

Morbidité-mortalité d'une cohorte de nouveaux nés présentant une encéphalopathie anoxoischémique traitée par hypothermie thérapeutique

Mélaine Boget

▶ **To cite this version:**

Mélaine Boget. Morbidité-mortalité d'une cohorte de nouveaux nés présentant une encéphalopathie anoxoischémique traitée par hypothermie thérapeutique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03411523

HAL Id: dumas-03411523

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03411523

Submitted on 2 Nov 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.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Morbidité-mortalité d'une cohorte de nouveaux nés présentant une encéphalopathie anoxoischémique traitée par hypothermie thérapeutique

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 18 Octobre 2021

Par Madame Melaine BOGET

Née le 16 février 1992 à Nogent-Sur-Marne (94)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PEDIATRIE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MILH Mathieu	**Président**
Monsieur le Docteur THOMACHOT Laurent	**Assesseur**
Monsieur le Docteur BOUBRED Farid	**Assesseur**
Madame le Docteur GRANDVUILLEMIN Isabelle	**Directeur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➢ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➢ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➢ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➢ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➢ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➢ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➢ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➢ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➢ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➢ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie)
	CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
	T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.)
	Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique)
	Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
	C.GIBBS (U.S.A.)
	J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.)
	R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.)
	M. SCHOU (Danemark)
	M. AMENT (U.S.A.)
	Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
	S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.)
	KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.)
	T. MUNSAT (U.S.A.)
	LIANA BOLIS (Suisse)
	L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur — P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs — R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur — P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs — J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs — J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs — H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs — G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs — D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs — C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs — O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs — J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

	D. COLLEN (Belgique)
	S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.)
	C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.)
	G. HUGUES (Grande Bretagne)
	J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada)
	K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur	T. MARRIE (Canada)
Sir	G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel Surnombre
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiq
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier Surnombre
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke détachement
VIVIER Eric
XERRI Luc

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DARIEL Anne
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGARDE Stanislas
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MEGE Diane
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROBERT Thomas
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique (disponibilité)
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
CALVET-MONTREDON Céline
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITA
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) Surnombre

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAP*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402CHIRURGIE INFANTILE 5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE E*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *460*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2(

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

'CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH) surnombre
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

'HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *480-*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS :

A Monsieur le Professeur Mathieu MILH, vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je tenais à vous remercier sincèrement pour votre engagement, votre investissement dans notre formation, votre pédagogie et votre volonté de transmettre. Merci.

A Monsieur le Docteur Laurent THOMACHOT, vous me faites l'honneur de juger mon travail. Vous avez toujours fait preuve de bienfaisance et de pédagogie lors de nos brèves rencontres. Veuillez accepter mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Farid BOUBRED, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Ces 6 mois à tes côtés auront confirmé mon envie d'approfondir mes connaissances dans le domaine si passionnant de la Néonatologie. Merci d'avoir été présent pour répondre à mes questions, si nombreuses furent elles. Merci de toujours nous pousser à réfléchir plus et voir plus loin. Merci de m'avoir encadré avec sympathie et indulgence. Merci.

A Madame le Docteur Isabelle GRANDVUILLEMIN, merci d'avoir accepté de diriger ce travail et merci de m'avoir encadrée avec douceur, bienveillance et patience. Merci pour tout ton investissement et du temps que tu as dédié à cette thèse (et encore désolée pour toutes ces fautes). Merci de m'avoir fait grandir par cette expérience, j'ai hâte de continuer à apprendre et à me former à tes côtés. Encore mille mercis.

A ma famille :

Comment ne pas commencer par toi, Dadji, toi qui étais si fier de moi et de nous tous. J'espère un jour arriver à la cheville de l'homme et du médecin que tu étais, d'une bonté extrême, toujours avec cette soif d'apprendre et de progresser. Je sais que tu es là aujourd'hui, ce jour que tu voulais tellement vivre avec moi. Ton Docteur Boget.

A ma maman, pour ta force, ton écoute et ta douceur. Merci de m'avoir réparé après chaque blessure, d'avoir continué tes bisous après les « effacé » et de m'avoir donné le meilleur modèle possible.
A mon papa, pour ta volonté, ton humour et tes conseils. Merci de m'avoir appris l'autonomie et l'indépendance tout en restant à mes côtés, d'avoir éduqué nos palais en cuisinant de temps en temps et de m'avoir montré que quand on veut, on peut.
Merci à tous les deux, pour cette bulle d'amour, d'entraide, de confiance et de sécurité que vous avez créé autour de nous pour nous laisser évoluer librement vers les personnes que nous sommes aujourd'hui. Je vous aime plus que le soleil.

A Marine et Baptiste, mes fiertés.
A ma sœur, malgré nos différences, j'ai toujours suivi tes pas (au sens propre comme au figuré, pour ton plus grand désarroi), essayant de te ressembler car à mes yeux c'était un synonyme d'amélioration. Je suis fière de te voir devenir une fille, une sœur, une femme et maintenant une mère plus extraordinaire de jour en jour.
A mon frère, je suis fière de la personne que tu es, un homme déterminé, passionné, drôle, attentionné, curieux, ambitieux et surtout avec beaucoup plus de culture que Marine et moi réunies. Merci de râler avec moi. Best partner.
A Valentin et Charles, merci d'être venu compléter notre famille d'une si jolie manière.

A Migie, pour son courage et sa tendresse
A Mamie, pour sa patience et sa gentillesse
A Papi, pour tout cet amour sous la surface.
Merci à tous, de m'avoir fait grandir par vos expériences, de m'avoir inculqué le respect, l'empathie et la notion de famille. Merci à tous ceux que je n'ai pas nommé.

Evidemment, pas merci à tous pour ma taille.

A Amo, ma deuxième sœur, de notre rencontre peu glorieuse il y a 18ans à aujourd'hui, en passant par les milliards de soirées, les études et toutes les vacances ensemble… Malgré la distance, tu gardes cette même place si importante. A nos prochaines 70 années, je nous souhaite qu'elles soient autant remplies d'aventures et de rires que les 18 dernières, mais nous connaissant, il y a peu de doutes.

On dit qu'on ne choisit pas sa famille, et bien moi je vous choisirais milles fois.

A ma deuxième famille :

A Thomas, mon binôme, mon premier coup de cœur de l'externat. A Chambade, le meilleur des confidents et la douceur incarnée. A Ronan, avec qui on a échappé à la mort et avec qui j'ai tant rigolé. A Camille, la force et la fidélité, à qui se confier est si facile. A Jeanne, une des découvertes plus tardives mais quelle découverte, ce mélange de caractère et de fragilité qu'on aime tant, je suis fière de t'avoir dans ma vie. A tous les clermontois, Flo, Allan, Rémi, Tristan(s), Estelle, Célia, Duv, Max, Francois, Julien… Et tous ceux que j'oublie : merci de m'avoir supportée aussi longtemps… Je vous aime.

A Elise, parce que tu méritais bien ton paragraphe, si on nous avait dit qu'on se supporterait si longtemps, on n'y aurait pas cru. Et pourtant, tu fais maintenant partie de mes amis, même si on ne se le dit pas souvent et que tu détestes ça, merci, je t'aime.

A Tiph et Martin, mes clerseillais. Merci d'être là au quotidien, merci pour toutes ces aventures et souvenirs ensemble. Vous êtes mes piliers, ma force.

A Nico, une de mes premières rencontres de l'internat, l'une des meilleures. Merci d'être entré dans ma vie, de me comprendre sans mots, de m'apaiser, de m'écouter, de me faire rire. Mais tu sais déjà tout. Alors juste Merci bébé.

A Willy, merci d'avoir quasi tout partagé avec moi pendant 2 années, d'avoir pris cette place si particulière dans mon cœur, d'avoir fait attention à ma santé en jetant les choses « trop périmées » … Merci pour cette amitié si pure et belle.

A Perrine, plus je te connais, plus je t'aime. Merci d'avoir été et d'être là dans les moments durs, merci d'être là dans les moments joyeux, merci d'être là dans les moments insignifiants. Tu rends ma vie plus belle chaque jour par ta fragilité, ta bonne humeur, ta bienveillance et un peu de Bovale. Merci à Lucas de t'apporter son amour et de te valoriser d'une si belle manière, d'être une oreille toujours présente quand j'ai besoin et de nous faire rire avec ses moments de folie.

A Yidir, la toute première rencontre marseillaise, parfois dur à cerner, tu restes un ami au grand cœur. Tu sais faire attention à chacun d'entre nous, une épaule infaillible sur laquelle on peut s'appuyer.

A Théo, merci de ta bonne humeur, de m'avoir fait rire avec tes cris quand j'étais pétrifiée par ce « tueur en série », de m'accepter de plus en plus dans la cuisine à tes côtés et de ton entrain constant pour nous pousser à faire des choses.

A Charlotte, pour tous les délires, les confidences et les heures à parler de tout et rien.

A Anaïs, merci de ta gentillesse, tes conseils toujours importants pour moi et ton optimisme malgré toutes les épreuves de la vie. J'ai hâte de découvrir Arna avec toi !
A Romain, pour toutes ces parties de jeux de société, cette confiance que tu as gagnée et ta volonté de faire ressortir le meilleur de nous. Votre présence à tous les deux est devenue gage de bons moments.

A Valentin, pour tous ces moments partagés, nos sessions shopping, notre région, les interventions. Tu méritais de trouver une personne aussi belle que toi, même si parfois tu en doutes.

A Clara, merci d'être une personne à qui je peux me confier, même si j'ai du mal. Merci d'être la personne la plus honnête que je connaisse, tu resteras une de mes plus belles découvertes.

A Eva, je suis très fière de te qualifier d'amie, nos nombreuses sessions sport et nos débats à la fin de tous les films de coloc nous auront vraiment beaucoup rapproché. A toutes ces années qui nous attendent, je suis sûre qu'elles seront longues.

A Flo, merci d'avoir été un ami dans les moments difficiles à Aix et d'être une personne avec qui j'aime partager.

A Léa, pour toutes nos confidences sur « notre » canapé, et notre famille du 7 avec Alexis.

A Marie, pour toutes ces vaisselles de verres partagées ainsi que nos doutes, colères, joies et fous rires. A ces 2 superbes années avec toi et Axel et Willy – Colloc First Class pour vous servir.

A Adé, a toutes les futures bouteilles et à toutes ces parties de Bang qui nous attendent. Merci de m'avoir accepté en Novembre dernier, et maintenant merci de retrouver toutes les barrettes.

A Geoffrey, merci de prendre autant soin de ma Tiph.

A Nico, ma rencontre de cette année, merci de me faire rire, de me supporter et de m'encourager. Merci de cette simplicité.

A Hélo, Mathou, Arthur, Mimi, Zelia, Fleur, Caro, Joris, Cindy, Nathan… Et encore tous les autres. MERCI

A mes cointernes devenus des amis :

A Wero et Fanny, mes 2 grandes découvertes. A tous ces moments difficiles, ces moments de doutes mais surtout à ces fous rires, tous mémorables.

A nos repas avec Wero, Fanny, Dede, Sma et Lulu.

A Thibault et Guillaume, avec qui on aura « survécu » à la Néonat et à l'Onco-Hémato.

Sans oublier Myriam, Jess, Laura, Charlotte et Alex. La team d'Aix : Coco, Charlotte, Manon, Amandine et Manon. A Marou et Celine.

A tous nos verres, et soirées.

Merci de m'avoir permis de traverser ces 4 années dans le rire, et de les avoir rendues plus facile.

TABLE DES MATIERES

I. RAPPELS 4

A. ENCEPHALOPATHIE NEONATALE D'ORIGINE HYPOXO-ISCHEMIQUE (EHI) 4

1. Définition 4
2. Physiopathologie 4
3. Diagnostic d'EHI 7
4. Explorations complémentaires 7

B. PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE L'EHI 9

1. Prise en charge globale 9
2. Hypothermie thérapeutique (HT) 9

II. ETUDE 14

1. Objectif principal 14
2. Méthodes 14
3. Recueil des données 15
4. Tests statistiques 17

III. RESULTATS 18

A. Population étudiée 18

1. Caractéristiques obstétricales et périnatales 19

B. Evaluation de l'encéphalopathie et début de l'Hypothermie thérapeutique 21

C. Séjour en réanimation 23

1. Données respiratoires 23
2. Données métaboliques 25
3. Données hémodynamiques 25
4. Données hématologiques 26
5. Données nutritionnelles 26
6. Données infectieuses 27
7. Décès et soins palliatifs 27

D. MORBIDITE NEUROLOGIQUE 28

1. Convulsions 28
2. IRM cérébrale 29
3. EEG précoces 31

IV. DISCUSSION/INTERPRETATION DES RESULTATS 32

V. CONCLUSION 40

ABREVIATIONS

EEG : électroencéphalogramme

EHI : encéphalopathie néonatale d'origine hypoxo-ischémique

ET : Ecart type

ETF : Echographie transfontanellaire

HT : hypothermie thérapeutique

IRM : imagerie par résonance magnétique

KTVO : cathéter veineux ombilical

MCE : massage cardiaque externe

PA : pression artérielle

PL : ponction lombaire

PN : Poids de naissance

I. RAPPELS

A. ENCEPHALOPATHIE NEONATALE D'ORIGINE HYPOXO-ISCHEMIQUE (EHI)

1. Définition

Lors d'un accouchement à terme, une asphyxie intrapartum survient dans 0,5% des cas. (1,2)

L'altération des échanges d'oxygène au niveau de la barrière fœto-placentaire aboutit à une privation d'oxygène ou asphyxie au niveau fœtal, et plus particulièrement au niveau cérébral. Cette asphyxie va engendrer une cascade de réactions dont une activation de la glycolyse anaérobique et une production d'acide lactique, responsable d'une acidose métabolique.

L'encéphalopathie néonatale d'origine hypoxo-ischémique est la conséquence des cascades biologiques engendrées par l'asphyxie périnatale. C'est une complication de la période périnatale connue et étudiée depuis plus de 50 ans. Elle reste à ce jour de pronostic sombre responsable de 20-25% des 4 millions de décès annuels néonataux (3). Son incidence est d'environ 1 à 8 pour 1000 naissances selon les études (4), dont 50% sont attribuables à l'asphyxie intrapartum.

2. Physiopathologie

L'asphyxie périnatale peut être la conséquence de plusieurs pathologies, majoritairement obstétricales (rupture utérine, hématome rétro placentaire, chorioamniotite, pathologie du cordon, etc.), et entraîne un ensemble de conséquences dont la physiologie est désormais connue (5). La physiopathologie se divise en plusieurs étapes : phase aigüe, phase de reperfusion, phase secondaire et phase tertiaire. (6)

Phase aigüe

Elle correspond à la phase d'hypoperfusion cérébrale fœtale responsable d'une défaillance énergétique primaire. La diminution des apports glucidiques et d'oxygène cérébraux engendrée par cette hypoperfusion entraine la mise en route de mécanismes anaérobiques tels que (7) :

- la réduction de production d'adénosine triphosphate (ATP), l'accumulation intracellulaire de sodium, calcium et eau (œdème cellulaire) par une dépolarisation des membranes cellulaires et un relargage de glutamate, responsables de dommages cellulaires (excitotoxicité)
- la libération et l'inhibition de la recapture de neurotransmetteurs excitateurs (et l'inhibition de synthèse protéique) entrainant le tissu ischémié
- l'augmentation de production d'acide lactique entrainant une acidose métabolique sévère

Phase de reperfusion et phase latente

Cette phase de reperfusion cérébrale se définit comme une phase de restauration des mécanismes oxydatifs et de diminution de l'œdème cellulaire et du glutamate. Elle dure environ 30 à 60 minutes (8).

Durant la phase latente, chez les nouveau-nés atteints d'EHI sévère, le pH et l'hyperlactacidémie se normalisent. Il existe une réaction inflammatoire avec la production de cytokines et l'activation des phénomènes apoptotiques. Le débit cérébral est diminué ainsi que sa consommation en oxygène. L'électroencéphalogramme, réalisé durant cette phase, sera hypovolté (7–9). Elle évolue dans les 6 heures suivant l'accident hypoxique cérébral.

a) Phase secondaire

Selon la sévérité de la phase primaire, une phase secondaire de défaillance énergétique se met en place plusieurs heures après la reperfusion cérébrale. Cette phase est le siège d'une défaillance du métabolisme oxydatif mitochondrial entrainant, de façon similaire à la phase aigüe, un œdème cytotoxique, une excitotoxicité par une accumulation d'acides aminés excitateurs (10) résultant en une mort cellulaire importante et une extension de la lésion primaire par un mécanisme apoptotique. C'est au cours de cette phase qu'apparaissent le plus souvent les convulsions (7,9).

b) Phase tertiaire

Au cours des mois suivant l'asphyxie périnatale, des phénomènes de remodelage cérébraux se mettent en place ainsi que l'augmentation de prolifération des astrocytes, cellules responsables de la modulation de la fonction synaptique.

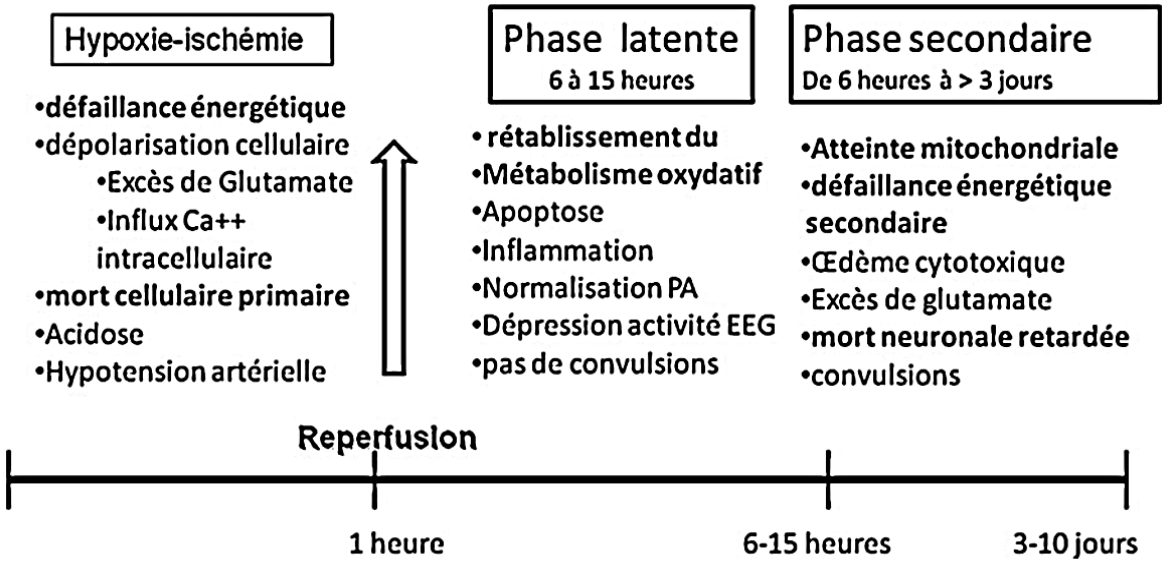


Figure 1. Les principales phases de l'encéphalopathie hypoxo-ischémique (11)

3. Diagnostic d'EHI

Le diagnostic d'encéphalopathie néonatale d'origine hypoxo-ischémique repose sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques et d'imagerie.

La gravité clinique de l'encéphalopathie d'origine hypoxo-ischémique est évaluée par la classification de SARNAT (annexe 1) (12)

- Stade I « mineur » : caractérisé par une irritabilité, une hypertonie périphérique, avec préservation des réflexes archaïques.
- Stade II « modéré » : léthargie, réflexes archaïques émoussés
- Stade III « sévère » : marqué par un état comateux, une hypotonie axiale majeure, une abolition des réflexes archaïques, des mouvements anormaux (des clonies, mouvements de pédalage ou d'extension des membres) et abolition de la respiration.

Des convulsions focales intermittentes, voire un état de mal convulsif peuvent être notés dans les stades II et III. Ces crises surviennent de façon décalée par rapport à la naissance, le plus souvent dans les 24 premières heures.

Le pronostic des nouveau-nés porteurs d'une EHI est réalisé à l'aide de plusieurs facteurs étudiés en même temps : le comportement neurologique, la clinique, l'imagerie cérébrale et les résultats des EEG (13).

4. Explorations complémentaires

a) Imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale permet d'établir un bilan lésionnel.

- L'échographie transfontanellaire (ETF) est, dans la majorité des cas, la première imagerie cérébrale réalisée au lit du nouveau-né, dont l'état clinique initial précaire (hémodynamique, respiratoire et/ou hématologique) ne permet souvent pas le transport. Elle permet de dépister des hémorragies (intraventriculaires, parenchymateuses, sous et/ou extradurales) et

de calculer les index de résistance. La baisse des index de résistance artérielle au niveau cérébral est un facteur de mauvais pronostic (14). Elle ne permet cependant pas d'évaluer de façon précise les lésions cérébrales.

- L'IRM cérébrale reste l'examen de référence dans la caractérisation des lésions cérébrales. Elle est réalisée entre le 4ème et le 6ème jour de vie, après la sortie d'hypothermie thérapeutique (15). De nombreuses études ont montré l'intérêt pronostic de cet examen : des lésions cérébrales importantes seraient un bon indicateur d'un mauvais devenir neurologique à moyen terme (18-36 mois) (16–18), notamment les lésions des noyaux gris centraux et du thalamus sont des témoins de la sévérité de l'asphyxie périnatale et sont associées à des déficits moteurs et cognitifs (19,20).

b) Electroencéphalogramme (EEG)

L'évaluation EEG aide au diagnostic de gravité de l'EHI (21) ; il est utilisé en néonatologie selon deux modalités :

- électroencéphalogramme (EEG) : enregistrement via 10-20 électrodes cutanées sur 30-40 minutes
- électroencéphalogramme d'amplitude (aEEG) (BRAINZ®) : enregistrement continu via 5 électrodes cutanées.

De nombreuses études ont mis en évidence que des anomalies électroencéphalographiques sévères et précoces sont associées à un devenir neurologique défavorable (21–23). Il s'agit des tracés inactifs, tracés type suppression burst et des tracés pauvres avec ondes thêta.

L'EEG permet également de dépister la présence de convulsions en précisant leur nombre, leur fréquence et leur durée.

La présence de convulsions au cours de l'EHI est également associée à un pronostic défavorable à moyen terme (24-48mois) (24).

B. PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE L'EHI

1. Prise en charge globale

Un élément-clé de la réanimation d'un nouveau-né présentant une asphyxie périnatale est d'établir le plus précocement possible une ventilation efficace permettant la mise en place d'une capacité respiratoire fonctionnelle résiduelle et par la même une circulation sanguine efficace. Chez un nouveau-né déjà hypoxique, un délai au rétablissement de cette capacité fonctionnelle résiduelle pourrait aggraver les lésions ischémiques. De plus, le nouveau-né présentant une asphyxie périnatale est à haut risque de présenter des défaillances multiples d'organes. La prise en charge de ces patients comporte ainsi une évaluation, une surveillance étroite et des soins spécifiques de réanimation, comportant notamment une ventilation assistée, le maintien de la fonction hémodynamique, le maintien en euglycémie, le dépistage et le traitement de troubles hydroélectrolytiques, le traitement symptomatique de défaillances d'organes, une nutrition artificielle et la limitation des stress douloureux (25–28). Les complications apparaissant au cours du séjour en réanimation, certaines pouvant être liées aux soins réalisés, sont reconnues comme des facteurs aggravant le pronostic neurologique (29–32)

Au sein de notre service, un protocole détaillant la prise en charge globale d'un nouveau-né atteint d'EHI et la gestion précise de l'hypothermie thérapeutique est disponible (Annexe 2)

2. Hypothermie thérapeutique (HT)

a) Généralités

L'hypothermie thérapeutique débutée dans les six premières heures de vie, durant la phase de reperfusion, est la principale innovation de ces dernières années dans le traitement de l'EHI. Elle est recommandée par la Société Française de Néonatologie depuis 2010 (11). Des études cliniques randomisées ont montré que l'hypothermie thérapeutique réduit significativement le nombre combiné de décès et de handicaps majeurs et augmente la survie

sans handicap à moyen terme (33–38). Des études récentes portant sur le devenir à long terme (7-8 ans) confirment les résultats bénéfiques mis en évidence à 18-24 mois (39–42)

Les recommandations actuelles concernant la mise en hypothermie contrôlée sont, selon la Société Française de Néonatologie :

- Début de refroidissement le plus tôt possible, avant 6 heures de vie
- Refroidissement global par un matelas
- Température centrale cible : 33.5-34°C
- Durée de 72 heures
- Réchauffement très progressif (0.2-0.4°C/h) jusqu'à 36-36.5°C

b) Mécanismes d'action

La neuroprotection par hypothermie thérapeutique est la résultante de plusieurs mécanismes.

Elle entraine une diminution du métabolisme énergétique cérébral (entre 5 et 6 % par degré) (43), une diminution de l'excitotoxicité grâce à la réduction de la production et de l'accumulation des acides aminés excitateurs et des radicaux libres (44) et une alcalinisation du pH (45). La réduction de la température centrale des nouveau-nés serait également à l'origine d'une réduction des mécanismes inflammatoires responsables de lésions cérébrales secondaires (7) par diminution de la réduction microgliale et production de cytokines pro-inflammatoires.

La précocité de mise en place de l'hypothermie est déterminante pour le pronostic neurologique ; le traitement doit être instauré dans les 6 heures suivant la naissance (46). Le processus de réchauffement doit, quant à lui, être progressif (0,2-0,3°C par heure) afin de limiter les risques de convulsions (47).

c) Critères de mise en Hypothermie Thérapeutique (26)

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

A – Nouveau-né ≥ 36,0 semaines d'aménorrhée (SA) et un poids de naissance ≥ 1800 grammes. Né dans un contexte d'asphyxie périnatale : évènement aigu périnatal (exemple : décollement placentaire, prolapsus du cordon et/ou anomalies sévères du rythme cardiaque fœtal - décélérations tardives ou variables répétées, baisse de la variabilité, absence d'accélérations) avec au moins UN des critères suivants :

1) Apgar ≤ 5 à 10 minutes après la naissance
2) Réanimation (intubation endotrachéale ou ventilation au masque) à 10 minutes
3) Acidose définie par pH < 7 au cordon ou tout autre gaz artériel, veineux ou capillaire réalisé dans les 60 minutes après la naissance
4) Base Déficit ≥ 16 mmol/l ou taux de lactates ≥ 11 mmol/l au cordon ou tout autre gaz artériel, veineux ou capillaire réalisé dans les 60 minutes après la naissance
5) En l'absence de gaz du sang OU en cas de pH compris entre 7,01 et 7,15 OU Base Déficit compris entre 10 à 15,9 mmol/l, l'enfant doit avoir un contexte d'asphyxie périnatale ET le critère 1 ou 2

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

B – Encéphalopathie modérée à sévère (score de SARNAT). Atteinte des fonctions corticales : léthargie (réponses aux stimulations réduites) ou coma (réponses aux stimulations absentes) ET au moins UN ou plus des signes suivants :

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

Si l'enfant remplit les critères A et B :

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

C — Trente minutes d'enregistrement d'EEG (huit électrodes) et/ou d'aEEG réalisé(s) après une heure de naissance et 30 minutes après une injection de phénobarbital si nécessaire sont indispensables pour poursuivre l'hypothermie. Un EEG ou aEEG qui montre des anomalies du tracé de fond avec UN des critères péjoratifs suivants est considéré comme un critère C positif:

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

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

Critères d'anomalies à l'aEEG :

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

Les effets secondaires possibles de l'hypothermie thérapeutique sont :

- *les troubles de coagulation*

Une dysfonction plaquettaire et une coagulopathie sont favorisées par l'hypothermie et peuvent être à l'origine d'une coagulation intravasculaire disséminée.

- *les troubles hémodynamiques*

Il s'agit principalement de bradycardie modérée (la fréquence cardiaque se modifiant de 10 à 15 battements par degré centigrade) et d'hypotension artérielle par hypovolémie.

- *les troubles hydro électrolytiques*

Il peut être observé des troubles ioniques tel que l'hyponatrémie, les dyskaliémies et les dyscalcémies, des insuffisances rénales transitoires (48).

- *les troubles respiratoires*

Ils sont dominés par l'hypertension artérielle pulmonaire pouvant nécessiter un traitement par monoxyde d'azote. Le maintien d'une bonne oxygénation et d'une normocapnie sont essentielles pour la prévention des lésions cérébrales.

- *les troubles métaboliques*

Les troubles glucidiques sont à dépister et traiter lors de la mise en place d'une hypothermie thérapeutique. Il est possible d'observer des hypoglycémies surtout lors de la phase initiale de l'asphyxie puis, durant la phase de traitement, des intolérances glucidiques amenant dans certains cas au recours à une insulinothérapie.

- *les troubles cutanés*

La cytostéatonécrose est une des complications redoutées de l'hypothermie thérapeutique. Elle correspond à une hypodermite aigue et se manifeste par un placard cutané rouge, chaud et douloureux. Elle peut engendrer une hypercalcémie importante qui peut mettre en jeu le pronostic vital du nouveau-né (49).

II. ETUDE

La prise en charge, dès la naissance et durant les premiers jours de vie, des nouveau-nés atteints d'asphyxie périnatale compliquée d'EHI est complexe et a un véritable impact sur leur devenir (50). Elle doit être réalisée par une équipe médicale expérimentée.

Grâce aux recommandations internationales et de la Société Française de Néonatologie, la prise en charge de ces patients est assez consensuelle (11)

Il nous a paru important de réaliser, au travers de cette étude, une évaluation de nos pratiques professionnelles, dans le but d'une amélioration de notre prise en charge.

1. Objectif principal

Décrire les circonstances de naissance, la morbidité néonatale et le devenir à court terme d'une population de nouveau-nés pris en charge au CHU de la Conception pour encéphalopathie néonatale d'origine hypoxo-ischémique et traités par hypothermie thérapeutique.

2. Méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive, observationnelle, monocentrique et rétrospective réalisée dans le service de Médecine et Réanimation Néonatale de l'Hôpital de la Conception

Était inclus tout nouveau-né présentant une encéphalopathie hypoxo-ischémique et admis entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2020, pour mise en place d'un traitement par hypothermie thérapeutique.

Les critères d'exclusion retenus étaient : un terme inférieur à 36SA, un syndrome malformatif (anomalies chromosomiques ou congénitales sévères), un arrêt précoce de l'hypothermie (dans les 24 premières heures de vie), une restriction de croissance sévère et/ou poids de naissance inférieur à 1800 g, un traumatisme neurologique, et une EHI sévère avec discussion de prise en charge palliative d'emblée, sans recours à l'HT.

3. Recueil des données

Les données ont été recueillies à partir du dossier médical de l'enfant. Elles sont détaillées dans l'annexe 3. Elles ont été enregistrées, anonymisées et protégées selon la réglementation en vigueur. L'analyse des données a été faite après anonymisation. Notre étude a été acceptée par le comité d'éthique local.

- Caractéristiques générales et périnatales : ont été colligés les données obstétricales, les caractéristiques cliniques et biologiques de la naissance, les marqueurs d'asphyxie périnatale
- Evaluation de l'EHI et traitement par HT
- Morbidité néonatale: données cliniques et biologiques de prise en charge et de morbidité néonatale durant le séjour en réanimation : données respiratoires, hémodynamiques, infectieuses, hydroélectrolytiques et métaboliques.
- Décès : le nombre de décès, l'âge au moment du décès, les causes liées au décès, la réalisation de discussion éthique, la mise en place de soins palliatifs, le nombre d'entretiens médicaux avec les familles.
- Morbidité neurologique :

    - Données cliniques : les données recueillies à la sortie du service comprennent l'examen neurologique complet, l'évaluation neurosensorielle (surdité uni ou bilatérale), et la présence/absence d'une épilepsie.

    - Explorations neurologiques :

        (1) Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Pour chaque patient, les anomalies cérébrales à l'IRM ont été classées selon la classification du *National Institute of Child Health and Human Development* NICHD (37,50) :

- **0** : IRM normale

- **1A** : lésions cérébrales mineures isolées sans atteinte des noyaux gris centraux (NGC) ou du thalamus ou du bras antérieur de la capsule interne ou du bras postérieur de la capsule interne et sans infarctus jonctionnel

- **1B** : lésions cérébrales plus étendues sans atteinte thalamique ou des NGC ou du bras antérieur ou postérieur de la capsule interne et sans infarctus jonctionnel

- **2A** : atteinte des NGC ou du thalamus ou du bras antérieur ou postérieur de la capsule interne ou infarctus jonctionnel sans atteinte cérébrale associée

- **2B** : atteinte des NGC ou du thalamus ou du bras antérieur ou postérieur de la capsule interne ou infarctus jonctionnel avec atteinte cérébrale associée

- **3** : destruction cérébrale diffuse

(2) Electroencéphalogrammes (EEG) précoces

L'ensemble des EEG réalisés avant HT, à J1, J3 etJ7 de vie ont été revus et analysés à l'aveugle avec l'aide d'un neurophysiologiste, selon la classification suivante :

1. Tracé normal
2. Tracé normal et anomalies mineures ou lent ou monotone
3. Tracé discontinu avec figures physiologiques
4. Tracé discontinu sans figures physiologiques (avec ou sans figures paroxystiques)
5. Tracé paroxystique sans crise
6. Tracé paroxystique avec crise
7. Tracé suppression burst
8. Tracé pauvre avec ondes thêta
9. Tracé inactif
10. Etat de mal épileptique

Grâce aux données de la littérature, les tracés EEG du 7ème jour ont été classés en 3 groupes, en prenant en compte les modifications de l'activité électrique neuronale liées à l'HT et aux sédations (51).

Ces tracés étaient cotés A,B ou C pour chaque patient :

A : tracé favorable (pour les tracés classés de 1 à 3)

B : tracé intermédiaire (pour les tracés classés de 4 à 6)

C : tracé défavorable (pour les tracés classés de 7 à 10)

4. Tests statistiques

La comparaison des variables qualitatives a été réalisée par un test Chi2 ou un test de Fisher. Un test de T-student a été utilisé pour la comparaison des variables quantitatives. Une valeur de $p< 0,05$ était considérée comme significative.

III. RESULTATS

A. Population étudiée

Entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2020, 4174 enfants ont été hospitalisés au sein du pavillon de médecine et réanimation néonatales de l'hôpital de la Conception ; parmi lesquels 3709 ont été admis en unité de réanimation Néonatale.

365 enfants ont été pris en charge pour encéphalopathie d'origine hypoxo-ischémique, dont 67% présentaient une EHI mineure. 119 d'entre eux, soit 32,6% présentaient une encéphalopathie néonatale modérée à sévère, présentant les critères clinico-biologiques de mise en HT.

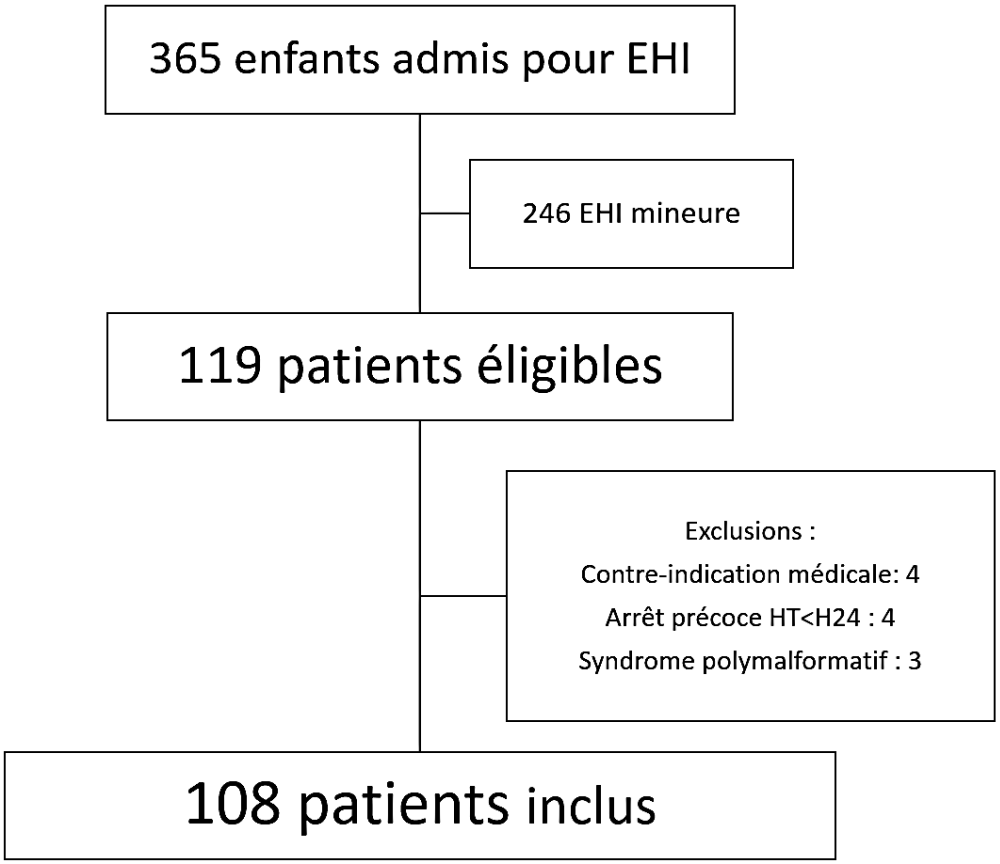


Figure 2 - Diagramme de flux

1. Caractéristiques obstétricales et périnatales

L'ensemble de ces caractéristiques sont présentées dans le tableau 1.

	Population générale 108 patients
Sexe masculin, n (%)	54 (50%)
Age gestationnel, SA (IQR)	39 (36 – 42)
Poids naissance, g (IQR)	3242,6 (1780 – 4600)
Lieux de naissance :	
Outborn, n (%)	88 (81.5%)
Accouchement par **césarienne**, n (%)	60 (55.6%)
Pathologie accouchement :	
Non retrouvée, n (%)	48 (44.4%)
Pathologie du cordon, n (%)	26 (24.1%)
HRP/décollement placentaire, n (%)	23 (21.3%)
Rupture utérine, n (%)	7 (6.5%)
Hémorragie aigue, n (%)	4 (3.7%)
Chorioamniotite, n (%)	2 (1.8%)
Adaptation néonatale :	
APGAR 5min, médiane (IQR)	3 (0 – 8)
APGAR 10min, médiane (IQR)	5 (0 – 10)
Biologie à la naissance	
pH au cordon, médiane (IQR)	6,97 (6.53 – 7.36)
pH à 1h de vie, médiane (IQR)	7,05 (6.29 – 7.47)
Lactates au cordon, médiane, mmol/L (IQR)	11 (2 – 19.5)
Lactates à 1h de vie, médiane, mmol/L (IQR)	13,2 (4.6 – 27.9)
Déficit de base au cordon, médiane, mmol/L (IQR)	14 (2.4 – 32)
Déficit de base à 1h de vie, médiane, mmol/L (IQR)	17 (4.7 – 39.5)
Réanimation en salle de naissance	
Massage cardiaque externe, n (%)	42 (38.9%)
Intubation, n (%)	66 (61.1%)
Adrénaline, n (%)	28 (25.9%)
Transfusion, n (%)	5 (4.6%)

Tableau 1 - Résumé des caractéristiques de la population étudiée

Le poids moyen à la naissance était de 3242g (+/- 562g). 9 patients (8.3%) présentaient une restriction de croissance intra-utérine (Z score <-2).

L'âge gestationnel moyen était de 39 semaines d'aménorrhée +/- 11 jours.

Près de la moitié des patients (48%) de la cohorte sont nés après 40 semaines d'aménorrhée.

Un peu plus de 80% des naissances ont lieu outborn, dans l'une des 24 maternités de la région Provence-Alpes-Côte-D 'azur-Corse.

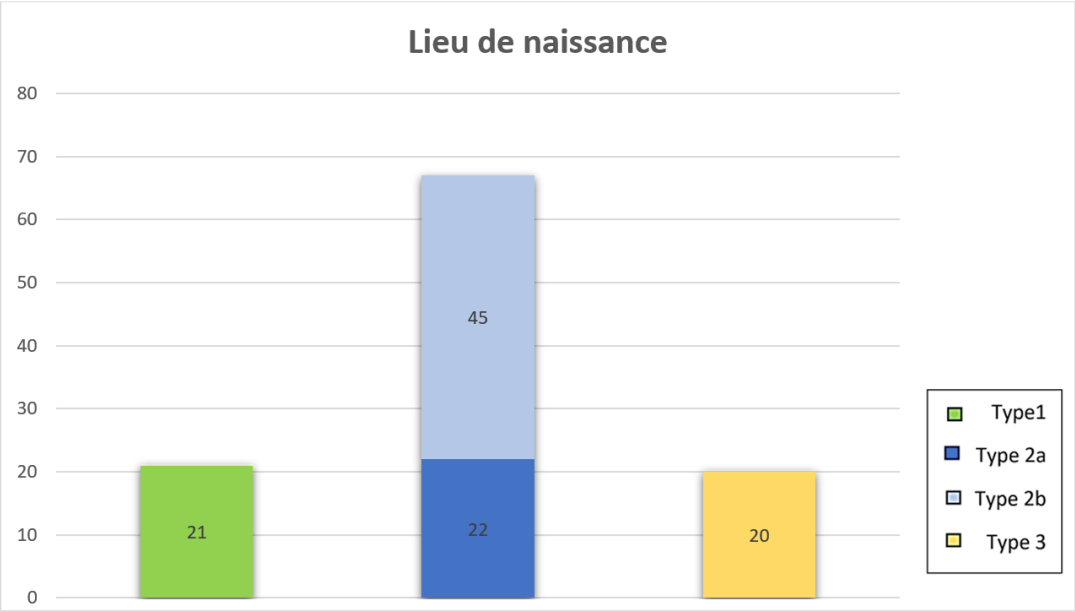


Figure 3 - Répartition des lieux de naissance en fonction du type de maternité (ordonnée : nombre de naissance)

23 accouchements soit 21,3% ont eu lieu après déclenchement.
Concernant l'anesthésie, 76,8% des accouchements se sont faits sous anesthésie locale, 17,6% se sont faits sous anesthésie générale.

Marqueurs d'asphyxie périnatale : 58 patients (53,7%) avaient un pH < 7 à la naissance ; le pH moyen était de 6,97 +/- 0,19 à la naissance et de 7,02 +/- 0,19 à 1 heure de vie.
51 patients (47,2%) avaient des lactates > 11mmol/L à la naissance ; le taux de lactates moyen était de 11,2 +/- 4,4 à la naissance et de 13,9 +/- 4,6 à 1 heure de vie.
33 patients (30,6%) avaient un déficit de base > 16 mmol/L à la naissance ; le déficit de base moyen était de 13,1 +/- 7,1 à la naissance et de 16,1 +/- 7,8 à 1 heure de vie

B. Evaluation de l'encéphalopathie et début de l'Hypothermie thérapeutique

L'âge moyen à l'entrée dans le service de Réanimation Néonatale était de 3,2 +/- 1,8 heures, il était de 3,8 +/- 1,5 heures pour les patients nés Outborn.

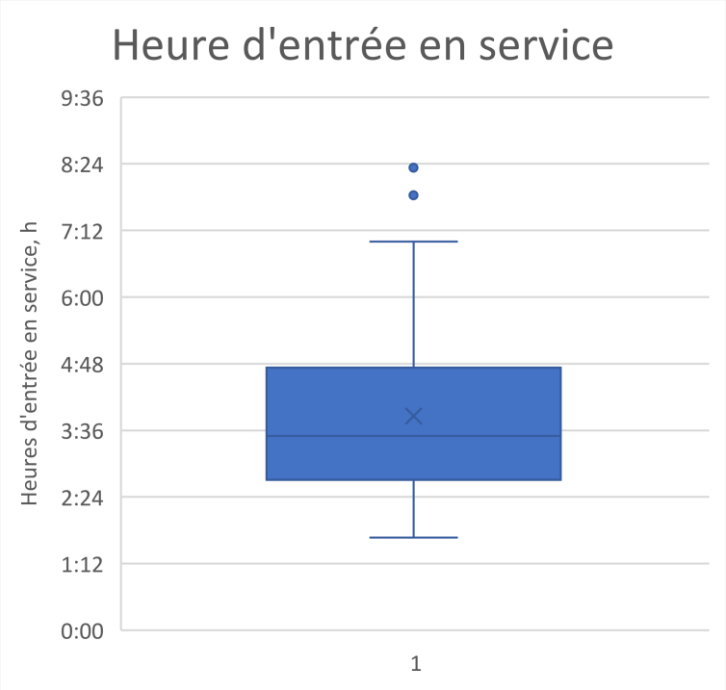


Figure 4 - Répartition des heures d'entrée en service de Réanimation Néonatale pour les enfants nés hors hôpital de la Conception

	Population générale 108 patients
<u>Evaluation de l'encéphalopathie :</u>	
Score de SARNAT 1, n (%)	1 (0,9%)
Score de SARNAT 2, n (%)	**71 (65,7%)**
Score de SARNAT 3, n (%)	**36 (33,3%)**
<u>Début hypothermie thérapeutique</u>	
Avant 6 heures de vie	67 (62%)
A partir de 6ème heure de vie	41 (38%)

- Aucune HT n'a débuté avant H2 de vie
- 11 HT (10,2%) ont débuté à H2
- 11 HT (10,2%) ont débuté à H3
- 12 HT (11,1%) ont débuté à H4
- 33 HT (30,6%) ont débuté à H5
- **26 HT (24%) ont débuté à H6**
- **15 HT (13,9%) ont débuté après H6**

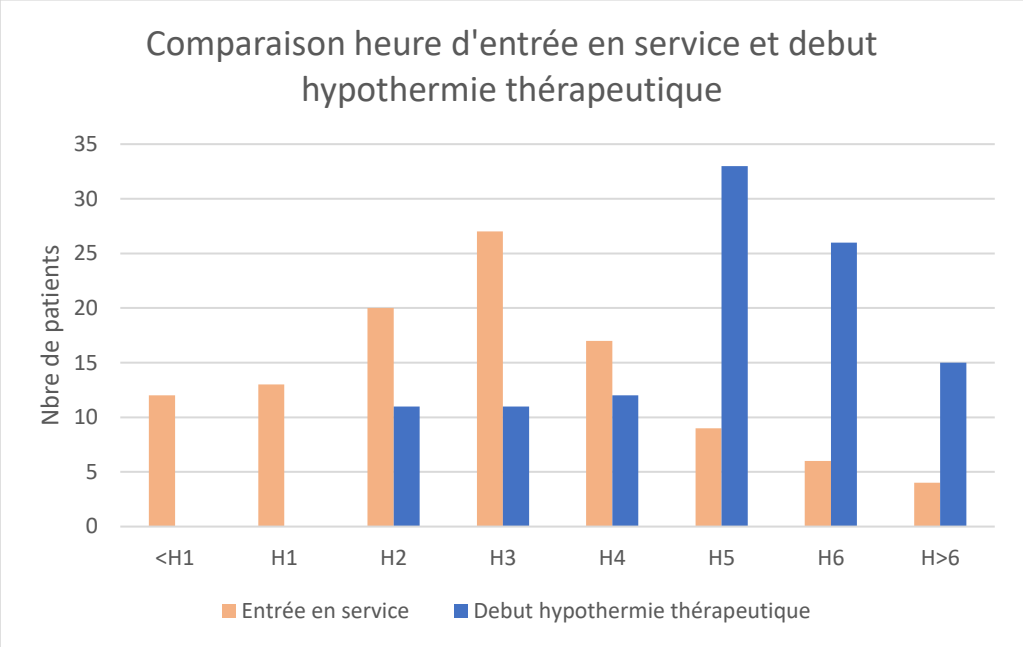


Figure 5 - Comparaison de l'heure d'entrée en service de Réanimation Néonatale et de l'heure de début de l'hypothermie thérapeutique

Le délai médian entre l'heure d'arrivée dans le service et la mise en route de l'HT est de 2,5 heures (figure 5), temps nécessaire pour évaluation et prise en charge globale du patient.

Pour les 41 nouveau-nés présentant un retard à la mise en HT, les raisons de ce retard identifiées sont :

- l'arrivée hors délai (après H6) en réanimation pour 10 patients
- un état neurologique intermédiaire nécessitant la réalisation et l'interprétation d'un EEG avant la mise en place de l'HT chez 4 patients
- le délai d'équipement trop long pour 15 patients (intubation, pose de KTVO)
- 1 patient a nécessité un scanner cérébral avant la mise sous HT
- 3 patients ont nécessité la correction de troubles de la coagulation
- 1 patient a nécessité un drainage de pneumopéritoine
- 7 patients sont restés en observation avant leur transfert en réanimation

C. Séjour en réanimation

1. Données respiratoires

	Population générale 108 patients
Données de ventilation	
Ventilation assistée, nombre (%)	108 (100%)
Durée moyenne ventilation mécanique, jours (ET)	7,3 +/- 3,2
pCO2 maximale, mmHg, moyenne (ET)	52,5 +/- 15,3
pCO2 minimale, mmHg, moyenne (ET)	26,8 +/- 6,6
patients ayant présentés pCO2 <25mmHg, n (%)	43 (39,8%)
Sédation :	
Morphinique (morphine ou sufentanil), n (%)	103 (95,4%)
Benzodiazépine (midazolam), n (%)	74 (68,5%)
Aucune sédation, n (%)	5 (4,6%)

Selon le protocole actuel du service, tous les patients ont reçu une ventilation assistée avant la mise en HT.

La durée moyenne de ventilation mécanique était de 7,3 jours (+/-3,2 jours).

Concernant la capnie :

- La pCO2 maximale moyenne était de 52,5 +/- 15,3 mmHg
- La pCO2 minimale moyenne était de 26,8 +/- 6,6 mmHg

Durant leur séjour, 43 patients soit 39,8% ont présenté une hypocapnie sévère inférieure ou égale à 25mmHg.

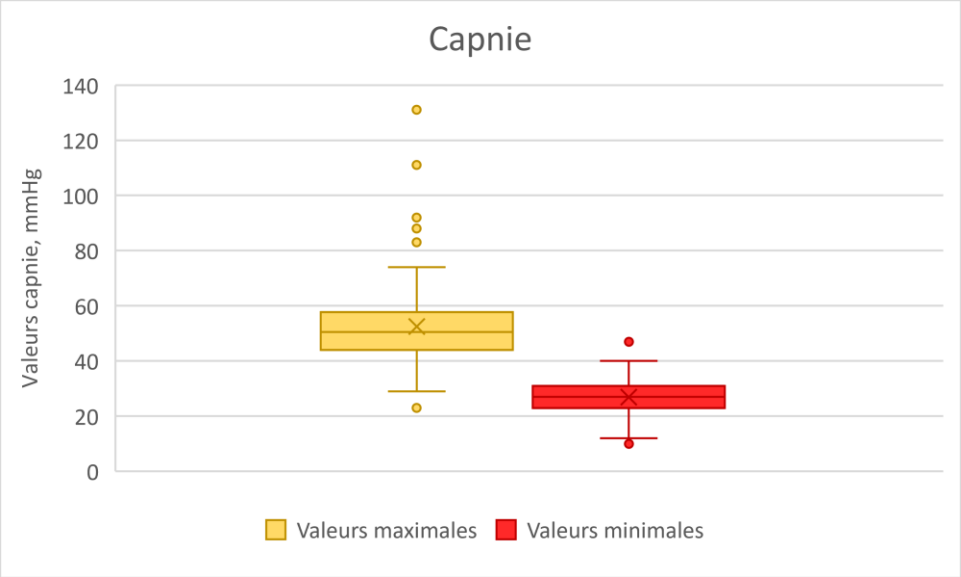


Figure 6 - Répartition des valeurs maximales et minimales de capnie enregistrées

Les sédations reposaient sur un morphinique (Morphine dans 95% des cas, ou Sufentanil) plus ou moins associé à une benzodiazépine (Midazolam).

Les 5 patients n'ayant reçu aucune sédation/analgésie présentaient un EEG inactif et un coma clinique.

2. Données métaboliques

	Population générale 108 patients
Cytostéatonécrose : Nombre de patients, n (%)	 9 (8,3%)
Dysglycémies : Hyperglycémie, n (%) Hypoglycémie, n (%) Traitement par insuline, n (%)	 7 (6,5%) 18 (16,7%) 1 (0,9%)
Troubles ioniques : Hyponatrémie <135 mmol/L, n (%) Hyponatrémie <130 mmol/L, n (%) Hypercalcémie entre 2,7-3 mmol/L, n (%) Hypokaliémie <3 mmol/L, n (%) Hyperkaliémie >6 mmol/L, n (%)	 **69 (63,9%)** 20 (18,5%) 7 (6,5%) 26 (24,1%) 17 (15,7%)
Insuffisance rénale : Créatininémie >80µmol/L Créatininémie >100µmol/L Insuffisance rénale chronique, n (%)	 74 (68,5%) 32 (30%) 1 (0,9%)

1 patient a présenté une hypercalcémie grave secondaire à une cytostéatonécrose, nécessitant un traitement prolongé par Biphosphonates.

3. Données hémodynamiques

	Population générale 108 patients
Amines : Dobutamine, n (%) Dopamine, n (%) Noradrénaline, n (%) Adrénaline, n (%)	 **56 (51,9%)** 33 (30,6%) 21 (19,4%) 4 (3,7%)

- 1 patient a nécessité la mise en place d'une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO)
- 10 enfants (9,3%) ont reçu un traitement par monoxyde d'azote inhalé (iNo) pour le traitement d'une hypertension artérielle
- 10 enfants (9,3%) ont reçu un traitement par hémisuccinate d'hydrocortisone

4. Données hématologiques

67 patients (62%) ont présenté durant la première semaine d'hospitalisation un taux de prothrombine (TP) inférieur à 50% parmi lesquels 52 ont eu un TP inférieur à 40%.

10 patients (9%) ont présenté un tableau de coagulation intravasculaire disséminé.

Concernant les transfusions :

- 12 patients ont eu au moins une transfusion de culot globulaire rouge
- 43 patients ont eu au moins une transfusion de plasma frais congelé
- 22 patients ont eu au moins une transfusion de culot plaquettaire

5. Données nutritionnelles

	Population générale 108 patients
Nutrition :	
Date de début de NE, moyenne, jours (ET)	2,9 jours +/-1,3
Nutrition entérale débutée avant J2, nombre (%)	40 (27,7%)
Durée de nutrition parentérale, moyenne, jours (ET)	7,7 jours +/- 5,7

Dans près de la moitié des cas (49,1%), la nutrition entérale était débutée entre le 3ème et le 4ème jour de vie

La nutrition parentérale s'est faite dans tous les cas par l'intermédiaire d'une voie veineuse centrale, dans 97,2% des cas il s'agissait d'un KTVO.

6. Données infectieuses

20 patients (18,5%) ont présenté une infection certaine durant leur séjour :

- 14 patients ont fait un sepsis sur voie centrale, dont 2 chocs septiques
- 5 patients ont fait une pneumopathie liée à la ventilation mécanique
- 1 patient a fait une infection urinaire sur sonde urinaire

Pour 25 patients (23,2%), il a été suspecté cliniquement et/ou biologiquement une infection sans identification bactériologique, et un traitement antibiotique a été maintenu plus de 48 heures.

7. Décès et soins palliatifs

	Population générale 108 patients
Séjour :	
Durée moyenne, jours (ET)	15,7 +/- 10,7
Age moyen au décès, en jours (ET)	**6,9 +/- 4,3**
Décès, nombre (%)	24 (22,2%)

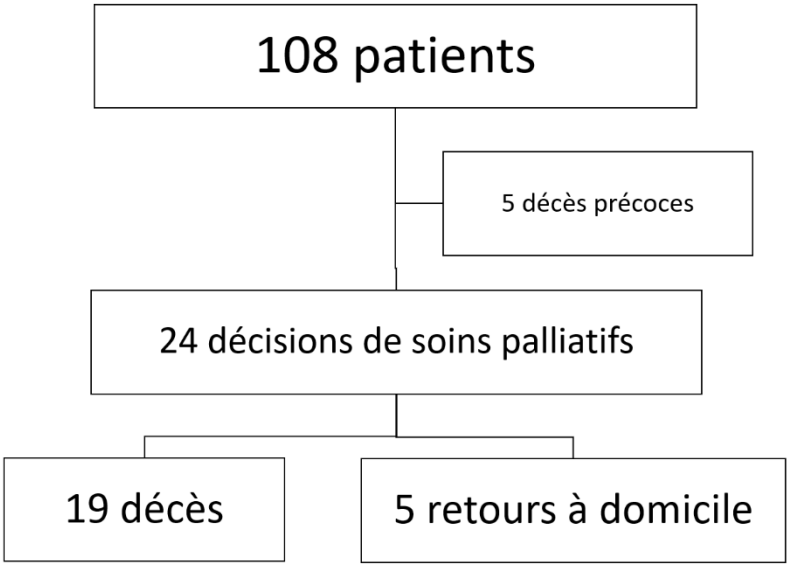
24 patients sont décédés ; soit un taux de décès de 22,2 %.

5 patients sont décédés de complications multi-viscérales précoces. La moyenne d'âge de décès était de 1,6 jours (+/- 0,9 jours).

Une décision médicale de limitation des thérapeutiques actives a été prise pour 24 patients présentant un ensemble d'arguments défavorables (cliniques, électriques +/- lésions sévères si IRM cérébrale réalisée). Pour tous ces patients un arrêt des thérapeutiques actives (nutrition artificielle et ventilation assistée) a été décidé.

- 19 patients (79%) sont décédés après suspension des thérapeutiques actives. La moyenne d'âge de décès était de 9,3 jours (+/- 5,5 jours). Pour 4 d'entre eux, la décision a été prise sans réalisation d'une IRM cérébrale. La moyenne d'âge au décès était de 3,5 jours (+/- 1,3 jours)

- 5 patients ont évolué vers une autonomie respiratoire. Parmi ces patients, 4 étaient autonomes sur le plan alimentaire, 1 patient est rentré à domicile avec une nutrition entérale



D. MORBIDITE NEUROLOGIQUE

1. Convulsions

53 patients (**49,1%**) ont présenté des convulsions :

- 36 patients (68%) ont reçu une monothérapie par Phénobarbital
- 11 patients (21%) ont reçu une bithérapie : 9 par association de Phénobarbital/ Clonazépam, 1 par association de Phénobarbital/Lévétiracétam, 1 par association de Phénobarbital/Phénytoïne
- 6 patients (11%) ont reçu une trithérapie :
  5 par association de Phénobarbital/ Phénytoïne/Clonazépam
  1 par association de Phénobarbital/Phénytoïne/Lévétiracétam.

2. IRM cérébrale

Sur les 108 patients, 98 ont eu une imagerie cérébrale (IRM). L'âge médian de réalisation de l'IRM était de **5+/-3,1 jours.**

9 patients sont décédés avant la réalisation de l'IRM.

40% des patients présentaient une IRM normale et 60 % des patients présentaient une IRM normale ou des lésions mineures (NICHD 1A).

Parmi les patients présentant une IRM normale, 8 enfants avaient un examen neurologique anormal en fin d'hospitalisation : il s'agissait de la persistance d'une hypotonie modérée. De même tous les enfants avec des lésions IRM modérées (NICHD 1B) dont l'examen de sortie était anormal présentaient uniquement une hypotonie modérée.

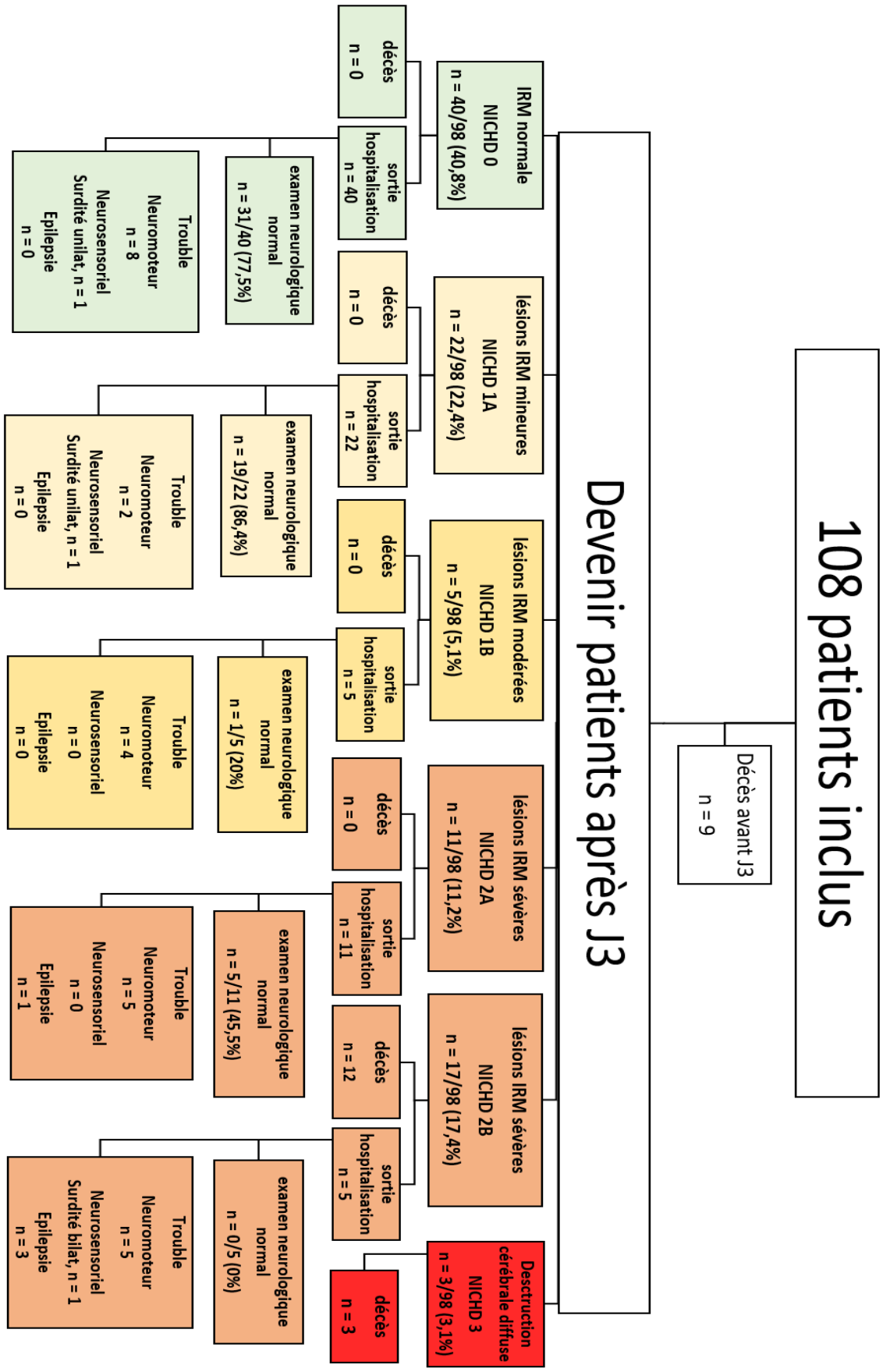
Concernant les patients avec des lésions IRM sévères (NICHD 2A et 2B) :

Dans le groupe NICHD 2A (lésion isolée des NGC, du thalamus ou de la capsule interne), 55% des enfants avaient un examen neurologique anormal en fin d'hospitalisation, dans la majorité des cas il s'agissait d'un tableau d'hypertonie globale.

L'association de lésions des NGC et d'une atteinte corticale s'accompagne d'un devenir neurologique péjoratif dans 100% des cas (NICHD2B) : 70% de décès, et 30% d'examen neurologique anormal.

L'ensemble des décès ont lieu dans les groupes NICHD 2B et 3.

Figure 7 – Répartition des décès et du devenir neurologique en fonction des lésions cérébrales à l'IRM



La répartition des scores de Sarnat en fonction des lésions IRM est présentée dans la figure 8.

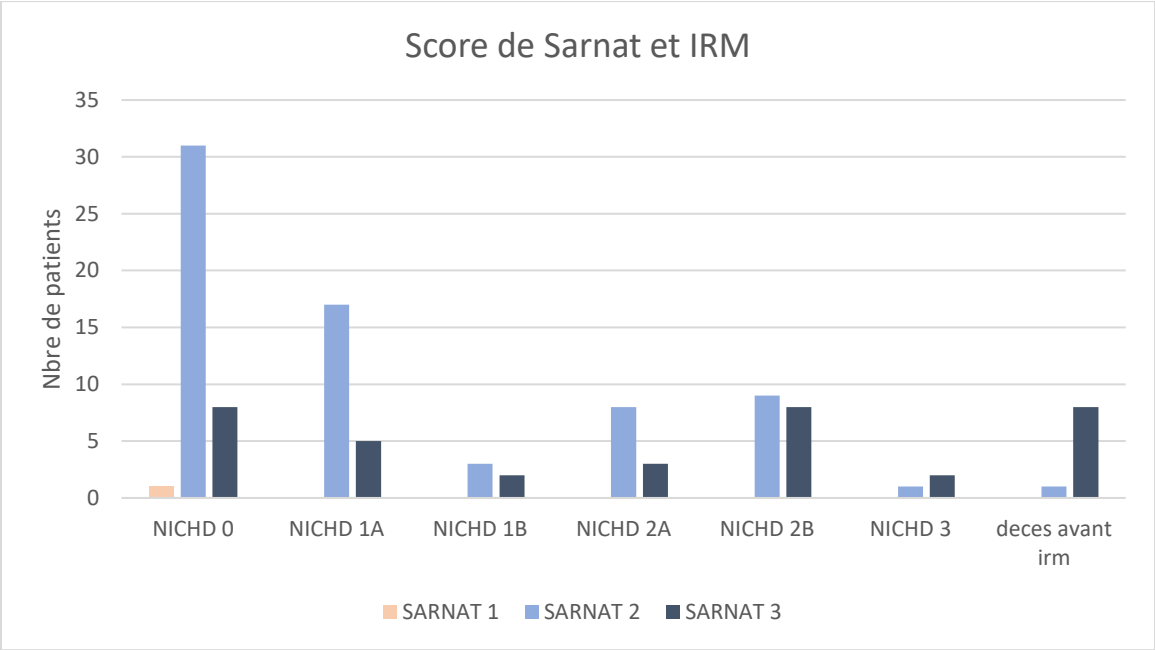


Figure 8 - Répartition des scores de SARNAT en fonction des lésions cérébrales à l'IRM

3. EEG précoces

La classification des tracés EEG réalisés à J7 montrait :

- Un tracé favorable pour 76 patients
- Un tracé intermédiaire pour 12 patients
- Un tracé défavorable pour 19 patients

15 des 76 patients (19,7%) présentant un tracé EEG favorable présentaient des lésions IRM sévères de score NICHD 2A et 2B, aucun de ces 15 enfants ne présentait des lésions de score NICHD 3.

IV. DISCUSSION/INTERPRETATION DES RESULTATS

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la prise en charge et l'évolution néonatale des nouveau-nés atteints d'encéphalopathie d'origine hypoxo-ischémique et placés sous hypothermie thérapeutique dans le service de Réanimation Néonatale de l'hôpital de la Conception sur une période de 6 ans. L'objectif principal était de faire un état des lieux de cette prise en charge.

Ainsi, même si les caractéristiques générales périnatales décrites (anamnèse obstétricale, modalités d'accouchement, caractéristiques de la population, prise en charge néonatale) étaient similaires aux données de la littérature (33,37,52) , nous avons mis en évidence certaines résultats qui appellent à une discussion/réflexion sur la prise en charge globale et les traitements apportés aux nouveau-nés dans notre centre : en effet, ces résultats pourraient être liés à des déviations du protocole, pouvant amener à des écarts de soins.

➲ Evaluation du nouveau-né

La médiane du score d'APGAR, inférieure à 5 à 5 et 10 minutes, est similaire aux données de la littérature (37,53). La persistance d'un score d'Apgar bas, inférieur à 5 à 5 puis 10 minutes de vie, associée à des stigmates biologiques d'asphyxie périnatale, est considérée comme un facteur de risque de trouble du développement (54). Ce score d'évaluation ne peut à lui seul servir de facteur pronostic à moyen et long terme (55); en effet, de nombreux facteurs peuvent influencer sa cotation, tels que l'âge gestationnel de l'enfant, les traitements maternels reçus (sédation, analgésie), et une variabilité individuelle dans l'évaluation (54).

Nous avons ainsi observé dans notre cohorte des écarts-types larges, des patients présentant un score d'APGAR à 0 à 5 et 10 minutes de vie, ayant une évolution favorable secondairement, ou au contraire, un enfant présent un score à 8 et 10 à 5 et 10 minutes de vie, présentant des lésions cérébrales sévères en IRM.

➲ Mortalité et gravité de l'EHI

Le taux de décès dans notre étude (22,2%) est similaire aux données issues des grandes cohortes princeps (4,37,53). Des études plus récentes révèlent des taux de mortalité plus faibles (9-10%) (56–58). Cette amélioration de la survie semble être attribuée ,en partie, à une modification des pratiques actuelles, avec l'inclusion d'une plus grande proportion de patients « moins graves », présentant une EHI mineure et traités par HT (57,59). En effet, actuellement l'HT est recommandée pour les patients présentant une EHI modérée à sévère (26,33,34), ce qui correspond aux patients de notre étude (66% avec EHI modérée, et 33% avec EHI sévère). Seul un patient avec EHI mineure (cotée SARNAT) 1 a bénéficié d'une HT. Son évolution à court terme était favorable (IRM normale et un examen neurologique normal à 24 mois). Cependant, une méta-analyse récente met en évidence la présence de troubles du neurodéveloppement chez plus de 25% des enfants atteints d'EHI mineure (SARNAT 1) (60), suggérant que cette population pourrait ainsi bénéficier de ce traitement. Des études prospectives sont toutefois nécessaires pour évaluer l'efficacité et les bénéfices de ce traitement dans cette tranche de population.

➲ Place des Soins Palliatifs

Des soins palliatifs ont été mis en place pour 24 enfants. 19 enfants sont décédés, 5 enfants ont survécus.

- enfants décédés après mise en place de soins palliatifs :

Sur les 24 décès observés dans notre étude, 79% d'entre eux sont survenus après une décision de limitation des soins de réanimation, taux similaire aux données de la littérature (61,62). Toutefois, peu d'études mentionnent les circonstances exactes de décès liés aux retraits des soins de réanimation (62,63). Récemment, Lemmon et al. ont détaillé les circonstances de décès dans leur cohorte : ainsi la majorité des décès faisaient suite à une décision de retrait des soins de réanimation : 89% après extubation élective et 11% après arrêt de la nutrition et de l'hydratation. Les données concernant notre étude, retrouvent : un retrait de la ventilation assistée chez 94% des patients, et un arrêt de la nutrition artificielle chez 100% des patients.

La réorientation des soins vers des soins palliatifs s'est accompagné d'une sédation-analgésie adaptée à chaque enfant.

Les premiers jours de vie représentent une période critique d'instabilité clinique et de défaillance multiviscérale, période définie par Wilkinson comme une « fenêtre d'opportunité» au cours de laquelle une décision de retrait des soins de réanimation entrainerait le décès (64,65). Cependant, cette période critique ne semble pas être privilégiée par les cliniciens pour décider du retrait des soins actifs de réanimation. Arnaez et al. ont mené une enquête nationale regroupant 57 centres de type 3 en Espagne. Dans la majorité des centres interrogés, les principales difficultés rencontrées dans la prise de décision reposaient sur le peu de temps disponible pour établir un pronostic précoce et précis (66). 80% des centres informent les parents du pronostic au-delà de 72 heures de vie. 91% des centres prennent en considération l'avis des parents. Moins de la moitié des centres utilisent un protocole dédié à la prise de décision de fin de vie, et dans 80% des cas, les centres ne font pas appel à un comité éthique. Enfin, dans 54% un soutien psychologique est proposé aux familles.

Dans notre expérience : l'ensemble des décès après décision de retrait des soins de réanimation, a eu lieu dans l'unité de réanimation néonatale. L'âge moyen au décès était de 8,3 jours. L'âge moyen au moment de la réunion éthique était de 5,8 jours

Dans tous les cas, la décision de retrait des soins de réanimation a été prise de façon collégiale, au décours d'une réunion éthique dédiée, en présence du personnel médical et paramédical en charge de l'enfant et de sa famille. Un soutien psychologique était réalisé dans chaque cas. Un avis extérieur a été demandé dans une situation.

Une fois la décision médicale prise, l'assentiment parental était systématiquement recueilli par le médecin référent. Le nombre moyen d'entretiens médicaux avec la famille était de 4,1.

Pour tous les patients, les sédations ont été ajustées pour maintenir un confort optimal de l'enfant.

- enfants vivants après mise en place de soins palliatifs :

5 enfants ont présenté une EHI sévère avec lésions graves à l'IRM cérébrale et état de mal convulsif pour 4 d'entre eux.

Une décision collégiale de retrait des soins de réanimation a été prise pour chacun de ces enfants ; cette réunion éthique a eu lieu en moyenne à 9,5 jours de vie (8 – 11 jours).

Le nombre moyen d'entretiens médicaux avec les parents a été de 8,5 (5 – 14)

Dans chaque situation, le retrait de la ventilation mécanique et de la nutrition artificielle (nutrition entérale + parentérale) a été décidé. Dans 4 cas sur 5, l'assentiment parental a été obtenu ; une autonomie respiratoire a été présente d'emblée, suivie d'une autonomie alimentaire dans les jours suivants. Dans un cas, la poursuite d'une nutrition entérale à long terme a été décidée, sur demande parentale de maintien du support nutritionnel. Dans cette situation, 14 entretiens médicaux ont eu lieu, deux réunions éthiques avec intervenant extérieur ont été réalisées.

Tous les enfants sont retournés à domicile par la suite. L'évolution à 24 mois de ces enfants confirme la présence d'un polyhandicap.

L'analyse des données de l'ensemble de ces patients (décédés ou vivants), pour lesquels une décision médicale de retrait des soins de réanimation et la mise en place de soins palliatifs avait été prise, montre qu'il existe une reproductibilité dans les étapes décisionnelles, impliquant le diagnostic, l'annonce, la répétition d'entretiens médicaux, l'importance de l'assentiment parental dans la démarche, l'accompagnement psychologique familial. L'ensemble de ces données ont pu être recueillies dans le dossier médical. La prochaine étape est d'écrire un protocole basé sur l'ensemble de ces données.

➲ Délai de mise en place de l'hypothermie thérapeutique (HT)

Le bénéfice de l'instauration, avant H6, de l'HT sur le devenir neurologique des enfants porteurs d'EHI est clairement démontré (26,46).

Des études précliniques ont permis d'établir que la fenêtre thérapeutique pour l'HT dépendait de plusieurs facteurs, notamment de la sévérité de l'accident hypoxo-ischémique initial, et qu'une HT encore plus précoce, avant H3 pouvait améliorer le pronostic dans les formes modérées (67). Dans l'étude TOBY, il existait une tendance à un meilleur pronostic neurologique si l'HT débutait avant H4, sans toutefois de résultat significatif (34,53)

Dans notre centre, l'heure médiane de mise en hypothermie thérapeutique est de 3,8 heures, similaire aux données de la littérature (26,44,68), délai nécessaire pour l'évaluation clinique et paraclinique, et l'équipement du patient.

Cependant, nous avons observé, que près de 38% des patients ont été placés en HT hors des délais recommandés, c'est-à-dire après 6h de vie, dont 14% après 7 heures de vie, ce qui représente une déviation du protocole et peut avoir un impact sur l'efficacité de l'HT. Nous avons voulu détailler les causes de ce retard et évaluer le caractère « évitable » dans un but d'amélioration de nos pratiques.

Dans près de 40% des cas, une arrivée tardive dans le service de réanimation, liée au lieu de naissance, était la cause du retard à la mise en HT. 80 % des enfants de l'étude sont nés outborn, en provenance de l'ensemble de la région PACA-Corse. Un délai de transfert semblait inévitable dans 7 cas, lié à l'éloignement géographique (Ajaccio, Gap, Avignon, Apt, Brignoles) ; aucun retard lié à une indisponibilité du SMUR pédiatrique n'a été relevé.

Le délai médian de mise en HT était significativement plus élevé dans la population outborn : 5 heures vs 4,5 heures pour les patients inborn (**p = 0.011**), résultats comparables aux données de l'étude NICHD (délai médian 5,5 h vs 4,4h pour les patients outborn vs inborn), cependant cette étude ne retrouvait pas d'impact significatif du lieu de naissance sur la morbidité néonatale et le devenir à 18 mois entre les groupes (68).

Des études récentes comparant une HT tardive (entre H6 et H24 de vie) versus pas d'HT, ont montré qu'une hypothermie thérapeutique même instaurée tardivement semblait bénéfique sur la mortalité et le devenir neurologique des patients ainsi que sur la mortalité (69).

Il parait indispensable de mettre en place et d'évaluer des moyens (simulation, évaluation du protocole régional, début de l'HT durant le transport par SAMU) permettant de raccourcir le délai de mise en HT dans notre centre, afin de diminuer au mieux le nombre de nouveau-nés pour lesquels l'hypothermie thérapeutique débute après 6 heures de vie. (34,68,70)

➲ Dysnatrémies

Dans notre étude, près de 65% des patients ont présenté une hyponatrémie.
Les recommandations en vigueur préconisent une gestion et une correction rigoureuses des troubles hydroélectrolytiques, notamment des dysnatrémies (11). En effet, la degré de l'hyponatrémie est directement proportionnel à la sévérité de l'encéphalopathie néonatale (48). Les nouveau-nés porteurs d'EHI présentent une insuffisance rénale dans 22 à 70% des cas (71). L'oligurie est également fréquente, entrainant une rétention hydrique et une hyponatrémie secondaire (33). La prise en charge actuelle des nouveau-nés présentant une EHI propose une restriction hydrique modérée (40-70 ml/kg/j) durant les premiers jours de vie. Ces recommandations sont basées sur des données issues d'études précliniques ainsi que des études chez l'adulte et l'enfant (72,73). En 2017, une revue de la Cochrane soulignait l'absence d'études cliniques permettant de montrer le bénéfice d'une restriction hydrique sur le devenir neurologique de ces enfants (74). En 2018, Tanigasalam et al. ont réalisé une étude randomisée comparant un groupe d'enfants (n=40) recevant une restriction hydrique au 2/3 de la normale : à 40, 55, 65, et 80ml/kg/j de J1 à J4, versus un groupe d'enfants (n=40) recevant des apports volémiques normaux (60, 80, 100, et 120 ml/kg/j de J1 à J4). Les apports sodiques et potassiques étaient rajoutés à partir de J2 pour les deux groupes. Ils ont mis en évidence que la restriction hydrique ne réduisait pas la mortalité ou la morbidité neurologique à 6 mois, et était associée à un plus haut risque d'hypoglycémie (75). De plus, selon une étude rétrospective récente, une restriction hydrosodée ne semble pas montrer de bénéfices chez le nouveau-né avec EHI et sous HT ; les patients recevant une restriction hydrosodé avaient les natrémies les plus basses, et avaient tendance à développer des hyponatrémies profondes < 125 mmol/L (76).

➲ Dysglycémies

Les recommandations actuelles préconisent la surveillance et le maintien en euglycémie (11). En effet, les dysglycémies au cours de la période néonatale chez les enfants porteurs d'EHI ont été associées dans plusieurs études à un mauvais pronostic neurologique (30,31,77). Montaldo P. et al. ont mis en évidence, par le biais d'une étude prospective, l'association entre hypoglycémie et/ou hyperglycémie et un développement neurologique anormal entre 18 et 24 mois (78). De même, dans une étude secondaire de l'Etude CoolCap (36), Basu et al. retrouvent, après une analyse multivariée ajustée sur la gravité de l'EHI, une association significative entre le devenir anormal à 18 mois (côté à l'aide du score de Bayley II) et la survenue d'hypoglycémie et/ou d'hyperglycémie dans les 12 premières heures de vie (77).

Dans une étude parue en 2019, réalisée sur 45 patients, les hyperglycémies étaient associées à des tracés de fond d'EEG comportant plus d'anomalies et un nombre plus important de convulsions (79).

Toutes ces études semblent en accord pour statuer sur le fait que la présence de dysglycémies initiales aggrave le pronostic neurologique des nouveau-nés atteints d'EHI.

Dans notre étude, 6,5 % des patients ont présenté une hyperglycémie et moins de 20% ont présenté une hypoglycémie, incidence inférieure à celles décrites dans la littérature (57% et 82% des enfants, respectivement dans les études de Basu et al. et de Pinchefsky et al., ont présentaient des dysglycémies) (77,79). Cependant, la présence d'hypo et/ ou hyperglycémies reste toutefois évitable, et cette prise en charge doit être améliorée.

➲ Ventilation mécanique

L'hypocapnie est fréquemment observée dans les heures qui suivent un accident hypoxo-ischémique par plusieurs mécanismes le plus souvent associés : l'acidose métabolique profonde initiale peut engendrer une hyperventilation compensatoire aboutissant à une hypocapnie. Secondairement, le déficit énergétique primaire associé à l'hypoperfusion cérébrale peut aboutir à une réduction de la production de CO2 (80). Enfin, une ventilation mécanique inappropriée peut engendrer une hypocapnie (81,82)

Des études cliniques récentes ont mis en évidence que l'hypocapnie aggravait le pronostic neurologique chez les enfants porteurs d'EHI (81). Des analyses secondaires de l'étude NICHD ont démontré qu'une exposition cumulée à des PCO2 < 35 mmHg durant les 16 premières heures de vie augmentait significativement le risque de décès et de troubles du neurodéveloppement (83,84).

Ainsi, limiter l'hypocapnie est un enjeu majeur dans la prise en charge de ces patients, notamment chez les patients ventilés. Il semble nécessaire d'améliorer nos pratiques en établissant une surveillance plus étroite de ce paramètre.

Se pose aussi la question de la nécessité d'une ventilation assistée systématique dans la prise en charge des patients présentant une EHI et bénéficiant d'une HT.

Tandis que de nombreuses études reportent une sédation et une ventilation assistée durant l'HT pour l'ensemble de leurs patients, récemment des centres étendant l'HT aux patients présentant des EHI mineures, reportent une diminution du taux de patients ventilés (17), la ventilation mécanique étant réservée aux patients présentant des troubles de la conscience, des convulsions, ou une pathologie respiratoire associée (inhalation méconiale). De même, une étude récente, incluant des patients avec EHI mineure, reporte seulement 34% d'enfants recevant une ventilation mécanique, 30% recevant une ventilation non invasive, et 36% d'enfants en ventilation spontanée (85)

V. CONCLUSION

L'encéphalopathie néonatale d'origine hypoxo-ischémique est une des principales causes de mortalité et de morbidité du nouveau-né à terme. L'hypothermie thérapeutique contrôlée développée ces dernières années a montré des effets neuroprotecteurs mais partiels. Le recueil exhaustif de l'ensemble des enfants admis dans le service de Médecine et Réanimation néonatale de l'hôpital de la Conception et ayant bénéficié d'une HT sur les 5 dernières années, permet de décrire et évaluer leur prise en charge globale de ces enfants. Cette étude met en évidence des résultats similaires aux données de la littérature, mais également des déviations du protocole actuel, mettant en avant une amélioration possible des pratiques professionnelles actuelles. Elle permet enfin d'avoir une base de données solide à l'heure où de nouvelles pistes thérapeutiques sont à l'étude (86), telles que la greffe de cellules souches de sang de cordon, au sein de notre centre.

Références bibliographiques :

1. Robertson CM, Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy. Paediatr Child Health. mai 2006;11(5):278-82.

2. Dixon G, Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Silburn SR, Zubrick SR, et al. Early Developmental Outcomes After Newborn Encephalopathy. PEDIATRICS. 1 janv 2002;109(1):26-33.

3. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? The Lancet. mars 2005;365(9462):891-900.

4. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic–ischaemic encephalopathy. Early Human Development. juin 2010;86(6):329-38.

5. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, et al. Pathophysiology of hypoxic–ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. Acta Neurol Belg. avr 2020;120(2):277-88.

6. Davidson JO, Gonzalez F, Gressens P, Gunn AJ. Update on mechanisms of the pathophysiology of neonatal encephalopathy. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. juill 2021;101267.

7. Wassink G, Gunn ER, Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. Front Neurosci [Internet]. 2014 [cité 23 août 2021];8. Disponible sur: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2014.00040/abstract

8. Arteaga O, Álvarez A, Revuelta M, Santaolalla F, Urtasun A, Hilario E. Role of Antioxidants in Neonatal Hypoxic–Ischemic Brain Injury: New Therapeutic Approaches. IJMS. 28 janv 2017;18(2):265.

9. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Review for the Clinician. JAMA Pediatr. 1 avr 2015;169(4):397.

10. Thornton C, Leaw B, Mallard C, Nair S, Jinnai M, Hagberg H. Cell Death in the Developing Brain after Hypoxia-Ischemia. Front Cell Neurosci. 23 août 2017;11:248.

11. Saliba E, Debillon T. Neuroprotection par hypothermie contrôlée dans l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme. Archives de Pédiatrie. sept 2010;17:S67-77.

12. Sarnat HB. Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress: A Clinical and Electroencephalographic Study. Arch Neurol. 1 oct 1976;33(10):696.

13. Merchant N, Azzopardi D. Early predictors of outcome in infants treated with hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy. Dev Med Child Neurol. avr 2015;57:8-16.

14. Kirimi E, Tuncer O, Atas B, Sakarya ME, Ceylan A. Clinical Value of Color Doppler Ultrasonography Measurements of Full-Term Newborns with Perinatal Asphyxia and Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the First 12 Hours of Life and Long-Term Prognosis. Tohoku J Exp Med. 2002;197(1):27-33.

15. O'Kane A, Vezina G, Chang T, Bendush N, Ridore M, Gai J, et al. Early Versus Late Brain Magnetic Resonance Imaging after Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. The Journal of Pediatrics. mai 2021;232:73-79.e2.

16. 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.

17. Bach AM, Fang AY, Bonifacio S, Rogers EE, Scheffler A, Partridge JC, et al. Early Magnetic Resonance Imaging Predicts 30-Month Outcomes after Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. The Journal of Pediatrics. juill 2021;S0022347621006685.

18. Martinez-Biarge M, Bregant T, Wusthoff CJ, Chew ATM, Diez-Sebastian J, Rutherford MA, et al. White Matter and Cortical Injury in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Antecedent Factors and 2-Year Outcome. The Journal of Pediatrics. nov 2012;161(5):799-807.

19. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich AJ, Holshouser B, Wycliffe N, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. The Journal of Pediatrics. avr 2005;146(4):453-60.

20. Goergen SK, Ang H, Wong F, Carse EA, Charlton M, Evans R, et al. Early MRI in term infants with perinatal hypoxic–ischaemic brain injury: Interobserver agreement and MRI predictors of outcome at 2 years. Clinical Radiology. janv 2014;69(1):72-81.

21. Basiri B, Sabzehei M, sabahi M. Predictive factors of death in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving selective head cooling. Clin Exp Pediatr. 15 avr 2021;64(4):180-7.

22. 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.

23. Mariani E, Scelsa B, Pogliani L, Introvini P, Lista G. Prognostic Value of Electroencephalograms in Asphyxiated Newborns Treated With Hypothermia. Pediatric Neurology. nov 2008;39(5):317-24.

24. 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.

25. Meau-Petit V, Tasseau A, Lebail F, Ayachi A, Layouni I, Patkai J, et al. Hypothermie contrôlée du nouveau-né à terme après asphyxie périnatale. Archives de Pédiatrie. mars 2010;17(3):282-9.

26. 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.

27. Wood T, Thoresen M. Physiological responses to hypothermia. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. avr 2015;20(2):87-96.

28. Wintermark P, El Dib M, Bonifacio SL. Issues in the daily management of neonates with NE. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. juin 2021;101255.

29. Hansen G, Al Shafouri N, Narvey M, Vallance JK, Srinivasan G. High blood carbon dioxide variability and adverse outcomes in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(4):680-3.

30. Wong DST, Poskitt KJ, Chau V, Miller SP, Roland E, Hill A, et al. Brain injury patterns in hypoglycemia in neonatal encephalopathy. AJNR Am J Neuroradiol. juill 2013;34(7):1456-61.

31. Al Shafouri N, Narvey M, Srinivasan G, Vallance J, Hansen G. High glucose variability is associated with poor neurodevelopmental outcomes in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. J Neonatal Perinatal Med. 2015;8(2):119-24.

32. Kapadia VS, Chalak LF, DuPont TL, Rollins NK, Brion LP, Wyckoff MH. Perinatal asphyxia with hyperoxemia within the first hour of life is associated with moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr. oct 2013;163(4):949-54.

33. 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.

34. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. N Engl J Med. oct 2009;361(14):1349-58.

35. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Safety outcomes. Pediatric Neurology. janv 2005;32(1):18-24.

36. Jacobs SE. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. The Journal of Pediatrics. juill 2005;147(1):122-3.

37. 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.

38. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med [Internet]. 1 juin 2012 [cité 26 août 2021];166(6). Disponible sur: http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpediatrics.2011.1772

39. 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.

40. Shankaran S. Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. Curr Treat Options Neurol. déc 2012;14(6):608-19.

41. Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, Laptook AR, Zaterka-Baxter KM, McDonald SA, et al. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. nov 2012;97(6):F398-404.

42. ; on behalf of the CoolCap Trial Group, Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, et al. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. Pediatr Res. févr 2012;71(2):205-9.

43. Laptook AR, Corbett RJT, Sterett R, Garcia D, Tollefsbol G. Quantitative Relationship between Brain Temperature and Energy Utilization Rate Measured in Vivo Using 31P AND 1H Magnetic Resonance Spectroscopy. Pediatr Res. déc 1995;38(6):919-25.

44. Thoresen M, Satas S, Puka-Sundvall M, Whitelaw A, Hallström Å, Løberg E-M, et al. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins: NeuroReport. oct 1997;8(15):3359-62.

45. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of Hypothermia on Energy Metabolism in Mammalian Central Nervous System. J Cereb Blood Flow Metab. mai 2003;23(5):513-30.

46. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, et al. Time Is Brain: Starting Therapeutic Hypothermia within Three Hours after Birth Improves Motor Outcome in Asphyxiated Newborns. Neonatology. 2013;104(3):228-33.

47. Battin M. Rebound Seizures During Rewarming. PEDIATRICS. 1 nov 2004;114(5):1369-1369.

48. Acharya A, Swain B, Pradhan S, Jena PK, Mohakud NK, Swain A, et al. Clinico-Biochemical Correlation in Birth Asphyxia and Its Effects on Outcome. Cureus. 9 nov 2020;12(11):e11407.

49. Mahé E, Prost YD. La cytostéatonécrose du nouveau-né. Ann Dermatol Venereol. :5.

50. Bhagat I, Agarwal P, Sarkar A, Dechert R, Altinok D, Chouthai N. Does Severity of Brain Injury on Magnetic Resonance Imaging Predict Short-Term Outcome in Neonates Who Received Therapeutic Hypothermia? Am J Perinatol. 8 juin 2021;

51. Lamblin M-D, Walls Esquivel E, André M. The electroencephalogram of the full-term newborn: Review of normal features and hypoxic-ischemic encephalopathy patterns. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology. déc 2013;43(5-6):267-87.

52. Wayock CP, Meserole RL, Saria S, Jennings JM, Huisman TAGM, Northington FJ, et al. Perinatal risk factors for severe injury in neonates treated with whole-body hypothermia for encephalopathy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. juill 2014;211(1):41.e1-41.e8.

53. The TOBY Study Group, Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, Halliday H, Levene M, et al. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: A randomised controlled trial. BMC Pediatr. déc 2008;8(1):17.

54. Burd I, Andrikopoulou M, Farzin A. Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome: New Guidelines Update. Postgraduate Obstetrics & Gynecology. sept 2014;34(18):6.

55. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE. The Apgar Score. Pediatrics. oct 2015;136(4):819-22.

56. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald ScottA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of Depth and Duration of Cooling on Deaths in the NICU Among Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 24 déc 2014;312(24):2629.

57. Marlow N, Shankaran S, Rogers EE, Maitre NL, Smyser CD. Neurological and developmental outcomes following neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. juill 2021;101274.

58. Liu X, Jary S, Cowan F, Thoresen M. Reduced infancy and childhood epilepsy following hypothermia-treated neonatal encephalopathy. Epilepsia. nov 2017;58(11):1902-11.

59. Shipley L, Gale C, Sharkey D. Trends in the incidence and management of hypoxic-ischaemic encephalopathy in the therapeutic hypothermia era: a national population study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. sept 2021;106(5):529-34.

60. Conway JM, Walsh BH, Boylan GB, Murray DM. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome - A systematic review. Early Human Development. mai 2018;120:80-7.

61. Hellmann J, Knighton R, Lee SK, Shah PS. Neonatal deaths: prospective exploration of the causes and process of end-of-life decisions. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. mars 2016;101(2):F102-7.

62. 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.

63. Janvier A, Meadow W, Leuthner SR, Andrews B, Lagatta J, Bos A, et al. Whom are we comforting? An analysis of comfort medications delivered to dying neonates. J Pediatr. août 2011;159(2):206-10.

64. Wilkinson DJ. Death in the neonatal intensive care unit: changing patterns of end of life care over two decades. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 12 avr 2006;91(4):F268-71.

65. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. mars 2004;89(2):F152-155.

66. Arnaez J, Herranz-Rubia N, Garcia-Alix A, ESP-EHI Group. Perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: a national survey of end-of-life decisions and palliative care. BMJ Support Palliat Care. 16 sept 2019;bmjspcare-2019-001881.

67. Sabir H, Scull-Brown E, Liu X, Thoresen M. Immediate hypothermia is not neuroprotective after severe hypoxia-ischemia and is deleterious when delayed by 12 hours in neonatal rats. Stroke. déc 2012;43(12):3364-70.

68. Natarajan G, Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, Walsh M, McDonald SA, et al. Effect of inborn vs. outborn delivery on neurodevelopmental outcomes in infants with hypoxic–ischemic encephalopathy: secondary analyses of the NICHD whole-body cooling trial. Pediatr Res. oct 2012;72(4):414-9.

69. Laptook AR, Shankaran S, Tyson JE, Munoz B, Bell EF, Goldberg RN, et al. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 24 oct 2017;318(16):1550.

70. Reaney L, Livingstone V, Bogue C, Dempsey EM, Filan PM. Timing of Therapeutic Hypothermia for Inborn and Outborn Infants with Neonatal Encephalopathy. Ir Med J. 10 mars 2016;109(3):369.

71. Selewski DT, Jordan BK, Askenazi DJ, Dechert RE, Sarkar S. Acute Kidney Injury in Asphyxiated Newborns Treated with Therapeutic Hypothermia. The Journal of Pediatrics. avr 2013;162(4):725-729.e1.

72. Yu PL, Jin LM, Seaman H, Yang YJ, Tong HX. Fluid therapy of acute brain edema in children. Pediatric Neurology. avr 2000;22(4):298-301.

73. Levene MI, Tudehope DI, Thearle MJ. Essentials of neonatal medicine. 3rd ed. Malden: Blackwell Science; 2000. 344 p.

74. Shepherd E, Salam RA, Middleton P, Han S, Makrides M, McIntyre S, et al. Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews. Cochrane Neonatal

Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 20 juin 2018 [cité 27 sept 2021];2018(6). Disponible sur: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012409.pub2

75. Tanigasalam V, Plakkal N, Vishnu Bhat B, Chinnakali P. Does fluid restriction improve outcomes in infants with hypoxic ischemic encephalopathy? A pilot randomized controlled trial. J Perinatol. nov 2018;38(11):1512-7.

76. La Haye-Caty N, Barbosa Vargas S, Maluorni J, Rampakakis E, Zappitelli M, Wintermark P. Impact of restricting fluid and sodium intake in term asphyxiated newborns treated with hypothermia. J Matern Fetal Neonatal Med. oct 2020;33(20):3521-8.

77. Basu SK, Kaiser JR, Guffey D, Minard CG, Guillet R, Gunn AJ. Hypoglycaemia and hyperglycaemia are associated with unfavourable outcome in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: a post hoc analysis of the CoolCap Study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. mars 2016;101(2):F149-55.

78. Montaldo P, Caredda E, Pugliese U, Zanfardino A, Delehaye C, Inserra E, et al. Continuous glucose monitoring profile during therapeutic hypothermia in encephalopathic infants with unfavorable outcome. Pediatr Res. août 2020;88(2):218-24.

79. Pinchefsky EF, Hahn CD, Kamino D, Chau V, Brant R, Moore AM, et al. Hyperglycemia and Glucose Variability Are Associated with Worse Brain Function and Seizures in Neonatal Encephalopathy: A Prospective Cohort Study. The Journal of Pediatrics. juin 2019;209:23-32.

80. Jensen EC, Bennet L, Hunter CJ, Power GC, Gunn AJ. Post-hypoxic hypoperfusion is associated with suppression of cerebral metabolism and increased tissue oxygenation in near-term fetal sheep. J Physiol. 1 avr 2006;572(Pt 1):131-9.

81. Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. N Engl J Med. 4 juill 2002;347(1):43-53.

82. El-Dib M, Szakmar E, Chakkarapani E, Aly H, Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Challenges in respiratory management during therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. Semin Fetal Neonatal Med. 19 juin 2021;101263.

83. Lingappan K, Kaiser JR, Srinivasan C, Gunn AJ. Relationship between PCO2 and unfavorable outcome in infants with moderate-to-severe hypoxic ischemic encephalopathy. Pediatr Res. août 2016;80(2):204-8.

84. Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, Langer JC, Bara R, Ehrenkranz RA, et al. Hypocarbia and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr. mai 2011;158(5):752-758.e1.

85. El-Dib M, Munster C, Szakmar E, Inder T, Gunn AJ. Late onset oxygen requirement following neonatal therapeutic hypothermia. Acta Paediatr. nov 2020;109(11):2258-65.

86. Grandvuillemin I, Garrigue P, Ramdani A, Boubred F, Simeoni U, Dignat-George F, et al. Long-Term Recovery After Endothelial Colony-Forming Cells or Human Umbilical Cord Blood Cells Administration in a Rat Model of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Stem Cells Transl Med. nov 2017;6(11):1987-96.

ANNEXE 1

Classification de Sarnat et Sarnat

	Normal	Encéphalopathie modérée	Encéphalopathie sévère
Conscience	Bébé bien présent Quand ouvre les yeux : regarde, fixe, suit la cible	Bébé peu présent Si ouvre les yeux : regard dans le vague	comateux
1. Activité motrice globale	Harmonieuse, variée	Pauvre ou agitation Mouvements stéréotypés : boxe, pédalage	Absente ou trémulations de décortication
2. Posture	Normale Flexion des 4 membres	Extension des membres Flexion distale	Décérébré Enroulement des membres supérieurs
3. Tonus axial Tonus périphérique	Normal ou hypotonie modérée Bonne ouverture des mains	Hypotonie franche Mains et pieds crispés	Flaccide Flaccide
4. Succion	Efficace	Faible ou mâchonnement sans aspiration	absente
5. SNA Pupilles FC Respiration	Normales, réactives Normale, modulée Normale	Myosis Lente Périodique ou hyperventilation	Mydriase aréactive Immuable Apnée ou gasps
Réflexes du tronc (cornéens, toux) A examiner si conscience altérée	présents	présents	abolis
6. Convulsions	Absentes	+/- présentes	+/- présentes

ANNEXE 2

APHM CONCEPTION FEMMES-PARENTS-ENFANTS	Code:
"Indication et conduite de l'hypothermie contrôlée dans l'encéphalopathie anoxo-ischémique néonatale "	
Date d'application : Janvier 2018 **Version** : 1	**Rédigée par** : Isabelle LIGI **Validée par : staff Néonatologie** **Vérifiée par** : Bureau de gestion documentaire CONCEPTION

Classification de Sarnat (Annexe 1):

5.2. Critères d'inclusion en hypothermie :

Cf texte

5.3. Critères d'exclusion :

RCIU sévère et PN < 1800 g

Anomalies chromosomiques ou congénitales sévères

Diagnostic anténatal de pathologie métabolique ou neurologique

Traumatismes neurologiques (hémorragies intracérébrales, lésions médullaires)
Collapsus non contrôlé
Hypoxie réfractaire
Syndrome hémorragique non contrôlé
Un nouveau-né avec une encéphalopathie hypoxo-ischémique sévère et pour lequel une prise en charge palliative est envisagée

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

5.4. Mise en hypothermie contrôlée :

L'objectif est de maintenir une température centrale entre 33,5 et 34°C pendant 72 h. L'hypothermie doit débuter le plus tôt possible avant H6. Avant inclusion, toute hyperthermie > 37°C doit être évitée :

5.4.1. Mesure de la température :

- Monitorage continu par sonde rectale
- Insérer la sonde rectale de monitorage de la température de l'appareil de refroidissement d'au moins 3 cm et la sécuriser sur la cuisse
- La position de la sonde thermique doit être vérifiée régulièrement

5.4.2. Principes du refroidissement avec matelas :

- Positionner l'enfant dans un incubateur ouvert, chauffage éteint
- Mise en hypothermie contrôlée avec le **Criticool** à **33.5°C**
- Refroidissement rapide (1/2 heure) mais prudence à l'induction quand la température du nouveau-né franchit 34°C (risqué de chute rapide en dessous de 32°C)
- Régler les alarmes de temperature entre 33 et 34.5°C

5.4.3. Principes du réchauffement :

- Réchauffement très progressif **à H72 du début de l'hypothermie**
- **Le risque de convulsions** est fréquent pendant la phase de réchauffement. Une surveillance EEG ou aEEG est donc nécessaire. En cas de convulsions, un arrêt du réchauffement et le traitement anticonvulsivant sont recommandés. S'assurer que l'enfant ne convulse plus pendant au moins 2 heures avant de reprendre le réchauffement.
- Il existe aussi un **risque d'hypovolémie** par vasodilatation périphérique qui doit être détecté et traité.
- Dans tous les cas le réchauffement sera le plus lent possible (**0.2-0.4°C/h, max 0,5°C/h**)
- **Maintenir une surveillance de la température centrale (36°C-36.5°C) par sonde rectale pendant 24 heures après la fin du réchauffement** car risque de rebond hyperthermique.

5.5. Gestion d'un nouveau-né en hypothermie contrôlée :

5.5.1. Conditionnement:

- Pose d'une voie veineuse central (KTOV double-lumière, KTEC ou VVC profonde)
- Pose d'une sonde thermique rectale
- Pose d'une sonde vésicale urinaire
- Monitorages cardiorespiratoire et thermique continus
- Matelas gel (points d'appui et risques d'escarre)
- Si possible: KTAo et monitorage continu de la pression artérielle sanglante

5.5.2. Apports hydro-électrolytiques :

- **Restriction hydrique à 40-60 ml/kg** le premier jour. A adapter à la diurèse/fonction rénale et volume cardiaque à l'échographie.
- Le minimum de NaCl/KCl à J0, maintenir les électrolytes dans les valeurs normales. Il existe une **tendance à l'hypokaliémie et à l'hyponatrémie** pendant la phase d'hypothermie.
- Pendant la phase de réchauffement il existe une tendance à l'hypernatrémie par réabsorption du liquide interstitiel.
- Maintenir la magnésémie à une valeur >1.0 mmol/l. Une magnésémie dans les valeurs supérieures améliore la tolérance au froid et a une action neuroprotectrice.

- Maintenir la glycémie entre **3.5- 8mmol/l (0,6 -1,50 g/l).** Pendant l'hypothermie il existe une tendance à l'hyperglycémie par augmentation de la résistance à l'insuline. En cas de recours à l'insulinothérapie, se méfier d'une hypoglycémie au cours du réchauffement.

5.5.3. Prise en charge ventilatoire :

- La ventilation assistée est recommandée afin de réduire le stress lié à l'hypothermie
- L'hypothermie peut entraîner une HTAP nécessitant parfois du iNO
- Les gaz doivent être humidifiés et réchauffés normalement
- Les sécrétions trachéales sont souvent épaisses
- Eviter l'hyperoxie et l'alcalose respiratoire

5.5.4. Prise en charge hémodynamique :

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

5.5.5. Sédation-analgésie :

- Limiter les stimulations nociceptives, les nuisances sonores et lumière vive: protection oculaire et mousse sur les oreilles
- Analgésie systématique par morphiniques: **Morphine à une dose de 20µg/kg/h**. Le métabolisme de la morphine est réduit par l'hypothermie. Une réduction de la dose à 15, 10 ou 5µg/kg sera à faire en fonction de la réactivité de l'enfant et de la fréquence cardiaque qui est un bon reflet du degré de sédation. A 33.5°C la fréquence cardiaque est en moyenne de 90/mn. La FC varie de 14 bpm par 1°C au dessous ou au dessus de la température cible.
- Sédation supplémentaire si nécessaire par benzodiazépines midazolam **à une dose de 10-20µg/kg/h**
- Attention au risque de toxicité (phénomène d'accumulation lié à l'hypothermie et à l'insuffisance rénale souvent associée

5.5.6. Convulsions :

- <u>Indications de traitement</u> :
  - convulsions cliniques confirmées par EEG ou aEEG
  - convulsions électriques qui durent plus de 10 minutes au total par heure
- Le **phénobarbital** reste le médicament de première ligne à une dose de charge de **20mg/kg IV sur 20 minutes**, dose qui peut être répétée une fois. Ne pas donner de dose d'entretien car l'hypothermie augmente la demi-vie du phénobarbital. Contrôler la barbitémie avant une nouvelle dose.
- En 2ème intention, **Phénytoïne : 20 mg/kg** IV sur 20 min. Attention car la phénytoïne a des effets cardio dépresseurs durant l'hypothermie
- Puis si besoin, **Rivotril en discontinu 0,05 mg/kg/12h.**
- Eviter les anticonvulsivants en perfusion continue par crainte d'un effet cumulatif surtout par les médicaments à métabolisme hépatique.
- Penser à surveiller le dosage des médicaments (barbitémie, phénytoïnémie) car l'hypothermie modifie le métabolisme de certains médicaments

5.5.7. Alimentation :

- Risque augmenté d'ECUN d'origine multifactorielle
- Repos digestif conseillé ou alimentation minimale avec du lait maternel en don direct seul

5.5.8. Antibiothérapie :

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

5.6. Monitorage et investigations :

5.6.1 Monitorage général:

- Continu: fréquence cardiaque, SaO2, fréquence respiratoire, temperature central et si possible pression artérielle sanglante
- Toutes les 3h: pression artérielle, diurèse, temperature cutanée, score de douleur (COMFORT-B), état cutané et points d'appui, conscience, mouvements anormaux, glycémie capillaire

Valeurs cibles durant l'hypothermie :

- **T° rectale** : 33.5°C±0.5°C
- **PAM** : 45-65 mm Hg
- **SpO2** : 93-98%
- **PCO2** : 45-50 mm Hg (la PCO2 est modifiée par l'hypothermie. La plupart des analyseurs des gaz du sang mesurent les échantillons sanguins à une température de 37°C. *In vivo,* les valeurs de la PCO2 à 33.5°C sont approximativement 0.83 fois celles données à 37.5°C par l'analyseur. Si les valeurs de la PCO2 ne sont pas corrigées pour l'hypothermie le risque d'hypocapnie et de vasoconstriction cérébrale est important).
- **PaO2** : 60-100 mm Hg (8-14 kPa)

5.6.2. Surveillance neurologique :

- Clinique : en cas d'hypothermie s'attendre à ce que le réveil soit plus lent probablement par accumulation des anticonvulsivants et des sédatifs-analgésiques. L'évaluation sera faite par le score de Sarnat ou de Thompson et Amiel-Tison. **Noter systématiquement chaque examen médical dans le dossier patient.**
- Electrophysiologique : une surveillance EEG ou aEEG sera continue pendant la phase de refroidissement et 24 heures après la phase de réchauffement.
- Imagerie : un suivi ETF est recommandé pendant les 3 premiers jours pour éliminer une hémorragie intracrânienne. Une IRM avec séquences de diffusion sera faite après la phase de réchauffement entre J4 et J7 (plus précocement en cas d'aggravation neurologique)

5.6.3 Investigations (cf feuille de suivi en annexe):

- Dosages sanguins: NFS, GdS, lactates, hémostase, bilan hépatique, ionogramme sanguine jusqu'à normalisation. Dosages médicamenteux si nécessaires.
- EEG avant H12 si possible et entre H12 et H24 puis une fois par jour jusqu'à la remise en normothermie. aEEG en continu. A surveiller jusqu'à normalization
- IRM cérébrale systématique J4-J7 pouvant être controlee à J10
- Prévoir suivi spécialisé

ANNEXE 3

Données cliniques à la naissance :

- Sexe du nouveau-né, Terme de naissance
- Type et pathologies d'accouchement, type d'anesthésie
- Lieu de naissance
- Adaptation néonatale (gestes de réanimation, score d'APGAR)
- Biométries de naissance et de la première semaine
- SARNAT à la prise en charge
- Heure de début de l'hypothermie thérapeutique

Morbidité néonatale :

- Durée du séjour
- Données ventilatoires : durée de ventilation mécanique
- Défaillance hémodynamique : hypotension, bradycardie< 80bpm, hypertension artérielle pulmonaire
- Insuffisance rénale
- Défaillance hépatique : cytolyse
- Défaillance hématologique : transfusions, coagulation intravasculaire disséminée
- Données nutritionnelles : date de début de nutrition entérale, durée de nutrition parentérale
- Type et durée des voies d'abord
- Complications infectieuses : définies par syndrome inflammatoire biologique et prélèvement central positif (hémoculture, PL….), Infections secondaires liées aux soins définies par une infection « *ni présente ni en incubation au moment de l'admission* » (HAS)
- Complications cutanées : cytostéatonécrose

Données biologiques :

- A la naissance (pH, lactates, Base Deficit)
- A l'entrée en service : stigmates d'asphyxie (urée, créatinine, protidémie, albuminémie, protéine S100, troponine, CPK, plaquettes, hémoglobine, hématocrite, érythroblastes, transaminase, gamma-gt, phosphatase alcaline, bilirubinémie, LDH, pH, lactate, bilan de coagulation avec TP, TCA, fibrinogène, natrémie, kaliémie, calcémie)
- Durant la première semaine : valeurs minimales et maximales mesurées pour urée, créatinine, protidémie, albuminémie, natrémie, kaliémie, calcémie, plaquettes, hémoglobine et TP, valeurs maximales mesurées ou calculées pour troponine, érythroblastes, transaminases, gamma-gt, phosphatase alcaline, bilirubinémie, TCA, fibrinogène, pCO2 et CRP

La capnie était mesurée ou estimée par gazométrie artérielle ou veineuse de façon pluriquotidienne durant le traitement par l'HT puis de façon quotidienne durant le réchauffement et jusqu'à l'arrêt de la ventilation mécanique.

Les valeurs de pCO2 étaient corrigées en fonction de la température centrale de l'enfant.

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 moeurs.

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.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

RESUME

Introduction : L'encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI) demeure l'une des principales causes de décès néonatal à terme et de trouble du neurodéveloppement ; le seul traitement ayant montré une efficacité à ce jour est l'hypothermie thérapeutique (HT). La prise en charge de ces nouveau-nés est complexe et a un véritable impact sur leur devenir ; d'où la nécessité d'une évaluation de cette prise en charge.

Objectif : décrire les caractéristiques de naissance et la morbidité néonatale d'une population de nouveau-nés pris en charge au CHU de la Conception pour EHI et traités par HT ; évaluer les circonstances de décès, la place des soins palliatifs, ainsi que d'éventuelles déviations de protocole.

Méthode : Étude monocentrique, descriptive et rétrospective réalisée dans le service de Réanimation Néonatale de l'Hôpital de la Conception, Marseille, entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2020.

Résultats : Cent huit nouveau-nés ont été inclus. L'incidence de l'EHI était de 1,1/1000, le taux de mortalité était de 22,2 %. En ce qui concerne les caractéristiques de naissance, il n'était pas retrouvé de cause obstétricale dans près de la moitié des cas. Deux tiers des EHI étaient définies comme modérées, un tiers comme sévères. Plus de 80% des naissances ont eu lieu *outborn,* le lieu de naissance influençant significativement l'heure de début de l'HT (*inborn* 4,5h vs *outborn* 5h, p = 0,011) ; 38% des nouveau-nés ont eu un retard à la mise en route de l'HT (après 6ème heure de vie). Au cours de la première semaine de vie, plus de la moitié des nouveau-nés ont nécessité un soutien hémodynamique, 40% ont reçu une ou plusieurs transfusions, 18,5% ont présenté une complication infectieuse, des convulsions ont été enregistrées dans près de 50% des cas. 7 patients (6,5%) ont présenté une hyperglycémie, 18 patients (16,7%) ont présenté une hypoglycémie. L'ensemble des enfants ont reçu une ventilation assistée, compliquée dans 40% des cas d'une hypocapnie
L'IRM cérébrale était réalisée en moyenne au 5eme jour de vie(+/- 3,1 jours), près de 60% des patients présentaient une IRM normale ou des lésions mineures. Une décision de soins palliatifs a été prise pour 24 patients, 19 d'entre eux sont décédés après arrêt des thérapeutiques actives.

Conclusion : Ce travail nous a permis d'évaluer la prise en charge des nouveau-nés traités par hypothermie thérapeutique à l'hôpital Conception sur une période de 6 ans et de donner des pistes de réflexion sur les améliorations pouvant être mise en place.

Mots-clés : asphyxie périnatale, encéphalopathie néonatale, hypoxo-ischémie, hypothermie thérapeutique, évaluation de pratiques professionnelles.