

# Neuroprotection par hypothermie contrôlée dans l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme

Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy in fullterm newborns

E. Saliba<sup>1,2</sup>, T. Debillon<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Commission Recommandations de la Société Française de Néonatalogie

<sup>2</sup>INSERM U930, Service de Réanimation Pédiatrique et Néonatalogie, CHRU Tours, 49, Boulevard Béranger, 37000 Tours, France

<sup>3</sup>Clinique universitaire de Médecine Néonatale, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble, France

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

## Summary

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is an important cause of acute neurologic injury at birth, affecting approximately two to three cases per 1000 full-term live births. Despite advancements in many aspects of neonatal intensive care, the outcome for infants with HIE remains poor. Interventions to improve outcomes in this population have been disappointing. The treatment of infants who have HIE is generally supportive and includes fluid and electrolytes homeostasis, correction of hypotension, and treatment of seizures. It is now known that severe hypoxia-ischemia may not necessarily cause immediate cell death, but can precipitate a complex biochemical cascade leading to the delayed neuronal loss. The key phases of injury include a latent phase after reperfusion, with initial recovery of cerebral energy metabolism, followed by a secondary phase characterized by accumulation of cytotoxins, seizures, cytotoxic edema, and failure of cerebral oxidative metabolism starting 6 to 15 h post insult. Studies designed around this conceptual framework have shown that moderate cerebral hypothermia initiated as early as possible before the onset of secondary deterioration, and continued for a sufficient duration has been associated with long-lasting neuroprotection. Three large controlled trials have demonstrated that post resuscitation cooling is generally safe and reduces death or disability at 18 months of age after neonatal encephalopathy. Hypothermia is now widely recommended as a standard of care for infants with HIE. However, national guidelines concerning regional organization and supportive care are necessary. A developmental follow-up must be organized. Neonatologists involved in this procedure must be encouraged joining a national data collection and registry.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Résumé

L'encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI) est une cause importante de décès ou de séquelles neurologiques affectant deux à trois nouveau-nés pour 1000 naissances vivantes à terme. Malgré les avancées dans les soins intensifs néonataux, le devenir de ces enfants reste mauvais. Le traitement classique des nouveau-nés avec EHI reste décevant et repose essentiellement sur le maintien d'une homéostasie au niveau liquidien, électrolytique et respiratoire ainsi que le traitement des convulsions et de l'hypotension artérielle. Une hypoxie-ischémie (HI) n'entraîne pas nécessairement une mort neuronale immédiate mais déclenche le plus souvent une cascade biochimique qui entraîne une mort neuronale retardée. Plusieurs phases sont décrites après une HI : une phase latente qui suit la reperfusion cérébrale avec une récupération du métabolisme énergétique cérébral, suivie d'une phase secondaire débutant 6 à 15 h après et caractérisée par une accumulation d'excitotoxines, la survenue d'œdème cytotoxique, d'une défaillance énergétique secondaire et de convulsions. Plusieurs études expérimentales ont été réalisées autour de ce concept et ont démontré qu'une hypothermie modérée initiée le plus tôt possible avant la phase secondaire et poursuivie pendant un temps suffisamment prolongé était associée à une neuroprotection. Trois grandes études contrôlées randomisées ont démontré l'innocuité et l'efficacité à 18 mois d'âge de cette thérapeutique. L'hypothermie est actuellement recommandée en pratique courante. Son implantation en pratique doit cependant être soumise à des recommandations nationales précises tant sur le plan de l'organisation que celui de la prise en charge. Il est souhaitable qu'un suivi de ces enfants soit assuré avec l'établissement d'un registre national.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Encéphalopathie hypoxique glyémique, Neuroprotection, Hypothermie contrôlée, Nouveau-né

\* Auteur correspondant.  
e-mail : saliba@med.univ-tours.fr

## 1. Introduction

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 1000 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 [1-3]. Plusieurs stratégies de neuroprotection ont été utilisées dans des modèles animaux et en expérimentation humaine. Parmi celles-ci citons l'utilisation prophylactique du phénobarbital, des chélateurs des radicaux libres (allopurinol), des bloqueurs des canaux calciques ou des récepteurs NMDA et tout récemment, l'hypothermie.

Les objectifs de cette mise au point sont de décrire les évidences expérimentales et cliniques de l'innocuité et de l'efficacité de la neuroprotection par hypothermie contrôlée de l'EHI et de proposer les recommandations issues de la Société Française de Néonatalogie (SFN).

## 2. 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. Les signes cliniques de l'EHI reflètent la mise en place retardée d'une cascade moléculaire déclenchée par l'asphyxie initiale. Les études des lésions cérébrales par l'IRM montrent une progression de la taille des lésions sur plusieurs jours après l'accident hypoxique-ischémique (HI) [4]. Sur le plan physiopathologique, les lésions cérébrales peuvent survenir en 2 phases :

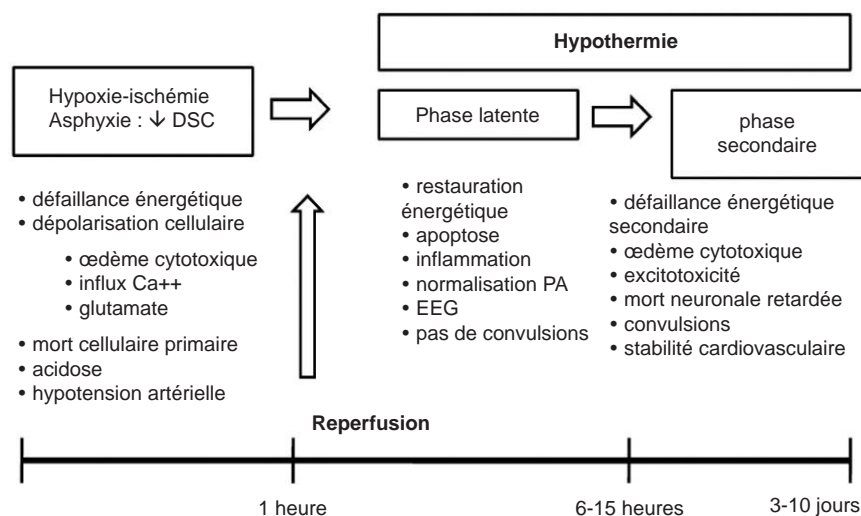


Figure 1. Les principales phases de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique.

DSC : débit sanguin cérébral ; PA : pression artérielle.

durant la phase aiguë de l'accident asphyxique-ischémique et durant la phase de récupération, après la restauration de la circulation cérébrale ou phase de reperfusion. Au niveau cellulaire, la baisse du débit sanguin cérébral (DSC) concomitante de l'accident HI initial entraîne une défaillance énergétique primaire et une activation des processus de mort cellulaire [5]. La mort cellulaire initiale est de type nécrotique en cas d'accident HI sévère ou de type apoptotique en cas d'accident moins sévère ou plus prolongé [6]. Durant la phase de défaillance énergétique primaire, il existe une déplétion rapide des métabolites énergétiques cellulaires (ATP), responsable d'une dépolarisation cellulaire, avec comme conséquences un œdème cellulaire cytotoxique, une accumulation de calcium intracellulaire et une accumulation extracellulaire d'acides aminés excitateurs (AAE). Le glutamate en excès stimule les récepteurs NMDA résultant en un influx massif de calcium à l'intérieur des cellules. L'excès de calcium intracellulaire induit une mort neuronale dont le type nécrotique ou apoptotique est fonction de la concentration intracellulaire de Ca<sup>++</sup> [7]. La restauration du DSC définit la phase de reperfusion avec 2 périodes : une période latente et une période de défaillance énergétique secondaire. La phase latente se caractérise cliniquement par une normalisation de la pression artérielle, une absence de convulsions et, sur le plan cellulaire, par une normalisation du pH intracellulaire, une diminution de l'œdème cellulaire cytotoxique et du taux d'AAE ainsi qu'une restauration de la réserve énergétique sur une période de 30 à 60 minutes. L'EEG reste cependant assez globalement déprimé durant cette phase [8,9]. Une phase de défaillance énergétique secondaire fait suite à la phase latente et peut survenir 6 à 15 heures après la reperfusion. Elle 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 [10,11]. La sévérité de la phase de défaillance énergétique secondaire est fortement corrélée au devenir neurologique à 1 et 4 ans [12]. La phase de défaillance énergétique secondaire est retrouvée dans la plupart des modèles expérimentaux et observations cliniques. Elle joue un rôle important dans la survenue de la mort cellulaire et suggère que l'efficacité d'une thérapie neuroprotectrice dépend essentiellement du moment de son initiation et de sa durée.

### 3. Les données expérimentales

Différents modèles animaux d'asphyxie chez le raton, le porcelet ou le fœtus d'agneau ont permis de mettre en évidence un effet neuroprotecteur de l'hypothermie en réduisant la température cérébrale de 2-3 °C après un épisode asphyxique [13-15]. Les principales conclusions de ces travaux expérimentaux seront détaillées dans le chapitre suivant. Les résultats de ces expérimentations ont encouragé la mise en place de plusieurs études randomisées contrôlées chez le nouveau-né humain.

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

Les principales études contrôlées randomisées sont présentées (tableau I, [16-20]) avec leurs principaux critères d'inclusion. Pour les trois principales études, CoolCap [16], TOBY [18] et NICHD [17], l'hypothermie diminue significativement le nombre combiné de décès et de handicaps majeurs ainsi que la survie sans han-

dicap à l'âge de 18 mois (tableau II), 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 existe une diminution significative à 18 mois des anomalies neurologiques suivantes : handicap sévère (RR = 0,71 ; IC 95 % : 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) [19].

### 5. La pharmacologie de la neuroprotection par hypothermie

#### 5.1. Modes d'action de l'hypothermie contrôlée

Un des modes d'action principal de l'hypothermie est la réduction du métabolisme énergétique cérébral (5 %-8 % par degré Centigrade) [21]. Plusieurs autres effets neuropro-

Tableau I

Les principales études randomisées et contrôlées sur l'hypothermie contrôlée dans l'encéphalopathie hypoxique-ischémique ainsi que leurs critères d'inclusion.

Étude	CoolCap/TOBY [16,18] 235/325 ≥ 36 SA ≤ 5,5 h/6,0 h	NICHD trial [19] 208 ≥ 36 SA ≤ 6,0 h	Eicher trial [20] 67 ≥ 35 SA ≤ 6,0 h ou événement post natal	neo.nNeur* *129 ≥ 36 SA ≤ 6,0 h	ICE* *204 ≥ 35 SA ≤ 6,0 h
<b>Critères d'asphyxie</b>	1 des 4 : 1. Apgar 10 ≤ 5 2. pH < 7,00 3. BE ≤ -16 4. Ventilation réanimation 10 min	1 des 4 : 1. Apgar 10 ≤ 5 2. pH < 7,00 3. BE ≤ -12 4. Ventilation réanimation 10 min (ou détresse fœtale)	1 des 5 : 1. Apgar 5 ≤ 5 2. pH < 7,00/7,1 3. BE ≤ 13 4. Ventilation réanimation 5 min (ou détresse fœtale) 5. FC ≤ 80/15 min HI postnatale	1 des 4 : 1. Apgar 10 ≤ 5 2. pH < 7,00 3. BE ≤ -16 4. Ventilation réanimation 10 min	2 des 4 : 1. Apgar 10 ≤ 10 2. pH < 7,00 3. BE ≤ -12 4. Ventilation réanimation 10 min
<b>Critères neurologiques</b>	Conscience : léthargique, stupeur ou coma ET 1 des 3 suivants : 1. Hypotonie 2. Anomalies des réflexes 3. Anomalies de la succion ET Convulsions cliniques OU Anomalies aEEG	3 des 6 : 1. Conscience 2. Tonus 3. Réflexes SA 4. Réflexes primitifs 5. Activité 6. Posture Convulsions cliniques Pas d'EEG	3 des 6 : 1. Conscience 2. Tonus 3. Réflexes SA 4. Réflexes primitifs 5. Posture 6. Convulsions Pas d'EEG	Encéphalopathie modérée ou sévère Convulsions cliniques OU Anomalies aEEG	Encéphalopathie modérée ou sévère (Sarnat modifié) Pas d'EEG

\*Études non encore publiées. CoolCap [16] ; TOBY [18] ; NICHD [17] ; Eicher Trial [20].

Tableau II

Résultats combinés sur la variable combinée décès et handicap et sur la survie sans handicap à 18 mois. A partir des trois études CoolCap [16], TOBY [18] et NICHD [17].

Résultat combiné	Hypothermie Total (événements)	Normothermie Total (événements)	RR	IC 95 %
Décès et handicap	381 (178)	386 (223)	0,86	0,71-0,93 ; p = 0,002
Survie sans handicap	381 (132)	386 (87)	1,53	1,22-2,12 ; p < 0,001

tecteurs sont aussi connus : diminution de l'accumulation et de la production d'acides aminés excitateurs et de radicaux libres, inhibition des mécanismes menant à l'apoptose très probablement par suppression de l'activité de la caspase-3 [22-24]. L'hypothermie agirait aussi sur la réaction inflammatoire du système nerveux en réponse à une HI en diminuant l'activation des cellules microgliales et la production de cytokines pro-inflammatoires [25].

Plusieurs facteurs peuvent déterminer l'efficacité de l'hypothermie : le temps de son initiation par rapport à l'accident HI, sa durée, le degré de refroidissement et la méthode du réchauffement.

## 5.2. Quels nouveau-nés traités ?

Les critères de traitement par hypothermie sont présentés dans l'annexe 1 de cet article. 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 [26,27]. Un examen anatomo-pathologique du placenta sera demandé à la recherche d'anomalies ou de signes infectieux ou inflammatoires. 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 [28]. Deux autres scores basés sur une évaluation clinique seule peuvent être utilisés : I) le score d'Amiel-Tison avec une classification identique à celle de Sarnat en 3 grades mais en divisant le grade II en fonction de la présence ou non de convulsions et le grade III en fonction de la présence

ou de l'absence d'anomalies du tronc et plus particulièrement des anomalies oculovestibulaires ; II) le score de Thompson, qui indique une EHI modérée ou sévère lorsqu'il est supérieur à 7 [29,30]. À ces deux critères, 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). La valeur pronostique neurologique de l'EEG après une asphyxie périnatale a été déjà décrite il y a plusieurs décennies par Monod et al [31]. Plus récemment les anomalies décrites à l'EEG d'amplitude (aEEG) ont été significativement corrélées à la gravité initiale de l'EHI ainsi qu'au pronostic neurologique ultérieur [32]. L'aEEG a été utilisé comme critère d'inclusion complémentaire dans deux des 3 principales études cliniques randomisées contrôlées CoolCap et TOBY [16,18].

## 5.3. Quand débiter l'hypothermie et pour quelle durée ?

Un début très 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 [33]. 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. La durée de la phase latente est inversement proportionnelle à la sévérité de l'événement asphyxique initial [34]. Dans l'étude TOBY, l'hypothermie était plus efficace chez les enfants traités durant les 4 premières heures après la naissance [18]. Ces données cliniques et expérimentales suggèrent que pour être efficace, l'hypothermie doit être débutée très précocement dans les heures qui suivent la naissance sans dépasser 6 heures.

#### 5.4. 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 ceci d'autant que le début de l'hypothermie est souvent différé de quelques heures après la naissance [35-37].

#### 5.5. Température cible de l'hypothermie contrôlée

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 à peu d'heures après la période de reperfusion cérébrale et prolongée de 24 à 72 heures améliore le pronostic neurologique [38].

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 [39,40]. En cas d'utilisation d'une hypothermie sélective de la tête, la température cible centrale (rectale ou œsophagienne si l'enfant est intubé) à atteindre est de 34,5 °C ± 0,5 °C. La température cible centrale est de 33,5 °C ± 0,5 °C en cas d'utilisation d'une hypothermie globale [16-18].

#### 5.6. Les modes de refroidissement

Deux principales méthodes existent : le refroidissement sélectif de la tête et le refroidissement corporel global. L'efficacité de l'une des deux méthodes sur l'autre n'est pas prouvée. Cependant, le

refroidissement sélectif est associé à un gradient important de températures intracérébrales. La différence de température, mesurée à 2 cm de profondeur de la surface corticale est normalement de 1,3 °C ± 1,1. Elle atteint 7,5 °C ± 3,5 durant le refroidissement sélectif. La répartition de la température intracérébrale est plus homogène en cas de refroidissement corporel global (gradient surface corticale et cerveau profond 1,5 °C ± 1,2 en situation de base et 1,1 °C ± 0,9 au cours du refroidissement corporel) [41]. 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 [42].

### 6. 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 [43]. Des variabilités physiologiques et réversibles, notamment cardiovasculaires, avec des bradycardies sinusales (effets physiologiques : diminution de la fréquence cardiaque de 14 battements par minute par degré au dessous de 37 °C), des hypotensions artérielles par hypovolémie et des anomalies hématologiques (essentiellement des thrombopénies mais sans syndromes hémorragiques sévères) ont été notées [42]. Les principaux effets physiologiques et indésirables de l'hypothermie sont résumés (tableau III). Dans une étude récente, Shankaran et al. du groupe NICHD n'ont pas 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 [44].

Tableau III  
Les effets physiologiques et indésirables de l'hypothermie contrôlée.

Fréquence	Effets
<b>Fréquents</b>	- Troubles de la coagulation : ↑TS, ↑TP - Thrombopénies - Troubles électrolytiques : perte de Na, K, P, Ca, Mg - Hypovolémie par hyperdiurèse - Modification de la clairance hépatique des médicaments : morphine, curares ; phénobarbital (pas de modification pour la clairance rénale des antibiotiques : gentamycine) - Hyperglycémie : ↑résistance à l'insuline ↓consommation O <sub>2</sub> et ↓production de CO <sub>2</sub>
<b>Peu fréquents</b>	Infections Hémorragies
<b>Rares</b>	Défaillance myocardique Saignement intracrânien Pancréatite aigue

## 7. 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 une tendance à un déséquilibre entre le transport et la consommation d'oxygène pouvant entraîner une élévation du taux des lactates [45-47].

## 8. La réanimation en salle de naissance et 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<sub>2</sub> à 21 % et en évitant dans la mesure du possible d'utiliser de l'oxygène à haute concentration. Une fois l'indication de l'hypothermie envisagée, une hypothermie passive doit être entreprise en attendant le début de l'hypothermie contrôlée. Pour cela, il faut éteindre assez rapidement le chauffage de la table radiante, retirer bonnet et couverture et éviter toute hyperthermie. Les analyses en sous groupes, dans les études CoolCap et NICHD, ont montré une augmentation significative des risques de décès ou de handicap modéré ou sévère en cas d'hyperthermie associée à l'asphyxie périnatale [48,49]. En cas d'EHI, les diminutions du métabolisme et de la production de chaleur réduisent spontanément la température centrale. Chez des nouveau-nés modérément asphyxiés, la température rectale baisse spontanément à 35,5 °C en 30 minutes [50]. Ainsi, 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 [51]. Pour éviter un refroidissement excessif, un monitoring de la température rectale, ou à défaut une prise régulière toutes les 15 minutes de la température rectale sont nécessaires. En cas d'hypothermie, la température cutanée n'est pas corrélée à la température rectale, et il existe 1 à 2 °C de différence entre la température axillaire et rectale [51]. L'hypocapnie est un autre effet secondaire à éviter pendant le transport. En effet, la réduction du métabolisme par l'hypothermie entraîne une diminution de la production de CO<sub>2</sub> et donc une hypocapnie (la PaCO<sub>2</sub> diminue de 2 mm Hg par degré Centigrade au dessous de 37 °C). Le seuil de convulsion est abaissé en cas d'alcalose secondaire à l'hypocapnie [52].

## 9. Les particularités de la prise en charge du nouveau-né en hypothermie contrôlée dans le service référent sont décrites dans les annexes 2, 3 et 4

## 10. Controverses et questions non encore résolues

### 10.1. 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 soufferts avant le travail [53]. 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 supportant un délai plus tardif au-delà de 6 heures après la naissance. Des études contrôlées sont actuellement en cours (ClinicalTrials.gov, CT00614744).

### 10.2. Degré de l'hypothermie

Il existe très probablement un degré minimal d'hypothermie pour que celle-ci soit neuroprotectrice. Bien qu'il ait été démontré qu'une hypothermie modérée entre 32 °C et 34 °C initiée immédiatement après l'accident ischémique ou juste avant la période de reperfusion et maintenue pour 72 heures est neuroprotectrice dans les modèles expérimentaux et en clinique humaine, il n'existe pas de température cible scientifiquement validée. Par ailleurs, les effets neuroprotecteurs de différents seuils d'hypothermie pourraient être variables en fonction de différentes régions du cerveau. Seules des études contrôlées sur des seuils d'hypothermie plus bas pourraient nous apporter des éléments de réponses.

### 10.3. Le devenir à long terme

L'effet neuroprotecteur à l'âge scolaire et plus tard de l'hypothermie n'est pas encore connu. Un meilleur refroidissement cortical obtenu par l'hypothermie sélective serait-il plus efficace sur le devenir cognitif qu'un refroidissement corporel entier qui serait

associé à un meilleur pronostic neuromoteur en diminuant plus profondément la température d'encéphalique ? Dans tous les cas, un suivi neurodéveloppemental de ces enfants est nécessaire ainsi que leur inclusion dans un registre national.

#### 10.4. Les orientations futures

L'encéphalopathie hypoxique-ischémique est un problème de santé publique. L'hypothermie contrôlée est pour le moment le seul traitement ayant prouvé son efficacité en améliorant le pronostic neurologique. Un enfant sur 8 serait amélioré par cette thérapeutique, notamment ceux souffrant d'EHI modérée. Néanmoins, un pourcentage non négligeable d'enfants ne répond pas favorablement à cette thérapeutique. D'où la nécessité de développer des thérapeutiques neuroprotectrices à utiliser en synergie avec l'hypothermie. Des résultats prometteurs ont été déjà obtenus dans les modèles animaux avec certaines molécules : allopurinol, xénon, N-acétylcystéine, érythropoïétine, mélatonine, canabinoïdes [54,55].

### 11. Conclusion

L'ensemble des résultats expérimentaux et plus récemment cliniques suggère un bénéfice de l'hypothermie surtout pour les formes intermédiaires d'EHI. L'efficacité limitée de l'hypothermie pourrait s'expliquer par différents facteurs : limites de la méthode, une instauration trop tardive du traitement par rapport au début de l'anoxie qui peut être anténatale et non perinatale. Malgré ces réserves, nous recommandons, comme beaucoup d'autres auteurs et sociétés de néonatalogie, l'utilisation de l'hypothermie contrôlée dans le traitement de l'EHI du nouveau 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, l'expertise et les compétences nécessaires pour faire face aux complications et défaillances multi-organes que ces enfants peuvent présenter, non tellement du fait de l'hypothermie mais de leur maladie initiale. Dans tous les cas, une organisation au sein des réseaux de 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 entre la naissance et la mise en place de l'hypothermie contrôlée. Les recommandations proposées par la Société Française de Néonatalogie se trouvent en annexe de ce chapitre.

### 12. Avertissement

Les recommandations proposées dans cet article sont issues de la Commission des Recommandations de la Société Française de Néonatalogie : E. Saliba, T. Debillon, B. Guillois, S. Marret, V. Zupan, U. Simeoni.

Les membres de la Commission remercient l'ensemble des experts qui se sont réunis à Tours le 29 janvier 2010 (*International Workshop on Therapeutic hypothermia for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy*) pour la validation des recommandations proposées par la Société Française de Néonatalogie. Nous remercions plus particulièrement Mme le Professeur Mariane Thoresen, Professeur de neurosciences néonatales à l'Université de Bristol GB, ainsi que le Professeur Denis Azzopardi de l'Imperial College de Londres pour leur expertise et leurs conseils.

#### Conflits d'intérêts

Aucun.

### Références

- [1] Gunn AJ, Gunn TR. Changes in risk factors for hypoxic-ischemic seizures in term infants. *Austr N Z J Obstet Gynaecol* 1997;37:36-9.
- [2] Dixon G, Badawi N, Kurinczul JJ, et al. Early developmental outcomes after newborn encephalopathy. *Pediatrics* 2002;109:26-33.
- [3] Robertson CM, Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy with birth asphyxia at term. *J Pediatr* 1989;114:753-60.
- [4] Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2005;146:453-60.
- [5] Vannucci RC. Cerebral carbohydrate and energy metabolism in perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Brain Pathol* 1992;2:229-34.
- [6] Nakajima W, Ishida A, Lange MS, et al. Apoptosis has a prolonged role in the neurodegeneration after hypoxic ischemia in the newborn rat. *J Neurosci* 2000;20:7994-8004.
- [7] Halestrap AP. Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die. *Biochem Soc Trans* 2006;34:232-7.
- [8] Gunn AJ, Gunn TR. The "pharmacology" of neuronal rescue with cerebral hypothermia. *Early Hum Dev* 1998;53:19-35.
- [9] Nedelcu J, Klaijen MA, Aguzzi A, et al. Biphasic edema after hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats reflects early neuronal and late glial damage. *Pediatr Res* 1999;46:297-304.
- [10] Obrenovitch TP, Richards DA. Extracellular neurotransmitter changes in cerebral ischaemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1995;7:1-54.
- [11] 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. *Brain Res Mol Brain Res* 1995;29:1-14.
- [12] Martin E, Buchli R, Ritter S, et al. Diagnostic and prognostic value of cerebral <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy in neonates with perinatal asphyxia. *Pediatr Res* 1996;40:749-58.

- [13] Thoresen M, Simmonds M, Satas S, et al. Effective selective head cooling during posthypoxic hypothermia in newborn piglets. *Pediatr Res* 2001;49:594-9.
- [14] Tooley JR, Satas S, Porter H, et al. Head cooling with mild systemic hypothermia in anesthetized piglets is neuroprotective. *Ann Neurol* 2003;53:65-72.
- [15] Bona E, Hagberg H, Løberg EM, et al. Protective effects of moderate hypothermia after neonatal hypoxia-ischemia: short- and long-term outcome. *Pediatr Res* 1998;43:738-45.
- [16] Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365:663-70.
- [17] 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.
- [18] Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349-58.
- [19] 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.
- [20] Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatric Neurol* 2005;32:11-7.
- [21] Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Metab* 2003;23:513-30.
- [22] Thoresen M, Satas S, Puka-Sundwall M, et al. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins. *Neuroreport* 1997;8:3359-62.
- [23] Edwards AD, Yue X, Squier MV, et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischaemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;217:1193-9.
- [24] Roelfsema V, Benet 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;24:877-86.
- [25] 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.
- [26] Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: defining the pathogenesis and pathophysiology. American College of Obstetricians and Gynecologists; Washington, DC; 2003:1-85.
- [27] Boog G. Asphyxie périnatale et infirmité motrice d'origine cérébrale (I- le diagnostic). *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38:261-77.
- [28] Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.
- [29] Amiel-Tison C, Ellison P. Birth asphyxia in the fullterm newborn: early assessment and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1986;28:671-82.
- [30] 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;86:757-61.
- [31] Monod R, Pajot N, Guidasci S. The neonatal EEG: Statistical studies and prognostic value in full-term and pre-term babies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972;32:529-44.
- [32] Toet MC, Hellström-Westas L, Groenendaal F, et al. Amplitude integrated EEG at 3 and 6 hours after birth in fullterm neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F19-23.
- [33] Gunn AJ, Bennet L, Gunning MI, et al. Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res* 1999;46:274-80.
- [34] Iwata O, Thornton M, Sellwood MW, et al. Depth of delayed cooling alters neuroprotection pattern after hypoxia-ischemia. *Ann Neurol* 2005;58:75-87.
- [35] Trescher WH, Ishiwa S, Johnston MV. Brief post hypoxic ischemic hypothermia markedly delays neonatal brain injury. *Brain Dev* 1997;19:326-38.
- [36] 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;99:248-56.
- [37] Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, et al. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 1998;102:1098-106.
- [38] Bona E, Hagberg H, Løberg EM, et al. Protective effects of moderate hypothermia after neonatal hypoxia ischemia: short and long-term outcome. *Pediatr Res* 1998;43:738-45.
- [39] Laptook AR, Corbett RJ. The effects of temperature on hypoxic-ischemic brain injury. *Clin Perinatol* 2002;29:623-49.
- [40] Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2000;106:92-9.
- [41] Laptook AR, Shalak L, Corbett RJ. Differences in brain temperature and cerebral blood flow during selective head versus whole-body cooling. *Pediatrics* 2001;108:1103-10.
- [42] 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:F260-64.
- [43] Jacobs SE, Hunt R, Tarnow-Mordi W, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD003311.
- [44] Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, et al. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body cooling hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2008;122:e791-8.
- [45] Battin JS, Bennet L, Gunn AJ. Rebound seizures during rewarming. *Pediatrics* 2004;114:1369.
- [46] Morray JP, Pavlin EG. Oxygen delivery and consumption during hypothermia and rewarming in the dog. *Anesthesiology* 1990;72:510-6.
- [47] Thoresen M. Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: adverse effects and their prevention. *Clin Perinatol* 2008;35:749-63.
- [48] Laptook AR, Tyson J, Shankaran S, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics* 2008;122:e491-9.
- [49] Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, et al. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2007;119:912-21.
- [50] Burnard EE, Cross KW. Rectal temperature in the newborn after birth asphyxia. *Br Med J* 1958;2:1197-9.
- [51] Kendall GS, Kapetanakis A, Ratnerval N, et al. Passive cooling for initiation of therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [in press].
- [52] Schuchmann S, Schmitz D, Rivera C, et al. Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat Med* 2006;12:817-23.
- [53] Westgate JA, Gunn AJ, Gunn TR. Antecedents of neonatal encephalopathy with fetal acidemia at term. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:774-82.
- [54] Van Bel F, Groenendaal F. Long term pharmacologic neuroprotection after birth asphyxia: where do we stand? *Neonatology* 2008;94:203-10.
- [55] Thoresen M, Hobbs CE, Wood T, et al. Cooling combined with immediate or delayed xenon inhalation provides equivalent long-term neuroprotection after neonatal hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:707-14.



## Annexe 1

### Critères d'inclusion des nouveau-nés dans les protocoles de soins d'hypothermie contrôlée en cas d'encéphalopathie hypoxique-ischémique.

Évaluation par les 3 critères successifs A, B et C listés ci-dessous (A+B+C = hypothermie pour 72 heures)

A – Nouveau-né  $\geq 36,0$  SA et un poids de naissance  $\geq 1800$  g né dans un contexte d'asphyxie périnatale : événement aigu périnatal (exemple : décollement placentaire, prolapsus du cordon et /ou anomalies sévères du rythme cardiaque fœtal : décélérations tardives ou variables répétées, baisse de la variabilité, absence d'accélération) avec au moins UN des critères suivants :

1. Apgar  $\leq 5$  à 10 minutes après la naissance
2. Réanimation (intubation endotrachéale ou ventilation au masque) à 10 minutes
3. Acidose définie par pH  $< 7$  au cordon ou tout autre gaz artériel, veineux ou capillaire réalisé dans les 60 minutes après la naissance.
4. BD  $\geq 16$  mmol/l ou taux de lactates  $\geq 11$  mmol/l au cordon ou tout autre gaz artériel, veineux ou capillaire réalisé dans les 60 minutes après la naissance.
5. En l'absence de gaz du sang OU en cas de pH compris entre 7,01 et 7,15 OU BD compris entre 10 à 15,9 mmol/l, 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 – Encéphalopathie modérée à sévère (score de Sarnat H. Arch Neurol 1976;33:696-705).

Atteinte des fonctions corticales : léthargie (réponses aux stimulations : réduites) ou coma (réponses aux stimulations : absentes) 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

Si l'enfant remplit les critères A et B, faire une évaluation électro-physiologique avec un EEG et/ou un aEEG.

C – Trente minutes d'enregistrement d'EEG (8 électrodes) et/ou un aEEG réalisés après 1 heure de naissance et 30 minutes après une injection de phénobarbital si nécessaire sont indispensables pour poursuivre l'hypothermie réglée. EEG ou aEEG 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 :
  - Tracé paroxystique sans figures physiologiques (*burst suppression*)
  - Tracé très pauvre enrichi de quelques ondes  $\theta$
  - Tracé inactif (amplitude  $< 5\mu V$ )
  - Activité critique continue
- Critères d'anomalies aEEG :
  - Tracé discontinu – modérément anormal – limite inférieure  $< 5\mu V$  et limite supérieure  $> 10\mu V$
  - Tracé discontinu – sévèrement anormal – limite inférieure  $< 5\mu V$  et limite supérieure  $< 10\mu V$
  - Tracé paroxystique (*burst suppression*)
  - Activité critique continue

Si les critères A+B+C sont présents l'enfant est traité par hypothermie contrôlée (température rectale ou œsophagienne maintenue à  $33,5^{\circ}C \pm 0,5^{\circ}C$ ) prolongée pour une durée de 72 heures au moins après son début. L'hypothermie peut être arrêtée si dans les 6 premières heures de vie l'EEG ou l'aEEG sont normaux. Dans ce cas un réchauffement lent sur 6 heures est recommandé.

#### Les critères d'exclusion sont :

- Un RCIU sévère PN  $< 1800$  g
- Des anomalies chromosomiques ou congénitales sévères
- Traumatismes neurologiques (hémorragies intracrâniennes, lésions médullaires)
- Un nouveau-né avec une EHI sévère et pour lequel une prise en charge palliative est envisagée
- La chirurgie n'est pas une contre-indication si les constantes vitales et biologiques sont stabilisées.

## Annexe 2

### Particularités de la prise en charge du nouveau-né en hypothermie contrôlée

L'enfant sera traité dans des services de référence ayant l'expertise de la prise en charge des défaillances multiorganes néonatales.

#### Valeurs cibles durant l'hypothermie

- T rectale :  $33,5^{\circ}C \pm 0,5^{\circ}C$ .
- PAM : 45-65 mmHg.
- SpO<sub>2</sub> :  $> 93-98\%$ .
- pCO<sub>2</sub> : 45-50 mmHg (la PCO<sub>2</sub> est modifiée par l'hypothermie. La plupart des analyseurs des gaz du sang mesurent les échantillons sanguins à une température de 37 °C. *In vivo*, les valeurs de la PCO<sub>2</sub> à 33,5 °C sont approximativement 0,83 fois celles données à 37,5 °C par l'analyseur. Si les valeurs de la pCO<sub>2</sub> ne sont pas corrigées pour l'hypothermie le risque d'hypocapnie et de vasoconstriction cérébrale est important).
- PaO<sub>2</sub> : 8-14 kPa.

#### Installation

- Positionner l'enfant dans un incubateur ouvert.
- Insérer un cathéter ombilical veineux double lumière.
- Une sonde vésicale urinaire est souhaitable.
- Insérer la sonde rectale de monitoring de la température de l'appareil de refroidissement d'au moins 3 cm et la sécuriser.
- Varier la position de l'enfant toutes les 6 heures avec massages répétés pour éviter les escarres.
- Maintenir la tête en position rectiligne.

#### Ventilation assistée

La plupart des nouveau-nés nécessiteront une ventilation assistée. Le stress doit être évité car il peut réduire l'efficacité de l'hypothermie. Une sédation-analgésie est recommandée même si elle doit conduire à une intubation et une ventilation assistée. Durant l'hypothermie les sécrétions trachéales sont épaisses, une humidification des gaz à 37 °C et des aspirations trachéales fréquentes sont nécessaires. Maintenir les valeurs des gaz du sang dans les valeurs proposées.

## Convulsions

- Traitement des convulsions cliniques confirmées par EEG ou aEEG.
- Traitement des convulsions électriques qui durent plus de 10 minutes au total par heure.
- Le phénobarbital reste le médicament de première ligne à une dose de charge de 20 mg/kg IV sur 20 minutes qui peut être répétée une fois. Ne pas donner une dose d'entretien car l'hypothermie augmente la demi-vie du phénobarbital. Contrôler la barbitémie avant une nouvelle dose.
- Le choix du deuxième ou troisième anticonvulsivant dépend du protocole de chaque service.
- Nous évitons d'administrer les anticonvulsivants en perfusion continue par crainte d'un effet cumulatif surtout pour les médicaments à métabolisme hépatique.

## Sédation

Nous recommandons l'utilisation de la morphine à une dose de 20 µg/kg. Le métabolisme de la morphine est réduit par l'hypothermie. Une réduction de la dose à 15-10 ou 5 µg/kg sera à faire en fonction de la réactivité de l'enfant et de la fréquence cardiaque qui est un bon reflet du degré de sédation. A 33,5 °C la fréquence cardiaque est en moyenne de 90/min.

## Support hémodynamique

L'hypovolémie est fréquente en cas d'hypothermie par déplacement liquidien vers l'espace interstitiel et augmentation de la diurèse. En cas d'hypotension artérielle, une évaluation échocardiographique est nécessaire pour évaluer la fonction myocardique et décider du choix thérapeutique : remplissage volémique et/ou inotropes selon le protocole du service.

## Electrolytes

Maintenir les électrolytes dans les valeurs normales. Il existe une tendance à l'hypokaliémie et à l'hyponatrémie pendant la phase d'hypothermie. Pendant la phase de réchauffement il existe une tendance à l'hypernatrémie par réabsorption du liquide interstitiel. Maintenir la magnésémie à une valeur > 1,0 mmol/l. Une magnésémie dans les valeurs supérieures améliore la tolérance au froid et a une action neuroprotectrice.

## Glycémie

Maintenir la glycémie entre > 3,5-8 mmol/l. Pendant l'hypothermie il existe une tendance à l'hyperglycémie par augmentation de la résistance à l'insuline. En cas de recours à l'insulinothérapie se méfier d'une hypoglycémie au cours du réchauffement.

## Antibiotiques

Les indications sont celles du service référent. Les antibiotiques habituels à élimination essentiellement rénale peuvent être utilisés.

Le dosage sanguin des aminosides est recommandé selon les protocoles en vigueur dans les services.

## Coagulation

L'hypothermie peut aggraver les troubles de la coagulation qui sont fréquents en cas d'asphyxie périnatale. Une vérification et une correction des anomalies de la coagulation s'imposent dès la mise en hypothermie.

## Nutrition entérale

Des entérococolites ulcéro-nécrosantes ont été décrites sous hypothermie mais probablement d'origine multifactorielle. Une abstention de nutrition entérale est recommandée pendant la phase d'hypothermie. Certains utilisent une nutrition entérale minima à visée trophique

## Réchauffement

Le risque de convulsions est fréquent pendant la phase de réchauffement. Une surveillance EEG ou aEEG est donc nécessaire. En cas de convulsions, un arrêt du réchauffement est recommandé ainsi que le traitement anticonvulsivant. S'assurer que l'enfant ne convulse plus pendant au moins 2 heures avant de reprendre le réchauffement. Il existe aussi un risque d'hypovolémie par vasodilatation périphérique qui doit être détecté et traité.

Dans tous les cas le réchauffement sera le plus lent possible (0,2-0,4 °C/h)

Maintenir une surveillance de la température centrale (36 °C-36,5 °C) pendant 24 heures après la fin du réchauffement car risque de rebond hyperthermique

## Annexe 3

### Surveillance neurologique

Clinique : en cas d'hypothermie s'attendre à ce que le réveil soit plus lent probablement par accumulation des anticonvulsivants et des sédatifs-analgésiques. L'évaluation sera faite par le score de Sarnat ou de Thompson et Amiel-Tison. Une évaluation par le score E.N.T.A.T de J Gosselin et Amiel-Tison peut être proposé par la suite (Gosselin J et al MRDD 2005).

Électrophysiologique : une surveillance EEG ou aEEG sera continue pendant la phase de refroidissement et 24 heures après la phase de réchauffement.

Imagerie : une ETF sera proposée quotidiennement pendant les 3 premiers jours pour éliminer une hémorragie intracrânienne. Une IRM avec séquences de diffusion sera faite après la phase de réchauffement entre J4 et J7 (plus précocement en cas d'aggravation neurologique).

## Annexe 4

### Surveillance biologique : voir grille de surveillance

nom:.....prénom :.....date et heure de naissance :.....

Prélèvements après la naissance	1 h	3 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	78-84 h	96 h	J7
SANG										
pH										
pCO <sub>2</sub>										
pO <sub>2</sub>										
HCO <sub>3</sub>										
BE										
Lactate										
Glucose										
Hb										
GB										
Plaquettes										
APTT										
INR										
<b>Fibrinogen</b>	<b>selon indications</b>									
Tnl										
CRP										
LDH										
ALT										
AST										
Bilirubine										
Albumine										
Creat										
Urée										
Na <sup>+</sup>										
K <sup>+</sup>										
Ca <sup>2+</sup>										
Mg <sup>2+</sup>										
Phos										
Conserver plasma pour dosage médicaments										