

Encéphalopathie anoxo-ischémique et hypothermie contrôlée du nouveau-né

Quelles difficultés au quotidien ?
Quels questionnement éthiques ?





ELSEVIER
MASSON

Recommandations

Reçu le :
23 septembre 2009
Accepté le :
17 octobre 2009
Disponible en ligne
9 février 2010

Hypothermie contrôlée du nouveau-né à terme après asphyxie périnatale[☆]

V. Meau-Petit^{a*,v}, A. Tasseau^r, F. Lebail^b, A. Ayachi^g, I. Layouni^c, J. Patkai^d,
A. Gaudin^e, C. Huon^f, J.-L. Chabernaud^h, F. Dugelayⁱ, E. Kermorvant-Duchemin^d,
N. Lodé^j, S. Ducrocq^{t,u}, C. Boithias^k, H. Péjoan^l, C. Boissinot^m, B. Harveyⁿ,
K. Othmani^o, P. Bolot^p, A.-I. Vermersch^q, V. Zupan-Simunek^s

Archives de Pédiatrie 2010; 72: 283-289

Background

Encéphalopathie anoxo-ischémique périnatale

1,3 à 1,7 nouveau-nés/1000 naissances vivantes

Décès (23% des 4M de décès annuels néonataux)

Séquelles neuro développementales (20% des cas d'IMC de l'enfant à terme)

Hypothermie contrôlée : depuis 10 ans

Seule thérapeutique spécifique disponible de l'EAI



Plan

- Rappels physiopathologiques
- Références bibliographiques
- Protocole local
- Perspectives thérapeutiques
- Considérations éthiques de l'EAI et de l'HC

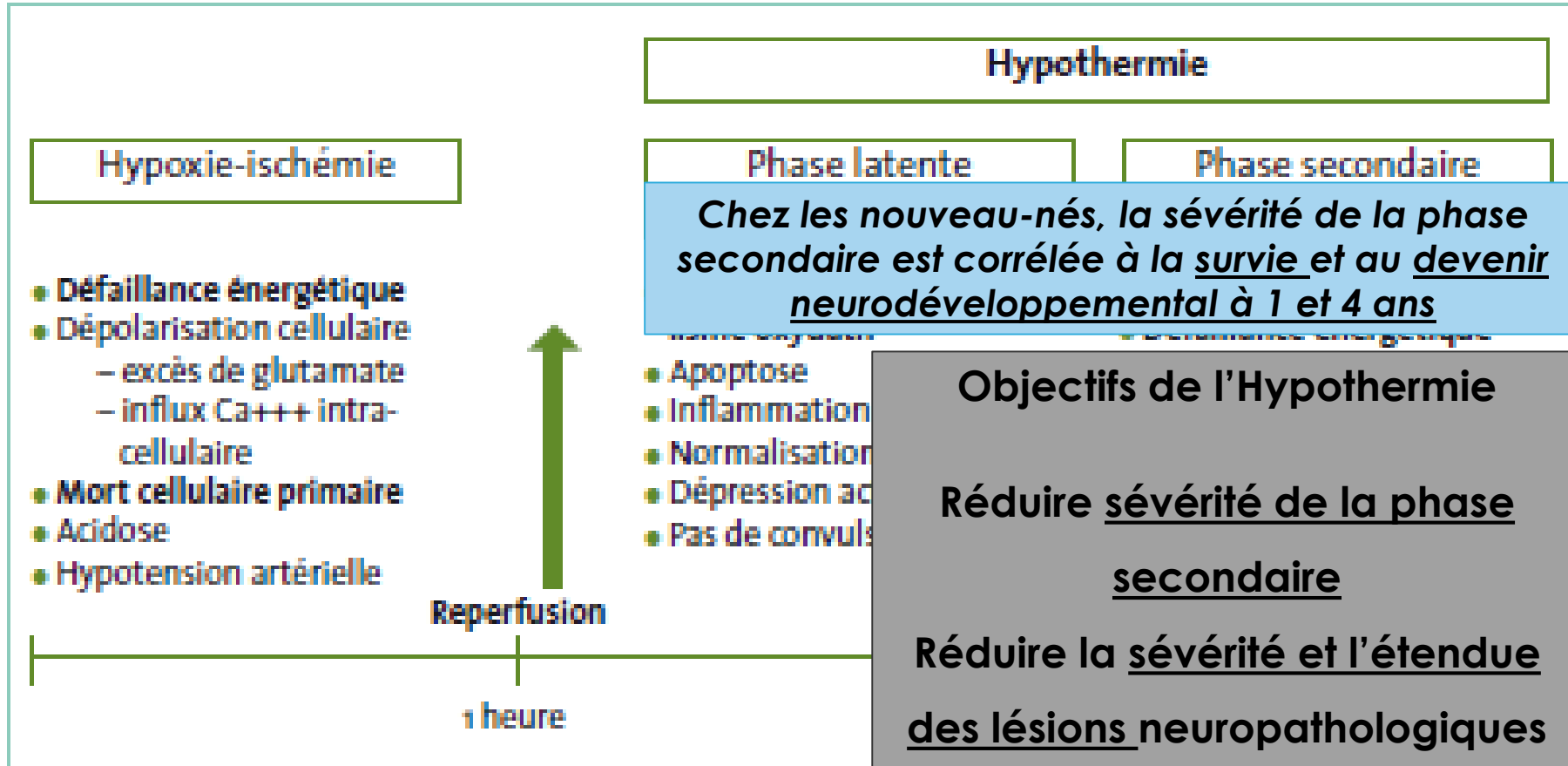


FIG. 1 : Les différentes phases biologiques et cliniques de l'ischémie périnatale

Références bibliographiques

- **Adulte** : post-ACR (24h) => améliore le devenir neuro à court terme
- **Enfant** : pas de preuve, pas d'indications
- **Nouveau-né** : 4 études randomisées contrôlées multicentriques
 - 33,5-34°C
 - 2 techniques : hypothermie corporelle totale (33,5°C),
ou hypothermie cérébrale sélective avec hypothermie corporelle modérée (34-35°C)
 - Effet bénéfique sur la survie et le devenir neuro à 12-22mois
 - Surtout si encéphalopathie initiale modérée

Tableau I

Résultats des études randomisées contrôlées multicentriques incluant en hypothermie des nouveau-nés ayant souffert d'une asphyxie périnatale et suivis au moins jusqu'à l'âge de 12 mois.

Nom de l'étude	Nombre d'inclusions	Objectif principal	Résultats
<i>Cool cap</i> [19]	218	Décès ou handicap sévère à 18 mois	RR 0,82 ; 95 % IC 0,66–1,02 ^a
Eicher et al. [20]	65	Décès ou handicap sévère à 12 mois	RR 0,62 ; 95 % IC 0,41–0,92
NICHD [21]	208	Décès ou handicap à 18 mois	RR 0,73 ; 95 % IC 0,56–0,95
TOBY [22]	236	Survie sans séquelle neurologique à 18 mois	RR 1,5 ; 95 % IC 1,1–2,1

^a Effet bénéfique significatif de l'hypothermie pour les nouveau-nés ayant une encéphalopathie modérée (OR 0,47 ; 95 % IC 0,26–0,87) versus encéphalopathie sévère (OR 1,01 ; 95 % IC 0,47–2,14).

Critères d'inclusion en hypothermie

Tous les critères (A, B, C, D, E, F) sont nécessaires :

A. Naissance dans un contexte d'asphyxie périnatale

B. AG 36 SA

C. PN > 1800 g

D. Age post-natal < à H6

E. Etat à la naissance : au moins 1 des critères suivants

- acidose métabolique majeure à la naissance : pH 7 ou base deficit 16 mmol/l ou lactates 11 mmol/l au cours de la 1ère heure de vie (cordon, cap, veinx, art)

- **OU** en l'absence de documentation biologique de l'acidose métabolique :
Apgar < ou = 5 à 10 min de vie

- **OU** nécessité d'une réanimation ventilatoire à la naissance (intubation ou ventilation au masque) poursuivie à 10 min de vie

F. Signes d'encéphalopathie AI modérée à sévère :

=> *si aEEG ou EEG avant le début de l'hypothermie* (augmente la spécificité neurologique de l'EAI, surtout si sédaté ou examen neuro limite):

2 signes cliniques : – altération de la conscience (léthargie, stupeur, coma),

– **ET** un item parmi les 6 répertoriés dans la fig. 1 ;

+ **anomalies recherchées à l'aEEG ou à l' EEG :**

– **aEEG** : tracé de fond modérément altéré (limite sup > 10 mV, limite inf < 5 mV) , **OU** activité très déprimée (limite sup < 10 mV), **OU** crises convulsives (intermittentes ou permanentes)

– **EEG 8 dérivations** : tracé péjoratif (inactif, paroxystique, ou pauvre enrichi en ondes thêta)

OU tracé intermédiaire (discontinu) **OU** crises convulsives

=> *en l'absence d'aEEG ou d'EEG, critères cliniques :* – altération de la conscience (léthargie, stupeur, coma)

– **ET** deux items parmi les 6 répertoriés dans la classification de Sarnat

Classification de Sarnat

	<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 Pupilles FC Respiration	<i>normales, réactives normale, modulée normale</i>	myosis lente périodique ou hyperventilation	mydriase aréactive immuable apnée ou gasps
Réflexes du tronc (cornéens, toux) à examiner si conscience altérée	<i>présents</i>	<i>présents</i>	abolis
6. Convulsions	<i>absentes</i>	<i>+/- présentes</i>	<i>+/- présentes</i>

EEG d'amplitude






aEEG Pattern		Lower margin (μV)	Upper margin (μV)
Continuous normal voltage (CNV)		>5	>10
Discontinuous normal voltage (DNV)		<5	>10
Continuous low voltage (CLV)		<5	<10
Burst suppression (BS)		<5 (0-1)	>25
Flat Trace (FT)		<5	<5

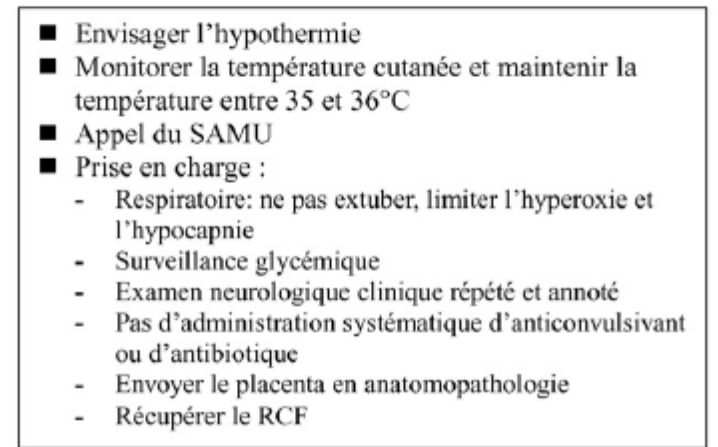
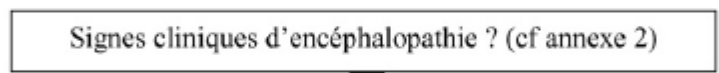
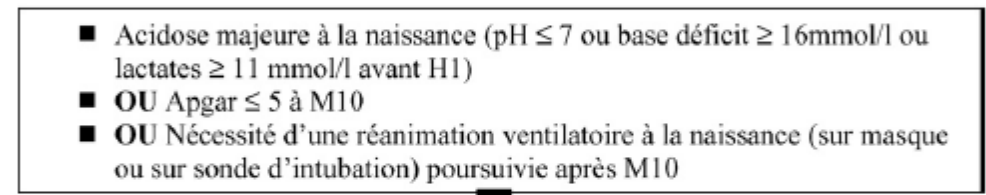
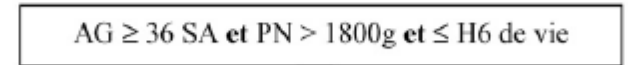
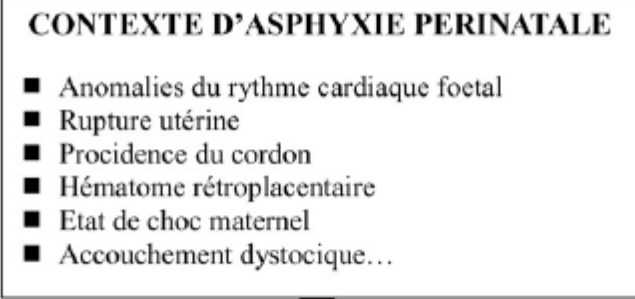
Figure 1: aEEG patterns.

Critères d'exclusion

- <36SA, <1800g, >H6
- Grade 1 de Sarnat (hyperexcitabilité , hypervigilance apparente, exagération réflexe de Moro, effets sympathiques : tachycardie, mydriase)
- PC<-2DS (à modérer selon le contexte)
- Anomalie congénitale majeure ou tout syndrome incluant une dysgénésie cérébrale
- Pathologies sévères identifiées en anténatal (métabolique ou neurologique)
- Traumatisme obstétrical sévère avec HIV
- Chirurgie nécessaire pendant les 3 premiers jours (Laparoschisis, HCD)
- **Collapsus vasculaire, HTAP ou syndrome hémorragique non contrôlés (critères qui peuvent parfois faire stopper l'HC prématurément)**

Prise en charge initiale en SDN

- Transfert immédiat de tous nouveau-nés intubés à M10
- Attention à **hypocapnie et hyperoxie** qui diminuent le DSC par vasoconstriction
- La **VS** n'est pas une CI à hypothermie contrôlée
- Récupérer le **lactate** au cordon ou capillaire
- **Monitoring et surveillance** (cf algorithmes)
- Eviter température $>37^{\circ}\text{C}$ (facteur d'aggravation des lésions neuro)
- Sarnat à la naissance et entre H1 et H2



Transport

- Problème central : PHRC Lytonepal, 70% des EAI sont outborn
- **Température 35-36°C : pas en dessous ! Ne pas couper le monitoring de T° de la couveuse, ne pas faire d'hypothermie passive. Risque hémodynamique en dessous de 33°**
- SaO₂ : 93-98% éviter la sursaturation
- PCO₂ et PO₂ transcutanées si possible
- Calme et confort, prévention ACSOS
- Si besoin analgésie par solution sucrée
- Informations aux parents prudentes avant transport, éviter de rassurer devant un bébé qui récupère une motricité et une respiration spontanée

Mise en hypothermie

- **Température centrale 33,5-34°C pendant 72h**
- **Début le plus tôt possible**
- **Monitoring continu de la température**
 - (sonde rectale à 2-3cm ou oesophagienne, position vérifiée régulièrement)
- **Refroidissement avec matelas CRITICOOL**
 - Réglage initial à 33,5°C, puis alarmes à régler entre 33 et 34°C
 - Puis ajuster selon température du bébé attention dès que <34°C, risque de chute rapide à 32°C (particularité du CritiCool : si plus de 2 points de différence entre la cible et la T° mesurée, considère qu'il y a un défaut e sonde thermique et ne réchauffe plus)
 - Ne pas refroidir avec glace ou eau froide
- **Réchauffement très progressif à H72 du début de l'hypothermie** (+0,5°C/h maxi, soit sur 6h min)
 - Risque hypotension et convulsions si trop rapide
 - Paliers si besoin
 - Objectif 36-36,5°C (attention hyperthermie en fin de réchauffement et dans jours qui suivent)



Effets secondaires de l'hypothermie

➤ **Pas d'EI majeurs** dans les études cliniques

➤ **Effet « cold diurèse » :**

hyperdiurèse, risque d'hypovolémie et d'oligurie secondaire

(à différencier de l'oligurie secondaire à l'insuffisance rénale débutante post asphyxie)

=> à évaluer sur volémie, état d'hydratation, indicateurs d'atteinte rénale

- Hypo/hyperglycémie
- Hypokaliémie (induction) /Hyperkaliémie (réchauffement)
- Hypomagnésémie
- Hypocalcémie, hypophosphorémie

➤ **EI mineurs (pas de conséquences à long terme)**

- Bradycardie <100/min
- Thrombopénie et baisse du TP
- Hypokaliémie modérée
- HTAP et augmentation des besoins en O₂
- Escarres, hypodermites

Gestion d'un nouveau-né en hypothermie

► Conditionnement

- Eteindre table chauffante
- Matelas gel (anti-escarre)
- Pose VVC (KTVO-KTAo)
- Pose sonde rectale ou oesophagienne
- Scope et monitoring température / PA sanglante en continu
- Double capteur de Sat (pré-post-ductale)
- Pose de SU
- Pose de aEEG
- Bilan bio : NFS, plaquettes, TP, TCA, GDS, lactates, Ionogramme, glycémie, Ca, Ph, Mg, urée, créatinine, TGO, TGP

► Apports Hydro-électrolytiques

- Restriction hydrique , pas de NaCl ni de KCl à J0
- Surveillance glycémique rapprochée

► Alimentation prudente ou repos digestif

Gestion d'un nouveau-né en hypothermie

- **Ventilation (Objectifs Sat 93-98%, pCO2 corrigée entre 45-58mmHg en artériel)**
 - NO si HTAP
 - Sécrétions trachéales épaisses (attention bouchons)
 - Corriger la capnie en fonction de la température (GDS prélevés à 33.5°C et mesurés à 37°C surestiment la capnie : pCO2 à corriger x 0.83)
 - pH et PO2 peu modifiés par l'hypothermie
- **Hémodynamique (Objectifs FC 80-115/min et PAM 45-65mmHg)**
 - Bradycardie
 - Surveiller hypotension (ETT) +/-RV et amines
- **Analgésie-sédation**
 - Limiter stimulations nociceptives et neurosensorielles
 - Analgésie systématique par morphine (attention à accumulation si IRénale et si VS)+/- hypnovel (pas de paracétamol, hépatotoxique)
- **ATB non systématique** (attention si néphrotoxiques ou hépatotoxiques)
- **Convulsions** (ttt non systématique; traiter selon protocole du service)
 - Penser à doser les taux de ttt (métabolisme modifié en hypothermie)
 - EEG toutes les 6h avant et après modifications des ttt

Examens clinique et complémentaires

- Examen clinique et neurologique quotidien + examen neurologique de référence entre J7 et J10
- Bilans sanguins à l'admission puis /12h (iono, urée, créat, bilan hép, GDS, lactate) et /24h (Coag, NFS)
- Dosages médicamenteux si besoin
- EEG : avant h12 si possible et entre H12 et H24, puis 1x/jour pendant hypothermie.
- aEEG en continu le plus tôt possible
- IRM cérébrale systématique à J3-J5 (séquences de diffusion), puis de référence à J10

contexte médico-légal fréquent, Tenue du dossier médical avec examen neurologique et médicaux notés, Information des parents

Suivi

- Suivi spécialisé prolongé (neurologue, CAMSP...) quels que soient les résultats des examens complémentaires
- Registre de suivi des patients, PHRC

Perpectives thérapeutiques

- Extension de l'indication d'HC aux late preterm (34-35 SA)
- Que faire quand on est au delà de 6H ?
- Nombreux essais contrôlés randomisés multicentriques en cours
 - Erythropoïétine
 - Mélatonine
 - Xenon
 - Cellules souches du sang du cordon...

Adjuvants	Neuroprotective Effects	RCTs
Erythropoietin	Neurogenesis, oligodendrogenesis,	NCT01471015
	Angiogenesis	NCT0193340
	Anti-apoptotic, anti-oxidative,	NCT02071160
Melatonin	Anti-inflammatory	NCT02621944
	Anti-oxidative, antiapoptotic,	NCT02071160
	Anti-inflammatory	NCT02621944
Topiramate	Promotes neuronal and glial development,	
	Immune-modulating	
	Extends the 'therapeutic window' for hypothermia-mediated neuroprotection	NCT01241019 NCT01765218
Xenon	Inhibits NMDA signaling,	NCT00934700
	antiapoptotic	NCT01545271
Stem cells	Neurotrophic, immune-modulating	NCT02854579
		NCT02287077

Considérations éthiques de l'EAI et de l'HC

- De quoi dispose-t-on ?
 - Textes législatifs (loi Claes-Leonetti), documents du Groupe de Réflexion des Aspect Ethiques en Périnatalogie, par essence relatifs au cas général
 - Interprétation des textes face à chaque cas particulier
- EAI : situations emblématiques des dilemmes éthiques en néonatalogie :
 - Comment évaluer l'intérêt supérieur d'un enfant quand le pronostic est difficile à évaluer avec certitude ?
 - Comment gérer le temps quand l'enfant s'autonomise rapidement alors que la réflexion éthique ne peut être précipitée ?
 - Quelle place pour les parents dans le processus éthique ?
 - Renoncer à la nutrition artificielle est-il parfois éthiquement acceptable ?
 - Envisager de transgresser le cadre légal en recourant à un acte proche de l'euthanasie pourrait-il être exceptionnellement légitime ?

Considérations éthiques de l'EAI et de l'HC

► Incertitude du pronostic:

- Notion d'obstination déraisonnable sous-tendue par la conviction que la qualité de vie sera médiocre
- Précision et fiabilité sont donc cruciales
- 3 éléments à notre disposition : clinique, EEG, IRM
- Caractère relatif de la valeur pronostique de chaque élément
- « *Pronostic intermédiaire, réservé, dépendant de l'extension des lésions...; nécessitant de l'expertise ; certains auteurs... »*
- *Plus aisé quand tous les éléments sont concordants, mais pas toujours le cas*

Considérations éthiques de l'EAI et de l'HC

► Gestion du temps :

- Processus éthique ne peut pas s'inscrire dans la précipitation
- dans l'EAI, les fonctions vitales récupèrent souvent rapidement.
- Contrainte de la « fenêtre d'opportunité » ?
- 72h d'HC modifient cette contrainte
- Prendre une décision rapide mais mal étayée, mal comprise, mal partagée ?

Ou prendre du temps et risquer de ne plus avoir de prise car plus de soutien vital et accepter la survie ?

Ou devoir recourir à un arrêt de nutrition artificielle ?

Ou transgresser le cadre légal ?

Considérations éthiques de l'EAI et de l'HC

► Place des parents

- Info cohérente malgré la multiplicité des soignants
- La loi impose de recueillir leur avis, le GRAEP estime que c'est insuffisant
- Définir clairement les rôles : participation à la délibération mais poids de la décision repose sur l'équipe médicale
- Implication plutôt source de reconstruction que de culpabilité
- Nécessite un positionnement explicite de l'équipe soignante

Considérations éthiques de l'EAI et de l'HC

➤ Arrêt de la nutrition artificielle

- Autonomisation des supports vitaux rapide sauf pour la capacité à s'alimenter, critère de gravité neurologique
- Soins ou thérapeutiques ? Peut être un traitement pour la loi
- Mais beaucoup d'équipes renoncent à cette attitude
- Justification :
 - dépend aussi de la compétence du soignant/parent à donner à alimenter correctement,
 - situation souvent intermédiaire, dénutrition qui peut aggraver le pronostic
 - Subtile distinction entre « mourir de dénutrition » et « mourir de faim », plus toujours aussi claires à distance, force symbolique de renoncer à nourrir un enfant

Considérations éthiques de l'EAI et de l'HC

► Transgression du cadre légal :

- Dilemme entre le respect de la loi et l'éthique de responsabilité qui impose de privilégier l'intérêt de l'enfant
- 2000 : Fédération nationale des Pédiatres néonatalogistes l'envisageait, le Conseil National Consultatif d'Ethique évoquait « la légitimité de l'exception d'euthanasie »
- 2007 : GRAEP l'évoque mais ne se prononce pas
- Depuis, des points de vue divergents
- Arguments pour l'exception de transgression : responsabilité face à l'enfant et à ses parents, accrue par les choix fait précédemment
- Ne pas remettre en cause l'interdit d'euthanasie qui reste une repère structurant pour la pratique médicale



Take Home Messages

- Bénéfice réel de l'HC mais amplitude qui reste modeste
- Bénéfices surtout pour les EAI intermédiaires
- Souvent dans la zone grise, avec les questionnements éthiques que cela implique

Bibliographie

- Induced hypothermia in the term newborn infant after perinatal asphyxia, Meau-Petit et al, Arch Pediatr. 2010 Mar;17(3):282-9.
- Outcomes of safety and effectiveness in multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Shankaran S, Pappas A, Laptook AR et al. Pediatrics 2008 ; 122 : 791-798
- Selective head cooling with systemic hypothermia after neonatal encephalopathy : multiple randomised trial. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al, Lancet 2005, 365 : 663-70.
- Protocole du service de Réanimation néonatale du CHU Félix Guyon
- Loi no 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie. Journal officiel de la République française du 23 avril 2005. Site Internet : <http://www.legifrance.gouv.fr>
- Asphyxie périnatale à terme : diagnostic, pronostic, éléments de neuroprotection. Zupan-Simunek V, 2010, Arch Pediatr 17:578–82
- Hypoxic-ischemic encephalopathy: ethical considerations, C Dageville, Rev. Méd. Périnat. (2013) 5:106-110
- The window of opportunity for treatment withdrawal. Wilkinson D, 2011, Arch Pediatr Adolesc Med 165:211–5 13.
- Réanimation néonatale : jusqu'où aller ? Moriette G, Boujenah L, 2012, Med Palliat 11:331–9 14.
- Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Réflexions éthiques autour de la réanimation néonatale. Avis no 65; 14 septembre 2000. Site Internet : <http://www.ccne-ethique.fr>



Merci de votre attention