

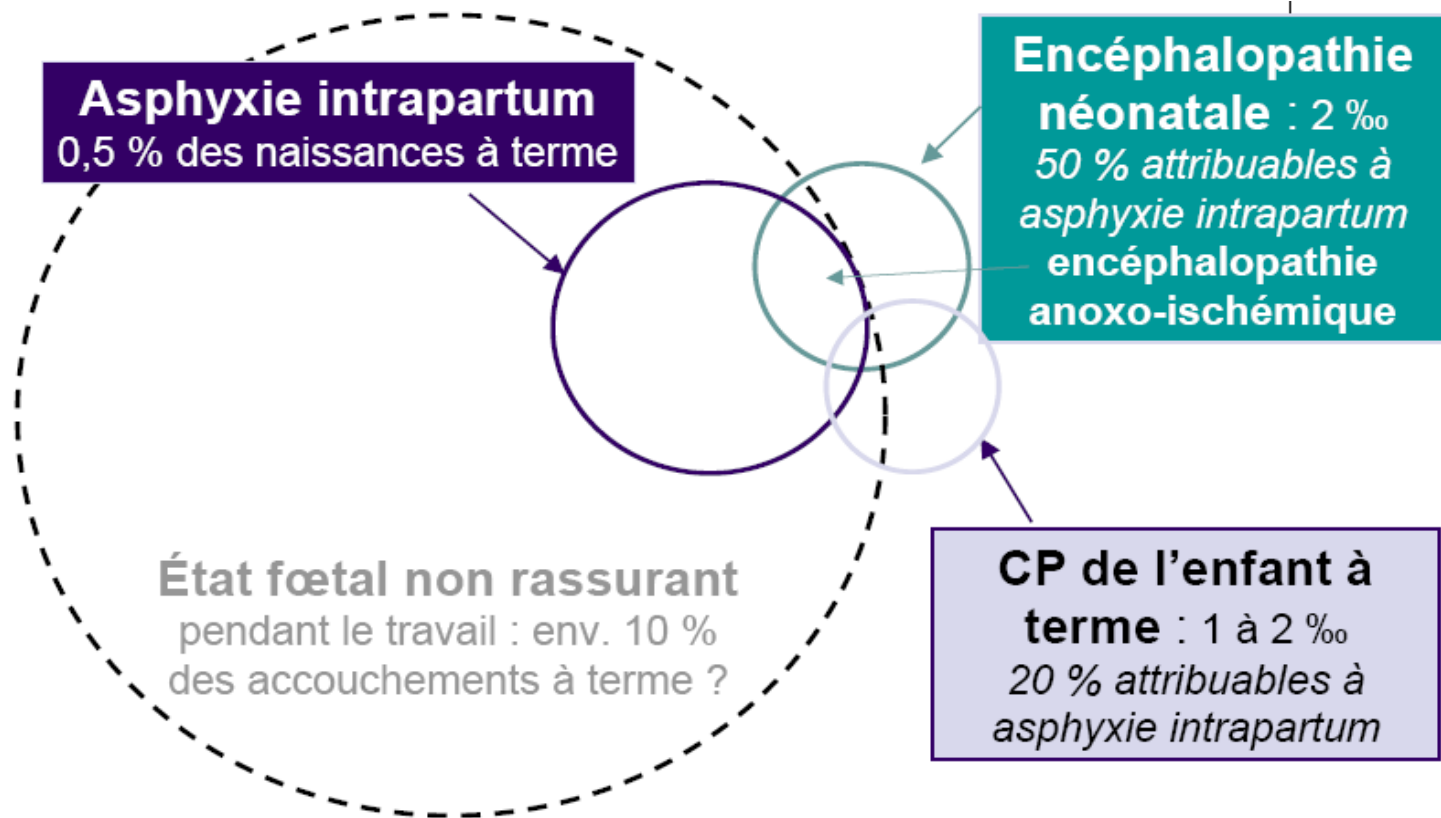


# NEUROPROTECTION DU NOUVEAU-NÉ À TERME PAR HYPOTHERMIE



Magali Carbonnier  
Réanimation Néonatale  
CHU Réunion site Saint-Pierre  
JOROP 2016

# Epidémiologie



# Epidémiologie

JTA 2009

Sur 1000  
accouchements  
à terme:

≈ 15000  
naissances  
par an à la  
Réunion

100 états foetal  
« non rassurant »

5 asphyxies périnatales

3 défaillances  
d'organe

2 EHI

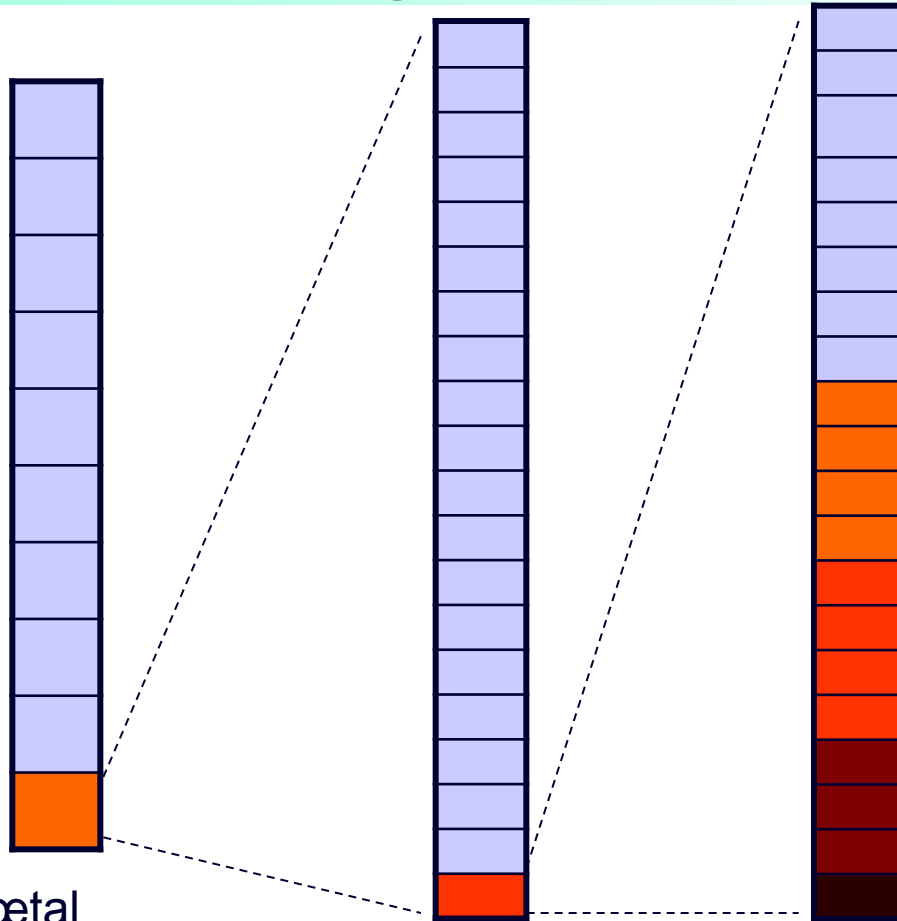
≈ 30 EHI

1 séquelles

≈ 15 IMC

0.25 décès

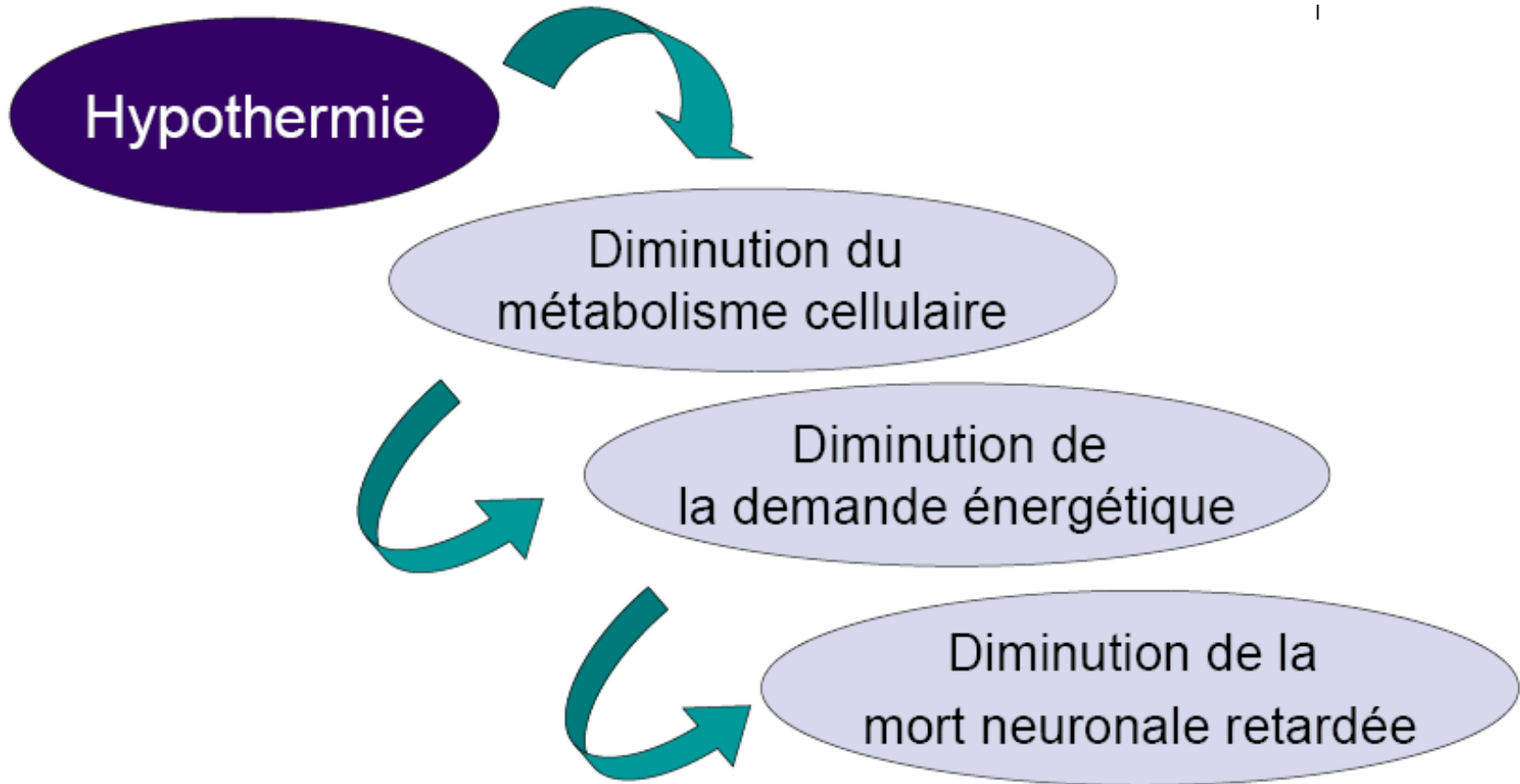
≈ 4 décès



# Epidémiologie

- Facteur de mortalité et morbidité sévère:
  - 23% des 4 millions de décès néonataux annuels (*Lawn, lancet, 2005*)
  - 20% des IMC (*Robertson CM, 2006*)

# Neuroprotection par hypothermie



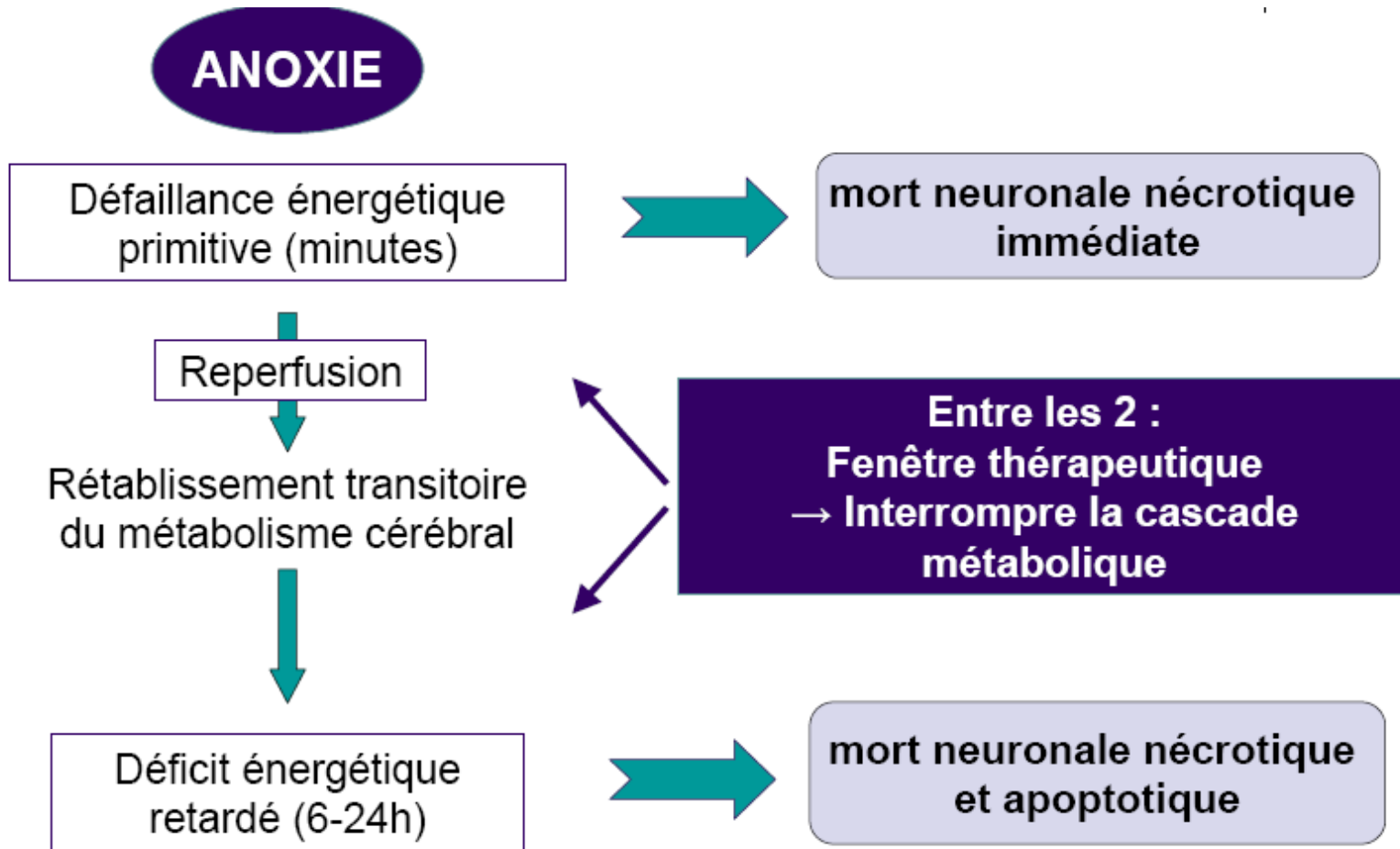
# Neuroprotection par hypothermie

## Hypothermie

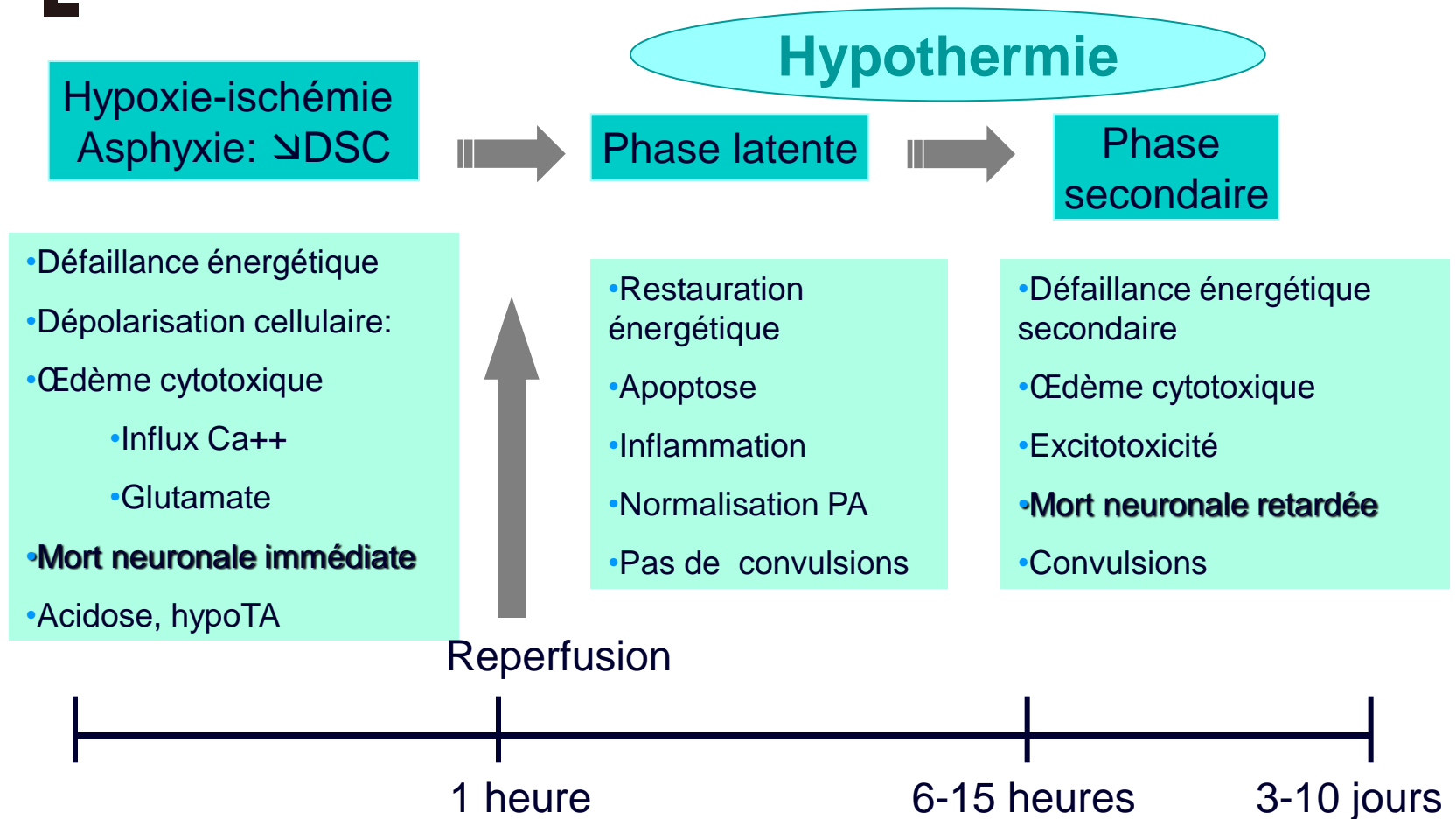


- Limitation de l'œdème cérébral
- Réduction des convulsions
- Action sur la cascade excitotoxique
  - ↓ de la production des AA excitotoxiques
  - ↓ de la production de radicaux libres dérivés du NO impliqués dans la mort neuronale 2ndaire

# Physiopathologie de l'HI



# Phases de l'EHI





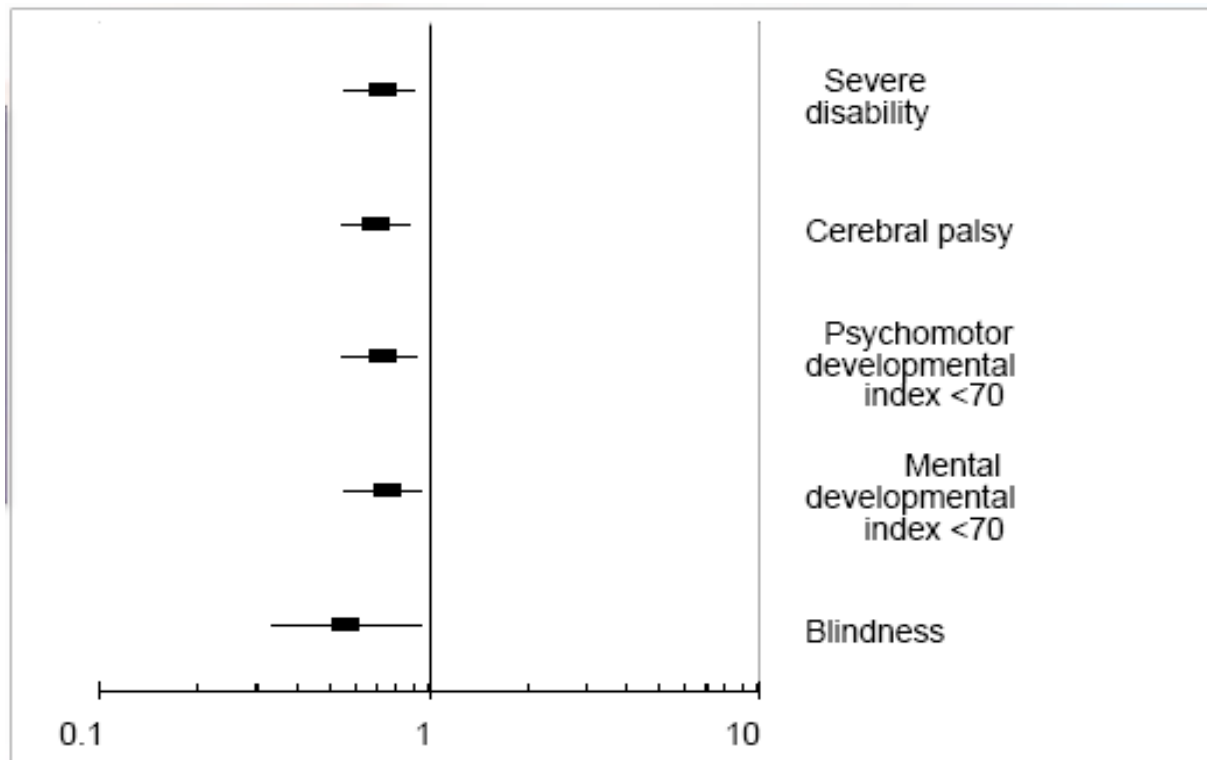
# Devenir à 3 ans des encéphalopathies néonatales

	<i>Dixon, Badawi et al. Pediatrics 2002</i>	<i>Pin TW et al. Eur J Paediatr Neurol, 2009</i>
Tous stades d'encéphalopathie	décès ou handicap sévère	
	39%	47%
Encéphalopathie sévère	décès ou handicap sévère	
	62% 50% décès néonatal 50% évolution anormale dont la moitié avec CP	100%
Encéphalopathie modérée	décès ou handicap sévère	
	25% 10% de CP	32%
Encéphalopathie légère	décès ou handicap sévère	
		0%

# Etudes chez le nouveau-né

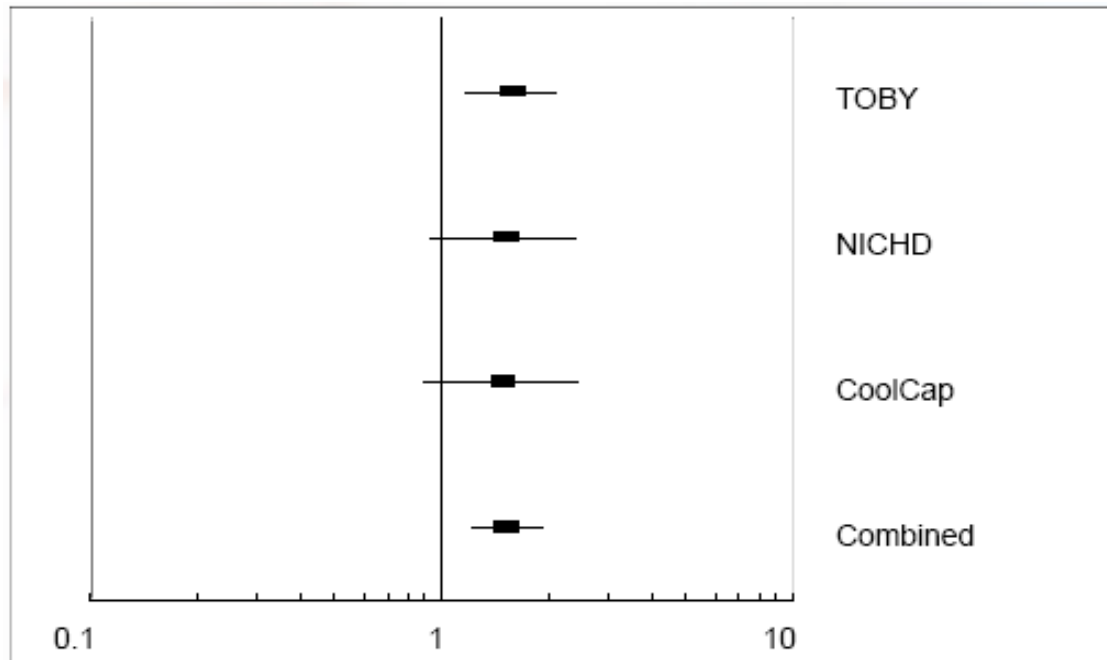
Effets de l'hypothermie sur le devenir neurologique à 18 mois:

(Cool cap, NICHD, TOBY)

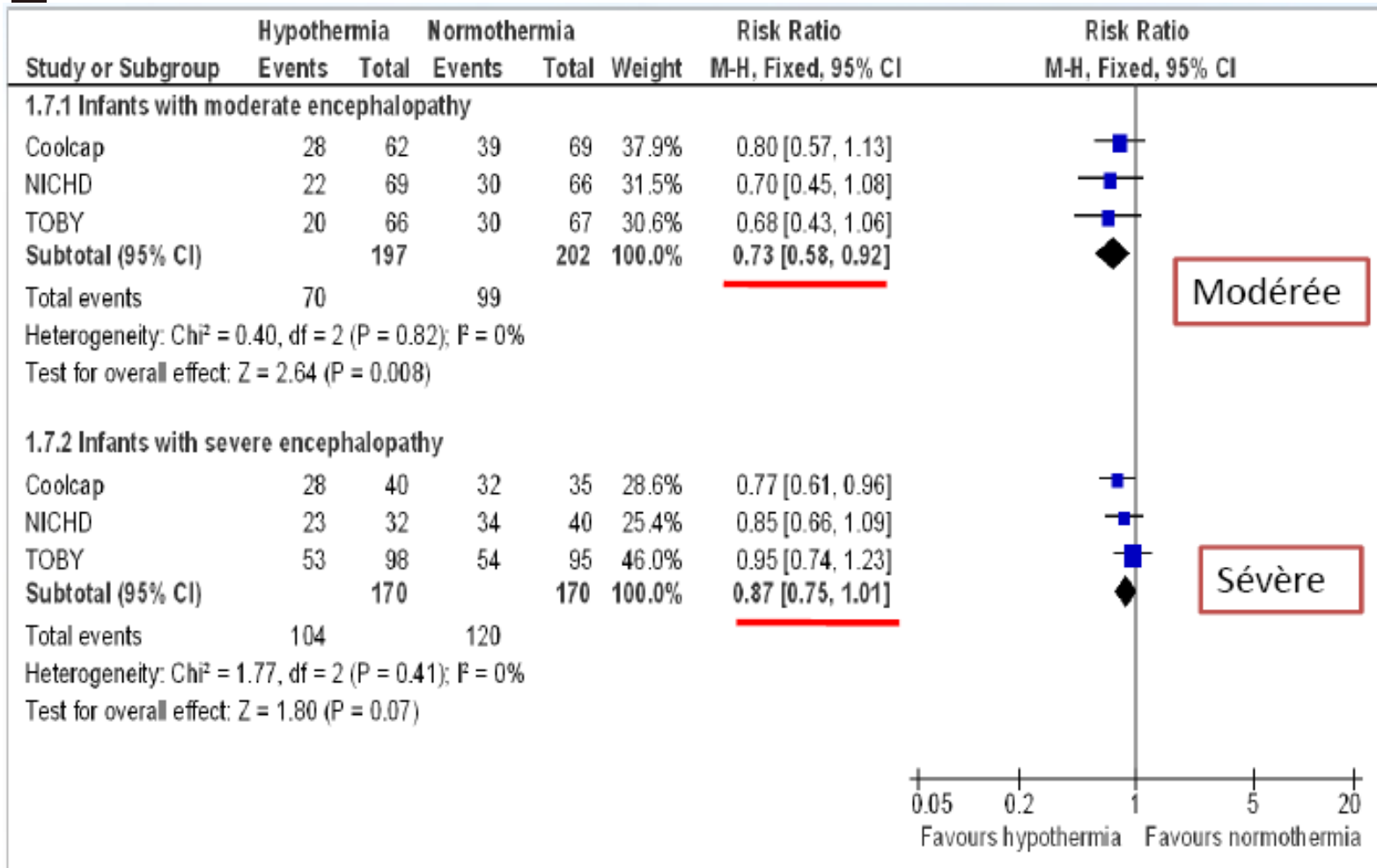


# Etudes chez le nouveau-né

Effets de l'hypothermie sur la survie sans séquelles à 18 mois:  
(Cool cap, NICHD, TOBY)



# Synthèse des essais par sévérité de l'EHI



Modérée

Sévère

# Etudes chez le nouveau-né

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

Nom de l'étude	Nombre d'inclusions	Objectif principal	Résultats
Cool cap 2005	218	Décès ou handicap sévère à 18 mois	EM: OR <b>0.47</b> ; 95% IC 0.26-0.87 ES: OR <b>1.8</b> ; 95% IC 0.49-6.4 RR <b>0.82</b> ; 95% IC 0.66-1.02
Eicher et al. 2005	65	Décès ou handicap sévère à 12 mois	RR <b>0.62</b> ; 95% IC 0.41-0.92
NICHD 2005	208	Décès ou handicap à 18 mois	RR <b>0.73</b> ; 95% IC 0.56-0.95
TOBY 2009	236	Survie sans séquelles neurologiques à 18 mois	RR <b>1.5</b> ; 95% IC 1.1-2.1

# [ Protocole hypothermie ]

- Critères d'inclusion
- Prise en charge en salle de naissance
- Prise en charge à l'arrivée dans le service:
  - Préalable
  - Mise en hypothermie
  - Surveillance
- Réchauffement

# Critères d'inclusion

- Critère A: Nouveau-né ( $\geq 36$  SA,  $\geq 1800$ g) avec contexte d'asphyxie périnatale, Apgar, pH, Lactate.
- Critère B: EHI modérée ou sévère  
Classification de Sarnat et score de Thompson
- Critère C: 30 min d'enregistrement EEG 8 dérivations ou EEG d'amplitude

# Classification de Sarnat modifiée

<b>Critère B</b>	<b>Normal</b>	<b>Encéphalopathie modérée</b>	<b>Encéphalopathie sévère</b>
Conscience	Présent, contact visuel	Peu présent, regard vague	Comateux
Activité motrice globale	Harmonieuse, variée	Pauvre ou agitation, mouvements stéréotypés (boxe, pédalage)	Absente ou trémulations de décortication
Posture	Normale, flexion des 4 membres	Extension des membres, flexion distale	Décérébré, enroulement des MS
Tonus axial Tonus périphérique	Normal ou hypotonie modérée Ouverture des mains	Hypotonie franche Mains et pieds crispés	Flaccide Flaccide
Succion	efficace	Faible ou mâchonnements	Absente
SNA: pupilles FC / FR Réflexes du tronc	Normales réactives Nle modulée / Normale Présents	Myosis Lente / Périodique Présents	Mydriase aréactive Immuable / apnées Abolis
Convulsions	Absentes	+/- présentes	+/- présentes



# Score de Thompson

Critère B

Signe	0	1	2	3	Score
<b>Tonus</b>	Normal	Hypertonique	Hypotonique	Flasque	<input type="checkbox"/>
<b>Vigilance</b>	Normal	Hypervigilant, regard fixe	Léthargie	Comateux	<input type="checkbox"/>
<b>Convulsions</b>	Non	< 3/ jour	> 2 / jour		<input type="checkbox"/>
<b>Posture</b>	Normale	Poings fermés	Hypertonie en flexion	Décérébration	<input type="checkbox"/>
<b>Moro</b>	Normal	Incomplet	Absent		<input type="checkbox"/>
<b>Grasping</b>	Normal	Pauvre	Absent		<input type="checkbox"/>
<b>Succion</b>	Normal	Pauvre	Absent +/- mâchonnements		<input type="checkbox"/>
<b>Respiration</b>	Normale	Hyperventilation	Apnée(s) brève(s)	Ventilation assistée	<input type="checkbox"/>
<b>Fontanelle</b>	Normale	Intermédiaire	Tendue		<input type="checkbox"/>
<b>SCORE TOTAL</b>					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

# Prise en charge en salle de naissance

- Envisager hypothermie: éteindre la lampe radiante
- SpO2 préductale  $\geq 90\%$
- Monitorer T° (cutanée) et maintien autours de 35°
- Surveillance glycémique
- Examen neurologique clinique répété et annoté (Sarnat et Thompson)
- Transfert en réanimation de niveau III en URGENCE

# Admission en réanimation

- Préalable:
  - Traitement des détresses vitales
  - Vérification des critères d'inclusion et des contre-indications (critères d'exclusion)
  - Examen neurologique (Sarnat modifié et Thompson)
  - Information des parents dès que possible
- MISE en HYPOTHERMIE avant H6

# Mise en hypothermie



# Réchauffement

- À H72 du début de l'hypothermie
- Très progressif: max + 0.5°C /H
- Risques d'hypotension ou convulsions: faire paliers si besoin
- Objectif: 36 à 36.5°C



# Perspectives?

## Avant la naissance



	BH <sub>4</sub>	Melatonin	nNOS inhibitors	Xenon	Allopurinol	Vitamin C and E
Ease of administration	10	10	10	2	7	10
Starting dose	10	7	10	8	6	5
Placental transfer	8	10	8	10	10	7
Side effects	8	7	6	7	4	4
Teratological effects	10	8	1	8	10	10
Benefit	8	7	10	7	3	3
FDA approved	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Total score (maximum 60)	54	49	45	42	40	30
Rank (% score)	1 (90%)	2 (82%)	3 (75%)	4 (70%)		

Robertson et al.  
*J Pediatr.* 2012 April

	NAC	Epo mimetic peptides	Epo	Resveratrol	Adenosine A2A receptor antagonist	Memantine	Topiramate
	10	10	10	7	1	1	1
	5	3	3	5	1	1	1
	1	4	1	1	1	1	1
	6	6	1	3	1	1	1
	10	8	10	10	1	1	1
	5	6	7	4	5	1	1
	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes
	37	37	32	30	10	6	6
	7 (57%)	7 (57%)	8 (53%)	9 (50%)	10 (17%)	11 (10%)	11 (10%)

Medications are ranked from highest (left) to lowest score (right).  
Each item is marked out of 10 and totalled to give an overall score of 60.  
10 = highest; 0 = lowest

# Perspectives?

## Après la naissance



	Melatonin	Epo	NAC	Epo mimetic peptides	Allopurinol	Xenon
Ease of administration	10	10	10	10	7	4
Starting dose	7	7	7	7	8	6
Adverse effects	10	8	10	8	8	8
Teratological/neurodegenerative effects	10	10	10	7	10	8
Benefit	8	8	3	6	3	8
FDA approved	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No
Total score (maximum 50)	45	43	40	38	36	34
Rank (% score)	1 (90%)	2 (86%)				

Robertson et al.  
*J Pediatr.* 2012 April

	Resveratrol	Vitamins C and E	Memantine	Topiramate	Adenosine A2A receptor antagonist	nNOS inhibitors	BH <sub>4</sub>
	8	9	3	4	5	1	1
	5	6	5	4	5	1	1
	4	6	6	5	8	1	1
	10	8	10	9	2	1	1
	6	4	3	3	5	1	1
	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
	33	33	27	25	22	5	5
	7 (66%)	7 (66%)	8 (54%)	9 (50%)	10 (44%)	11 (10%)	11 (10%)

# [ Perspectives ]

Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial

*Lancet Neurol* 2016; 15: 145-53

**Interpretation** Administration of xenon within the delayed timeframe used in this trial is feasible and apparently safe, but is unlikely to enhance the neuroprotective effect of cooling after birth asphyxia.



# [ Perspectives ]

## Which Neuroprotective Agents are Ready for Bench to Bedside Translation in the Newborn Infant?

*J Pediatr.* 2012 April

There are extensive data in vitro and in vivo demonstrating both early and late benefit mediated by the multimodal effects of Epo.<sup>138</sup> After hypoxia-ischemia in neonatal rodents, Epo facilitated recovery of sensorimotor function,<sup>139</sup> improved behavioral and cognitive performances,<sup>140</sup> and preserved integrity of cerebral tissue.<sup>141</sup> Human trials are just beginning, but show promise.<sup>142-144</sup>

## High-dose Erythropoietin and Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Phase II Trial

Yvonne W. Wu, MD, MPH,<sup>a,b</sup> Amit M. Mathur, MD,<sup>c</sup> Taeun Chang, PhD,<sup>d</sup> Dennis E. Mayock, MD,<sup>e</sup> Krisa P. Van Meurs, MD,<sup>f</sup> Elizabeth E. Rogers, MD,<sup>g</sup> Fernando F. Gonzalez, MD,<sup>b</sup> Bryan A. Comstock, MS,<sup>j</sup> Sandra E. Juul, MD, PhD,<sup>h</sup> Michael E. Msall, MD,<sup>k</sup> Sonia L. Bonifacio, MD,<sup>l</sup> Hannah C. Glass, MDCM,<sup>a,b,l</sup> PEDIATRICS Volume 137, number 6, June 2016

**CONCLUSIONS:** High doses of Epo given with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy may result in less MRI brain injury and improved 1-year motor function.

# Conclusion



- Pratique recommandée
- Protocoles proposés par sociétés savantes (GEN-IF, SFN):
  - A débuter avant H6
  - Durée 72H
- Registre de suivi, études observationnelles (LyTONEPAL)

# Bibliographie

- E.Saliba: Recommandations SFN 2010
- V. Meau-Petit, A.Tasseau: Recommandations GEN-IF. Archives de Pédiatrie mars 2010
- I Demongolfier: « encéphalopathie hypoxo-ischémique du nouveau-né à terme. Diagnostic, orientation et prise en charge ». JTA 2009
- V Zupan: « Définition de l'asphyxie intrapartum et conséquences sur le devenir ». J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008