

NEUROPROTECTION PAR HYPOTHERMIE CONTRÔLÉE DANS L'ENCÉPHALOPATHIE ANOXO-ISCHEMIQUE DU NOUVEAU-NÉ

V. GASPARD (1), R. VIELLEVOYE (2), J. RIGO (2)

RESUME : L'encéphalopathie hypoxo-ischémique du nouveau-né à terme est une cause importante de décès et de séquelles neuro-développementales. L'hypothermie contrôlée est actuellement la seule thérapeutique ayant montré une efficacité dans la prévention de ces séquelles ainsi qu'un profil de sécurité établi.

MOTS-CLÉS : Nouveau-né à terme - Encéphalopathie - Anoxo-ischémie - Hypothermie - Neuroprotection

CAS CLINIQUES

Deux nouveau-nés à terme sont admis en unité de néonatalogie intensive après naissance par césarienne, respectivement dans un contexte de procidence du cordon et de rupture utérine. Tous deux ont bénéficié d'une réanimation cardio-pulmonaire avancée en salle de naissance. Peu après l'admission, ils présentent des mouvements cloniques rythmiques justifiant l'administration de phénobarbital. L'examen neurologique du premier patient est caractérisé par une léthargie, une hypotonie globale et une absence des réflexes primitifs, plaidant pour une encéphalopathie anoxo-ischémique de stade II. L'électroencéphalogramme, réalisé précocement, révèle un tracé discontinu de type B. Le second enfant est comateux et hypotonique, ses réflexes sont abolis. Son électroencéphalogramme démontre un tracé paroxystique avec présence de décharges critiques occipitales gauches. Un diagnostic d'encéphalopathie de stade III est posé.

Une hypothermie contrôlée «corps entier» à 33,5°C est instaurée dans les trois premières heures de vie chez les deux enfants et maintenue durant trois jours. Le premier patient évoluera favorablement avec normalisation progressive de l'examen neurologique et de l'électroencéphalogramme. Une IRM, réalisée au onzième jour de vie, se révélera normale. Il quittera le service au douzième jour de vie. L'évolution du second patient sera marquée par une normalisation plus lente de l'électroencéphalogramme et par une persistance de difficultés de succion-déglutition et d'une hypo-

NEUROPROTECTION BY CONTROLLED HYPOTHERMIA IN NEONATAL HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

SUMMARY : Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy is a major cause of death and neurodevelopmental delay. Brain cooling by mild controlled hypothermia is currently the most promising therapy.

KEYWORDS : Newborn - Encephalopathy - Hypoxic-ischemic - Hypothermia - Neuroprotection

tonie à l'examen neurologique. L'IRM cérébrale confirmera la présence de lésions bilatérales des noyaux gris centraux et des bras postérieurs des capsules internes (Fig. 1).

DISCUSSION

DÉFINITION

L'anoxo-ischémie périnatale est une perturbation des échanges gazeux utéro-placentaires à proximité de l'accouchement engendrant une diminution ou une interruption du flux sanguin vers un ou plusieurs organes. Parmi les étiologies connues, on retrouve les complications obstétricales telles que le décollement placentaire, l'hématome rétro-placentaire, les hémorragies fœto-maternelles, la rupture utérine, les compressions funiculaires (procidence du cordon, circulaire du cordon), mais également les traumatismes abdominaux en cours de grossesse, certaines fœtopathies infectieuses ou encore des étiologies toxiques lors de toxicomanies maternelles (1).

PRÉVALENCE

Un contexte d'anoxie fœtale est retrouvé dans 0,5 % des accouchements à terme. Cette anoxie est responsable d'une atteinte d'un ou plusieurs organes dans 60 % des cas. Une atteinte cérébrale à type d'encéphalopathie est retrouvée chez 40 % de ces nouveau-nés.

L'encéphalopathie hypoxo-ischémique est également un problème de santé publique. Son incidence est de 2 à 4 nouveau-nés pour 1.000 naissances vivantes à terme. Elle représente une cause importante de décès et de séquelles neuro-développementales puisqu'elle explique 15 à 20% des cas d'infirmité motrice cérébrale de l'enfant (1-3).

(1) Assistante, Université de Liège.

(2) Service universitaire de Néonatalogie, CHU de Liège (site CHR Citadelle).

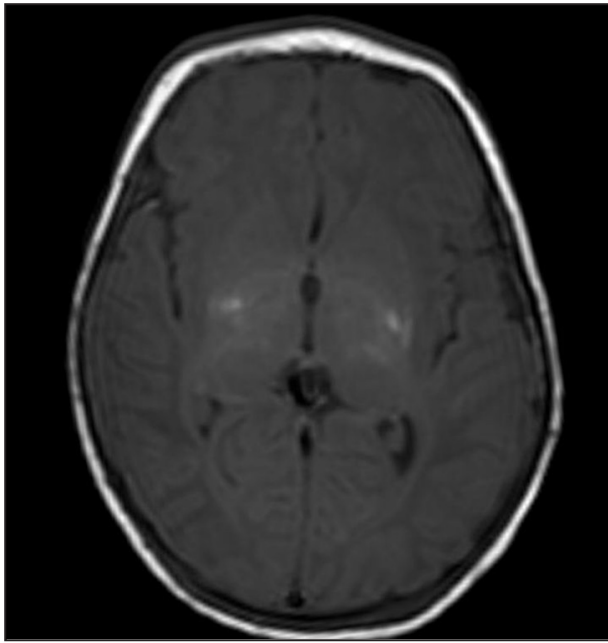


Figure 1. Lésions bilatérales des noyaux gris centraux et des bras postérieurs des capsules internes sur l'IRM réalisée à J10 chez le second patient.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'atteinte cérébrale résulte d'un processus évolutif (Fig. 2). Durant l'évènement hypoxique, la baisse du débit sanguin cérébral entraîne une bascule vers un métabolisme anaérobie, une déplétion des réserves en phosphates à haute énergie et une accumulation d'acide lactique. Cette défaillance énergétique initiale altère les capacités de transports ioniques membranaires,

engendrant un œdème cellulaire cytotoxique, une accumulation de calcium intracellulaire et une accumulation extracellulaire d'acides aminés excitateurs, notamment de glutamate. Cette cascade excitotoxique entraîne une mort neuronale précoce par nécrose (4, 5).

La reperfusion et l'oxygénation obtenues par la réanimation permettent de rétablir le métabolisme énergétique oxydatif cérébral. La restauration de la réserve énergétique permet une normalisation des paramètres vitaux, une diminution de l'œdème cytotoxique et des taux d'acides aminés excitateurs.

Une troisième phase survient cependant 6 à 48 heures après l'hypoxie initiale. Elle est caractérisée par un déficit énergétique secondaire lié à une dysfonction mitochondriale résultant du stress excitotoxique initial. Ce déficit énergétique, potentialisé par les médiateurs de l'inflammation et la présence de radicaux libres (dérivés de l'oxygène, oxyde nitrique, peroxydation des acides gras), est indépendant de l'adéquation des apports et est responsable de phénomènes d'apoptose et de nécrose tant au niveau neuronal que glial. La sévérité du déficit énergétique secondaire est directement corrélée au devenir neurologique des enfants à 1 et 4 ans (6, 7).

PRONOSTIC

L'utilisation combinée de l'examen clinique, de l'électroencéphalogramme et des tech-

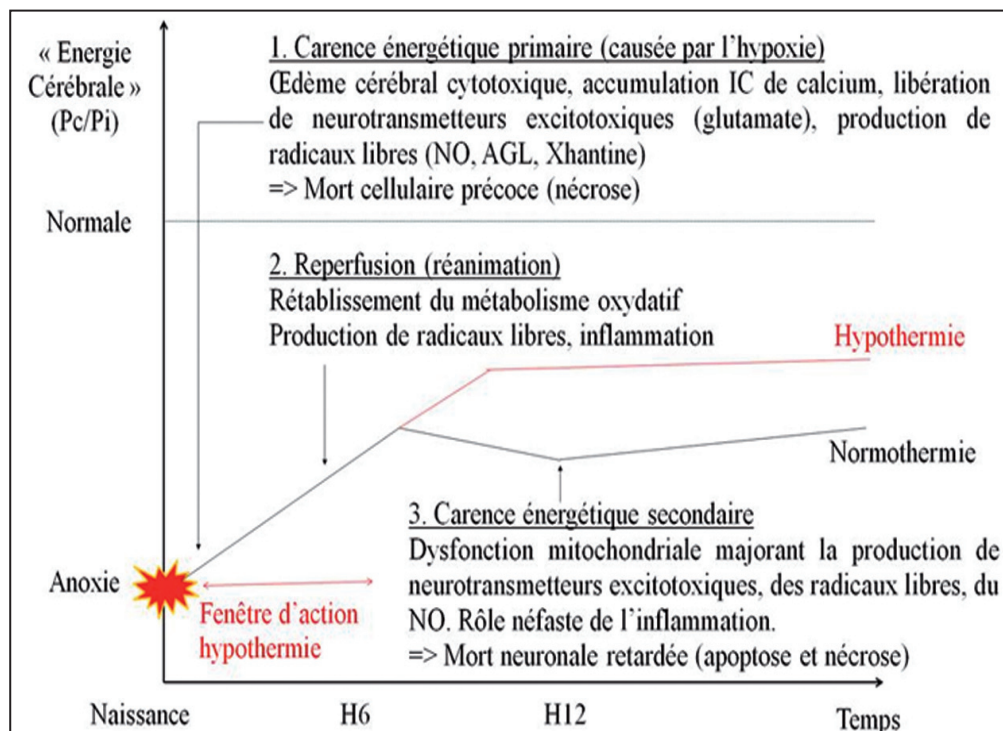


Figure 2. Caractéristiques des différentes phases responsables de l'encéphalopathie dans le décours d'une hypoxo-ischémie.

TABLEAU I. CLASSIFICATION CLINIQUE DES ENCÉPHALOPATHIES SELON SARNAT ET SARNAT

	Grade I (légère)	Grade II (modérée)	Grade III (sévère)
Conscience	Hyperexcitable	Léthargie	Stupeur, coma
Tonus musculaire	Normale	Hypotonie modérée	Flaccidité
Posture	Flexion distale	Hyperflexion, pieds et mains crispés	Décérébration enroulement des membres supérieurs
Réflexes ostéo-tendineux	Hyperactifs	Hyperactifs	Diminués voire absents
Réflexes primitifs			
- Succion	Faible	Faible ou absente	Absente
- Moro	Exagéré	Incomplet	Absent
- Oculo-vestibulaire	Normal	Exagéré	Faible ou absent
- Tonus cervical	Léger	Important	Absent
Système nerveux autonome	Prédominance sympathique	Prédominance parasympathique	Déprimés
Pupilles	Mydriase	Myosis	Variable, réflexe pupillaire diminué
Cœur	Tachycardie	Bradycardie	Variable
Sécrétions salivaires et bronchiques	Faibles	Profuses	Variabiles
Motilité gastro-intestinale	Normale ou diminuée	Augmentée, diarrhée	Variable
Convulsions	Absentes	Fréquentes, focales ou multifocales	Possibles

niques d'imagerie par résonance magnétique nucléaire permet d'évaluer au mieux le pronostic des nouveau-nés atteints d'encéphalopathie. Au niveau clinique, l'évaluation de la vigilance, du tonus, de la posture, des réflexes et la présence éventuelle de convulsions permettent d'évaluer précocement le degré de l'atteinte cérébrale. La classification proposée par Sarnat et Sarnat (Tableau I) en 1976 différencie trois stades d'encéphalopathies : mineure, modérée ou sévère (8). Le grade I est associé à un excellent pronostic à court et à long terme. Le grade II est associé à 40-60 % de séquelles et le grade III, quant à lui, est associé à un risque important de décès et à 100 % de séquelles graves parmi les survivants.

L'EEG est un examen essentiel dans l'évaluation du risque neurologique. Il doit être enregistré précocement, puis de façon répétée. Il faut rechercher sur le tracé des altérations

de l'activité de fond et des signes de crises convulsives, souvent asymptomatiques. La persistance d'un état de mal convulsif durant plus de 48 heures, d'une altération sévère du tracé de fond ou d'une altération modérée sans récupération endéans la première semaine de vie, sont autant de facteurs de mauvais pronostic (9).

Enfin, une imagerie par résonance magnétique réalisée entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour suivant l'évènement hypoxique, possède une excellente valeur prédictive positive et une valeur prédictive négative proche de 100% en ce qui concerne les séquelles graves. Une IRM normale ne dispense toutefois pas d'un suivi à long terme, car le risque de séquelles cognitives demeure plus difficilement appréciable. Les lésions retrouvées en cas d'encéphalopathie anoxo-ischémique siègent principalement au niveau des noyaux gris centraux et au niveau cortical. Les lésions des noyaux gris centraux apparaissent sous forme d'un hypersignal en T1 avec une diminution de l'hypersignal physiologique du bras postérieur de la capsule interne. Des anomalies de signal de l'ensemble des noyaux gris sont associées à un pronostic réservé. Le risque de paralysie cérébrale est de 100% en cas d'atteinte bilatérale des capsules internes. En ce qui concerne les lésions cortico-sous-corticales, le pronostic dépend de leur localisation et de leur extension. Des lésions diffuses avec une atrophie cérébrale sont associées à des séquelles cognitives et à un risque de microcéphalie. Ce type de lésions prédispose davantage au risque d'épilepsie séquellaire (10).

HYPOTHERMIE CONTRÔLÉE

DONNÉES EXPÉRIMENTALES

Différentes études animales ont montré qu'une hypothermie contrôlée modérée (33-34°) débutée avant la sixième heure de vie avait un effet neuroprotecteur en limitant l'extension des lésions initiales. Ces études ont, par ailleurs, permis non seulement de définir les modalités optimales d'hypothermie en termes de température cible, de délai de mise en place et de durée, mais également de mettre en évidence le rôle néfaste du stress post-natal dans la majoration des lésions (11).

Une méta-analyse reprenant les résultats de trois grandes études contrôlées randomisées a, par la suite, démontré les effets bénéfiques de l'hypothermie chez le nouveau-né à terme atteint d'encéphalopathie anoxo-ischémique, en termes de risque combiné de mortalité ou



Figure 3. Hypothermie corps entier chez le patient 1 (Générateur Criticoool® - Sebac)

de séquelles neurologiques à 18 mois (RR 0,81 95% IC 0,71-0,93), de survie sans séquelles à 18 mois (RR 1,53 95% IC 1,22-1,93), de mortalité (RR 0,78 95% IC 0,66-0,93), mais également en termes d'infirmité cérébrale, de retard mental ou de cécité.

La stratification par degré d'encéphalopathie a, par ailleurs, permis de démontrer un bénéfice net de l'hypothermie dans la réduction du risque de séquelles pour les formes modérées (RR 0,73 95% IC 0,58-0,92) et une tendance à la réduction de ces séquelles pour les formes sévères (RR 0,87 95% IC 0,75-1,01) (12-15).

MÉCANISME D'ACTION

L'hypothermie diminue la demande énergétique cérébrale, permettant de maintenir le taux de phosphates à haute énergie et diminuant les taux intracérébraux d'acides aminés excitateurs et de radicaux libres dérivés de l'oxygène ou du NO. Elle diminue également la réaction inflammatoire en diminuant l'activation des cellules microgliales et la production de cytokines pro-inflammatoires (16).

L'hypothermie réduit ainsi l'étendue et la sévérité des lésions cérébrales corticales, thalamiques et hippocampiques observées après une anoxie périnatale.

MODALITÉS

La mise en place d'une hypothermie à visée neuroprotectrice doit être réalisée dans un centre de référence avec une équipe médicale et paramédicale formée. La sélection adéquate des patients pouvant attendre un bénéfice de l'hypothermie est capitale. Dès lors, cette thérapeutique peut être proposée pour tout nouveau-né de plus de 36 semaines d'âge gestationnel, âgé de moins de 6 heures, et atteint d'encéphalopathie anoxo-ischémique modérée à sévère. L'origine hypoxique est déterminée par les paramètres de naissance (score d'Apgar à 5 minutes inférieur

à 5, valeur de pH dans la première heure de vie inférieur à 7 ou nécessité d'une réanimation à 10 minutes de vie) tandis que le degré d'encéphalopathie est évalué par l'examen clinique (classification de Sarnat et Sarnat) et par l'analyse de l'électroencéphalogramme. Les critères d'exclusion rassemblent les prématurés de moins de 36 semaines d'âge gestationnel ainsi que les nouveau-nés à terme présentant des anomalies congénitales majeures, des lésions traumatiques ou une encéphalopathie d'emblée extrêmement sévère dont le pronostic ne pourra être amélioré significativement par l'hypothermie.

Deux méthodes d'hypothermie contrôlée existent. La première consiste en un refroidissement sélectif de la tête de l'enfant à l'aide d'un casque à circuit d'eau réfrigérée. Cette technique entraîne toutefois un gradient de température intracérébral. La seconde consiste en un refroidissement corporel global par combinaison réfrigérée et permet de garder une température intracérébrale homogène (Fig. 3).

Chez les patients sélectionnés, une température centrale de $33,5^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ sera maintenue durant 72 heures, soit la durée de la phase de défaillance énergétique secondaire. L'utilisation d'analgésiques morphiniques et le contrôle des stimulations nociceptives, visuelles et auditives inadéquates sont, par ailleurs, primordiaux dès les premiers instants de la prise en charge, et ce, afin d'éviter une majoration des lésions par le stress post-natal. Le retour en normothermie doit être très progressif avec un réchauffement du patient de l'ordre de $0,2$ à $0,4^{\circ}$ par heure, car il existe, durant cette phase, un risque d'hypotension, d'hypoglycémie ou de récurrence de convulsions. La surveillance thermique est poursuivie durant 24 heures afin de détecter un éventuel rebond hyperthermique.

À l'heure actuelle, aucun effet indésirable grave n'a été mis en évidence par les différentes études contrôlées. Au niveau cardio-vasculaire, on retrouve fréquemment une bradycardie sinusale physiologique ainsi qu'un risque accru d'hypotension et de recours aux drogues inotropes. Une incidence plus élevée d'hypertension artérielle pulmonaire a également été notée dans certaines études. La survenue de troubles hydro-électrolytiques (hypomagnésémie, hypokaliémie) et de perturbations du bilan de coagulation (thrombopénies) nécessite une surveillance adaptée. Enfin, le positionnement correct du nouveau-né et une surveillance attentive visent à prévenir l'apparition de lésions cutanées.

Le suivi à long terme des patients pris en charge par hypothermie et l'adhésion à des

registres nationaux ou internationaux doivent être encouragés pour permettre une optimisation des protocoles de soin et de la technique en elle-même ainsi que pour évaluer les effets à plus long terme de ces petits patients.

Par ailleurs, à l'avenir, d'autres stratégies de neuroprotection pourraient être associées au refroidissement cérébral afin de réduire davantage le risque de séquelles neurologiques. Récemment, le couplage d'une ventilation au Xénon à l'hypothermie a montré un effet neuroprotecteur synergique (17). D'autres études sont en cours afin d'évaluer les bénéfices éventuels de délais d'initiation supérieurs à six heures, d'une hypothermie plus profonde et/ou de plus longue durée.

CONCLUSION

L'encéphalopathie anoxo-ischémique est une pathologie grave en termes de mortalité et de morbidité. Les études et méta-analyses réalisées ces cinq dernières années, ont démontré les bénéfices de l'hypothermie contrôlée sur la survie et le devenir neurologique des nouveau-nés à terme atteints d'encéphalopathie modérée et sévère. A l'heure actuelle, il s'agit du seul traitement validé, recommandé et facilement utilisable en pratique clinique. Il n'y a pas de surmorbidity démontrée dans les groupes d'enfants étudiés. Un suivi à long terme des enfants doit être encouragé afin d'évaluer l'impact de cette thérapeutique sur les capacités cognitives.

BIBLIOGRAPHIE

1. Zupan Simunek V.— Birth asphyxia in term newborns: Diagnosis, prognosis, neuroprotection. *Arch Pediatr*, 2010, **17**, 578-582.
2. Saliba E, Debillon T.— Neuroprotection par hypothermie contrôlée dans l'encéphalopathie hypoxique ischémique du nouveau-né à terme. *Arch Pediatr*, 2010, **17**, S67-77.
3. Meau-Petit V, Tasseau A, Lebail F, et al.— Hypothermie contrôlée du nouveau-né à terme après asphyxie périnatale. *Arch Pediatr*, 2010, **17**, 282-289.
4. Perlman JM.— Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 2006, **117**, S28-33.
5. Zupan V, Boithias C, Razafimahefa H, et al.— Encéphalopathie anoxique du nouveau-né à terme et hypothermie cérébrale. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2001, **30**, 85-88.
6. Roth SC, Baudin J, Cady E, et al.— Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol*, 1997, **39**, 718-725.
7. Roth SC, Edwards AD, Cady EB, et al.— Relation between cerebral oxidative metabolism following birth asphyxia, and neurodevelopmental outcome and brain growth at one year. *Dev Med Child Neurol*, 1992, **34**, 285-295.
8. Sarnat HB., Sarnat MS.— Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Archives of Neur*, 1976, **33**, 696-705.
9. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, et al.— Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*, 2010, **126**, e131-139.
10. Rutherford MA, Pennock JM, Counsell SJ, et al.— Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 1998, **102**, 323-328.
11. Inamasu J, Suga S, Sato S, et al.— Post-ischemic hypothermia delayed neutrophil accumulation and microglial activation following transient focal ischemia in rats. *J Neuroimmunol*, 2000, **109**, 66-74.
12. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RE, et al.— Whole body hypothermia in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 174-184.
13. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al.— for the TOBY Study Group. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 1349-1358.
14. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi DV, et al.— Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomized trial. *Lancet*, 2005, **365**, 663-670.
15. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, 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*, 2010, **340**, c363.
16. Perrone s, Szabo M, Bellini CV, et al.— Whole Body Hypothermia and Oxidative Stress in Babies With Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Ped Neurol*, 2010, **43**, 236-240.
17. Hobbs C, Thoresen M, Tucker A, et al.— Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia. *Stroke*, 2008, **39**, 1307-1313.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. R. Viellevoe, Service de Néonatalogie, CHU de Liège (Site Citadelle), Belgique.
Email : renaud.viellevoe@chrcitadelle.be