

# QUOI DE NEUF EN PERINATALOGIE ?

MALIK ACHOUR

Praticien des Hopitaux Publique

Praticien à American Hospital of Paris

TIARET 2013

# PATHOLOGIES DU SURFACTANT

- Surfactant
  - Tension superficielle air-liquide « collapsus alvéolaire »,
  - Secrété sous l'influence des glucocorticoïdes
- INCIDENCE,
  - 60% chez préma <30 SA si absence de corticoïdes AN
  - 1% chez le nouveau-né à terme
- FACTEURS FAVORISANTS, diabète, ILAM,
- FACTEURS PROTECTEURS « sexe féminin, peau noire

# PATHOLOGIES DU SURFACTANT

- PRESENTATION CLINIQUE
  - précoce,
  - tachypnée, BAN, tirage, geignement, cyanose, labilité,
- RADIOLOGIQUE syndrome alvéolaire
  - Opacités diffuses, microgranité
  - Bronchogramme aerien
  - ↓ volume pulmonaire
- BIOLOGIE
  - PaO<sub>2</sub> « 50-90 »
  - PaCO<sub>2</sub> « 35-45 »

# PATHOLOGIE DU SURFACTANT

- Oxygénothérapie nasale ou enceinte de Hood, largement utilisé
- Ventilation endotrachéale
  - VMC, avec un respirateur dont la pression est contrôlée et dotée d'une synchronisation
  - Ventilation à haute fréquence en sauvetage après échec de VMC

# Pathologie du surfactant

- Ventilation non invasive, VS-PEP, ancienne technique avec progrès
  - Prise en charge des DR, « MMH +surfactant »
  - Aide au sevrage VMC
  - Apnées
- SURFACTANT
  - Surfactant naturel exogène, instillation trachéale
  - Surfactant synthétique

# PHARMACOLOGIE DES SURFACTANTS

## Prevention

- Corticothérapie anténatale
  - betaméthasone ou dexaméthasone
  - 1cure de 12 mg x2 à 12h-24h d'intervalle
  - effet sur la morbidité et mortalité
  - baisse de l'incidence de la DR
  - évite l'instillation curosurf et réduit la durée de la ventilation, mortalité périnatale, incidence HIV 3 et 4

# Corticothérapie antenatale

- 1ère publication du bénéfice corticoïdes en 1972  
« Liggins et Howie » sur la maturation pulmonaire
- Augmentation significative du taux cortisol dans LA en fin de grossesse et Lecithine/sphingomyéline  
->synthèse du surfactant

# Corticothérapie antenatale

- En cas de MAP, corticoïde exogène
  - Différenciations des cellules mésenchymateuses
  - ↑ production et sécrétion du surfactant  
« pneumocyte 2 »
    - Synthèse du surfactant réversible « efficacité max entre 24h-7j » effet provisoire
    - ↑ de l'élimination d'eau des poumons

# Corticothérapie antenatale

- Benefices meta-analyse de Crowley « 1999 » et Roberts « 2006 » chez enfants de moins 34 SA
  - ↓ incidence DR néonatale et MMH « 60% »
  - ↓ incidence des HIV « 50% »
  - ↓ ECUN « 50% »
  - ↓ mortalité neonatale « 40% »

# Corticothérapie anténatale

- Effets secondaires d'une cure unique « Crowley »
  - ↑ incidence des IMF en cas RPDE >24h
  - Modification RCF
  - ↓ MAF

# Corticothérapie antenatale

- Effets des cures multiples
  - Effet pulmonaire > 1 cure
  - ↓ de 27% de croissance pulmonaire « 3 cures »
  - Réduction du volume cérébral et croissance cérébrale

# CONCLUSION

- Rare exemple de prévention pharmacologique démontrée d'une pathologie sévère et très fréquente chez le nouveau-né prématuré
- Systématiquement proposée avant 34SA si MAP
- 1 seule cure paraît suffisante avec ratio risque/bénéfice max

# ASPHYXIE PERINATALE

- 2-4/1000 nouveau-né
- 15 à 25% décès
- 25% des survivants
  - Handicap majeur: IMOC, retard mental
  - Troubles cognitifs, épilepsie
- Cascade excito-toxique → mort neuronale
- Cortex, noyaux gris = zone de fragilité

# Asphyxie périnatale: définition

- Nécessité d'avoir des critères scientifiques pour définir une asphyxie périnatale comme évènement responsable d'une IMOC
  - ACOG and AAP Task Force on Neonatal Encephalopathy and CP:2003
- Problèmes médicaux légaux

# Asphyxie périnatale « NECO » 2003

- Présence des 4 critères essentiels
  - Acidose métabolique:  $\text{pH} < 7$  et  $\text{BD} > 12 \text{ mmol/l}$
  - Début néonatal d'une encéphalopathie sévère ou modérée
  - IMOC de type spastique ou dyskinétique
  - Exclusion d'autres étiologies identifiables; trauma, infection, malformation, maladie métabolique

# Asphyxie périnatale « NECO 2003 »

- Critères additionnels

- Contexte ; procidence de cordon, RU, HRP, PPH
- Paramètres à l'accouchement MAF, bradycardie brutale et prolongée et une absence de variabilité du RCF
- Paramètres à la naissance, Apgar 0-3 à M5,
- Lésions cérébrales Précoces

# Classification Sarnat-Amiel

- Grade 1 ; Hypotonie et hyperexcitabilité < 48h survie sans séquelles ; 100%
- Grade 2 ; trouble du tonus et de la conscience, anomalies des reflexes, convulsions, 40-60% de décès ou de séquelles
- Grade 3 ; coma, absence de réactivité, absence de reflexe du tronc, EMC, >90% de décès ou séquelles graves

# PRONOSTIC

- Evolution clinique

- Critères à évaluer à J8; tétés, contact amélioration du tonus
  - Normalisation de l'examen clinique à J8 ->80% de bon pronostic
  - Examen pathologique à J8 -> 70% de mauvais pronostic « trouble cognitif »

# PRONOSTIC

- EEG précoce < 24h et répété jusqu'à J7
  - Recherche de crises ou EMC
  - Tracé de fond à visée pronostic ; discontinu, inactif, « suppression burst »
  - > absence de normalisation à J7->mauvais pronostic

# PRONOSTIC

- IMAGERIE PAR IRM, ADC- DWI
  - Hyper signal des noyaux gris centraux ou du cortex

# Principes de prise en charge

- Restauration et maintien de l'hématose « VC, éviter l'hyperoxie et maintien de la normo-capnie »
- Restriction hydrique 50ml/kg à adapter selon la diurèse
- Correction non brutale des désordres hydro électrolytiques « entrée intracellulaire de Na »

# Principes des prise en charge

- Eviter les médicaments potentiellement neuro-toxiques
  - Excipients contenant des sulfites « aminosides vasopresseurs et cardiotonique »
  - Fentanyl « action excito-toxique potentielle »
  - Produits sanguins et leurs dérives « effet pro inflammatoire, surcharge liquidienne »
- Lutte contre stress
  - Limitation des stimulations nociceptive et sédation

# Physiopathologie

## Hypoxie-ischémie

Asphyxie: ↓DSC

Défaillance énergétique  
Dépolarisation cellulaire  
- œdème cytotoxique  
- influx Ca<sup>++</sup>  
Acidose  
Hypotension artérielle



## Répercussion

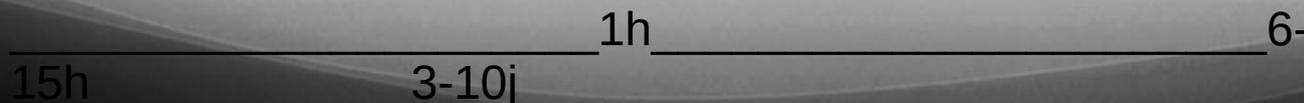
## LATENCE

-Restauration  
énergétique  
-Inflammation  
-TA normale  
-Pas de  
convulsion  
-EEG

## SECONDAIRE

-Défaillance  
énergétique IIaire  
-Œdème cytotoxique  
-Excitotoxicité  
-Mort neuronale  
-Convulsions  
Stabilité  
cardiovasculaire

## Hypothermie



# Hypothermie et défaillance

- Diminuer la température corporelle dans les heures suivant AP prévient la défaillance énergétique secondaire améliore le devenir neurologique chez le nouveau-né
  - Thoresen M et al Pediatr Res 1995
  - Gluckman P et al Lancet 2005
  - Shankaran S et al N Eng J Med 2005

# Mécanismes d'action

↓ Métabolism  
cérébral

↓ œdème  
cytotoxique

↓ Influx Ca<sup>+</sup>  
+  
excitotoxicit

**Action de l'hypothermie  
sur les mécanismes  
précoces de l'ischémie**

↓ apoptose

↓ Radicaux  
libres

# Mécanismes d'action

Restaure  
métabolisme  
cérébral

↙ dépolarisation  
↙ inflammation  
↙ apoptose

**Actions de l'hypothermie sur  
mécanismes tardifs de l'ischémie**

activation des  
gènes  
précoces de  
protection

↙ convulsion

améliore la  
tolérance de  
l'ischémie

# mortalité et handicap 18 mois

étude	hypothermie		normothermie		relative risk	95%CI start	95%CI end
	total	events	total	events			
CoolCap gluckman Lancet 2005	116	59	118	73	0,81	0,65	1,03
NICHD shankaran N Eng J Med 2005	102	45	106	64	0,82	0,56	0,95
TOBY azzopardi N Engl J Med 2009	163	74	162	86	0,73	0,68	1,07
TOTAL	381	178	386	223	0,86	0,71	0,93

# Devenir neurologique à 18 mois

	hypothermie		normothermie				
devenir	total	events	total	events	Relative risk	95%CI start	95%CI end
handicap sévère	270	76	249	96	0,71	0,56	0,95
paralysie cérébrale	269	71	249	96	0,69	0,54	0,89
PDI<70	260	68	233	86	0,71	0,54	0,92
MDI<70	257	68	227	82	0,73	0,56	0,95
cécité	266	20	241	32	0,56	0,33	0,96

# La survie sans séquelles à 18 mois

étude	hypothermie		normothermie		Relative risk	95%CI start	95%CI end
	Total	Events	Total	Events			
CoolCap n=234	116	29	118	20	1,48	0,89	1,93
NICHD n=208	102	32	106	22	1,51	0,94	2,45
TOBY n=325	163	71	162	45	1,57	1,16	2,42
Combiné	381	132	386	87	1,53	1,22	2,12

# Hypothermie « Gluckmann 2005»

	<b>Cooled</b>	<b>Control</b>	<b>P value</b>
Intermediate aEEG group, n=172			
Died or severe disability at 18m	40 (48%)	58 (66%)	0.02
Severe neuromotor disability	7 (12%)	15 (28%)	0,03
Severe aEEG group, n=46			
Died or severe disability at 18m	19 (79%)	15 (68%)	0,51
Severe neuromotor disability	7 (58%)	6 (43%)	0,7

# Hypothermie « Eicher 2005 »

	<b>Hypothermia</b>	<b>Normothermia</b>	<b>total</b>
Motor developmental index 12m	n=17	n=11	
Severe <70	4 (24%)	7 (64%)	11 (39%)
Moderate 70-84	5 (29%)	0	5 (18%)
Mild >84	8(47%°	4 (36%)	12 (43%)
Cognitive development index	N=17	N=12	

# Neo.nNeur Pediatrics 2010

<b>N=129</b>	<b>Cooled</b>	<b>Control</b>	<b>P value</b>
Décès ou IMC sévère à 18 mois	51%	83%	0,01

# effets physiologique hypothermie

- fréquence cardiaque ↓ 14 bpm/T°C<37°
- PaCO<sub>2</sub> ↓ 2 mm >Hg/T°C<37°
- ↑ diurèse -> hypovolémie, ↓ réabsorption Na
- ↑ TC, ↑ viscosité, ↓ plaquettes
- ↑ résistance à l'insuline, hyper ou hypoglycémie

# Recommandations

- 3 critères A,B et C
  - A: score de pH, BD, Apgar, réanimation
  - B: évaluation neurologique « Sarnat Stage » et classification Amiel-Tison
  - C: interprétation EEG

# Recommandations

- A- nouveau-nés  $\geq 36$  SA avec au moins des critères suivants:
  - Apgar  $\leq 5$  à 10 mn
  - Besoin de réanimation à 10 mn « VM ou intubation »
  - Acidose: pH  $< 7$  et BD  $\geq 16$  mmol/l et/ou lactate  $\geq 11$  mmol/l « cordon ou H60 »

# Recommandations

- Critère B-EHI modérée ou sévère
  - Anomalies de la fonction corticale ->conscience
    - léthargie; baisse des réponses
    - coma: absence de réponse
  - ET au moins UN ou plus des signes suivants
    - hypotonie, anomalies de succion, anomalie des reflexes « moro, pupillaire, oculomoteur », convulsions cliniques

# Recommandations

- Critères C, au moins 30 mn d'EEG après 1 h de vie
- Anomalies EEG, tracés paroxystiques, Burst suppression, discontinus

# Recommandations

- A+B+C dans les 6 premières heures de vie  
=hypothermie pour une durée de 72h
- T° rectale 33°,5C
- Arrêt dans les 6 premières heures si tracé de fond EEG  
N

# Recommandations

- Réchauffement lent  $\leq 0,2^{\circ}-0,4^{\circ}$  C/h
  - hypotension
  - convulsion

# Critères d'exclusion

- pas de critères d'inclusion sus cités
- NNES < 36 SA
- NNES ayant des lésions traumatiques
- NNES avec EAI très sévère
- Anomalies congénitales
- HTAP, syndrome hémorragique

# Réanimation en salle de naissance

- AAP NRP modifié par SFN
  - ventilation sous air: O<sub>2</sub> si SaO<sub>2</sub> <90% à M5
  - Si critère A+B et stable : éteindre lampe radiante
  - Température rectale et permettre hypothermie passive  
T°34°C-35°C
  - éviter hyperthermie et hypocapnie

# Equipement d'hypothermie

- Refroidissement global servo-control
- T° rectale  $33,5^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$







# Protocol de soins

- T° rectale :  $33^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , PAM 45-65 mmHg, SaO<sub>2</sub>>95%, PCO<sub>2</sub> 45-50 mmHg
- ventilation
- Sédation : morphine, éviter le stress
- Traitement des convulsions, de l'hypotension
- bilan électrolytique, glycémie, coagulation

# Surveillance neurologique

- Examens neurologiques répétés, Sarnat la 1ère semaine
- EEG continue ou répété -24h après la fin du réchauffement
- ETF « hémorragie »
- IRM : J2-3 si EAI/EEG péjoratifs, sinon J4-7

# Questions non résolues

- La plupart des nouveau-nés avec acidose  $\neq$  EAI
- Nouveau-né  $<$  36 SA
- Nouveau-né de plus de 6 heures de vie

# Accident ischémique artériel

## Thrombose du sinus veineux cerebral

- incidence 0,67 pour 100000 par an « NNE »
- difficultés Dc ; présentation clinique non spécifique, dc radiologique plus difficile chez le nouveau-né
- signes cliniques précoces <48h
- signes cliniques tardifs plus spécifiques; convulsion « focale, généralisée, subtile », léthargie, apnée, trouble de l'alimentation
- 2% des asphyxies périnatales souffrent d'une lésion de thrombose du sinus veineux

## ANATOMIE DU SYSTEME VEINEUX

- Atteinte du système superficiel > le système veineux profond (2/3 vs 1/3)
- Particularité de la structure des veines cérébrales
  - attachement externe rigide au cerveau
  - Absence de valves au niveau des veines et sinus cérébral « système non réceptif aux variations de TA »

# AVC périnatal

- Occlusion veines cérébrale entraîne ↗ pression cérébrale diffuse ou locale >pression de perfusion artérielle
- Présentation précoce avec TSVC suggère une origine thrombotique chez le fœtus

# AVC IMAGERIE

- OBJECTIFS; localisé thrombus et évaluer les lésions cérébrales associées
- ramollissement rouge ; hémosidérine et gliose, parfois calcifications le long des veines.
- Doppler du flux couleur parfois intéressant au niveau du sinus sagittal ou transverse à ETF
- Re-canalisation du Vx se fait au bout d'une semaine à 1 mois
- TDM +/-, hyperdensité/hypodensité, parfois calcification

# AVC IMAGERIE

## IRM

- thrombus apparaît en hyper signal en T1 et hypo signal en T2 le long du Vx,
- hyper signal du cortex et SB en T2 et hypo signal T1 durant la 1ère semaine (dès J2) qui suit AVC, disparition du ruban cortical
- 1 sem. à 1 mois; hyper signal en T1 (↑ protéine et de manganèse « astrocyte ») et hypo signal T2 (pétéchies, libération myéline et/ou calcification)

# AVC imagerie IRM

- DWI – ADC mouvements d'eau extracellulaire vers intracellulaire induit par œdème cytotoxique,
- ADC aide à déterminer l'âge de l'ischémie, valeur basse ADC apparait dès J3 après début et peut persister 4-21j pour pseudo normalisation de la lésion
- IRM angio/veinographie peut visualiser l'absence ou réduction de flux, plus facile chez l'enfant et l'adulte en raison du gros calibre Vx

# facteurs de risques

- Facteurs maternels; primiparité « travail prolongé, délivrance difficile,
- Troubles thrombotiques, hypercoagulabilité liée à la grossesse; ratio Protéine S et protéine C activée bas, facteurs I, VIII, V élevés
- Pathologies génétiques; mutation facteur V Leiden, déficit protéine S et C, mutation de la prothrombine, méthylène tétrahydrase folate reductase « MTHFR », homocystinurie
- syndrome des anti phospholipides

# Facteurs de risques

- consommation maternelle de cocaïne « vasoconstriction » chez le foetus, « Heier 17% des nouveau-nés à terme issus d'une mère ayant consommé la cocaïne 2009 ont présenté des lésions corticales d'infarctus veineux ou artériel ».
- Sexe, étude française 2009 Eur. J Paediatr Neurol Chabrier « 62:38 p 0,045)
- Pré éclampsie « réduction du débit utéro placentaire modifications statut thrombotique de la mère; infertilité, oligoamnios et ↓ MAF, activation des facteurs pro inflammatoire « RPM et chorioamniotite »



# Facteurs de risques

- Anomalies des facteurs de la coagulation;  $\frac{1}{2}$  AVC périnatal
- Facteurs de risque cliniques maternels et néonataux sont très importants dans la genèse AVC périnatal ; rôle mineur des facteurs génétiques
- mutation du gène MHTFR C6771 « homozygote ou hétérozygote » : fréquent

# Thérapeutique

- TRT AVC périnatal « Roach 2008, Monagle 2008 »
- La plupart des recommandations sont basées des « case report »
- Phase aiguë, hydratation, anticonvulsivant et ATB
- Héparine BPM 6-12 sem. chez NNE présentant AVC suite à une thrombose cardiaque ou en cas de récurrence? sans hémorragie importante

# Therapeutique

- Kenet: récidence de thrombose 22/396 suivi jusqu'à 36 mois
- Moharir 2006 montre que 10/40 sans TRT ont récidivé AVC dans la semaine qui suit Dc vs 1/28 dans groupe TRT par anticoagulant