

# L'hypothermie chez les nouveau-nés présentant une encéphalopathie hypoxique-ischémique



Société  
canadienne  
de pédiatrie

Abraham Peliowski-Davidovich; Société canadienne de pédiatrie, comité d'étude du fœtus et du nouveau-né

English on page 41  
Résumé en page 41

Malgré les progrès des soins périnataux, une grave encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI) périnatale aiguë modérée à grave chez les nourrissons peu prématurés ou à terme demeure une importante cause de mortalité et de lésion neurologique aiguë entraînant des invalidités neurodéveloppementales à long terme par la suite (1). Le risque d'invalidité et d'altération du développement cognitif est corrélé avec la gravité de l'EHI (1,2). Une légère réduction de la température cérébrale, de 2 °C à 4 °C, amorcée dans les six heures suivant la naissance, était la première thérapie à démontrer une neuroprotection chez des animaux nouveau-nés. Par la suite, dans le cadre de grandes études cliniques aléatoires, les nourrissons traités par refroidissement présentaient une mortalité considérablement moins élevée et de meilleures issues neurodéveloppementales (3-9). Le présent point de pratique résume les données probantes et les enjeux liés à l'utilisation de l'hypothermie pour assurer la neuroprotection des nouveau-nés ayant une EHI. L'incidence d'EHI est d'environ un à six cas sur 1 000 naissances vivantes. Souvent, l'EHI est inattendue, et de nombreux nourrissons sont d'abord soignés dans des hôpitaux généraux. Il est donc important que les personnes qui participent aux soins de ces nourrissons, qu'il s'agisse de médecins de famille, de pédiatres généralistes ou de néonatalogistes, sachent quand le refroidissement peut être bénéfique.

En présence d'hypoxie, une altération du débit sanguin cérébral constitue le principal mécanisme de lésion cérébrale après une hypoxie-ischémie intrapartum (1,2,10). Sur le plan cellulaire, l'hypoxie-ischémie se solde par deux phases de défaillance énergétique. La phase primaire suit la réduction de débit sanguin et d'approvisionnement en oxygène et se manifeste par une chute de l'ATP, une défaillance de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, une dépolarisation des cellules, une acidose lactique, une libération d'acides aminés excitateurs, la pénétration de calcium dans la cellule et, si elle est grave, une nécrose cellulaire (1,2,10). Après la réanimation et la reperfusion, on observe une période latente de normalisation du métabolisme oxydatif qui dure de six à 12 heures et qui représente la fenêtre thérapeutique d'interventions neuroprotectrices. La phase secondaire de défaillance énergétique se déclare entre 12 heures et 36 heures de vie et peut durer de sept à 14 jours. Elle inclut une amorce de l'apoptose, une défaillance mitochondriale, un œdème cytotoxique, une accumulation d'acides aminés excitateurs et une libération de radicaux libres, qui culminent par la mort cellulaire (1,2,10). Cette phase secondaire s'associe à une aggravation de l'EHI et est corrélée avec une issue sombre (1,2).

Le mécanisme de protection de l'hypothermie thérapeutique légère est multifactoriel et attribué à une vaste activité inhibitrice contre divers processus cellulaires nuisibles. Les effets bénéfiques de l'hypothermie légère incluent l'amélioration de l'apoptose et une diminution de la perte de phosphates à haute énergie, de la

consommation d'oxygène, de la libération de monoxyde d'azote, de glutamate, de radicaux libres et de neurotransmetteurs d'acides aminés excitateurs, de même que l'induction des gènes qui réduisent le décès neuronal (1,3,4).

On peut parvenir à une hypothermie cérébrale en toute sécurité au moyen du refroidissement sélectif de la tête par hypothermie systémique légère (température de 34 °C à 35 °C) (6,8) ou du refroidissement de tout le corps (7,9). L'analyse Cochrane du refroidissement des nouveau-nés ayant une EHI modérée et grave a porté sur huit essais qui faisaient appel aux deux méthodes de refroidissement et a conclu que l'hypothermie réduit l'issue combinée de mortalité ou d'incapacité neurodéveloppementale marquée à 18 mois (RR 0,76; 95 % IC 0,65 à 0,89), la mortalité (RR 0,74; 95 % IC 0,58 à 0,94) et les incapacités neurodéveloppementales chez les survivants (RR 0,68; 95 % IC 0,51 à 0,92) (3). Deux essais récents qui ne faisaient pas partie de l'analyse Cochrane ont également relevé les effets bénéfiques du refroidissement. L'une d'elles a démontré une diminution des graves invalidités et des décès (8) et l'autre, une amélioration des issues neurologiques (9). Il est établi que le traitement par refroidissement de la tête ou de tout le corps réduit les décès et les invalidités chez les nourrissons ayant une EHI modérée, mais que son effet thérapeutique est moins évident chez les nourrissons ayant une EHI grave (3,8,9).

## L'HYPOTHERMIE DEVRAIT-ELLE ÊTRE OFFERTE SYSTÉMATIQUEMENT AUX NOURRISSONS AYANT UNE EHI?

L'hypothermie est le seul traitement neuroprotecteur efficace pour traiter l'EHI, et elle est désormais considérée comme la norme de soins pour les nourrissons ayant une EHI modérée à grave (11-13). On craint toutefois que l'hypothermie soit moins bénéfique pour les nourrissons ayant une grave encéphalopathie et que son utilisation retarde des décisions de fin de vie pour les nourrissons dont le pronostic est très sombre.

## QUELS NOURRISSONS DEVRAIENT ÊTRE TRAITÉS PAR HYPOTHERMIE?

Selon les données probantes actuelles, les bébés qui profitent de l'hypothermie sont des nourrissons à terme et peu prématurés d'au moins 36 semaines d'âge gestationnel qui ont une EHI, ne dépassent pas six heures de vie et respectent les critères des traitements A et B :

### Critère A

Deux des trois observations suivantes :

- un indice d'Apgar inférieur à 5 à dix minutes de vie
- la nécessité d'une ventilation continue et d'une réanimation à dix minutes de vie

- une acidose métabolique et un pH inférieur à 7 ou un déficit de base supérieur à 16 mmol/L dans le cordon ou les gaz artériels, mesurés dans l'heure suivant la naissance ET

#### Critère B

- Une encéphalopathie modérée (stade II de Sarnat) ou grave (stade III de Sarnat) démontrée par la présence de convulsions ou d'au moins un signe dans au moins trois des six catégories énumérées au tableau 1 (14)

Il faudrait évaluer tous les nourrissons qui sont en détresse neurologique à la naissance afin de déterminer s'ils respectent le critère A. S'ils les respectent, ils doivent alors subir un examen neurologique attentif pour déterminer s'ils respectent également le critère B. Les nourrissons qui respectent les deux critères devraient se faire offrir une hypothermie. Dans la mesure du possible, il est utile d'évaluer les nourrissons par un électroencéphalogramme à amplitude intégrée pendant au moins 20 minutes avant 5,5 heures de vie afin d'attester les tracés anormaux ou les convulsions (15).

#### OÙ DEVRAIT-ON EFFECTUER L'HYPOTHERMIE?

Il faut procéder à l'hypothermie dans des unités de soins intensifs néonataux de niveau III où l'on dispose des ressources pour traiter une défaillance multiorganique qui peut s'associer à une EHI, de même que les complications éventuelles du traitement par hypothermie, telles que les arythmies cardiaques et la diathèse hémorragique. Les centres qui fournissent l'hypothermie devraient avoir accès à l'échographie, à la tomodensitométrie, et à la neuro-imagerie par résonance magnétique et être en mesure d'exécuter des électroencéphalogrammes (EÉG) et des enregistrements des potentiels évoqués neurosensoriels.

Le refroidissement précoce effectué avant six heures de vie dans des hôpitaux généraux par des médecins formés peut être bénéfique et ne devrait être amorcé qu'après avoir consulté une unité de soins intensifs néonataux de niveau III. On peut obtenir une hypothermie légère en éteignant l'unité chauffante ou en appliquant de la glace ou des blocs réfrigérants en attendant le transport. On peut poursuivre cette manœuvre pendant le transport. Il est important d'assurer un contrôle attentif de la température corporelle.

#### QUELS NOURRISSONS NE DEVRAIENT PAS ÊTRE SYSTÉMATIQUEMENT REFOUILLIS?

Des manifestations de grave traumatisme cérébral ou d'hémorragie intracrânienne sont une contre-indication au refroidissement. Il n'existe pas d'études publiées démontrant les bienfaits du refroidissement des nourrissons de plus de six heures de vie ou de moins de 36 semaines d'âge gestationnel. L'amorce du refroidissement des nourrissons ayant une très grave encéphalopathie, des anomalies congénitales ou des chromosomes anormaux s'exécute mieux en consultation avec un centre de soins tertiaires.

#### QUEL MODE DE REFOUILLISSEMENT DEVRAIT-ON PRIVILÉGIER?

Des essais cliniques ont constaté des effets similaires sur le décès ou l'invalidité, que l'on utilise le refroidissement sélectif de la tête au moyen d'une hypothermie systémique légère ou le refroidissement total du corps. Cependant, aucun essai aléatoire ne compare le refroidissement de la tête à celui du corps. On peut obtenir un refroidissement sélectif de la tête par hypothermie systémique, un casque de refroidissement étant placé sur la tête du nourrisson en vue de maintenir la température des fontanelles inférieure à 30 °C. Une température rectale de 34,0 °C±0,5 °C est maintenue grâce à une unité chauffante asservie. Ce système, coûteux et exigeant en main-d'œuvre, peut produire un œdème du cuir chevelu ou

**TABEAU 1**  
**Critères cliniques d'encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI)**

Catégorie	EHI		
	Bénigne	Modérée	Grave
Niveau de conscience	Hypervigilant	Léthargique	Stupeur ou coma
Activité spontanée	Normale	Réduite	Aucune activité
Contrôle neuromusculaire			
Tonus	Normal	Légère hypotonie	Flasque
Posture	Flexion distale légère	Flexion distale marquée	Décérébrée
Réflexes d'éirement	Hyperactifs	Hyperactifs	Absents
Myoclonie segmentaire	Présente	Présente	Absente
Réflexes primaires			
Succion	Faible	Faible ou absente	Absente
Moro	Forte	Faible	Absente
Oculovestibulaire	Normal	Hyperactif	Absent
Système autonome	Sympathique	Parasympathique	Tous deux absents
Pupilles	Mydriase	Myosis	Non réactives
Fréquence cardiaque	Tachycardie	Bradycardie	Variable
Respiration	Normale	Périodique	Apnée
Sécrétions	Sporadiques	Profuses	Variables
Convulsions	Aucunes	Courantes	Peu courantes
Électroencéphalogramme	Légère dépression	Dépression modérée	Grave dépression

*Modifié de la référence 14*

une desquamation. Il est également plus difficile de maintenir la température rectale, et l'accès aux EEG est limité. On peut obtenir le refroidissement total du corps jusqu'à une température rectale de 34,0 °C±0,5 °C par refroidissement passif, des blocs réfrigérants ou des couvertures de refroidissement commercialisées. Le refroidissement total du corps est plus facile à utiliser et moins coûteux, donne accès aux EEG et est plus susceptible d'être offert à l'hôpital. Une récente enquête a fait état d'une utilisation du refroidissement du corps dans 65 % des cas, tandis que 25 % des centres sondés privilégiaient le refroidissement sélectif de la tête et 10 %, l'utilisation des deux (16).

#### Quelle est la température à atteindre?

Pendant les essais, la plage de températures rectales ou œsophagiennes variait entre 32,5 °C et 35 °C, quel que soit le mode de refroidissement. La température rectale ou œsophagienne optimale semble être de 34,0 °C±0,5 °C (3).

#### Combien de temps l'hypothermie devrait-elle durer?

On ne connaît pas la durée optimale du traitement. Dans le cadre des essais, l'hypothermie durait de 48 heures à 72 heures. La plupart optaient pour un refroidissement de 72 heures.

#### Comment réchauffe-t-on le nourrisson?

Le rythme du réchauffement est controversé et varie entre une augmentation de la température rectale de 0,5 °C toutes les heures et toutes les quatre heures. Le consensus veut que le réchauffement soit lent. La plupart des centres réchauffent les nourrissons de 0,5 °C toutes les deux heures. Il y a eu des déclarations d'aggravation de l'encéphalopathie et des convulsions au réchauffement, auquel cas les nourrissons doivent peut-être être refroidis de nouveau (17).

#### L'hypothermie est-elle sécuritaire?

Une légère hypothermie est sécuritaire et ne s'associe à aucune déclaration d'effets secondaires graves (3,12). On décrit une

bradycardie et une hypotension bénignes, des arythmies, une thrombocytopénie bénigne et un scléremé ou un œdème (3,12).

### PEUT-ON REFROIDIR LES PRÉMATURÉS?

L'hypothermie s'associe à une augmentation de la mortalité chez les prématurés (18). Les données provenant d'animaux prématurés et asphyxiés à l'état foetal sont controversées, certaines études ne démontrant aucuns effets, tandis que d'autres font foi d'une amélioration (19). Pour le moment, il n'existe aucunes données probantes selon lesquelles l'hypothermie thérapeutique procure des bienfaits aux nourrissons de moins de 36 semaines d'âge gestationnel. On ne connaît pas la sécurité et l'efficacité du refroidissement au sein de cette population. Des essais cliniques auprès de nourrissons peu prématurés sont en cours (20).

### QU'EN EST-IL DU SUIVI DES NOURRISSONS REFROIDIS?

Le suivi entre 18 et 24 mois était la norme de soins dans les essais sur l'hypothermie. Il existe très peu de données sur les issues neuro-développementales à long terme des nourrissons traités. Un suivi multidisciplinaire en vue d'évaluer les issues motrice, psychopédagogique, auditive et cognitive constitue une partie importante des soins des nourrissons refroidis.

### CONCLUSION

L'hypothermie thérapeutique légère à une température de 34,0 °C±0,5 °C amorcée le plus rapidement possible dans les six premières heures de vie réduit la mortalité et les graves incapacités neurodéveloppementales à long terme chez les nourrissons ayant une EHI modérée. Elle s'associe à des effets secondaires minimaux, sans accroître l'incidence d'incapacités chez les survivants. Il ne faudrait l'amorcer que dans des unités de niveau III ou en consultation avec un néonatalogiste de niveau III avant le transport. On ne connaît pas l'issue neurodéveloppementale à long terme de ces nourrissons lorsqu'ils ont une encéphalopathie modérée. Ceux qui ont une encéphalopathie grave sont moins susceptibles de profiter du traitement. L'issue du traitement ne change pas, qu'on refroidisse tout le corps ou qu'on sélectionne seulement la tête.

L'hypothermie est sécuritaire et est devenue la norme de soins en cas d'EHI néonatale.

**REMERCIEMENTS :** Le comité de la pédiatrie communautaire de la Société canadienne de pédiatrie a révisé le présent point de pratique.

### RÉFÉRENCES

1. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med* 2004;351:1985-95.
2. Shalak L, Perlman JM. Hypoxic-ischemic brain injury in the term infant—current concepts. *Early Hum Dev* 2004;80:125-41.

3. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003311.
4. Wilkinson DJ, Casalaz D, Watkins A, Andersen CC, Duke T. Hypothermia: A neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2007;119:422-3.
5. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: Systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:951-8.
6. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D et coll. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365:663-70.
7. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA et coll. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574-84.
8. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM et coll. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr* 2010;157:367-72.
9. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD et coll. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349-58.
10. Gunn AJ, Bennet L. Fetal hypoxia insults and patterns of brain injury: Insight from animal models. *Clin Perinatol* 2009;36:579-93.
11. Gunn AJ, Hoehn T, Hansmann G et coll. Hypothermia: An evolving treatment for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2008;121:648-9.
12. Blackmon LR, Stark AR; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Hypothermia: A neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2006;117:942-8.
13. Higgins RD, Raju TN, Perlman J et coll. Hypothermia and perinatal asphyxia: Executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *J Pediatr* 2006;148:170-175.
14. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.
15. Hellström-Westas L, Rosén I. Amplitude-integrated electroencephalogram in newborn infants for clinical and research purposes. *Acta Paediatr* 2002;91:1028-30.
16. Lang TR, Hartman TK, Hintz SR, Colby Ce. Hypothermia for the treatment of neonatal ischemic encephalopathy: Is the genie out of the bottle? *Am J Perinatol* 2007;24:27-31.
17. Battin M, Bennet L, Gunn AJ. Rebound seizures during rewarming. *Paediatrics* 2004;114:1369.
18. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106:659-71.
19. Bennet L, Roelfsema V, George S, Dean JM, Emerald BS, Gunn AJ. The effect of cerebral hypothermia on white and grey matter injury induced by severe hypoxia in preterm fetal sheep. *J Physiol* 2007;578:491-506.
20. Gunn AJ, Bennet L. Brain cooling for preterm infants. *Clin Perinatol* 2008;35:735-48.

### COMITÉ D'ÉTUDE DU FŒTUS ET DU NOUVEAU-NÉ

**Membres :** Ann L Jefferies MD (présidente); Thierry Lacaze-Masmonteil MD; Abraham Peliowski-Davidovich MD; S Todd Sorokan MD; Richard Stanwick MD (représentant du conseil); Hilary EA Whyte MD

**Représentants :** Michael S Dunn MD, SCP, section de la médecine néonatale et périnatale de la SCP; madame Sandra Dunn, Canadian Perinatal Programs Coalition; Andrée Gagnon MD, Collège des médecins de famille du Canada; Robert Gagnon MD, Société des obstétriciens et gynécologues du Canada; Juan Andrés León MD, Agence de la santé publique du Canada; Patricia O'Flaherty M. Sc. inf., M. Éd., Association canadienne des infirmières et infirmiers en néonatalogie; Lu-Ann Papile MD, American Academy of Pediatrics, comité d'étude du fœtus et du nouveau-né

**Auteur principal :** Abraham Peliowski-Davidovich MD

Les recommandations contenues dans le présent document ne sont pas indicatrices d'un seul mode de traitement ou d'intervention. Des variations peuvent convenir, compte tenu de la situation. Tous les documents de principes et les points de pratique de la Société canadienne de pédiatrie sont régulièrement révisés. Consultez la zone *Documents de principes* du site Web de la SCP ([www.cps.ca](http://www.cps.ca)) pour en obtenir la version complète à jour.