



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le
cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

par

Gaëlle PEIFFER

Le 20 octobre 2011

EVALUATION DE L'HYPOTHERMIE CONTROLEE CHEZ L'ENFANT VICTIME D'UN ARRET CARDIORESPIRATOIRE

Examineurs de la thèse :

M. Pierre MONIN	Professeur	Président
M. Pierre-Edouard BOLLAERT	Professeur	Juge
M. Emmanuel RAFFO	Professeur	Juge
M. Serge LE TACON	Docteur en médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseeurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NEMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL

Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU

Denise MONERET-VAUTRIN – Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL

Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ –

Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT -
Paul VERT
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

**44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET
NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE
ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Paolo DI PATRIZIO

Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick
BOISSEL

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeur Simone
GILGENKRANTZ Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-
François STOLTZ Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert
UFFHOLTZ - Professeur Colette VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et Président de Thèse,

**Monsieur le Professeur Pierre Monin,
Professeur de pédiatrie,**

Vous avez bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Vous nous avez soutenue, écoutée, conseillée dans l'élaboration de notre avenir professionnel.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, vos encouragements et surtout votre confiance qui nous fut extrêmement précieuse.

Nous avons su apprécier au cours de nos études la compétence du Professeur et nous sommes fière de compter parmi les derniers dont vous avez accepté de présider la thèse.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère admiration et de notre profonde gratitude.

A notre juge,

**Monsieur le Professeur Pierre-Edouard Bollaert,
Professeur de Réanimation médicale,**

Vous nous faites l'honneur et le plaisir de juger cette thèse.

Nous sommes heureuse de compter parmi notre jury un professeur dont la renommée de compétence et de gentillesse n'est plus à faire.

Que ce travail soit l'expression de notre profond respect.

A notre juge,

**Monsieur le Professeur Emmanuel Raffo,
Professeur de pédiatrie,**

Nous sommes honorée que vous ayez accepté de juger
notre thèse.

Nous espérons sincèrement que ce travail, aussi modeste
soit-il, aura été capable d'attirer et de retenir votre attention
d'éminent spécialiste.

Avec notre profond respect.

A notre juge,

**Monsieur le Docteur Serge Le Tacon,
Docteur en médecine,**

Vous nous faites le plaisir de juger cette thèse dont vous nous avez inspiré le sujet.

Vous nous avez aidée et guidée dans le déroulement et l'élaboration de ce travail et nous vous remercions pour votre disponibilité, votre bienveillance et vos conseils.

Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance et de notre gratitude.

A nos maîtres d'internat,

M. le Professeur Jean-Michel Hascoët, M. Le Professeur Bruno Leheup.

A tous les médecins, infirmiers, puéricultrices, aides-soignants, auxiliaires de puériculture, secrétaires rencontrés au cours de notre internat, plus particulièrement :

M. le Docteur Legagneur, Mme. le Docteur Spröder, Mme. le Docteur Roussel et toute l'équipe de pédiatrie du centre hospitalier Marie Madeleine de Forbach

M. le Docteur Pinaud, Mme. le Docteur Kneib, Mme. le Docteur Juif Elmerich et toute l'équipe de l'hôpital maternité de Metz

Mme. le Docteur Guillaume, Mme. le Docteur Lambert

Mme. le Docteur Merdariu

Mme. le Docteur Sow, M. le Docteur Haddad, Mme. Le Docteur Helsmoortel, M. le Docteur Colomb, M. le Docteur Jellimann, Mme. le Docteur Hubert et toute l'équipe de néonatalogie de la maternité régionale universitaire de Nancy

M. le Docteur Maurer, M. le Docteur Maria, M. le Docteur Girard et toute l'équipe de réanimation pédiatrique de l'hôpital d'enfants.

A toutes les personnes qui nous ont aidée dans la réalisation de ce travail,

Serge et Florent,

Estelle, Martine, Alain des archives, Noëlle de la maternité et l'équipe du département d'information médicale.

A mes parents, Martine et Jean-Daniel, les meilleurs parents du monde

A mon frère, Nicolas pour toutes ces années de complicité

A ma mamie B. qui a toujours été là pour moi

A ma mamie P. et à mes papis qui me manquent tant

A mes filleuls, ma grande Sarah et mon petit Hugo

A ma marraine et à mon parrain,

A toute ma famille, sans oublier Kiwi

A ma meilleure amie Aurélie, à ses parents Danièle et Daniel et à Fafane

A mon meilleur ami et fils spirituel Thomas jeune CGP en pleine ascension

A mes amies de toujours : Isa ma bulle, Steph ma Taillou, Aurélie ma petite Rouyer

A mes beaux-parents, Marie Rose et Henry

A ma Sophie pour ces moments inoubliables à Forbach

A mes collègues d'internat : Marion, Maher, Sorana, Emilie M, Emilie T, Laetitia, Laurianne, Caroline, Carole E, Emeline, Aurélie C, Carole L, Chloé et tous les autres !

A Florent pour son aide statistiquement significative et pour la chanson des animaux, à Peter pour sa gentillesse et ses yaourts brassés bulgares, à Matthieu et ses I-bidules, à Serge pour son ouverture d'esprit et ses réflexions philosophiques : merci pour ce semestre inoubliable !

A Harry, pour m'avoir fait rêver

Et enfin ... le meilleur pour la fin A Thomas l'homme de ma vie que j'aime du plus profond de mon cœur.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	19
INTRODUCTION	20
1. HYPOTHERMIE CONTROLEE.....	21
1.1. Définition	21
1.2. Historique	21
1.3. Régulation de la température	23
1.4. Aspects physiopathologiques	29
1.4.1. Syndrome d'ischémie-reperfusion	29
1.4.2. Effets de l'hypothermie.....	32
1.4.3. Autres mesures de neuroprotection	34
1.5. Application pratique de l'hypothermie contrôlée	36
1.5.1. Techniques de refroidissement	36
1.5.2. Délai d'initiation de l'hypothermie	40
1.5.3. Température cible et durée de refroidissement	40
1.5.4. Réchauffement	42
1.5.5. Monitoring de la température	43
1.6. Effets indésirables	44
1.7. Indications.....	51
1.7.1. Anoxo-ischémie globale	51
1.7.2. Anoxo-ischémie focale	61
1.7.3. Autres indications	65
1.8. Contre-indications	66
1.9. Evaluation neurologique du patient sous hypothermie	66

2. ETUDE PERSONNELLE.....	69
2.1. Objectif de l'étude.....	69
2.2. Matériel et méthode	71
2.2.1. Critères d'inclusion	71
2.2.2. Critères d'exclusion.....	72
2.2.3. Données recueillies.....	73
2.2.4. Analyse statistique.....	76
2.3. Résultats.....	77
2.3.1. Description de la population.....	77
2.3.2. Caractéristiques des arrêts cardiorespiratoires	79
2.3.3. Paramètres clinico-biologiques à l'admission en unité de réanimation	82
2.3.4. Evènements notables du séjour	83
2.3.5. Caractéristiques de l'hypothermie thérapeutique	84
2.3.6. Comparaison des arrêts cardiorespiratoires en fonction du site	88
2.3.7. Devenir	90
2.4. Discussion.....	96
 CONCLUSION.....	 102
INDEX DES ILLUSTRATIONS ET TABLEAUX	103
TABLE DES ANNEXES	104
BIBLIOGRAPHIE	105
ANNEXES.....	118

ABREVIATIONS

AAE:	Acides aminés excitateurs
ACR:	Arrêt cardio-respiratoire
ACSOS:	Agressions cérébrales d'origine systémique
aEEG:	Electroencéphalogramme d'amplitude
AG:	Age gestationnel
ATP:	Adénosine triphosphate
AVC:	Accident vasculaire cérébral
CEE :	Choc électrique externe
DSC:	Débit sanguin cérébral
EAI:	Encéphalopathie anoxo-ischémique
EAO :	Espèces activées de l'oxygène
ECMO:	<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i>
EEG:	Electroencéphalogramme
EIQ:	Espace inter-quartile
EPO:	Erythropoïétine
FV:	Fibrillation ventriculaire
HTIC:	Hypertension intracrânienne
ILCOR:	<i>International liaison committee on resuscitation</i>
NO:	Monoxyde d'azote
NSE :	<i>Neuron-specific enolase</i>
PaO2:	Pression partielle artérielle en oxygène
PIC:	Pression intracrânienne
PN:	Poids de naissance
PRISM:	<i>Pediatric risk of mortality</i>
RCP:	Réanimation cardio-pulmonaire
SA:	Semaine d'aménorrhée
SDRA:	Syndrome de détresse respiratoire aigüe
SvO2:	Saturation veineuse en oxygène
TC :	Traumatisme crânien
VG:	Ventricule gauche

INTRODUCTION

Chaque année en France, 5000 à 10000 enfants sont victimes d'un arrêt cardiorespiratoire. Ces situations heureusement rares sont pourvoyeuses d'une morbi-mortalité importante. Le pronostic fonctionnel de ces enfants découle essentiellement des séquelles neurologiques.

L'hypothermie contrôlée est une technique qui a fait la preuve expérimentale de son caractère neuroprotecteur. Son efficacité est démontrée chez l'adulte victime d'un arrêt cardiaque dans les suites d'une fibrillation ventriculaire. Depuis 2003, l'hypothermie contrôlée est recommandée par l'ILCOR dans cette indication précise. Elle est également recommandée en néonatalogie dans la prise en charge des encéphalopathies anoxo-ischémiques perinatales.

Chez l'enfant, aucune étude n'a démontré son efficacité avec un niveau de preuve suffisant. Ainsi, les attitudes sont très différentes d'un centre à l'autre et la majorité des unités de réanimation pédiatriques semblent ne pas l'appliquer.

Dans le service de réanimation pédiatrique spécialisée au centre hospitalo-universitaire de Nancy, nous pratiquons l'hypothermie contrôlée. Cependant, les indications ne sont pas spécifiquement définies ni établies dans un protocole.

Notre étude a pour objectif principal de déterminer dans une cohorte de 30 enfants ayant présenté un arrêt cardiorespiratoire réanimé avec succès quels sont les facteurs qui ont conduit à pratiquer l'hypothermie induite. Les objectifs secondaires de notre travail consistent à décrire une population d'enfants ayant présenté un arrêt cardiorespiratoire, à rechercher des facteurs pronostiques, à déterminer les caractéristiques du refroidissement pratiqué le cas échéant et à observer son impact en termes de morbi-mortalité

1. HYPOTHERMIE CONTROLEE

1.1. Définition

L'état d'hypothermie est défini par une température corporelle inférieure à 35°C [1]. Elle est qualifiée de légère, modérée ou sévère en fonction de sa profondeur. Malheureusement, il n'y a pas de consensus pour ces définitions.

Pour certains auteurs, l'hypothermie est légère lorsque les températures sont comprises entre 32 et 35°C [2, 3], modérée entre 28 et 32°C et sévère lorsque les températures sont inférieures à 28°C.

Pour d'autres, l'hypothermie est modérée de 32 à 35°C [4, 5] puis sévère au-dessous de 32°C. L'absence d'uniformisation de ces définitions peut entraîner une confusion. C'est pourquoi dans la suite de ce travail, nous préciserons systématiquement l'intervalle de température considéré.

Il convient de différencier l'hypothermie naturelle ou accidentelle de l'hypothermie induite ou thérapeutique.

Lors d'une hypothermie naturelle, la diminution de la température de l'organisme n'est pas contrôlée contrairement à l'hypothermie thérapeutique. Elle survient fréquemment dans les situations de submersion ou de polytraumatisme.

1.2. Historique

L'utilisation de l'hypothermie à des fins thérapeutiques est ancienne puisqu'elle aurait été pratiquée dès l'antiquité. En effet, des textes latins relatent qu'Hippocrate immergeait en eau glaciale ses patients souffrant d'hémorragie.

Des siècles plus tard, le colonel Larrey, chirurgien militaire, rapportait dans ses mémoires consacrées à la retraite de Russie que les soldats blessés les plus éloignés du feu survivaient plus longtemps [6].

L'intérêt scientifique pour l'hypothermie se développe dans les années 1930 suite à la description de cas de ressuscitation après asphyxie prolongée en contexte de submersion.

En 1937, Fay place des patients atteints de cancer dans des bains d'eau glaciale dans l'espoir de ralentir la progression métastatique. Par la suite, il expérimente le refroidissement dans la prise en charge de douleurs chroniques, de sevrage de toxicomanie et de sepsis. Dès 1943, il traite avec conviction les traumatismes crâniens sévères par le froid.

A partir de 1950, l'hypothermie est utilisée à visée neuroprotectrice pendant les interventions chirurgicales, notamment cardio-thoraciques.

Pendant la guerre d'Indochine, la procédure d'hibernation artificielle, qui aurait été largement utilisée, consistait à bloquer le système nerveux autonome en administrant une association de drogues potentialisant les effets du froid, limitant les frissons et la vasoconstriction [7].

En 1950, Rosomoff met en évidence, sur des modèles animaux, la réduction du débit sanguin cérébral et la baisse de la pression intracrânienne en situation d'hypothermie. Il est le premier à évoquer le bénéfice de l'hypothermie en situations d'ischémie cérébrale focale ou de traumatisme crânien.

Des applications cliniques variées ont rapidement suivi. Tout d'abord en chirurgie aortique par Cooley en 1956 [8] , puis dans la prise en charge des arrêts cardiaques dès 1959 par Benson *et al.* [9] , en neurochirurgie après traumatismes crâniens sévères par Lazorthes et Campan en 1958 [10], et en chirurgie vasculaire par Drake en 1964 [11].

Cependant, les essais sont rapidement arrêtés devant l'abondance d'effets indésirables graves. Il s'agissait dans ces études d'hypothermie très profonde (température < 20°C). La fréquence et la gravité des effets secondaires sont probablement liées d'une part à cette intensité de refroidissement et, d'autre part, à l'absence de moyens de réanimation adaptés en rapport avec l'époque, notamment en l'absence d'assistances ventilatoire et circulatoire.

L'hypothermie ne redeviendra un sujet de recherche que dans les années 1990 après la publication d'études expérimentales animales qui, en utilisant des températures moins crues, parviennent à établir sa valeur neuroprotectrice.

En 2002, un tournant majeur est pris avec la parution de deux essais prospectifs randomisés qui démontrent l'amélioration du pronostic neurologique de l'adulte soumis à l'hypothermie contrôlée dans les suites d'un ACR [2, 12].

Dès 2003, des recommandations internationales sont émises en faveur de son utilisation dans la prise en charge des arrêts cardiorespiratoires de l'adulte réanimés avec succès [13, 14].

1.3. Régulation de la température

Les espèces vivantes homéothermes doivent maintenir leur température corporelle interne constante afin d'assurer le bon fonctionnement cellulaire. Chez l'homme, la température cible se situe aux environs de $36,8^{\circ}\text{C} \pm 0,38^{\circ}\text{C}$ [15].

La température corporelle n'est pas uniforme, on distingue deux compartiments [16]:

- Le noyau : sa température est dite 'centrale', elle est régulée de manière très stricte. Il contient des organes nobles (cerveau, cœur, gros vaisseaux).

- L'enveloppe : il s'agit d'une zone tampon, sa température est instable et inhomogène. C'est par ce compartiment que s'effectuent les échanges thermiques avec l'environnement.

Les transferts de chaleur sont de 4 types et sont définis dans le tableau 1.

Echanges thermiques	
La conduction	Transfert direct de chaleur entre deux surfaces en contact, l'étendue de la surface de contact est primordiale.
La convection	Echange thermique direct entre une surface et l'air, le mouvement d'air potentialise les échanges.
La radiation	Transfert d'énergie entre deux surfaces séparées de température différente par émission de photons. La température de l'air séparant ces surfaces n'a pas d'influence.
L'évaporation	Déperdition de chaleur par l'évaporation de l'eau au niveau cutané et respiratoire.

Tableau 1 : Mécanismes des échanges thermiques.

La régulation centrale a lieu dans la région préoptique de l'hypothalamus. L'hypothalamus reçoit par voie nerveuse les informations sur les températures cérébrale, cutanée et sanguine par l'intermédiaire de thermorécepteurs internes et cutanés. Les acteurs impliqués dans la boucle de régulation sont les suivants :

➤ **Les thermorécepteurs périphériques**

Il s'agit de neurones sensitifs dont les terminaisons axonales sont situées à proximité des capillaires sanguins. Ils détectent des modifications de la température cutanée [17] et sont localisés dans le derme. On distingue des thermorécepteurs sensibles au froid et d'autres sensibles au chaud.

➤ **Les thermorécepteurs centraux**

Ils se situent dans la paroi des organes intra-abdominaux, des gros troncs veineux, et au niveau central dans la région préoptique antérieure de l'hypothalamus.

➤ **Les voies afférentes**

Les informations recueillies par les thermorécepteurs sont transmises à l'hypothalamus par des fibres nerveuses cheminant dans le faisceau spino-thalamique. La sensibilité au froid est transmise préférentiellement par les fibres A δ , la sensibilité à la chaleur est transmise par les fibres C.

➤ **L'hypothalamus**

Il constitue le centre régulateur, intègre les signaux transmis par les thermorécepteurs. Il compare la température corporelle moyenne à une valeur de référence et déclenche les mécanismes d'adaptation nécessaires. L'hypothalamus déclenche deux types de régulation :

- **La régulation comportementale** : modification consciente du comportement afin de produire ou d'évacuer de la chaleur.

- **La régulation physiologique**, involontaire, par mise en jeu de la thermogénèse ou de la thermolyse.

Les mécanismes de la thermogénèse sont les suivants :

- **La vasoconstriction des vaisseaux sanguins cutanés** par activation du système nerveux sympathique à l'origine de la stimulation des muscles lisses artériolaires.
- **L'augmentation de la vitesse du métabolisme** par l'intermédiaire de la libération de noradrénaline, d'hormones thyroïdiennes.
- **Le frisson** : Il s'agit d'une activité musculaire involontaire résultant de la contraction et de la relaxation de petits muscles antagonistes. Il est capable de multiplier le métabolisme de base par 5 ou 6 et la consommation d'oxygène de 40 à 100%. Si l'hypothermie s'intensifie en-deçà de 32°C, l'organisme n'est plus capable de provoquer des frissons et de produire de la chaleur.
- **La sudation** : La sueur est sécrétée par les glandes sudoripares par stimulation sympathique. Son évaporation entraîne une déperdition de chaleur.

➤ **Les neurotransmetteurs**

Les neurotransmetteurs impliqués dans cette boucle de thermorégulation comprennent la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline.

Ainsi, le sujet confronté à l'hypothermie qu'elle soit naturelle ou induite tente de rétablir l'homéostasie, d'une part par une adaptation comportementale et, d'autre part, par le déclenchement des mécanismes de thermogénèse. Les phénomènes mis en jeu sont la vasoconstriction cutanée et l'augmentation du tonus sympathique, les frissons et l'augmentation du métabolisme.

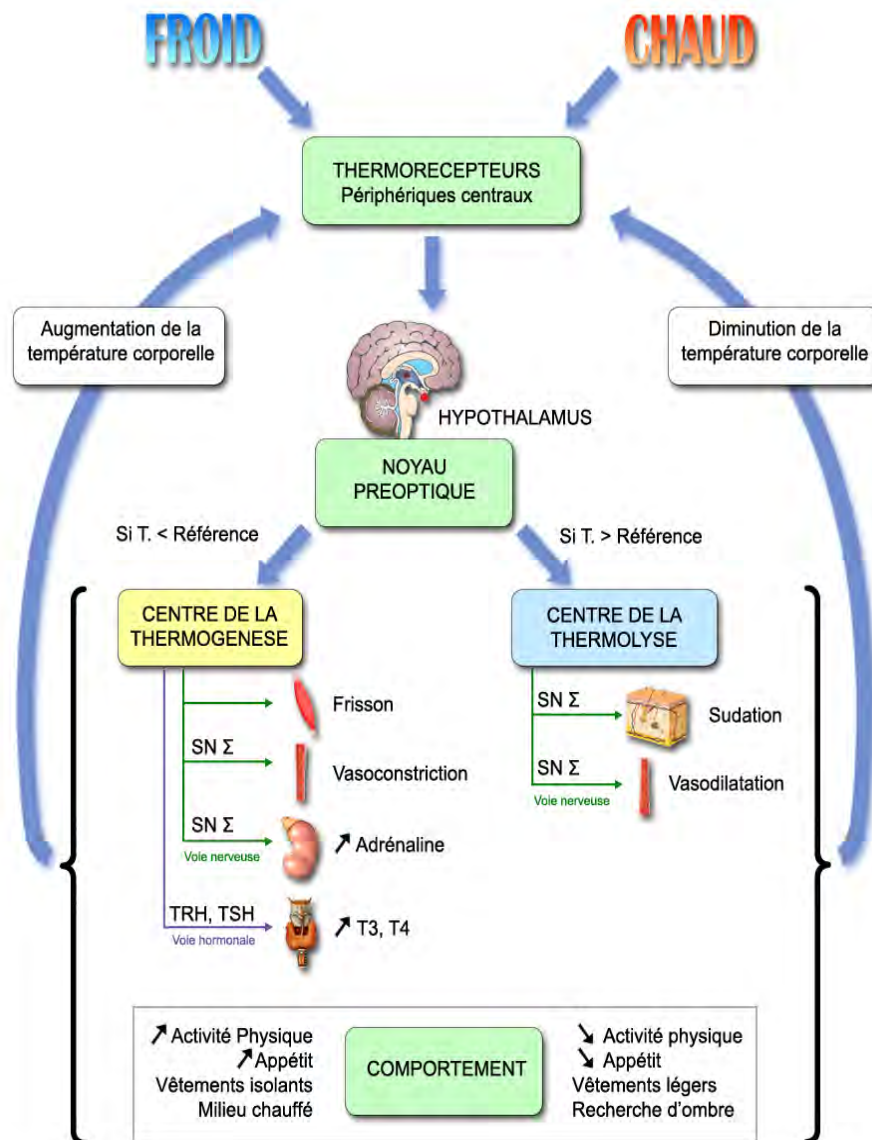


Figure 1: Boucle de thermorégulation. D'après Sommet, A. [18].

Certains médicaments perturbent la thermorégulation. Plusieurs mécanismes d'action sont décrits [19] :

- Perturbation du contrôle de la température centrale
 - Neuroleptiques par antagonisme compétitif des récepteurs dopaminergiques.
 - Antihistaminiques H1. Ils s'opposent aux effets de vasodilatation et d'augmentation de la perméabilité capillaire. Certains antihistaminiques H1 tels le Phénergan® sont antagonistes dopaminergiques.
 - Antidépresseurs notamment inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et inhibiteurs de la monoamine oxygénase

- Diminution de la sudation
 - Atropine
 - Antiparkinsoniens atropiniques
 - Antispasmodiques par leur action antimuscarinique
 - Scopolamine
 - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique tels le topiramate, l'acétazolamide.

- Vasoconstriction cutanée
 - Alpha-sympathomimétiques: éphédrine, amphétamines
 - Bêta-bloquants. En s'opposant à la vasodilatation et à la tachycardie survenant lors de l'exposition à la chaleur, ils entraînent des troubles de la thermorégulation.

➤ Excès de sudation

- Parasympathomimétiques (anticholinestérasiques, agonistes cholinergiques)

Chez le sujet inconscient, sédaté, les échanges thermiques s'effectuent préférentiellement par radiation et par convection. De plus, les agents anesthésiants et sédatifs favorisent la perfusion périphérique et donc le transfert de chaleur du noyau vers l'enveloppe.

Les capacités de thermorégulation varient avec l'âge. Les mécanismes d'adaptation sont particulièrement performants chez le sujet jeune, le rendant ainsi plus difficile à refroidir.

1.4. Aspects physiopathologiques

On attribue à l'hypothermie modérée (32-35°C) des effets de neuroprotection, de prévention des lésions d'ischémie-reperfusion. Plusieurs mécanismes d'action ont été décrits. Certains semblent se mettre en place dès les premières minutes d'instauration du refroidissement et peuvent durer jusqu'à plusieurs jours. On ignore leur part respective dans l'effet global de neuroprotection.

1.4.1. Syndrome d'ischémie-reperfusion [20]

Ce syndrome apparaît lorsque le débit sanguin est réduit voire interrompu dans un territoire vasculaire [21]. Il se rencontre classiquement dans les arrêts cardiorespiratoires. C'est pourquoi il est parfois nommé 'syndrome post arrêt cardiaque'. Il survient également dans d'autres pathologies comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ischémique ou l'état de choc [22].

Il survient précocement dès les premières heures suivant le retour à la circulation et se prolonge parfois au-delà de 24 heures voire plusieurs jours. Son intensité est proportionnelle à la durée d'absence de circulation.

Lors de la phase d'ischémie, il y a une inadéquation entre les apports en oxygène et substrats énergétiques et les besoins de la cellule pour maintenir son fonctionnement. La production d'ATP et de phosphocréatine s'effondre. La glycolyse anaérobie est peu rentable sur le plan énergétique et entraîne une acidose intracellulaire [23]. Cette acidose est à l'origine de mouvements ioniques, notamment d'un flux entrant sodique et calcique. Ces troubles ioniques, s'ils ne sont pas compensés aboutissent à une perte de polarisation de la membrane et à une entrée d'eau à l'origine d'une désorganisation du cytosquelette pouvant mener à la nécrose.

Lorsque le flux sanguin est restauré, se produisent des dommages cellulaires directement liés à la reperfusion. En effet, l'apport en oxygène est brutalement rétabli, la mitochondrie produit alors des espèces activées de l'oxygène. De plus, la réactivation des pompes ioniques dans le but de corriger l'acidose intracellulaire accentue la surcharge calcique intracellulaire [24]. Cette surcharge active de nombreuses enzymes (NO synthase, protéases, ...) qui stimulent la formation d'espèces activées de l'oxygène [20].

L'excès d'EAO crée des lésions membranaires et active les processus de l'inflammation par production de cytokines et attraction des leucocytes (tableau 2).

Ce syndrome associe des manifestations cliniques et biologiques. Le tableau clinique associe typiquement un état de choc 'chaud' et une fièvre liée à un syndrome inflammatoire systémique [25].

Le choc est mixte, à prédominance vasoplégique en lien avec les phénomènes inflammatoires. Il comprend également une composante cardiogénique. La défaillance du VG est favorisée par l'administration d'adrénaline, par les chocs électriques externes, par la durée de l'interruption circulatoire, voire par une pathologie coronaire sous-jacente.

Le syndrome d'ischémie-reperfusion peut être à l'origine d'un syndrome de défaillance multi-viscérale pouvant être létal. Les défaillances observées sont principalement rénales et respiratoires mais tous les organes peuvent être atteints, assombrissant le pronostic du patient. Cependant, c'est l'encéphalopathie anoxique qui est à l'origine de la majorité des décès des patients ressuscités. Celle-ci entraîne des conséquences vitales et fonctionnelles majeures.

Mécanismes physiopathologiques du syndrome d'ischémie-reperfusion

Production excessive d'espèces activées de l'oxygène

Altération du métabolisme du NO

- Effets délétères du NO produit
- Production accrue de peroxynitrite

Modifications ioniques

- Concentration intracellulaire de Ca augmentée
- Concentration intracellulaire de Na augmentée
- Altération du pH intracellulaire

Dysfonction mitochondriale avec altération du pore *mPTP*

Apoptose

Dysfonction endothéliale

- Expression de nombreuses molécules d'adhésion
- Agrégation plaquettaire

Activation du processus inflammatoire

- Activation du complément
- Expression des *toll-like receptors*
- Accumulation de neutrophiles

Tableau 2: Mécanismes physiopathologiques du syndrome d'ischémie-reperfusion, Coquerel, réanimation 2011.

1.4.2. Effets de l'hypothermie

➤ **Impact sur le métabolisme cérébral**

Il est établi que le métabolisme cérébral diminue de 5 à 7% par degré de température centrale abaissée [26]. Ce ralentissement entraîne une diminution de la consommation en glucose et en oxygène. La diminution globale des besoins réduit le risque ischémique [27].

En parallèle, on note une diminution du débit sanguin cérébral rétablissant ainsi un couplage normal entre demande et apport énergétiques. La réduction du DSC participe par ailleurs à la diminution de la formation d'œdème intra-cérébral. Ainsi, par réduction directe du volume du compartiment intra-vasculaire, elle tend à limiter la pression intra-crânienne [28, 29]. La lutte contre l'HTIC est primordiale car elle est à l'origine d'une destruction neuronale irréversible, engageant le pronostic vital et fonctionnel des patients.

➤ **Ralentissement de la cascade neuro-excitatrice**

Lors d'une ischémie cérébrale induite, la baisse brutale d'ATP et de phosphocréatine disponibles dans la cellule entraîne une entrée massive de calcium intracellulaire. Cet afflux calcique entraîne la dépolarisation de la membrane cellulaire à l'origine d'une libération de neuromédiateurs excitateurs dans l'espace extracellulaire. Ces acides aminés excitateurs tels que le glutamate sont à l'origine d'un état permanent d'hyperexcitabilité [23]. Ils induisent par ailleurs un flux entrant de sodium pouvant mener à la mort cellulaire immédiate. Ils entretiennent l'entrée de calcium dans la cellule par stimulation des récepteurs NMDA. Ces phénomènes sont à l'origine d'un cercle vicieux.

L'hypothermie diminue la production, le relargage et l'activité de ces acides aminés excitateurs [30, 31].

➤ **Limitation des phénomènes d'apoptose**

Des études expérimentales ont montré que l'hypothermie modérée (32-35°C) limite les réactions enzymatiques responsables entre autre de la destruction neuronale.

Ce phénomène est lié à l'inhibition de la voie des caspases et à la prévention des altérations mitochondriales [32].

➤ **Diminution de la réponse inflammatoire et immunitaire**

La reperfusion cérébrale entraîne une réponse inflammatoire locale mais aussi systémique importante [22].

La production de chémokines et cytokines pro-inflammatoires, de NO et de leucotriènes est diminuée en état d'hypothermie [31, 33].

➤ **Réduction de la production de radicaux libres**

Les systèmes antioxydants naturels sont rapidement dépassés face à la production accrue de radicaux libres oxygénés lors des phénomènes d'ischémie-reperfusion. L'excès de production de radicaux libres, tels les ions superoxyde, peroxynitrite, hydrogène peroxyde, entraîne la peroxydation des lipides, protéines et acides nucléiques. Ce sont des médiateurs importants de l'apoptose. L'hypothermie ralentit la formation de ces radicaux [1, 34].

➤ **Effets sur la perméabilité cellulaire**

L'hypothermie stabilise la membrane cellulaire. Elle limite sa perméabilité et donc les lésions menant à la mort cellulaire. A l'étage cérébral, la stabilisation de la membrane s'accompagne d'une diminution de l'œdème et donc de l'hypertension intracrânienne [35].

1.4.3. Autres mesures de neuroprotection

➤ Prévention des ACSOS

La prévention des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique ACSOS est classiquement mise en œuvre lors des traumatismes crâniens sévères. Cependant, ces mesures peuvent être étendues à toute situation donnant lieu à des lésions cérébrales [36]. L'obtention et le maintien d'une homéostasie parfaite sont des enjeux majeurs en réanimation lors de ces atteintes.

Lorsqu'une agression cérébrale aiguë survient, par exemple lors d'un traumatisme crânien, les lésions engendrées sont de deux types :

- Les lésions primaires. Elles sont créées au moment de l'accident et ne sont pas accessibles à la neuroprotection.
- Les lésions secondaires. Elles se constituent à distance de l'accident, dans les heures voire les jours qui suivent. Elles sont engendrées par des phénomènes locaux d'origine centrale (HTIC, œdème, hématome, hydrocéphalie, vasospasme, épilepsie) mais aussi par des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique.

Les ACSOS sont liées à des perturbations métaboliques, hémodynamiques et respiratoires engendrées indirectement par le traumatisme. Il est primordial de maintenir l'homéostasie systémique pour limiter au maximum le développement des atteintes secondaires [37].

La prévention des ACSOS doit être une préoccupation constante qui débute sur les lieux de l'accident, se poursuit lors du transport puis à l'admission en réanimation.

Agressions cérébrales d'origine systémique

ACSOS d'origine respiratoire

- Hypercapnie
- Hypocapnie sévère
- Hypoxémie

ACSOS d'origine circulatoire

- Hypotension artérielle
- Hypertension artérielle
- Anémie

Tableau 3: Agressions cérébrales d'origine systémique. D'après Moeschler, 1995 [38].

➤ Neuroprotection médicamenteuse

Aucune molécule n'a fait la preuve formelle de son caractère neuroprotecteur. Les molécules suivantes ont été étudiées dans ce but :

- Agents anesthésiques (étomidate [39], propofol [40], benzodiazépines [41], barbituriques [42])
- Les inhibiteurs calciques [43]
- Les antioxydants [44] (ubiquinone, edravone, ebselen, tirilazad)
- Les analogues de l'EPO [33]
- La ciclosporine [45]

1.5. Application pratique de l'hypothermie contrôlée

1.5.1. Techniques de refroidissement

L'induction puis le maintien de l'hypothermie doivent s'opérer sur un patient profondément sédaté voire curarisé. De nombreux dispositifs de refroidissement existent. Ils peuvent être combinés entre eux afin de potentialiser leur effet.

On distingue les différentes techniques d'hypothermie selon leur caractère externe ou interne :

➤ **Techniques de refroidissement externe**

- **Par immersion** : Il s'agit de la technique historique qui consiste à immerger le patient dans une baignoire d'eau glacée. Des études réalisées chez l'adulte sain objectivent une diminution de température de 12°C par heure avec cette technique [46]. Elle serait donc très efficace mais n'est pas réalisable en pratique dans un service de réanimation.
- **Par application de draps mouillés, de vessies de glace** : Les packs de glace sont appliqués sur les gros axes vasculaires et le patient est recouvert de linge mouillé. Il convient de rechercher des complications cutanées telles que des brûlures. Cette méthode est lente (-0.9°C par heure) [47] mais présente comme avantage son extrême simplicité et son très faible coût. Elle peut être initiée en pré-hospitalier.

- **Tunnel avec ventilation d'air refroidi :** Le patient est placé sous un arceau recouvert de linges mouillés. Un récipient de glace fréquemment renouvelée et sur lequel souffle un ventilateur est placé aux pieds du patient. Cette méthode abaisse la température corporelle d'un degré par heure, peu coûteuse et facile à réaliser [48].
- **Par matelas réfrigérant :** Il s'agit d'un matelas et d'une couverture à l'intérieur desquels circule de l'air froid (photo 1). La température est contrôlée par une console externe. La décroissance de T° est estimée à 1°C par heure [49].
- **Par casque réfrigérant :** Le casque en gel polymère réfrigéré à -4°C permet le refroidissement exclusif du crâne. Sa faisabilité a été objectivée dans l'étude d'Hachimi-Idrissi [50]. Cependant, son efficacité reste discutée chez l'adulte. Il existerait un gradient de températures intracrâniennes qui peut être conséquent lors du refroidissement sélectif [51].
- **Par dispositifs cutanés réfrigérants :** Ce sont des plaques autocollantes constituées de cellules de glace mêlées à du graphite (photo 2). La température est contrôlée par une console externe et asservie à la température du patient. La vitesse de refroidissement constatée est d'un degré par heure, la température reste stable tout le long de la procédure et le réchauffement peut se faire activement de manière contrôlée [52]. Il s'agit d'une technique coûteuse.

➤ Techniques de refroidissement interne

- **Par injection intraveineuse de produit froid à 4°C :** Il s'agit de la technique d'induction la plus simple. Elle ne nécessite pas de plateau technique particulier, peut être initiée en pré-hospitalier [53]. Elle doit

être ensuite relayée par une autre méthode qui puisse entretenir l'hypothermie. L'injection de 30 à 40 ml/kg de soluté isotonique froid (< 5°C) permet une diminution de température estimée de 0.6 à 3.2°C par heure [47, 54]. Elle expose au risque de surcharge vasculaire.

- **Par circulation extra-corporelle :** Toute circulation extracorporelle (veino-artérielle ou veino-veineuse) effectuée sans réchauffement induit une hypothermie. La température cible est rapidement atteinte puis maintenue avec précision durant toute la procédure. Cependant cette technique est complexe et invasive. En situation nécessitant une hémofiltration, le circuit de restitution peut être refroidi et ainsi induire une hypothermie efficace.

- **Par refroidissement endovasculaire :** Ce sont des dispositifs intravasculaires placés en territoire cave inférieur, insérés par voie veineuse fémorale percutanée (photo 3 et 4). Le cathéter est doté d'un capteur de température et d'une enveloppe externe où circule un fluide en circuit externe. La température de ce fluide est contrôlée en fonction de la température centrale du patient. Ils permettent un refroidissement rapide de 1,5 à 6 °C par heure et un maintien très stable de la température cible [55]. Ces dispositifs exposent au risque d'infections secondaires locales et systémiques. De plus, ils favoriseraient la survenue de complications thromboemboliques. Cette technique permet une économie de temps pour le personnel soignant mais génère un surcoût notable [56].

Dans la littérature quelques techniques plus anecdotiques sont décrites comme le refroidissement cérébral sélectif par voie nasale, le lavage péritonéal ou gastrique par des liquides froids.



Mesures associées

- **Sédation profonde du patient :** Une sédation adéquate est essentielle. L'étude princeps européenne utilise du fentanyl et du midazolam. Dans l'étude australienne c'est le midazolam seul qui est administré. Certaines études utilisent le propofol [57]. Celui-ci participe au refroidissement par son action vasodilatatrice.
- **Lutte contre les frissons :** Ils augmentent la consommation en oxygène et sont source d'inconfort pour le patient. Les deux études européenne et australienne ont recours à des curares. Cependant, l'utilisation de curares favorise les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, les neuro-myopathies de réanimation et peut masquer des mouvements anormaux. Ainsi, certains auteurs affirment qu'une sédation seule, si elle est parfaitement adaptée, suffit à prévenir les frissons.
- **Lutte contre la fièvre :** Expérimentalement, la fièvre accélère la transformation nécrotique de l'infarctus cérébral après une ischémie focale. Elle assombrit donc le pronostic neurologique. Ce symptôme est très fréquent chez le patient traumatisé crânien. Les antipyrétiques trouvent alors leurs places et aident indirectement à l'instauration de l'hypothermie.
- **Refroidissement des gaz apportés au patient par le respirateur.**
- **Surveillance rigoureuse, recherche d'effets indésirables.**
- **Etablissement de protocoles de refroidissement.**

La supériorité d'une méthode sur l'autre n'est pas prouvée. L'efficacité d'une technique est essentiellement évaluée sur la facilité de mise en œuvre, la rapidité d'obtention, la stabilité et le maintien de la température cible. La sécurité d'emploi ainsi que le coût de la technique sont également des paramètres à prendre en compte.

En 2007, une étude menée par Hoedemaekers *et al.*[49] a tenté de comparer l'efficacité de ces techniques. Les auteurs définissent 5 groupes de 10 patients placés sous hypothermie contrôlée par différentes méthodes : le refroidissement dit 'conventionnel' (induction par sérum salé froid puis entretien par apposition de packs de glace), le refroidissement par matelas réfrigérant, par couverture à air, par coussins adhésifs à eau et enfin par cathéter endovasculaire. La température cible était fixée à 33°C. Les systèmes les plus rapides étaient les cathéters endovasculaires puis les couvertures à eau. Le maintien de la température était le plus stable dans le groupe endovasculaire suivi du groupe coussins adhésifs. Aucun effet secondaire n'est significativement associé à une technique en particulier.

1.5.2. Délai d'initiation de l'hypothermie

L'hypothermie doit être débutée au plus tôt, dès que l'indication de refroidissement est posée. L'induction peut s'effectuer en pré-hospitalier [53]. Ceci est réalisable grâce à de petits moyens comme éviter de chauffer l'ambulance, placer des vessies de glace sur les axes vasculaires. Dans le cas d'une prise en charge néonatale, on propose d'éteindre la rampe chauffante une fois l'enfant séché en salle de naissance puis de baisser la température de l'incubateur.

1.5.3. Température cible et durée de refroidissement

L'obtention rapide de la température cible améliore le pronostic neurologique [58, 59]. La rapidité d'induction d'hypothermie doit être une priorité.

Nous ignorons encore la profondeur précise et la durée optimales du refroidissement.

Une étude expérimentale menée en 1992 par Weinrauch *et al* .[60] s'intéresse à l'effet du refroidissement en fonction de sa profondeur sur le devenir neurologique de chiens soumis à un ACR par FV (figure 2).

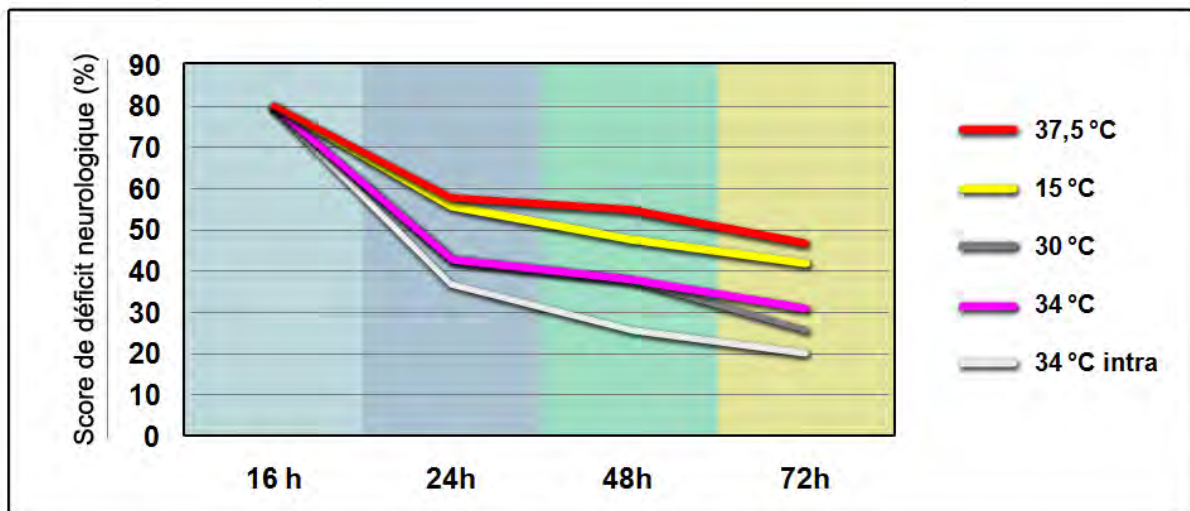


Figure 2: Déficit neurologique selon l'intensité du refroidissement, d'après Weinrauch, 1992 [60] (34°C intra= refroidissement à 34°C débuté lors de l'arrêt cardiaque).

L'étude conclue que le pronostic neurologique est le plus favorable lorsque l'hypothermie est instaurée à 34°C et lorsqu'elle est précoce. L'hypothermie profonde, quant à elle, semble délétère.

Les recommandations ne se prononcent pas précisément sur la température cible optimale, se contentant d'affirmer que l'hypothermie doit être modérée à légère [61].

De même, la durée optimale de refroidissement n'est pas établie. Il semble qu'au-delà de 72 heures d'hypothermie, les effets secondaires se multiplient et réduisent nettement le bénéfice du traitement [62].

Les pratiques actuelles s'inspirent directement des deux études princeps de 2002 portant sur l'effet de l'hypothermie contrôlée après ACR ressuscité :

- Dans l'étude princeps européenne, les patients randomisés dans le groupe hypothermie étaient refroidis à la température de 32 à 34°C pendant 24 heures.
- Dans l'étude princeps australienne, le refroidissement est appliqué à 33°C pendant 12 heures.

Le maintien de la température dans la fourchette cible doit être une priorité. Une étude pédiatrique publiée en 2010 démontre que le refroidissement excessif même intermittent est associé à une surmortalité [63].

Le respect de la cible de température n'est pas aisé. Merchant *et al.* constatent sur une cohorte de 32 patients refroidis à la température cible de 32-34°C que 63% des patients ont présenté des températures inférieures à 32°C. Dans plus d'un quart des cas, la température minimale est même inférieure à 31°C, voire inférieure à 30°C pour 13% des sujets [64].

1.5.4. Réchauffement

Idéalement, le réchauffement doit être lent et régulier. Certains auteurs recommandent une réascension thermique d'environ 0,2 à 0,3°C par heure [65].

Il peut être passif ou actif (par cathéters endovasculaires ou grâce aux systèmes de dispositifs cutanés réfrigérants). Le sujet devra être sédaté voire curarisé pour empêcher la réapparition des frissons. Le réchauffement est d'autant moins toléré qu'il survient rapidement.

Un réchauffement trop rapide expose au risque de collapsus cardiovasculaire. Il peut entraîner une hypercapnie brutale à l'origine d'une vasodilatation cérébrale et donc une augmentation brutale de la pression intracrânienne. Des convulsions

peuvent apparaître lors de cette étape délicate. La curarisation risque de masquer des convulsions. Un enregistrement électroencéphalographique continu ou standard est préconisé.

Un rebond d'hyperthermie peut être observé après le réchauffement avec élévation brutale de la PIC. Certaines équipes utilisent le doppler trans-crânien pour détecter la survenue d'une hyperhémie ou d'un vasospasme [66].

Il convient de contrôler la température centrale de manière continue lors du réchauffement.

1.5.5. Monitoring de la température

L'objectif est d'évaluer en temps réel et au plus juste la température à l'étage cérébral. En dehors des prises en charge neurochirurgicales où les sondes de pression intracrânienne peuvent être couplées à un capteur thermique, la mesure ne peut être directe. C'est pourquoi on s'intéresse à la température centrale que l'on considère comme son reflet le plus proche.

Le site à monitorer afin d'évaluer la température centrale n'est pas défini. Là encore, il n'y a pas de recommandations.

Les mesures peuvent s'effectuer par capteurs thermiques intégrés à un dispositif intra-corporel tel une sonde vésicale, rectale, œsophagienne, un cathéter endovasculaire.

Selon Zeiner *et al* [67], les mesures de température ne sont pas significativement différentes entre les sites suivants : vessie, œsophage et artère pulmonaire par sonde de Swan-Ganz. De même, une étude pédiatrique publiée en 2011 [68] confirme l'absence de différence significative entre les mesures œsophagiennes, vésicales et rectales.

La mesure tympanique, pourtant anatomiquement proche de la température cérébrale, manquerait de précision et ne serait pas recommandée [69].

Qu'elle que soit la méthode choisie, les instruments de mesure doivent être adaptés aux températures basses. Les pratiques semblent très variables d'un centre à l'autre.

La surveillance de température doit être continue en phase d'induction et de réchauffement. Elle devrait l'être idéalement tout au long de la procédure.

1.6. Effets indésirables

Les effets secondaires liés à l'hypothermie doivent être connus et étroitement surveillés [70]. De même, il est important de connaître les modifications physiologiques induites par cet état afin de proposer une surveillance adaptée et de ne pas sur-traiter les patients.

➤ **Effets cardiovasculaires**

L'électrocardiogramme est modifié, d'où le risque de masquer une ischémie myocardique [50]. Les perturbations du tracé peuvent être les suivantes :

- **Allongement de l'espace PR**
- **Elargissement des complexes QRS**
- **Allongement de l'espace QT**
- **Apparition d'une onde J d'Osborn**

Le point J est le point où le complexe QRS rejoint le segment ST. L'onde J désigne le crochetage de la branche terminale du complexe QRS, avec surélévation en dôme [71] (figure 3).

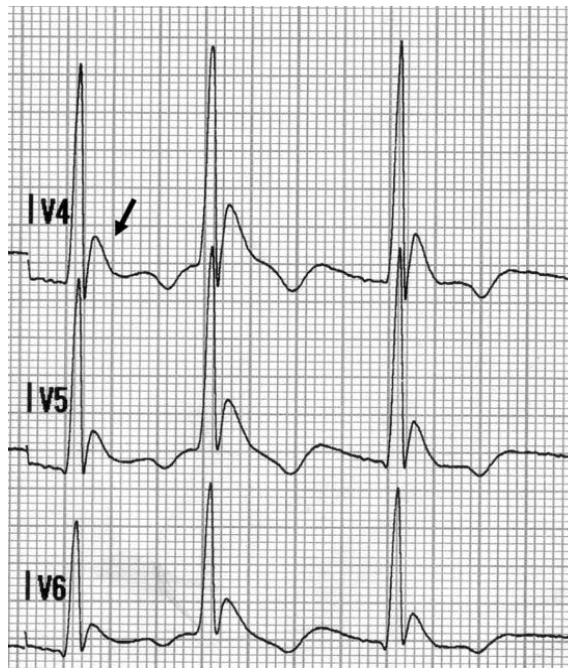


Figure 3: Onde J d'Osborn sur tracé ECG. D'après L'Her, 2005 [70].

Des troubles du rythme et de la conduction peuvent se manifester. Ils sont très redoutés mais sont finalement peu observés en hypothermie modérée (32-35°C) [1].

Il s'agit le plus souvent de fibrillation auriculaire ou de troubles du rythme ventriculaires. Ces arythmies peuvent être difficiles à traiter. En effet, en situation d'hypothermie profonde (< 28°C), le myocarde répond moins à la défibrillation et aux anti-arythmiques [15]. A moins de 20°C peut survenir une asystolie.

Le refroidissement entraîne à sa phase initiale une augmentation des catécholamines plasmatiques (adrénaline, noradrénaline) et du débit cardiaque. Ainsi, les besoins en oxygène sont transitoirement augmentés [51]. Dans un second temps, la fréquence cardiaque et le métabolisme des cellules myocardiques diminuent, la contractilité du VG est réduite. Les résistances vasculaires systémiques et pulmonaires augmentent, la pression veineuse centrale s'élève.

➤ Effets respiratoires

En situation d'hypothermie, l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est accrue. On observe un déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine. Ces modifications d'affinité en fonction de la température peuvent fausser l'interprétation de la saturation veineuse.

L'hypothermie entraîne en dehors de toute amélioration de l'oxygénation cérébrale, une augmentation de la SvO₂. L'interprétation de la saturation veineuse est donc délicate. Certains auteurs conseillent de se fier aux modifications de pression partielle veineuse en oxygène [72] dont les variations restent liées à l'extraction en oxygène.

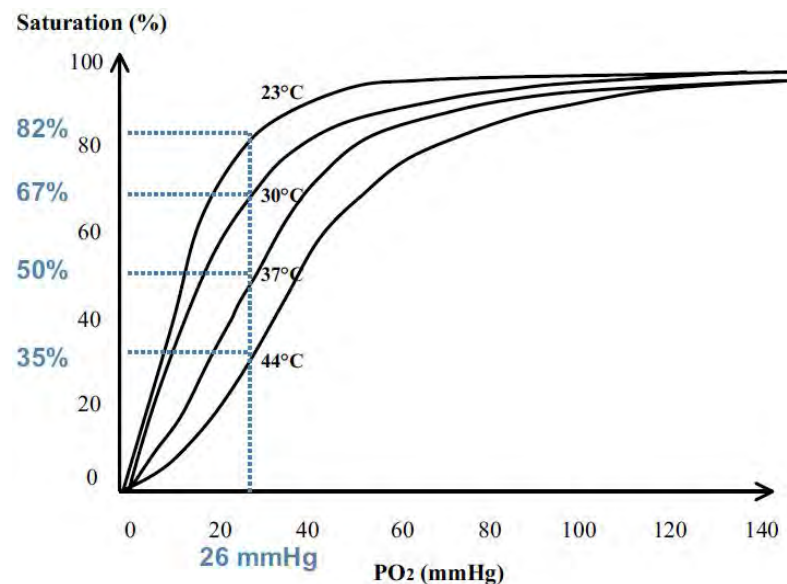


Figure 4: Courbes de saturations oxyhémoglobinées selon la température. Issu de Tremey, 2004 [72].

L'augmentation de solubilité du CO₂ et la baisse du métabolisme entraînent la baisse de la PaCO₂ et l'augmentation du pH. La capnie est à surveiller avec attention, notamment lors des phases d'induction et de réchauffement. L'hypercapnie provoque une vasodilatation cérébrale entraînant l'augmentation de la pression intracrânienne. L'hypocapnie, quant à elle, est responsable d'une vasoconstriction

cérébrale majorant les phénomènes ischémiques. L'objectif est donc de maintenir le patient en normocapnie.

La plupart des analyseurs de gaz du sang mesurent les échantillons sanguins à une température de 37 °C. Il convient de corriger les valeurs de la capnie en fonction de la température. La ventilation mécanique doit être adaptée à ces changements induits par le refroidissement.

L'hypothermie modérée (32-35°C) entraîne une hyperventilation. A moins de 32°C, peut apparaître une bradypnée puis des pauses respiratoires.

➤ **Effets hématologiques**

L'hémostase primaire est perturbée du fait de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Le refroidissement engendre également des déficits en facteurs de la coagulation.

Le risque hémorragique reste cependant modéré et a été essentiellement décrit chez le polytraumatisé. Les saignements qui surviennent sont en majorité extra-crâniens [15].

➤ **Perturbations rénales et hydro-électrolytiques**

Initialement survient une hyperdiurèse liée à une tubulopathie. Elle peut être massive et induire une hypovolémie [15, 73]. Dans un second temps, c'est une oligurie qui s'installe en lien avec la diminution du débit cardiaque.

On constate des perturbations hydro-électrolytiques [73] de type hypernatrémie, hypophosphorémie, hypokaliémie. Ces troubles ioniques peuvent à l'extrême entraîner des troubles du rythme cardiaque. L'hypomagnésémie est fréquente. Expérimentalement, lors des TC chez l'animal, la concentration

intracellulaire en magnésium à l'étage cérébral serait effondrée et associée à un devenir neurologique plus sombre [74].

➤ **Perturbations métaboliques**

La consommation en oxygène et la production de CO₂ baissent. Le métabolisme global diminue de 5 à 7% par degré Celsius abaissé, excepté le métabolisme des acides gras.

L'acidose initialement métabolique devient mixte quand survient la bradypnée. On observe très souvent une hyperlactacidémie modérée considérée comme physiologique sous hypothermie.

L'hyperglycémie est fréquente, liée à une augmentation de l'insulinorésistance [15]. L'hyperglycémie est associée à un risque accru d'infections, d'altération de la fonction rénale, de neuromyopathie de réanimation.

➤ **Effets immunitaires**

Par inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires, par diminution du pouvoir chimiotactique et des capacités phagocytaires des polynucléaires [75], l'hypothermie perturbe le système immunitaire, faisant le lit des infections nosocomiales. Il s'agit principalement d'infections respiratoires, cutanées et systémiques.

Dans l'étude princeps européenne, les patients du groupe hypothermie ont manifesté pour 37% une pneumopathie, pour 13% un sepsis, versus 26% et 7% dans le groupe contrôle [2]. Les infections respiratoires peuvent être difficiles à diagnostiquer du fait de l'absence de fièvre. Leur survenue est accrue après 48 heures de refroidissement [15].

Les infections cutanées sont également favorisées, elles peuvent siéger au niveau des points d'insertion de cathéters, des plaies chirurgicales ou escarres.

Certaines équipes administrent une antibioprophylaxie pendant toute la procédure [76] afin de limiter ce risque d'infection.

➤ **Modifications pharmacologiques**

Les perturbations rénales et enzymatiques sont à l'origine de modifications significatives de pharmacocinétique et pharmacodynamie des médicaments.

La clairance des agents sédatifs et opioïdes est altérée, nécessitant de diminuer les posologies administrées : le métabolisme des drogues suivantes a été étudié sous hypothermie :

- **Propofol** (taux plasmatique augmenté de 10 % par degré de température centrale en moins [77])
- **Fentanyl** (taux plasmatique augmenté de 5% par degré de température centrale en moins [78])
- **Curares** [79]
- **Barbituriques**
- **Phénytoïne**
- **Anesthésiants volatiles** [80]

➤ **Perturbations digestives**

Les pancréatites biologiques sont fréquentes, la concentration sérique de l'amylase est accrue. Une cytolyse hépatique modérée est fréquemment observée.

➤ **Fréquence de survenue des effets indésirables**

Très fréquents	Coagulopathie Troubles hydro-électrolytiques Hypovolémie liée à l'hyperdiurèse Augmentation des amylases sériques Hyperlactacidémie Insulinorésistance Altération de clairance des drogues
Fréquents	Hémorragies sévères Infections respiratoires Leucopénie Altération de la cicatrisation Ischémie myocardique
Rares	Hémorragie intracérébrale Pancréatite clinique

Tableau 4: Fréquence de survenue des complications de l'hypothermie. D'après Polderman, 2004 [15]

1.7. Indications

L'utilisation de l'hypothermie est rapportée dans le traitement de multiples pathologies. Cependant, peu d'indications sont formelles et soutenues par des essais de bon niveau de preuve.

1.7.1. Anoxo-ischémie globale

➤ Arrêt cardiorespiratoire

▪ Arrêt cardiorespiratoire de l'adulte

L'incidence annuelle de l'arrêt cardiaque extrahospitalier est estimé de 0,04 à 0,13% de la population adulte totale [63, 64]. Le pronostic reste très sombre puisque la survie ne s'élève qu'à 5,2 à 20 %. Parmi les survivants, seuls 11 à 48% auraient un devenir neurologique dit favorable à la sortie d'hospitalisation [65].

La première utilisation rapportée dans cette indication remonte aux années 1950 [5, 66]. A cette époque, les effets indésirables étaient difficiles à contrôler et le bénéfice n'apparaissait pas clairement.

Lorsque les études sont relancées sur ce thème, il s'agit tout d'abord de petites études non contrôlées, de faible effectif qui concluent à la faisabilité de l'hypothermie contrôlée et rapportent un devenir neurologique qui semble amélioré par rapport à des cohortes historiques [67, 81].

Les deux premiers essais randomisés contrôlés ne sont publiés qu'en 2002.

Une première étude, publiée en 2001 par une équipe belge [50], unicentrique, a randomisé 30 patients après un épisode d'asystolie ou d'activité électrique sans pouls soit dans un groupe traité par hypothermie soit dans un groupe laissé en

normothermie. Le refroidissement était sélectif par casque et durait 4 heures à la température cible de 34°C. Le réchauffement était passif. Seuls 4 patients ont survécu, 3 sont issus du groupe refroidi et 1 seul du groupe normothermie. Sur les 3 survivants du groupe hypothermie, 2 ont un devenir neurologique dit favorable, le dernier présente une incapacité sévère. Le survivant du groupe normothermie présente, lui aussi, une incapacité sévère. L'essai manquait de puissance pour faire apparaître une significativité statistique mais concluait à la faisabilité de la technique.

L'année suivante, en 2002, sont publiées les deux grandes études princeps :

La première est issue du travail d'une équipe australienne [12]. C'est un essai prospectif multicentrique contrôlé quasi-randomisé qui inclut 77 patients victimes de fibrillation ventriculaire en extra-hospitalier restés comateux après le retour d'une activité circulatoire spontanée.

Les auteurs mettent en évidence une tendance à l'amélioration de la survie à la sortie d'hospitalisation. Ils observent une différence significative concernant le devenir neurologique des patients : 49% des patients refroidis ont un bon devenir neurologique contre 26 % du groupe contrôle ($p=0.046$). Après ajustements, le risque relatif de bon développement atteint 5,25 ($p=0.011$)

La seconde étude princeps est un essai européen, multicentrique comparatif randomisé. Elle incluait 275 patients victimes d'un arrêt cardiaque présentant une fibrillation ventriculaire ou une dissociation électromécanique avec retour d'une activité circulatoire spontanée.

La mortalité observée dans le groupe traité est de 41% contre 55% dans le groupe contrôle. Le devenir neurologique est plus favorable après hypothermie à savoir 55% versus 39% ($p\leq 0.01$).

Les caractéristiques principales de ces études sont synthétisées dans le tableau 5.

	Etude HACA européenne	Etude Bernard et al. australienne
Durée de l'étude	Mars 1996- Juillet 2000	Septembre 1996- Juin 1999
Nb total de patients	275	77
Critères d'inclusion	ACR devant témoin 1 ^{er} rythme : TV ou FV Absence de circulation : 5-15 min Retour à la circulation spontanée < 60 min	ACR 1 ^{er} rythme : FV
Nb groupe hypothermie HT	137	43
T° cible	32-34°C	33°C
Technique utilisée	Packs glace en pré-hospitalier Couverture à air	Packs glace débuté en pré-hospitalier
Délai pour atteindre T° cible	8 heures	2,5 heures
Durée refroidissement	24 heures	12 heures
Objectif principal	Devenir neuro à 6 mois (scores PCPC)	Devenir neuro à la sortie (orientation à la sortie)
Objectifs secondaires	• Mortalité à 6 mois • Complications 1^{ère} semaine	• Survie • Effets indésirables hémato et hémodynamiques
Résultat objectif principal (groupe HT vs contrôle)	55% vs 39% p=0,009	49% vs 26% p=0,046
Résultats objectifs secondaires (groupe HT vs contrôle)	• 41% vs 55% p=0,02 • Pas de différence significative pour les complications mais des tendances (plus de sepsis, pneumopathies, hémorragies, œdème pulmonaire)	• 49% vs 32% p= 0,145 • Tendance plus d'effets indésirables

Tableau 5 : Résumé des deux études princeps [2, 12].

La limite principale de ces deux études réside tout d'abord dans l'hyper-sélection des patients. En effet, les critères d'inclusion étaient très restrictifs et tendaient à sélectionner une population de meilleur pronostic. Seuls 10% des patients ayant présenté un ACR ressuscité ont été inclus dans ces études. D'autre part, la randomisation de l'étude australienne s'est effectuée selon les jours pairs ou impairs.

A l'appui de ces essais, des recommandations internationales sont émises par l'ILCOR *International Liaison Committee on Resuscitation* en 2003 [61]. Elles préconisent l'emploi de l'hypothermie modérée (32 à 34°C), pendant 12 à 24 heures chez tout adulte comateux ressuscité après un arrêt cardiorespiratoire extrahospitalier consécutif à une fibrillation ventriculaire. Par ailleurs, l'ILCOR envisage l'utilisation de l'hypothermie dans d'autres situations sans émettre de recommandations : cette technique est à considérer pour les arrêts cardiaques intrahospitaliers et pour les arrêts consécutifs à d'autres rythmes. Dans les études pilotes ayant conclu à la faisabilité de l'hypothermie contrôlée [81, 82], les patients victimes d'ACR consécutifs à d'autres rythmes que la FV étaient inclus. Il n'y avait aucun effet nuisible du refroidissement rapporté sur cette population. Cependant, devant leur faible puissance statistique, elles ne pouvaient pas conclure formellement.

▪ **Arrêt cardio-respiratoire pédiatrique**

Chez l'enfant, les ACR sont la conséquence d'une hypoxie dans 60% des cas [83]. Cette différence avec l'adulte est fondamentale.

Ils restent une pathologie peu fréquente mais lorsqu'ils surviennent, leur pronostic est catastrophique.

Les arrêts extrahospitaliers sont les plus représentés. Leur incidence est estimée à 8 enfants sur 100 000 tous âges confondus [84]. Les petits garçons et les enfants de moins de 1 an sont plus touchés [85].

Avant un an, c'est la mort inattendue du nourrisson qui domine les étiologies. Plus tard, les submersions et les traumatismes constituent les principales causes.

Le pronostic est sombre puisqu'une reprise de l'activité circulatoire spontanée n'est obtenue que dans 30% des cas [85].

Toutes étiologies confondues, seuls 12 à 16% des enfants présentant un ACR sont vivants à la sortie de l'hospitalisation initiale et seules 4% des victimes d'arrêt cardiaque survivent avec des capacités neurologiques intactes [83].

Dans le cas d'une submersion, le pronostic serait plus favorable avec 22,7% de survie et 6% de survie à capacités neurologiques intactes.

Les arrêts cardiaques survenant en intra-hospitalier concernent 0,94% des admissions en réanimation [86].

Il s'agit dans la majorité des cas d'enfants porteurs de comorbidités et d'antécédents lourds. Les étiologies de l'arrêt sont donc différentes. Leur pronostic est un peu plus favorable avec une survie à la sortie estimée entre 9 et 47% [87]. Parmi les survivants, 3 enfants sur 4 montrent un devenir neurologique favorable [88].

Les premières études concernant l'hypothermie contrôlée dans la prise en charge des enfants victimes d'ACR datent des années 1990 [89]. Elles témoignaient de la survenue accrue d'effets indésirables et ne parvenaient pas à mettre en évidence d'amélioration du devenir de ces enfants.

Les études pédiatriques ne sont relancées [90] qu'après les études princeps de 2002 traitant de l'hypothermie contrôlée dans la prise en charge des ACR de l'adulte et les recommandations de 2003 [13].

En 2005, l'ILCOR aborde dans ses recommandations la problématique de l'hypothermie chez l'enfant. Il n'y a pas de recommandation formelle émise mais 'lorsque les enfants restent comateux après ressuscitation, le traitement par hypothermie est à considérer' [91].

En 2009 et 2010 [63, 92], deux études rétrospectives multicentriques attestent de la faisabilité de la procédure. Elles n'observent par ailleurs pas d'amélioration de la survie mais ne sont pas suffisamment puissantes pour conclure. L'essai de Fink *et*

a/. démontre qu'un refroidissement excessif en-deçà de 32°C est associé à une surmortalité.

En 2011, une étude de petit effectif confirme la faisabilité de la technique et atteste de sa sécurité. Aucune complication majeure n'avait été notée [68].

Une étude de grande ampleur contrôlée, randomisée est actuellement en cours. Elle s'intitule *Therapeutic Hypothermia After Pediatric Cardiac Arrest* (THAPCA). Elle devrait inclure plus de 900 enfants issus de 30 centres différents. L'hypothermie sera induite dans les 6 premières heures. La température cible (32 à 34°C) sera maintenue 48 heures. Le refroidissement sera très progressif, il s'étendra sur 16 heures. Une normothermie stricte (36-37,5°C) sera ensuite maintenue pendant 5 jours complets. Le critère d'évaluation principal sera la survie à un an, les critères d'évaluation secondaires s'intéresseront aux effets indésirables et au devenir neurologique.

A ce jour, les pratiques en réanimation pédiatrique ne sont donc pas uniformes. Devant l'absence d'essai de bon niveau de preuve et de recommandations, certaines équipes ne pratiquent pas l'hypothermie contrôlée. A l'opposé, certaines équipes ont décidé de l'appliquer à la lumière des études concluantes concernant l'adulte et le nouveau-né.

➤ **Encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né**

L'asphyxie per-natale reste fréquente, son incidence est estimée à 2 naissances pour 1000 et son pronostic est très défavorable : 15 à 20% de ces enfants décèdent et 50 à 75% des survivants présentent des séquelles neurologiques de type paralysie cérébrale, épilepsie, troubles cognitifs ou retard mental.

En 1964 paraît le premier article s'intéressant à l'hypothermie chez l'animal nouveau-né : Miller démontre que des chiots nouveau-nés placés sous hypothermie après asphyxie ont une meilleure survie et que les survivants présentent moins de

séquelles [93]. A la lumière des études animales, des essais concluants sont réalisés chez le nouveau-né humain. Il s'agissait initialement de petites études qui concluaient à sa faisabilité et relevaient une amélioration du pronostic neurologique ainsi que l'absence d'effet indésirable grave. Suivront quatre essais cliniques contrôlés randomisés :

Le premier essai était multicentrique et incluait 65 enfants de plus de 37 SA [94]. Parmi ces enfants, 32 étaient refroidis à 33°C avant la sixième heure de vie, l'hypothermie était maintenue 48 heures. A l'âge d'un an, la mortalité et les séquelles neurologiques sévères étaient significativement diminuées.

L'essai clinique suivant était de plus grande ampleur puisqu'il incluait 234 enfants dans 25 centres [95]. Il démontrait que le bénéfice était significatif en terme de survie chez les enfants atteints d'encéphalopathie anoxique modérée. Ce bénéfice n'était pas retrouvé chez les enfants présentant une EAI sévère.

La troisième étude incluait 208 bébés [96] dans 15 centres. Le refroidissement survenait dans leurs 6 premières heures à la température cible de 33,5°C et durait 72 heures. L'essai confirme l'amélioration significative de la survie et du développement neuro-développemental.

Le quatrième essai publié en 2009 [97] démontre avec une forte puissance chez 325 enfants atteints d'EAI que le traitement par hypothermie modérée appliqué pendant 72 heures ne réduit pas la mortalité mais améliore significativement le devenir neurologique des survivants.

Des recommandations ont été émises par la Société Française de Néonatalogie en 2010. Elles dictent précisément les modalités à appliquer.

- **Critères d'inclusion** : Le patient doit réunir 3 critères d'inclusion : A, B et C [98]

Critère A

- Nouveau-né d'AG ≥ 36 SA né dans un contexte d'asphyxie périnatale avec au moins un des critères suivants :
 - Score d'Apgar ≤ 5 à 10 minutes
 - Besoin de réanimation à 10 minutes (ventilation au masque ou intubation)
- Acidose : pH < 7 réalisé au cordon ou avant la première heure de vie [99].
- Excès de base ≥ 16 mmol/L ou lactates ≥ 11 mmol/L (prélèvement au cordon ou dans les 60 minutes de vie) [100].

Critère B

- Nouveau-né présentant une EAI modérée à sévère, l'évaluation clinique neurologique est effectuée selon la classification de Sarnat (stades 2 et 3, annexe 1) [101].

Critère C

- Anomalies de tracé sur un enregistrement d'au moins 30 minutes par électroencéphalogramme standard à 8 électrodes ou par EEG d'amplitude après 1 h de vie et, le cas échéant, à distance de 30 minutes du phénobarbital [98].
- Les anomalies du tracé de fond retenues sont les suivants :
 - Critères d'anomalies à l'EEG standard:
 - Tracé paroxystique sans figures physiologiques
 - Tracé très pauvre enrichi de quelques ondes thêta
 - Tracé inactif (amplitude < 5 V)
 - Activité critique continue

- Critères d'anomalies à l'EEG d'amplitude [95] :
 - . Tracé de type 2 : limite inférieure $< 5 \text{ V}$ et limite supérieure $> 10 \text{ V}$
 - . Tracé de type 3 : limite inférieure $< 5 \text{ V}$ et limite supérieure $< 10 \text{ V}$
 - . Tracé paroxystique, aspect de *burst suppression*.
 - . Activité critique continue.

▪ **Critères d'exclusion**

- AG $< 36 \text{ SA}$
- PN $< 1800 \text{ g}$
- Evaluation neurologique, stade Sarnat 1
- Enfant âgé de plus de 6 heures de vie [102]
- Anomalies congénitales majeures associées
- Hémorragies intracérébrales, lésions médullaires
- Sepsis clinique
- Qualification pour ECMO.

Lorsque les 3 critères A,B et C sont réunis, l'hypothermie contrôlée doit être débutée au plus tôt [102].

La fenêtre thérapeutique durant laquelle l'hypothermie doit être initiée n'est pas bien définie. Le délai fixé à moins de six heures est directement issu des modèles expérimentaux animaux où l'anoxo-ischémie est artificiellement créée, le délai est alors parfaitement maîtrisé. En réalité, le moment exact de survenue d'anoxo-ischémie lors du travail n'est pas connu. C'est pourquoi il est essentiel d'instaurer le refroidissement au plus vite. Dans les quatre larges études publiées, le délai était compris entre quatre et cinq heures. Les recommandations de la Société Française de Néonatalogie fixent la limite à 6 heures.

Le refroidissement peut être corporel global ou sélectif et se limiter alors à la tête. La supériorité d'une méthode sur l'autre n'est pas prouvée.

La température cible est de 33.5°C [103] , elle est mesurée en continu, le plus souvent par sonde rectale ou œsophagienne. La température doit être la plus stable possible.

Ainsi les techniques d'hypothermie globale par gilets et housses à eau avec rétrocontrôle de la température de type CRITICOOL® ou TECOTHERM® sont particulièrement adaptées.

L'hypothermie doit être maintenue pour une durée minimale de 72 heures [104].

Le réchauffement est réalisé de manière très progressive ($\leq 0.2^{\circ}\text{-}0.4^{\circ}\text{C/h}$) et régulière. Une surveillance continue par EEG ou aEEG est préconisée lors de cette phase. Idéalement, l'enregistrement est continu pendant toute la procédure. Une IRM cérébrale est réalisée dans la deuxième semaine de vie à visée pronostique.

L'existence de critères d'inclusion et de modalités de réalisation définis avec autant de rigueur expose à des questionnements éthiques. Que proposer aux enfants à la limite de l'inclusion tels les prématurés de moins de 36 SA ou les nouveau-nés âgés de plus de 6 heures de vie ?

1.7.2. Anoxo-ischémie focale

➤ Traumatisme crânien de l'adulte

Un traumatisme crânien engendre des lésions de deux types :

- **Des lésions primaires** qui se créent au moment de l'accident, qui ne sont donc pas accessibles à la neuroprotection.
- **Des lésions secondaires** qui se constituent à distance de l'accident, dans les heures et les jours qui suivent. Les mécanismes à l'origine de ces lésions secondaires sont les suivants [71] :
 - Les phénomènes d'ischémie-reperfusion
 - L'œdème cérébral
 - La formation d'hématomes
 - Le blocage du drainage de liquide céphalo-rachidien

Les études animales ont objectivé la réduction des lésions secondaires et l'amélioration du pronostic après un traumatisme crânien pris en charge par hypothermie modérée (33°C) et prolongée de 24 à 48 heures [105].

L'intérêt physiopathologique du refroidissement dans cette indication est consensuel: il permet le contrôle de l'HTIC qui est elle-même à l'origine de phénomènes d'ischémie. Il est aussi un moyen de lutte contre l'œdème cérébral constitué [106].

Un grand essai clinique comparatif randomisé publié en 2001 [72] a lancé la controverse en concluant à l'absence d'amélioration pronostique des patients refroidis malgré la diminution de la PIC. Les résultats étaient même défavorables dans le groupe hypothermie avec une majoration de survenue de complications.

Certains auteurs ont mis en cause le protocole de ce travail, estimant que l'instauration de l'HT était tardive, que la vitesse de refroidissement était trop lente (atteinte de la température cible après 8h). Par ailleurs, le réchauffement était systématique après 48 heures de refroidissement et ne tenait pas compte de la PIC. Or, les équipes semblent s'accorder sur le fait que le réchauffement devrait survenir idéalement après la normalisation de la PIC ou la régression iconographique de l'œdème cérébral. Cependant, le prolongement du refroidissement s'il est excessif pourrait exposer à un risque accru de complications.

Par la suite, plusieurs méta-analyses ont été publiées et objectivent une tendance à l'amélioration du devenir neurologique des sujets traités [107, 108].

Il n'y a pas de consensus entre les auteurs concernant la durée et la température cible optimales du refroidissement.

L'impact de l'hypothermie en termes de survie et de morbidité neurologique reste discuté et l'application de l'hypothermie contrôlée dans la prise en charge du traumatisé crânien n'est pas encore soutenue par des recommandations officielles.

Ainsi, l'hypothermie pourrait trouver sa place dans le traitement du traumatisme crânien lorsqu'il est associé à une hypertension intracrânienne. A l'heure actuelle, la généralisation de cette technique lors des traumatismes crâniens n'est pas appuyée par des recommandations officielles comme le souligne en 2009 la revue de la Cochrane Library [109].

➤ **Traumatisme crânien pédiatrique**

Le traumatisme crânien sévère est une pathologie assez fréquente en pédiatrie qui s'inscrit le plus souvent dans le cadre d'un accident de la voie publique, d'une chute, d'un accident de sport ou de maltraitance. Il est dit sévère si le score de Glasgow est inférieur ou égal à 8 [110].

Cette pathologie toucherait 53 enfants sur 100 000 chaque année en France [111]. La mortalité constatée dans les TC sévères est de 16.4% [4].

Les études pédiatriques s'intéressant à l'hypothermie après un TC sévère sont rares. En 2001, un essai contrôlé randomisé incluant 21 enfants démontre la faisabilité et la sécurité d'application d'hypothermie modérée. Le refroidissement était maintenu 48 heures. Malheureusement, l'étude manquait de puissance pour démontrer un effet thérapeutique significatif [106].

Un essai clinique multicentrique réalisé en 2008 [4] démontre que l'hypothermie modérée débutée dans les 8 premières heures et maintenue pendant 24 heures à 32-33°C n'améliore pas le devenir neurologique et est à l'origine d'effets indésirables tels que des hypotensions en phase de réchauffement pouvant accroître la mortalité.

Dans une étude de 2010, l'hypothermie dans la prise en charge des TC pédiatriques sévères est associée à la survenue d'arythmies cardiaques [112].

Ainsi, à l'heure actuelle, il ne faut probablement pas recourir à l'hypothermie thérapeutique chez l'enfant atteint de traumatisme crânien grave.

Deux nouveaux essais cliniques multicentriques ont été entrepris récemment : un essai clinique randomisé intitulé *Hypothermia in traumatic brain injury in children* réalisé par l'*Australia and New Zealand Intensive Care Society*. Celui-ci a randomisé 50 enfants et expose le groupe hypothermie à 72 heures de refroidissement à 32-33°C. Le second essai, appelé Cool Kids RCT vient de débuter. L'hypothermie est appliquée pendant 48 heures mais sera poursuivie au-delà en cas d'HTIC. Les auteurs précisent qu'une attention très particulière sera portée aux épisodes hypotensifs.

➤ **Accident vasculaire cérébral ischémique**

L'atteinte ischémique focale évolue plus rapidement que l'atteinte globale survenant par exemple lors d'un ACR. Les dommages neurologiques permanents surviennent plus précocement dans les premières heures.

On peut alors imaginer que le délai d'instauration du refroidissement optimal soit plus court.

Cependant, les lésions de la zone de pénombre étant réversibles tant que la nécrose n'est pas constituée, il est licite de penser que l'hypothermie pourrait avoir une efficacité même lorsqu'elle est initiée tardivement.

Le bénéfice de l'hypothermie dans l'accident ischémique a été prouvé sur des modèles expérimentaux [30, 113].

Chez l'homme, aucun essai contrôlé randomisé de puissance suffisante n'atteste de l'efficacité de l'HT thérapeutique dans cette indication. Il s'agit d'études non contrôlées, comparant leurs résultats à des cohortes historiques. La plupart concerne des patients présentant une atteinte ischémique de l'artère cérébrale moyenne. Elles sont de faible effectif, constatent la baisse de la pression intracrânienne [114] et concluent à la faisabilité de l'HT dans cette indication [114, 115]. La survie semble améliorée comparativement aux séries historiques [115]. Les décès observés surviennent préférentiellement en phase de réchauffement après un rebond de la PIC.

➤ **Infarctus du myocarde**

Les études expérimentales animales démontrent que l'induction d'HT en situation d'ischémie myocardique aigüe permet de diminuer la taille de l'infarctus [116, 117].

Ces observations sont confirmées chez l'homme, en phase aiguë d'ischémie myocardique. L'hypothermie est appliquée après coronarographie percutanée en urgence et diminuerait l'étendue de la nécrose myocardique [118].

1.7.3. Autres indications

Dans la littérature, les applications extra-neurologiques de l'hypothermie sont nombreuses et variées.

Il s'agit de reports de cas, ou d'essais de faible puissance. L'application du refroidissement contrôlé est décrite dans les pathologies suivantes :

- **Etat de mal épileptique réfractaire** [119, 120].
- **SDRA** [121].
- **Neurochirurgie** : L'hypothermie réduirait la sévérité de l'ischémie liée à l'occlusion transitoire des vaisseaux [122]. Cependant une étude récente ne retrouve pas de bénéfice sur le devenir neurologique [123].
- **Chirurgie vasculaire** : Le clampage de la crosse aortique expose à un risque de paraplégie, elle diminuerait l'apparition de déficits neurologiques [124].
- **Chirurgie cardiaque** : Elle limiterait la détérioration des fonctions cognitives après chirurgie cardiaque en lien avec l'ischémie cérébrale provoquée [125].
- **Choc cardiogénique réfractaire post-chirurgical** [126].
- **Méningites bactériennes** [127].
- **Hémorragie sous-arachnoïdienne** : Utilisée en cas d'échec d'angioplastie intravasculaire, elle limiterait le vasospasme [128, 129].
- **Encéphalomyélite aiguë disséminée** [130].

1.8. Contre-indications [13, 131]

- Choc cardiogénique sévère
- Arythmie maligne
- Coagulopathie
- Hémorragie sévère notamment intracrânienne
- Grossesse

L'effet de ce traitement sur le fœtus est inconnu. Il existe des études concernant la chirurgie cardiaque réalisée en hypothermie chez la femme enceinte. Celles-ci rapportent des effets nuisibles chez le fœtus [132].

1.9. Evaluation neurologique du patient sous hypothermie

En réanimation, l'évaluation du pronostic neurologique du patient cérébrolésé est une question primordiale. Elle se pose lors de la première semaine de prise en charge [62]. Les facteurs pronostiques habituellement recherchés sont susceptibles d'être perturbés par l'hypothermie elle-même.

Les éléments à disposition du réanimateur pour estimer le pronostic neurologique du patient sont les suivants :

- L'anamnèse

S'il s'agit d'un arrêt cardiaque, il ne faut pas méconnaître

- La durée d'absence de circulation
- La durée de réanimation cardiopulmonaire
- Le premier rythme relevé
- L'administration d'adrénaline, de bicarbonates
- La présence de comorbidités

➤ L'examen clinique

Les éléments clefs de l'examen clinique sont la réactivité pupillaire, le réflexe cornéen et la réponse motrice à la douleur. Plus largement, il convient de rechercher tous les réflexes du tronc cérébral. Sont considérés comme prédictifs d'un devenir neurologique défavorable [133, 134].

- L'absence de réactivité pupillaire à 24 heures
- L'absence de réflexe cornéen à 24 heures
- L'absence de réponse motrice en réponse à la douleur au 3^{ème} jour

Lorsque le patient est placé sous hypothermie, la réactivité pupillaire semble garder son bon caractère pronostique [134].

En revanche, la réponse motrice à la douleur devient un moins bon indicateur probablement du fait de la curarisation mais aussi de la sédation-analgésie qui doit être profonde. L'absence de réponse motrice et de réflexe cornéen sous hypothermie suggère un devenir défavorable mais ne permet aucune certitude absolue.

L'état de mal convulsif est un facteur pronostique péjoratif qui peut être masqué par la curarisation qui accompagne l'hypothermie. C'est pourquoi la réalisation d'EEG est recommandée [62].

➤ Marqueurs biologiques : *Neuron-specific enolase* et la protéine S100

Ce sont des marqueurs de la mort neuronale et astrogliale. Leur dosage s'effectue dans le sang ou dans le liquide céphalo-rachidien avant le 3^{ème} jour [135].

La NSE est la plus utilisée. L'intérêt de la protéine S100 est plus discuté. Les valeurs seuils prédictives d'un devenir défavorable sont difficiles à établir, les études sont discordantes. Il apparaît que leur concentration est très variable pendant les 3 premiers jours après l'arrêt cardiaque. L'hémolyse entraîne des faux positifs. L'hypothermie aurait tendance à abaisser leurs concentrations [133].

➤ Potentiels évoqués somesthésiques

Leur valeur prédictive péjorative est bien établie chez l'adulte. L'absence bilatérale de composante N20 entre le 1^{er} et le 3^{ème} jour est très spécifique d'une évolution défavorable.

En revanche, chez l'enfant, cette anomalie semble moins spécifique [136].

➤ Electro-encéphalogramme

Le tracé n'est pas modifié par l'hypothermie. Cependant, l'interprétation est rendue délicate par la sédation-analgésie.

L'*American Heart Association* recommande la réalisation d'un enregistrement électro-encéphalographique le plus précoce possible. Idéalement, l'enregistrement se fait en continu. L'EEG d'amplitude peut être utilisé afin d'éliminer des convulsions mais il ne remplace pas l'enregistrement classique.

➤ Imagerie

Le scanner cérébral n'a pas un grand intérêt pronostique. Cependant, il peut être réalisé facilement, précocement et objectiver une hémorragie cérébrale.

L'IRM est l'examen de choix pour mettre en évidence des lésions anoxo-ischémiques cérébrales, notamment en séquences de diffusion. Cependant, elle ne doit pas être réalisée trop tôt. Avant le 3^{ème} jour, les lésions ne sont pas vues. Elle est généralement pratiquée à partir du 7^{ème} jour.

2. ETUDE PERSONNELLE

2.1. Objectif de l'étude

L'arrêt cardiorespiratoire est une pathologie rare en pédiatrie, mais lorsqu'elle survient son pronostic est redoutable. Les arrêts cardiorespiratoires extrahospitaliers sont les plus représentés. Leur incidence est estimée à 8 enfants sur 100 000 tous âges confondus. Le pronostic à court et moyen terme est sombre. Seules 12 à 16% des victimes d'arrêts cardiorespiratoires survivent et le devenir neurologique est défavorable dans 54 à 76% des cas [83, 87].

Parmi les stratégies de neuroprotection, l'hypothermie thérapeutique est actuellement recommandée dans l'arrêt cardiaque de l'adulte survenant après un trouble du rythme ventriculaire et réanimé avec succès. Les recommandations de 2005 affirment que l'hypothermie thérapeutique est une option à considérer dans les prises en charge des arrêts cardiorespiratoires pédiatriques [13] .

La communauté scientifique est en attente des résultats d'un essai pédiatrique de grande ampleur qui devrait permettre de statuer sur le bénéfice de l'hypothermie chez l'enfant victime d'un arrêt cardiorespiratoire.

Une enquête de pratique, publiée en 2006, a recueilli des informations concernant les connaissances et l'attitude d'équipes de réanimation pédiatrique vis-à-vis de ce traitement chez l'enfant. 159 réanimateurs ont répondu à un questionnaire reçu par courriel et accessible sur internet via le portail de la revue *Pediatric Critical Care medicine*.

Parmi les participants, on dénombrait 91% d'américains, 4% d'européens et 5% d'australien. Parmi eux, 9% affirmaient utiliser systématiquement l'hypothermie

thérapeutique après ACR pédiatrique. 38% déclaraient l'appliquer 'parfois', ainsi la majorité des sujets soit 53% ne la pratiquaient pas [90].

Dans le service de réanimation pédiatrique au CHU de Nancy, nous utilisons cette technique. Ses modalités de réalisation pratiques figurent dans un protocole de service et sont les suivantes :

- L'induction s'effectue par injection de 20 ml/kg de sérum salé froid à 4°C. Au mieux, elle est réalisée en extrahospitalier, dès la prise en charge. Le patient ne doit pas être réchauffé activement et est entouré de poches de glaces.
- A l'arrivée en réanimation, le réchauffeur du respirateur est éteint, l'enfant est placé sous un tunnel de refroidissement externe par soufflerie froide et bac à glace sous les draps.
- L'objectif de température optimale est l'intervalle 32-34°C.
- Le refroidissement doit être maintenu 12 à 24 heures.

Les indications de mise en hypothermie, quant à elles, ne sont pas strictement définies dans le protocole.

L'objectif principal de notre étude est de déterminer, parmi une cohorte d'enfants pris en charge après ACR, les facteurs de sélection des sujets soumis au refroidissement.

L'objectif secondaire est de décrire une population d'enfants victimes d'arrêts cardiorespiratoires réanimés avec succès, de rechercher des facteurs pronostiques de survie, de déterminer les caractéristiques du refroidissement appliqué et d'observer l'impact de l'hypothermie en terme de morbi-mortalité.

2.2. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective, unicentrique. Elle est réalisée à l'hôpital d'enfants au CHU de Nancy, établissement de 227 lits, comprenant un service de réanimation pédiatrique spécialisée médico-chirurgicale d'une capacité de 20 lits.

2.2.1. Critères d'inclusion

Les dossiers des enfants correspondant aux critères suivants ont été rétrospectivement étudiés :

- Enfants de 28 jours à 18 ans,
- Hospitalisés en réanimation pédiatrique spécialisée,
- Entre juin 2006 et mai 2011,
- Ayant présenté un arrêt cardiorespiratoire réanimé avec succès,
- Dont le retour de circulation spontanée s'est maintenu plus de 20 minutes.

La définition de l'arrêt cardiorespiratoire issue de '*The pediatric Utstein guidelines*' est la suivante : il s'agit d'un arrêt de l'activité mécanique du cœur déterminé par l'incapacité de palper un pouls central, associé à une apnée et à l'absence de conscience [137].

Etant donné le caractère rétrospectif de l'étude, nous n'avons pas pu recueillir les données en ces termes précis et avons retenu les critères suivants :

- Absence de pouls
- Et absence de respiration spontanée
- Et ayant donné lieu à réanimation cardiopulmonaire

Contrairement à de nombreuses études, nous n'avons pas retenu la pratique du massage cardiaque externe de plus d'une minute. En effet, chez l'enfant et

notamment chez le tout petit, la ventilation au masque peut, à elle seule, rétablir la circulation spontanée.

L'identification des patients a été réalisée avec l'aide du Département d'Information Médicale par recherche des codes diagnostiques suivants issus de la CIM-10 :

- Arrêt cardiaque
- Arrêt respiratoire
- Mort inattendue du nourrisson
- Fibrillation ventriculaire
- Submersion
- Strangulation

95 dossiers correspondaient à ces codes. Parmi ces dossiers, 34 enfants étaient admis, sans vie, à l'Hôpital d'enfants du CHU de Nancy dans le cadre d'une mort inattendue du nourrisson, notre établissement en étant le centre régional de référence. 10 enfants ont présenté un arrêt respiratoire isolé et 21 enfants ont été victimes d'arrêts cardiorespiratoires intrahospitaliers n'ayant pu être réanimés.

Ainsi, seuls 30 dossiers correspondaient à nos critères et ont donc été retenus.

2.2.2. Critères d'exclusion

Nous avons choisi d'exclure les enfants en période néonatale, c'est à dire âgés de 0 à 28 jours. Nous avons également exclu les arrêts cardiaques survenant en service de réanimation ou au bloc opératoire. Les enfants ayant présenté un arrêt respiratoire isolé ne sont pas inclus dans l'étude.

2.2.3. Données recueillies

La lecture rétrospective des dossiers a permis de recueillir les informations suivantes :

➤ **Données épidémiologiques :**

- Age
- Sexe
- Poids
- Comorbidités éventuelles

➤ **Caractéristiques de l'arrêt cardiorespiratoire :**

- Date
- Lieu
- Présence de témoins
- RCP débutée par un témoin
- Durée d'absence de circulation (délai pour débiter une réanimation cardiopulmonaire)
- Délai de retour à une circulation spontanée
- Premier rythme observé
- Etiologie

➤ **Caractéristiques de la réanimation :**

- Nombre de CEE
- Dose d'adrénaline administrée rapportée au poids

➤ **Paramètres clinico-biologiques à l'admission :**

- pH
- Lactacidémie
- Température à l'admission
- Etablissement d'un score de gravité (score PRISM, annexe 3)

➤ **Evaluation neurologique à l'admission :**

- Réactions pupillaires
- Score de Glasgow (adaptation pédiatrique du score, annexe 4)

➤ **Caractéristiques de l'hypothermie contrôlée :**

- Délai d'induction (délai entre l'ACR et l'obtention d'une température corporelle inférieure à 35°C)
- Température minimale consignée
- Durée du refroidissement (durée totale à moins de 36°C)
- Complications pouvant être liées à l'hypothermie. Nous avons relevé les effets indésirables survenus pendant les 3 premiers jours d'hospitalisation excepté pour les complications infectieuses que nous avons relevées jusqu'au septième jour.

➤ **Evènements marquants lors du séjour :**

- Durée de ventilation mécanique
- Constatation de mouvements anormaux
- Apparition d'une infection secondaire

➤ Devenir du patient

- Survie à la sortie de l'hospitalisation initiale
- Survie au 30^{ème} jour de l'arrêt cardiaque
- Estimation des scores PCPC et POPC (annexe 3) avant l'accident, à partir des antécédents et observations antérieures éventuelles
- Evaluation neurologique à la sortie du patient par scores PCPC et POPC
- Calcul de la différence entre les scores de sortie et les scores antérieurs à l'incident. Nous les appellerons delta-PCPC et delta-POPC
- Durée d'hospitalisation en unité de réanimation
- Durée d'hospitalisation en secteur conventionnel
- Informations sur le devenir à long terme lorsqu'elles sont disponibles

Nous avons choisi d'utiliser les scores PCPC *Pediatric Cerebral Performance Category* et POPC *Pediatric Overall Performance Category* pour évaluer le devenir neurologique des patients, conformément aux recommandations de style d'Utstein pédiatrique [137]. Etablis en 1992 par Fiser [138, 139], ces scores ont été développés dans le but d'évaluer les capacités cérébrales et globales de l'enfant après une hospitalisation en réanimation. Le POPC s'intéresse à la morbidité fonctionnelle globale. Le PCPC se limite à la morbidité cognitive. Les capacités de l'enfant sont estimées :

- Avant l'arrêt cardiaque par lecture rétrospective des antécédents de l'enfant
- A la sortie de l'hôpital
- La différence entre les deux valeurs est appelée delta PCPC ou delta POPC

Nous considérons que le devenir de l'enfant est favorable lorsqu'il survit et que :

- Le PCPC (et/ou POPC de sortie d'hospitalisation) s'élève à 1 ou 2
- Ou lorsque le delta-PCPC (et/ou delta-POPC) est nul

Le recueil de données a été effectué sur le logiciel Epidata®.

2.2.4. Analyse statistique

Du fait de la petite taille de l'échantillon, l'hypothèse de normalité n'a pas été testée pour la population étudiée. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane (intervalle interquartile). Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage (nombre).

Les comparaisons entre les différents groupes ont été réalisées par le test non paramétrique de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et ordinales et par le test du Khi2 ou le test exact de Fisher (en fonction des effectifs par modalités de chaque test) pour les variables qualitatives.

L'influence de l'hypothermie sur la survie a été représentée par des courbes de survie cumulée réalisées selon la méthode de Kaplan Meier selon le statut thermique et comparées entre elles par le test du Log Rank.

Un p inférieur ou égal à 0,05 est considéré comme significatif.

2.3. Résultats

2.3.1. Description de la population

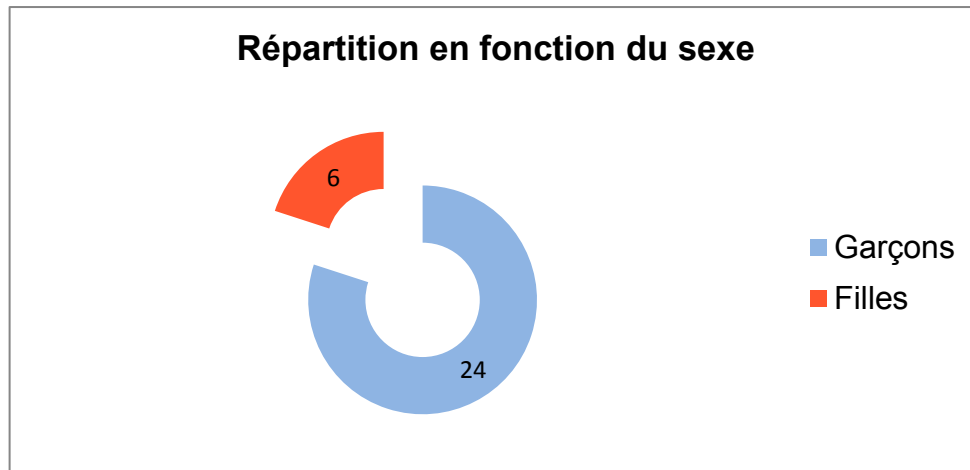


Figure 5: Répartition de la population en fonction du genre.

30 enfants ont donc été inclus dans notre étude.

La majorité des enfants est de sexe masculin. Près d'un tiers des sujets est âgé de moins d'un an. Un autre tiers a plus de 10 ans. Dans 37% des cas, les enfants sont porteurs de comorbidités :

Deux enfants sont nés prématurés et présentent une dysplasie broncho-pulmonaire. L'un d'entre eux est porteur d'un syndrome polymalformatif d'origine génétique.

Un patient est atteint d'amyotrophie spinale. Un autre présente une hypotonie néonatale non étiquetée associée à une arthrogrypose. Un sujet est porteur d'une trisomie 21 associée à une CIA et a souffert dans ses antécédents d'une leucémie aigüe.

Un enfant a été greffé dans le cadre d'une leucémie aigüe lymphoblastique B et a présenté une réaction du greffon contre l'hôte.

Cinq enfants sont porteurs d'anomalies cardiaques : le premier présente une hypoplasie du cœur gauche. Deux sujets sont connus pour une cardiomyopathie hypertrophique. Un petit garçon porte un pace maker dans le cadre de ses troubles de la conduction et a présenté des complications de type médiastinite et endocardite. Enfin, le dernier enfant est atteint d'une cardiopathie congénitale complexe de type coarctation de l'aorte associée à un retour veineux pulmonaire anormal partiel. Cette cardiopathie congénitale était associée à une malformation adénomatoïde kystique pulmonaire.

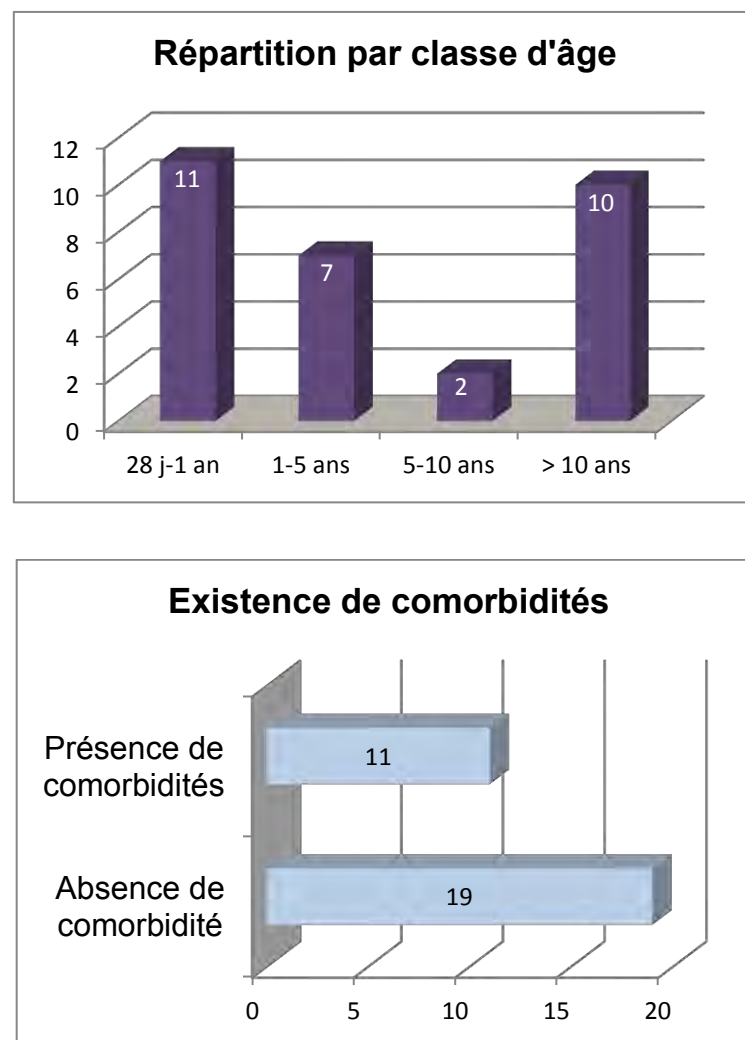


Figure 6: Répartition par classe d'âge et présence de comorbidités.

2.3.2. Caractéristiques des arrêts cardiorespiratoires

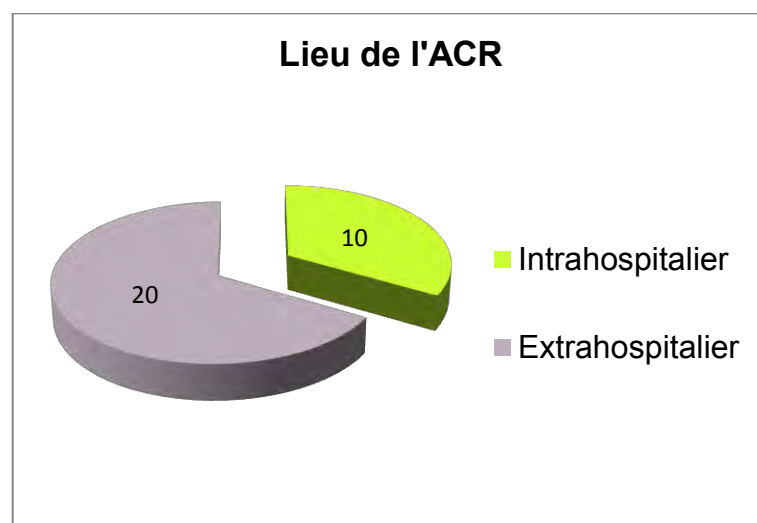


Figure 7: Répartition des arrêts cardiorespiratoires selon le site.

Le site est extrahospitalier 2 fois sur 3. Les étiologies sont multiples mais nettement dominées par les submersions qui représentent 50% des causes d'ACR extrahospitaliers. Les différentes étiologies sont relevées dans le tableau 6. Nous estimons que dans 63% des cas, l'arrêt est provoqué par une asphyxie.

	Total n= 30
Respiratoire	
Inhalation	4 (14%)
Embolie pulmonaire	1 (3%)
Submersion	10 (34%)
Cardiaque	
Cardiopathie congénitale	3 (10%)
Troubles du rythme	1 (3%)
Troubles de la conduction	1 (3%)
Malaise grave du nourrisson / MIN	2 (7%)
Pendaison / Strangulation	2 (7%)
Traumatique	1 (3%)
Intoxication	1 (3%)
Métabolique	1 (3%)
Choc septique	2 (7%)
Génétique	1 (3%)

Tableau 5: étiologies des ACR.

Tout site confondu, l'arrêt survient en présence d'un témoin dans 70% des cas. Une réanimation cardiopulmonaire est initiée avant l'arrivée des secours dans 73% des cas. La médiane du délai estimé avant début des compressions thoraciques est de 4 minutes. La médiane du délai avant retour à la circulation spontanée s'élève à 12 minutes. Le premier rythme cardiaque enregistré n'est précisé que dans la moitié des dossiers.

			N (%)
Rythme	Choquable	Fibrillation ventriculaire	3 (10%)
		Tachycardie ventriculaire	1 (3,3%)
	Non choquable	Asystolie	9 (30%)
		Dissociation électromécanique	2 (6,7%)
	Non communiqué		15 (50%)
			Médiane (EIQ)
Dose d'adrénaline administrée (mg/kg)			0 (0-3)
Nombre de CEE			0 (0-0)

Tableau 6: Caractéristiques de la réanimation de base.

Les caractéristiques des arrêts en fonction du site intrahospitalier ou extrahospitalier figurent dans le tableau 13.

2.3.3. Paramètres clinico-biologiques à l'admission en unité de réanimation

	Médiane (EIQ)
pH	7,16 (7,1-7,3)
Lactates (mmol/L)	20,7 (5,3-48)
Score de Glasgow	3 (3-3)
Score PRISM	23 (17-28)
Délai ACR- Admission en réa (h)	1,5 (0,84-2,2)
Température à l'admission	35,6 (34,4-36,8)
	N (%)
Réaction pupillaire	
Réactives asymétriques ou dilatées	2 (7%)
Aréactives dilatées	12 (40%)
Autres	13 (43%)
Non communiqué	3 (10%)

Tableau 7: Paramètres clinico-biologiques à l'admission.

La mortalité prédite médiane de notre cohorte est de 35% (21-64) à l'appui des scores PRISM.

2.3.4. Evènements notables du séjour

	Médiane (Q1-Q3)
Durée de ventilation (jours)	3 (2-6)
	N (%)
Hypothermie contrôlée	17 (57%)
Mouvements anormaux	9 (30%)
Sepsis	5 (17%)

Tableau 8: Evènements marquants du séjour.

2.3.5. Caractéristiques de l'hypothermie thérapeutique

L'hypothermie thérapeutique est appliquée chez 17 enfants soit 57% de nos patients. Les caractéristiques principales du refroidissement sont représentées en figure 9.

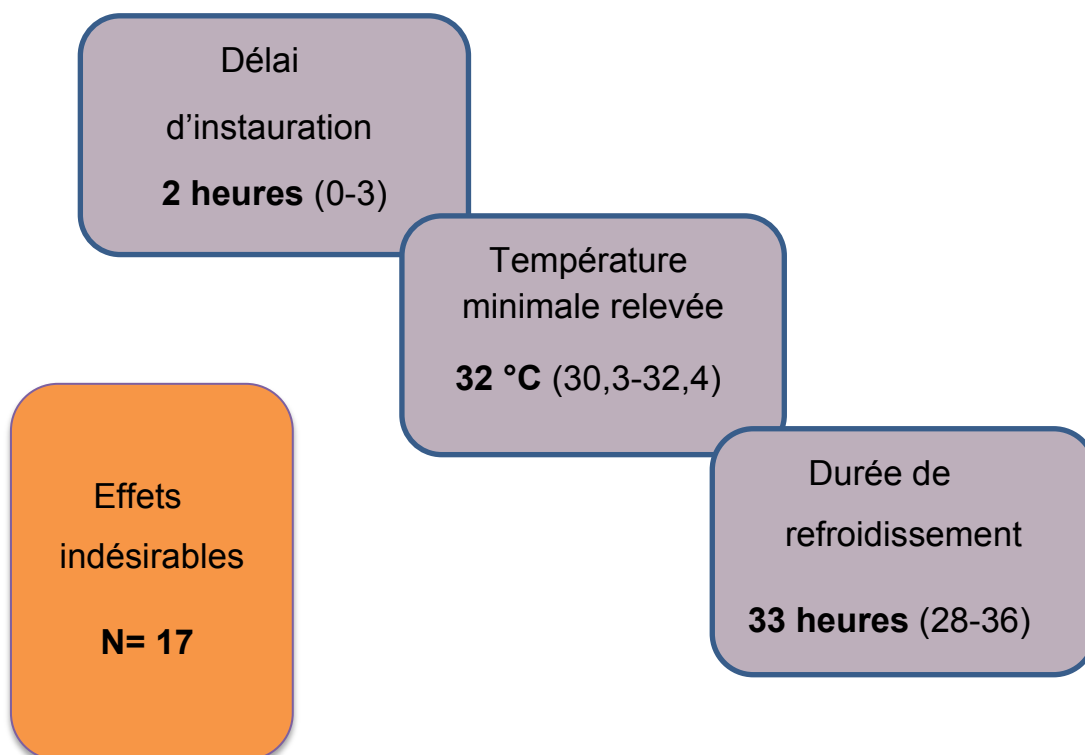


Figure 8: Caractéristiques de l'hypothermie exprimées en médiane (EIQ).

Parmi les 17 enfants refroidis, 11 sujets ont présenté des complications contemporaines de l'hypothermie. Certains ont présenté plus d'un effet indésirable. En effet, le nombre total de complications relevées pouvant être attribuées à l'hypothermie se porte à 17. Elles sont énumérées dans le tableau 10.

Effets indésirables contemporains du refroidissement		n
Cardiologiques		
Troubles du rythme ventriculaire		1
Hypotensions artérielles au réchauffement		2
Choc hypovolémique au réchauffement		1
Infectieux		
Pneumopathie		2
Rénaux		
Insuffisance rénale aigüe nécessitant hémofiltration		3
Métaboliques		
Hyperglycémie		3
Hypokaliémie		1
Hématologiques		
Troubles de la crase		1
Thrombopénie		1
Leucopénie		1
Généraux		
Rebond d'hyperthermie au réchauffement		1

Tableau 9: Complications liées au refroidissement.

Les caractéristiques des patients ont été étudiées selon qu'ils aient été placés sous hypothermie ou laissés en normothermie afin de mettre en évidence les différences existant entre ces deux groupes. En effet, l'objectif principal de notre travail est de mettre en évidence les facteurs de sélection des enfants placés sous hypothermie.

Les caractéristiques de chaque groupe sont indiquées dans le tableau 13.

	Total N=30	Hypothermie N=17	Normothermie N=13	<i>p</i>
Sexe Masculin	24 (80%)	12 (71%)	12 (92%)	NS
Age (ans)	2,6 (0,6-12,7)	7,8 (1,3-12,7)	0,56 (0,3-2,9)	NS
Poids (kg)	14,8 (7,3-47)	32,5 (11-50)	8 (4,5-15,3)	0,041
Présence de comorbidités	11 (37%)	2 (12%)	9 (69%)	0,001
Site extrahospitalier	20 (66%)	16 (94%)	4 (31%)	<0,001
Rythme choquable	4	3	1	NS
Présence de témoin	21 (70%)	9 (53%)	12 (92%)	0,042
RCP avant secours	22 (73%)	11 (65%)	11 (85%)	NS
Nombre de CEE	0 (0-0)	0 (0-0,2)	0 (0-0)	NS
Dose d'adrénaline (mg/kg)	0 (0-3)	0,5 (0-4)	0 (0-2)	NS
Durée absence circulation (min)	4 (3-5)	5 (3,5-7,5)	3 (2-4,5)	0,02
Délai avant RCS (min)	12 (10-26)	13,5 (10-30)	10 (8-15)	NS
Score de Glasgow	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	NS

Pupilles				
Dilatées aréactives	12	7	5	
Dilatées ou asymétriques	2	1	1	NS
Autre	13	9	4	
Délai admission réa (h)	1,5 (0,8-2,2)	2 (1,6-2,7)	1 (0,17-1,2)	0,018
Température à l'admission (°C)	35,6 (34,4-36,8)	34,5 (32,9-36,6)	36,2 (35,6-37,1)	0,011
pH	7,16 (7,1-7,3)	7,12 (7,1-7,27)	7,23 (7,12-7,33)	NS
PCPC avant ACR				
1	22	17	5	
2	3	0	3	
3	1	0	1	0,001
4	2	0	2	
PRISM	23 (16,8-28)	24 (19-28)	19 (15-27)	NS
Mouvements anormaux	9 (30%)	4 (24%)	5 (38%)	NS

Tableau 10: Comparaison des groupes hypothermie et normothermie.

Il apparaît de manière très significative que les enfants placés sous hypothermie sont significativement plutôt victimes d'ACR extrahospitaliers.

Les enfants du groupe hypothermie ont un poids significativement plus lourd. Nous ne retrouvons pas ici de différence significative entre les âges médians des deux groupes.

Dans le groupe hypothermie, les enfants présentent significativement moins de comorbidités et un score PCPC antérieur à l'hospitalisation moins élevé.

Le délai avant réalisation des premières compressions thoraciques est plus long dans le groupe hypothermie. Par ailleurs, le délai d'acheminement en réanimation est également plus long. Ces paramètres sont probablement liés au caractère très largement extrahospitalier des arrêts cardiaques dans le groupe hypothermie.

La température à l'admission est plus basse dans le groupe hypothermie, ce qui peut suggérer que la décision de refroidissement se prend souvent avant l'admission en réanimation. De plus, cela prouve que le refroidissement peut être efficacement débuté avant l'admission en unité de réanimation.

2.3.6. Comparaison des arrêts cardiorespiratoires en fonction du site

	Total N=30	Intrahospitalier N=10	Extrahospitalier N=20	<i>p</i>
Sexe M	24 (80%)	10 (100%)	14 (70%)	NS
Age	2,6 (0,6-12,7)	0,7 (0,4-3,5)	5,3 (1,2-12,8)	NS
Poids	14,8 (7,3-47)	7,7 (3,8-13,5)	25 (10-50)	0,021
Présence de comorbidités	11 (37%)	9 (90%)	2 (10%)	<0,001
ACR devant témoin	21 (70%)	9 (90%)	12 (60%)	NS
RCP avant secours	22 (73%)	10 (100%)	12 (60%)	0,029

Délai avant début MCE (min)	4 (3-5)	3 (2-3,5)	5 (3-5)	0,047
Délai avant RCS (min)	12 (10-26)	10 (7,5-18,5)	13,5 (10-30)	NS
Rythme Choquable	4 (26%)	1 (25%)	3 (27%)	NS
CEE	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	NS
Adrénaline (mg/kg)	0 (0-3)	2 (0-3)	0 (0-4)	NS
Score de Glasgow	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3,7)	NS
Délai admission réa (h)	1,5 (0,8-2,2)	0,5 (0,04-0,9)	2 (1,5-2,8)	0,001
Température admission (°C)	35,6 (34,4-36,8)	36,1 (35,5-36,8)	35 (33,2-36,8)	NS
PCPC avant ACR				
1	22	3	19	<0,001
2	3	3	0	
3	1	1	0	
4	2	2	0	
Hypothermie	17 (57%)	1 (10%)	16 (80%)	<0,001

Tableau 11: Caractéristiques des ACR selon leur site.

Les enfants victimes d'ACR intrahospitaliers sont en large majorité porteurs de comorbidités. Il s'agit d'une différence significative entre les deux groupes. Par ailleurs, le score PCPC estimé avant l'arrêt est moins favorable dans le groupe intrahospitalier.

Il existe une différence significative entre les poids des enfants des 2 groupes : ils sont plus légers dans le groupe intrahospitalier. Ils sont possiblement plus jeunes même si nous ne mettons pas en évidence de différence significative entre les âges médians. Les enfants de ce groupe étant plus souvent porteurs de comorbidités, il est également possible que leur développement staturo-pondéral soit affecté par leur pathologie sous-jacente.

La réanimation cardiopulmonaire de base avant l'arrivée des secours est évidemment plus précoce en intrahospitalier. Cependant le délai avant retour à la circulation spontanée n'est pas plus court.

Il n'y a pas de différence de température à l'admission entre ces 2 groupes.

Nous mettons en évidence une différence hautement significative quant à l'application de l'hypothermie contrôlée. En effet 80% des enfants victimes d'ACR extrahospitaliers bénéficient d'hypothermie contrôlée contre 10% dans le groupe intrahospitalier ($p < 0,001$). Cette différence concernant le lieu de l'arrêt semble être un critère majeur dans la décision de placement sous hypothermie.

2.3.7. Devenir

➤ Survie à la sortie

Parmi nos 30 enfants, seuls 13 ont survécu ce qui porte la survie globale à 43%. D'après les scores PRISM, la survie attendue était de 65%.

La survie dans le groupe hypothermie est de 53% versus 31% dans le groupe normothermie (tableau 14). Ainsi nous observons une tendance à l'amélioration de la

survie à la sortie dans le groupe hypothermie. Cependant, il n'est pas mis en évidence de différence significative.

La survie observée dans le groupe extrahospitalier s'élève à 55% contre 20% dans le groupe intrahospitalier (tableau 13).

➤ Survie au 30^{ème} jour de l'arrêt cardiaque

Le taux de survie au 30^{ème} jour atteint 53 % dans le groupe hypothermie et 31% dans le groupe normothermie (figure 9). Il n'y a pas de différence significative ($p= 0,414$)

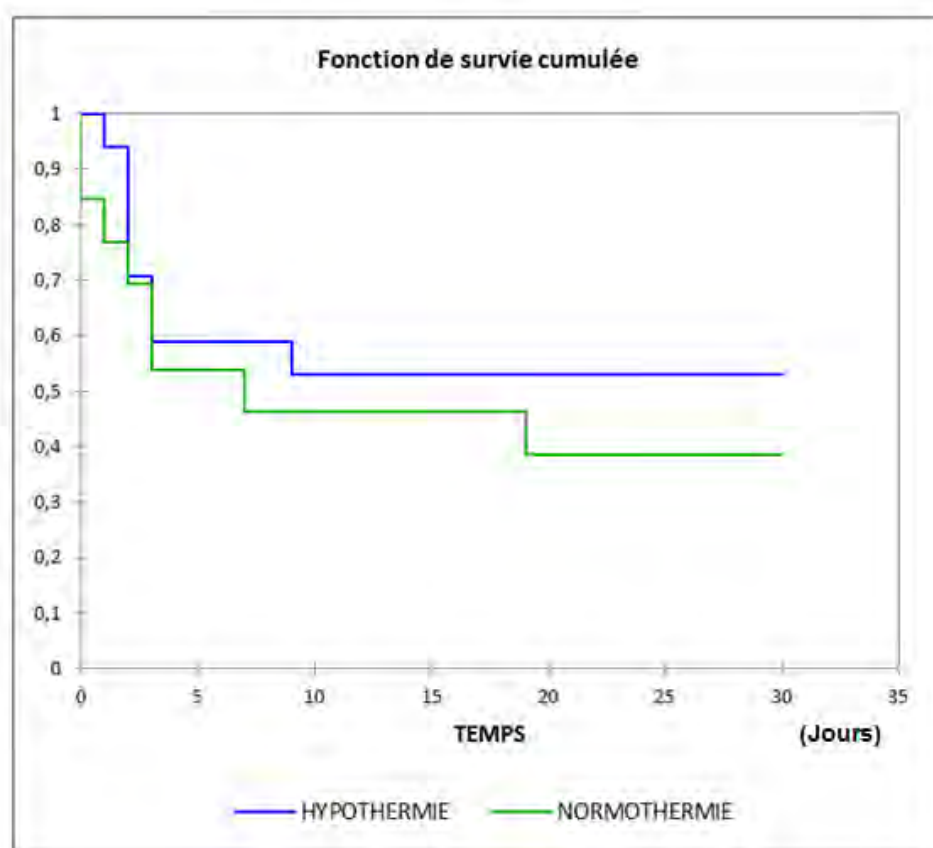


Figure 9: Survie selon la méthode de Kaplan et Meier.

➤ **Devenir neurologique**

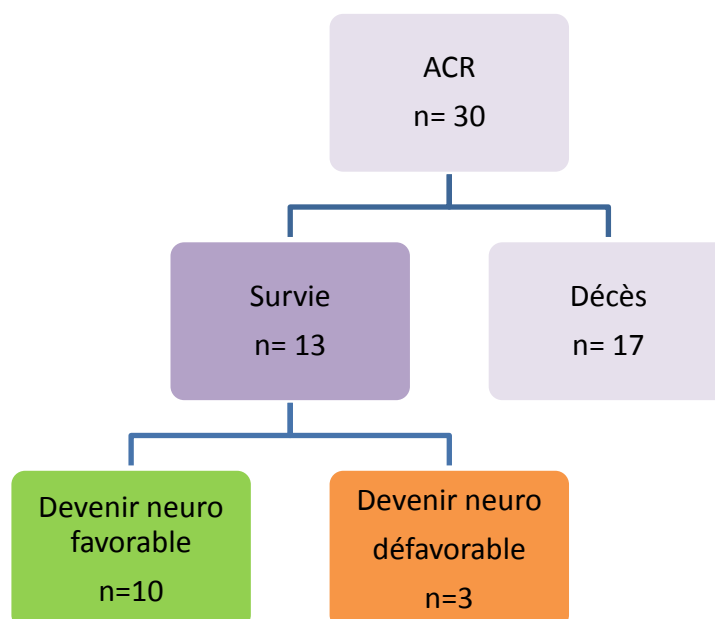


Figure 10: Devenir neurologique des patients, schéma global.

Parmi les 13 survivants, 77% ont un devenir neurologique favorable. Dans 62% des cas, les capacités neurologiques sont intactes à la sortie.

	Total N=30	Intrahospitalier N=10	Extrahospitalier N=20	<i>p</i>
Survie	13 (43%)	2 (20%)	11 (55%)	NS
Médiane (EIQ)				
ΔPCPC	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-2)	NS
ΔPOPC	0 (0-2)	0 (0-0)	0 (0-2,5)	NS

Tableau 12: Devenir selon le site de l'arrêt cardiaque.

	Total N=30	Hypothermie N=17	Normothermie N=13	<i>p</i>
Survie	13 (43%)	9 (53%)	4 (31%)	NS
Mortalité prédite (PRISM)	35% (21-64)	45% (30-62)	24% (15-69)	NS
Devenir neurologique favorable	10 (33%)	6 (35%)	4 (24%)	NS
Médiane (EIQ)				
Durée hospit réa (jours)	3,5 (2-9,3)	3 (2-9)	4 (3-15,5)	NS
Durée hospit globale (jours)	9 (2,5-50)	9 (2-11)	33 (3,5-96,8)	NS
PCPC de sortie				
1	7	4	3	NS
2	2	2	0	
3	0	0	0	
4	3	2	1	
5	1	1	0	
ΔPCPC	0 (0-1)	1 (0-3)	0 (0-0)	NS
ΔPOPC	1 (1-4)	2 (1-4)	1 (1-2)	NS

Tableau 13: Devenir selon le groupe hypothermie ou normothermie.

Il n'y a pas de différence significative concernant le devenir neurologique entre les enfants refroidis et ceux laissés en normothermie. Nous ne parvenons pas à mettre en évidence d'impact de l'hypothermie en termes de morbidité neurologique.

➤ **Recherche de facteurs pronostiques de survie**

Malgré le faible effectif de notre cohorte, nous avons tenté de rechercher des facteurs pronostiques de survie en comparant les survivants au 30^{ème} jour aux enfants décédés. Les données suivantes semblent avoir un caractère pronostique :

- La quantité d'adrénaline reçue
- La durée d'absence de circulation
- Le délai de retour à la circulation spontanée
- Le pH à l'admission
- La réactivité pupillaire
- Le score PRISM

	Total N=30	Survivants J30 N=17	Décédés N=13	p
Sexe Masculin	24 (80%)	11 (79%)	13 (81%)	NS
Age (ans)	2,6 (0,6-12,7)	2,6 (1,3-12,2)	1,9 (0,3-12,8)	NS
Poids (kg)	14,8 (7,3-47)	15,4 (9-43,8)	7,5 (5,3-48,5)	NS
Présence de comorbidités	11 (37%)	4 (29%)	7 (44%)	NS
Site extrahospitalier	20 (66%)	11 (78%)	9 (56%)	NS
Rythme choquable	4	2	2	NS
Présence de témoin	21 (70%)	10 (69%)	11 (71%)	NS
RCP avant secours	22 (73%)	9 (64%)	13 (81%)	NS
Nombre de CEE	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	NS

Dose d'adrénaline (mg/kg)	0 (0-3)	0 (0-0,8)	3 (0-4)	0,038
Durée absence circulation (min)	4 (3-5)	5 (3-5)	3 (2,2-5)	0,02
Délai avant RCS (min)	12 (10-26)	10 (9-10)	26 (14-36)	0,007
Score de Glasgow	3 (3-3)	3 (3-6)	3 (3-3)	NS
Pupilles	12	2	10	0,002
Dilatées				
aréactives	2	0	2	
Dilatées ou asymétriques	3	10	3	
Autre				
Température à l'admission (°C)	35,6 (34,4-36,8)	36,2 (35-36,9)	35,4 (34,3-36,3)	NS
pH	7,16 (7,1-7,3)	7,29 (7,22-7,37)	7,11 (7,05-7,12)	0,003
Lactates	20,7 (5,3-48)	20,7 (3,4-24,2)	15,6 (5,7-67,6)	NS
Délai admission réa (h)	1,5 (0,8-2,2)	1,6 (1-2)	1,2 (0,5-2,5)	NS
PCPC avant ACR				
1	22	12	10	NS
2	3	0	3	
3	1	0	1	
4	2	1	1	
PRISM	23 (16,8-28)	18 (12-25)	27 (19,5-32)	0,018
Mouvements anormaux	9 (30%)	5 (36%)	4 (25%)	NS

Tableau 14: Facteurs pronostiques de survie

2.4. Discussion

L'hypothermie contrôlée à visée neuroprotectrice a été appliquée à 57% des enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique spécialisée après un arrêt cardiorespiratoire réanimé avec succès.

Il apparaît que l'hypothermie thérapeutique est plutôt utilisée dans les situations d'arrêts cardiaques extra-hospitaliers mais aussi lorsque l'arrêt survient chez un enfant qui n'est porteur d'aucune comorbidité, présentant un développement neurologique normal. Nous observons que certains facteurs pronostiques péjoratifs sont associés à son utilisation comme la durée d'absence de circulation et l'absence de témoin. Ce qui peut signifier que la sévérité de la situation encourage à l'utilisation de l'hypothermie.

Les enfants placés sous hypothermie sont plus gros. Ceci peut laisser penser qu'il s'agit d'enfants plus âgés, or la différence d'âge n'apparaît pas significative. L'autre hypothèse est que le développement staturo-pondéral de ces enfants est meilleur que celui des enfants laissés en normothermie, statistiquement plus porteurs de comorbidités.

Notre étude présente bien sûr des limites et biais. Son niveau de preuve est faible du fait de son caractère rétrospectif et unicentrique. De plus, l'effectif de notre cohorte est restreint puisqu'elle ne comprend que 30 enfants. Par ailleurs, nous n'avons pas effectué de calcul d'effectif à priori.

Les dossiers ne sont recueillis que sur une période de 5 ans. Durant ces 5 années de recueil, il est possible que les pratiques aient évolué. Plusieurs études pédiatriques de faisabilité ont notamment été publiées entre 2009 et 2011. Celles-ci ont pu encourager la pratique de l'hypothermie.

Un certain nombre de données n'a pas été retrouvé en lien avec le caractère rétrospectif du travail. C'est notamment le cas du premier rythme cardiaque constaté qui n'est consigné dans le dossier médical qu'une fois sur deux.

Notre objectif principal consistait à déterminer les facteurs de sélection des patients ayant bénéficié de l'hypothermie thérapeutique. A notre connaissance, aucune étude pédiatrique traitant de l'hypothermie contrôlée ne décrit les critères de sélection des patients ayant bénéficié de ce traitement. Ainsi, notre question est originale et notre travail peut revendiquer à ce titre un certain niveau d'intérêt.

Concernant notre population d'enfants victimes d'un arrêt cardiorespiratoire ressuscité, nous constatons une forte représentation du sexe masculin puisque 80% sont des garçons. Cette sur-représentation masculine est également observée dans les études de Moler [87] et Meert [88].

L'âge médian dans notre étude est de 2,6 ans. Un tiers de notre cohorte a moins d'un an et un tiers est âgé de plus de 10 ans. Nous observons une similitude avec l'étude de Fink [63] qui objective une médiane d'âge à 2,9 ans.

Un tiers de nos enfants est porteur de comorbidités. Nous relevons une proportion équivalente dans l'étude de Kessler [140] avec 26% de comorbidités.

Concernant le site de l'arrêt cardiaque, ils sont intrahospitaliers 1 fois sur 3. Cette proportion est extrêmement variable selon les études, allant parfois de 94% [92] à 55% [63] d'arrêts intrahospitaliers.

Du point de vue des étiologies, les causes respiratoires sont les plus fréquentes dans notre série puisqu'elles constituent 50% des motifs d'arrêts. Dans ce cadre, ce sont les submersions qui dominent largement, représentant un tiers des étiologies globales. Plus largement, une asphyxie précède l'arrêt cardiaque dans 63% des cas, ce qui est superposable aux données de la littérature [83].

Nous constatons un délai médian d'absence de circulation de 4 minutes. L'arrêt survient en présence d'un témoin dans 70 % des cas. Lorsqu'ils sont présents, ils débute une réanimation cardiopulmonaire avant l'arrivée des secours. Il apparaît naturellement que la durée d'absence de circulation est plus brève dans le groupe intrahospitalier. Dans le groupe extrahospitalier, le délai médian d'absence de circulation n'est que de 5 minutes, témoignant de la rapidité d'intervention des témoins et des secours. Concernant le délai de retour à la circulation spontanée, étonnamment il n'y a plus de différence selon le site. Dans l'étude de Moler [87],

parue en 2009, le retour à la circulation spontanée était obtenu plus rapidement en intrahospitalier.

Seule la moitié des rythmes initiaux est retrouvée dans notre recueil. Parmi les rythmes rapportés, 27 % sont dits choquables. Nos effectifs sont trop faibles pour observer une différence de rythme selon le site. Dans la littérature, il est souvent rapporté que les rythmes choquables sont plutôt retrouvés en intrahospitalier [87, 141]. Peu d'enfants dans notre étude ont ainsi été soumis à un choc électrique externe. Par ailleurs, concernant la réanimation cardiaque 'de base', nous sommes frappés par la faible utilisation apparente de l'adrénaline. En effet, elle n'a été administrée que chez 13 enfants soit 43%. Lorsqu'elle est administrée, la posologie moyenne est de 3,4 mg par kilogramme de poids. Sa faible utilisation est peut être liée au caractère majoritairement hypoxique des arrêts cardiorespiratoires.

17 enfants (soit 57%) ont été soumis à l'hypothermie contrôlée. Celle-ci est souvent débutée en extra-hospitalier puisqu'il existe une différence de température dès l'admission. L'instauration est rapide étant donné que la médiane est de 2 heures. Ainsi l'induction extrahospitalière semble très efficace. Ce résultat est surprenant en comparaison des grandes études même si le délai d'instauration est extrêmement variable selon les essais.

Le refroidissement a été maintenu durant 33 heures, les instructions du protocole de service ont donc été suivies. Là encore, les données sont très variables dans la littérature puisque chaque essai possède un protocole propre. Cependant plusieurs études appliquent le refroidissement pendant 24 heures [140].

La température minimale médiane observée reste dans la fourchette cible, cependant nous avons pu observer chez 7 enfants (soit 41% des enfants refroidis) des températures ponctuelles inférieures à 32°C. Fink a démontré dans une cohorte de 40 enfants que 15% d'entre eux descendaient sous 32°C et que cette situation était associée à une surmortalité.

Ceci met en exergue l'importance mais aussi la difficulté du maintien de la température du patient et interroge sur la fiabilité de la technique que nous utilisons

en réanimation pédiatrique au CHU de Nancy. Même si, à l'heure actuelle, aucune technique de refroidissement n'a fait la preuve formelle de sa supériorité chez l'adulte, il est légitime de s'interroger sur le matériel optimal spécifique à l'enfant. En néonatalogie, les techniques de matelas et housse réfrigérants avec asservissement sont préférées sur l'argument d'une meilleure stabilité de la température et de la possibilité de contrôler le réchauffement. Il est envisageable que ces techniques par stabilisation des températures amélioreraient la survie des enfants. L'inconvénient de ce type de matériel réside dans son coût et son adaptabilité à la taille de l'enfant. En effet, l'une des spécificités de la pédiatrie est qu'elle s'adresse à une population très large et hétérogène puisque nos patients sont âgés de 0 à 18 ans et pèsent de moins de 2 kilogrammes à parfois plus de 100 kilogrammes. Les techniques de refroidissement endovasculaire pourraient constituer une autre piste dans la quête de stabilité de la température. Son utilisation génère évidemment un surcoût. Elle n'est probablement pas utilisable chez le tout petit du fait de l'abord vasculaire.

Parmi les 17 enfants refroidis, 11 soit 65% ont présenté des complications attribuables à la technique. 3 enfants ont présenté des troubles tensionnels, l'un d'entre eux a manifesté un choc hypovolémique contemporain du réchauffement. Les effets indésirables que nous avons relevés sont aussi les plus décrits dans la littérature [15].

La survie observée dans notre cohorte s'élève à 43% (soit 13 enfants). Parmi eux, 77% (soit 10 enfants) ont un devenir neurologique favorable.

La survie attendue (calculée à partir de la mortalité prédite du groupe, issue des scores PRISM) est de 65%. Nous formulons quelques hypothèses pouvant participer à cette différence observée : notre cohorte a présenté un arrêt cardiaque en site extrahospitalier pour une large majorité, de plus elle est constituée à 80% de garçons or ces facteurs sont associés à un pronostic plus défavorable [87, 142]. Nous ne pouvons réfuter que le refroidissement excessif, même s'il concerne peu de patients, aurait pu avoir un impact défavorable.

Lorsque nous comparons la survie à la sortie des enfants placés sous hypothermie à celle des enfants laissés en normothermie, nous ne parvenons pas à mettre en évidence de différence significative. En effet, 55% survivent dans le groupe hypothermie contre 31% dans le groupe normothermie ($p= 0,414$). Cependant, nous ne pouvons conclure formellement puisque notre étude est de très faible effectif. En effet, seuls 9 enfants ont survécu dans le groupe hypothermie et 4 ont survécu dans le groupe normothermie. Tout comme Doherty [92], nous n'observons qu'une tendance à l'amélioration de la survie.

Concernant la survie à 30 jours, nous ne retrouvons pas non plus d'impact de l'hypothermie induite.

La durée médiane d'hospitalisation en réanimation atteint 3,5 jours et 9 jours en secteur conventionnel. Ces durées diffèrent de l'étude de Fink qui relevait une durée de réanimation de 6 jours. Chaque centre a naturellement des pratiques et des critères de sortie qui lui sont spécifiques. Cependant notre durée de séjour en réanimation apparaît étonnamment faible. Il s'agit probablement d'un biais lié aux patients décédés précocement et à notre faible effectif.

Nous avons choisi d'utiliser les scores clinimétriques POPC et PCPC afin d'estimer le devenir neurologique des patients. La définition du devenir neurologique favorable et défavorable varie selon les études. Nous avons choisi d'exclure de la dénomination 'devenir favorable' les enfants dont le score PCPC et/ou POPC à la sortie est de 3 comme c'est le cas dans l'essai de Topjian [68]. Nous ne constatons pas de différence significative concernant le devenir des enfants entre les groupes hypothermie et normothermie. Cette absence d'impact en termes de morbidité neurologique est constatée dans l'étude de Doherty [92].

Parmi les 13 survivants, 3 ont un devenir neurologique défavorable. Un enfant présente une dépendance totale, est porteur d'une gastrostomie, n'interagit pas avec son environnement et n'est réactif qu'à la douleur. Un an après, son état reste paucirelationnel. Un autre enfant présente une hypertonie des membres inférieurs associée à des troubles de la déglutition et à des troubles de l'interaction. Le

troisième patient est trachéotomisé, présente une quadriparésie et est totalement aréactif.

Ces exemples illustrent la gravité de l'arrêt cardiorespiratoire, son impact sur le devenir de l'enfant, sur sa qualité de vie et celle de ses parents et témoignent du coût engendré pour le système de santé. Ils permettent aussi de prendre conscience de l'importance et de la difficulté de l'évaluation neurologique précoce.

Concernant les facteurs pronostiques de survie, nous observons que la durée d'absence de circulation ainsi que le délai de retour à la circulation sont plus longs dans le groupe des non-survivants. Par ailleurs, ils ont reçu plus d'adrénaline. Le pH à l'admission et le score de PRISM sont logiquement retrouvés. Ces facteurs pronostiques sont classiquement observés dans la littérature [87].

Nos résultats confirment que la réactivité pupillaire est un bon déterminant pronostique. Ici, nous avons relevé la réponse pupillaire à l'admission. Dans son étude, Booth conclue que l'absence de réactivité à 24 heures de vie a une très bonne spécificité [143]. Pour Schefold, elle a un intérêt pronostique lorsqu'elle est relevée au troisième jour [134].

Nous n'observons pas de différence concernant la présence de témoin alors qu'il s'agit d'un facteur habituellement retrouvé dans la littérature [144].

Notre étude a pour principale limite son faible niveau de preuve inhérent à son caractère rétrospectif, unicentrique et à son faible effectif. C'est pourquoi nos résultats sont à interpréter avec précaution.

Nous parvenons cependant à mettre en évidence les facteurs de sélection des enfants soumis à l'hypothermie. Par ailleurs, nous décrivons une population d'enfants victimes d'arrêt cardiorespiratoire réanimés avec succès. Nous exposons les caractéristiques du refroidissement mais ne parvenons pas à mettre en évidence d'impact de l'hypothermie en termes de morbi-mortalité.

CONCLUSION

L'hypothermie est utilisée à visée neuroprotectrice chez le patient cérébrolésé. Son efficacité n'est pas clairement démontrée dans la population pédiatrique et nous ignorons les caractéristiques techniques optimales du refroidissement. Des études à venir devraient permettre de répondre à ces questions. Lorsqu'elle est utilisée, il convient de prévenir, reconnaître et traiter les complications inhérentes à ce traitement. Il s'agit en effet d'une procédure complexe dont l'utilisation devrait être soumise à un protocole strict.

L'objectif de la prise en charge post-arrêt cardiaque est de permettre une survie sans aucune ou avec peu de séquelles neurologiques. Il s'agit d'un enjeu considérable puisque le pronostic fonctionnel aura un impact majeur sur la vie de l'enfant, sur son développement, ses acquisitions mais aussi sur la vie de ses parents.

Dès les premières heures de la prise en charge, les praticiens sont confrontés aux difficultés d'évaluation du pronostic neurologique des enfants. Ensuite surgissent les questionnements éthiques. En réanimation, spécialité basée sur le recours à des supports artificiels d'organes défaillants, le risque d'acharnement thérapeutique est très présent. Un des rôles du médecin consiste à s'interroger sur l'utilité des traitements prodigués. Il convient d'élaborer une décision en concertation avec l'équipe médicale et paramédicale puis de définir le nouveau projet de soins en accord avec l'enfant et ses parents.

INDEX DES ILLUSTRATIONS ET TABLEAUX

TABLEAU 1: MECANISMES DES ECHANGES THERMIQUES.	24
TABLEAU 2: MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU SYNDROME D'ISCHEMIE- REPERFUSION.	31
TABLEAU 3: AGRESSIONS CEREBRALES D'ORIGINE SYSTEMIQUE.	35
TABLEAU 4: FREQUENCE DE SURVENUE DES COMPLICATIONS DE L'HYPOTHERMIE.	50
TABLEAU 5: ETIOLOGIES DES ACR.	80
TABLEAU 6: CARACTERISTIQUES DE LA REANIMATION DE BASE.	81
TABLEAU 7: PARAMETRES CLINICO-BIOLOGIQUES A L'ADMISSION.	82
TABLEAU 8: EVENEMENTS MARQUANTS DU SEJOUR.	83
TABLEAU 9: COMPLICATIONS LIEES AU REFROIDISSEMENT.	85
TABLEAU 10: COMPARAISON DES GROUPES HYPOTHERMIE ET NORMOTHERMIE.	87
TABLEAU 11: CARACTERISTIQUES DES ACR SELON LEUR SITE.	89
TABLEAU 12: DEVENIR SELON LE SITE DE L'ARRET CARDIAQUE.	92
TABLEAU 13: DEVENIR SELON LE GROUPE HYPOTHERMIE OU NORMOTHERMIE.	93
TABLEAU 14: FACTEURS PRONOSTIQUES DE SURVIE.	95
FIGURE 1: BOUCLE DE THERMOREGULATION.	27
FIGURE 2: DEFICIT NEUROLOGIQUE SELON L'INTENSITE DU REFROIDISSEMENT	41
FIGURE 3: ONDE J D'OSBORN SUR TRACE ECG.	45
FIGURE 4: COURBES DE SATURATIONS OXYHEMOGLOBINEES SELON LA TEMPERATURE	46
FIGURE 5: REPARTITION DE LA POPULATION EN FONCTION DU GENRE.	77
FIGURE 6: REPARTITION PAR CLASSE D'AGE ET PRESENCE DE COMORBIDITES.	78
FIGURE 7: REPARTITION DES ARRETS CARDIORESPIRATOIRES SELON LE SITE.	79
FIGURE 8: CARACTERISTIQUES DE L'HYPOTHERMIE.	84
FIGURE 9: SURVIE SELON LA METHODE DE KAPLAN ET MEIER.	91
FIGURE 10: DEVENIR NEUROLOGIQUE DES PATIENTS, SCHEMA GLOBAL.	92

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1: CLASSIFICATION DE SARNAT	118
ANNEXE 2 : DESCRIPTION DE L'ARRET CARDIAQUE SELON LE STYLE D'UTSTEIN	119
ANNEXE 3: SCORES PCPC ET POPC	121
ANNEXE 4: SCORE PRISM <i>PEDIATRIC RISK OF MORTALITY</i>	122
ANNEXE 5: SCORE DE GLASGOW	123

BIBLIOGRAPHIE

1. Polderman KH: **Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence.** *Intensive Care Med* 2004, **30**(4):556-575.
2. **Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest.** *N Engl J Med* 2002, **346**(8):549-556.
3. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC: **Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm.** *N Engl J Med* 2005, **352**(2):135-145.
4. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, Hebert PC, Barnes MA, Bohn DJ, Dirks PB, Doucette S, Fergusson D, Gottesman R *et al*: **Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children.** *N Engl J Med* 2008, **358**(23):2447-2456.
5. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR, Jr., Muizelaar JP, Wagner FC, Jr., Marion DW, Luerksen TG *et al*: **Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury.** *N Engl J Med* 2001, **344**(8):556-563.
6. Larrey D-J: **Mémoires de chirurgie militaire et campagnes.** in *L'Her, E : Vérités historiques sur l'utilisation de l'hypothermie en thérapeutique humaine: de Diên Biên Phu à Harbin, en passant par la Sibérie, Réanimation* 2005 **18**(12):665-667.
7. Chippaux C: **[Artificial hibernation and autonomic nerve block. I. Ganglioplegic therapy during the campaign in Indochina from 1952-1954].** *Anesth Analg (Paris)* 1958, **15**(1):1-15 contd.
8. Cooley DA, De Bakey ME: **Hypothermia in the surgical treatment of aortic aneurysms.** *Bull Soc Int Chir* 1956, **15**(3):206-215.
9. Benson DW, Williams GR, Jr., Spencer FC, Yates AJ: **The use of hypothermia after cardiac arrest.** *Anesth Analg* 1959, **38**:423-428.
10. Lazorthes G, Campan L: **Hypothermia in the treatment of craniocerebral traumatism.** *J Neurosurg* 1958, **15**(2):162-167.
11. Drake CG, Barr HW, Coles JC, Gergely NF: **The Use of Extracorporeal Circulation and Profound Hypothermia in the Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysm.** *J Neurosurg* 1964, **21**:575-581.
12. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K: **Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia.** *N Engl J Med* 2002, **346**(8):557-563.

13. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, Bottiger BW, Okada K, Reyes C, Shuster M *et al*: **Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation.** *Circulation* 2003, **108**(1):118-121.
14. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Bottiger BW, Smith G: **European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support.** *Resuscitation* 2005, **67** Suppl 1:S39-86.
15. Polderman KH: **Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality--Part 2: Practical aspects and side effects.** *Intensive Care Med* 2004, **30**(5):757-769.
16. Pitoni S, Sinclair HL, Andrews PJ: **Aspects of thermoregulation physiology.** *Curr Opin Crit Care* 2011, **17**(2):115-121.
17. Schepers RJ, Ringkamp M: **Thermoreceptors and thermosensitive afferents.** *Neurosci Biobehav Rev* 2010, **34**(2):177-184.
18. Sommet A: **Médicaments et vague de chaleur: approche pharmacoépidémiologique.** Toulouse: Toulouse 3; 2009.
19. A. S: **Médicaments et vague de chaleur: approche pharmacoépidémiologique.** Toulouse: Toulouse; 2009.
20. Cour M, Argaud L: **Ischemia-reperfusion and cellular protection.** *Réanimation* 2010(19):185-190.
21. Negovsky VA: **Postresuscitation disease.** *Crit Care Med* 1988, **16**(10):942-946.
22. D C, F T: **Ischémie-reperfusion myocardique, aspects physiopathologiques.** *Réanimation* 2011(20):267-273.
23. Siesjo BK, Bengtsson F, Grampp W, Theander S: **Calcium, excitotoxins, and neuronal death in the brain.** *Ann N Y Acad Sci* 1989, **568**:234-251.
24. Mori K, Maeda M, Miyazaki M, Iwase H: **Effects of mild (33 degrees C) and moderate (29 degrees C) hypothermia on cerebral blood flow and metabolism, lactate, and extracellular glutamate in experimental head injury.** *Neurol Res* 1998, **20**(8):719-726.
25. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bottiger BW, Callaway C, Clark RS, Geocadin RG, Jauch EC *et al*: **Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican**

- Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 2008, **118**(23):2452-2483.
26. Rosomoff HL, Holaday DA: **Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia.** *Am J Physiol* 1954, **179**(1):85-88.
 27. Lemiale V, Huet O, Vigue B, Mathonnet A, Spaulding C, Mira JP, Carli P, Duranteau J, Cariou A: **Changes in cerebral blood flow and oxygen extraction during post-resuscitation syndrome.** *Resuscitation* 2008, **76**(1):17-24.
 28. Rossi S, Zanier ER, Mauri I, Columbo A, Stocchetti N: **Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, **71**(4):448-454.
 29. Hammer MD, Krieger DW: **Hypothermia for acute ischemic stroke: not just another neuroprotectant.** *Neurologist* 2003, **9**(6):280-289.
 30. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD: **Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain.** *Stroke* 1989, **20**(7):904-910.
 31. Thoresen M, Satas S, Puka-Sundvall M, Whitelaw A, Hallstrom A, Loberg EM, Ungerstedt U, Steen PA, Hagberg H: **Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins.** *Neuroreport* 1997, **8**(15):3359-3362.
 32. Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG: **Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade.** *J Cereb Blood Flow Metab* 2002, **22**(1):21-28.
 33. Cessot A. CG, Charpentier J., Cariou A.: **Quelle neuroprotection post arrêt cardiaque en 2010? 38ème congrès de la SRLF 2010, 'le point sur la circulation':1-14.**
 34. Globus MY, Busto R, Lin B, Schnippering H, Ginsberg MD: **Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: effects of intransischemic brain temperature modulation.** *J Neurochem* 1995, **65**(3):1250-1256.
 35. Chopp M, Knight R, Tidwell CD, Helpert JA, Brown E, Welch KM: **The metabolic effects of mild hypothermia on global cerebral ischemia and recirculation in the cat: comparison to normothermia and hyperthermia.** *J Cereb Blood Flow Metab* 1989, **9**(2):141-148.

36. Hickey RW, Painter MJ: **Brain injury from cardiac arrest in children.** *Neurol Clin* 2006, **24**(1):147-158, viii.
37. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Foulkes MA: **The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury.** *J Trauma* 1993, **34**(2):216-222.
38. Moeschler O, Boulard G, Ravussin P: **[Concept of secondary cerebral injury of systemic origin].** *Ann Fr Anesth Reanim* 1995, **14**(1):114-121.
39. Batjer HH: **Cerebral protective effects of etomidate: experimental and clinical aspects.** *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1993, **5**(1):17-32.
40. Weir DL, Goodchild CS, Graham DI: **Propofol: effects on indices of cerebral ischemia.** *J Neurosurg Anesthesiol* 1989, **1**(3):284-289.
41. Longstreth WT, Jr., Fahrenbruch CE, Olsufka M, Walsh TR, Copass MK, Cobb LA: **Randomized clinical trial of magnesium, diazepam, or both after out-of-hospital cardiac arrest.** *Neurology* 2002, **59**(4):506-514.
42. **Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group.** *N Engl J Med* 1986, **314**(7):397-403.
43. **A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group.** *N Engl J Med* 1991, **324**(18):1225-1231.
44. Damian MS, Ellenberg D, Gildemeister R, Lauermann J, Simonis G, Sauter W, Georgi C: **Coenzyme Q10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest: a preliminary study.** *Circulation* 2004, **110**(19):3011-3016.
45. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, Elbelghiti R, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D *et al*: **Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction.** *N Engl J Med* 2008, **359**(5):473-481.
46. Proulx CI, Ducharme MB, Kenny GP: **Effect of water temperature on cooling efficiency during hyperthermia in humans.** *J Appl Physiol* 2003, **94**(4):1317-1323.
47. Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K: **Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report.** *Resuscitation* 2003, **56**(1):9-13.
48. Rival T, Mayeur N, Minville V, Fourcade O: **[Practical means of temperature control].** *Ann Fr Anesth Reanim* 2009, **28**(4):358-364.

49. Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG: **Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study.** *Crit Care* 2007, **11**(4):R91.
50. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L: **Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study.** *Resuscitation* 2001, **51**(3):275-281.
51. Laptook AR, Shalak L, Corbett RJ: **Differences in brain temperature and cerebral blood flow during selective head versus whole-body cooling.** *Pediatrics* 2001, **108**(5):1103-1110.
52. Uray T, Malzer R: **Out-of-hospital surface cooling to induce mild hypothermia in human cardiac arrest: a feasibility trial.** *Resuscitation* 2008, **77**(3):331-338.
53. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT, Jr., Maynard C, Carlbom D, Deem S, Kudenchuk P, Copass MK, Cobb LA: **Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline.** *Circulation* 2007, **115**(24):3064-3070.
54. Rajek A, Greif R, Sessler DI, Baumgardner J, Laciny S, Bastanmehr H: **Core cooling by central venous infusion of ice-cold (4 degrees C and 20 degrees C) fluid: isolation of core and peripheral thermal compartments.** *Anesthesiology* 2000, **93**(3):629-637.
55. Pichon N, Amiel JB, Francois B, Dugard A, Etchecopar C, Vignon P: **Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system.** *Crit Care* 2007, **11**(3):R71.
56. Guluma KZ, Hemmen TM, Olsen SE, Rapp KS, Lyden PD: **A trial of therapeutic hypothermia via endovascular approach in awake patients with acute ischemic stroke: methodology.** *Acad Emerg Med* 2006, **13**(8):820-827.
57. Legriel S, Bouyon A, Nekhili N, Tremey B, Abbosh N, Henry M, Troche G, Guezennec P, Bruneel F, Bedos JP: **Therapeutic hypothermia for coma after cardiorespiratory arrest caused by hanging.** *Resuscitation* 2005, **67**(1):143-144.
58. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H: **Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study.** *Crit Care Med* 1993, **21**(9):1348-1358.
59. Al-Senani FM, Grotta JC: **Neuroprotection after cardiac arrest.** *Lancet Neurol* 2002, **1**(3):146.
60. Weinrauch V, Safar P, Tisherman S, Kuboyama K, Radovsky A: **Beneficial effect of mild hypothermia and detrimental effect of deep hypothermia after cardiac arrest in dogs.** *Stroke* 1992, **23**(10):1454-1462.

61. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Hickey RW: **Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation.** *Resuscitation* 2003, **57**(3):231-235.
62. Deye N: **Rising questions related to therapeutic hypothermia after cardiac arrest.** *Réanimation* 2009(18):223-238.
63. Fink EL, Clark RS, Kochanek PM, Bell MJ, Watson RS: **A tertiary care center's experience with therapeutic hypothermia after pediatric cardiac arrest.** *Pediatr Crit Care Med* 2010, **11**(1):66-74.
64. Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA, Soar J, Ong ME, Schmidt GA, Becker LB, Vanden Hoek TL: **Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets.** *Crit Care Med* 2006, **34**(12 Suppl):S490-494.
65. Maxwell WL, Watson A, Queen R, Conway B, Russell D, Neilson M, Graham DI: **Slow, medium, or fast re-warming following post-traumatic hypothermia therapy? An ultrastructural perspective.** *J Neurotrauma* 2005, **22**(8):873-884.
66. Francony G, Decléty P, Bouzat P, Picard J, Payen JF: **[Hazards of therapeutic hypothermia].** *Ann Fr Anesth Reanim* 2009, **28**(4):371-374.
67. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Behringer W, Schorkhuber W, Mullner M, Frass M, Siostrzonek P, Ratheiser K, Kaff A *et al*: **Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group.** *Stroke* 2000, **31**(1):86-94.
68. Topjian A, Hutchins L, DiLiberto MA, Abend NS, Ichord R, Helfaer M, Berg RA, Nadkarni V: **Induction and maintenance of therapeutic hypothermia after pediatric cardiac arrest: efficacy of a surface cooling protocol.** *Pediatr Crit Care Med* 2011, **12**(3):e127-135.
69. Giuliano KK, Giuliano AJ, Scott SS, MacLachlan E, Pysznik E, Elliot S, Woytowicz D: **Temperature measurement in critically ill adults: a comparison of tympanic and oral methods.** *Am J Crit Care* 2000, **9**(4):254-261.
70. L'Her E: **Induced hypothermia in the intensive care unit : a hot topic?** *Réanimation* 2005(14):177-185.
71. Kerebel S, Jegou C, Barbou F, Cellarier G, Laurent P, Bouchiat C, Carlioz R: **[Osborn J wave. A new "channel pathology"? A case report].** *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2006, **55**(5):282-285.
72. Tremey B, Vigue B: **[Changes in blood gases with temperature: implications for clinical practice].** *Ann Fr Anesth Reanim* 2004, **23**(5):474-481.

73. Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes AR: **Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury.** *J Neurosurg* 2001, **94**(5):697-705.
74. McIntosh TK, Vink R, Yamakami I, Faden AI: **Magnesium protects against neurological deficit after brain injury.** *Brain Res* 1989, **482**(2):252-260.
75. Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H, Todome Y, Kurata K: **Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells.** *Crit Care Med* 2002, **30**(7):1499-1502.
76. Polderman KH: **Hypothermia and neurological outcome after cardiac arrest: state of the art.** *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2008, **42**:23-30.
77. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A: **Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium.** *Anesth Analg* 1995, **80**(5):1007-1014.
78. Fritz HG, Holzmayer M, Walter B, Moeritz KU, Lupp A, Bauer R: **The effect of mild hypothermia on plasma fentanyl concentration and biotransformation in juvenile pigs.** *Anesth Analg* 2005, **100**(4):996-1002.
79. Miller RD, Agoston S, van der Pol F, Booij LH, Crul JF, Ham J: **Hypothermia and the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pancuronium in the cat.** *J Pharmacol Exp Ther* 1978, **207**(2):532-538.
80. Sessler DI: **Complications and treatment of mild hypothermia.** *Anesthesiology* 2001, **95**(2):531-543.
81. Bernard SA, Jones BM, Horne MK: **Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest.** *Ann Emerg Med* 1997, **30**(2):146-153.
82. Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H, Takino M, Kawakami M, Takasu A, Okamoto K, Kaneko N, Terai C, Okada Y: **Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest.** *Resuscitation* 1998, **39**(1-2):61-66.
83. Manole MD, Hickey RW, Clark RS, Kochanek PM: **Current and future therapies of pediatric cardiopulmonary arrest.** *Indian J Pediatr* 2008, **75**(6):609-614.
84. Atkins DL, Everson-Stewart S, Sears GK, Daya M, Osmond MH, Warden CR, Berg RA: **Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrest in children: the Resuscitation Outcomes Consortium Epistry-Cardiac Arrest.** *Circulation* 2009, **119**(11):1484-1491.

85. Donoghue AJ, Nadkarni V, Berg RA, Osmond MH, Wells G, Nesbitt L, Stiell IG: **Out-of-hospital pediatric cardiac arrest: an epidemiologic review and assessment of current knowledge.** *Ann Emerg Med* 2005, **46**(6):512-522.
86. de Mos N, van Litsenburg RR, McCrindle B, Bohn DJ, Parshuram CS: **Pediatric in-intensive-care-unit cardiac arrest: incidence, survival, and predictive factors.** *Crit Care Med* 2006, **34**(4):1209-1215.
87. Moler FW, Meert K, Donaldson AE, Nadkarni V, Brilli RJ, Dalton HJ, Clark RS, Shaffner DH, Schleien CL, Statler K *et al*: **In-hospital versus out-of-hospital pediatric cardiac arrest: a multicenter cohort study.** *Crit Care Med* 2009, **37**(7):2259-2267.
88. Meert KL, Donaldson A, Nadkarni V, Tieves KS, Schleien CL, Brilli RJ, Clark RS, Shaffner DH, Levy F, Statler K *et al*: **Multicenter cohort study of in-hospital pediatric cardiac arrest.** *Pediatr Crit Care Med* 2009, **10**(5):544-553.
89. Biggart MJ, Bohn DJ: **Effect of hypothermia and cardiac arrest on outcome of near-drowning accidents in children.** *J Pediatr* 1990, **117**(2 Pt 1):179-183.
90. Haque IU, Latour MC, Zaritsky AL: **Pediatric critical care community survey of knowledge and attitudes toward therapeutic hypothermia in comatose children after cardiac arrest.** *Pediatr Crit Care Med* 2006, **7**(1):7-14.
91. **2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: pediatric basic life support.** *Pediatrics* 2006, **117**(5):e989-1004.
92. Doherty DR, Parshuram CS, Gaboury I, Hoskote A, Lacroix J, Tucci M, Joffe A, Choong K, Farrell R, Bohn DJ *et al*: **Hypothermia therapy after pediatric cardiac arrest.** *Circulation* 2009, **119**(11):1492-1500.
93. Miller JA, Jr., Miller FS, Westin B: **Hypothermia in the Treatment of Asphyxia Neonatorum.** *Biol Neonat* 1964, **6**:148-163.
94. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, Horgan MJ, Languani S, Bhatia JJ, Givelichian LM *et al*: **Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes.** *Pediatr Neurol* 2005, **32**(1):11-17.
95. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A *et al*: **Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial.** *Lancet* 2005, **365**(9460):663-670.
96. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, Fanaroff AA, Poole WK, Wright LL, Higgins RD *et al*: **Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy.** *N Engl J Med* 2005, **353**(15):1574-1584.

97. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, Kapellou O, Levene M, Marlow N, Porter E *et al*: **Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy**. *N Engl J Med* 2009, **361**(14):1349-1358.
98. Saliba E, Norbert K, Cantagrel S: **Therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy**. *Réanimation* 2010(19):655-664.
99. MacLennan A: **A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement**. *Bmj* 1999, **319**(7216):1054-1059.
100. Murray DM, Boylan GB, Fitzgerald AP, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S: **Persistent lactic acidosis in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy correlates with EEG grade and electrographic seizure burden**. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008, **93**(3):F183-186.
101. Sarnat HB, Sarnat MS: **Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study**. *Arch Neurol* 1976, **33**(10):696-705.
102. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR: **Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study**. *Pediatrics* 1998, **102**(4 Pt 1):885-892.
103. Iwata O, Thornton JS, Sellwood MW, Iwata S, Sakata Y, Noone MA, O'Brien FE, Bainbridge A, De Vita E, Raivich G *et al*: **Depth of delayed cooling alters neuroprotection pattern after hypoxia-ischemia**. *Ann Neurol* 2005, **58**(1):75-87.
104. Thoresen M, Wyatt J: **Keeping a cool head, post-hypoxic hypothermia--an old idea revisited**. *Acta Paediatr* 1997, **86**(10):1029-1033.
105. Clark RS, Kochanek PM, Marion DW, Schiding JK, White M, Palmer AM, DeKosky ST: **Mild posttraumatic hypothermia reduces mortality after severe controlled cortical impact in rats**. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996, **16**(2):253-261.
106. Biswas AK, Bruce DA, Sklar FH, Bokovoy JL, Sommerauer JF: **Treatment of acute traumatic brain injury in children with moderate hypothermia improves intracranial hypertension**. *Crit Care Med* 2002, **30**(12):2742-2751.
107. McIntyre LA, Fergusson DA, Hebert PC, Moher D, Hutchison JS: **Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review**. *Jama* 2003, **289**(22):2992-2999.
108. Alderson P, Gadkary C, Signorini DF: **Therapeutic hypothermia for head injury**. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD001048.
109. Sydenham E, Roberts I, Alderson P: **Hypothermia for traumatic head injury**. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):CD001048.

110. Beauchamp M-H, Hutchison J-S, Lacroix J: **Treatment of severe paediatric traumatic brain injury by hypothermia: pros and cons.** *Réanimation* 2010(19):665-670.
111. Javouhey E, Guerin AC, Chiron M, Floret D: **[Epidemiology and prevention of head trauma in children].** *Arch Pediatr* 2006, **13**(6):528-530.
112. Bourdages M, Bigras JL, Farrell CA, Hutchison JS, Lacroix J: **Cardiac arrhythmias associated with severe traumatic brain injury and hypothermia therapy.** *Pediatr Crit Care Med* 2010, **11**(3):408-414.
113. Auer RN: **Non-pharmacologic (physiologic) neuroprotection in the treatment of brain ischemia.** *Ann N Y Acad Sci* 2001, **939**:271-282.
114. Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, Andrefsky JC, Sila CA, Katzan IL, Mayberg MR, Furlan AJ: **Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke.** *Stroke* 2001, **32**(8):1847-1854.
115. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA: **Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction.** *Stroke* 2001, **32**(9):2033-2035.
116. Hale SL, Dave RH, Kloner RA: **Regional hypothermia reduces myocardial necrosis even when instituted after the onset of ischemia.** *Basic Res Cardiol* 1997, **92**(5):351-357.
117. Dae MW, Gao DW, Sessler DI, Chair K, Stillson CA: **Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002, **282**(5):H1584-1591.
118. Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, Grube E, Sherman W, Schaer GL, Jenkins JS, Baim DS, Gibbons RJ, Kuntz RE *et al*: **Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction.** *J Am Coll Cardiol* 2002, **40**(11):1928-1934.
119. Maeda T, Hashizume K, Tanaka T: **Effect of hypothermia on kainic acid-induced limbic seizures: an electroencephalographic and 14C-deoxyglucose autoradiographic study.** *Brain Res* 1999, **818**(2):228-235.
120. Karkar KM, Garcia PA, Bateman LM, Smyth MD, Barbaro NM, Berger M: **Focal cooling suppresses spontaneous epileptiform activity without changing the cortical motor threshold.** *Epilepsia* 2002, **43**(8):932-935.
121. Villar J, Slutsky AS: **Effects of induced hypothermia in patients with septic adult respiratory distress syndrome.** *Resuscitation* 1993, **26**(2):183-192.

122. Hindman BJ, Todd MM, Gelb AW, Loftus CM, Craen RA, Schubert A, Mahla ME, Torner JC: **Mild hypothermia as a protective therapy during intracranial aneurysm surgery: a randomized prospective pilot trial.** *Neurosurgery* 1999, **44**(1):23-32; discussion 32-23.
123. Hindman BJ, Bayman EO, Pfisterer WK, Torner JC, Todd MM: **No association between intraoperative hypothermia or supplemental protective drug and neurologic outcomes in patients undergoing temporary clipping during cerebral aneurysm surgery: findings from the Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial.** *Anesthesiology* 2010, **112**(1):86-101.
124. Cambria RP, Davison JK, Zannetti S, L'Italien G, Brewster DC, Gertler JP, Moncure AC, LaMuraglia GM, Abbott WM: **Clinical experience with epidural cooling for spinal cord protection during thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair.** *J Vasc Surg* 1997, **25**(2):234-241; discussion 241-233.
125. Nathan HJ, Wells GA, Munson JL, Wozny D: **Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial.** *Circulation* 2001, **104**(12 Suppl 1):I85-91.
126. Dalrymple-Hay MJ, Deakin CD, Knight H, Edwards JC, Keeton B, Salmon AP, Monro JL: **Induced hypothermia as salvage treatment for refractory cardiac failure following paediatric cardiac surgery.** *Eur J Cardiothorac Surg* 1999, **15**(4):515-518.
127. Irazuzta JE, Pretzlaff R, Rowin M, Milam K, Zemlan FP, Zingarelli B: **Hypothermia as an adjunctive treatment for severe bacterial meningitis.** *Brain Res* 2000, **881**(1):88-97.
128. Nagao S, Irie K, Kawai N, Nakamura T, Kunishio K, Matsumoto Y: **The use of mild hypothermia for patients with severe vasospasm: a preliminary report.** *J Clin Neurosci* 2003, **10**(2):208-212.
129. Gasser S, Khan N, Yonekawa Y, Imhof HG, Keller E: **Long-term hypothermia in patients with severe brain edema after poor-grade subarachnoid hemorrhage: feasibility and intensive care complications.** *J Neurosurg Anesthesiol* 2003, **15**(3):240-248.
130. Takata T, Hirakawa M, Sakurai M, Kanazawa I: **Fulminant form of acute disseminated encephalomyelitis: successful treatment with hypothermia.** *J Neurol Sci* 1999, **165**(1):94-97.
131. Sterz F, Behringer W, Holzer M: **Global hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest.** *Acute Card Care* 2006, **8**(1):25-30.
132. Pomini F, Mercogliano D, Cavalletti C, Caruso A, Pomini P: **Cardiopulmonary bypass in pregnancy.** *Ann Thorac Surg* 1996, **61**(1):259-268.

133. Blondin NA, Greer DM: **Neurologic prognosis in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia.** *Neurologist* 2011, **17**(5):241-248.
134. Schefold JC, Storm C, Kruger A, Ploner CJ, Hasper D: **The Glasgow Coma Score is a predictor of good outcome in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia.** *Resuscitation* 2009, **80**(6):658-661.
135. Berger RP, Pierce MC, Wisniewski SR, Adelson PD, Clark RS, Ruppel RA, Kochanek PM: **Neuron-specific enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children.** *Pediatrics* 2002, **109**(2):E31.
136. Carrai R, Grippo A, Lori S, Pinto F, Amantini A: **Prognostic value of somatosensory evoked potentials in comatose children: a systematic literature review.** *Intensive Care Med* 2010, **36**(7):1112-1126.
137. Zaritsky A, Nadkarni V, Hazinski MF, Foltin G, Quan L, Wright J, Fiser D, Zideman D, O'Malley P, Chameides L: **Recommended guidelines for uniform reporting of pediatric advanced life support: the Pediatric Utstein Style. A statement for healthcare professionals from a task force of the American Academy of Pediatrics, the American Heart Association, and the European Resuscitation Council.** *Resuscitation* 1995, **30**(2):95-115.
138. Fiser DH: **Assessing the outcome of pediatric intensive care.** *J Pediatr* 1992, **121**(1):68-74.
139. Fiser DH, Long N, Roberson PK, Hefley G, Zolten K, Brodie-Fowler M: **Relationship of pediatric overall performance category and pediatric cerebral performance category scores at pediatric intensive care unit discharge with outcome measures collected at hospital discharge and 1- and 6-month follow-up assessments.** *Crit Care Med* 2000, **28**(7):2616-2620.
140. Kessler SK, Topjian AA, Gutierrez-Colina AM, Ichord RN, Donnelly M, Nadkarni VM, Berg RA, Dlugos DJ, Clancy RR, Abend NS: **Short-term outcome prediction by electroencephalographic features in children treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest.** *Neurocrit Care* 2011, **14**(1):37-43.
141. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, Carey SM, Kaye W, Mancini ME, Nichol G, Lane-Truitt T, Potts J, Ornato JP *et al*: **First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults.** *Jama* 2006, **295**(1):50-57.
142. Lopez-Herce J, Garcia C, Dominguez P, Carrillo A, Rodriguez-Nunez A, Calvo C, Delgado MA: **Characteristics and outcome of cardiorespiratory arrest in children.** *Resuscitation* 2004, **63**(3):311-320.
143. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS: **Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest.** *Jama* 2004, **291**(7):870-879.

144. Young KD, Gausche-Hill M, McClung CD, Lewis RJ: **A prospective, population-based study of the epidemiology and outcome of out-of-hospital pediatric cardiopulmonary arrest.** *Pediatrics* 2004, **114**(1):157-164.
145. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett PJ, Becker L, Bossaert L, Delooz HH, Dick WF, Eisenberg MS *et al*: **Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council.** *Circulation* 1991, **84**(2):960-975.
146. Zaritsky A, Nadkarni V, Hazinski MF, Foltin G, Quan L, Wright J, Fiser D, Zideman D, O'Malley P, Chameides L: **Recommended guidelines for uniform reporting of pediatric advanced life support: the pediatric Utstein Style. A statement for healthcare professionals from a task force of the American Academy of Pediatrics, the American Heart Association, and the European Resuscitation Council. Writing Group.** *Circulation* 1995, **92**(7):2006-2020.
147. Lacroix J, Gauthier M, Gaudreault P, Leclerc F, Hubert P: **Mesures physiologiques et scores de gravité.** In: *Urgences et soins intensifs pédiatriques*. Edited by Masson, 2e edition edn; 2007: 1265-1293.
148. **Société française d'anesthésie et de réanimation - Score de Glasgow pédiatrique** [www.sfar.org]
149. Reilly PL, Simpson DA, Sprod R, Thomas L: **Assessing the conscious level in infants and young children: a paediatric version of the Glasgow Coma Scale.** *Childs Nerv Syst* 1988, **4**(1):30-33.
-

Annexe 1: Classification de Sarnat [101]

Cette classification comprend 3 stades. Elle repose sur des critères cliniques entre la deuxième et la quatrième heure de vie.

- **Stade 1**
 - Hyperexcitabilité
 - Réflexes de Moro vifs
 - Signes dysautonomiques sympathiques
 - Tonus adapté, présence des réflexes archaïques
 - Absence de mouvements anormaux

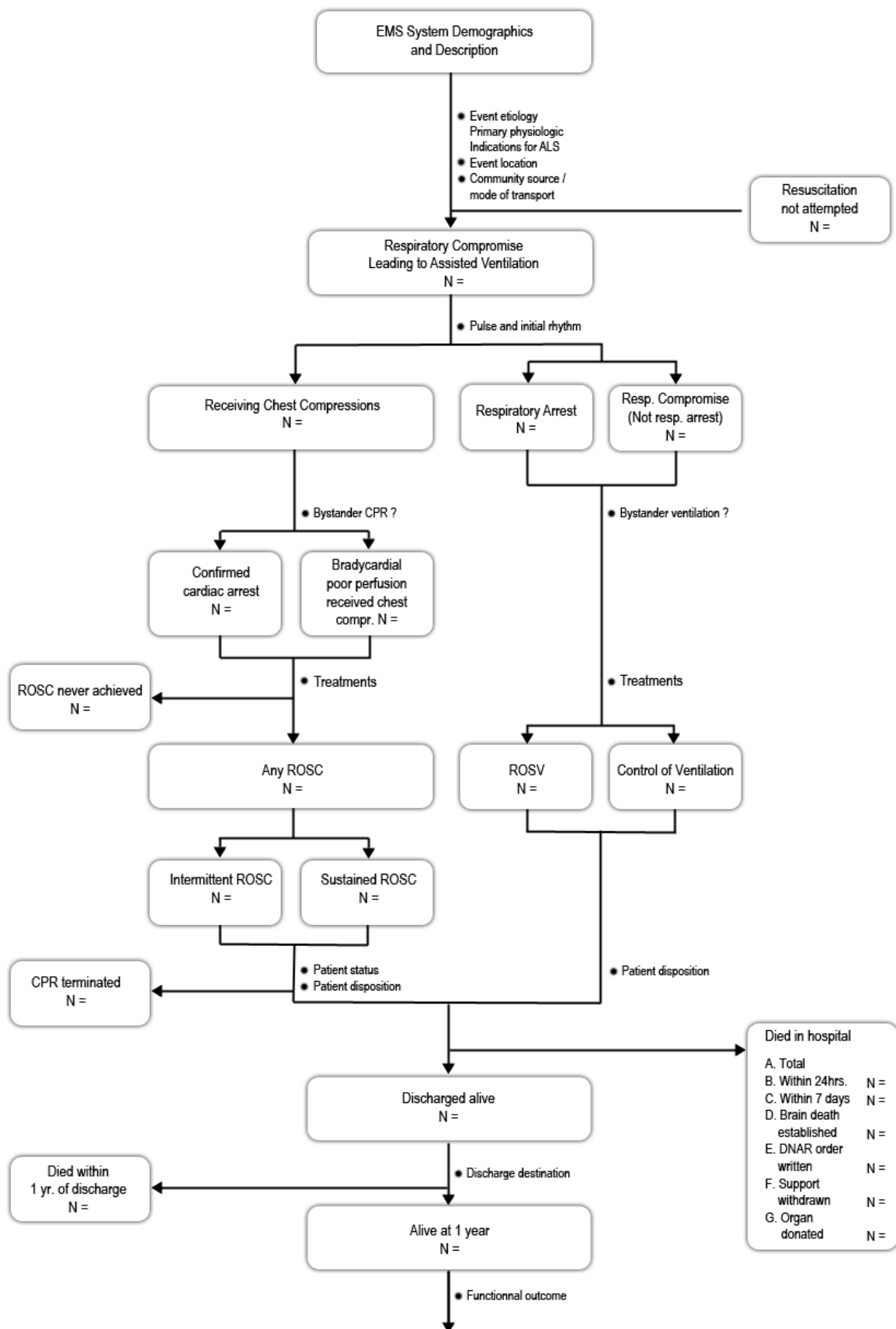
- **Stade 2**
 - Troubles de la conscience
 - Réflexes archaïques faibles ou absents
 - Tonus inadapté
 - Convulsions
 - Signes dysautonomiques parasympathiques

- **Stade 3**
 - Coma
 - Hypotonie globale
 - Absence de réflexes archaïques
 - Status epilepticus
 - Signes de décérébration

Annexe 2 : Description de l'arrêt cardiaque selon le style d'Utstein

En 1991, des recommandations sont publiées dans le but d'uniformiser les données concernant l'arrêt cardiaque extra-hospitalier de l'adulte. Le report de données, réalisé selon ces instructions, est dit 'selon le type d'Utstein' [145].

La publication initiale ne concernait pas la population pédiatrique. Quatre ans plus tard, sont émises des instructions spécifiquement adaptées aux ACR pédiatriques [146]. Le recueil selon le style d'Utstein doit s'effectuer selon la structure suivante (D'après *Recommended guidelines for uniform reporting of pediatric advanced life support : the pediatric Utstein Style* , Zaritsky, 1995 [137]) :



Annexe 3: Scores PCPC et POPC [138, 147]

➤ **Score PCPC Pediatric Cerebral Performance Category**

Il s'agit d'une échelle clinimétrique pédiatrique de performance cérébrale

1	Normal	Niveau approprié pour l'âge : scolarité normale et sans retard pour l'enfant d'âge scolaire
2	Déficit mineur	Conscient, alerte, capable d'activités appropriées pour l'âge, scolarité suivie normalement mais avec quelques difficultés, possibilité de déficits mineurs
3	Déficit moyen	Conscient, capable d'activités de la vie de tous les jours indépendantes et appropriées à l'âge, classe d'éducation spécialisée ou retard des apprentissages
4	Déficit grave	Conscient, dépendant des autres pour les activités de la vie de tous les jours en raison du handicap cérébral
5	Etat végétatif	Tout stade de coma, absence d'interaction volontaire
6	Coma dépassé	Etat de mort cérébrale avec apnée, aréflexie, et EEG plat

➤ **Score POPC Pediatric Overall Performance category**

Il s'agit d'une échelle clinimétrique de performances globales

1	Normal	Alerte, capable d'activités normales de la vie de tous les jours
2	Handicap mineur	Possibilité de handicap physique mineur, compatible avec une vie normale
3	Handicap moyen	Réalise des activités indépendantes de la vie de tous les jours, mais présente un handicap dans ses performances à l'école
4	Handicap majeur	Dépendant des autres pour les activités de la vie de tous les jours
5	Etat végétatif	Tout stade de coma, absence d'interaction volontaire
6	Coma dépassé	Etat de mort cérébrale

Annexe 4: Score PRISM *Pediatric Risk of Mortality* [147]

Il s'agit d'une échelle clinimétrique prenant en compte 14 variables qui déterminent la mortalité prédite d'un groupe de patients. Pour chaque item, il faut relever la valeur la plus pathologique durant les 24 premières heures de l'hospitalisation en unité de réanimation. Les items pris en compte sont les suivants :

- Pression artérielle systolique
- Pression artérielle diastolique
- Fréquence cardiaque
- Fréquence respiratoire
- Rapport pression partielle artérielle en oxygène / Fraction inspirée en oxygène
- Pression partielle en gaz carbonique
- Rapport temps de prothrombine / temps de céphaline activée
- Calcémie
- Bilirubinémie
- Kaliémie
- Bicarbonatémie
- Réaction pupillaire
- Score de Glasgow, adaptation pédiatrique

Annexe 5: Score de Glasgow [148, 149]

Le score de Glasgow est utilisé en pédiatrie. Cependant, il est adapté à l'âge :

➤ Enfant de moins d'un an

Ouverture des yeux	Réponse verbale	Réponse motrice
Spontanée (4) A l'appel (3) A la douleur (2) Jamais (1)	Bruits vocaux (3) si > 6 mois Cris ou pleurs (2) Aucune (1)	Dirigée (5) si > 6 mois En flexion simple (4) En flexion stéréotypée (3) En extension (2) Aucune (1)

Le score maximal atteint 10 pour les moins de 6 mois, il s'élève à 12 pour les 6-12 mois.

➤ Enfants de 1 à 5 ans :

Ouverture des yeux	Réponse verbale	Réponse motrice
Spontanée (4) A l'appel (3) A la douleur (2) Jamais (1)	Orientée (5) Mots (4) Sons (3) Cris (2) Aucune (1)	Obéit à la demande verbale (6) Orientée à la douleur (5) Evitement non adapté (4) Décortication (3) Décérébration (2) Aucune (1)

➤ Enfants de plus de 5 ans : le score de Glasgow est utilisé sous la même forme que l'adulte.

VU

NANCY, le **20 septembre 2011**

Le Président de Thèse

Professeur P. MONIN

NANCY, le **20 septembre 2011**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 3764

NANCY, le 26/09/2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME

L'arrêt cardiorespiratoire est une pathologie rare en pédiatrie mais pourvoyeuse d'une morbi-mortalité importante. Parmi les stratégies de neuroprotection, l'hypothermie contrôlée est recommandée dans la prise en charge de l'arrêt cardiorespiratoire consécutif à un trouble du rythme ventriculaire chez l'adulte. Actuellement, le bénéfice de l'hypothermie n'a pas été prouvé chez l'enfant. L'hypothermie contrôlée est utilisée dans le service de réanimation pédiatrique spécialisée au CHU de Nancy. Ses modalités de réalisation pratique font l'objet d'un protocole. Cependant, les indications de mise sous hypothermie ne sont pas strictement définies. Nous avons étudié rétrospectivement les données de 30 enfants victimes d'arrêt cardiorespiratoire afin de mettre en évidence les facteurs de sélection des patients placés sous hypothermie, de déterminer les caractéristiques techniques du traitement, d'observer son impact sur le devenir des enfants et de rechercher des facteurs pronostiques de survie.

Parmi les 30 enfants, 17 ont été soumis à l'hypothermie. Nous constatons que ce traitement est plutôt appliqué aux enfants victimes d'arrêts extrahospitaliers, ne présentant pas de comorbidités, avec un développement neurologique normal. Elle est instaurée rapidement, maintenue pendant 33 heures à la température cible de 32 à 34°C et s'est compliquée d'effets indésirables pour 11 enfants. Le pronostic de notre cohorte d'enfants victimes d'arrêt cardiorespiratoire est sombre puisque seuls 43 % ont survécu dont 62 % avec un devenir neurologique intact. Nous ne parvenons pas à mettre en évidence d'impact du refroidissement sur la morbi-mortalité.

Titre en anglais

Assessment of therapeutic hypothermia in paediatric cardiac arrest

Thèse de Médecine Spécialisée – Année 2011

Mots-clés :

Hypothermie thérapeutique, hypothermie contrôlée, arrêt cardio-respiratoire, enfant, réanimation pédiatrique.

Intitulé et adresse de l'UFR :

Faculté de médecine Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

545050 VANDOEUVRE-LES-NANCY CEDEX