

Reçu le :
14 mars 2007
Accepté le :
16 novembre 2007
Disponible en ligne
16 janvier 2008

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Neuroprotection par hypothermie lors des encéphalopathies anoxo-ischémiques du nouveau-né à terme : état des connaissances

Neuroprotection with hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy in term newborn: Review of the learning

T. Debillon^{1*}, S. Cantagrel², V. Zupan-Simunek³, P. Gressens^{4,5}

¹ Service de réanimation pédiatrique et néonatale, CHU de Grenoble, B.P. 217, 38043 Grenoble cedex 09, France

² Service de réanimation pédiatrique et néonatale, hôpital de Clocheville, 49, boulevard Béranger, 37000 Tours, France

³ Service de pédiatrie et réanimation néonatales, hôpital Antoine-Béclère, 92141 Clamart cedex, France

⁴ Inserm, U676, Paris, France

⁵ Université Paris-7, faculté de médecine Denis-Diderot, IFR02-IFR25, 75870 Paris, France

Summary

The hypothermia treatment for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy is a concept revisited for more than 10 years. With this strategy, animal studies have shown an 80% reduction of brain damage. Conditions for the practice of hypothermia, to obtain neuroprotection, have been described in these studies: rapidity of the onset of cooling after the hypoxic ischemic event, prolonged duration during several hours, ability to obtain neuroprotection with two methods of cooling, selective head cooling or whole body hypothermia. Pilot studies in human newborns have demonstrated the feasibility of these strategies without immediate adverse effects. Two large randomised trials have been conducted in 2005 to test the efficacy. Only with the strategy of whole body cooling, the incidence of poor outcome at 18 months (death or severe disability) was statistically decreased (44% versus 66% in the control group). This reduction seems especially significant in the sub group of intermediate severity (48% versus 66%), whereas severe forms (Grade III in the Sarnat and Sarnat classification) were probably not ameliorated with this treatment. Now, the major problem is to determine the best indications for hypothermia with

Résumé

Le traitement des encéphalopathies anoxo-ischémiques néonatales par hypothermie est un concept revisité depuis plus de 10 ans. Ce sont, d'abord, des études expérimentales animales, montrant une réduction des territoires atteints jusqu'à 80 %, qui ont justifié un intérêt pour cette stratégie. Ces études ont aussi précisé les conditions de réalisation d'une hypothermie pour obtenir un effet protecteur : nécessaire rapidité pour sa mise en place après l'accident anoxique, durée relativement prolongée pendant plusieurs heures pour une efficacité obtenue soit, par un refroidissement cérébral sélectif soit, par un refroidissement corporel global. Les études pilotes humaines ont ensuite montré la faisabilité de ces 2 techniques sans révéler d'effets indésirables graves immédiats. Deux grandes études randomisées, publiées en 2005, en ont testé l'efficacité. Seule la stratégie d'hypothermie corporelle globale montre une réduction significative du taux d'évolution défavorable chez les enfants traités (44 % versus 62 %). Pour l'hypothermie cérébrale sélective, cette réduction n'est significative que pour le sous-groupe des encéphalopathies modérées (48 % versus 66 %). Ce sont essentiellement ces formes cliniques qui sont sensibles à

* Auteur correspondant.
e-mail : tdebillon@chu-grenoble.fr

an early and precise assessment of the grade of the encephalopathy.

© 2007 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

l'hypothermie, les formes graves (stade III de la classification de Sarnat et Sarnat) étant vraisemblablement peu améliorées par le refroidissement. Le principale difficulté réside actuellement à cerner les bonnes indications de l'hypothermie par une évaluation précoce et précise du degré de sévérité de l'encéphalopathie.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Hypothermie, Encéphalopathie, Neuroprotection, Nouveau-né

1. Introduction

Peu de progrès ont été faits durant la dernière décennie pour la prise en charge médicamenteuse de l'encéphalopathie anoxie-ischémique (EAI) [1]. Dans ce contexte, l'hypothermie (HT) apparaît comme un traitement prometteur, puisque les premiers travaux expérimentaux chez l'animal montrent clairement un effet neuroprotecteur. Les études cliniques ont d'abord testé la faisabilité de l'HT. Actuellement, des études randomisées contrôlées permettent d'évaluer son efficacité. Deux grandes séries de ce type ont été publiées récemment, permettant de faire le point sur l'utilité potentielle de cette stratégie. Nous proposons, par cet article, de détailler les arguments fondamentaux justifiant l'HT, les modalités de surveillance pour dépister les effets indésirables et de faire une synthèse des essais randomisés.

2. Données expérimentales

L'EAI du nouveau-né à terme se caractérise par une carence énergétique des cellules cérébrales, évoluant classiquement en 2 temps. Après une première défaillance énergétique contemporaine de l'accident anoxo-ischémique, apparaît une phase transitoire de récupération suivie d'une seconde défaillance, décalée dans le temps, potentiellement délétère pour les cellules neuronales et gliales. Plus précisément, cette évolution biphasique des ressources énergétiques cérébrales s'accompagne de 2 vagues successives de mort neuronale, la première, immédiate — de type nécrotique et la seconde, retardée — associant des lésions apoptotiques et nécrotiques. En réduisant le métabolisme cellulaire et donc, la demande énergétique, l'HT appliquée précocement lors d'une EAI pourrait limiter le risque de carence énergétique cellulaire et réduire quantitativement la mort neuronale retardée [2]. L'HT pourrait être neuroprotectrice par d'autres mécanismes plus indirects : limitation de l'œdème cérébral grâce à une atteinte moins sévère de la barrière hématoencéphalique ou

réduction des convulsions. L'HT pourrait aussi agir plus spécifiquement sur la cascade excitotoxique, en réduisant la production d'acides aminés excitotoxiques ou la production de radicaux libres dérivés du monoxyde d'azote (NO) impliqués dans la mort neuronale secondaire [3].

Différents modèles animaux chez le raton, le porcelet ou le fœtus d'agneau mimant les lésions cérébrales observées lors d'une EAI humaine ont permis de tester l'HT. Dans les groupes d'animaux traités, le volume cérébral atteint était réduit par rapport aux animaux témoins. Cette réduction est variable selon les études et des chiffres entre 20 et 80 % ont été rapportés dans la littérature [4]. Au-delà de ce premier résultat, plusieurs conclusions sont déduites de ces travaux expérimentaux :

- le délai d'instauration de l'HT, par rapport à l'accident anoxo-ischémique, conditionne son efficacité, d'où le choix dans la plupart des études humaines d'un délai n'excédant pas 6 h [5] ;
- l'effet neuroprotecteur ne serait plus constaté lorsque l'exposition à l'HT est trop courte et, de ce fait, la plupart des études pilotes chez le nouveau-né humain proposent une durée de traitement de 72 h [4] ;
- dans une certaine gamme de température, les effets neuroprotecteurs sont liés au degré d'HT, même si la température neuroprotectrice optimale est probablement différente selon les régions cérébrales [6] ;
- l'effet neuroprotecteur peut être constaté par 2 stratégies différentes de refroidissement, HT corporelle globale ou ciblée sur le cerveau, cette dernière s'accompagnant peu ou pas d'HT corporelle [5,7,8] ;
- l'HT corporelle globale entraîne un refroidissement cérébral plus homogène contrairement à l'HT cérébrale sélective qui induit un gradient de température entre le cortex et les structures profondes du cerveau [9] ;
- l'effet neuroprotecteur ne serait plus observé en l'absence de sédation ou d'anesthésie chez l'animal, suggérant un effet délétère du stress lors d'une HT [10].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4148645>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4148645>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)