Revues générales
Néonatologie

Hypothermie : un standard de traitement de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique néonatale

RÉSUMÉ : L'encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI) est une cause fréquente de décès et de séquelles neurologiques affectant deux à trois nouveau-nés pour 1 000 naissances vivantes à terme.
Les résultats récents de plusieurs études cliniques contrôlées et randomisées ont démontré l'efficacité et l'innocuité de la neuroprotection par hypothermie contrôlée. Pour être efficace, l'hypothermie doit être débutée précocement dans les 6 heures qui suivent la naissance et prolongée pendant 72 heures. Elle doit être entreprise dans des centres possédant l'expertise du diagnostic des détresses neurologiques néonatales et la prise en charge des complications de l'asphyxie périnatale.
L'hypothermie contrôlée est actuellement reconnue comme un standard de traitement de l'EHI néonatale. Son implantation doit être soumise à des recommandations précises tant sur le plan de l'organisation que celui de la prise en charge. Cet article résume la prise en charge telle qu'elle est actuellement recommandée par la Société Française de Néonatologie.

→ **E. SALIBA**
Réanimation Pédiatrique et Néonatologie, CHRU, TOURS.
Commission Recommandations de la Société Française de Néonatologie.

L'encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI) continue d'être une cause importante de lésions cérébrales à la naissance. Avec une incidence de 2 à 3 cas pour 1 000 naissances vivantes à terme et une plus grande incidence dans les pays en développement, l'EHI est responsable de 15 à 25 % de décès et de 25 % à 30 % de séquelles majeures chez les survivants à type de paralysie cérébrale, retard mental, troubles cognitifs et épilepsie [1].

Il existe actuellement de nombreuses évidences cliniques montrant qu'une hypothermie modérée débutée quelques heures après un épisode hypoxique-ischémique (HI) réduit la mort neuronale et améliore le devenir neurologique chez le nouveau-né à terme.

Les objectifs de cette mise au point sont de décrire les mécanismes d'action, les évidences expérimentales et cliniques de l'efficacité de cette thérapeutique ainsi que sa mise en application dans la pratique quotidienne.

Les principales phases de l'EHI (*fig. 1*)

Les observations expérimentales et cliniques ont démontré que l'EHI n'était pas un événement unique mais un processus en évolution. Sur le plan physiopathologique, les lésions cérébrales peuvent survenir en 2 phases : durant la phase aiguë de l'accident asphyxique-ischémique (HI) et durant la phase de récupération, après une phase de reperfusion cérébrale.

Au niveau cellulaire, la baisse du débit sanguin cérébral (DSC) concomitante de l'accident HI initial entraîne une

Revues générales
Néonatologie

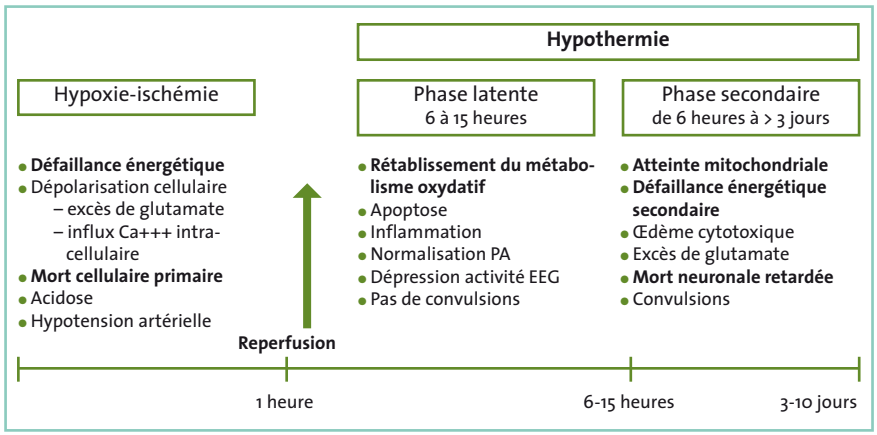

Fig. 1 : Les différentes phases biologiques et cliniques de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique.

défaillance énergétique primaire et une activation des processus de mort cellulaire. Durant cette phase, il existe une déplétion rapide des métabolites énergétiques cellulaires (ATP), responsable d'une dépolarisation, avec comme conséquences un œdème cellulaire cytotoxique, une accumulation extracellulaire de glutamate qui stimule les récepteurs NMDA résultant en un influx massif de calcium à l'intérieur des cellules. L'excès de calcium intracellulaire induit une activation enzymatique en cascade responsable de la mort neuronale. La restauration du DSC définit la phase de reperfusion avec restauration du métabolisme oxydatif. La durée de cette phase est estimée approximativement à 30-60 minutes.

Si l'épisode HI est assez sévère, la phase de reperfusion cérébrale sera suivie d'une phase latente et d'une phase de détérioration secondaire. La phase latente qui suit la phase de reperfusion est assez calme sur le plan clinique malgré le fait que plusieurs événements physiopathologiques s'y déclenchent. Sur le plan cellulaire, nous assistons à une normalisation du pH intracellulaire, une restauration du métabolisme oxydatif, mais aussi à l'activation des phénomènes apoptotiques et à l'induction d'une réaction inflammatoire avec production de cytokines. Une phase de détérioration secondaire peut faire suite à la phase latente 6 à 15 heures après la naissance. Cette phase secondaire est marquée par une défaillance du métabolisme oxydatif mitochondrial semblable à la phase de défaillance énergétique primaire, un œdème cellulaire cytotoxique secondaire, une accumulation d'AAE et, sur le plan clinique, par la survenue de convulsions.

Cette phase peut durer plusieurs jours et aboutir à une mort cellulaire retardée [2]. La sévérité de la phase de défaillance énergétique secondaire est fortement corrélée au devenir neurologique à 1 et 4 ans [3]. Ainsi pour être efficace, une neuroprotection par hypothermie doit être débutée pendant la phase latente et être poursuivie jusqu'à la résolution des événements de la phase secondaire [4].

Les principaux mécanismes neuroprotecteurs de l'hypothermie

Un des mécanismes d'action les plus connus de l'hypothermie est la réduction du métabolisme énergétique cérébral de 5 % à 8 % par degré centigrade [5]. Cette réduction du métabolisme est associée à une diminution de formation de radicaux libres et une préservation des membranes cellulaire [6].

L'hypothermie agirait en diminuant aussi l'hyperréactivité des récepteurs au glutamate ainsi que les effets intracellulaires de l'excitotoxicité. Elle est responsable de la réduction de la réaction inflammatoire et prévient l'atteinte mitochondriale et la mort cellulaire par apoptose.

Les effets physiologiques et indésirables de l'hypothermie

L'innocuité de l'hypothermie modérée contrôlée est actuellement bien établie. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté à ce jour par les études contrôlées randomisées [7]. Des variabilités physiologiques et réversibles, notamment cardiovasculaires, avec des bradycardies sinusales des hypotensions artérielles par hypovolémie et des anomalies hématologiques (essentiellement des thrombopénies mais sans syndromes hémorragiques sévères) ont été notées [8]. Dans une étude récente, il n'a pas été montré de différence significative en termes d'expansions volémiques, de transfusions plaquettaires ou d'hypertension artérielle pulmonaire entre le groupe hypothermie et le groupe contrôle [9].

Les principales études cliniques randomisées contrôlées chez le nouveau-né à terme souffrant d'une EHI

Pour les trois principales études, CoolCap, NICHD et TOBY [10-12], l'hypothermie diminue significativement le nombre combiné de décès et de handicaps majeurs, elle améliore la survie sans handicap à l'âge de 18 mois avec un nombre d'enfants nécessaire à traiter pour les trois variables décès et handicap, survie sans handicap et survie à 18 mois de 9 (IC 95 % : 5-25), 8 (IC 95 % : 5-17) et 14 (IC 95 % : 8-47) respectivement. Par ailleurs, il existait une diminution significative à 18 mois des anomalies neurologiques suivantes : handicap

A. Critères anamnestiques cliniques et biologiques. Nouveau-né ≥ 36,0 SA et un poids de naissance ≥ 1800 g, né dans un contexte d'asphyxie périnatale, avec au **moins UN des critères suivants** :

1. Apgar ≤ 5 à 10 minutes après la naissance
2. Réanimation (intubation endotrachéale ou ventilation au masque) à 10 minutes
3. Acidose définie par un pH < 7 au cordon ou tout autre gaz artériel, veineux ou capillaire, réalisé dans les 60 minutes après la naissance
4. Un déficit en base ≥ 16 mmol/L ou un taux de lactates ≥ 11 mmol/L au cordon ou tout autre gaz artériel, veineux ou capillaire, réalisé dans les 60 minutes après la naissance.

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

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

B. Critères cliniques. Encéphalopathie modérée à sévère définie par :
Une atteinte des fonctions corticales (ou coma) ET au moins **UN** ou plus des signes suivants :

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

C. Critères EEG qui montrent des anomalies du tracé de fond avec UN des critères péjoratifs suivants à l'EEG standard ou à l'amplitude EEG (aEEG) :

Critères d'anomalies à l'EEG standard 8 électrodes (*fig. 2*) :
- Tracé discontinu
- Tracé paroxystique et suppression bursts
- Tracé pauvre plus thêta
- Tracé inactif
- Figures pathologiques

Critères d'anomalies aEEG (*fig. 3*) :
- Tracé discontinu – modérément anormal – limite inférieure < 5 µV et limite supérieure > 10 µV
- Tracé discontinu – sévèrement anormal – limite inférieure < 5 µV et limite supérieure 10 µV
- Tracé paroxystique ou suppression bursts
- Activité critique continue

Si les critères A + B + C sont présents, l'enfant est traité par hypothermie contrôlée pour une durée de 72 heures.

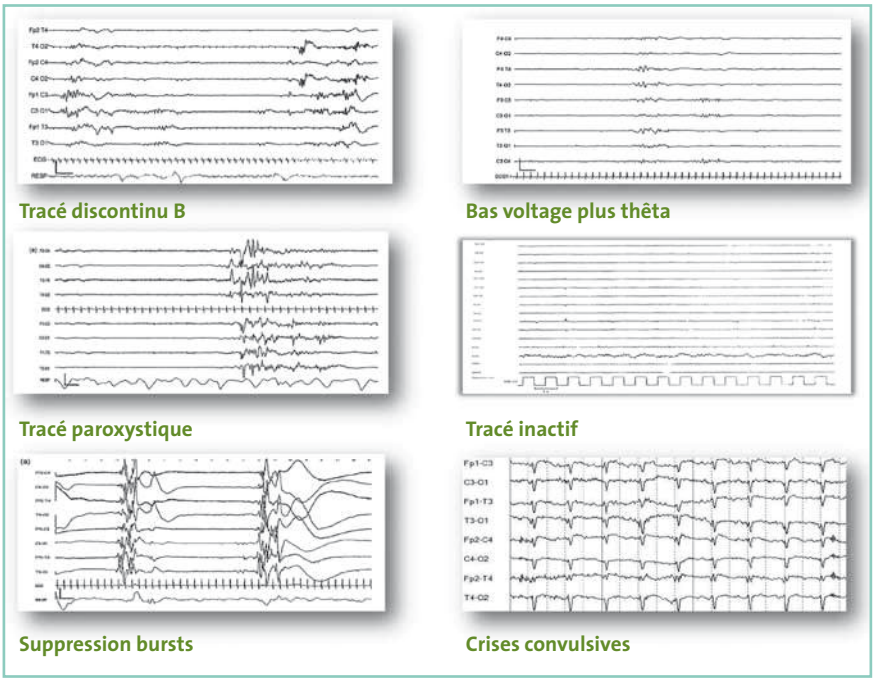

Fig. 2 : Tracés EEG pathologiques.

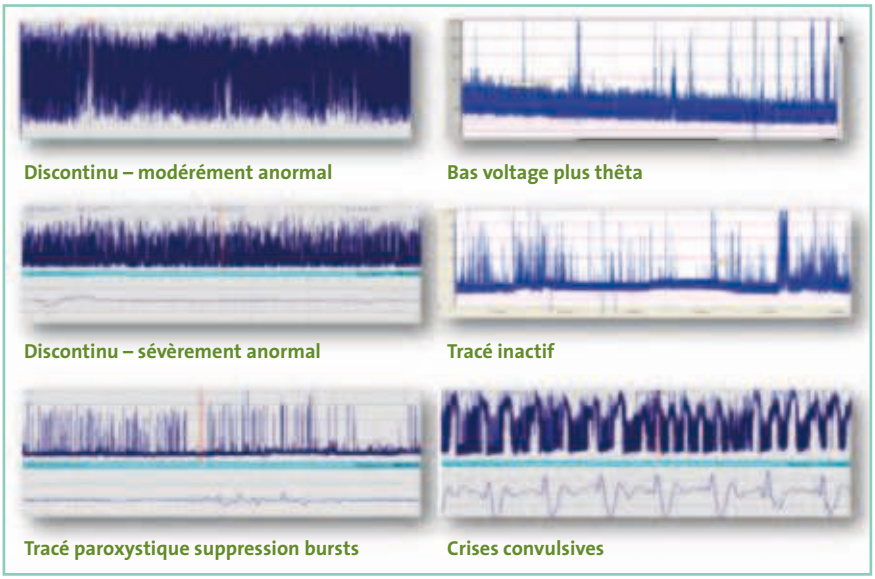

Fig. 3 : Tracés aEEG pathologiques.

Tableau I : Critères de traitement par hypothermie contrôlée de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme

Fig. 4 : Les deux modes d'hypothermie utilisés en clinique. Hypothermie sélective : casque réfrigérant (à gauche) ; hypothermie globale : jaquette réfrigérante.

sévère (RR 0,71 ; 95 % IC 0,56-0,91), paralysie cérébrale (RR : 0,69 ; IC 95 % : 0,54-0,89), retard neuromoteur sévère avec au score de Bayley un PDI < 70 (RR : 0,71 ; IC 95 % : 0,56-0,95), un MDI < 70 (RR : 0,71 ; IC 95 % : 0,54-0,92) et cécité (RR : 0.56 ; IC 95 % : 0,33-0,96) [13].

Les indications de l'hypothermie thérapeutique [14]

Les critères de traitement par hypothermie sont présentés dans le ***tableau I***. Il est important dans tous les cas de disposer de données anamnestiques, cliniques et biologiques. Les données concernant la grossesse et l'accouchement doivent être notées en insistant sur les antécédents maternels de fièvre ou de syndrome infectieux, les anomalies du rythme cardiaque fœtal significativement associées à une EHI, l'existence d'un événement sentinelle (rupture utérine, procidence du cordon, hématome rétroplacentaire, accouchement dystocique entre autres) et le pH au cordon attestant d'une asphyxie périnatale.

Le second critère requis pour le traitement par hypothermie contrôlée est la présence de signes cliniques d'EHI. L'évaluation clinique peut être faite par le score de Sarnat qui définit 3 grades de sévérité : grade I mineur avec un bon pronostic, un grade II modéré avec 25 % de mauvais pronostic et un grade III sévère avec près de 100 % de mauvais pronostic. Il est à rappeler que ce score a été à l'origine validé pour une évaluation clinique et EEG à 24 heures de vie [15]. Deux autres scores basés sur une évaluation clinique seule peuvent être utilisés : le score d'Amiel-Tison et le score de Thompson (16, 17). Aux deux critères anamnestiques et cliniques, il est recommandé d'en ajouter un troisième, électro-encéphalographique, qui permet de préciser le pronostic, et d'éliminer certaines encéphalopathies néonatales d'autres origines (accident vasculaire cérébral, anomalies génétiques ou métaboliques).

Les différents modes de l'hypothermie thérapeutique et leur application en clinique

Deux principales méthodes existent : le refroidissement sélectif de la tête et le refroidissement corporel global (***fig. 4***). La supériorité de l'une des deux n'est pas prouvée. En pratique clinique, il est recommandé d'utiliser un système avec un rétrocontrôle basé sur la température centrale (température rectale) pour éviter des ajustements manuels fréquents et des variations dans les niveaux de température.

1. Quand débuter l'hypothermie et pour quelle durée ?

Un début précoce de l'hypothermie durant la phase de latence avant le début de la phase de défaillance énergétique secondaire semble être la méthode la plus efficace. Une hypothermie sélective modérée débutée dans les 90 minutes et appliquée pendant 72 h après un épisode ischémique expérimental chez le fœtus d'agneau a démontré son efficacité en prévenant la survenue d'un œdème cytotoxique secondaire, en réduisant la taille des lésions cérébrales et en diminuant la perte neuronale.

L'hypothermie dans ce modèle reste significativement neuroprotectrice jusqu'à un délai de 5,5 heures après l'ischémie. Elle perd de son efficacité si elle est débutée tardivement au moment de l'encéphalopathie convulsivante secondaire [18]. Dans l'étude TOBY, l'hypothermie était plus efficace chez les enfants traités durant les 4 premières

heures après la naissance. Ces données cliniques et expérimentales suggèrent que pour être efficace, l'hypothermie doit être débutée précocement dans les heures qui suivent la naissance sans dépasser 6 heures.

2. La durée de l'hypothermie

Pour être efficace, la durée de l'hypothermie doit couvrir la phase de défaillance énergétique secondaire. Une durée prolongée de 72 heures est plus efficace qu'une durée de quelques heures, et cela d'autant que le début de l'hypothermie est souvent différé de quelques heures après la naissance. [19]

3. Température cible de l'hypothermie

Il existe un seuil critique pour que l'hypothermie soit neuroprotectrice. Dans les modèles animaux, une hypothermie modérée de 32 °C à 34 °C débutée immédiatement ou peu d'heures après la période de reperfusion cérébrale et prolongée de 24 à 72 heures améliore le pronostic neurologique.

En clinique humaine, une température inférieure à 32 °C est associée à des effets secondaires non négligeables : hypoglycémie, réduction de la contractilité myocardique et du débit cardiaque, hypotension artérielle, troubles de la coagulation, troubles électrolytiques et risque infectieux. En cas d'utilisation d'une hypothermie sélective de la tête, la température cible rectale ou œsophagienne à atteindre est de 34,5 °C ± 0,5 °C. La température cible rectale est de 33,5 °C ± 0,5 °C en cas d'utilisation d'une hypothermie globale.

4. Le réchauffement

Contrairement au refroidissement qui doit être fait assez rapidement, le réchauffement doit être très progressif, de 0,2 °C-0,4 °C/h. Pendant la période de réchauffement, des effets secondaires peuvent être observés : hypotension artérielle par vasodilatation périphérique, apparition de convulsions et tendance à un déséquilibre entre le transport et la consommation d'oxygène pouvant entraîner une élévation du taux des lactates [20].

La réanimation en salle de naissance et le transport vers un centre d'hypothermie

En cas d'asphyxie périnatale, la réanimation en salle de naissance doit se faire en ventilant l'enfant avec une FiO_2 à 21 % et en évitant dans la mesure du possible d'utiliser de l'oxygène à haute concentration. Une fois l'enfant stabilisé sur le plan respiratoire et hémodynamique et l'indication de l'hypothermie envisagée, une hypothermie passive peut être entreprise en attendant le début de l'hypothermie contrôlée. Dans tous les cas, il faudra éviter toute hyperthermie. Un refroidissement passif est souvent suffisant avant et pendant le transport en se donnant comme cible une température rectale entre 33 °C et 35 °C. Pour éviter un refroidissement excessif, un monitorage de la température rectale, ou à défaut une prise régulière toutes les 15 minutes de la température rectale (ou axillaire) sont nécessaires. L'hypocapnie est un autre effet secondaire à éviter pendant le transport.

Controverses et questions non encore résolues

1. Délais pour initier une hypothermie contrôlée

La fenêtre thérapeutique durant laquelle l'hypothermie doit être initiée n'est pas bien délimitée. Le délai de moins de 6 heures obtenu à partir des modèles expérimentaux est celui qui semble être le plus efficace tout en gardant à l'esprit que dans ces modèles, le moment précis de l'accident hypoxique-ischémique est bien connu, ce qui n'est pas le cas en clinique humaine où presque 10 % des enfants ayant une EHI semblent déjà avoir souffert avant le travail [21].

Ainsi, un délai parfois beaucoup plus court pourrait être nécessaire. Dans les trois larges études publiées, le délai a été compris le plus souvent entre 4 et 5 heures. Cependant, il n'existe pas d'études publiées supportant un délai plus tardif au-delà de 6 heures après la naissance.

2. Le devenir à long terme

L'effet neuroprotecteur à l'âge scolaire et plus tard de l'hypothermie n'est pas encore connu. Dans tous les cas, un suivi neuro-développemental de ces enfants est nécessaire, ainsi que leur inclusion dans un registre national.

Conclusion

L'ensemble des résultats expérimentaux et cliniques suggère un bénéfice de l'hypothermie contrôlée, surtout pour les formes intermédiaires d'EHI. L'efficacité limitée de l'hypothermie pourrait s'expliquer par différents facteurs : limites de la méthode, instauration trop tardive du traitement par rapport au début de l'anoxie qui peut être anténatale et non pernatale. Malgré ces réserves, nous recommandons, comme beaucoup d'autres auteurs et sociétés savantes de néonatologie, l'utilisation de l'hypothermie contrôlée dans le traitement de l'EHI du nouveau-né à terme. Il ne nous paraît pas éthique de ne pas faire profiter ces enfants d'une telle thérapie.

Mais, pour cela il, est important que cette thérapeutique soit réalisée dans des centres de type III ayant les ressources et l'expertise nécessaires pour faire le diagnostic clinique et électro-encéphalographique de l'EHI et prendre en charge les complications que ces enfants peuvent présenter.

Revues générales
Néonatologie

POINTS FORTS

- L'hypothermie contrôlée est la première thérapeutique neuroprotectrice efficace et anodine de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique néonatale.
- L'hypothermie ne doit être entreprise qu'en présence de signes cliniques et EEG d'une encéphalopathie hypoxique et ischémique après exclusion de toute autre cause de détresse neurologique néonatale.
- L'hypothermie contrôlée doit être débutée dans les 6 premières heures suivant la naissance et poursuivie pendant 72 heures.
- L'hypothermie contrôlée doit être réalisée dans des centres de type III pouvant prendre en charge les complications de l'asphyxie et de l'hypothermie.

Dans tous les cas, une organisation au sein des réseaux de soins en périnatalité doit être discutée et mise en place avec des protocoles appliqués dès la salle de naissance. Un système de transport au sein de chaque réseau doit être aussi organisé pour limiter l'intervalle de temps ente la naissance et la mise en place de l'hypothermie contrôlée.

Bibliographie

1. Dixon G, Badawi N, Kurinczuk JJ *et al.* Early developmental outcomes after newborn encephalopathy. *Pediatrics*, 2002 ; 109 : 26-33.
2. Beilharz EJ, Williams CE, Dragunow M *et al.* Mechanisms of delayed cell death following hypoxic-ischemic injury in the immature rat : evidence for apoptosis during selective neuronal loss. *Mol Brain Res,* 1995 ; 29 : 1-14.
3. Martin E, Buchli R, Ritter S *et al.* Diagnostic and prognostic value of cerebral 31P magnetic resonance spectroscopy in neonates with perinatal asphyxia *Pediatr Res,* 1996 ; 40 : 749-758.
4. Roelfsema V, Bennet L, George S *et al.* The window of opportunity for cerebral hypothermia and white matter injury after cerebral ischemia in near-term fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab,* 2004 ; 24 : 877-886.
5. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA *et al.* Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Metab,* 2003 ; 23 : 513-530.
6. Lei B, Tan X, Cai H *et al.* Effect of moderate hypothermia on lipid peroxidation in canine brain tissue after cardiac arrest and resuscitation. *Stroke*, 1994 ; 25 : 147-152.
7. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007, Issue 4.
8. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD *et al.* Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice : how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed,* 2008 ; 94 : F260-264.
9. Shankaran S, Pappas A, Laptook AR *et al.* Outcomes and effectiveness in a multicentre randomized, controlled trial of whole-body cooling hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 2008 ; 122e : 791-798.
10. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D *et al.* Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy : multicentre randomised trial. *Lancet*, 2005 ; 365 : 663-670.
11. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA *et al.* Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med,* 2005 ; 353 : 1574-1584.
12. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD *et al.* Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med,* 2009 ; 361 : 1349-1358.
13. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ *et al.* Neurological outcome at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy : synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*, 2010 ; 340 : c363.
14. Saliba E, Debillon T *et al.* Neuroprotection par hypothermie contrôlée dans l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme. *Arch Pediatr,* 2010 ; 17 : S67-S77.
15. Sarnat HB, Sarnat MS *et al.* Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol,* 1976 ; 33 : 696-705.
16. Amiel-Tison C, Ellison P *et al.* Birth asphyxia in the fullterm newborn : early assessment and outcome. *Dev Med Child Neurol,* 1986 ; 28 : 6714-6782.
17. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL *et al.* The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr,* 1997 ; 86 : 757-761.
18. Gunn AJ, Bennet L, Gunning MI *et al.* Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res,* 1999 ; 46 : 274-280.
19. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH *et al.* Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest,* 1997 ; 99 : 248-256.
20. Battin JS, Bennet L, Gunn AJ *et al.* Rebound seizures during rewarming. *Pediatrics*, 2004 ; 114 : 1369.
21. Westgate JA, Gunn AJ, Gunn TR *et al.* Antecedents of neonatal encephalopathy with fetal acidaemia at term. *Br J Obstet Gynaecol,* 1999 ; 106 : 774-782.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.