1):93-9.
24. Shankaran S, McDonald SA, Laptook AR, Hintz SR, Barnes PD, Das A, et al. Neonatal Magnetic Resonance Imaging Pattern of Brain Injury as a Biomarker of Childhood Outcomes following a Trial of Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr*. nov 2015;167(5):987-993.e3.
25. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Chang T, Abend NS, Chu CJ, et al. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study. *The Journal of Pediatrics*. juill 2016;174:98-103.e1.

26. Basti C, Maranella E, Cimini N, Catalucci A, Ciccarelli S, Del Torto M, et al. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia: A single center observational study. *Seizure*. 2020;83:154-9.
27. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress: A Clinical and Electroencephalographic Study. *Arch Neurol*. 1 oct 1976;33(10):696-705.
28. Murray DM, Bala P, O'Connor CM, Ryan CA, Connolly S, Boylan GB. The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months. *Dev Med Child Neurol*. févr 2010;52(2):e55-59.
29. Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Bann CM, Das A, et al. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. avr 2012;160(4):567-572.e3.
30. Han Y, Fu N, Chen W, Liang J, Cui Y, Zhang Y, et al. Prognostic Value of Electroencephalography in Hypothermia-Treated Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Pediatric Neurology*. avr 2019;93:3-10.
31. Del Río R, Ochoa C, Alarcon A, Arnáez J, Blanco D, García-Alix A. Amplitude Integrated Electroencephalogram as a Prognostic Tool in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165744.
32. Azzopardi D, on behalf of the TOBY study group. Predictive value of the amplitude integrated EEG in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: data from a randomised trial of therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. janv 2014;99(1):F80-2.
33. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 19 févr 2005;365(9460):663-70.

34. Whole-Body Hypothermia for Term and Near-Term Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. ARCH PEDIATR ADOLESC MED. 2011;165(8):9.
35. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. Lancet Neurol. janv 2010;9(1):39-45.
36. Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, Cady EB, Chong WKK, Murad S, et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. Pediatrics. févr 2010;125(2):e382-395.
37. Trivedi SB, Vesoulis ZA, Rao R, Liao SM, Shimony JS, McKinstry RC, et al. A validated clinical MRI injury scoring system in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatr Radiol. oct 2017;47(11):1491-9.
38. Weeke LC, Groenendaal F, Mudigonda K, Blennow M, Lequin MH, Meiners LC, et al. A Novel Magnetic Resonance Imaging Score Predicts Neurodevelopmental Outcome After Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. J Pediatr. 2018;192:33-40.e2.
39. Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, Sola A, Partridge JC, Allen F, et al. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. AJNR Am J Neuroradiol. janv 1998;19(1):143-9.
40. Roumes H, Dumont U, Sanchez S, Mazuel L, Blanc J, Raffard G, et al. Neuroprotective role of lactate in rat neonatal hypoxia-ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. févr 2021;41(2):342-58.
41. Natarajan N, Pardo AC. Challenges in neurologic prognostication after neonatal brain injury. Semin Perinatol. 2017;41(2):117-23.
42. Wilkinson D. MRI and Withdrawal of Life Support From Newborn Infants With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. PEDIATRICS. 1 août 2010;126(2):e451-8.

## DISCUSSION GENERALE

Notre étude nous a permis de mettre en lumière certains outils pronostiques que l'on retrouve dans la littérature. Ceux-ci, constituant l'histoire initiale du nouveau-né, nous aident à établir un potentiel pronostic neurologique pour ces enfants. En effet, nous avons retrouvé que la présence de **crises convulsives** à la phase initiale était statistiquement associée à une mauvaise évolution neurologique à un an ( $p = 0,047$ ). De plus, la persistance d'un **tracé de fond électroencéphalographique de mauvais pronostic après l'HT** (type burst suppression ou isoélectrique avec respectivement 61,5% et 7,7% des enfants dont l'évolution neurologique est défavorable) était statistiquement associée à une mauvaise évolution neurologique ( $p < 0,001$ ). Le premier EEG réalisé était, quant à lui, majoritairement pathologique dans les 2 groupes ( $p = 0.43$ ), avec un tracé de fond post hypothermie qui s'enrichit de façon statistiquement significative dans le groupe à l'évolution favorable ( $p = 0,001$ ). Enfin, le score radiologique appliqué à l'**IRM cérébrale** réalisée entre le 4<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> jour de vie, ainsi que le **rapport Lac / NAA**, étaient statistiquement plus élevés chez les patients avec une évolution neurologique défavorable à un an ( $p < 0,001$  et  $p = 0,008$ , respectivement). Ces outils cliniques, électroencéphalographiques et radiologiques interviennent dans la réflexion médicale pour orienter la prise en charge de l'enfant et en informer la famille.

Ainsi, nous allons discuter des aspects éthiques de la réflexion médicale. Par ce travail, nous avons pu également, nous interroger sur les pratiques professionnelles. Pour finir, nous pourrions discuter des enjeux et des différentes perspectives dans la prise en charge des nouveau-nés avec une EAI.

### I. Réflexion éthique

Devant des éléments cliniques, électrophysiologiques et/ou radiologiques péjoratifs, présumant une évolution neurologique défavorable pour l'enfant, il est parfois décidé, suite à une **réunion de concertation pluridisciplinaire** (RCP), d'interrompre les traitements actifs et d'accompagner l'enfant et la famille vers un projet de fin de vie encadré par la *loi Léonetti*, relative aux droits des malades et à la fin de vie (Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005).

D'après la définition de la Haute Autorité de Santé (HAS), une RCP regroupe des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science. Dans notre cas, elle regroupe idéalement un néonatalogue, un réanimateur, un neuropédiatre, un médecin de soins palliatifs pédiatriques, et les personnes impliquées dans la prise en charge du nouveau-né en question.

Cependant, malgré l'expertise de chacun, aucun médecin n'est à même d'affirmer avec certitude le devenir de ces nouveau-nés. Les réflexions et les décisions sont factuellement très complexes.

Dans notre étude, nous avons vu qu'une RCP n'était pas réalisée pour tous les patients, mais seulement dans 36% des cas. Parmi les enfants ayant une évolution neurologique défavorable, 77% ont bénéficié d'une RCP. Il existe un biais majeur : dans la majorité des cas, une **Limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives (LATA)** est décidée par les acteurs de la RCP. Néanmoins, 3 patients ayant une évolution neurologique défavorable n'ont pas bénéficié d'une RCP. Il semblerait légitime que tous les nouveau-nés inclus dans le protocole hypothermie bénéficient d'une discussion de projet de soin.

Ainsi, ce biais reflète l'idée que les facteurs de mauvais pronostic retrouvés dans notre travail sont en réalité les éléments qui nous permettent de discuter des décisions de LATA en RCP. De plus, comme mentionné dans l'article, il aurait été intéressant de regarder quels facteurs sont particulièrement associés à un handicap neurologique, indépendamment des décès.

Dans une étude américaine récente (54), Natarajan et al. ont montré que près de 90% des décès en soins intensifs des nouveau-nés atteints d'EAI traités par HT survenaient après une décision de LATA. Dans 75% des cas, les lésions cérébrales sévères en étaient la cause (supposées grâce au tracé EEG et/ou à l'IRM cérébrale). En effet, dans la majorité des études récentes (20 dernières années), les décès constatés font suite à une décision médicale de LATA, ce qui constitue un biais important.

Toute la réflexion médicale résulte du fait qu'il ne serait pas éthique de laisser vivre ces enfants dont le pronostic neurologique paraît très défavorable, et que la qualité de vie de l'enfant à grandir paraît très incertaine. Une réelle question éthique est ici mise en avant : doit-on laisser ces enfants dont le pronostic neurologique semble défavorable grandir sachant qu'une mort certaine les attend ou tout au mieux une qualité de vie altérée ?

Avant tout, ces réflexions doivent être partagées avec la famille. Il est important de recueillir leurs sentiments concernant le devenir de leur enfant et le potentiel handicap sévère. Il est nécessaire d'obtenir leur adhésion au projet de soin de l'enfant, quel qu'il soit. Ils doivent recevoir une **information claire, loyale et appropriée** (Article R.4127-35 du code de la santé publique).

Dans notre étude, tous les projets de LATA ont été acceptés par les familles.

Cependant, même après des examens rassurants, nous nous devons d'être prudents et réservés sur le pronostic à long terme. Certains auteurs ont montré que des enfants avec une IRM cérébrale sans anomalie ou avec des anomalies mineures pouvaient avoir une évolution neurologique défavorable (55).

Il paraît donc important de suivre tous ces enfants dans une filière spécifique (nouveau-nés vulnérables) et idéalement avec des consultations conjointes de type psychomotricien/pédiatre, et de mettre en place une prise en charge pluridisciplinaire dès lors qu'un trouble du neurodéveloppement est suspecté.

## II. Évaluation des pratiques professionnelles

Notre travail nous a également permis de faire une évaluation de nos pratiques concernant la prise en charge de ces nouveau-nés. Un protocole d'indication de réalisation d'un traitement par HT est établi à l'échelle du CHU de Bordeaux et également à l'échelle de la région Nouvelle-Aquitaine.

Plusieurs questions se posent :

- Nos pratiques respectent-elles le protocole mis en place ?
- Ce protocole est-il en accord avec les recommandations nationales ?

Dans un premier temps, nous avons pu constater que seulement 30% des cas disposent d'un **EEG pré-HT**, afin d'évaluer l'activité cérébrale avant tout traitement. De plus, quelques enfants disposent d'un premier EEG, pas toujours avant l'HT, sans caractère pathologique (9 nouveau-nés, 27%). L'évolution de ces enfants est dans la majorité des cas normale (7 nouveau-nés avec une évolution favorable). N'a-t-on pas sur-traité ces enfants ? Si on avait eu l'EEG avant la mise en HT, aurait-on traité ces enfants ?

En effet, dans notre protocole bordelais, et celui du RPNA, l'EEG est à réaliser « si possible » avant H6, et ne constitue pas une indication à une inclusion dans le protocole hypothermie. À l'inverse, les recommandations de la SFN (citées dans l'**Annexe 1**) recommandent la présence d'un tracé d'EEG standard ou d'un aEEG pathologique, en plus des critères déjà cités, pour la mise en hypothermie du nouveau-né. Cela pose la question de la disponibilité de l'EEG standard au CHU de Bordeaux, et également de la formation à l'aEEG des pédiatres prenant en charge ces enfants. De plus, pour les enfants nés en dehors du CHU (66% des nouveau-nés de notre étude), le délai de 6 heures pour la mise en place de l'HT, a pu potentiellement mettre en échec la réalisation d'un EEG pré-hypothermie.

Pour adhérer au mieux au protocole national, la réalisation d'un EEG avant de mettre le nouveau-né en hypothermie serait indispensable.

Concernant l'imagerie, le score radiologique utilisé dans notre étude était statistiquement associé au pronostic neurologique de ces nouveau-nés. Il serait cohérent d'utiliser ce score dans la pratique courante afin que l'interprétation de l'IRM soit la plus objective possible.

Lors du recueil de données, nous avons remarqué que dans le dossier médical informatisé des nouveau-nés il manquait parfois la description des examens cliniques réguliers et leur évolution durant leur séjour hospitalier. Ce qui nous amène à penser qu'il serait judicieux de créer un dossier propre aux nouveau-nés atteints d'EAI traités par HT (**Annexe 9**). On y inclurait tous les éléments cliniques, biologiques, électrophysiologiques et radiologiques initiaux ainsi que les données de suivi de l'enfant au cours de son séjour. Il nous servirait de guide pour établir un pronostic neurologique. Ces données peuvent avoir une valeur médico-légale, en cas de décès ou de handicap sévère.

### III. Enjeux et avenir

A l'heure actuelle, il existe plusieurs enjeux dans la prise en charge d'un nouveau-né atteint d'une EAI.

Il est nécessaire d'identifier les nouveau-nés avec une encéphalopathie modérée à sévère nécessitant un traitement par HT. Même si l'HT n'est pas responsable d'effet indésirable grave, il ne paraît pas raisonnable de traiter les enfants par excès, bien que certaines études tendent à démontrer que l'HT serait aussi bénéfique chez les EAI légères. Finder et al. (56) ont montré dans leur étude que les enfants atteints d'EAI légère ont un score cognitif significativement plus bas que les témoins sains à 2 ans d'évolution. Mais pour autant, il n'existe pas de différence significative entre les nouveau-nés avec une EAI légère non traitée et une EAI modérée traitée par HT. D'autres auteurs (57) ont comparé des nouveau-nés avec une EAI légère traités par HT et des nouveau-nés sains. Aucune différence n'a été démontrée entre les 2 groupes dans leur neurodéveloppement à moyen terme. D'autres études sont néanmoins nécessaires pour définir l'intérêt et la balance bénéfice-risque du traitement par HT dans les cas d'EAI légère.

Nous savons que l'EAI est encore responsable d'un pourcentage non négligeable de décès ou de handicap (environ 40 à 50% selon les études, 39% dans notre étude). L'enjeu est donc de trouver de nouvelles thérapeutiques pour optimiser la neuroprotection et diminuer, autant que possible, le risque de séquelles neurologiques. Plusieurs méthodes ou molécules sont à l'étude. Pour la plupart d'entre elles, il manque encore de grandes études pour prouver leur efficacité, et tout particulièrement sur le neurodéveloppement à long terme.

Par exemple, la mélatonine qui possède une activité antioxydante et anti-inflammatoire a montré son rôle neuroprotecteur dans les modèles animaux (58). Certaines études ont déjà démontré son efficacité chez les patients atteints d'EAI.

La greffe de cellules souches constitue également une piste pour potentialiser la neuroprotection de l'hypothermie grâce à ses actions anti-inflammatoire, proangiogénique, anti-oxydante, et anti-apoptotique (59).

Par ailleurs, des données récentes (33) montrent que le lactate, considéré comme un déchet de l'organisme, se trouverait être, avec le glucose, une source d'énergie pour

le cerveau. Son injection chez le rat permet de réduire les lésions cérébrales causées par un événement anoxo-ischémique périnatal. Cette nouvelle piste est intéressante et reste à explorer.

L'avenir serait de combiner plusieurs méthodes de neuroprotection, afin d'optimiser le pronostic neurologique à long terme.

## CONCLUSION FINALE

L'EAI est une maladie néonatale le plus souvent imprévisible. Elle conduit dans les cas sévères à une morbi-mortalité encore importante de nos jours, et ce, malgré le traitement par HT mis en place depuis plus d'une dizaine d'années.

Ce travail m'a permis de mieux appréhender les outils pronostiques utiles aux praticiens et de mieux comprendre le travail de réflexion qui en résulte afin d'orienter le devenir de ces nouveau-nés.

Il m'a également montré que nos pratiques professionnelles doivent être régulièrement réévaluées, et nos connaissances mises à jour. Cette « evidence-based-medicine » rythme notre exercice. L'hypothermie thérapeutique dans l'encéphalopathie anoxo-ischémique en est un des meilleurs exemples en néonatalogie.

La stabilité de l'incidence de cette maladie en période néonatale signifie qu'il est encore et toujours nécessaire de développer des outils pour mieux identifier les fœtus à risque, mieux repérer les nouveau-nés malades et engager des efforts complémentaires pour développer de nouvelles thérapeutiques.

## RÉFÉRENCES

1. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* juin 2010;86(6):329-38.
2. Wyllie J. Réanimation à la naissance *Newborn Life Support.* 2015.
3. Zupan Simunek V. Définition de l'asphyxie intrapartum et conséquences sur le devenir. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* févr 2008;37(1):S7-15.
4. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ.* 16 oct 1999;319(7216):1054-9.
5. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition. *PEDIATRICS.* 1 mai 2014;133(5):e1482-8.
6. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ.* 5 déc 1998;317(7172):1554-8.
7. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr.* avr 2015;169(4):397-403.
8. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child* 1960. nov 1991;145(11):1325-31.
9. Dixon G, Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Silburn SR, Zubrick SR, et al. Early developmental outcomes after newborn encephalopathy. *Pediatrics.* janv 2002;109(1):26-33.

10. Ambalavanan N, Carlo WA, Shankaran S, Bann CM, Emrich SL, Higgins RD, et al. Predicting Outcomes of Neonates Diagnosed With Hypoxemic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics*. 1 nov 2006;118(5):2084-93.
11. Shankaran S, Woldt E, Koepke T, Bedard MP, Nandyal R. Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum Dev*. mai 1991;25(2):135-48.
12. Saliba E, Norbert K, Cantagrel S. Neuroprotection par hypothermie de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme. *Réanimation*. nov 2010;19(7):655-64.
13. Saliba E. Néonatalogie - bases scientifiques.
14. Natarajan G, Pappas A, Shankaran S. OUTCOMES in CHILDHOOD FOLLOWING THERAPEUTIC HYPOTHERMIA for NEONATAL HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY (HIE). *Semin Perinatol*. déc 2016;40(8):549-55.
15. Natarajan N, Pardo AC. Challenges in neurologic prognostication after neonatal brain injury. *Semin Perinatol*. 2017;41(2):117-23.
16. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress: A Clinical and Electroencephalographic Study. *Arch Neurol*. 1 oct 1976;33(10):696-705.
17. Power BD, McGinley J, Sweetman D, Murphy JFA. The Modified Sarnat Score in the Assessment of Neonatal Encephalopathy: A Quality Improvement Initiative. *Ir Med J*. 1 août 2019;112(7):976.
18. Murray DM, Bala P, O'Connor CM, Ryan CA, Connolly S, Boylan GB. The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months. *Dev Med Child Neurol*. févr 2010;52(2):e55-59.

19. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, Elst C van der, Molteno CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr.* 1997;86(7):757-61.
20. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg.* août 1953;32(4):260-7.
21. Ehrenstein V. Association of Apgar scores with death and neurologic disability. *Clin Epidemiol.* 9 août 2009;1:45-53.
22. Ehrenstein V, Sørensen HT, Pedersen L, Larsen H, Holsteen V, Rothman KJ. Apgar score and hospitalization for epilepsy in childhood: a registry-based cohort study. *BMC Public Health.* 1 févr 2006;6(1):23.
23. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics.* juill 1981;68(1):36-44.
24. Lie KK, Grøholt E-K, Eskild A. Association of cerebral palsy with Apgar score in low and normal birthweight infants: population based cohort study. *BMJ [Internet].* 7 oct 2010 [cité 15 nov 2020];341. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/341/bmj.c4990>
25. 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.* févr 2007;130(2):169-75.
26. Kaminska A. L'EEG en pédiatrie. JOHN LIBBEY EUROTTEXT. 2005. (Neurologie et épilepsie).
27. Jarreau P-H. Réanimation et soins intensifs en néonatalogie. 2016.
28. Hellström-Westas L, Rosén I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med.* déc 2006;11(6):503-11.

29. Han Y, Fu N, Chen W, Liang J, Cui Y, Zhang Y, et al. Prognostic Value of Electroencephalography in Hypothermia-Treated Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Pediatr Neurol.* 2019;93:3-10.
30. Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* juill 1993;10(3):323-52.
31. Biagioni E, Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, Azzopardi D, Frisone MF, et al. Combined Use of Electroencephalogram and Magnetic Resonance Imaging in Full-Term Neonates With Acute Encephalopathy. *PEDIATRICS.* 1 mars 2001;107(3):461-8.
32. Kharoshankaya L, Stevenson NJ, Livingstone V, Murray DM, Murphy BP, Ahearne CE, et al. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol.* déc 2016;58(12):1242-8.
33. Roumes H, Dumont U, Sanchez S, Mazuel L, Blanc J, Raffard G, et al. Neuroprotective role of lactate in rat neonatal hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* févr 2021;41(2):342-58.
34. Rutherford M, Srinivasan L, Dyet L, Ward P, Allsop J, Counsell S, et al. Magnetic resonance imaging in perinatal brain injury: clinical presentation, lesions and outcome. *Pediatr Radiol.* juill 2006;36(7):582-92.
35. Sánchez Fernández I, Morales-Quezada JL, Law S, Kim P. Prognostic Value of Brain Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-analysis. *J Child Neurol.* nov 2017;32(13):1065-73.
36. Brissaud O, Chateil J-F, Bordessoules M, Brun M. Chemical shift imaging and localised magnetic resonance spectroscopy in full-term asphyxiated neonates. *Pediatr Radiol.* oct 2005;35(10):998-1005.

37. Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, Cady EB, Chong WKK, Murad S, et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatrics*. févr 2010;125(2):e382-395.
38. Meyer-Witte S, Brissaud O, Brun M, Lamireau D, Bordessoules M, Chateil J-F. Apport pronostique de la résonance magnétique cérébrale dans l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme : score d'imagerie, spectroscopie. Étude de 26 cas. *Arch Pédiatrie*. janv 2008;15(1):9-23.
39. Martin A. Rythme cardiaque foetal pendant le travail : définitions et interprétation. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. févr 2008;37(1):S34-45.
40. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. mai 2003;23(5):513-30.
41. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 janv 2013;(1):CD003311.
42. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 19 févr 2005;365(9460):663-70.
43. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 13 oct 2005;353(15):1574-84.
44. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med*. 31 mai 2012;366(22):2085-92.
45. Azzopardi DV, Edwards AD, Halliday HL, Kapellou O, Porter E, Whitelaw A.

Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009;10.

46. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. *N Engl J Med.* 10 juill 2014;371(2):140-9.

47. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, Participants neo nEURO network T. Systemic Hypothermia After Neonatal Encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics.* 1 oct 2010;126(4):e771-8.

48. Zhou W, Cheng G, Shao X, Liu X, Shan R, Zhuang D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr.* sept 2010;157(3):367-72, 372.e1-3.

49. Whole-Body Hypothermia for Term and Near-Term Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. *ARCH PEDIATR ADOLESC MED.* 2011;165(8):9.

50. Celik Y, Atıcı A, Gulası S, Okuyaz C, Makharoblidze K, Sungur MA. Comparison of selective head cooling versus whole-body cooling. *Pediatr Int.* 2016;58(1):27-33.

51. Azzopardi D, on behalf of the TOBY study group. Predictive value of the amplitude integrated EEG in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: data from a randomised trial of therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* janv 2014;99(1):F80-2.

52. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* janv 2010;9(1):39-45.

53. Amiel-Tison C, Gosselin J. Développement neurologique de la naissance à 6 ans. Manuel et grille d'évaluation. Montréal. 1998. (Hôpital Sainte Justine-Montréal).
54. Natarajan G, Mathur A, Zaniletti I, DiGeronimo R, Lee K-S, Rao R, et al. Withdrawal of Life-Support in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Neurol.* févr 2019;91:20-6.
55. Rollins N, Booth T, Morriss MC, Sanchez P, Heyne R, Chalak L. Predictive Value of Neonatal MRI Showing No or Minor Degrees of Brain Injury after Hypothermia. *Pediatr Neurol.* mai 2014;50(5):447-51.
56. Finder M, Boylan GB, Twomey D, Ahearne C, Murray DM, Hallberg B. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes After Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. *JAMA Pediatr.* 1 janv 2020;174(1):48.
57. Rao R, Trivedi S, Distler A, Liao S, Vesoulis Z, Smyser C, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Neonates with Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *Am J Perinatol.* nov 2019;36(13):1337-43.
58. Cardinali DP. An Assessment of Melatonin's Therapeutic Value in the Hypoxic-Ischemic Encephalopathy of the Newborn. *Front Synaptic Neurosci.* 2019;11:34.
59. Nitkin CR, Rajasingh J, Pisano C, Besner GE, Thébaud B, Sampath V. Stem cell therapy for preventing neonatal diseases in the 21st century: Current understanding and challenges. *Pediatr Res.* janv 2020;87(2):265-76.

## ANNEXES

### 1) Annexe 1 : Recommandations de la Société Française de Néonatalogie

**Critères d'inclusion des nouveau-nés dans les protocoles de soins d'hypothermie thérapeutique en cas d'encéphalopathie hypoxique ischémique. Recommandations de la Société Française de Néonatalogie.**

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

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

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

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

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

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

Atteinte des fonctions corticales : léthargie (réponses aux stimulations : réduites) (**Sarnat 2**) ou coma (réponses aux stimulations : absentes) (**Sarnat 3**) ET au moins **UN** ou plus des signes suivants :

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

Si l'enfant remplit les critères A et B:

- (1) en salle de réanimation à la maternité mettre le nouveau-né en hypothermie passive (température cible entre 33 et 35 ° C) et contacter le centre de référence pour le transfert;
- (2) en centre référence faire une évaluation électrophysiologique avec un EEG et/ou un aEEG.

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

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

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

**Critères d'anomalies aEEG :**

- Tracé discontinu — modérément anormal — limite inférieure à 5 microV et limite supérieure à 10microV.

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

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

**Les critères d'exclusion sont :**

Un RCIU sévère PN inférieur à 1800 g.  
Des anomalies chromosomiques ou congénitales sévères. Traumatismes neurologiques (hémorragies intracérébrales, lésions médullaires).

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

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

## 2) Annexe 2 : Scores de Sarnat et Sarnat modifié

### Score de Sarnat original

	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Level of consciousness	Hyperalert	Lethargic or obtunded	Stuporous
Neuromuscular control			
Muscle tone	Normal	Mild hypotonia	Flaccid
Posture	Mild distal flexion	Strong distal flexion	Intermittent decerebration
Stretch reflexes	Overactive	Overactive	Decreased or absent
Segmental myoclonus	Present	Present	Absent
Complex reflexes			
Suck	Weak	Weak or absent	Absent
Moro	Strong; low threshold	Weak; incomplete; high threshold	Absent
Oculovestibular	Normal	Overactive	Weak or absent
Tonic neck	Slight	Strong	Absent
Autonomic function	Generalized sympathetic	Generalized parasympathetic	Both systems depressed
Pupils	Mydriasis	Miosis	Variable; often unequal; poor light reflex
Heart rate	Tachycardia	Bradycardia	Variable
Bronchial and salivary secretions	Sparse	Profuse	Variable
Gastrointestinal motility	Normal or decreased	Increased; diarrhea	Variable
Seizures	None	Common; focal or multifocal	Uncommon (excluding decerebration)
Electroencephalogram findings	Normal (awake)	Early: low-voltage continuous delta and theta. Later: periodic pattern (awake). Seizures: focal 1-to 1½-Hz spike-and-wave	Early: periodic pattern with isopotential phases. Later: totally isopotential
Duration	Less than 24 hr	Two to 14 days	Hours to weeks

### Score de Sarnat modifié

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

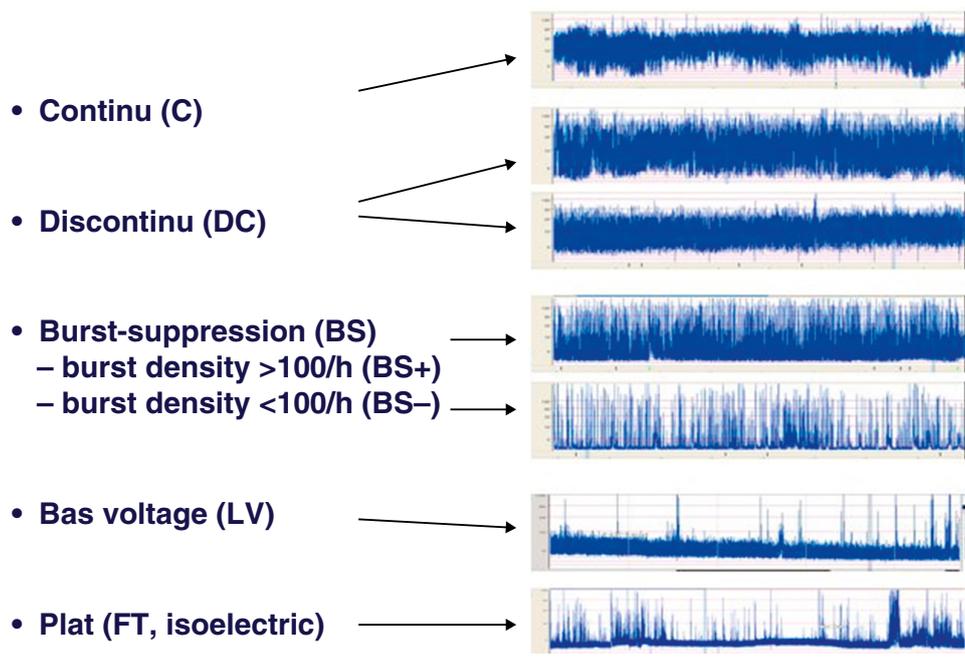
### 3) Annexe 3 : Score de Thompson

GRILLE DE THOMPSON	SDN	Admission	H24	H96	J7
	Date:	Date:	Date:	Date:	Date:
	Heure:	Heure:	Heure:	Heure:	Heure:
<b>Tonus</b>					
Normal = 0					
Hypertonique = 1					
Hypotonique = 2					
Flasque = 3					
<b>Vigilance</b>					
Normale = 0					
Hypervigilant, regard fixe = 1					
Léthargique = 2					
Comateux = 3					
<b>Convulsions</b>					
Non = 0					
< 3/ jour = 1					
≥ 3 /jour = 2					
<b>Posture</b>					
Normale = 0					
Poings fermés = 1					
Hypertonie en flexion = 2					
Décérébration = 3					
<b>Moro</b>					
Normal = 0					
Incomplet = 1					
Absent = 2					
<b>Grasping</b>					
Normal = 0					
Pauvre = 1					
Absent = 2					
<b>Succion</b>					
Normale = 0					
Pauvre = 1					
Absente +/- mâchonnements = 2					
<b>Respiration</b>					
Normale = 0					
Hyperventilation = 1					
Apnées brèves = 2					
Ventilation assistée = 3					
<b>Fontanelle</b>					
Normale = 0					
Intermédiaire = 1					
Tendue = 2					

4) Annexe 4 : Score d'Apgar

Score	0	1	2
<b>Couleur</b>	Pâle / Bleu	Corps rose, extrémités bleues	Rose
<b>Fréquence cardiaque</b>	Absente	< 100 bpm	> 100 bpm
<b>Réponse à la stimulation</b>	Aucune	Quelques mouvements	Cri
<b>Tonus musculaire</b>	Flasque	Faible flexion des extrémités	Bonne flexion
<b>Effort respiratoire</b>	Absent	Cri faible ou hypoventilation	Bon

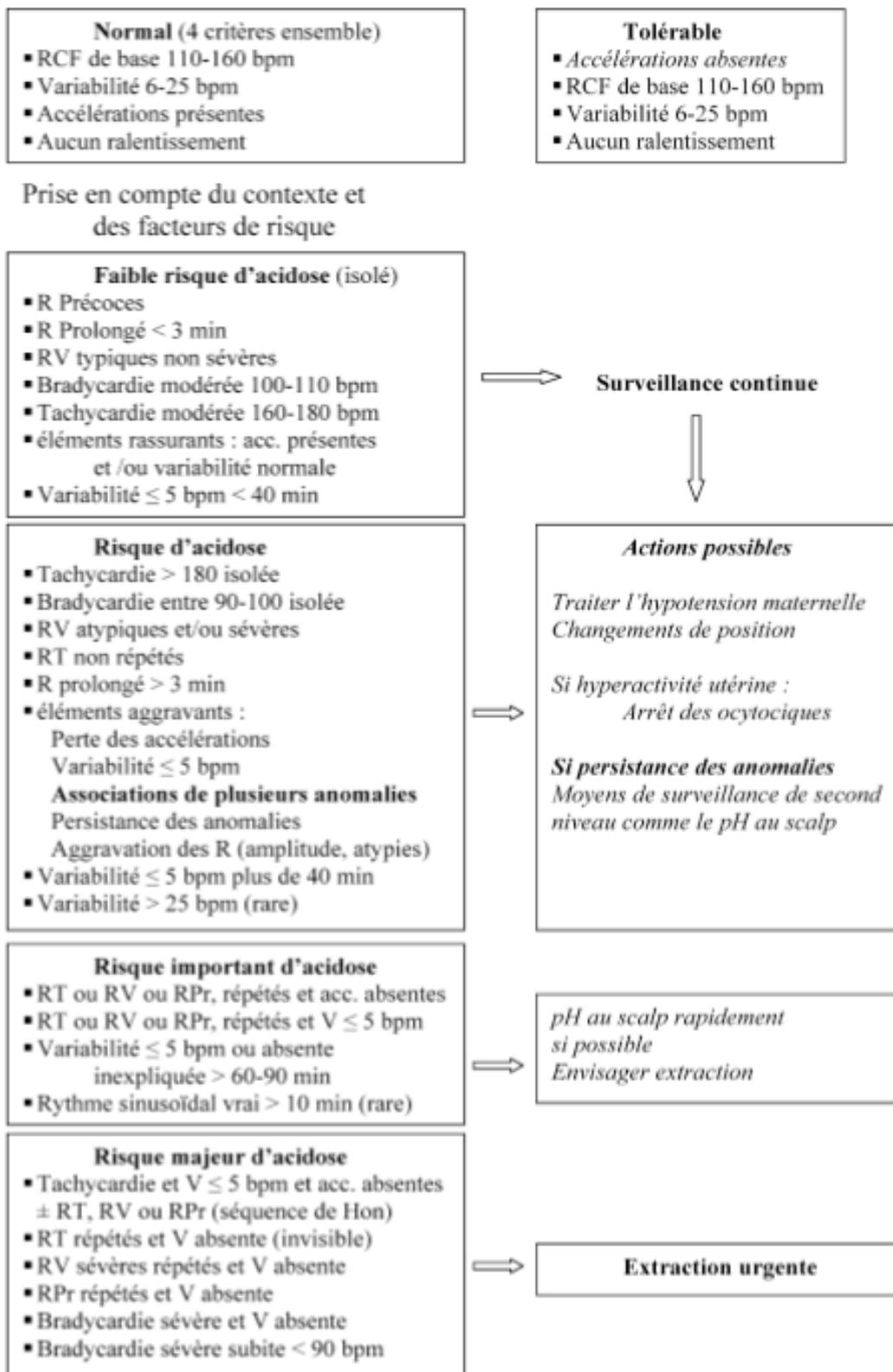
5) Annexe 5 : Classification d'Hellström-Westas des tracés d'aEEG



6) Annexe 6 : Score radiologique IRM, d'après les critères de Rutherford

Score	
<b>Séquences T1 et T2</b>	
<b>Œdème cérébral</b>	0 : non 2 : oui
<b>Différenciation substance grise / substance blanche</b>	0 : présente 1 : absente dans une localisation 2 : absente dans plus d'une localisation
<b>Hypersignal du bras postérieur de la capsule interne en T1</b>	0 : normal 1 : légèrement diminué 2 : absent
<b>Hyperintensité en T1 des noyaux gris centraux</b>	0 : non 1 : une localisation 2 : plus d'une localisation
<b>Hyperintensité en T2 des noyaux gris centraux</b>	0 : non 1 : une localisation 2 : plus d'une localisation
<b>Anomalies du tronc cérébral en T1 et/ou en T2</b>	0 : non 1 : oui
<b>Anomalies corticales en T1 et/ou en T2</b>	0 : non 1 : une localisation 2 : plus d'une localisation
<b>Anomalies pétéchiiales de la substance blanche</b>	0 : non 1 : une localisation 2 : plus d'une localisation
<b>Hémorragie sous arachnoïdienne</b>	0 : non 1 : oui
<b>Séquence de diffusion</b>	
<b>Anomalie de la substance blanche</b>	0 : non 1 : une localisation 2 : plus d'une localisation
<b>Anomalie des noyaux gris centraux</b>	0 : non 1 : une localisation 2 : plus d'une localisation
<b>Anomalies du cortex cérébral</b>	0 : non 1 : une localisation 2 : plus d'une localisation

7) Annexe 7 : Rythme cardio-foetal : interprétation, risque d'acidose et conduite à tenir



bpm : battements par minute ; R : ralentissements ; V : variabilité ; acc : accélérations ; RPr : R prolongé ; RV : R variables ; RT : R tardifs.

8) Annexe 8 : Évaluation neurologique de la naissance à 6 ans d'Amiel-Tison et Gosselin

Cette échelle permet une appréciation globale de l'enfant (53). Elle évalue les différents points listés dans le tableau ci-dessous.

<b>Périmètre céphalique et croissance somatique</b>
<b>Examen crânien</b>
<b>Examen neurosensoriel</b> : fonction auditive, fixation et poursuite visuelles
<b>Observations et données de l'interrogatoire sur la période écoulée depuis l'examen précédent</b> : convulsions, niveau d'éveil et d'attention, hyperexcitabilité
<b>Motricité grossière</b> : calendrier des acquisitions (contrôle de la tête, station assise, marche indépendante)
<b>Motricité fine</b> : calendrier des acquisitions (relâchement volontaire d'un cube dans un récipient, préhension de la pastille, tour de 3 cubes, anneaux sécants)
<b>Tonus musculaire passif</b> : manœuvre du foulard, angles des adducteurs, angle poplité, angle de dorsiflexion du pied (manœuvre lente et manœuvre rapide), comparaison hémicorps droit et gauche, extension passive de l'axe corporel (incurvation dorsale), flexion passive de l'axe corporel (incurvation ventrale), comparaison des incurvations dorsale et ventrale
<b>Activité motrice</b> : expression faciale, bavage, paralysie faciale, mouvements anormaux de la bouche et de la langue, motricité volontaire des membres, activité des mains et des doigts
<b>Réflexes primaires</b> : succion, réflexe de Moro, réflexe d'agrippement des doigts (grasping), réflexe de marche automatique, réflexe tonique asymétrique du cou, asymétrie gauche droite
<b>Réactions de protection</b> : réaction à la poussée latérale du tronc, parachute antérieur
<b>Réflexes ostéo-tendineux</b>
<b>Anomalies neuromotrices et déformations secondaires</b> : posture des membres supérieurs en chandelier, posture dans le contrôle de tête, posture dans la station assise, station debout, déformations secondaires au niveau axial, déformations secondaires des membres inférieurs, analyse clinique de la démarche
<b>Mouvements anormaux, rigidité, dystonie.</b>

Pour chaque item, le résultat est codé 0 (normal), 1 (modérément anormal) ou 2 (sévèrement anormal).

Cette classification nous a permis de classer les nourrissons de notre étude : examen normal, ou présence d'anomalies modérées à sévères.

9) Annexe 9 : Proposition d'une fiche de recueil des données

Pour les nouveau-nés atteints d'encéphalopathie anoxo-ischémique traités par hypothermie thérapeutique, au CHU de Bordeaux.

Nom : .....  
Prénom : .....  
Date de naissance : ...../...../.....  
Lieu de naissance : .....

Nom de la mère : .....  
 Principaux antécédents : .....

Conditions de naissance :  
 - **ARCF** : oui non type : .....  
 - **Évènement sentinelle** : oui non type : .....  
 - **Apgar** : 1 minutes : ..... ; 5 minutes : ..... ; 10 minutes : .....  
 - **Cordon/ <math>\text{pH}</math>** : ..... ; **Lactate** : ..... ; **BD** : .....  
 - **Réanimation initiale** :  
 Ventilation à 10 minutes : oui non  
 MCE : oui non, temps : ..... minutes  
 Adréraline : oui non, dose(s) : .....  
 Si MCE et/ou adréraline : récupération d'un rythme : à ..... minutes

Thérapeutiques initiées en salle de naissance :  
  
Hypothermie passive réalisée :  
 oui non  
 à partir de : .....

Transport SMUR :  
 oui non

Sarnat initial :  
 1   
 2   
 3

	Jour 1 H0 – H24	Jour 2 H24 – H48	Jour 3 H48 – H72	Jour 4	Jour 5	Jour 6	Jour 7	
<b>Thérapeutique</b>								
<u>Hypothermie</u> <i>démarrée à H...</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
<u>Sédations</u>	Morphine <input type="checkbox"/> Dose :..... Sufentanil <input type="checkbox"/> Dose :..... Midazolam <input type="checkbox"/> Dose :..... Autres :.....	Morphine <input type="checkbox"/> Dose :..... Sufentanil <input type="checkbox"/> Dose :..... Midazolam <input type="checkbox"/> Dose :..... Autres :.....	Morphine <input type="checkbox"/> Dose :..... Sufentanil <input type="checkbox"/> Dose :..... Midazolam <input type="checkbox"/> Dose :..... Autres :.....	Morphine <input type="checkbox"/> Dose :..... Sufentanil <input type="checkbox"/> Dose :..... Midazolam <input type="checkbox"/> Dose :..... Autres :.....	Morphine <input type="checkbox"/> Dose :..... Sufentanil <input type="checkbox"/> Dose :..... Midazolam <input type="checkbox"/> Dose :..... Autres :.....	Morphine <input type="checkbox"/> Dose :..... Sufentanil <input type="checkbox"/> Dose :..... Midazolam <input type="checkbox"/> Dose :..... Autres :.....	Morphine <input type="checkbox"/> Dose :..... Sufentanil <input type="checkbox"/> Dose :..... Midazolam <input type="checkbox"/> Dose :..... Autres :.....	Morphine <input type="checkbox"/> Dose :..... Sufentanil <input type="checkbox"/> Dose :..... Midazolam <input type="checkbox"/> Dose :..... Autres :.....
<u>Ventilation</u>								
<u>Amines</u>								
<b>Clinique</b>								
<u>Examen clinique</u> <i>Réflexes du tronc</i> <i>Pupilles</i> <i>Réactivité</i> <i>Succion</i>								
Présence de convulsions	<input type="checkbox"/>							
<b>Biologie</b>								
Lactate	H0 :..... mmol/L H1 :..... mmol/L H3 :..... mmol/L H6 :..... mmol/L H12 :..... mmol/L	H24 :..... mmol/L	H48:..... mmol/L	H72:..... mmol/L				

<b>Électrophysiologie</b>							
<u>EEG standard</u>	Interprétation <i>avant HT oui non</i>	Interprétation	Interprétation	Interprétation	Interprétation	Interprétation	Interprétation
<u>aEEG</u> Tracé :	Continu <input type="checkbox"/> Discontinu <input type="checkbox"/> Burst suppression <input type="checkbox"/> Bas voltage <input type="checkbox"/> Plat <input type="checkbox"/> Convulsions <input type="checkbox"/>	Continu <input type="checkbox"/> Discontinu <input type="checkbox"/> Burst suppression <input type="checkbox"/> Bas voltage <input type="checkbox"/> Plat <input type="checkbox"/> Convulsions <input type="checkbox"/>	Continu <input type="checkbox"/> Discontinu <input type="checkbox"/> Burst suppression <input type="checkbox"/> Bas voltage <input type="checkbox"/> Plat <input type="checkbox"/> Convulsions <input type="checkbox"/>	Continu <input type="checkbox"/> Discontinu <input type="checkbox"/> Burst suppression <input type="checkbox"/> Bas voltage <input type="checkbox"/> Plat <input type="checkbox"/> Convulsions <input type="checkbox"/>	Continu <input type="checkbox"/> Discontinu <input type="checkbox"/> Burst suppression <input type="checkbox"/> Bas voltage <input type="checkbox"/> Plat <input type="checkbox"/> Convulsions <input type="checkbox"/>	Continu <input type="checkbox"/> Discontinu <input type="checkbox"/> Burst suppression <input type="checkbox"/> Bas voltage <input type="checkbox"/> Plat <input type="checkbox"/> Convulsions <input type="checkbox"/>	Continu <input type="checkbox"/> Discontinu <input type="checkbox"/> Burst suppression <input type="checkbox"/> Bas voltage <input type="checkbox"/> Plat <input type="checkbox"/> Convulsions <input type="checkbox"/>
<b>Radiologie</b>							
IRM				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score et interprétation				Score :..... Interprétation (zones atteintes, étendu des lésions) :			
<b>Autre(s) événement(s) notable pendant le séjour</b>							





## SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »



## **Neuroprotection par hypothermie des nouveau-nés à terme atteints d'encéphalopathie anoxo-ischémique : description des facteurs pronostiques d'une cohorte Bordelaise**

**Objectif :** Décrire les associations entre des facteurs cliniques, biologiques, électrophysiologiques et radiologiques associés à une mauvaise évolution neurologique à l'âge d'un an des enfants avec une encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) traités par hypothermie thérapeutique (HT).

**Méthodes :** Notre étude est monocentrique, rétrospective et descriptive. Des nouveau-nés à terme, avec une EAI modérée à sévère traités par HT ont été consécutivement inclus pendant deux ans. L'HT était conduite avant la 6<sup>ème</sup> heure de vie et pendant 72 heures. Tous les patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale avant le 8<sup>ème</sup> jour de vie, et au moins 2 électroencéphalogrammes (EEG). Une évaluation clinique à un an était réalisée pour tous.

**Résultats :** Parmi les 33 patients inclus, 20 nouveau-nés ont eu une évolution favorable à l'âge d'un an, et 13 une évolution défavorable (décès (9) ou atteinte neurologique modérée ou sévère). Certains éléments, comme les crises cliniques précoces (15 % vs 53,8 %,  $p = 0,047$ ), la persistance d'un électroencéphalogramme de mauvais pronostic après HT (0 % vs 69,2 %,  $p = 0,0001$ ) et le score IRM cérébrale précoce (score médian de 2 vs 11,  $p < 0,001$ ) et la spectroscopie avec la valeur du ratio Lactate/N-acétyl aspartate (0,52 vs 1,33,  $p = 0,008$ ) étaient associés au décès ou à une mauvaise évolution neurologique à un an.

**Conclusion :** La combinaison de caractéristiques cliniques, électrophysiologiques et radiologiques peut aider l'équipe médicale à établir un pronostic neurologique des plus fiables, à orienter les soins et informer les parents de la manière appropriée et sincère.

**Mots clés :** Encéphalopathie anoxo-ischémique ; Hypothermie thérapeutique ; Pronostic ; Électroencéphalogramme ; Convulsions ; IRM cérébrale.

---

## **Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: retrospective descriptive study about prognostic features**

**Aim:** To investigate the clinical, biological, electrophysiological and imaging features associated with death or neurological impairment at one year of age, in term neonates with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) treated by therapeutic hypothermia (TH).

**Methods:** Our study is a monocentric retrospective descriptive one. Term newborns with a moderate or severe HIE treated by TH were consecutively included during two years. TH was initiated within the 6th hour after birth and lasted 72 hours. In all patients, a brain MRI before the eighth day was performed and at least two electroencephalograms were recorded. All neonates had a clinical evaluation at one year of age.

**Results:** Among the 33 patients included, 20 neonates had a favourable outcome at one year of age, and 13 had an unfavourable outcome (death (9) or moderate or severe neurological impairment). In our series, early clinical seizures (15% vs 53.8%,  $p = 0.047$ ), the persistence of poor prognosis electroencephalogram pattern after TH (0% vs 69.2%,  $p = 0.0001$ ) and early brain MRI score (median score of 2 vs 11,  $p < 0.001$ ) combined with high value of Lactate/N-acetyl aspartate ratio (0.52 vs 1.33,  $p = 0.008$ ) on spectroscopy were significantly associated to death and poor neurological outcome at one year of age.

**Conclusion:** Combination of clinical, electrophysiological and imaging features can help the medical team to establish the most reliable prognosis of those full-term neonates, to orient care and inform parents the most appropriate and sincere way.

**Keywords:** Hypoxic ischemic encephalopathy; Therapeutic hypothermia; Prognosis; Electroencephalogram; Seizure; Brain MRI.

---

### **Thèse de docteur en médecine, spécialité Pédiatrie**

---

Université de Bordeaux, UFR des Sciences Médicales, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux