

Prise en charge de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme

Hypothermie thérapeutique et création d'un registre national de l'asphyxie néonatale

Anita Truttmann, Lausanne et Cornelia Hagmann, Zurich

Introduction

L'encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI) suite à une asphyxie néonatale représente une complication relativement fréquente, avec une mortalité ainsi qu'une morbidité neurologique importantes. Son incidence est estimée entre 0.5 et 6‰ des naissances vivantes dans les pays développés, les formes modérées à sévères représentant environ plus de la moitié des cas⁽¹⁾. Malgré des progrès constants au niveau recherche, aucun traitement pharmacologique n'est à ce jour reconnu comme efficace^(2), 3). Depuis quelques années, plusieurs études ont démontré l'efficacité de l'hypothermie modérée pour la population cible des patients modérément atteints⁽⁴⁾⁻⁸⁾; celle-ci est actuellement appliquée dans la majorité des unités de soins intensifs néonataux du monde ainsi qu'en Suisse.

Physiopathologie

On distingue deux phases critiques participant à la survenue des lésions hypoxiques-

ischémiques: 1) celle de l'hypoxie en soi, souvent en lien avec un événement comme une rupture utérine, un prolapsus du cordon, un décollement placentaire, ou autres, qui aura comme conséquence au niveau cellulaire une première diminution des substrats énergétiques (ATP et phosphocréatine), appelée communément déficit énergétique primaire, s'installant dans les premières heures suivant l'événement et 2) celle de la reperfusion, en lien avec la réanimation du nouveau-né et le rétablissement de la perfusion mais également la circulation d'éléments toxiques (par ex. stress radicalaire)^(2), 6) qui engendrera au niveau cellulaire le déficit énergétique secondaire, avec un pic entre 24 h et 48 h post événement (*schéma 1*). Selon la sévérité de ces deux phases, plusieurs types de mort cellulaire peuvent entrer en action^(2), 9): la nécrose neuronale rapide et irréversible, ainsi que des formes de mort dite programmées et retardées (l'apoptose et la mort médiée par l'autophagie)^(10), 11) impliquant des processus plus lents partiellement ré-

versibles sur lesquels une intervention thérapeutique est envisageable (fenêtre de latence). C'est au niveau du déficit secondaire (second energy failure) que l'hypothermie thérapeutique joue son rôle primordial.

Clinique de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique

La clinique de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique a été bien définie par le neuropathologue Harvey Sarnat⁽¹³⁾ dans les années 70 et est souvent encore utilisée sur le continent européen. Sarnat a décrit trois stades d'atteinte cérébrale, I, II et III, du plus léger au plus sévère. Le premier stade est marqué par une irritabilité neurologique, des trémulations, une prédominance du tonus sympathique avec tachycardie, sécrétions abondantes et mydriase, il ne dure souvent que 24 heures, et en principe, il ne s'associe pas à des convulsions, ni à des lésions cérébrales, et de ce fait, est de bon pronostic. Le stade III est le plus sévère, avec un état comateux, une dysrégulation du centre de respiration, rarement des convulsions, une perte des réflexes archaïques ainsi que périphériques, une activité électrique plate, et en général, un pronostic extrêmement défavorable, souvent associé à un arrêt de traitement intensif, et avec une mortalité de plus de 90%. On estime qu'en Suisse environ 20 enfants par année décèdent des suites d'un Sarnat III en lien avec une asphyxie néonatale, mais aucune

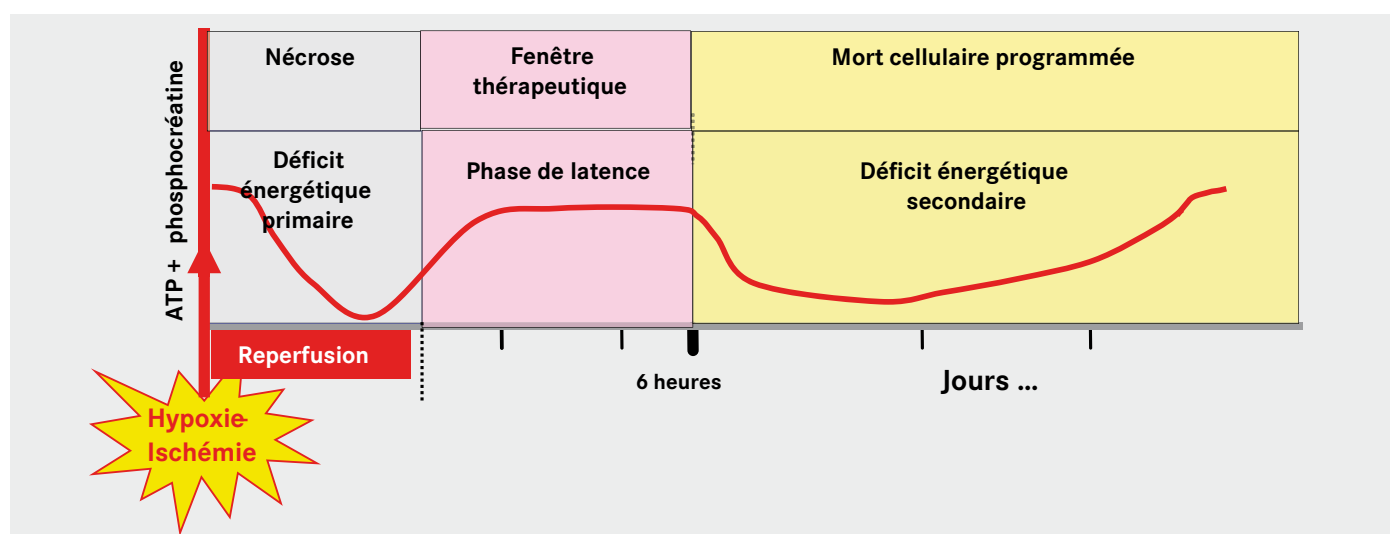


Schéma 1: Mécanismes physiopathologiques de l'asphyxie périnatale et effets neuroprotecteurs de l'hypothermie. Ce graphique illustre les trois principales phases des mécanismes secondaires à une asphyxie sévère, déficit énergétique primaire, phase de latence et déficit énergétique secondaire. La fenêtr thérapeutique se situe avant le début du déficit énergétique secondaire.



Figure 1 (A et B): Photos représentant un nouveau-né à 24 h de vie, sous hypothermie active, et monitoring aEEG en place. L'enfant est enveloppé dans un matelas refroidissant, à noter qu'il est simplement légèrement sédaté, et qu'il respire spontanément.

donnée exacte n'existe. Le Sarnat II est le stade le plus problématique, tant au niveau diagnostique que pronostique. Il s'agit d'une atteinte modérée, avec une altération importante de l'état neurologique, plutôt hypotone, voire léthargique, une prédominance du tonus parasympathique avec pupilles plutôt en myosis, bradycardie relative, peu de sécrétions, et dans la plupart des cas des convulsions électriques et cliniques, ainsi qu'un tracé de fond anormal de type bas volté ou discontinu, puis burst suppression dans l'évolution. Le traitement hypothermique s'adresse surtout à cette population puisqu'environ 50% des enfants avec Sarnat II auront une séquelle neurologique à long terme, modérée à majeure de type parésie cérébrale, et/ou surdité, et/ou retard mental sévère, avec ou sans épilepsie, alors que 50% auront une atteinte légère voire absente. D'autres scores cliniques comme le score de Thompson^[4] peuvent également être utilisés, mais leur validation reste faible. Le pronostic à long terme s'est amélioré ces dernières années, grâce aux nouvelles techniques d'imagerie comme la spectroscopie par résonance magnétique (MRS) ainsi que la diffusion (Diffusion-weighted Imaging DWI) qui permet la mise en évidence de lésions cérébrales précocement, mais leur interprétation demande une grande expérience et doit rester dans les mains d'experts de l'imagerie néonatale^[5].

Evidences concernant hypothermie

L'hypothermie modérée a fait ces dernières années l'objet d'études animales et humaines randomisées^{[4], [5], [7], [8]}. L'hypothermie semble avoir de multiples effets neuroprotecteurs, par exemple anti-excitotoxique, anticonvulsivant, et anti-radicalaire, mais surtout un effet sur le métabolisme cérébral avec une diminution de 5 à 7% de celui-ci pour 1°C degré de refroidissement^[12]. De plus, l'hypothermie lors de l'asphyxie représente chez le nouveau-né une réponse physiologique qui sera accentuée par le traitement.

Les quatre points cardinaux qui ont été démontrés sont:

1. le début du traitement (≤ 6 h post événement primaire)
2. la durée de l'application (au moins 72 h)
3. la profondeur de l'hypothermie (33–34°C rectal)
4. la population cible (Sarnat II et III).

Enfin, l'hypothermie corporelle globale a été démontrée supérieure à l'hypothermie cérébrale locale^[8]. Les résultats des études ont montré une diminution significative de la mortalité ainsi qu'une amélioration du développement psychomoteur à 18 mois chez ces patients, avec la nécessité de traiter six patients pour en améliorer un (number needed to treat: 6^{[4], [8]}). La recommandation actuelle est donc un traitement d'hypothermie dans le cadre d'un protocole standardisé dans des unités de soins inten-

sifs de niveau III chez des patients avec encéphalopathie hypoxique ischémique (EHI) Sarnat II et III, selon des critères cliniques et électro-physiologiques stricts en assurant un suivi à long terme.

Méthodes d'hypothermie

On distingue trois phases du traitement par hypothermie: 1. le refroidissement jusqu'à la température souhaitée, 2. le maintien de l'hypothermie pendant 72 heures, 3. le réchauffement jusqu'à la température normale pendant 8 heures. La méthode devrait satisfaire aux critères suivants: la température souhaitée doit être atteinte aussi rapidement que possible ($\frac{1}{2}$ h), maintien de l'hypothermie pendant 72 heures sans grandes variations de température, le réchauffement enfin doit se faire lentement (0.2–0.5°C par heure).

Refroidissement passif signifie que toute source de chaleur, p.ex. le chauffage de l'incubateur, est supprimée. Refroidissement actif implique l'utilisation d'un système à commande manuelle, semi-automatique ou servo-contrôlée pour obtenir et maintenir la température souhaitée. On utilise soit un matelas ou un «wrap» (fig. 1), refroidi ou réchauffé par la circulation d'eau^[16]. Les méthodes servo-contrôlées garantissent un meilleur contrôle de la température corporelle que les méthodes semiautomatiques^[17].

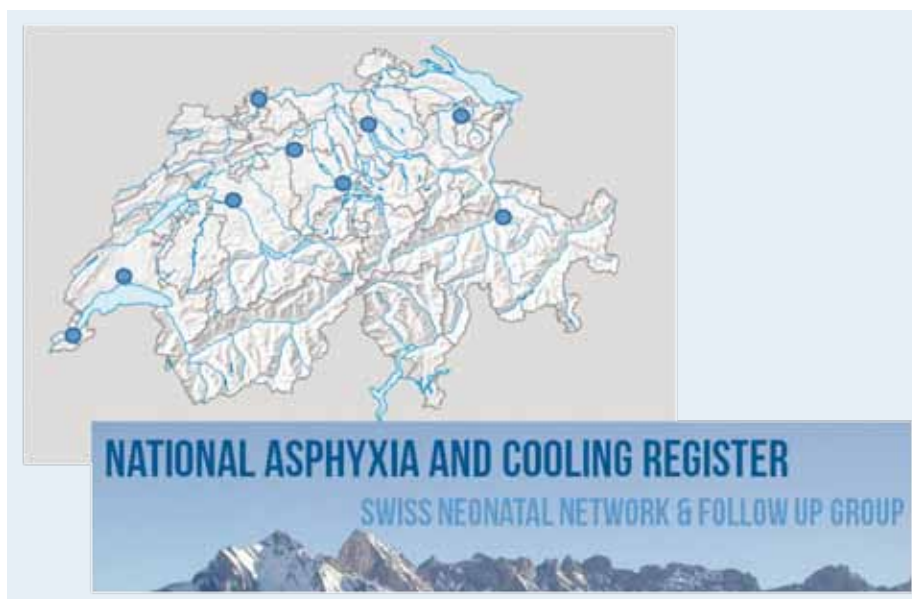


Figure 2: Carte géographique suisse représentant les 9 centres de niveau III proposant l'hypothermie thérapeutique néonatale dans le cadre du registre national.

Pour le refroidissement sélectif de la tête on utilise un bonnet refroidissant («cooling cap»⁷⁾; cette méthode est astreignante et moins pratique. Il est important de mesurer la température rectale pendant toute la période d'hypothermie, afin d'éviter un refroidissement excessif et, pendant le réchauffement, afin d'éviter une hyperthermie.

«National cooling and asphyxia register»

Bien que l'effet neuroprotecteur de l'hypothermie soit suffisamment documenté, les effets à long terme ne sont pas connus.

Pour cette raison, tous les enfants bénéficiant d'une hypothermie devraient être enregistrés et traités selon un protocole standardisé et inclus dans un registre national, afin de garantir un contrôle qualité, la saisie d'effets indésirables et le suivi à long terme. Depuis le printemps 2011 nous disposons en Suisse du registre d'asphyxie néonatale («National cooling and asphyxia register»). Le but de ce registre est de répertorier tous les nouveau-nés atteints d'une asphyxie, traités par hypothermie ou non, hospitalisés dans les centres de néonatalogie tertiaires du Swiss Neonatal Network (fig. 2) et de les suivre à long

terme. Un protocole pour l'hypothermie, des feuilles d'information pour les parents et les fiches de recensement des données ont été mis au point et sont disponibles online (http://www.neonet.unibe.ch/forms_full.asp.html). Les nouveau-nés à terme et les enfants presque à terme («near term infants») âgés de moins de 6 heures, satisfaisant aux critères de traitement (A et B), devront être évalués en vue d'un traitement par hypothermie.

A. Nouveaux-nés ≥ 36 semaines, hospitalisés dans un service de néonatalogie et répondant à au moins deux des critères suivants:

1. Apgar ≤ 5 à (5) 10 minutes
2. mesures de réanimation à l'âge de 10 minutes: intubation ou ventilation au masque (signes d'apnée secondaire)
3. acidose dans les 60 minutes après la naissance, définie par un pH ≤ 7.00 dans le sang du cordon, artériel ou capillaire
4. déficit de base ≥ 16 mmol/l dans le sang du cordon, artériel, veineux ou capillaire dans les 60 minutes après la naissance
5. lactate > 12 mmol/l dans le sang du cordon, artériel, veineux ou capillaire dans les 60 minutes après la naissance

B. Convulsions ou encéphalopathie modérée/sévère définie par un stade Sarnat II ou III ou un score de Thompson ≥ 7 .

Les nouveau-nés correspondant à ces critères seront transférés dans un centre de néonatalogie tertiaire, après consultation de celui-ci, pour traitement par hypothermie. Il sera important d'instaurer ce traitement aussi rapidement que possible et de débiter le refroidissement passif sur place, dès que la décision de transfert sera prise, en surveillant continuellement la température (voir website).

Pendant l'hypothermie thérapeutique et la phase de réchauffement, l'activité cérébrale des nouveau-nés devra être enregistrée. Le protocole de l'hypothermie thérapeutique propose une surveillance au moyen d'un EEG à amplitude intégrée en continu (aEEG, fig. 1) ainsi que des contrôles échographiques réguliers du cerveau, des contrôles neurologiques ainsi qu'un EEG standard. À l'âge de 5-14 jours une IRM sera effectuée afin de documenter la présence ainsi que l'étendue des lésions cérébrales (fig. 3).

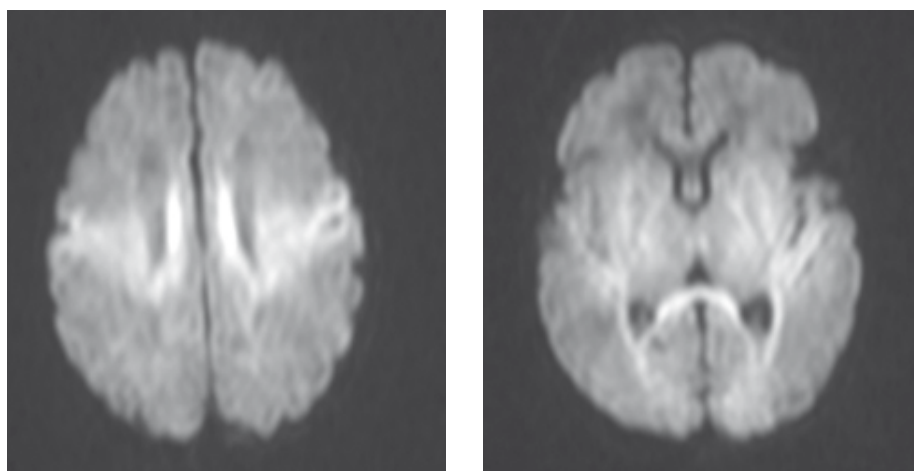


Figure 3 (A et B): IRM classique d'un nouveau-né avec encéphalopathie modérée, 80 h après l'événement. Images de diffusion avec des zones hyperintenses (cortex moteur bilatéral (A), pallidum, thalamus et corps calleux B) qui seront confirmées sur les images conventionnelles à 10 jours de vie. Cet enfant présente un handicap moteur important à 3 ans et demi. Nouveau-né né avant l'introduction de l'hypothermie thérapeutique.

Une coordinatrice vérifiera régulièrement la saisie des données dans le registre et participera à l'organisation du suivi des patients.

Résumé

En résumé, un nouvel espoir s'annonce avec l'introduction de l'hypothermie modérée dans la prise en charge des enfants avec EHI. L'initiation de l'hypothermie n'est cependant recommandée que dans les 6 heures suivant une asphyxie, il est donc primordial que les patients candidats pour ce traitement soient adressés dans des centres de niveau III en respectant ce délai. La création d'un registre national d'asphyxie néonatale permettra de décrire les effets secondaires à court et long terme, ainsi que l'évaluation épidémiologique plus précise au niveau suisse pour lequel peu de données existent pour l'instant.

De plus, ce traitement ne peut s'inscrire que dans le cadre d'une bonne anticipation des complications obstétricales et une réanimation néonatale optimale à la naissance. L'éducation approfondie de la réanimation néonatale de tout médecin s'occupant de nouveau-né doit être un objectif de santé publique primaire.

Références

- 1) García-Alix A, Martínez-Biarge M, Díez J, Gayá F. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Incidence and prevalence in the first decade of the 21st century. *An Pediatr*. 2009; 71 (4): 319–26.
- 2) Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001; 7 (1): 56–64.
- 3) Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Clin Ther*. 2006; 28 (9): 1353–65.
- 4) Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA et al. Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353: 1574–84.
- 5) Azzopardi DV Strohm B, Edwards AD et al; the TOBY study group. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 1349–58.
- 6) Shankaran Seetha. Neonatal encephalopathy: treatment with hypothermia. *Journal of neuro-trauma* 2009; 26: 437–43.
- 7) Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, and the cool cap trial group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005 Feb 19–25; 365 (9460): 663–70.
- 8) Jacobs SE, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003311.

- 9) Clarke PGH, Puyal J., Vaslin A., Ginet V., Truttmann A. C. Multiple Types of Programmed Cell Death and their Relevance to Perinatal Brain Damage. In «Perinatal Brain Damage: from Pathogenesis to Neuroprotection», chapter 3, Eds: L.A. Ramenghi, P. Evrard and E. Mercuri. Mariani Foundation Paediatric Neurology Series 19, John Libbey Eurotext, Montrouge, France. 2008.
- 10) Ginet V, Puyal J, Clarke PG and Truttmann AC. Enhancement of Autophagic Flux after Neonatal Cerebral Hypoxia-Ischemia and Its Region-Specific Relationship to Apoptotic Mechanisms. *American J of Pathology* 2009; 175 (5): 1–13.
- 11) Puyal J, Ginet V, Vaslin A, Truttmann AC, Clarke PGH. The two faces of autophagy in the nervous system. *Medicine Science*. 2009; 25 (4): 383–390.
- 12) Thoresen M, Penrice J, Lorek A, et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1995; 37: 667–70.
- 13) Sarnat HB et Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976; 33 (10): 696–705.
- 14) Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, Malan AF. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr*. 1997; 86 (7): 757–61.
- 15) Rennie J, Hagmann CF et Robertson NJ. The baby who was depressed at birth, in «Neonatal Cerebral Investigation», Chapter 8, pp 130–172. Cambridge Medicine, Cambridge University press, second edition 2008.
- 16) Robertson NJ, Kendall GS, Thayyil S. Techniques for therapeutic hypothermia during transport and in hospital for perinatal asphyxial encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15 (5): 276–86.
- 17) Strohm B, Azzopardi D; UK TOBY Cooling Register Study Group. Temperature control during therapeutic moderate whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010; 95 (5): F 373–5.

Correspondance

Dr. med. Anita C. Truttmann PD
anita.truttmann@chuv.ch

Dr. med. Cornelia Hagmann PhD
cornelia.hagmann@usz.ch