

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'État)

Par Mme BRETON Manon

NE(E) LE 05/02/1996

A Paris 12ème arrondissement

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT le 22 mai 2024

**Devenir neurologique des nouveau-nés traités par hypothermie
thérapeutique dans le cadre d'une encéphalopathie anoxo-ischémique, au
CHU de Rouen entre 2010 et 2022. Etude descriptive observationnelle.**

PRESIDENT DE JURY : Pr Marret Stéphane

DIRECTEUR DE THESE : Dr Tzaroukian Lucile

MEMBRES DU JURY : Pr Welter Marie-Laure
Dr Ducatez Franklin

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023 - 2024

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Thomas CLAVIER	HCN	Anesthésie-Réanimation
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Sophie DENEUVE	HCN	ORL
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian GUISIER	HCN	Pneumologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Vivien HEBERT	HCN	Dermatologie
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie

Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE (<i>disponibilité</i>)	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Mourad OULD SLIMANE	HCN	Chirurgie Orthopédique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Frédéric ROCA	HCN	Médecine Gériatrique
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien THUREAU	CB	Radiothérapie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation

Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mr Kévin ALEXANDRE	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Mme Ivana DABAJ	HCN	Pédiatrie
Mme Charlotte DESPREZ	HCN	Physiologie
Mr Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime FONTANILLES	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney GILARD (<i>disponibilité</i>)	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Maud ROTHARMEL	HCN	Psychiatrie Adultes
Mme Mélanie ROUSSEL	HCN	Médecine d'Urgences
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Noémie MARIE	UFR	Communication
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais
Mme Cécile POTTIER-LE GUELLEC	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Paul BILLOIR (MCU-PH)	Hématologie Biologique
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé

Mr Romain COPPEE	Bio-Informatique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Sandrine DAHUYOT (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Thomas DUFLOT (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mr Henri GONDÉ (MCU-PH)	Pharmacie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mr Valentin PLATEL	Pharmacologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
M. Charles CALTOT	DEUST Pharmacie
Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Christine HAIMET-LEROY	DEUST Pharmacie
Mme Lucile LOUIN	DEUST Officine
Mme Stéphanie LAMOUREUX	DEUST Pharmacie
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Pierre BOHN	Radiopharmacie
M. Mikaël DAOUPHARS	Pharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
Mme Marine CAVELIER	Pharmacie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – ODONTOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Rénata **KOZYRAKI**

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Anne-Charlotte **BAS**

MAST

Mme Isabelle **FONTANILLES**

Mr Romain **JACQ**

Mr Benjamin **SOMMAIRE**

IV – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Blandine **BILLET** UFR Médecine Générale

Mr Julien **BOUDIER** UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mme Ségolène **GUILLEMETTE** UFR Médecine Générale

Mr Frédéric **RENOU** UFR Médecine Générale

Mme Charlotte **SIEFRIDT** UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Loïc MARTIN	Sciences Rééducation et Réadaptation
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

PAU

Mme Léopoldine DEHEINZELIN	Orthophonie
Mme Séverine ROBERT	Orthophonie

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements :

Au professeur Marret, merci d'avoir accepté de juger ce travail sur un sujet, non des moindres pour vous, ainsi que pour ces heures d'enseignement au lit du patient pour relire IRM et EEG. Merci pour votre temps et vos conseils avisés tout au long de mon internat.

A Lucile, merci pour ta patience et ton accompagnement dans la réalisation de cette thèse, qui a dévié du sujet initial mais que j'ai pris grand plaisir à faire avec toi. Merci également pour l'encadrement que tu nous as prodigué en réa, et les connaissances que tu nous as transmises. J'ai grande hâte de travailler de nouveau avec toi, en réa.

A Franklin, merci pour les questions de statistique qui m'attendent au tournant. Je le sais déjà, ton œil méthodologique nous aidera à enrichir ce travail. Merci de prendre le temps de participer à mon jury de thèse.

Au professeur Welter, merci d'accepter de vous plonger quelques temps dans le monde merveilleux de la pédiatrie et de me faire l'honneur d'être juge également de ce travail. Merci de m'avoir fait rencontrer Lionel et de m'accompagner dans cette voie scientifique, de continuer à répondre à mes interrogations et de sagement m'aiguiller pour la suite. J'espère de tout cœur continuer ainsi.

Sommaire

1. Introduction	13
a. Epidémiologie	13
b. Physiopathologie	13
c. Hypothermie thérapeutique	15
d. Evaluation néonatale	18
i. Clinique	18
ii. Paraclinique	19
e. Paralyse cérébrale	26
f. Autres atteintes neurodéveloppementales	26
g. Suivi et prise en charge	28
h. Rationnel	28
2. Matériel et méthodes	29
a. Population	29
i. Inclusion	29
ii. Exclusion	29
iii. Données recueillies	30
b. Evaluation néonatale.....	31
i. Sarnat	31
ii. EEG/aEEG	31
iii. IRM	31
c. Statistiques descriptives	31
d. Analyses univariées	31
e. Analyses multivariées	32
3. Résultats	33
a. Caractéristiques de la population	33
b. Données paracliniques	36
c. Patients décédés	38
d. Devenir à 2, 4 et 6 ans	38
e. Statistiques descriptives	39
f. Analyses univariées	44
g. Analyses multivariées	45
4. Discussion	46
5. Conclusion	53
6. Bibliographie	54
7. Annexes	57

1. Introduction

a. Epidémiologie

L'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) est une cause majeure de décès et handicaps neurologiques du nouveau-né à terme et ce malgré l'avènement récent de l'hypothermie thérapeutique (HT) comme traitement protecteur. Son incidence est estimée à 1 à 2 naissances vivantes à terme pour 1000 dans nos pays^{1,2}. Elle est responsable d'un quart des 4 millions de décès néonataux annuels mondiaux, majoritairement dans les pays en voie de développement (99%)³. Une méta analyse de 2012 retrouvait un sur-risque médian de séquelles neurodéveloppementales (dans un domaine au moins) de près de 40%, un risque de déficience sévère, modérée et légère chez respectivement 18,5%, 5% et 10% d'entre eux⁴. La large cohorte française LyTONEPAL⁵, quant à elle, retrouve des anomalies à l'IRM cérébrale dans plus de 50% des cas d'EAI traitées par hypothermie thérapeutique (HT)⁶, avec un taux de décès de près de 20%⁷.

b. Physiopathologie

La physiopathologie de l'encéphalopathie anoxo-ischémique doit être bien connue du clinicien car elle évolue de quelques heures à plusieurs semaines voire mois. En comprendre les mécanismes permet de mieux traiter et accompagner les différents stades de son évolution. Elle résulte d'une interruption de la vascularisation cérébrale du fœtus en péri-natal pouvant être partielle ou complète, et aiguë ou subaiguë. Souvent l'évènement responsable de l'hypoxie/ischémie foeto-placentaire arrive brutalement dans une grossesse de déroulement standard, mais parfois aucune cause n'est identifiée.

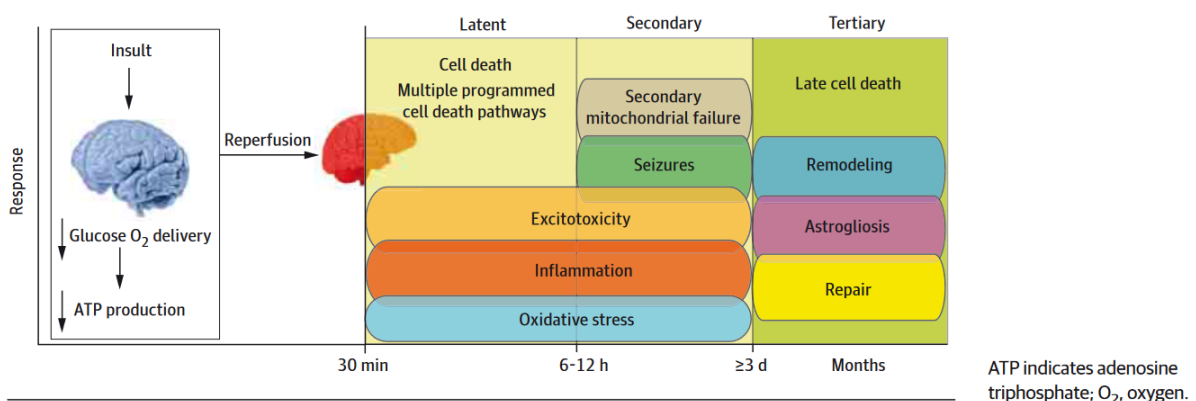


Figure 1 : Physiopathologie de l'anoxo-ischémie. Tiré de Douglas-escobar, et al.¹⁸

La première phase dite « initiale » succède immédiatement à l'hypoxie et l'ischémie. Un flux sanguin cérébral adéquat fournit de l'oxygène et du glucose au cerveau du fœtus. Ce flux sanguin aide le cerveau fœtal à maintenir l'homéostasie et à répondre aux besoins énergétiques cellulaires. Diverses conditions diminuent la perfusion placentaire ou perturbent l'apport d'oxygène et de glucose dans le cordon ombilical, notamment le décollement du placenta, le prolapsus du cordon ombilical et la rupture utérine.

Les conséquences au niveau cérébral de la diminution de l'apport d'oxygène en péri-partum sont classiquement de 2 types : une atteinte des ganglions de la base dans le cas d'une anoxo-ischémie profonde et aiguë tandis que dans le cas d'une anoxo-ischémie partielle et continue, les zones jonctionnelles seront préférentiellement atteintes, bien que les deux patterns puissent également se coexister.

Lors de l'anoxie, des shunts vont tenter de maintenir une vascularisation cérébrale correcte, en distribuant le sang au tronc cérébral, au cervelet et aux ganglions de la base, au détriment de la vascularisation des zones jonctionnelles.

Dans le cas des anoxo-ischémies modérées et continues, il existe alors des lésions du cortex, des zones jonctionnelles des différentes artères (artère cérébrale antérieure, artère cérébrale moyenne et artère cérébrale postérieure) hémisphériques.

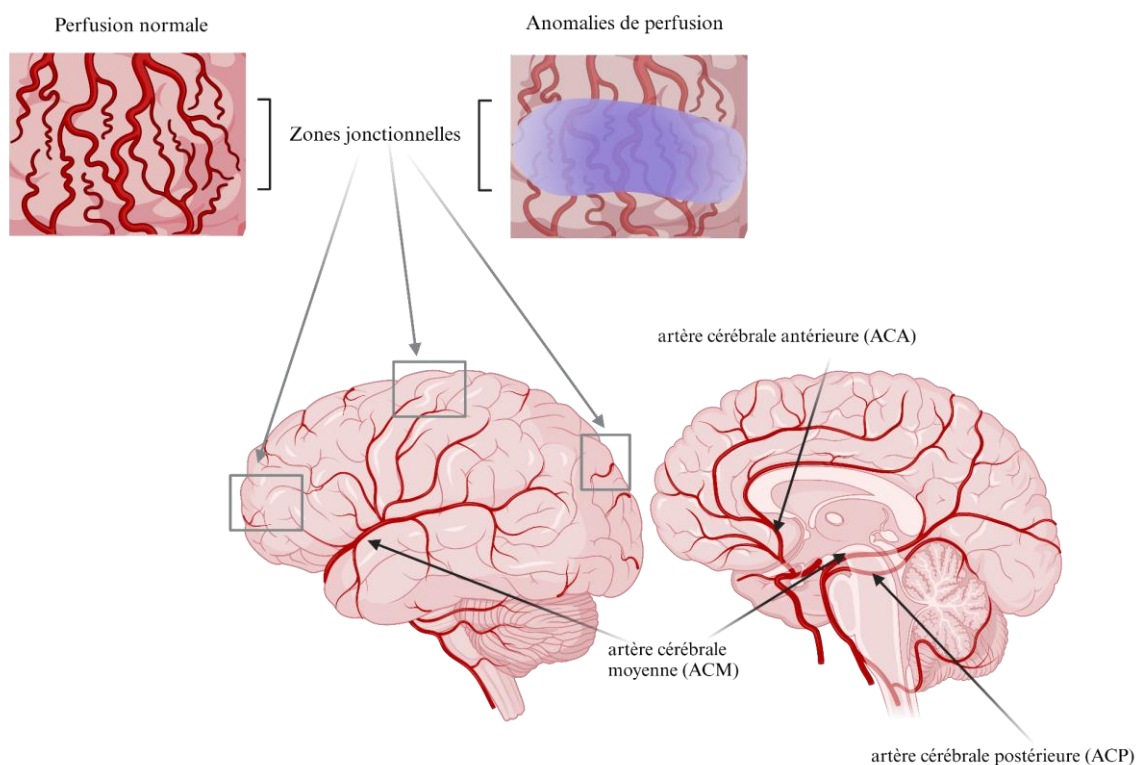


Figure 2. Schéma de la vascularisation cérébrale.

Lors des atteintes plus sévères, ces shunts sont dépassés et l'interruption brusque de la circulation cérébrale va provoquer des lésions des ganglions de la base et des thalami⁸.

La baisse de l'apport sanguin en oxygène et glucose va entraîner un mécanisme anaérobie ayant pour conséquence une diminution de la production d'adénosine triphosphate (ATP) et une augmentation de l'acide lactique. Une fois que l'approvisionnement en métabolites à haute énergie tels que l'ATP ne peut plus être maintenu dans le neurone, les mécanismes d'homéostasie intracellulaire dépendant de l'énergie commence à faiblir (y compris la pompe Na^+/K^+ ATPase). En découlent une accumulation de cations (Ca^{2+} et Na^+) intracellulaires dépolarisant le neurone⁹. Un gradient électrochimique et osmotique apparaît alors favorisant le passage de cations et d'eau en intracellulaire^{10,11}. S'ensuit une cascade d'évènements appelée excitotoxicité. C'est cette dépolarisation membranaire qui permet à la cellule de relarguer le glutamate, acide aminé excitateur, qui s'accumule dans les synapses, provoquant l'ouverture des canaux N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA). Cela engendre un afflux supplémentaire de calcium dans les neurones et les cellules gliales, y compris les oligodendrocytes et les microglies. L'excès de ce calcium intracellulaire provoque l'activation d'enzymes dépendantes du calcium, y compris les endonucléases, les ATPases et les phospholipases, qui détruisent les composants cellulaires, générant des radicaux libres et des espèces réactives de l'oxygène⁶ à l'origine d'un œdème cellulaire cytotoxique et d'une nécrose neuronale par cascade apoptotique¹².

La deuxième phase ou phase « latente » commence avec la reperfusion cérébrale, permettant de restaurer le métabolisme énergétique oxydatif¹³, dans les trente à soixante minutes suivant l'agression. Elle comprend l'initiation des phénomènes apoptotiques et l'induction d'une réaction inflammatoire. Les neurones activent les cellules de la microglie et des cellules de l'immunité innée cérébrale. Par ailleurs on observe une migration des cellules de l'immunité adaptative périphériques. En résulte une production de cytokines pro-inflammatoires, des protéases, des facteurs du complément^{14,15}, contribuant aux dommages créés par cette seconde défaillance énergétique. Cette activation microgliale est directement liée aux lésions axonales et de la substance blanche.

Une phase secondaire suit cette phase latente dans le cas des anoxo-ischémies modérées ou sévères. Elle est plus tardive, commençant dans les 6 à 12 premières heures et perdurant jusqu'à quelques jours. Elle est marquée par une défaillance énergétique retardée avec un œdème cytotoxique secondaire à l'altération du métabolisme mitochondrial et à l'accumulation

d'acides aminés excitateurs (tels le glutamate). Cette phase est caractérisée par le début des crises d'épilepsie et l'aggravation de l'encéphalopathie¹⁶. L'hypothermie thérapeutique doit débiter au plus tard lors de cette phase, idéalement dès la phase latente¹⁷ et couvrir toute la phase secondaire afin de préserver le métabolisme cérébral énergétique et inhiber la cascade apoptotique. Une troisième et dernière phase apparaît dans les mois suivants, dont la physiopathologie est bien moins clairement expliquée¹⁸, avec des morts cellulaires tardives, une astrogliose aberrante, une inflammation chronique et un remodelage cérébral.

c. Hypothermie thérapeutique

Le devenir neurodéveloppemental à 12 et 18 mois est corrélé à la phase secondaire¹⁹. C'est donc en ralentissant l'évolution de la deuxième phase que l'HT (température centrale à 33.5°C +/- 0.5°C) trouve toute sa place dans le traitement de l'encéphalopathie anoxo-ischémique. Quatre études majeures ont bouleversé la prise en charge des EAI dans les années 2000²⁰⁻²³. L'étude CoolCap en 2005 a démontré une réduction de risque de décès ou handicap sévère à 18 mois après traitement par HT (n=218, RR=0,82 ; IC95 [0,66-1,02]), l'étude d'Eicher et ses collaborateurs, en 2005, sur le décès ou handicap sévère à 12 mois (n=65, RR=0,62 ; IC95 [0,41-0,92]), l'étude NICHD en 2005, sur le décès ou handicap à 18 mois (n=208, RR=0,73 ; IC95 [0,56-0,95]) et enfin l'étude TOBY en 2009, sur la survie sans séquelles neurologiques à 18 mois (n=236, RR=1,5 ; IC95 [1,1-2,1]). Jacobs et ses collègues, en 2013, analysent en revue de la littérature 11 essais randomisés contrôlés et comprenant 1505 nouveau-nés à terme souffrant d'EAI modérée à sévère post-asphyxie périnatale²⁴. L'HT réduit significativement le critère combiné « décès et séquelles neurodéveloppementales majeures à l'âge de 18 mois » (RR=0,75 ; IC95 [0,68-0,83]). Elle diminue aussi significativement le nombre de décès (RR=0,75 ; IC95 [0,64-0,88]) et de séquelles neurodéveloppementales chez les survivants à l'âge de 18 mois (RR=0,77 ; IC95% [0,63-0,94]).

C'est à cette période, en 2010, que la Société Française de Néonatalogie élabore ses recommandations concernant les critères d'inclusion des nouveau-nés dans le protocole d'hypothermie thérapeutique²⁵. Les critères d'inclusion en sont alors :

A. Naissance dans un contexte d'asphyxie périnatale
B. AG > 36SA
C. Poids naissance > 1800g
D. Age post-natal < 6h
<p>E. Etat à la naissance : au moins 1 parmi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acidose métabolique majeure à la naissance : pH < 7 ou base déficit > 16 mmol/l ou lactate > 11 mmol/l lors de la première heure de vie (cordon, capillaire, veineux ou artériel) ; - OU (en l'absence de documentation biologique) APGAR < 5 à 10 minutes de vie ; - OU (en l'absence de documentation biologique) nécessité d'une réanimation ventilatoire à la naissance (intubation ou ventilation au masque poursuivie à 10 minutes de vie)
<p>F. Si un aEEG ou un EEG peut être réalisé et interprété avant le début de l'hypothermie, la présence des signes cliniques neurologiques suivants et d'anomalies à l'EEG sont nécessaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signes cliniques : altération de la conscience (léthargie, stupeur, coma) ET une anomalie dans un des domaines suivants : activité motrice globale / tonus axial ou périphérique / posture / succion / convulsions / système nerveux autonome (<i>selon Sarnat et Sarnat</i>) - Anomalies aEEG ou EEG (<i>étude TOBY</i>) <ul style="list-style-type: none"> - aEEG : tracé de fond modérément altéré (limite supérieure du voltage > 10 μV, limite inférieure du voltage < 5 μV) ; activité très déprimée (limite supérieure du voltage < 10 μV) ; crises convulsives avec tracé de fond normal ; activité critique permanente ; - EEG 8 dérivation : tracé péjoratif (tracé inactif, paroxystique, ou pauvre enrichi en ondes θ) ; tracé intermédiaire (tracé discontinu) ; activité critique <p>En l'absence d'aEEG ou d'EEG interprétés avant début de l'hypothermie (<i>étude NICHD</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critères cliniques : altération de la conscience (léthargie, stupeur, coma), ET deux items parmi les 6 domaines cités plus haut.

Tableau 1 : Critères de mise en hypothermie thérapeutique selon les recommandations de la SFN

En accord avec ces recommandations, nous traitons les nouveau-nés répondant à ces critères par l'hypothermie thérapeutique depuis 2010, au CHU de Rouen. La réanimation néonatale et pédiatrique du CHU de Rouen étant le seul service pratiquant l'hypothermie thérapeutique en

Haute Normandie, tous les nouveau-nés nés dans la région et nécessitant cette technique y sont adressés et admis.

d. Evaluation néonatale

La première semaine de vie est cruciale dans l'évaluation du nouveau-né ayant une EAI. Les examens cliniques seront répétés, de même que les EEG et aEEG (trois temps forts sont notables : l'aEEG avant 6h de vie, l'aEEG après réchauffement puis l'EEG de J7) ainsi qu'une échographie transfontanellaire (ETF) initiale et une imagerie par résonance magnétique (IRM) à J3, permettant d'évaluer au mieux le retentissement de l'anoxie et le pronostic.

i. Clinique

A la naissance le nouveau-né peut présenter des troubles de la conscience, des troubles du système nerveux sympathique (une hypoventilation, des bradycardies, des anomalies pupillaires et des réflexes du tronc cérébral), des anomalies du tonus central et périphérique, une posture anormale, une absence de succion, des convulsions, tout ceci mimant à l'extrême un "état de mort apparente". Il n'existe pas de test diagnostique à la naissance permettant d'identifier avec certitude l'encéphalopathie anoxo-ischémique. Le clinicien doit user de la conjonction de plusieurs éléments afin de conclure et de stadifier l'EAI. Si certains enfants, nécessitant une réanimation néonatale, avec un score d'APGAR²⁶ bas et une acidose lactique majeure sur la gazométrie sur sang de cordon, sont plus à risque de développer une EAI²⁷, d'autres en revanche ne vont présenter que quelques anomalies cliniques. Grâce au score de Sarnat et Sarnat²⁸, réunissant ces items, le nouveau-né sera dit ayant une EAI "légère" (grade 1), "modérée" (grade 2) ou "sévère" (grade 3). Les encéphalopathies de grade 1 ont souvent une bonne évolution avec hyperexcitabilité principalement, résolutive à 48h, de bon pronostic. Les EAI de stade 3 marquées par un état comateux avec perte des réflexes du tronc, une flaccidité, une dysrégulation du centre de respiration, un réflexe de Moro absent, ont, quant à elles, un pronostic extrêmement défavorable avec un décès dans 90% des cas (souvent en lien avec un arrêt des thérapeutiques actives). En revanche les EAI de stade 2 sont les plus problématiques tant sur le plan diagnostique que pronostic car associées à des séquelles neurologiques modérées ou majeures dans 50% des cas²⁹.

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

Figure 3 : Score de Sarnat et Sarnat.

D'autres scores cliniques ont été développés comme le score de Thompson³⁰, qui dichotomise également en 3 groupes, avec les EAI légères pour un score < 10, les EAI modérées pour un score compris entre 11 et 14 et enfin les EAI sévères pour un score > 15.

Le score d'Amiel-Tison³¹ quant à lui permet d'évaluer la maturité neurologique à la naissance.

ii. Paraclinique (EEG, IRM, ETF)

Le clinicien doit également analyser les résultats EEG (électro-encéphalogramme) et aEEG (EEG à amplitude intégrée) précoces de l'enfant.

L'électro-encéphalogramme conventionnel est la référence (« gold standard ») pour la surveillance de la fonction cérébrale au lit du patient avec 16 électrodes permettant d'enregistrer en continue l'activité électrique du cerveau et de diagnostiquer des crises convulsives. Cependant il nécessite une intervention par les techniciens d'EEG et interprétation fine par les neurophysiologistes, la limite de cet examen étant la disponibilité de la technique et l'interprétation durant toute la permanence de soins. L'électro-encéphalogramme à amplitude intégrée (aEEG pour *amplitude-integrated-EEG*), en simplifiant la technique, solutionne ces

problèmes puisqu'il peut être mis en place et interprété par du personnel non spécialiste, après une formation minimale. L'aEEG nécessite la pose de deux électrodes bipariétales (P3-P4) et une troisième qui sert de référence. Un aEEG multicanal peut être réalisé en appliquant un plus grand nombre d'électrodes. Le signal ainsi obtenu est ensuite filtré en bandes de fréquences, compressé dans le temps, puis représenté par des lignes verticales correspondant à 15 secondes d'enregistrement, le point maximal correspondant à l'amplitude maximale et le point minimal à l'amplitude minimale. Ainsi on peut facilement voir une crise convulsive sous forme d'une brusque augmentation de l'amplitude, on prête attention également à l'organisation générale de la veille et du sommeil et on peut apprécier l'ensemble du tracé. Le tracé EEG sous-jacent est accessible afin de pouvoir détecter d'éventuels artefacts³².

Un des effets thérapeutiques de l'hypothermie est sa capacité à réduire la charge en crises convulsives ainsi que le nombre de crises par heure³³ mais l'HT ne permet pas une disparition totale des crises. Or, la majorité des crises est infraclinique avec jusqu'à 47% de crises électriques pures³⁴, et plus de la moitié des enfants ayant présenté des convulsions, convulsaient dans les 24 premières heures.

Une récente étude³⁵ a retrouvé un EEG pathologique entre H6 et H12 pour 100% des nouveau-nés ayant une mauvaise évolution et un EEG discontinu, paroxystique ou inactif à H48 chez 81 % des nouveau-nés ayant une mauvaise évolution. Cette même étude innovante a démontré, par des analyses en PCA (*principal component analysis*), la capacité à regrouper les patients par évolution, sur seulement 3 critères EEG.

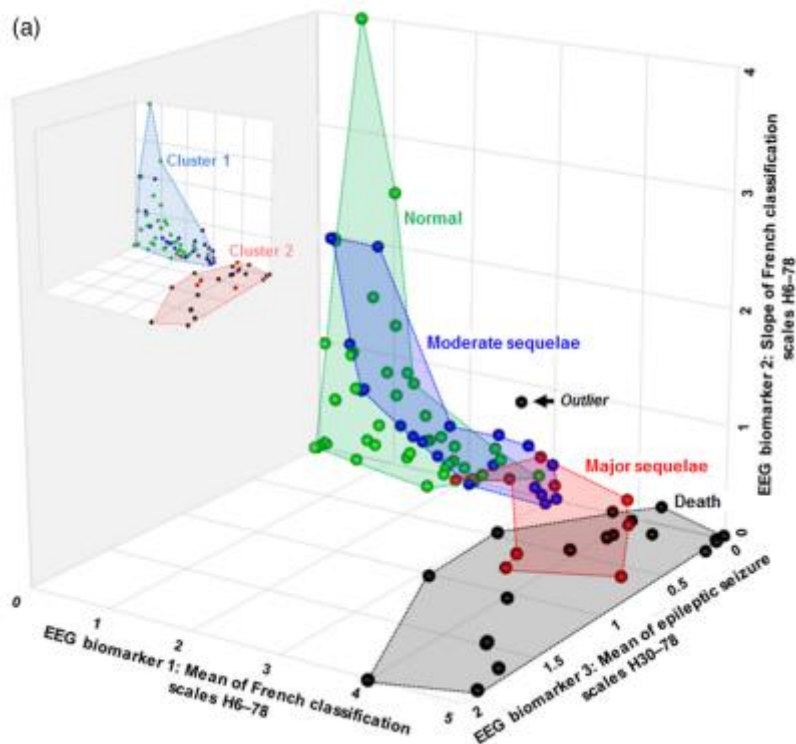


Figure 4 : Exemple de clusterisation : chaque axe représente un critère EEG et chaque couleur une catégorie de devenir neurologique à long terme.

En 2016, Kharoshankaya et ses collègues³⁶ démontraient que le pronostic neurodéveloppemental défavorable (*en cas de décès, de paralysie cérébrale dyskinétique ou spastique quadriplégique, d'épilepsie diagnostiquée par un neuropédiatre, de quotient général (QG) de Griffiths <87, ou plus de deux écarts-type en dessous de la moyenne dans chaque sous-quotient ; et d'un score composite de Bayley-III <85 dans les trois sous-échelles ou <70 dans chaque sous-échelle*) était corrélé au temps total en crise, (>40 min de crise ou >13 crises par heure) alors que l'unique présence de crise n'était pas significativement corrélé au devenir. Une étude plus récente, en 2022³⁷, retrouvait une excellente valeur prédictive positive à long terme des analyses du tracé de fond et des cycles veille-sommeil des aEEG.

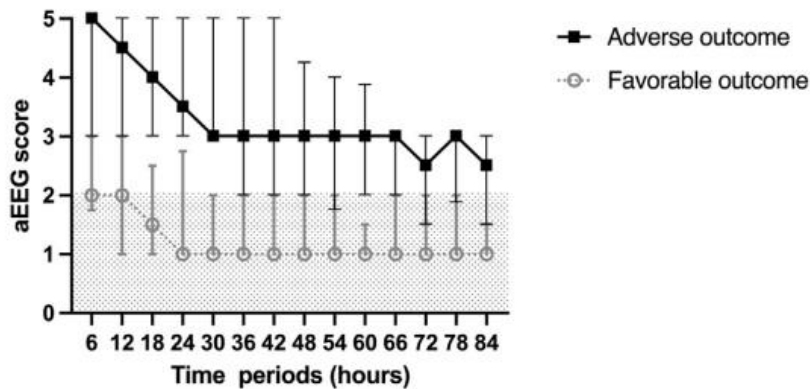


Figure 5 : Scores médians (IQR) des aEEG dans les groupes devenir favorable ou non favorable. Scores basés sur la classification de Hellstrom-Westas, la zone hachurée représentant les scores "normaux" (CNV et DNV).

Une revue de 2017³⁸, quant à elle, tend à défendre qu'un aEEG anormal, persistant à 48 heures ou plus, est associé à une issue neurodéveloppementale défavorable, que la valeur pronostique positive de l'aEEG à 6 heures est faible et un bon résultat peut survenir malgré un aEEG anormal. Inversement, un aEEG normal à 6 heures de vie a une bonne valeur prédictive négative, bien qu'il n'exclue pas une évolution défavorable.

Bien que non communément admis³⁹, ces études soulignent l'importance majeure de l'aEEG dans le pronostic des EAI.

La classification communément utilisée pour classifier les aEEG est la classification d'Al Naqeeb de 1999⁴⁰, reprise par Hellstrom-Westas⁴¹. On y analyse trois composantes : le tracé de fond, le cycle veille-sommeil ainsi que les crises épileptiques.

Le tracé de fond peut être :

- **Continu** avec une marge supérieure à 10-25 μV (ou plus chez les enfants à terme) et une marge inférieure à 4-10 μV .
- **Discontinu** avec une marge supérieure > 10 μV et une marge inférieure < 5 μV . Ce pattern correspondant à un tracé modérément anormal selon Al Naqeeb.
- **"Burst suppression"** : tracé discontinu avec une marge inférieure à 0-2 μV , ponctuée de rafales d'activité avec des amplitudes > 25 μV . On dichotomise en "BS -" pour moins de 100 burst par heure et "BS +" pour plus de 100 burst par heure.
- **Faible voltage**, continu avec une marge supérieure < 5 μV et des burst < 25 μV .
- **Inactif/tracé plat**, isoélectrique, sans burst et amplitude < 5 μV .

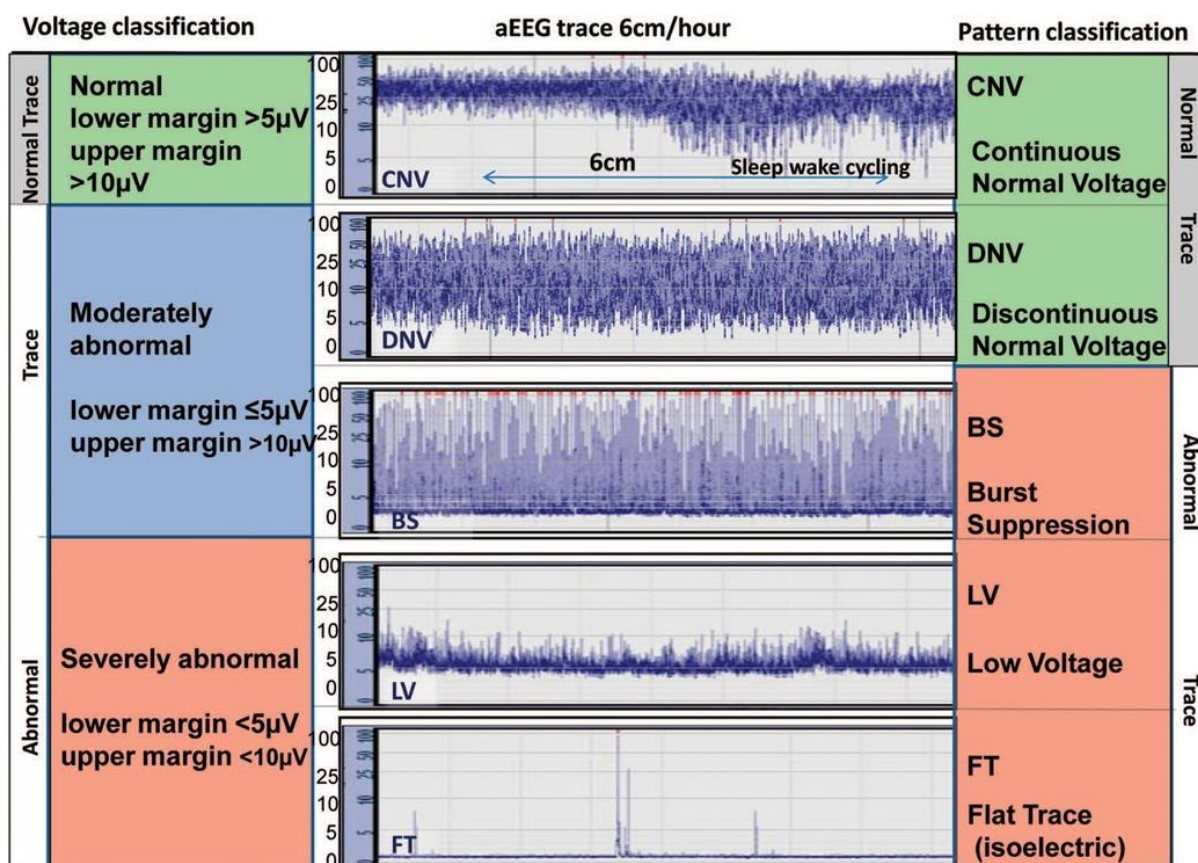


Figure 5 : Classification aEEG selon Hellström-Welstas (tiré de Hellström-Welstas, et al. 2006⁴²)

Le cycle veille-sommeil peut quant à lui être absent, imminent/immature (certains cycles sont visualisés mais pas toujours de façon appropriée) ou normal.

Les crises peuvent être : absentes, une seule crise, des crises répétées ($> 1/30$ minutes) voir un status epilepticus lorsque la crise dure plus de 30 minutes.

Certains patterns de l'aEEG initial, comme les "burst suppression", les tracés plats ou encore les tracés peu voltés ont été montrés comme étant associé à un devenir neurologique défavorable³⁸.

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) et l'ETF (échographie transfontanellaire) sont deux techniques d'imagerie non invasives et non irradiantes utiles à l'évaluation des lésions cérébrales secondaires à l'anoxo-ischémie. La seconde étant relativement facile à mettre en œuvre, réalisable au lit du patient, même instable. L'IRM en revanche nécessite plus de moyens, ainsi qu'un patient plus stable. Les lésions décrites à l'IRM au cours des EAI sont des indicateurs du devenir neurodéveloppemental^{42,43}, notamment l'atteinte des ganglions de la base et des thalami associée à un pronostic neurologique péjoratif⁴⁴.

Une hypoxie sévère brutale intéressera plutôt le cortex, les NGC et la partie postérieure du tronc cérébral alors qu'une hypoxie plus modérée et prolongée pourra atteindre la substance blanche⁴⁵. L'hypothermie thérapeutique semble diminuer les lésions cérébrales constatées à l'imagerie sans modifier leur valeur prédictive⁴⁶.

Une étude ancienne de 1994⁴⁷ montrait une capacité de détection des anomalies plus élevée à l'IRM qu'à l'ETF, mais un pronostic plus péjoratif lorsque les anomalies étaient détectées avec les deux méthodes. En 30 ans, ces deux méthodes ont énormément évolué avec une capacité de détection beaucoup plus fine. Plus récemment, Shankaran et ses collègues⁴⁸, montrent une amélioration significative des IRM néonataux chez les enfants traités par HT comparativement à ceux n'ayant pas reçu d'HT. Une autre étude révèle que les atteintes des zones de jonction à l'IRM sont corrélées aux performances intellectuelles à long terme (11 ans) mais pas aux atteintes motrices chez les enfants sans déficience majeure⁴⁹.

La classification NICHD NRN (*National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network*)⁴⁸ permet de classer les IRM. Un score à 0 correspond à une IRM normale ; 1A à des lésions cérébrales minimales sans lésions des ganglions de la base (GB) ni des thalami (T) ni du bras antérieur ou postérieur de la capsule interne (BACI ou BPCI) et sans infarctus des zones jonctionnelles ; 1B des lésions plus étendues sans lésions des GB/T ni BACI/BPCI ni infarctus ; 2A une lésion des GB/T, BACI, BPCI ou des infarctus sans autre lésion cérébrale ; 2B : des lésions des GB/T, BACI, BPCI ou des infarctus avec d'autres lésions supplémentaires ; 3 : une dévastation cérébrale hémisphérique.

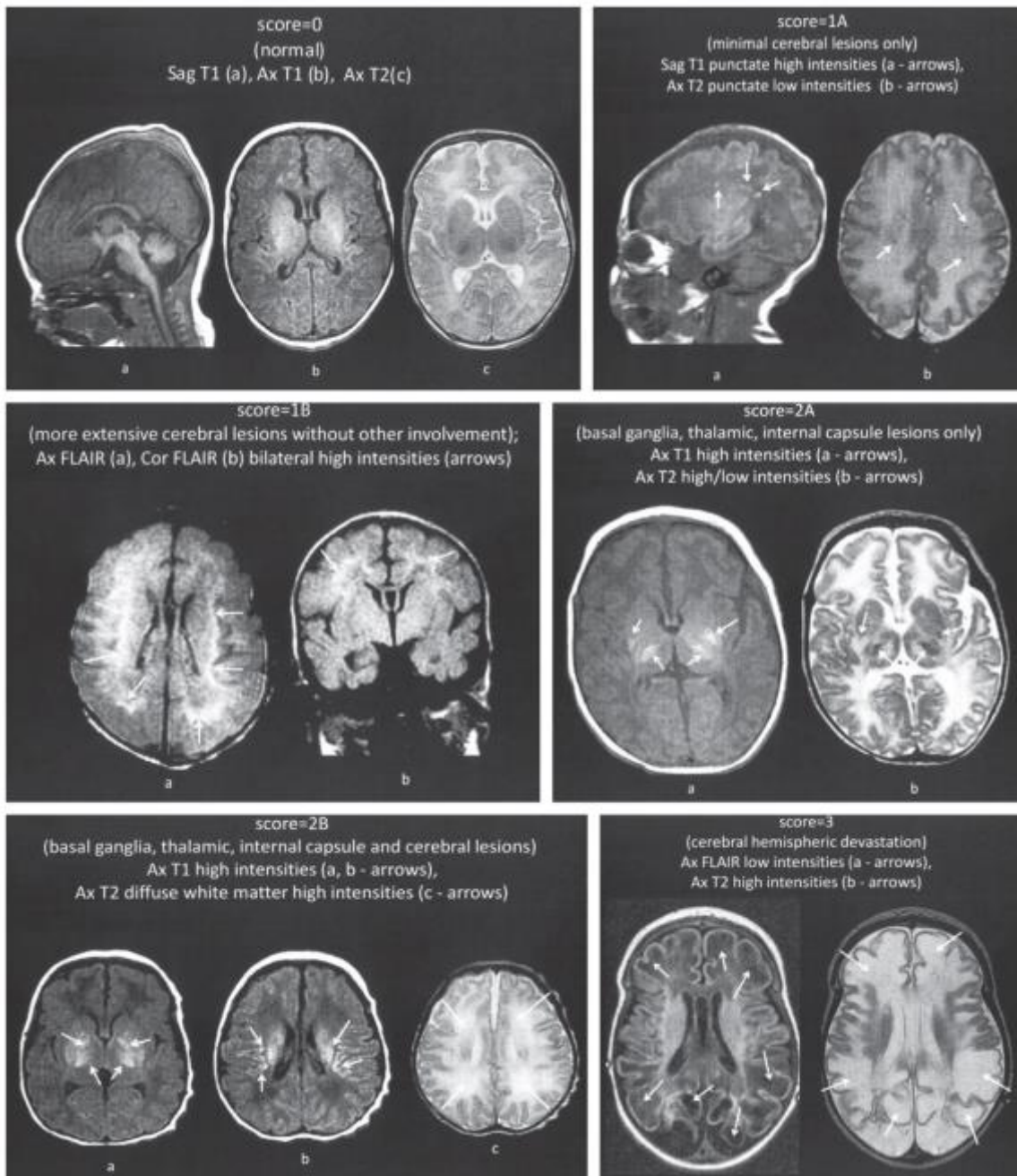


Figure 6 : Stades de lésions cérébrales post anoxiques selon Shankaran, et al. (2012)

L'ETF quant à elle permet également d'éliminer un processus hémorragique intra-cérébral contre-indiquant le traitement par hypothermie thérapeutique.

e. Paralyse cérébrale

Une des complications graves de l'EAI est la paralysie cérébrale (PC) ou infirmité motrice cérébrale (IMC). Cette entité est caractérisée par des anomalies du tonus, de la posture et du mouvement. On la classe selon le syndrome moteur prédominant : hémiplégie spastique, diplégie spastique, quadriplégie spastique et syndrome extrapyramidal ou dyskinétique. On peut la retrouver également dans d'autres situations de naissances particulières comme la prématurité ou le petit poids de naissance mais également lors d'infections néonatales bactériennes précoces. Les lésions initiales principales sont les hémorragies intra-ventriculaires et la leucomalacie périventriculaire chez le prématuré⁵⁰. Les PC survenant dans les suites d'une EAI semblent plus sévères que celles concernant les enfants à terme sans EAI, souvent associés à d'autres comorbidités comme l'épilepsie ou les déficits cognitifs. On ne retrouve pas toujours de cause aux paralysies cérébrales consécutives aux EAI, mais un événement intrapartum semble jouer un rôle dans la majorité des cas⁵¹.

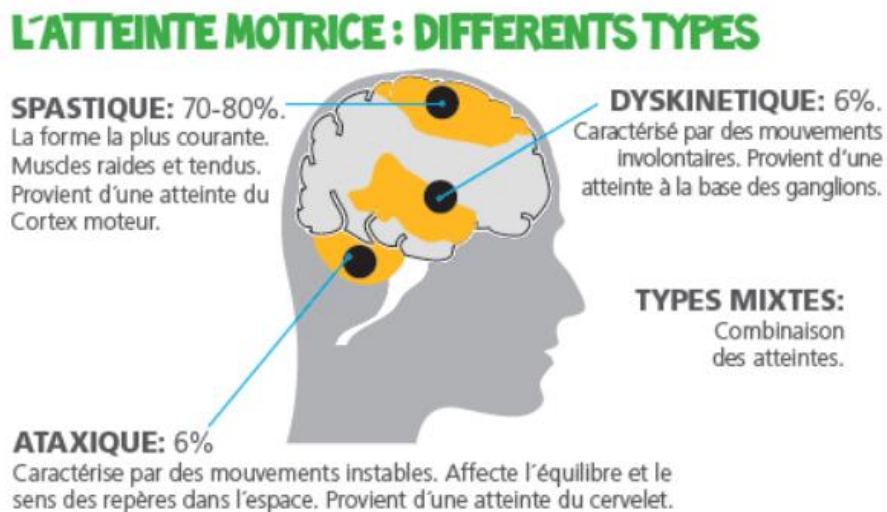


Figure 7 : Différents types de paralysie cérébrale. Tiré de Fondation Paralysie Cérébrale

f. Autres atteintes neurodéveloppementales

La PC semble témoigner d'une atteinte cognitive plus grave, avec des taux de QI bas pouvant aller jusqu'à 96% chez les nouveau-nés atteints de PC versus 9% chez les nouveau-nés non atteints⁵². L'encéphalopathie anoxo-ischémique est associée à la survenue d'autres conséquences neurologiques d'intensité et de degrés variables mais de fréquence très largement

supérieure à la paralysie cérébrale. Ces atteintes neurologiques comprennent les troubles du neurodéveloppement (TND), atteintes sensorielles comme une surdité corticale ou une cécité corticale (bien que ces dernières soient peu explorées dans les études⁵³), une épilepsie séquellaire, des troubles cognitifs et moteurs autres.

Les troubles du neurodéveloppement sont des défauts de développement responsables d'une altération du fonctionnement personnel, social ou scolaire. Ils regroupent les troubles de la communication (incluant les troubles du langage), les troubles du spectre autistique, les troubles déficitaires de l'attention et hyperactivité, les troubles de la coordination (dyspraxie) et les troubles spécifiques des apprentissages scolaires (par exemple la dyslexie-dysorthographe). Ces troubles ne se démasquent pas immédiatement à la naissance du fait de la présence de nombreux mouvements réflexes chez le nouveau-né et de par l'acquisition progressive et évolutive lors de la petite enfance des compétences motrices, langagière et sociale.

En 2018, Chalak et ses collègues⁵⁴, montraient que 40% des enfants de sa cohorte avaient un score de Bayley III⁵⁵ < 85 dans l'un des domaines suivants : langage (32%), moteur (16%), cognitif (14%).

Dans l'évaluation à 6-7 ans des enfants traités par HT de l'étude NICHD⁵⁶, 27% des survivants avaient un $QI < 70$, 17% avaient une paralysie cérébrale et 1% une cécité et 5% une surdité, 10% présentaient une épilepsie séquellaire (contre respectivement 33%, 29%, 4%, 2%, 16% des enfants non traités par HT)

De même, dans le devenir à 6-7 ans de l'étude TOBY⁵⁷, on retrouve 52% des enfants traités par HT ayant un $QI > 85$ (contre 33% pour ceux non traités par HT), 45% survivaient sans anomalies neurologiques (contre 28%). Parmi les survivants, 21% avaient une paralysie cérébrale (contre 36%), 22% avaient une déficience modérée ou sévère (contre 37%), 78% n'avaient pas d'anomalie motrice (contre 59%). Concernant les habiletés manuelles, 77% des enfants du groupe hypothermie n'avaient aucun handicap (contre 61%), 7% avaient une déficience visuelle, et 1% étaient aveugles (contre respectivement 12% et 1%) et enfin 4% avaient des problèmes auditifs (contre 10%).

Le suivi des enfants de l'étude CoolCap⁵⁸ quant à lui, montrait un score de Bayley moteur < 70 chez 28% des enfants traités par HT (vs. 35%), un taux de cécité à 8% (vs. 15%) et de surdité à 11% (vs. 3%), une paralysie cérébrale dans 34% (vs. 38%) et 8% d'épilepsie (vs. 20%).

g. Suivi et prise en charge

Comme nous l'avons vu, les EAI peuvent évoluer vers de nombreuses atteintes neurologiques et du fonctionnement, dont certaines séquelles qui ne se démasquent pas immédiatement. Il est donc impératif de suivre ces enfants de manière régulière afin de pouvoir détecter rapidement l'apparition éventuelle de troubles du neurodéveloppement. La SFN dans ces recommandations de 2010, prévoient *“un suivi spécialisé prolongé à la sortie dans le cadre du réseau (CAMSP, neurologue. . .) quels que soient les résultats des investigations paracliniques”*. Au CHU de Rouen, ces enfants sont revus systématiquement et régulièrement en consultation par des néonatalogistes ou neurologues dans le cadre du “Suivi des enfants vulnérables”.

Différents intervenants s'articulent autour de l'enfant : l'orthophoniste, le psychomotricien, le kinésithérapeute, le psychologue, le neurologue, le médecin MPR (médecine physique et réadaptation), etc. Le pédiatre a ici un rôle de coordinateur de ces différentes spécialités.

h. Rationnel

Dans ce travail, nous étudions le devenir neurologique des enfants traités par hypothermie thérapeutique depuis le début de l'utilisation de ce protocole en 2010, au CHU de Rouen. Il s'agit d'une large cohorte s'étendant sur 12 années, qui nous permettra d'évaluer nos pratiques et ainsi de proposer des améliorations. Nous y analyserons le devenir neurologique précoce à 2 ans puis à moyen terme (4 et 6 ans) puisque certaines études⁵⁸ semblent montrer que le devenir à 18 mois est corrélé au devenir à plus long terme.

Beaucoup d'études évaluent des critères biologiques⁵⁹, ou d'imagerie⁶, ici nous choisissons un large critère composite « décès ou séquelles neurologique », en écho aux études NICHD, Toby et Eicher. Les décès des enfants présentant une encéphalopathie anoxo-ischémique traités par HT surviennent le plus souvent lors du séjour en réanimation et non après leur sortie de l'hôpital, soit du fait de la gravité de l'atteinte hypoxique (notamment avec une défaillance multiviscérale) ou dans les suites d'une décision de limitation ou arrêt des thérapeutiques (LAT). Il nous est apparu cliniquement pertinent d'évaluer le potentiel développement d'une séquelle neurologique qu'elle soit légère, modérée ou sévère, qu'elle entraîne un handicap ou non et enfin la survenue d'un éventuel décès.

2. Matériel et méthodes

a. Population

i. Inclusion

Les dossiers ont été triés sur la conclusion du séjour depuis le module « Loisabi » du logiciel CDP2, en recherchant par mots-clés : « Pathologie neurologique » et « anoxie sévère » ou « détresse neurologique » ou « autres », puis inclus sur le compte-rendu de séjour si ayant les critères d'EAI et traités par hypothermie thérapeutique au CHU de Rouen, de manière rétrospective.

Les critères d'inclusion étaient tout nouveau-né (né au CHU ou hors-CHU), traité par hypothermie thérapeutique au CHU de Rouen entre le 01/01/2010 et le 05/03/2023, de terme >35 SA dans un contexte d'anoxie périnatale, quel que soit le poids ou le score de Sarnat et Sarnat²⁸, et ce afin d'analyser en conditions réelles de traitement, bien que les recommandations préconisent de traiter par hypothermie active les nouveau-nés d'âge gestationnel supérieur à 36 SA, de poids de naissance supérieur à 1800g et avant 6h de vie.

ii. Exclusion

Nous avons exclu les nouveaux nés < 35 SA, ceux étant décédés avant la mise sous hypothermie thérapeutique et enfin ceux n'ayant pas été traités par hypothermie thérapeutique.

iii. Données recueillies

Toutes les données ont été recueillies sur dossier informatique (*ICCA ped*, *CDP2*) et/ou sur dossier papier, de manière rétrospective. Concernant les données maternelles, nous avons recueilli l'âge, les antécédents maternels, les complications obstétricales s'il y a eu lieu, la parité, l'existence de facteurs de risque d'infection néonatale bactérienne précoce.

Concernant l'accouchement, nous avons recueilli la maternité de naissance, la naissance "in" ou "out" born (respectivement naissance dans le centre pratiquant l'hypothermie thérapeutique ou en dehors), le type de travail (spontané, déclenché ou césarienne avant travail) le mode d'accouchement, les complications peri-partum.

Concernant les données du nouveau-né, nous avons recueilli le poids et le périmètre crânien de naissance, le sexe, le terme, la présence ou non d'inhalation méconiale ou d'infection néonatale bactérienne précoce, le score de Sarnat et Sarnat, la cause de l'anoxie si identifiée, le pH de

naissance, le lactate de naissance, le score d'APGAR à 1, 5 et 10 min, le score de Thompson, la nécessité de manœuvres de réanimation à la naissance et les paramètres biologiques qui témoignent d'une souffrance d'organe secondaire à l'évènement ischémique (ASAT, ALAT et LDH dans les 6 premières heures de vie). Puis concernant le séjour en réanimation, nous avons recueilli la durée avant mise en hypothermie thérapeutique, la durée de celle-ci et dans le cas échéant la raison de l'arrêt (si avant 72h de traitement), l'introduction de traitement anticonvulsivants, la présence ou non de convulsion et le cas échéant le type (électriques et/ou cliniques) et la précocité des convulsions, un éventuelle défaillance d'organe, les données électroencéphalographiques (aEEG initial puis des 24, 48 et 72 premières heures, l'EEG à J7-10), l'IRM de J3, l'ETF si réalisée, la durée de séjour et la cause de décès le cas échéant.

Aux âges clefs de 2, 4 et 6 ans, pour les enfants ayant bénéficié d'une consultation de suivi au CHU de Rouen, nous avons recueilli la présence d'une anomalie visuelle ou auditive, la présence d'une paralysie cérébrale, la présence d'une épilepsie, un TND et le critère composite "décès ou séquelles neurologiques". Ce critère comprenait : le décès avant la sortie de l'hôpital, une paralysie cérébrale, une épilepsie, trouble visuel ou auditif, un score de Denver inférieur à l'âge réel, un trouble praxie, la présence d'un trouble des apprentissages, d'un trouble du langage, d'un trouble attentionnel, soit toute séquelle consécutive à l'encéphalopathie c'est-à-dire toute évolution avec apparition d'un trouble neurologique. Tous ces éléments étaient recueillis par le pédiatre lors de sa consultation et pouvaient résulter d'une consultation avec un spécialiste (neuropsychologue, orthophoniste, ...) ou dépistage lors des différentes consultations de suivi. Le score de Denver dans les 4 domaines (motricité, motricité fine, langage et contact social), était calculé à posteriori depuis les différents éléments précisés dans le courrier de consultation ou sur le dossier papier lorsqu'il n'était pas clairement établi dans le compte rendu de consultation.

b. Evaluation néonatale

Afin de pouvoir identifier certains facteurs de risque ou facteurs protecteurs de l'évolution neurologique, nous avons recueilli plusieurs critères néonataux ainsi que plusieurs critères maternels.

i. Sarnat

Le score de Sarnat et Sarnat a été recueilli sur le compte rendu de séjour si clairement notifié, sinon nous avons considéré une encéphalopathie anoxo-ischémique “modérée” comme correspondant à un score à 2 et “sévère” à un score à 3.

ii. EEG/aEEG

L’aEEG initial puis les aEEG et EEG des 24, 48, 72h et 7 jours ont été analysés selon la classification de Hellström-westas⁴¹. On retrouvait alors 5 types de tracés. Les tracés normaux étaient les **CNV** (pour *continuous normal voltage*) et **DNV** (pour *discontinuous normal voltage*). Les tracés anormaux étaient les **BS** (pour *burst suppression*, que nous avons tenté de dichotomiser en BS/+ pour >100/h et BS/- pour <100/h), les **LV** (pour *low voltage*) et les **FT** (pour *flat trace*).

Ces patterns de tracés étaient extrapolés des comptes rendus d’analyse du tracé par les neurophysiologistes.

iii. IRM

Nous avons utilisé la classification NICHD NRN, à partir des comptes-rendus d’IRM disponibles dans les dossiers des patients. Nous considérons les IRM comme normales lorsque nous les classions 0, 1A ou 1B et anormales lorsque 2A, 2B ou 3.

c. Statistiques descriptives

Toutes les analyses ont été réalisées sur Python grâce à l’interface Jupyter Notebook.

Nous avons comparé les variables catégorielles par un test du Chi² d’indépendance, tandis que les variables numériques ont été comparées à l’aide d’un t-test indépendant, en fonction de la présence ou de l’absence du critère composite “décès ou séquelles neurologiques”. Ce faisant nous obtenons deux groupes, « évolution sans séquelles » : pas de décès ni séquelle neurologique ; « évolution avec séquelle » : décès ou séquelles neurologiques.

d. Analyses univariées

Nous avons réalisé des calculs des risques relatifs, en analyse univariée, avec un intervalle de confiance à 95 % (risque alpha de 0,05).

Nous avons analysé le sexe, le poids (selon le percentile et le poids réel), et le terme de naissance (moins de 37 SA ou plus de 41 SA).

Un score d'APGAR inférieur à 3 à 5 minutes de vie, un score d'APGAR inférieur à 5 à 10 minutes de vie, un lactate à la naissance > 11 mmol/l et un pH à la naissance < 7 , critères retenus par la SFN pour l'indication de mise en hypothermie ont été analysés.

Nous avons séparé notre population en fonction du grade de l'EAI (score de Sarnat 2 ou 3).

Nous avons regardé si les scores de Thompson supérieurs à 15 avaient un impact sur le devenir neurologique.

Nous avons analysé la présence ou l'absence de convulsions.

Nous avons exclu des analyses, les quelques nouveau-nés décédés avant d'avoir leur IRM de J3. Pour les IRM réalisées, nous les avons considérées normales lorsque de stade 0, 1A ou 1B.

Concernant les données électrophysiologiques, nous avons choisi de considérer soit normal (CNV ou DNV) soit anormal les aEEG initiaux puis des 24 et 48 premières heures.

La naissance « in-born » ou « out-born » ont également été étudiées.

e. Analyses multivariées

Pour notre modèle multivarié (calcul des *odds-ratio* ou « rapports de cote »), nous avons inclus le sexe, le poids (supérieur ou inférieur au 95ème percentile) et le terme (supérieur ou inférieur à 41 SA) de naissance.

Selon les données de littérature nous avons intégré des valeurs biologiques : un pH < 7 , un lactate < 11 mmol/l ainsi que le fait d'être né "out-born".

Nous avons retenu un score clinique : le score de Sarnat ; un critère d'imagerie : IRM à 3 jours de vie considérée comme anormale ; un critère électrophysiologique : le tracé de fond de l'aEEG entre 24 et 48h de vie ; et enfin la présence ou l'absence de convulsions.

3. Résultats

a. Caractéristiques de la population

Sur la période d'inclusion, du 01/01/2010 au 05/03/2022, selon l'INSEE ⁵¹, il y a eu 180 392 naissances en Seine-Maritime et 83 800 dans l'Eure, soit au total 264 192 naissances en Haute-Normandie (à noter que du 01/03/2022 au 05/03/2022, le nombre de naissance par jour n'est pas disponible, nous avons donc estimé ce nombre par : *nombre moyen de naissance en mars 2022 en Seine-Maritime et Eure x 5 jours*)

Sur cette même période, nous avons recueilli 354 EAI de tous grades, dont 114 traitées par HT, au CHU de Rouen soit une incidence de 0,13 % d'EAI et 0,04 % d'EAI traitées par HT à Rouen.

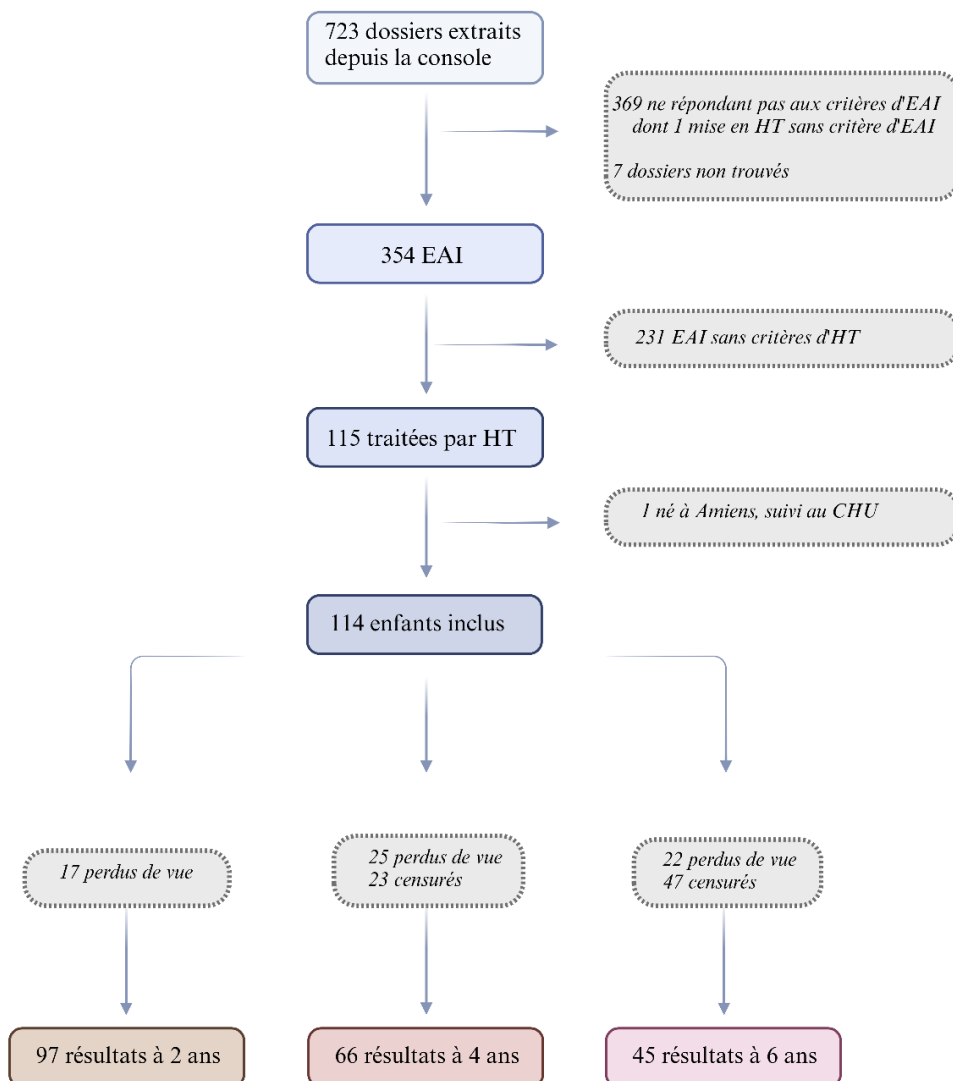


Figure 8 : Flowchart d'inclusion de notre population d'étude.

Les caractéristiques des patients sont regroupées dans le tableau 2. Sur les 114 enfants inclus dans nos analyses, 92 (soit 80,1%) étaient mis en hypothermie thérapeutique dans les 6 premières heures (figure 9) et 94 (soit 82,4%) recevaient l'HT pour 72h au moins (1 patient l'a reçu pour 96h). Sur les 11 patients mis en hypothermie tardivement (après 6h), 5 sont décédés, 2 ont été perdus de vue et 4 n'ont pas de séquelles à 2 ans. La durée médiane avant mise en hypothermie était de 4,3 h.

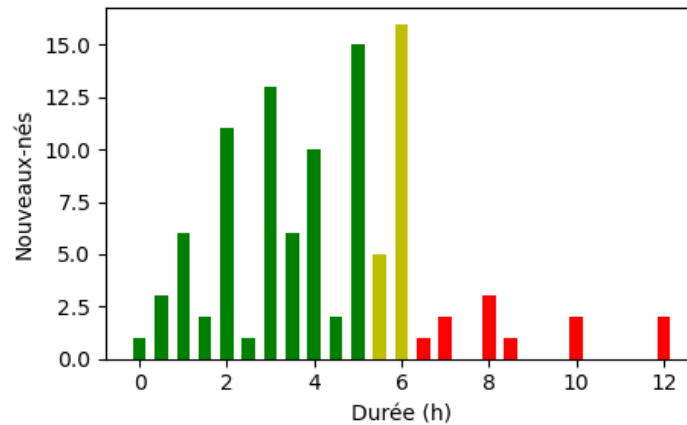


Figure 9 : Durée avant mise en hypothermie thérapeutique active, en fonction du nombre de nouveau-nés.

Dans la population, 70,1% des nouveaux nés avaient présentés des anomalies de rythme cardiaque fœtal (ARCF) en per partum. Dans 40,4 % des cas aucune cause évidente à l'anoxie n'a pu être mise en avant. Lorsque l'étiologie était indéterminée, l'EAI n'était pas significativement plus sévère (Sarnat 3 : 56,8 % ; $p=0,71$). Parmi les causes présumées pouvant être responsable de souffrance fœtale, nous retrouvons une rupture utérine (12,3 %), l'hématome rétro placentaire (HRP) (9,6 %) et l'hémorragie de Benckiser (7,9 %). Nous retrouvons également 8,8 % de naissances avec des extractions difficiles (comprenant les retentions tête dernière, les manœuvres instrumentales et les dystocies des épaules) et 13,2 % d'anomalies du cordon ombilical (incluant les saignements et les malpositions de types circulaire ou procidence). Nous retrouvons également un liquide méconial dans 0,9 % des naissances. Les autres causes étaient réparties comme suit dans la figure 10.

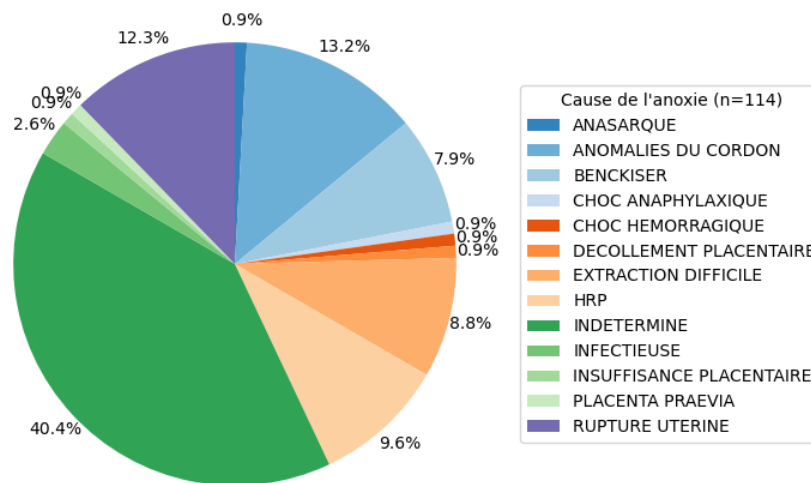


Figure 10 : Répartition des causes présumées de l'anoxie ischémie. HRP = hématome rétro placentaire

67,5 % des enfants n'étaient pas nés au CHU de Rouen (naissance « out-born ») et étaient ensuite transférés au CHU pour l'évaluation et la mise en hypothermie thérapeutique. Parmi les différentes maternités, on retrouvait des maternités de niveau 3 (Caen, Rouen, Le Havre-Monod), des maternités de niveau 2 (Belvédère, Dieppe, Elbeuf, Evreux, Mathilde, Polyclinique du parc) et de niveau 1 (Aubépines, Bernay, Gisors, Le Havre - HPE, Lillebonne, Vernon), réparties comme suit dans la figure 11.

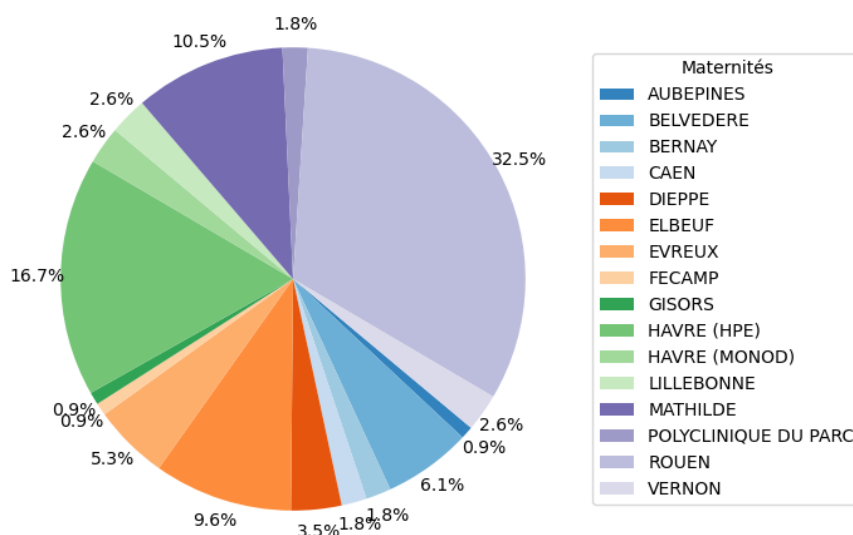


Figure 11 : Répartition des naissances dans les différentes maternités de Normandie.

Concernant le mode d'accouchement, nous retrouvions 63,2% de naissances par césarienne en urgence pendant le travail, souvent devant des anomalies de rythme cardiaque fœtal visualisé sur le partogramme. Venaient ensuite les accouchements par voie basse non instrumentale (19,3%), puis les césariennes avant travail (10,5%) et enfin les voies basses instrumentales (7%).

b. Données cliniques et paracliniques

Le poids médian de notre population était de 3178,8 g, le terme médian de 38,7 SA , le sex-ratio de 1,2 (H/F), le score d'APGAR médian à 5 minutes était de 2,8, et de 4 à 10 minutes. 54 % des patients avaient un score de Sarnat à 3 (nous n'avions pas de patient ayant un score à 1). Concernant les critères biologiques, le lactate médian à la naissance était de 12,7 et le pH médian de 6,9. Par la suite, 35,7 % des nouveau-né présentaient au moins un épisode de convulsion.

L'âge médian des mères au moment de la naissance était de 30,2 ans, et la parité médiane de 1,8.

L'analyse des aEEG initiaux retrouve des tracés de fond "normaux" dans 38,7 % (respectivement 31,5 % pour les DNV et 7,2% pour les CNV). Il restait moins de 20 % d'aEEG inqualifiables (souvent par une absence de classification du tracé de fond et seulement une description des éléments paroxystiques, ici "Autres" et "Crises"). Nous avions 41,4 % de notre population qui présentait des aEEG pathologiques qui sont les tracés "Burst" pour *burst-suppression* (nous ne retrouvions pas dans les comptes rendus la présence de plus de 100 burst par heure ou non, nous ne pouvions donc pas les classer en BS- ou BS+), "LV" pour *low-voltage* et "FT" pour *flat trace* sur la figure 12.

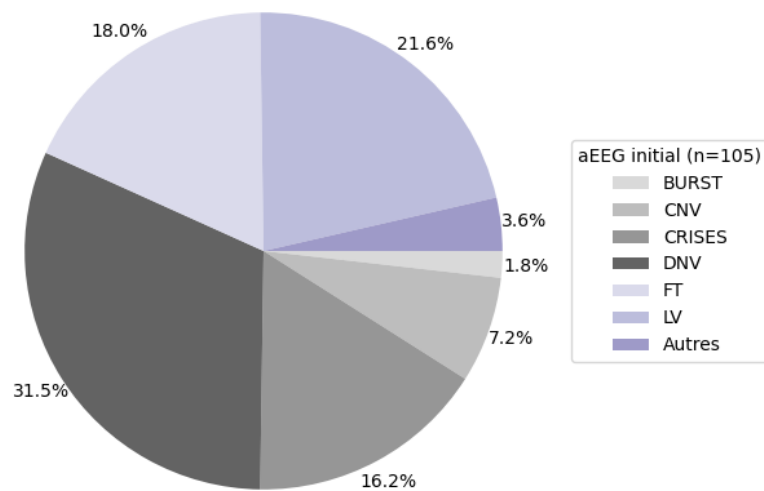


Figure 12 : Répartition des différents pattern aEEG à la phase initiale

Concernant l'IRM, celle-ci était réalisée après le réchauffement, il y avait 16 patients pour lesquels nous n'avons pas réalisés d'IRM (10 étant décédés avant la réalisation de l'IRM). Sur les 98 IRM réalisées, 40 étaient normales (40,8 %), 9 étaient de stade 1A (9,2 %), une était de stade 1B (1,0 %), 25 de stade 2A (25,5 %), 11 étaient de stade 2B (11,2 %), 7 étaient de stade 3A (7,1 %) et 5 n'étaient pas classifiables selon la classification NICHD NRN mais montraient des anomalies : un accident vasculaire cérébral ischémique, des fractures avec hématome, une hémorragie intraventriculaire de grade 4, une lame d'hémorragie sous durale, des hématomes sous durs.

Nous mettons en évidence 68 patients pour lesquels le résultat de l'IRM initiale, l'aEEG à 48h ainsi que l'issue à 2 ans étaient disponibles. Pour 45 d'entre eux (69,2%), l'IRM et l'aEEG étaient concordants (les deux examens considérés normaux ou les deux comme anormaux). Sur les 24 patients ayant une IRM de J3 et un aEEG des 24-48h « normaux », 8,3 % (n = 2) avaient une issue défavorable (1 décès et 1 ayant au moins une séquelle). Parmi les 21 ayant une IRM de J3 et un aEEG des 24-48h "anormaux", 9,5 % (n = 2) avaient une issue favorable (ni décès ni séquelle). Soit, une valeur prédictive positive de 91,7 % [83.6-99.8] et négative de 90 % [82,71-97,29] en cas de concordance, autrement dit, si les deux examens sont respectivement normaux et anormaux. Concernant les 35 % (n = 23) de nouveau-nés avec des examens discordants (aEEG des 24-48h anormal et IRM normale ou aEEG normal et IRM anormale), 29 % (n = 10) avaient une issue défavorable : 4 sont décédés (3 avec une IRM anormale et 1 avec un EEG anormal) et 6 ont au moins une séquelle à 2 ans (*cf Matériel et méthode*) (4 avec une IRM anormale et 2 avec un EEG anormal). Les 13 enfants ayant une issue favorable avaient dans 31 % (n = 4) un EEG anormal et dans 69 % (n = 9) des cas une IRM anormale.

c. Patients décédés

Dans notre population : 32 patients (28.1%) sont décédés et tous le furent au cours de l'hospitalisation en réanimation, 68.8% sont décédés dans à la suite d'une décision éthique d'une limite ou arrêt des thérapeutiques actives (soit 22 nouveau-nés). Parmi les autres patients décédés, les causes retrouvées étaient un arrêt cardio-respiratoire non récupéré (n = 1), une coagulation intravasculaire disséminée (n = 3), une défaillance multiviscérale (n = 1), un choc septique (n = 1), une hémorragie pulmonaire (n = 1), une défaillance respiratoire (n = 1) ou une cause inconnue pour les 2 patients transférés à Necker et Trousseau (pour mise sous assistance circulatoire).

d. Devenir à 2, 4 et 6 ans

Concernant les données à 2 ans, nous avons eu 17 patients perdus de vue (14.9%), 48 survies sans séquelles (49,5 %) et 50,5 % de décès/séquelles à 2 ans (n = 49). Trente-deux enfants sont décédés (33 %). Et 16 présentaient des séquelles neurologiques : 1 enfant souffrait d'un strabisme (1.0 %) et 1 enfant souffrait d'un trouble de l'audition (1.0 %), sans que nous puissions identifier de réelles cécités ou surdités corticales. Sept enfants présentaient une paralysie cérébrale (7.2 %). Un enfant avait une épilepsie séquellaire (1.0 %). On retrouvait des troubles du langage chez 16 enfants (16.5 %) et des troubles praxiques chez 12 enfants (12.4 %). Concernant le suivi des enfants ayant au moins une séquelle, ils avaient recours à l'orthophoniste (5.2 %, n= 5), à la psychomotricienne (5.2 %, n= 5), au kinésithérapeute (4.1 %, n= 4), à l'ergothérapeute (2.1 %, n= 2), ils étaient parfois suivis au CAMSP (4.1 %, n= 4) ou à l'ADAPT (1 %, n= 1) qui est un centre de soins de suite et réadaptation pédiatrique.

On ne mettait pas en évidence de différence significative concernant le devenir des patients pour lesquels on ne retrouvait pas d'étiologie à l'EAI.

Concernant les données à 4 ans, elles étaient disponibles pour 66 patients puisque nous avons eu 25 patients perdus de vue (21,9 %) et les données étaient censurées pour 23 patients (c'est-à-dire que nous les avons retirés des analyses puisque n'ayant pas l'âge requis de 4 ans au moment de ce travail). Il y a eu 30 patients survivants sans séquelles (45,5 %) et 54,5 % de décès/séquelles à 4 ans (36 enfants), avec 27 décès. Parmi les 39 enfants vivants dont nous avons les données à 4 ans, 22,5 % présentaient au moins une séquelle (n = 9) parmi : paralysie cérébrale Palisano 5 (n = 2), épilepsie (n = 1), trouble du spectre autistique (n = 1), trouble du

langage (n = 7), trouble du graphisme (n = 1), troubles praxiques (n = 1), surdité (n = 1), ou retard de développement cognitif global (n = 1).

Sur les 36 enfants pour lesquels l'échelle de Denver a pu être calculée depuis les courriers ou dossiers de consultation, 3 avaient un score du langage inférieur à 48 mois (scores de Denver-langage calculés : 12, 20, 30) ; 3 un score de motricité inférieur à 48 mois (scores de Denver-motricité calculés : 6, 21, 22) ; 3 avaient un score de motricité fine inférieur à 48 mois (scores de Denver-motricité fine calculés : 14, 16, 36) et enfin 2 avaient un score de cognition sociale inférieur à 48 mois (scores de Denver-cognition sociale calculés : 16, 36).

Concernant les données à 6 ans, elles étaient disponibles pour 45 patients puisque nous avons eu 22 patients perdus de vue (19,3 %) et les données étaient censurées pour 47 patients. Il y a eu 7 patients survivants sans séquelles (15,6 %) et 84,4 % de décès/séquelles à 6 ans (38 enfants), avec 27 décès. Sur les 22 enfants vivants dont nous avons les données à 6 ans, 63,6 % présentaient au moins une séquelle (n = 14) parmi : paralysie cérébrale Palisano 5 (n = 2), épilepsie (n = 2), trouble du spectre autistique (n = 1), trouble attentionnel (n = 3), trouble du langage (n = 9), troubles praxiques (n = 3), ou encore surdité (n = 1).

e. Statistiques descriptives

Les résultats des analyses descriptives sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population. La moyenne, l'écart interquartile (IQR), le minimum et maximum ainsi que le nombre de données manquantes y sont représentés.

** LV, BS, FT ou crises*

*** 2A, 2B, 3, ou autre anomalie*

^a Covid (n=1), portage streptocoque B (n=1), sclérose en plaque (n=2), maladie de Basedow   Ac TRAK négatifs (n=1), lupus eryth mateux dissimin  (n=1), thyroïdite de Hashimoto (n=1), syndrome anxio-dépressif (n=3), endométriose stade 4 opérée (n=1), communication interventriculaire sous b tabloquants (n=1), VHB (n=1), ph nyc tonurie (n=1), mutation FV Leiden (n=2) dont une avec embolie pulmonaire, thrombasthénie de Glanzmann (n=1), SOPK (n=1), AVC avec hémiplégie séquellaire (n=1), sarcoïdose pulmonaire (n=1), HTA (n=1), maladie de Crohn (n=2), récurrence HSV2 (n=1).

^b Dystocie des épaules (n=4), rétention tête dernière (n=2), échec de version (n=2).

^d Procidence (n=5), lat rocidence (n=1), circulaires (n=6), nœud (n=1).

^e Liquide sanglant (n=7), hémorragie de Benckiser (n=1), métrorragies (n=4).

^g HRP (n=3), infarctus placentaire (n=1), rupture utérine (n=3), placenta praevia (n=3).

^m Dont 1 MFIU. ^k Anamnios (n=1), anasarque (n=2).

^o T tralgie de Fallot (n=1), Sténose pulmonaire avec déséquilibre des cavités cardiaques (n=1).

^p Thrombopénie sur MAT (n=1), anaphylaxie (n=1), siège (n=3), cholestase (n=2), thrombopénie (n=1), chorioamniotite (n=1), déni (n=1).

^o INBP et chorioamniotite

Par soucis de clarté, les données manquantes sont en annexe 3.

Variable	Min-max	2 ans (n = 97)			4 ans (n = 66)			6 ans (n = 45)		
		Survie sans séquelle (n = 48)	Décès ou séquelles (n = 49)	p	Survie sans séquelle (n = 30)	Décès ou séquelles (n = 36)	p	Survie sans séquelle (n = 7)	Décès ou séquelles (n = 38)	p
Naissance										
Poids naissance (médiane, g)	1900-4580	3287.5	3200	0.903	3287.5	3165	0.566	3095	3200	0.589
Percentile du poids (médiane)	< 0,1 / > 99	52	50	0.568	45.5	50.5	0.619	32.5	50	0.016
PC naissance (médiane, cm)	28-38.6	34	34.4	0.418	34.9	34.5	0.132	34.7	34.4	0.967
Terme (médiane, SA)	34.7-42	39.3	39	0.784	39.35	39	0.633	40.1	39.15	0.723
Sex-ratio (M/F)	na	2	0.96	0.174	2	0.89	0.182	0.75	1.14	1.000
Out-born (%)	na	60.4	69.4	0.476	66	72	0.826	43	75	0.394
APGAR 1' (médiane)	0-7	2.5	2	0.147	1	1.5	0.653	1	2	0.851
APGAR 5' (médiane)	0-9	3	2	9.52E-03	3	2	0.072	3	3	0.827
APGAR 10' (médiane)	0-9	3	4	0.022	4.5	4	0.062	4	4	0.688
Score de Sarnat (médiane)	2-3	2	3	1.60E-06	2	3	4.66E-05	2	3	0.002
Thompson (médiane)	4-21	9	17	2.04E-04	13	16.5	1.09E-04	11.5	12	0.083
pH naissance (médiane)	6.5-8	6.945	6.98	0.961	6.945	7.035	0.679	6.955	6.93	0.699
Lactate naissance (médiane, mmol/l)	1.7-24	14.2	14	0.883	13.15	14.5	0.645	10.6	15	0.225
ASAT (médiane, UI/l)	16-1870	109.5	135	0.820	141	189	0.973	91	192	0.350
ALAT (médiane, UI/l)	8-1029	45	47	0.453	45	60.5	0.207	39.5	52	0.359
LDH (médiane, UI/l)	9.5-7700	2358.5	919	0.568	914		0.256	858	914	0.375
MCE en salle de naissance	na	35.4	53.1	0.122	43.3	50	0.770	42	51	1.000
Intubation en salle de naissance	na	72.9	95.8	0.122	76.7	97.2	0.030	71	95	0.143
Adrénaline en salle de naissance	na	20.8	58.3	0.035	76.7	50	0.049	71	56	0.704
Maternelles										
Parité (médiane)	16-44	2	2	0.696	1.5	1	0.770	1.5	2	0.890
Age maternel (médiane, an)	1-7	32	30	0.353	31	30	0.834	30	29	0.862
Mode d'accouchement	na	na	na	0.103	na	na	0.216	na	na	0.888
Mise en travail	na	na	na	0.110	na	na	0.471	na	na	0.727
<i>Avant (%)</i>	na	14.6	17.9	na	3.3	5.5	na	0	9	na
<i>Déclenché (%)</i>	na	29.2	61.5	na	40	52.8	na	71	49	na
<i>Spontané (%)</i>	na	56.2	46.1	na	56.7	41.7	na	29	42	na
Fièvre pendant le travail (%)	na	4.2	0	0.475	3.3	0	0.938	0	0	1.000
RPM (%)	na	14.6	16.3	1.000	10	13.9	0.918	25	8.8	1.000
Antécédents (n)	na	na	na	0.560	na	na	0.369	na	na	0.943
<i>Hypertension gravidique</i>	na	1	1	na	0	1	na	0	1	na
<i>Tagisme actif</i>	na	1	6	na	1	3	na	1	2	na
<i>Diabète gestationnel insuliné</i>	na	1	1	na	1	1	na	0	1	na
<i>Diabète gestationnel non-insuliné</i>	na	3	4	na	2	2	na	0	2	na
<i>Diabète de type 1</i>	na	1	1	na	1	1	na	0	2	na
<i>Obésité</i>	na	0	1	na	0	1	na	0	1	na
<i>Autre^a</i>	na	9	1	na	2	8	na	7	1	na
<i>Aucun</i>	na	33	26	na	23	19	na	6	22	na
Cause de l'ÉAI (n)	na	na	na	0.492	na	na	0.308	na	na	0.091
Anasarque	na	0	1	na	0	1	na	0	1	na
Anomalies du cordon ^d	na	5	7	na	4	2	na	0	1	na
Benckiser	na	3	5	na	2	5	na	1	4	na
Choc anaphylactique	na	0	0	na	0	0	na	0	0	na
Choc hémorragique	na	1	0	na	1	0	na	0	0	na
Décollement placentaire	na	0	1	na	0	1	na	0	1	na
Extraction difficile ^b	na	7	1	na	5	1	na	2	1	na
HRP	na	4	5	na	3	3	na	1	3	na
Indéterminé	na	18	24	na	11	18	na	2	20	na
Infection ^o	na	3	0	na	1	0	na	1	0	na
Insuffisance placentaire	na	0	0	na	0	0	na	0	0	na
Placenta praevia	na	1	0	na	0	0	na	0	0	na
Rupture utérine	na	6	5	na	3	5	na	1	5	na
Néonatales										
Durée avant HT (médiane, h)	0-12	3.5	4.5	0.992	4	3.75	0.667	4	4	0.466
Durée d'HT (médiane, h)	3-96	72	72	0.640	72	72	0.926	72	72	0.490
Anticonvulsivants (%)	na	18.8	53.1	9.44E-04	15.4	58.3	4.69E-04	29	47	0.577
Convulsions (%)	na	14.3	57.1	1.11E-05	6.7	58.3	3.68E-05	14	49	0.221
Convulsions précoces (%)	na	10.4	40.8	1.42E-03	6.7	47.2	8.07E-04	14	38	0.335
aEEG initial anormal (%) *	na	38.4	85.1	1.04E-04	40	90.8	7.97E-05	na	na	0.026
EEG24 anormal (%) *	na	28.9	83.7	1.15E-07	40	78.6	1.04E-05	0	81	3.84E-03
EEG48 anormal (%) *	na	15.4	73.7	9.59E-08	20.8	68.8	5.17E-05	0	64	2.40E-03
EEG72 anormal (%) *	na	5.6	58.6	1.43E-05	9.5	65	5.22E-04	0	39	3.20E-04
EEG J7-10 normal (%)	na	90.7	40	1.88E-04	88	38	8.77E-03	100	59	0.380
IRM J3 anormale (%) **	na	22	77.8	4.85E-05	25.9	77	4.28E-04	17	60	0.069
ETF normale (%)	na	100	62.5	0.035	100	66.7	0.174	100	27	1
Défaillance d'organe	na	16.7	36.7	0.045	13.3	65.4	7.41E-03	14	45	0.176

Variable	Min-max	2 ans (n = 97)			4 ans (n = 66)			6 ans (n = 45)		
		Survie sans séquelle (n = 48)	Décès ou séquelles (n = 49)	p	Survie sans séquelle (n = 30)	Décès ou séquelles (n = 36)	p	Survie sans séquelle (n = 7)	Décès ou séquelles (n = 38)	p
Complications obstétricale (n)	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	0.450	<i>na</i>	<i>na</i>	0.309	<i>na</i>	<i>na</i>	0.170
ARCF	<i>na</i>	35	33	<i>na</i>	18	26	<i>na</i>	6	21	<i>na</i>
Liquide méconial	<i>na</i>	9	5	<i>na</i>	5	3	<i>na</i>	1	4	<i>na</i>
Manœuvres instrumentales	<i>na</i>	2	0	<i>na</i>	1	0	<i>na</i>	1	0	<i>na</i>
Extractions difficiles ^b	<i>na</i>	6	2	<i>na</i>	4	0	<i>na</i>	0	0	<i>na</i>
Anomalies du cordon ^d	<i>na</i>	8	7	<i>na</i>	3	2	<i>na</i>	1	4	<i>na</i>
Saignements ^c	<i>na</i>	7	3	<i>na</i>	3	3	<i>na</i>	1	2	<i>na</i>
Anomalies placentaires ^g	<i>na</i>	1	3	<i>na</i>	0	2	<i>na</i>	0	0	<i>na</i>
Naissance au domicile	<i>na</i>	0	2	<i>na</i>	0	1	<i>na</i>	0	1	<i>na</i>
Menace d'accouchement prématuré	<i>na</i>	0	0	<i>na</i>	0	0	<i>na</i>	0	0	<i>na</i>
Gémellaire ^m	<i>na</i>	0	0	<i>na</i>	0	0	<i>na</i>	0	0	<i>na</i>
Anomalies de quantité de liquide ^k	<i>na</i>	0	1	<i>na</i>	0	1	<i>na</i>	0	1	<i>na</i>
RCIU	<i>na</i>	0	0	<i>na</i>	0	0	<i>na</i>	0	0	<i>na</i>
Pré-éclampsies	<i>na</i>	0	0	<i>na</i>	0	0	<i>na</i>	0	0	<i>na</i>
Cardiopathies ^o	<i>na</i>	0	0	<i>na</i>	0	0	<i>na</i>	0	0	<i>na</i>
Autres ^p	<i>na</i>	3	6	<i>na</i>	2	2	<i>na</i>	1	4	<i>na</i>
Aucune	<i>na</i>	3	3	<i>na</i>	4	2	<i>na</i>	1	3	<i>na</i>

A 2 ans, les patterns d'aEEG que nous observons sont significativement différents ($p < 0,001$ pour aEEG initial, des 24h, des 48h, des 72h et de J7-10) dans les deux groupes (issue favorable ou issue défavorable), de même que les résultats de l'IRM initiale ($p < 0,001$), l'ETF ($p = 0,04$), le score de Sarnat ($p < 0,001$), l'APGAR à 5 et 10 minutes ($p = 0,01$ pour les deux), le score de Thompson ($p < 0,001$), les convulsions ($p < 0,001$) et la nécessité de manœuvres de réanimation à la naissance : intubation ($p = 0,03$) et administration d'adrénaline ($p = 0,03$).

A 4 ans, les patterns d'aEEG que nous observons sont significativement différents ($p < 0,001$ pour aEEG initial, des 24h, des 48h et des 72h; $p = 0,002$ pour l'EEG de J7-10) dans les deux groupes (issue favorable : pas de décès ni séquelle neurologique ; issue défavorable : décès ou séquelle neurologique), de même que les résultats de l'IRM initiale ($p < 0,001$), le score de Sarnat ($p < 0,001$), l'APGAR à 5 et 10 minutes ($p < 0,05$), le score de Thompson ($p < 0,001$), les convulsions ($p < 0,001$), ainsi que l'administration d'anti convulsivants ($p = 0,02$) et la nécessité d'intubation à la naissance ($p = 0,03$).

A 6 ans, la différence entre les deux groupes concernant l'intubation en salle de naissance reste significative ($p < 0,05$), de même que les convulsions ($p < 0,05$) ainsi que le score de Thompson ($p < 0,01$) que les différents aEEG ($p < 0,001$), l'IRM initial ($p < 0,01$), et le score de Sarnat ($p < 0,001$).

Sur les 83 enfants sortis de réanimation, 17 ont été perdus de vue à 2 ans (20,5%), 11 ont été perdus de vue (16,7%) et 15 ont été censurés (22,7%) à 4 ans, 10 ont été perdus de vue (24,4%) et 7 ont été censurés (17,1%) à 6 ans. Les analyses en sous-groupe sont présentées dans le tableau 3.

Variable	Echelle de Denver	Pas de séquelles (moyenne, en mois)	Séquelles ou décès (moyenne, en mois)	P-value
Convulsions				
	Langage 24 mois	22.78	17.31	9.52E-04
	Motricité 24 mois	23.33	15.44	1.18E-05
	Motricité fine 24 mois	23.62	16.47	3.39E-05
	Cognition sociale 24 mois	23.82	21.00	0.025
	Langage 48 mois	46.84	36.50	3.33E-03
	Motricité 48 mois	46.29	39.60	0.294
	Motricité fine 48 mois	46.87	40.67	0.024
	Cognition sociale 48 mois	46.93	44.00	0.058
	Langage 72 mois	67.20	37.50	0.179
	Motricité 72 mois	71.14	49.00	0.216
	Motricité fine 72 mois	68.57	49.33	0.394
	Cognition sociale 72 mois	68.53	52.00	0.193
EEG H24-48				
	Langage 24 mois	22.47	17.21	4.17E-03
	Motricité 24 mois	22.27	18.00	0.045
	Motricité fine 24 mois	22.68	18.67	9.79E-03
	Cognition sociale 24 mois	23.76	20.67	0.043
	Langage 48 mois	45.55	44.00	0.736
	Motricité 48 mois	46.82	38.14	0.067
	Motricité fine 48 mois	46.45	41.71	0.101
	Cognition sociale 48 mois	46.00	48.00	0.536
	Langage 72 mois	65.45	54.75	0.709
	Motricité 72 mois	72.00	51.75	0.027
	Motricité fine 72 mois	68.40	52.00	0.140
	Cognition sociale 72 mois	67.27	57.00	0.440
IRM initiale				
	Langage 24 mois	23.34	18.19	1.05E-03
	Motricité 24 mois	23.63	17.30	1.94E-04
	Motricité fine 24 mois	23.53	19.00	5.52E-03
	Cognition sociale 24 mois	24.00	21.47	6.69E-03
	Langage 48 mois	47.18	41.60	0.160
	Motricité 48 mois	46.83	41.20	0.169
	Motricité fine 48 mois	48.00	40.91	0.013
	Cognition sociale 48 mois	47.43	44.44	0.530
	Langage 72 mois	70.67	50.50	0.273
	Motricité 72 mois	70.80	58.20	0.605
	Motricité fine 72 mois	67.20	58.40	0.930
	Cognition sociale 72 mois	72.00	53.33	0.073
Score de Sarnat				
	Langage 24 mois	22.12	20.25	0.100
	Motricité 24 mois	22.15	19.96	0.103
	Motricité fine 24 mois	22.82	20.30	0.057
	Cognition sociale 24 mois	23.68	22.56	0.210
	Langage 48 mois	44.72	48.00	0.276
	Motricité 48 mois	45.28	45.55	0.943
	Motricité fine 48 mois	45.00	48.00	0.285
	Cognition sociale 48 mois	46.17	48.00	0.406
	Langage 72 mois	61.93	72.00	0.449
	Motricité 72 mois	65.77	72.00	0.479
	Motricité fine 72 mois	63.08	72.00	0.349
	Cognition sociale 72 mois	64.00	72.00	0.496
Terme > 41 SA				
	Langage 24 mois	22.30	15.25	0.014
	Motricité 24 mois	22.43	13.88	2.39E-03
	Motricité fine 24 mois	22.34	17.67	0.125
	Cognition sociale 24 mois	23.84	19.00	1.42E-03
	Langage 48 mois	47.44	26.67	1.69E-04
	Motricité 48 mois	47.18	25.33	2.15E-04
	Motricité fine 48 mois	47.64	26.00	1.33E-04
	Cognition sociale 48 mois	47.61	32.00	8.18E-03
	Langage 72 mois	71.14	29.00	0.014
	Motricité 72 mois	72.00	31.50	1.14E-04
	Motricité fine 72 mois	69.60	32.00	2.48E-03
	Cognition sociale 72 mois	72.00	34.67	1.66E-03
IN/OUT born				
	Langage 24 mois	22.40	20.83	0.160
	Motricité 24 mois	22.32	20.74	0.227
	Motricité fine 24 mois	23.21	21.05	0.083
	Cognition sociale 24 mois	23.25	23.35	0.763
	Langage 48 mois	46.36	45.33	1.000
	Motricité 48 mois	48.00	44.20	0.252
	Motricité fine 48 mois	48.00	44.88	0.252
	Cognition sociale 48 mois	46.91	46.55	0.678
	Langage 72 mois	72.00	59.18	0.199
	Motricité 72 mois	70.00	65.73	0.788
	Motricité fine 72 mois	70.00	62.55	0.880
	Cognition sociale 72 mois	72.00	62.67	0.346

Tableau 3 : Résultats des échelles de Denver en sous-groupe des enfants vivants à la sortie

Lorsque nous nous intéressons à l'évolution, on constate que, sur les 22 patients vivants à 6 ans, 14 présentent au moins une séquelle neurologique dont 8 qui ne présentaient aucune séquelle à 2 ans ; en revanche nous n'identifions pas de patients présentant une séquelle à 2 ans et n'en présentant plus à 6 ans.

f. Analyses univariées

Les résultats des analyses univariées des risques relatifs sont présentés dans le tableau 4.

Variable	2 ans (n = 97)			4 ans (n = 66)			6 ans (n = 45)		
	RR	IC95	IC95	RR	IC95	IC95	RR	IC95	IC95
Sarnat 3	2.482	1.589	3.876	2.593	1.461	4.602	5.622	0.888	35.586
Score d'APGAR à 5' < 3	1.342	0.978	1.840	1.439	0.994	2.084	0.980	0.626	1.535
Score d'APGAR à 10' < 5	1.182	0.941	1.486	1.128	0.840	1.517	0.848	0.587	1.225
Score de Thompson > 15	4.487	1.465	13.747	na	na	na	na	na	na
Présence de convulsions	4.571	2.081	10.040	8.750	2.230	34.334	3.459	0.533	22.450
IRM initiale anormale (2A, 2B, 3)	2.874	1.723	4.792	2.692	1.445	5.017	2.333	0.702	7.757
aEEG initial anormal (LV, BS, FT)	2.222	1.517	3.256	2.273	1.447	3.569	1.588	0.778	3.243
aEEG H0-24 anormal (LV, BS, FT)	2.898	1.799	4.669	1.970	1.228	3.160	6.171	0.978	38.945
aEEG H24-48 anormal (LV, BS, FT)	4.789	2.240	10.243	3.520	1.567	7.906	na	na	na
Lactate à la naissance > 11 mmol/l	1.083	0.761	1.543	1.190	0.768	1.845	1.905	0.755	4.802
pH à la naissance < 7	0.795	0.577	1.096	0.783	0.518	1.184	0.894	0.484	1.653
Out-born	1.148	0.855	1.543	1.083	0.783	1.498	1.459	0.710	2.999
Sexe masculin	1.469	0.899	2.402	1.583	0.875	2.865	0.919	0.423	1.997
Terme < 37SA	1.959	0.723	5.310	1.944	0.550	6.874	1.297	0.180	9.342
Terme > 41 SA	3.592	1.068	12.081	5.833	0.760	44.795	na	na	na
Poids de naissance > 4000g	2.939	0.624	13.846	1.667	0.328	8.479	na	na	na
Poids de naissance < 2500g	0.980	0.372	2.582	1.389	0.361	5.341	0.865	0.111	6.743
Poids de naissance < 3è percentile	1.633	0.413	6.457	2.500	0.274	22.805	na	na	na
Poids de naissance > 95è percentile	1.306	0.309	5.530	1.250	0.223	6.997	na	na	na

Tableau 4 : Résultats des analyses univariées, avec leurs intervalles de confiance à 95 % ($\alpha = 0,05$)

On observe un surrisque d'évolution avec séquelles ou décès à 2 ans (RR = 4,789 IC95 [2,240 – 10,243]) si l'aEEG des 24-48 premières heures est anormal (LF, FT, BS, crises), de même qu'un surrisque (RR = 2,874 IC95 [1,723 – 4,792]) si l'IRM est anormal (2A, 2B, 3) ou si l'EAI est plus sévère c'est-à-dire classée Sarnat 3 (RR = 2,482 IC95 [1,589 – 3,876]) ou ayant un score de Thompson supérieur à 15 (RR = 4,487 IC95[1,465 – 13,747]). La présence de convulsions lors du séjour en réanimation est associée à un risque relatif de séquelles ou décès de 4,571 IC95 [2,081 – 10,040]. On met également en évidence qu'un terme de naissance > 41 SA est associé à un surrisque d'évolution avec séquelles ou décès (RR = 3,592 IC95 [1,068 – 12,081]).

Concernant le Sarnat, les aEEG, l'IRM et les convulsions, ces résultats persistent à 4 ans. En revanche, aucun élément n'est significativement associé à un surrisque à 6 ans.

g. Analyses multivariées

Les résultats des analyses multivariées sont présentés dans le tableau 5. Une IRM initiale anormale est facteur pronostic d'une évolution avec séquelles ou décès (OR = 7,278 IC95 [1,133 – 46,712]) à 2 ans et la présence de convulsions l'est à 4 ans (OR = 23,266 IC95 [1,456 – 371,668]). Les résultats concernant le score de Sarnat à 3, l'aEEG des 24-48 premières heures semblent également être associés à une évolution avec séquelles ou décès, sans que les résultats soient significatifs.

Variable	2 ans				4 ans			
	OR	IC 95	p - value	OR	IC 95	p - value		
Sarnat 3	4.538	0.589 34.953	0.146	2.137	0.237 19.298	0.499		
Présence de convulsions	2.086	0.269 16.151	0.481	23.266	1.456 371.668	0.026		
IRM initiale anormale (2A, 2B, 3)	7.278	1.133 46.712	0.036	1.367	0.095 19.590	0.818		
aEEG H24-48 anormal (LV, BS, FT)	4.619	0.905 23.594	0.066	3.762	0.484 29.224	0.205		
Sexe	1.548	0.306 7.838	0.598	1.871	0.354 9.885	0.461		
Lactate à la naissance > 11 mmol/l	2.734	0.428 17.462	0.288	1.258	0.105 15.090	0.856		
pH à la naissance < 7	0.200	0.027 1.474	0.114	0.097	0.007 1.359	0.083		
Out-born	0.425	0.061 2.936	0.385	0.177	0.015 2.111	0.171		
Terme > 41 SA	2.237	0.178 28.135	0.533	2.065	0.082 51.780	0.659		
Poids de naissance > 95 ^e percentile	1.881	0.122 28.905	0.650	1.108	0.054 22.874	0.947		

Tableau 5 : Résultats des analyses multivariées, avec leurs intervalles de confiance à 95 % (alpha = 0,05). Les données à 6 ans n'ont pas pu être analysées devant une quantité de données manquantes trop importantes.

4. Discussion

Cette étude permet d'analyser les pratiques rouennaises de prise en charge initiale puis de suivi des encéphalopathies anoxo-ischémiques traitées par hypothermie thérapeutique depuis l'avènement de celle-ci en 2010²⁵. Par ce fait, nous avons pu croiser différentes spécialités que sont les réanimateurs pédiatres, les néonatalogistes et neuropédiatres, les neurophysiologistes, les radiopédiatres. Tous gravitent autour de l'enfant et l'échange est essentiel.

Données générales

Depuis que la SFN a recommandé en 2010 que les nourrissons atteints d'EAI modérée à sévère soient traités par 72h d'hypothermie thérapeutique en commençant dans les 6h suivant la naissance, aucune nouvelle preuve n'a été apportée pour modifier cette recommandation. Peu d'études analysent le devenir des nouveau-nés mis en HT tardivement. En revanche dans les études TOBY et NICHD^{21,22}, le délai de mise en HT n'impactait pas le devenir. Dans une petite étude portant sur 76 nouveau-nés, les patients chez qui l'hypothermie a été initiée avant 3 heures de vie présentaient, à 18 mois, de meilleurs scores de développement psychomoteur (Bayley Scales of Infant Development II) que ceux qui avaient été refroidis entre 3 et 6 heures⁶⁰. Nous manquons donc d'évidences concernant l'utilité de l'initiation tardive de l'HT, très certainement du fait que la mise en hypothermie passive puis active est très rapidement disponible dans nos pays. Dans notre population, la majorité des nouveau-nés étaient mis en hypothermie thérapeutique avant 6h.

Lorsqu'on s'intéresse à l'évènement responsable de l'anoxie périnatale, on met en évidence dans la littérature que dans environ 40 % des naissances celui-ci n'avait pas pu être identifié ce qui est similaire à ce que nous retrouvons ici dans notre étude⁶¹. Ces naissances restent souvent les plus compliquées pour les parents et les soignants du fait de l'impossibilité d'expliquer l'origine de l'EAI. Dans ces cas précis, nous réalisons un bilan large comprenant des analyses métaboliques, génétiques, mais il persiste toujours l'interrogation sur une potentielle souffrance chronique avec une anoxie ou hypoxie anténatale et non un évènement aigu périnatal. En revanche, dans ce travail, nous ne mettons pas en évidence d'arguments pour dire que ces EAI sont plus sévères initialement ni associées à un devenir neurologique plus péjoratif.

Parmi les causes identifiées, la rupture utérine reste une cause fréquente. Une étude rétrospective, sur la même période d'inclusion est en cours au CHU de Rouen afin d'identifier

des facteurs de risque obstétricaux et fœtaux de mauvais état néonatal lors des ruptures utérines, nous permettant ainsi en amont de la naissance d'identifier les nouveau-nés les plus à risque et de débiter très tôt l'hypothermie thérapeutique.

Nous retrouvons également des chiffres similaires à ce qui a pu être décrit par d'autres équipes^{52,56} concernant le mode d'accouchement puisque dans 70 % des naissances de notre cohorte une césarienne a été réalisée en urgence pour extraction fœtale.

Deux tiers des enfants de notre étude sont nés « out born » (en dehors du CHU de Rouen), la majorité naissent dans une maternité de niveau 2 (2A ou 2B), ensuite les autres étaient répartis pour moitié dans les niveaux 1 et 3. Ceci s'explique par une forte représentation des maternités de niveau 2A et 2B dans la région (en termes de naissance/jour), rendant cette répartition éclectique et représentative des conditions réelles. Le taux de décès retrouvé dans la littérature est de 20 à 30 % dans la population des nouveau-nés traités par hypothermie thérapeutique dans le cadre d'une encéphalopathie anoxo-ischémique^{7,62}, ce qui reste une part non négligeable. Un meilleur dépistage anténatal et post-natal de ces nouveau-nés, un repérage plus précoce des séquelles ainsi que l'optimisation du pronostic permettrait d'identifier précocement les patients les plus sévères. L'intérêt de ces travaux obstétricaux et néonataux est de pouvoir proposer une prise en charge plus agressive et protectrice avec des soins post-nataux immédiats et secondaires les plus idéaux possible. L'étude Optinécare réalisée au sein de l'APHP vise à identifier les soins suboptimaux dans une démarche volontaire, dans le but d'améliorer la prise en charge par leur repérage en vue d'une diminution.

Séquelles neurologiques et suivi

Dans de nombreuses études⁶³, on retrouve un critère composite comprenant le décès et l'existence d'un trouble neurologique (score de Bayley < 85 (indiquant une déficience légère), diminution du score de Griffith, retard du développement, ...), ou encore l'association d'une paralysie cérébrale ou d'un retard de développement ou d'une épilepsie, avec des taux de décès ou développement neurologique anormal jusqu'à 39%. Dans ces études, on peut trouver par la suite des analyses en sous-groupe par intensité de séquelles neurologiques, mais bien souvent le critère de jugement principal reste un large critère composite rassemblant des devenir très différents avec des impacts sociaux et personnels non comparables, avec un vécu des séquelles pour les familles complètement différents. L'enfant peut présenter un handicap tel que défini par la loi, c'est-à-dire « toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison d'une altération substantielle,

durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou d'un trouble de santé invalidant », ou bien garder des séquelles sans handicap. Par exemple, la paralysie cérébrale et l'infirmité motrice ou encore l'épilepsie sévère vont très certainement entraîner un handicap pour l'enfant et une totale réorganisation familiale tandis que certains troubles des apprentissages ou des troubles attentionnels vont être vécu sans handicap car compensés par les aides matérielles et personnelles que l'on peut mettre à disposition de l'enfant.

Les séquelles neurologiques telles qu'analysées ici sont un critère large englobant les troubles du neurodéveloppement légers comme une dyslexie par exemple qui va avoir un impact moindre qu'une paralysie cérébrale Palisano 5. C'est certainement le point le plus discuté de notre étude. Nous souhaitons un critère très large, dans un souci de comparaison aux études de plus grande ampleur mais également pour pouvoir mettre en évidence tous troubles neurologiques chez ces nouveau-nés présentant une encéphalopathie anoxique.

Concernant les patients présentant une EAI légère à modérée, la survenue de séquelles neurologiques les moins sévères, secondaires à la souffrance cérébrale initiale pourrait être discutée. Il nous aurait fallu une population contrôle sans événement anoxique, pour pouvoir imputer ces défaillances à l'évènement anoxique initial. De plus certains enfants présentaient une ou plusieurs séquelles, parfois liées, compliquant les analyses par sous-groupe. Dans un souci de clarté nous avons donc choisi un groupe unique.

Dans des études de plus grande ampleur, chez les nouveau-nés survivants traités par HT⁵⁶, 35 % présentaient des déficiences modérées ou sévères et 25 % des déficiences légères à 2 ans soit près de 60 % de déficiences neurologiques. L'étude TOBY⁶⁴ mettait en évidence à 6 ans, près de 60% de déficiences légères et 14 % de déficiences sévères ou modérées chez les nouveau-nés survivants de l'étude. Ces chiffres contrastent avec nos taux de séquelles bien plus faibles. Ceci s'explique par le caractère rétrospectif du recueil et donc une probablement moins fine analyse des déficiences « légères », puisque nous retrouvons très peu d'utilisation d'échelles standardisées dans les comptes-rendus de consultation.

Selon l'INSERM⁶⁵, les troubles spécifiques des apprentissages concernent 5 à 7 % des enfants en population générale et 1 à 2 % présentent des troubles durables et sévères. En comparaison, dans notre cohorte nous mettons en évidence à 6 ans des troubles du langage dans la moitié des enfants survivants. Bien que nos analyses ne permettent pas d'affirmer la significativité de ce résultat, il semble y avoir un surrisque de troubles du neurodéveloppement dans notre population. De manière intéressante, lorsque nous analysons les enfants vivants à 2 ans, le taux de séquelles neurologiques est bien moins important. Ceci peut être expliqué d'une part par le

fait que certains troubles du neurodéveloppement se démasquent plus tardivement, lors de l'apprentissage langagier, et d'autre part par un biais inhérent à notre étude et notre fort taux de perdus de vue, avec des enfants qui ne sont plus suivis à 6 ans, devant une absence de séquelles préalablement identifiées. Lorsque nous étudions l'évolution, on constate que les troubles neurologiques développés à 2 ans, persistent à 6 ans, mais que pour plus de la moitié des enfants présentant un trouble à 6 ans, on n'objective aucune trouble à 2 ans. Un âge de recueil plus tardif que 6 ans se discute ici, puisque l'acquisition de la lecture et du langage écrit se fait bien plus tard, et de fait, nous sous-estimons très probablement les séquelles neurodéveloppementales.

aEEG et IRM

L'EEG et l'aEEG prennent ici une place primordiale, avec une valeur pronostique importante. Dans nos pratiques, les aEEG sont analysés de manière pluriquotidienne par les réanimateurs puis secondairement leurs tracés cEEG (*EEG conventionnel*) le sont par les neurophysiologistes, toutes les 24h. Dans notre réanimation néonatale, nous combinons une surveillance par aEEG et également l'enregistrement en continu du tracé EEG sous-jacent, et ce, avant, pendant et quelque temps après l'hypothermie thérapeutique. Une étude de pratiques nationale récente⁶⁶, avec un taux de participation de 80 % des réanimations néonatales, mettait en évidence une utilisation de la surveillance par EEG lors de l'hypothermie thérapeutique à 100% (aEEG seul à 9%, combinaison aEEG et cEEG (EEG d'une durée courte, EEG continu ou encore la combinaison des deux à certaines périodes précises) à 68% et cEEG à 23%). La moitié de ces centres déclaraient avoir des difficultés d'accès à l'EEG conventionnel en dehors des heures ouvrables. Au CHU de Rouen, nous avons la chance d'avoir la disponibilité matérielle de l'EEG continu et aEEG 24h/24h comme en témoignent nos 100 % de surveillance EEG/aEEG, avec le personnel formé à la pose, mais également des neurophysiologistes se rendant très facilement disponibles pour la lecture de ces tracés.

Certains centres étudient les tracés par intervalles de 6h de temps, ce qui semble prometteur, avec même une équipe hongroise ayant mis au point un algorithme de prédiction de l'issue (annexe 1). Ici, la disponibilité des résultats était par plage de 24h, avec probablement une perte de précision. L'analyse des EEG et aEEG est un point fort de l'étude que nous proposons d'enrichir par la réalisation d'une fiche de recueil EEG standardisée (annexe 2), par plages de 6h.

L'atteinte neurologique retrouvée à l'IRM corrèle avec la survenue de séquelles neurologiques. Une IRM 2B ou 3 est significativement plus fréquente chez les enfants qui développeront des

séquelles neurologiques modérées ou sévères, ou décèderont comparativement à ceux survivant avec des séquelles légères ou pas de séquelles⁴⁸. L'étude de Rutherford⁴⁶, qui utilise une autre classification similaire, met en évidence une valeur prédictive négative de 0.91 (0.83–0.99) pour prédire l'absence de séquelles neurologiques sévères à 18 mois ou de décès. Nos critères de jugement différant quelque peu (inclusions des séquelles légères), nous mettons en évidence l'association entre une IRM anormale (de stade 2A, 2B ou 3) et la survenue de séquelles ou décès à plus long terme, bien qu'il faille prendre en compte le fait que la classification de l'atteinte IRM a été réalisée de manière rétrospective sur l'analyse des comptes-rendus des radiologues.

Facteurs pronostics

La persistance d'un EEG pathologique à 48h de vie semble être le critère électrophysiologique le plus pronostic concernant l'évolution neurologique^{37,38}, avec une valeur prédictive positive de séquelles sévères ou de décès de 82%⁶⁷. Dans notre étude, ce facteur est corrélé au devenir neurologique en analyse univarié, cet effet tendant à perdurer même lorsqu'ajusté sur d'autres variables confondantes au fort pouvoir pronostic tel que les convulsions ou encore une IRM pathologique. En cas de grande inquiétude neurologique, ces EEG peuvent aider à la décision de LAT, mais ne suffisent pas à eux seuls à ces choix et sont à prendre en compte avec l'ensemble des données disponibles du patient.

Concernant la présence de crises convulsives cliniques ou électriques, nos équipes étaient bien sensibilisées à sa valeur pronostique car recueillie pour tous les nouveaux nés, mais le détail du nombre, du temps ou encore du moment de la cessation, n'était presque jamais décrit. Or, les récentes études²⁷ considèrent les crises convulsives sous trois axes principaux que sont le temps total passé en crise, le nombre maximal de crises par heure et la persistance des crises après J2 de vie. Bien que le facteur "convulsions" tend à être corrélé au devenir dans nos résultats en analyses multivariées, la littérature semble nous montrer que son analyse fine serait encore plus pronostique, nécessitant pour cela une surveillance par EEG en continu.

A l'instar de ce que nous avons démontré pour l'EEG, l'IRM tend à être corrélé, en analyses multivariées, au devenir neurologique. Les comptes-rendus d'IRM n'indiquaient pas de classification. Nous avons extrait les informations nécessaires afin de pouvoir classifier selon NICHD. Une telle information pourrait aider l'équipe médicale lors de réunions éthiques en cas de grandes inquiétudes sur un pronostic neurologique très sombre.

Lorsque nous avons analysé les discordances entre les résultats de l'aEEG et ceux de l'IRM, nous avons constaté que la capacité pronostique était meilleure lorsque les deux examens étaient concordants.

Nos analyses portant sur les enfants sortis vivants montrent que, dans chaque sous-groupe de critères (*EEG des 24-48h, IRM, convulsions, score de Sarnat, out-born, terme > 41 SA*), les échelles de Denver dans chaque catégorie étaient significativement plus basses lorsque l'enfant était dans le groupe « issue défavorable » à 2 ans. Cependant ces résultats se minorent et ne sont plus significatifs par la suite, en raison du nombre de perdus de vue.

C'est donc une analyse multimodale (EEG, IRM, clinique, biologique) qui permettra au mieux de prédire le devenir.

Forces et limites

Une des limites de cette étude est le nombre d'enfants perdus de vue. Or nous savons que ces nouveau-nés nécessitent des suivis prolongés, avec parfois des séquelles se révélant tardivement (après 6 ans). Ceci entraîne un fort biais puisque les enfants ayant des séquelles neurologiques étaient moins perdus de vue. Un autre biais que nous avons mis en évidence est l'analyse des décès dans l'issue défavorable, car les décès sont influencés par les différentes analyses qui peuvent entraîner une décision de LAT. Nous avons tenté d'y surseoir en réalisant une analyse en sous-groupe chez les enfants vivants. Le caractère monocentrique ainsi que le caractère rétrospectif et son fort taux de données manquantes inhérent sont d'autres limites de notre étude. Les forces de cette étude sont la taille de notre cohorte, l'exhaustivité des données ainsi que le recueil en soins courants qui permettent une véritable analyse des pratiques.

La longue durée de suivi est à la fois une force et une limite car permettant une vue globale de la prise en charge de ces enfants mais avec de fait, des pratiques quelque peu disparates au cours du temps et donc non comparables entre elles.

Ici, nous avons rétrospectivement calculé les scores de Denver sur les courriers de consultation, afin de pouvoir avoir une échelle neurodéveloppementale comparable et reproductible, mais ces échelles sont relativement peu précises pour évaluer le neurodéveloppement à l'échelle de l'individu. Dans la littérature, différentes échelles plus complètes sont utilisées, majoritairement l'échelle de Bayley 2^{ème} ou 3^{ème} édition mais également l'échelle de Griffith, de Mullen ou encore de Capute⁶³. Bien évidemment, ces échelles sont plus optimales mais nécessitent plus de temps de consultation et d'évaluation, difficilement réalisables en routine clinique. Tout ceci conforte l'intérêt d'une prise en charge globale de l'enfant avec un lien entre la pédiatrie de

ville pour le dépistage de première ligne des troubles du neurodéveloppement et leur suivi et une évaluation réalisée en consultation de suivi des enfants vulnérables avec des bilans complémentaires lorsque nécessaires.

Perspectives

Les suites possibles de cette étude sont la poursuite de ce travail avec le CHU de Caen, permettant ainsi d'avoir des données épidémiologiques et de devenir des enfants hospitalisés pour EAI et ayant bénéficié d'une HT sur la région Normandie plus importantes.

Nous souhaitons également proposer une feuille de recueil standardisée pour l'analyse du monitoring en continu EEG et IRM (ou, à défaut, sensibiliser les radiopédiatres à la classification NIHCD). L'EEG pourrait s'analyser en regardant le temps passé en crise et la charge en crise et non juste la présence/absence de crise. Toutes ces données sont à intégrer dans un suivi lui aussi standardisé, avec la création d'un livret de suivi des anoxo-ischémies permettant une homogénéisation des bilans/échelles d'évaluation neurologique. Cela permettrait ainsi d'améliorer le dépistage d'éventuelles séquelles neurologiques chez ces enfants mais également d'obtenir des données épidémiologiques pour de futures études cliniques.

Des études prometteuses se dégagent dans la littérature. Actuellement, l'efficacité de l'hypothermie chez les prématurés de 33 à 35 semaines est à l'étude dans l'essai randomisé contrôlé multicentrique « Preemie Hypothermia for Neonatal Encephalopathy » (NCT01793129) aux États-Unis. Deux nouvelles études se penchent sur la question de la mise en hypothermie thérapeutique des EAI légères : l'étude COMET (NCT03409770) et l'étude TIME (NCT04176471) qui sont deux essais randomisés contrôlés avec comme critères de jugement la mesure du N-acetyl-aspartate dans les thalami pour la première et le devenir neurologique à 1 an pour la seconde.

Une autre nouvelle approche intéressante est mise en évidence dans l'étude clinique NEOSTEM (AP-HM) qui est le premier essai européen visant à évaluer la faisabilité et la tolérance de l'administration autologue de sang placentaire dans les anoxo-ischémies néonatales, avec une première injection à J2 puis une seconde à 3 semaines de vie si besoin, dans le but de régénérer les lésions anoxiques.

5. Conclusion

Cette étude permet une vue globale épidémiologique : entre le 1^{er} janvier 2010 et le 5 mars 2022, nous identifions 114 nouveau-nés, nés en Normandie dans un contexte d'encéphalopathie anoxo-ischémique et traités par hypothermie thérapeutique. Tous nos nouveau-nés ont bénéficié d'une évaluation clinique précoce, ainsi qu'une évaluation par aEEG. La majorité d'entre eux ont été évalués par IRM vers le 3^{ème} jour de vie et tous ont eu un suivi clinique régulier, avec notamment le suivi des convulsions.

Nous mettons en évidence des décès ou des séquelles neurodéveloppementales dans la moitié de notre population à 2 ans, avec la majorité des décès survenus dans les suites d'une décision de LAT, et des échelles de Denver significativement plus basses chez les nouveau-nés survivants avec séquelles. Nos pratiques sont en accord avec les recommandations de la SFN avec une durée médiane de mise en HT inférieure à 6h. On identifie l'aEEG des 24-48 premières heures anormal, de même qu'une IRM anormale ou encore la présence de convulsions comme étant prédictifs d'une évolution avec séquelles en analyses univariés et l'IRM pathologique comme prédictif d'une évolution avec séquelles en analyses multivariés.

L'aEEG et l'IRM sont importants pour caractériser au mieux le pronostic, mais plus encore c'est l'alliance et l'analyse multimodale des éléments d'imagerie neurologique, de biologie et de sémiologie clinique qui permet d'établir un pronostic. De plus, il semble ressortir qu'une homogénéisation des pratiques, avec surtout l'utilisation d'échelles, permettraient de caractériser au mieux de caractériser le devenir neurologique de ces enfants.

Nous proposons l'utilisation d'un livret de suivi des encéphalopathies anoxo-ischémiques, comprenant une feuille de recueil des aEEG (par tranches de 6h), la description précise des convulsions (notamment la charge en crise, le temps passé en crise), l'utilisation d'une échelle standardisée d'analyse des IRM ainsi qu'une échelle précise et reproductible de suivi à différents âges du neurodéveloppement de ces enfants.

Bibliographie :

1. Kurinczuk, J. J., White-Koning, M. & Badawi, N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic–ischaemic encephalopathy. *Early Human Development* **86**, 329–338 (2010).
2. Pierrat, V. *et al.* Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* **90**, F257–FF261 (2005).
3. Lawn, J. E., Cousens, S. & Zupan, J. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *The Lancet* **365**, 891–900 (2005).
4. Mwaniki, M. K., Atieno, M., Lawn, J. E. & Newton, C. R. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *The Lancet* **379**, 445–452 (2012).
5. Debillon, T., Bednarek, N. & Ego, A. LyTONEPAL: long term outcome of neonatal hypoxic encephalopathy in the era of neuroprotective treatment with hypothermia: a French population-based cohort. *BMC Pediatr* **18**, 255 (2018).
6. Beck, J. *et al.* Cerebral injuries in neonatal encephalopathy treated with hypothermia: French LyTONEPAL cohort. *Pediatr Res* **92**, 880–887 (2022).
7. Debillon, T. *et al.* Risk factors for unfavorable outcome at discharge of newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy in the era of hypothermia. *Pediatr Res* **93**, 1975–1982 (2023).
8. Harteman, J. C. *et al.* Placental Pathology in Full-Term Infants with Hypoxic-Ischemic Neonatal Encephalopathy and Association with Magnetic Resonance Imaging Pattern of Brain Injury. *The Journal of Pediatrics* **163**, 968–975.e2 (2013).
9. Horisberger, J.-D. Mécanisme du transport des cations Na⁺ et K⁺ par la pompe à sodium. *Med Sci (Paris)* **22**, 27–28 (2006).
10. Wassink, G., Gunn, E. R., Drury, P. P., Bennet, L. & Gunn, A. J. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. *Frontiers in Neuroscience* **8**, (2014).
11. Rocha-Ferreira, E. & Hristova, M. Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury. *Neural Plasticity* **2016**, e4901014 (2016).
12. Blumberg, R. M., Cady, E. B., Wigglesworth, J. S., McKenzie, J. E. & Edwards, A. D. Relation between delayed impairment of cerebral energy metabolism and infarction following transient focal hypoxia–ischaemia in the developing brain. *Exp Brain Res* **113**, 130–137 (1997).
13. Bennet, L., Roelfsema, V., Pathipati, P., Quaedackers, J. S. & Gunn, A. J. Relationship between evolving epileptiform activity and delayed loss of mitochondrial activity after asphyxia measured by near-infrared spectroscopy in preterm fetal sheep. *J Physiol* **572**, 141–154 (2006).
14. Hedtjärn, M. *et al.* Interleukin-18 Involvement in Hypoxic–Ischemic Brain Injury. *J. Neurosci.* **22**, 5910–5919 (2002).
15. Vannucci, R. C. *et al.* Rat model of perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *J Neurosci Res* **55**, 158–163 (1999).
16. Douglas-Escobar, M. & Weiss, M. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Review for the Clinician. *JAMA pediatrics* **169**, (2015).
17. Roelfsema, V. *et al.* Window of opportunity of cerebral hypothermia for postischemic white matter injury in the near-term fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab* **24**, 877–886 (2004).
18. Fleiss, B. & Gressens, P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? *The Lancet Neurology* **11**, 556–566 (2012).
19. Roth, S. C. *et al.* Relation Between Cerebral Oxidative Metabolism Following Birth Asphyxia, and Neurodevelopmental Outcome and Brain Growth at One Year. *Developmental Medicine & Child Neurology* **34**, 285–295 (1992).
20. Gluckman, P. D. *et al.* Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *The Lancet* **365**, 663–670 (2005).
21. Azzopardi, D. *et al.* The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: A randomised controlled trial. *BMC Pediatr* **8**, 17 (2008).
22. Shankaran, S. *et al.* Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *New England Journal of Medicine* **353**, 1574–1584 (2005).
23. Eicher, D. J. *et al.* Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Efficacy outcomes. *Pediatric Neurology* **32**, 11–17 (2005).
24. Jacobs, S. E. *et al.* Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* **2013**, CD003311 (2013).
25. Meau-Petit, V. *et al.* Hypothermie contrôlée du nouveau-né à terme après asphyxie périnatale. *Archives de Pédiatrie* **17**, 282–289 (2010).
26. Apgar, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* **32**, 260–267 (1953).


27. Wayenberg, J.-L. Threshold of metabolic acidosis associated with neonatal encephalopathy in the term newborn. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* **18**, 381–385 (2005).
28. Sarnat, H. B. & Sarnat, M. S. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* **33**, 696–705 (1976).
29. van Handel, M., Swaab, H., de Vries, L. S. & Jongmans, M. J. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr* **166**, 645–654 (2007).
30. Thompson, C. *et al.* The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatrica* **86**, 757–761 (1997).
31. Amiel-Tison, C. Update of the amiel-tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatric Neurology* **27**, 196–212 (2002).
32. Hellström-Westas, L. Continuous Electroencephalography Monitoring of the Preterm Infant. *Clinics in Perinatology* **33**, 633–647 (2006).
33. Lynch, N. E. *et al.* The temporal characteristics of seizures in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Seizure* **33**, 60–65 (2015).
34. Wusthoff, C. J. *et al.* Electrographic Seizures During Therapeutic Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Child Neurol* **26**, 724–728 (2011).
35. Bourel-Ponchel, E. *et al.* The prognostic value of neonatal conventional-EEG monitoring in hypoxic-ischemic encephalopathy during therapeutic hypothermia. *Developmental Medicine & Child Neurology* **65**, 58–66 (2023).
36. Kharoshankaya, L. *et al.* Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy. *Developmental Medicine & Child Neurology* **58**, 1242–1248 (2016).
37. Meder, U. *et al.* Longitudinal Analysis of Amplitude-Integrated Electroencephalography for Outcome Prediction in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *The Journal of Pediatrics* **246**, 19-25.e5 (2022).
38. Chandrasekaran, M., Chaban, B., Montaldo, P. & Thayyil, S. Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Perinatol* **37**, 684–689 (2017).
39. Kwon, J. M. *et al.* Clinical seizures in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy have no independent impact on neurodevelopmental outcome: secondary analyses of data from the neonatal research network hypothermia trial. *J Child Neurol* **26**, 322–328 (2011).
40. al Naqeeb, N., Edwards, A. D., Cowan, F. M. & Azzopardi, D. Assessment of Neonatal Encephalopathy by Amplitude-integrated Electroencephalography. *Pediatrics* **103**, 1263–1271 (1999).
41. Hellström-Westas, L., Rosén, I., De Vries, L. S. & Greisen, G. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. *NeoReviews* **7**, e76–e87 (2006).
42. Martinez-Biarge, M. *et al.* White Matter and Cortical Injury in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Antecedent Factors and 2-Year Outcome. *The Journal of Pediatrics* **161**, 799–807 (2012).
43. Kuenzle, C. *et al.* Prognostic Value of Early MR Imaging in Term Infants with Severe Perinatal Asphyxia. *Neuropediatrics* **25**, 191–200 (1994).
44. Martinez-Biarge, M. *et al.* Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology* **76**, 2055–2061 (2011).
45. Sugiura, H. *et al.* Magnetic resonance imaging in neonates with total asphyxia. *Brain and Development* **35**, 53–60 (2013).
46. Rutherford, M. *et al.* Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic–ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* **9**, 39–45 (2010).
47. Rutherford, M. A., Pennock, J. M. & Dubowitz, L. M. S. Cranial Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging in Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy: A Comparison with Outcome. *Developmental Medicine & Child Neurology* **36**, 813–825 (1994).
48. Shankaran, S. *et al.* Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic–ischaemic encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* **97**, F398–F404 (2012).
49. Perez, A. *et al.* Long-Term Neurodevelopmental Outcome with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *The Journal of Pediatrics* **163**, 454-459.e1 (2013).
50. Patel, D. R., Neelakantan, M., Pandher, K. & Merrick, J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Transl Pediatr* **9**, S125–S135 (2020).
51. Evans, A. S. R., P. Hamilton, N. Titchiner, D. M. B. Hall, K. The relationships between neonatal encephalopathy and cerebral palsy: a cohort study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* **21**, 114–120 (2001).
52. Pappas, A. *et al.* Cognitive Outcomes After Neonatal Encephalopathy. *Pediatrics* **135**, e624–e634 (2015).

53. Nagy, E., Self, J., Williams, C. & Vollmer, B. Disorders of vision in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* **106**, 357–362 (2021).
54. Chalak, L. F. *et al.* Prospective research in infants with mild encephalopathy identified in the first six hours of life: neurodevelopmental outcomes at 18–22 months. *Pediatr Res* **84**, 861–868 (2018).
55. Bayley, N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition. <https://doi.org/10.1037/t14978-000> (2012).
56. Shankaran, S. *et al.* Childhood Outcomes after Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *New England Journal of Medicine* **366**, 2085–2092 (2012).
57. Azzopardi, D. *et al.* Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. *New England Journal of Medicine* **371**, 140–149 (2014).
- 58.; on behalf of the CoolCap Trial Group *et al.* Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* **71**, 205–209 (2012).
59. Guellec, I. *et al.* Glycemia and Neonatal Encephalopathy: Outcomes in the LyTONEPAL (Long-Term Outcome of Neonatal Hypoxic Encephalopathy in the Era of Neuroprotective Treatment With Hypothermia) Cohort. *The Journal of Pediatrics* **257**, 113350 (2023).
60. Liu, X., Jary, S., Cowan, F. & Thoresen, M. Reduced infancy and childhood epilepsy following hypothermia-treated neonatal encephalopathy. *Epilepsia* **58**, 1902–1911 (2017).
61. Parker, S.-J., Kuzniewicz, M., Niki, H. & Wu, Y. W. Antenatal and Intrapartum Risk Factors for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in a US Birth Cohort. *The Journal of Pediatrics* **203**, 163–169 (2018).
62. Edwards, A. D. *et al.* Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* **340**, c363–c363 (2010).
63. Ouwehand, S. *et al.* Predictors of Outcomes in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy following Hypothermia: A Meta-Analysis. *Neonatology* **117**, 411–427 (2020).
64. Campbell, H. *et al.* Hypothermia for perinatal asphyxia: trial-based quality of life at 6–7 years. *Arch Dis Child* **103**, 654–659 (2018).
65. Troubles spécifiques des apprentissages · Inserm, La science pour la santé. *Inserm* <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-specifiques-apprentissages/>.
66. Chaton, L. *et al.* Use of EEG in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A French survey of current practice and perspective for improving health care. *Neurophysiologie Clinique* **53**, 102883 (2023).
67. Csekő, A. J. *et al.* Accuracy of amplitude-integrated electroencephalography in the prediction of neurodevelopmental outcome in asphyxiated infants receiving hypothermia treatment. *Acta Paediatr* **102**, 707–711 (2013).

Annexe 1 : aEEG prediction tool

Outil informatique indiquant une probabilité de bonne évolution en fonction du tracé de fond aEEG par périodes de 6h, ainsi que des cycles veille-sommeil

aEEG prediction tool



Calculator

Background

Data input

aEEG scores (CNV: 1, DNV: 2, BS: 3, LV: 4, FT: 5)

00h-06h	1	2	3	4	5
06h-12h	1	2	3	4	5
12h-18h	1	2	3	4	5
18h-24h	1	2	3	4	5
24h-30h	1	2	3	4	5
30h-36h	1	2	3	4	5
36h-42h	1	2	3	4	5
42h-48h	1	2	3	4	5
48h-54h	1	2	3	4	5
54h-60h	1	2	3	4	5
60h-66h	1	2	3	4	5
66h-72h	1	2	3	4	5
72h-78h	1	2	3	4	5
78h-84h	1	2	3	4	5

Sleep-wake cycling (SWC)

SWC 0: Absent 1: Abnormal 2: Normal

Prediction

Long-term neurodevelopmental outcome

Probability of good outcome (95% CI):

27.9% (11.5%, 53.7%)

Annexe 2 : Proposition de « Fiche de recueil » des aEEG et EEG des encéphalopathies anoxo-ischémiques »

Sédation/antalgiques :

1. Tracé de fond

C : Continu avec une marge supérieure à 10-25 μ V (ou plus chez les enfants à terme) et une marge inférieure à 4-10 μ V.

D : Discontinu avec une marge supérieure > 10 μ V et une marge inférieure < 5 μ V.

BS : Burst suppression : tracé discontinu avec une marge inférieure à 0-2 μ V, ponctuée de rafale d'activité avec des amplitudes > 25 μ V.

- "BS -" pour moins de 100 burst par heure
- "BS+" pour plus de 100 burst par heure.

LV : Faible voltage, continu avec une marge supérieure < 5 μ V et des burst < 25 μ V.

FT : Inactif/tracé plat, isoélectrique, sans burst et amplitude < 5 μ V.

00-06h	06-12h	12-18h	18-24h	24-30h	30-36h	36-42h	42-48h
.....

2. Tracé de veille sommeil :

- Absent
- Imminent/immature (certains cycles sont visualisés mais pas toujours de façon appropriée)
- Normal

3. Crises :

- Absentes
- Une seule crise
- Des crises répétées (> 1/30 minutes)
- Status epilepticus lorsque la crise dure > 30 minutes.

Temps total passé en crise (h) :

Nombre de crises par heure :

4. Autres :

.....

Annexe 3 : Tableau des données manquantes

Variable	Données manquantes (%)		
	2 ans (n=97)	4 ans (n=66)	6 ans (n=45)
Naissance			
Poids naissance (médiane, g)	0.0	0.0	0.0
Percentile du poids (médiane)	0.0	0.0	0.0
PC naissance (médiane, cm)	11.3	15.1	18.0
Terme (médiane, SA)	0.0	0.0	0.0
Sex-ratio (M/F)	0.0	0.0	0.0
Out-born (%)	0.0	0.0	0.0
APGAR 1' (médiane)	29.9	27.3	13.0
APGAR 5' (médiane)	3.1	4.5	3.0
APGAR 10' (médiane)	10.3	20.0	11.1
Score de Sarnat (médiane)	0.0	0.0	0.0
Thompson (médiane)	47.4	56.1	48.9
pH naissance (médiane)	11.3	9.1	6.7
Lactate naissance (médiane, mmol/l)	22.7	21.2	20.0
ASAT (médiane, UI/l)	5.2	4.5	6.7
ALAT (médiane, UI/l)	3.1	1.5	2.2
LDH (médiane, UI/l)	39.2	43.9	53.3
MCE en salle de naissance	0.0	0.0	0.0
Intubation en salle de naissance	0.0	0.0	0.0
Adrénaline en salle de naissance	0.0	0.0	0.0
Maternelles			
Parité (médiane)	2.1	3.0	2.2
Age maternel (médiane, an)	10.3	13.6	11.1
Mode d'accouchement	0.0	0.0	0.0
Mise en travail	0.0	0.0	0.0
<i>Avant (%)</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Déclenché (%)</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Spontané (%)</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
Fièvre pendant le travail (%)	1.0	1.5	2.2
RPM (%)	0.0	0.0	0.0
Antécédents (n)	0.0	0.0	0.0
<i>Hypertension gravidique</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Tagisme actif</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Diabète gestationnel insuliné</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Diabète gestationnel non-insuliné</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Diabète de type 1</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Obésité</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Autre^a</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Aucun</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
Complications obstétricale (n)	0	0	0
<i>ARCF</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Liquide méconial</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Manœuvres instrumentales</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Extractions difficiles^b</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Anomalies du cordon^d</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Saignements^e</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Anomalies placentaires^z</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Naissance au domicile</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Menace d'accouchement prématuré</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Gémellaire^m</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Anomalies de quantité de liquide^k</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>RCIU</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Pré-éclampsies</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Cardiopathies^o</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Autres^p</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Aucune</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
Cause de l'EAI (n)	0	0	0
<i>Anasarque</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Anomalies du cordon</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Benckiser</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Choc anaphylactique</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Choc hémorragique</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Décollement placentaire</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Extraction difficile</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>HRP</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Indéterminé</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Infection</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Insuffisance placentaire</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Placenta praevia</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
<i>Rupture utérine</i>	<i>na</i>	<i>na</i>	<i>na</i>
Néonatales			
Durée avant HT (médiane, h)	11.3	13.6	13.3
Durée d'HT (médiane, h)	0.0	0.0	0.0
Anticonvulsivants (%)	0.0	0.0	0.0
Convulsions (%)	0.0	0.0	0.0
Convulsions précoces (%)	0.0	0.0	0.0
aEEG initial anormal (%) *	3.1	4.5	6.7
EEG24 anormal (%) *	9.3	3.0	2.2
EEG48 anormal (%) *	20.6	12.1	8.9
EEG72 anormal (%) *	33.0	25.8	24.4
EEG J7-10 normal (%)	29.9	24.2	28.9
IRM J3 anormale (%) **	16.5	9.1	11.1
ETF normale (%)	61.9	68.1	66.7
Défaillance d'organe	0.0	0.0	0.0

Résumé :

L'encéphalopathie anoxo-ischémique néonatale reste aujourd'hui une cause fréquente de décès et de risque de survenue de séquelles neurodéveloppementales. Tout l'enjeu est de pouvoir établir un pronostic à la levée de l'hypothermie thérapeutique puisque, dans de nombreux cas, un pronostic très péjoratif engendrera des limitations ou arrêts des thérapeutiques, entraînant le plus souvent le décès de l'enfant. Cette étude descriptive observationnelle a pour but de décrire le devenir neurodéveloppemental à 2, 4 et 6 ans de ces nouveau-nés traités au CHU de Rouen, depuis l'avènement de l'hypothermie thérapeutique et d'explorer les éventuels facteurs de risque d'issue défavorable.

Dans cette cohorte, nous avons 28.1 % de décès (32 nouveau-nés sur 114), tous survenus avant la sortie de réanimation ou néonatalogie. Parmi les nouveau-nés survivants dont nous avons les données à 2 ans, on recense 16,7% d'enfants ayant au moins une séquelle (allant de troubles « dys » à des séquelles plus sévères telles que la paralysie cérébrale Palisano 5). Par ailleurs, nous avons également un fort taux de perdus de vue puisqu'à 2 ans, il y en avait 14,9 %.

On met en évidence ici, en analyse univariées, un lien entre un aEEG anormal à 48h et une évolution défavorable (RR = 4,789 ; IC95[2,240-10,243]) de même qu'une IRM initiale anormale (RR = 2,874 ; IC95 [1,723 – 4,792]), ou encore la présence de convulsions (RR = 4,571 ; IC95 [2,081 – 10,040]), avec, en multivarié, une tendance similaire. Parmi les enfants vivants à 2 ans, nous mettons en évidence, en analyses en sous-groupe, des échelles de Denver (dans les 4 domaines) significativement plus basses lorsque l'IRM initiale ou l'aEEG des 48 premières heures étaient anormales ou en présence de convulsions.

En conclusion, ce travail permet de décrire une large population sur 12 ans d'expérience, de mettre en évidence des facteurs pronostics que sont l'IRM en analyses multivariées puis l'aEEG des 24-48h premières heures et les convulsions en analyses univariées.

Mots clefs : Encéphalopathie anoxo-ischémie néonatale, troubles du neurodéveloppement, aEEG, IRM, convulsions