

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**" Effet de l'hypothermie modérée sur l'incidence
des troubles du rythme cardiaque
chez les enfants victimes d'un traumatisme crânien sévère "**

Par

Macha Bourdages

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention
du grade de Maître en Sciences (M.Sc.)
en Sciences Biomédicales
Option Recherche clinique biomédicale

Août 2007

© Macha Bourdages, août 2007



Université de Montréal
Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé :

**" Effet de l'hypothermie modérée sur l'incidence
des troubles du rythme cardiaque
chez les enfants victimes d'un traumatisme crânien sévère "**

présenté par

Macha Bourdages

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Philippe Jovet

président rapporteur

Jacques Lacroix

directeur de recherche

Jean-Luc Bigras

co-directeur de recherche

Alexis Turgeon

membre du jury

Sommaire

Objectif : Le traumatisme crânien sévère (TCS) et l'hypothermie profonde (<32°C) peuvent induire des arythmies cardiaques de façon indépendante. Toutefois, l'impact cardiovasculaire d'une hypothermie thérapeutique modérée (HTm) (32-33°C) chez des enfants avec TCS n'est pas bien caractérisé. L'objectif de cette étude est de déterminer l'effet de l'HTm sur l'incidence et la sévérité des arythmies, chez des enfants atteints d'un TCS.

Plan : Étude pilote complémentaire prospective dans le contexte d'un essai clinique multicentrique randomisé contrôlé.

Population : Service de soins intensifs pédiatriques d'un centre de traumatologie de niveau III.

Intervention : Enregistrement électrocardiographique continu de type Holter lors de l'exposition à une hypothermie modérée (groupe HYPO ; 32-33°C) ou à une normothermie (groupe NORMO ; 36,5–37,5°C), pendant 24 heures.

Résultats : Seize patients avec un âge médian de 12,7 ans (7,2–17 ans) ont été inclus dans l'étude. Le temps écoulé entre le TCS et le début du refroidissement était de 7,3 heures (6,6-7,8 heures). De façon générale, 44% des patients (7/16) ont présenté des arythmies (2/9 dans le groupe NORMO et 5/7 dans le groupe HYPO, $P=0.13$). Les arythmies le plus souvent enregistrées furent des extrasystoles auriculaires. Les patients hypothermiques ont présenté un rythme cardiaque plus lent que les patients normothermiques ($P=0.01$), aucun n'a souffert de bradycardie sévère.

Conclusions : Les arythmies sont fréquentes chez les enfants souffrant d'un TCS, exposés ou non à une hypothermie modérée, de courte durée. D'autres études doivent être réalisées afin de préciser leur impact clinique dans le contexte du TCS pédiatrique et de l'HTm.

Mots clés : enfant, essai clinique, soins intensifs, hypothermie, hypothermie thérapeutique, arythmies, traumatisme crânien sévère, pédiatrie, trauma.

Summary

Objective: Severe head trauma and/or severe hypothermia ($\leq 32^{\circ}\text{C}$) can each cause cardiac arrhythmias. The effect of moderate hypothermia ($32\text{-}33^{\circ}\text{C}$) on cardiac arrhythmias in children after severe traumatic brain injury (TBI) is not well characterized. The objective of this study is to determine the effect of moderate short-term (24 hours) hypothermia therapy (HTm) on the incidence and severity of cardiac arrhythmias in children with severe pediatric TBI.

Study design: Prospective ancillary-study done in the context of a multicenter randomized controlled clinical trial.

Setting: A Canadian university-affiliated pediatric intensive care unit in a level III trauma center.

Interventions: Holter recording during HTm (HYPO group; esophageal temperature $32\text{-}33^{\circ}\text{C}$) or normothermia (NORMO group; $36.5\text{-}37.5^{\circ}\text{C}$) induced for 24 hours, started within 8 hours after a severe TBI.

Main results: Sixteen patients who had a median age of 12.7 years (range: $7.2\text{-}17.0$) were enrolled. The time from the injury to the start of the cooling process was 7.3 hours ($6.6\text{-}7.8$). Overall, 44% of all patients ($7/16$) had arrhythmias ($2/9$ in the NORMO group and $5/7$ in the HYPO group, $P=0.13$). The most frequent arrhythmias were isolated premature atrial contractions. Hypothermic patients had lower heart rates than normothermic patients ($P=0.01$), but none had a severe bradycardia.

Conclusions: Arrhythmias are frequent in severe pediatric traumatic brain injury. Further studies are needed to describe the clinical impact of arrhythmias associated with severe pediatric head trauma and HTm.

Key words: clinical trial, critical care medicine, hypothermia therapy, arrhythmias, traumatic brain injury, pediatrics

Table des matières

<i>Page titre</i>	<i>i</i>
<i>Identification du jury</i>	<i>ii</i>
<i>Résumé en français</i>	<i>iii</i>
<i>Résumé en anglais</i>	<i>iv</i>
<i>Table des matières</i>	<i>v</i>
<i>Liste des tableaux</i>	<i>viii</i>
<i>Liste des figures</i>	<i>ix</i>
<i>Liste des sigles et abréviations</i>	<i>x</i>
<i>Dédicace</i>	<i>xi</i>
<i>Remerciements</i>	<i>xii</i>
<i>Chapitre I</i>	<i>I</i>
Introduction	1
<i>Traumatisme crânien pédiatrique</i>	1
<i>Traumatisme crânien et complications cardiovasculaires</i>	2
<i>Hypothermie thérapeutique et traumatisme crânien</i>	3
<i>Études expérimentales</i>	4
<i>Population adulte</i>	5
<i>Population pédiatrique</i>	6
<i>Hypothermie et complications cardiovasculaires</i>	9
<i>Hypothermie, traumatisme crânien et arythmies</i>	10
<i>Étude pilote</i>	12

Objectifs de l'étude	13
Chapitre II	14
Article	14
Abstract	15
Introduction	16
Methods	17
Results	21
Discussion	25
Conclusion	31
Chapitre III	38
Devis de l'étude	38
<i>Étude pilote</i>	38
<i>Étude complémentaire</i>	40
<i>Étude multicentrique HypHit</i>	42
<i>Sélection de la population</i>	42
<i>Randomisation</i>	46
<i>Adhésion au protocole d'intervention</i>	47
Méthodologie spécifique à notre étude	48
<i>Sélection de la population</i>	49
<i>Surveillance cardiovasculaire</i>	49
<i>Monitoring des patients</i>	49
<i>Arythmies recherchées</i>	50
<i>Analyses des données</i>	51
Résultats	56
<i>Description de la population</i>	56
<i>Adhésion au protocole de recherche</i>	56

<i>Atteinte des objectifs de l'étude</i>	57
<i>Incidence des arythmies</i>	57
<i>Facteurs de risque pour les arythmies</i>	60
<i>Forces et faiblesses</i>	61
<i>Forces de notre étude</i>	61
<i>Faiblesses de notre étude</i>	62
<i>Leçons apprises de cette recherche</i>	64
<i>Recherches à venir</i>	64
<i>Bibliographie</i>	66
<i>Annexes</i>	xiv
Annexe 1 : Échelle de coma de Glasgow	xiv
Annexe 2 : Changements électrocardiographiques en hypothermie	xv
Annexe 3 : Résumé de présentation par affiche : 33^{ième} congrès de la Société de Réanimation de Langue Française, Janvier 2005	xvi
Annexe 4 : Permission des coauteurs	xviii

Liste des tableaux

Table I.	<i>Baseline data</i>	33
Table II.	<i>Clinical condition at admission</i>	34
Table III.	<i>Interventions: normothermia versus hypothermia</i>	35
Table IV.	<i>Outcome (Holter results)</i>	36
Table V.	<i>Secondary outcomes</i>	37
Tableau VI.	Raisons pour réaliser une étude pilote	39
Tableau VII.	Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude HyP-HIT	45

Liste des figures

Figure 1. Hiérarchie populationnelle _____ 43

Liste des Sigles et Abréviations

AV :	<i>Atrio-ventricular</i>
CPP :	<i>Cerebral perfusion pressure</i>
ECG :	Électrocardiogramme ou <i>electrocardiogram</i>
GCS :	Échelle de coma de Glasgow ou <i>Glasgow coma score</i>
HTm :	Hypothermie thérapeutique modérée ou moderate <i>hypothermia therapy</i>
HyP-HIT :	<i>Hypothermia Pediatric Head Injury Trial</i>
ICP :	<i>Intracranial pressure</i>
PICU :	<i>Pediatric intensive care unit</i>
PTS :	<i>Pediatric trauma score</i>
RCT :	<i>Randomized clinical trial</i>
TBI :	<i>Traumatic brain injury</i>
TCS :	Traumatisme crânien sévère

À mes parents, pour m'avoir transmis la soif d'apprendre et la persévérance.

À mon conjoint Dennis, pour son amour et support inconditionnel,

et à mon fils Émilio, pour «être», tout simplement.

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier sincèrement le Dr Jacques Lacroix pour m'avoir épaulé depuis mon entrée dans le domaine des soins intensifs pédiatriques. Il m'a initié tant aux rouages du monde la recherche clinique, qu'aux vertus essentielles auxquelles on doit aspirer: la rigueur, la patience, la droiture, la simplicité et l'amour du travail que l'on fait. Nul doute qu'il y est lui-même arrivé.

Merci également aux autres piliers de ce projet sans qui le travail n'aurait pas été le même :

Dr Jean-Luc Bigras

Dr Catherine A. Farrell

Dr Jamie S. Hutchison

Un merci particulier à Mme Anna Proietti, infirmière de recherche, pour son travail dévoué.

Et finalement, une reconnaissance sincère à tout le personnel des soins intensifs pédiatriques de l'Hôpital Sainte-Justine : intensivistes, infirmières, inhalothérapeutes, pharmaciens et autres, avec qui j'ai tant apprécié travailler durant ces années, et qui m'ont ouvert la route à être professionnellement ce que je suis aujourd'hui.

Chapitre I

Introduction

Le traumatisme crânien sévère en pédiatrie

Le traumatisme crânien sévère (TCS) est la principale cause de morbidité et de mortalité pédiatrique à travers l'Amérique du Nord, la France et la Grande-Bretagne [1-3]. Aux États-Unis, 42 000 hospitalisations et près de 2300 décès d'enfants de moins de 15 ans secondaire à un traumatisme crânien ont été recensés en 2003 [3]. La gravité d'un traumatisme crânien est généralement déterminée par le degré d'altération de l'état de conscience initial de l'individu atteint [4]. Un traumatisme crânien est considéré comme «majeur», «grave» ou «sévère» si le score à l'échelle de coma de Glasgow (GCS) est égal ou inférieur à 8 (voir annexe 1) une fois les manœuvres initiales de réanimation terminées Ceci correspond à l'état d'un malade à la limite du coma ($GCS \leq 7$) [5]. Environ 10 à 50% des traumatismes crâniens pédiatriques sont sévères et sont associés à un taux de mortalité de 6 à 30% [4]. Chez les enfants survivants, 40% d'entre eux présentent des séquelles neurologiques significatives à long terme [1].

L'importance de ce problème de santé de l'enfant en fait un sujet de recherche essentiel dans le domaine des soins intensifs pédiatriques. Plusieurs thèmes entourant ce propos sont exploités dans la littérature actuelle, tant dans la prise en charge initiale de l'enfant traumatisé que dans l'impact de ce traumatisme pour le devenir neuropsychomoteur de l'enfant atteint. On sait qu'environ 70% des enfants qui décèdent d'un TCS succombent dans les 24 premières heures suivant le traumatisme [1]. Ainsi, pour améliorer la mortalité ou la morbidité de ces enfants gravement malades, il apparaît essentiel d'étudier les

facteurs de risque ou les mesures thérapeutiques utilisées précocement dans leur prise en charge.

Traumatisme crânien et complications cardiovasculaires

Le rapport liant l'augmentation de la pression intracrânienne à des changements hémodynamiques a été décrit pour la première fois en 1903 par le Dr. H. Cushing [6]. En 1934, le Dr C. Bramwell décrivait l'association potentielle entre le traumatisme crânien et des arythmies cardiaques, en rapportant l'histoire d'un homme de 35 ans ayant présenté un épisode soutenu de fibrillation auriculaire suivant un traumatisme crânien [7]. Le premier cas pédiatrique, quant à lui, a été rapporté en 1951 par le Dr Nadas [8]: une fillette de 5 ans ayant une fracture de la base du crâne a présenté des épisodes soutenus de tachycardie ventriculaire. Depuis, plusieurs autres affections cardiovasculaires du système nerveux central ont été incriminées, outre le traumatisme crânien, comme les hémorragies intracérébrales, les accidents cérébro-vasculaires ischémiques, et plus rarement, l'épilepsie, les tumeurs cérébrales et les infections du système nerveux central [9-13]. Les affections cardiaques les plus souvent décrites sont des changements électrocardiographiques, des arythmies, une élévation des enzymes cardiaques et une dysfonction myocardique, et ce, même en l'absence de contusion cardiaque traumatique directe ou de maladie ischémique coronarienne sous-jacente [14-17]. Cependant, malgré que ces phénomènes soient connus, leur fréquence, leur sévérité et leur impact clinique ne sont pas encore bien caractérisés dans la population adulte, et encore moins dans la population pédiatrique [18].

L'hypothermie thérapeutique dans le traumatisme crânien sévère

L'hypothermie induite est une mesure thérapeutique qui a largement été utilisée depuis des centaines d'années dans différentes circonstances cliniques telles que les arrêts cardiocirculatoires et la préservation de membres amputés [19]. C'est au début du 20^{ème} siècle que l'on peut trouver dans la littérature les premiers cas d'hibernation thérapeutique menés par le Dr Temple Fay, qui utilisait surtout l'hypothermie afin de freiner la multiplication cellulaire des patients atteints de néoplasie métastatique, mais également chez les patients atteints de traumatisme crânien sévère [20, 21]. Ses collègues et lui observèrent que l'hypothermie thérapeutique contrôlée permettait une meilleure récupération neurologique chez les patients traumatisés. À cette époque, une seule étude, publiée par Hendrick et al., concerne la population pédiatrique [22]. Il s'agissait d'une série prospective de 18 cas d'enfants avec TCS, soumis à une hypothermie entre 31 et 32 °C. La durée de l'hypothermie était au minimum de 72 heures. Après 72 heures, les patients étaient réchauffés à 35°C ; toute détérioration de l'état clinique du patient correspondant avec le réchauffement était une indication de refroidir à nouveau le patient. Un réchauffement périodique à tous les 3-4 jours était tenté. Huit patients sur 18 sont décédés, 7 dans les premiers 72 heures. La durée de l'hypothermie thérapeutique a été en moyenne de 13 jours (variant de 3 à 35 jours). Au suivi neurologique des patients, 4 enfants avaient complètement récupéré. Aucun enfant survivant n'est resté dans un état végétatif. Un seul enfant a été considéré comme ayant un déficit intellectuel sévère (quotient intellectuel de 65-70). Aucun effet secondaire néfaste n'a été rapporté dans cette série. Ainsi les auteurs ont conclu que l'hypothermie thérapeutique avait un effet favorable sur l'évolution neurologique des patients.

Toutefois, alors que se popularisait, l'utilisation de l'hypothermie notamment dans les domaines de la neurochirurgie, de la chirurgie cardiaque et de la réanimation cardiocirculatoire, on a constaté que l'hypothermie profonde (<32°C) engendrait de nombreuses complications touchant essentiellement la coagulation, les infections et les arythmies [23-25]. Cette modalité thérapeutique fut donc délaissée au cours des années 1960. C'est vers la fin des années 1990 que l'idée est lancée de l'utiliser pendant une courte durée et à un degré moindre (hypothermie modérée, 32 à 33 °C), espérant ainsi profiter des bénéfices de cette thérapie, sans la survenue de ses complications. C'est ainsi que renaît un certain enthousiasme pour utiliser l'hypothermie thérapeutique modérée (HTm) et de courte durée dans différentes circonstances telle que la neuroprotection dans le traumatisme crânien sévère. Ce nouvel engouement provient de plusieurs données expérimentales suggérant qu'une thérapie modérée et relativement courte pourrait améliorer le sort des patients ayant subi un traumatisme crânien grave.

Études expérimentales

Il a été démontré chez l'animal que la température cérébrale au moment d'une agression ischémique influence de façon significative l'étendu des dommages neuronaux. Ainsi, chez le rat, une diminution de la température de quelques degrés seulement (36 à 33°C) durant l'ischémie produit un effet neuroprotecteur marqué avec une diminution des lésions histopathologiques après 3 jours d'évolution [26]. L'effet de l'hypothermie modérée sur la mortalité et les déficits neurologiques comportementaux chez le rat a aussi été étudié [27]. Clifton et al. ont démontré qu'en refroidissant des rats à une température de 30 et 33°C avant de reproduire de façon expérimentale un traumatisme crânien (par percussion liquidienne), la mortalité de ces rats diminuait de façon significative par rapport

à un groupe normothermique (9,1% versus 37,5%). De plus, les déficits neurologiques comportementaux des rats étaient amoindris dans les groupes hypothermiques. Les mêmes résultats positifs au niveau histopathologiques (diminution de la nécrose neuronale corticale) ont été trouvés si l'hypothermie était commencée 5 minutes après le traumatisme et maintenu pendant les 3 heures suivant le traumatisme [28]. C'est en raison de ces résultats prometteurs en recherche expérimentale que la communauté médicale s'est à nouveau intéressée à l'application d'une hypothermie modérée de courte durée pour traiter un traumatisme crânien sévère [29].

Population adulte

Dès le début des années 90, de nombreux essais cliniques ont été publiés sur l'utilisation de l'HTm chez des patients adultes souffrant d'un TCS. Marion et al. furent les premiers à publier une étude randomisée contrôlée monocentrique incluant 82 patients [30]. L'hypothermie (33°C) était commencée en moyenne 10 heures post-traumatisme et maintenue pendant 24 heures consécutives. L'évolution neurologique a été favorable chez 62% des patients hypothermiques comparativement à 38% chez les patients normothermiques. Le bénéfice semblait toutefois absent chez les patients plus sévèrement atteints, avec un score initial à l'échelle de Glasgow de 3 ou 4.

Cette étude a été suivie par l'étude de Clifton et al. [31], une étude multicentrique, randomisée contrôlée qui comparait des patients soumis à une hypothermie de 33°C pendant 48 heures (induite moins de 6 heures post-trauma) versus un groupe de patients normothermiques. L'objectif était de déterminer l'impact de cette thérapie sur le statut neurologique fonctionnel des patients après 6 mois d'évolution. Contrairement aux études

précédentes, celle-ci a rapporté une évolution neurologique défavorable chez les patients hypothermiques et un taux de mortalité comparable entre les 2 groupes.

Par la suite, à ces 2 études se sont rajoutés plusieurs autres essais cliniques randomisés contrôlés sur l'effet de l'HTm (entre 30 et 35°C) appliquée pendant 24 heures à 14 jours (8 études entre 24 et 48 heures) [32-35]. Leurs résultats furent différents d'une étude à l'autre et 3 méta-analyses ont ensuite été publiées [36-38]. Ces méta-analyses ont également générées des conclusions discordantes au sujet de la mortalité et de la morbidité des patients. Alors que McIntyre et al. ont conclu à une diminution de la mortalité et à l'amélioration de l'évolution neurologique des patients hypothermiques, Henderson et al. de même que Gadkary et al. ont décrit une mortalité et une morbidité inchangée dans les 2 groupes de traitement. Ces résultats divergent certainement en raison d'une association de plusieurs facteurs [39]: la sélection des études incluent dans les méta-analyses était différente et l'hétérogénéité des différentes méthodologies et définitions utilisées, a rendu leur comparaison difficile. Le degré d'hypothermie était sensiblement similaire d'une étude à l'autre, toutefois, le temps écoulé entre le traumatisme et l'initiation de la thérapie, de même que la durée de l'exposition des patients variaient.

Population pédiatrique

Malgré les résultats mitigés obtenus chez les adultes, l'hypothèse d'un bénéfice potentiel de l'HTm en pédiatrie se devait d'être vérifiée pour différentes raisons. Plusieurs caractéristiques du TCS pédiatrique en font une entité différente de l'adulte [40]. D'abord, le cerveau de l'enfant est encore en développement. Ceci lui confère une plasticité plus grande, d'où l'espoir que sa capacité de récupération soit meilleure. Toutefois, cette plasticité pourrait aussi, en théorie, être associée à une plus grande vulnérabilité menant à

une réparation tissulaire aberrante et produisant, entre autres, de l'épilepsie post-traumatique, une atrophie cérébrale et l'apparition tardive de troubles neurocomportementaux [41]. Par ailleurs, les lésions cérébrales des TCS varient selon l'âge. On retrouve davantage d'œdème cérébral et d'hématomes sous-duraux chez le jeune enfant par rapport à l'adolescent et l'adulte qui présentent majoritairement des lésions axonales diffuses et des contusions cérébrales. Les modifications du métabolisme, du flux sanguin et le relargage post-traumatique de biomarqueurs semblent également différents chez l'adulte et l'enfant [41]. On ne peut donc pas assumer que les résultats non concluants des études adultes concernant l'HTm seront les mêmes chez l'enfant.

Dans les dernières années, 2 études ont été publiées en pédiatrie sur l'utilisation de l'hypothermie modérée dans la prise en charge des TCS pédiatriques [42, 43].

Biswas et al. ont réalisé une étude monocentrique randomisée contrôlée incluant 21 enfants avec TCS soumis à une normothermie contrôlée versus une HTm entre 32 et 34 °C maintenue pendant 48 heures. Les résultats de cette étude ont permis de démontrer une diminution du degré de l'hypertension intracrânienne chez les enfants soumis à une hypothermie, mais aucune différence ne fut notée quant à leur évolution neurologique à 3, 6 et 12 mois post-traumatisme. Aucune complication infectieuse ou hématologique n'a été identifiée chez les patients. Les complications cardiovasculaires n'ont pas été spécifiquement recherchées.

Adelson et al. ont par la suite publié une étude de phase II multicentrique randomisée contrôlée incluant 6 services de soins intensifs pédiatriques américains. Leur principal objectif était de vérifier la sécurité d'induire une HTm (32-33°C) pendant 48 heures chez les enfants avec TCS. Leurs objectifs secondaires étaient de vérifier la faisabilité d'une telle mesure thérapeutique, de constater si la pression intracrânienne et l'évolution

neurocognitive fonctionnelle des enfants, 3 et 6 mois post-traumatisme, étaient modifiées. Globalement, les auteurs ont pu conclure que l'hypothermie modérée est une thérapie sécuritaire du TCS chez l'enfant et qu'elle semblait diminuer le degré d'hypertension intracrânienne. Toutefois, l'impact fonctionnel neurologique d'un tel traitement n'était pas clair, quoique l'évolution neurologique des patients du groupe hypothermique semblait meilleure après 6 mois.

Plus récemment encore, une large étude multicentrique internationale, à laquelle nous avons participé, a été entreprise pour étudier l'efficacité neuroprotectrice de l'hypothermie modérée durant 24 heures chez les enfants souffrant d'un TCS (*Hypothermia Pediatric Head Injury Trial* (HyP-HIT) ; numéro d'enregistrement : MCT#50398). Les chercheurs, Hutchison et al., ont d'abord publié en 2006 une étude de faisabilité du protocole de recherche proposé pour cette étude [44]. L'objectif principal de cette étude préliminaire était de vérifier si l'adhésion des centres hospitaliers participants à ce protocole était adéquate. Tous les centres participants à l'étude multicentrique (18 sites) furent obligatoirement soumis à cette évaluation après avoir recruté 2 patients qui auraient été inclus dans l'essai clinique multicentrique. Cette évaluation préliminaire a été très utile et a permis d'assurer une bonne fidélité des sites participants au protocole de recherche. Dans cette publication, quelques résultats préliminaires sont décrits suggérant que l'hypothermie pourrait avoir un réel effet neuroprotecteur. Malheureusement, les résultats finaux de l'étude HyP-HIT, qui devraient être publiés sous peu, sont maintenant connus et semblent en défaveur d'un impact neurologique positif de l'hypothermie induite chez les enfants ayant subi un traumatisme crânien grave.

L'hypothermie et ses complications cardiovasculaires

On doit s'assurer de la sécurité et de l'innocuité de toute nouvelle mesure thérapeutique efficace avant de populariser son utilisation. Ainsi, les complications de l'HTm dans le contexte du TCS doivent être recherchées et décrites. Les effets secondaires délétères décrits en association avec l'hypothermie sont principalement des coagulopathies, des infections et des arythmies. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux complications cardiovasculaires de cette thérapie, qui sont moins bien connues.

Les premiers travaux expérimentaux démontrant la sensibilité myocardique aux changements de température ont été publiés à la fin du 19^{ième} siècle [45]. Les différentes modifications connues du système cardiovasculaire en lien avec l'hypothermie sont des changements électrocardiographiques, des arythmies et une modification de la contractilité [46-48]. Les changements inotropiques ne seront pas approfondis ici, n'ayant pas fait l'objet de notre recherche.

Sur le plan électrophysiologique, l'hypothermie diminue la dépolarisation spontanée des cellules myocardiques automatisées (nœud sinusal et nœud auriculo-ventriculaire), prolonge la durée du potentiel d'action tant au niveau de la dépolarisation que de la repolarisation, et elle diminue la vitesse de conduction de repolarisation myocardique [49]. Ces modifications se traduisent sur l'électrocardiogramme (ECG) par une prolongation des intervalles PR, QRS et QT, de même que par la présence d'une onde J (voir annexe 2) [46].

L'onde J (onde de Osborn) est associée à une hypothermie profonde ($< 30^{\circ}$). Décrite pour la première fois par Kraus, puis par Tomaszewski, l'existence de cette onde de Osborn a été largement étudiée et nommée ainsi en l'honneur du Dr Osborn en 1953, qui avait publié les résultats de ses expériences animales (modèles canins) à propos de l'effet de l'hypothermie sur le système respiratoire et la fonction cardiaque [25, 50]. L'onde de

Osborn est une déflexion d'amplitude variable à la jonction du segment QRS et ST ; si elle est de grande amplitude, elle peut mimer un bloc de branche droit [51]. L'amplitude de l'onde de Osborn est proportionnelle au degré de l'hypothermie [52]. Elle n'est toutefois pas pathognomonique de l'hypothermie, car elle a été décrite en d'autres circonstances telles que l'hypercalcémie, les hémorragies sous-arachnoïdiennes, le traumatisme cérébral, l'ischémie myocardique et en post-arrêt cardiaque en association avec la fibrillation ventriculaire [50].

On a cru initialement que la présence d'une onde J dans un contexte d'hypothermie était inévitablement un signe précurseur de fibrillation ventriculaire et qu'elle était invariablement associée à un mauvais pronostic [25]. D'autres auteurs ont par la suite remis en question cette certitude [53, 54]. D'ailleurs, les ondes J décrites dans des contextes autres que l'hypothermie ne sont habituellement pas associées avec des troubles du rythme. L'impact clinique d'une telle trouvaille électrocardiographique demeure incertain à ce jour, et potentiellement variable d'une situation à l'autre.

En ce qui concerne les arythmies en contexte d'hypothermie, les plus fréquemment rapportées sont les arythmies auriculaires (fibrillation auriculaire, tachycardie supra-ventriculaire et extrasystoles auriculaires) [55]. Le bloc auriculo-ventriculaire, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire seraient beaucoup plus rares.

L'hypothermie thérapeutique modérée dans le traumatisme crânien sévère et ses complications cardiovasculaires

Les études concernant l'HTm chez des adultes ayant subi un traumatisme crânien sévère n'ont pas signalé de complications arythmogéniques significatives. Il faut cependant préciser que les changements électrocardiographiques ont été très peu recherchés et la

surveillance des arythmies était faite sans autre outil que le monitoring standard fait pour ces patients. À notre connaissance, aucune étude chez l'adulte ne rapporte des résultats d'enregistrement de l'ECG en continu (type Holter), dans un contexte de traumatisme crânien sévère hypothermique.

Dans les études pédiatriques, les complications cardiovasculaires ont été évaluées, mais de façon différente d'un essai clinique à l'autre. Dans l'étude monocentrique de Biswas et al. [43], les complications cardiovasculaires ne faisaient pas l'objet d'une surveillance particulière. Ainsi, on suppose que les patients étaient monitorés de façon standard pour leur rythme cardiaque et leur tension artérielle mais aucune mesure hémodynamique n'est rapportée dans leur publication. On conclue à la sécurité d'une hypothermie modérée pendant 48 heures chez les TCS pédiatriques en ce qui concerne différents paramètres biologiques incluant l'étude de la coagulation, mais aucun commentaire n'est fait sur la présence ou l'absence d'arythmie ou de changements électrocardiographiques.

Dans l'étude de Adelson et al. [42], plusieurs complications ont été recherchées dont la présence d'arythmies ventriculaires. La surveillance hémodynamique était faite à partir d'un monitoring standard de patients gravement malades. Les auteurs ont trouvé une augmentation non significative de la survenue d'arythmies dans le groupe hypothermique par rapport au groupe normothermique (5/23 versus 2/24, $P=0.25$). La tachycardie sinusale était l'arythmie la plus souvent observée et 2 patients ont présenté des extrasystoles ventriculaires. On dit que ces arythmies ont été traitées avec un remplissage volémique adéquat sans changement au protocole de l'hypothermie. Cependant, on cite brièvement tout de même qu'un des patients présentant des extrasystoles ventriculaires a dû être réchauffé précocement avant la fin du protocole. Aucun détail ne spécifie l'instabilité

hémodynamique de ce patient. La conclusion globale des auteurs est que l'hypothermie modérée pendant 24 heures est sécuritaire dans le TCS pédiatrique.

Il semble clair d'un point de vue expérimental que l'hypothermie ($< 30^{\circ}$) est arythmogénique. Il apparaît clair également que le traumatisme crânien sévère peut potentiellement induire des arythmies. On peut se poser la question si ces phénomènes arythmogéniques sont synergiques lorsqu'on les retrouve conjointement chez le même patient ? Est-ce que l'hypothermie modérée a les mêmes risques cardiovasculaires que l'hypothermie sévère ? Est-ce que des modifications électrophysiologiques se traduisent nécessairement par des arythmies cliniquement significatives ? Toutes ces questions demeurent entières et c'est donc dans ce contexte que nous avons choisi d'approfondir ce sujet.

Étude pilote

Plusieurs données provenant de la recherche expérimentale démontrent les effets arythmogéniques de l'hypothermie profonde et du traumatisme crânien sévère. Par contre, les effets cardiaques d'une hypothermie modérée ou encore, les effets cumulatifs d'une hypothermie modérée et d'un TCS sont très peu décrits, tant au niveau expérimental qu'au niveau clinique. En réalité, on ne connaît pas bien la fréquence et l'impact des arythmies dans le traumatisme crânien pédiatrique, tout particulièrement chez les patients soumis à une hypothermie modérée. Afin d'obtenir des informations de base essentielles sur le sujet, il nous est apparu opportun de commencer notre démarche par la réalisation d'une étude pilote complémentaire en nous greffant au protocole de recherche de l'étude multicentrique HyP-HIT sur l'hypothermie modérée dans le traumatisme crânien pédiatrique, étude conçue par Hutchison et al.

Objectifs de notre étude

Ainsi, nous avons choisi de mener une étude pilote prospective dans le cadre d'une étude multicentrique en monitorant à l'aide d'un Holter de 24 heures, le rythme cardiaque des participants de notre centre (CHU Sainte-Justine). L'étude avait comme objectif d'évaluer la sécurité de l'hypothermie modérée de courte durée sur l'incidence des arythmies chez des patients pédiatriques atteints d'un TCS.

L'hypothèse était que l'hypothermie modérée n'augmente pas la fréquence ni la sévérité des arythmies cardiaques chez l'enfant atteint d'un traumatisme crânien sévère.

Un article scientifique exprimant l'ensemble de notre recherche et de nos résultats a été rédigé. Il sera soumis à une revue scientifique pour une révision par un comité de pairs et publication dès que l'article sur l'essai clinique aura été soumis par le Dr Hutchison et son équipe. La version intégrale de l'article constitue l'ensemble du chapitre suivant de ce mémoire.

Chapitre II

Article

CARDIAC ARRHYTHMIAS ASSOCIATED WITH SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY AND HYPOTHERMIA THERAPY – A PILOT STUDY

Macha Bourdages¹, Jean-Luc Bigras², Catherine A. Farrell³, James S. Hutchison⁴, Jacques Lacroix³, on behalf of the Canadian Critical Care Trials Group.

¹ Division of Pediatric Intensive Care Medicine, Centre Mère-Enfant du CHUQ, Université Laval, Québec, Canada. ² Division of Pediatric Cardiology, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Canada. ³ Division of Pediatric Intensive Care Medicine, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Canada. ⁴ Department of Critical Care Medicine, Hospital for Sick Children, Toronto, Canada.

Corresponding author:

Macha Bourdages MD, Service des soins intensifs pédiatriques, Centre Mère-Enfant du CHUQ, 2705 boulevard Laurier, Québec, Québec. Canada G1V 4G2.

E-mail: [information retirée / information withdrawn]

Phone: [information retirée / information withdrawn]

Fax: [information retirée / information withdrawn]

Key words: clinical trial, critical care medicine, hypothermia therapy, arrhythmias, traumatic brain injury, pediatrics

Running title: HyP-HIT/arrhythmias

ABSTRACT:

Objective: Severe head trauma and/or severe hypothermia ($\leq 32^{\circ}\text{C}$) can each cause cardiac arrhythmias. The effect of moderate hypothermia ($32\text{-}33^{\circ}\text{C}$) on cardiac arrhythmias in children after severe traumatic brain injury (TBI) is not well characterized. The objective of this study was to determine the effect of moderate and short-term (24 hours) hypothermia therapy on the incidence and severity of cardiac arrhythmias in children with severe pediatric TBI, compared to normothermic control patients using a 24-hour Holter recording.

Study design: Prospective ancillary-study done in the context of a multicenter randomized controlled clinical trial.

Setting: A Canadian university-affiliated pediatric intensive care unit in a level III trauma center.

Interventions: Holter recording during moderate hypothermia (HYPO group; esophageal temperature $32\text{-}33^{\circ}\text{C}$) or normothermia (NORMO group; $36.5\text{-}37.5^{\circ}\text{C}$) induced for 24 hours, started within 8 hours after a severe TBI.

Main results: Sixteen patients who had a median age of 12.7 years (range: 7.2 – 17.0) were enrolled. The time from the injury to the start of the cooling process was 7.3 (6.6 - 7.8) hours. The temperature when Holter recording began was 32.9°C (31.6 to 34.4°C) in the HYPO group. Overall, 44% of all patients (7/16 patients) had arrhythmias (2/9 in the NORMO group and 5/7 in the HYPO group, $P=0.13$). The most frequent arrhythmias were isolated premature atrial contractions. Hypothermic patients had lower heart rates than normothermic patients ($P=0.01$), but none had a severe bradycardia. In the NORMO group, one patient had accelerated junctional rhythm associated with hypotension. In the HYPO group, one patient had non-sustained monomorphic ventricular tachycardia.

Conclusions: Arrhythmias are frequent in severe pediatric TBI. Further studies are needed to characterize the epidemiology and clinical impact of arrhythmias associated with severe pediatric head trauma and moderate hypothermia.

INTRODUCTION

Traumatic brain injury (TBI) is a leading cause of morbidity and mortality in the pediatric population [2, 56]. Besides neurological consequences, many non-neurological complications are known to occur in critically ill patients with severe head trauma. Electrocardiographic changes, arrhythmias and increased cardiac enzymes have been reported in patients with TBI, even without any traumatic cardiac injury [14, 17, 57-59], and in patients with non-traumatic intra-cerebral haemorrhage. The frequency and the clinical impact of these cardiovascular complications are not well characterized.

Hypothermia therapy is under investigation as a treatment measure for severe TBI. Therapeutic hypothermia improves outcome of animals exposed to a severe brain injury [26, 60, 61]. Clinical trials on the use of moderate hypothermia therapy in the management of adults with severe TBI provided conflicting results [36, 38]. Deep hypothermia can itself cause severe arrhythmias [25, 46], but the risk of arrhythmias attributable to moderate hypothermia in adults with TBI is not well characterized. Even less is known about these risks in children.

A large international multi-center randomized clinical trial (RCT) was undertaken to study the efficacy of moderate and short-term hypothermia therapy to improve the neurological outcome in children with severe TBI (registration number: MCT#50398). We took advantage of this RCT to conduct an ancillary study, and monitored prospectively the cardiac rhythm over a 24-hour period at one participating center (CHU Sainte-Justine). The

purpose of the ancillary study was to compare the incidence of arrhythmias in severe pediatric head trauma, during moderate short-term hypothermia (32-33°C for 24 hours) or during normothermia (36.5 to 37.5°C). Our hypothesis was that moderate hypothermia therapy would not increase the frequency and the severity of cardiac arrhythmias in children with severe TBI.

METHODS

The RCT and the ancillary study were done after approval from the Ethics Committee of CHU Sainte-Justine.

Patient population

Patient enrolment was done according to the procedures of the RCT. All consecutive patients who presented to the Emergency department of CHU Sainte-Justine between March 2000 and July 2004 with the diagnosis of severe TBI were assessed for possible enrolment in the RCT and in this study. All the following inclusion criteria had to be fulfilled: age (1 to 18 years old); admission to the pediatric intensive care unit (PICU); presence of a severe TBI defined as a Glasgow coma score (GCS) ≤ 8 at arrival to the emergency room; abnormal cerebral CT scan (evidence of hemorrhage, contusion, cerebral edema or diffuse axonal injury); and mechanical ventilation. Patients who had one of the following observations were excluded: unable to obtain consent within 8 hours of the estimated time of injury; post-traumatic seizure; normal cerebral CT-scan; diagnosis of clinical brain death (defined as dilated fixed pupils, Glasgow coma score of 3 and no evidence of brain function on neurological examination); refractory shock (systolic blood pressure < 2 standard deviations below normal age-adjusted values despite fluid

resuscitation fluids exceeding 80 cc/kg); patients who remained pulseless after arrival in the study site despite advanced cardiac life support; high cervical (C₁-C₅) spinal cord injury. Also excluded were patients who had a severe neurodevelopmental disability before head injury, whose head injury was secondary to a gunshot wound, who had an acute epidural hematoma and were expected to recover rapidly after its surgical evacuation, patients who were pregnant (diagnosed by serum HCG) and those whose parents/legal guardian denied consent.

Study design

Patients were randomized to moderate hypothermia therapy (HYPO) or normothermia (NORMO) group as soon as possible in the Emergency department or in the PICU and following informed consent. Randomization was done by a central computerized method stratified by centre in blocks of 4 patients. Patients allocated to the HYPO group were cooled, as quickly as possible, to an esophageal temperature of 32 to 33°C using a thermostatically controlled blanket placed below the patient and by setting the temperature on the humidifier in the ventilator circuit at 32 to 33°C. Patients were kept at that temperature for 24 hours. After this period, patients were rewarmed to normothermia slowly, not faster than 1°C every 4 hours. The esophageal temperature of patients allocated to NORMO group was maintained between 36.5 and 37.5°C for 24 hours using the same modalities. A standardized treatment protocol was used to sedate and paralyze patients, to control intracranial hypertension (monitored with an intracranial pressure monitor) and to maintain cerebral perfusion pressure in the normal range[44].

The continuous monitoring of cardiac rhythm was done using a Holter device (SEER, Marquette Medical Systems, Milwaukee, USA). The Holter monitoring began with

the cooling process in the HYPO group, and as soon as possible in the NORMO group. The Holter monitor was installed by the same operator for all patients, using a standardized procedure. The device was kept *in situ* for a 24-hour recording and then removed.

Compliance was defined *a priori*: adherence to the research protocol of this ancillary study was considered adequate if the temperature was maintained in the target range for at least 19 of the 24 hours monitoring with Holter (80% of the time).

An electrocardiogram (ECG) was done at the time of Holter installation, and before the intervention (hypothermia) was started. Other ECGs were done thereafter when requested by the attending physician. The QT interval was measured by one investigator (MB) and corrected for heart rate using the Bazett formula ($QTc = QT/\text{square root of RR interval}$) [62]. In children, a QTc over 460 milliseconds is considered prolonged [63].

Outcome measures

The main outcome measure of the ancillary study was the incidence of cardiac arrhythmias in children with severe TBI, either in the HYPO group or the NORMO group. It was stated *a priori* in the research protocol that the following arrhythmias would be noted: asystole, severe sinus bradycardia, 1st, 2nd, or 3rd degree atrio-ventricular (AV) block, premature atrial contractions, atrial fibrillation, flutter, supraventricular tachycardia, premature ventricular contractions, ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. Arrhythmias were considered severe if associated with hypotension, shock or high serum lactate level.

We also assessed possible risk factors for cardiac arrhythmias. We considered age, weight, pediatric trauma score (PTS) at entry to PICU, clinically suspected or proven evidence of heart damage (elevated CPK-MB or troponin level, evidence of cardiac

dysfunction on echocardiography), severity of head injury (lowest Glasgow coma score, highest intracranial pressure, lowest cerebral perfusion pressure), drugs that can cause arrhythmias or modulate heart rhythm (vasopressors, anticonvulsive agents or antiarrhythmics), and metabolic disorders that can cause arrhythmias (hypo or hyperkalemia, hypocalcemia, severe acidosis).

Holter reading

Detection of arrhythmias was first done by an ECG analysis and editing system (MARS Holter, Marquette Medical Systems, Milwaukee, USA). Then, all monitor records were read independently by two experts, a pediatric cardiologist (JLB) and a pediatric intensivist with specific training in pediatric cardiology (MB), who were kept blinded to treatment allocation of the patient. All of the following data were collected: length of Holter recording, premature Holter cessation, temporary Holter suspension, lowest and highest heart rate, maximal RR interval, severe bradycardia, junctional rhythm, atrio-ventricular (AV) block, premature atrial or ventricular beats, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, percentage of abnormal supraventricular beats $\{(\text{number of abnormal supraventricular beats divided by total number of beats}) \times 100\}$, percentage of abnormal ventricular beats $\{(\text{number of abnormal ventricular beats divided by total number of beats}) \times 100\}$, proportion of time with any arrhythmias and percentage of time of artifacts. All arrhythmias were defined as described by Fish et al. [64]

Data collection

Data specific to this study were extracted from the hospital chart by one author (MB). All other data were extracted from the case report forms of the large RCT.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as medians and ranges. Frequency rate is used to describe the presence or absence of dichotomous variables. Fisher exact probability tests were done to compare dichotomous variables in both groups, and Mann-Whitney nonparametric tests were done for quantitative variables. A two-tailed p value less than 0.05 was considered as statistically significant. Calculations were done using SPSS database software (SPSS for Windows, Release 11.0.0. 2001. Chicago: SPSS Inc.)

RESULTS**Demographics and clinical conditions at randomization**

Between March 2000 and July 2004, 209 patients who had a TBI admitted to the emergency room or PICU of CHU Sainte-Justine were screened for enrolment in the RCT. Among those patients, 23 were eligible for consent. Five patients were not enrolled because of parental refusal or because it was impossible to obtain consent within 8 hours after trauma. Eighteen patients were enrolled in the RCT and randomized either to the NORMO (11 patients) or HYPO group (7 patients). Two patients from the NORMO group were excluded: in one patient, the Holter monitoring was lost, and in another the recording was unreadable. Therefore, 16 patients completed the study. Demographic data were similar in both groups (table I, page 33) with a median patient age of 12.7 years (range: 7.2 – 17.0). TBI was the only physical problem in 50% (8/16 patients). Myocardial contusion, myocardial laceration or rupture, or hemopericardium were never observed. No patients with symptomatic congenital heart defects already treated for cardiac arrhythmias before trauma or with a pacemaker were enrolled in the study.

Among the 16 patients, 14 (88%) were transferred from another hospital after stabilization. The median time between trauma and arrival to the study site was 2.8 hours (range: 1.3 – 4.5 hours). Table II (page 34) describes baseline data. Patients in both groups were similar in terms of severity of brain trauma (initial Glasgow coma score in the emergency room, intracranial pressure (ICP) and cerebral perfusion pressure (CPP) measured at intracranial monitoring insertion in the operating room and upon arrival to the intensive care unit). Hemodynamic status based on vital signs in the emergency room (blood pressure and heart rate) was also similar in the 2 groups. Median pediatric trauma score was 3 (range: 2 - 5) in the NORMO group and 5 (range: 1 - 6) in the HYPO group, but the difference was not statistically significant ($P=0.51$).

Protocol compliance

In the HYPO group, the length of time from accident to the cooling process was 7.3 hours (range: 6.6 - 7.8 hours). Median time to reach the targeted temperature after initiation of cooling was 3 hours (range: 1.7 to 11.5 hours). When the Holter recording began, all patients in the HYPO group were already hypothermic, with a median temperature of 32.9 °C (range: 31.6 to 34.4 °C). The temperatures reached and maintained during the Holter in NORMO and HYPO groups are described in table III (page 35). At the end of the Holter recording, patients in the HYPO group were still hypothermic.

Co-interventions

No difference in terms of vasopressors used or fluid boluses given was found between patients in the HYPO and NORMO group. Some patients had central intravenous access in the subclavian or jugular vein. The tip of a subclavian vein catheter was in the

right atrium for one patient; this patient did not present any arrhythmia. All other catheters were in the desired position, confirmed by chest X-ray. No significant electrolyte abnormalities were found.

Holter

All Holter monitors were installed without technical difficulties. Median time of recording was 24 hours (range: 21 to 36 hours). No Holter recording was stopped temporarily. The median time between the trauma and the beginning of the Holter recording was 9.8 hours (range: 6.8 to 19.8 hours). Length of time between trauma and start of Holter recording was similar in the HYPO group (9.9 hours, range: 8.4 to 19.8 hours) and the NORMO group (8.8 hours, range: 6.8 to 14.3 hours).

Overall, 44 % of patients (7/16) had at least one type of arrhythmia during the Holter recording; five patients had more than one type. In the NORMO group, 2/9 patients had arrhythmias compared to 5/7 patients in the HYPO group ($P=0.13$; table IV, page 36). The most frequent arrhythmias were isolated premature atrial contractions that did not jeopardize hemodynamic status. Hypothermic patients had lower heart rates than normothermic patients ($P=0.01$, table IV, page 36), but none had a severe bradycardia.

Two patients (one in each group) had junctional rhythms. One in the HYPO group had occasional premature junctional depolarizations. The other one (NORMO group) had an accelerated junctional rhythm alternating with sinus tachycardia. The junctional rhythm was not recognized by the attending physician, and no specific treatment was given. While this arrhythmia was present, the patient became hypotensive, which was attributed by the attending physician to a barbiturate infusion. This patient also had isolated premature ventricular contractions.

Four patients had ventricular arrhythmias, three in the HYPO group and one in the NORMO group. Those ventricular arrhythmias were isolated or couplets of premature ventricular contractions. One patient in the HYPO group had a non-sustained monomorphic ventricular tachycardia without any hemodynamic instability.

No patient had asystole, AV block, atrial flutter or fibrillation, nor ventricular fibrillation. Since most arrhythmias were short-lived, we calculated the number of abnormal beats occurring overall in the recording, rather than estimating the length of time with arrhythmias (table IV, page 36).

Overall, the median proportion of time considered as artefact in all Holter recordings was 0.1% (range: 0.1 to 14%). One patient had artefacts for 14% (3.5 hours) of his 24-hour Holter recording; this patient was in the HYPO group and also had isolated ventricular premature contractions.

ECG abnormalities

An ECG was done in 12 patients before temperature control was begun. All of these patients were in a sinus rhythm. Six patients had an elevated or depressed ST segment (2 in the HYPO group and 4 in the NORMO group). The median QTc was 424 msec (range: 387 to 553 msec) in all patients. The QTc was longer in the HYPO group before cooling (median 454 msec, range: 426 to 553 msec) compared to the NORMO group (median 404 msec, range: 387 to 434 msec, $P < 0.01$ between groups). Only two patients had a QTc greater than 460 msec and both of these patients were in the HYPO group, before cooling.

After targeted temperature was obtained, an ECG was repeated in 11 patients. Seven patients had elevated or depressed ST segment (5 in the HYPO group and 2 in the NORMO group). The QTc was longer in the HYPO group following cooling (median 497

msec, range: 447 to 581 msec) compared to the NORMO group (median 422 msec, range: 381 to 447 msec, $P < 0.01$ between groups). Five out of 6 hypothermic patients had an abnormal QTc interval greater than 460 msec but no normothermic patient had an abnormal QTc.

Other outcomes

The highest ICP during hypothermia was 36 mmHg (range: 22 to 91 mmHg) versus 34 mmHg (range: 22 to 81 mmHg) in NORMO group. The lowest CPP was 39 mmHg (range: 0 to 52 mmHg) versus 42 mmHg (range: 9 to 61 mmHg) in the HYPO and NORMO group, respectively. Those differences were not statistically significant.

Seven of the sixteen patients (44%) developed pneumonia (NORMO group: 4 patients, HYPO group: 3 patients). Four patients (25%) died between 4 and 21 days after their admission into the PICU. In the HYPO group, two patients died of refractory septic shock, 5 and 9 days after their arrival and another one died of brain death associated with severe acute respiratory distress syndrome. In the NORMO group, the only death was attributable to refractory intracranial hypertension. Length of stay in PICU and ventilator free days at 28 days were similar in both groups (table V, page 37).

DISCUSSION

Traumatic brain injury and arrhythmias

Electrocardiographic changes, arrhythmias and increased cardiac enzymes have been reported in patients with TBI but no data are published on 24-hour Holter monitoring in severe pediatric head trauma, nor in children exposed to moderate hypothermia therapy. In this ancillary study of a larger RCT, we found a high incidence of ECG changes and

arrhythmias in severe pediatric TBI patients. Most arrhythmias were of short duration and did not alter the hemodynamic status. Overall, 44% of patients had at least one arrhythmia during Holter monitoring: 2/9 normothermic patients and 5/7 hypothermic patients ($P=0.13$ between groups). The most frequent arrhythmias were isolated premature atrial contractions. Hypothermic patients had significantly lower heart rates compared to normothermic patients. Arrhythmias can be explained by many causes other than head trauma and/or hypothermia therapy, such as pain, hypovolemia, and drugs; however, the incidence of all these possible risk factors of arrhythmias was similar in the HYPO and in the NORMO group.

We observed two patients who had episodes of more worrisome types of arrhythmias. In the NORMO group, one patient had a persistent accelerated junctional rhythm associated with prolonged hypotension. This arrhythmia was missed at the bedside, and it was only identified retrospectively in the Holter recording; the associated hypotension was attributed by the attending physician to a barbiturate infusion, but we cannot exclude the possibility that the instability was induced by the arrhythmia itself. In the HYPO group, one patient had multiple isolated premature atrial contractions and a non-sustained monomorphic ventricular tachycardia. The attending physician also missed this arrhythmia, but it was not associated with hypotension.

This study revealed more arrhythmias in severe pediatric TBI patients than what was previously reported. Adelson et al. conducted a multicenter RCT looking at the safety of moderate and short-term (32-33°C for 48 hours) hypothermia in severe pediatric TBI [42]. They found arrhythmias in 8% of their normothermic and 22% of their hypothermic patients. The comparison of these data with our data is problematic for two reasons.

First of all, they did not use Holter recording; Holter is much more sensitive than standard bedside monitoring for detecting arrhythmias [65, 66]. As mentioned above, two of our patients had arrhythmias not detected at the bedside by health care providers using standard continuous cardiac monitoring.

Secondly, Adelson et al. did not define arrhythmias the same way as we did. They included sinus tachycardia as a significant dysrhythmia but it is unclear if they included abnormal supraventricular beats, supraventricular or junctional tachycardia, as we did. To be able to compare our results to theirs, we look back in our data to find how many patients had sinus tachycardia. We found that 8/9 normothermic patients had sinus tachycardia episodes compared to 3/7 in the hypothermic patients ($P=0.10$). Taking all noted arrhythmias and adding episodes of sinus tachycardia, 13/16 patients (81%) had at least one type of arrhythmias (89% of the normothermic and 71% of the hypothermic patients). This is a lot more than reported by Adelson et al. The reason why we chose to exclude sinus tachycardia in our primary outcome is that, out of a context of cardiac disease or surgery or primary sinus node disease in PICU, we usually consider sinus tachycardia has a consequence of another variable rather than a primary arrhythmia to be treated. Knowing that hypothermia slows the heart rate, we assumed that there would be a higher heart rate within the normothermic group.

Adelson et al. found a trend towards an increase in cardiac arrhythmias in the hypothermic group, and one patient was rewarmed before the end of the protocol because he had multiple premature ventricular contractions [42]. Despite this, the authors concluded that hypothermia was safe. We recommend further research on the effect of moderate hypothermia therapy on cardiac rhythm before to conclude.

It can be argued that Holter recording is too sensitive and can detect too many insignificant abnormal heart beats. A 24-hour Holter recording is indeed rarely free of dysrhythmias in healthy children. Nagashima et al. reported the results of 360 ambulatory electrocardiographic monitoring made in healthy children [67]. Supraventricular premature contractions was the most common type of arrhythmia detected, and was present in more than half of all children. Some children had premature ventricular contractions. No ventricular tachycardias, nor junctional accelerated rhythms were observed. Dickinson et al. completed a similar study in healthy teenage boys [68]; premature ventricular contractions were found in 41% of them, and short episodes of ventricular tachycardia were recorded in 3%. In our cohort, 38% of patients presented premature atrial contractions and 25% premature ventricular contractions. This is even less than what has been described in healthy children. However, 2 patients (13%) presented a junctional rhythm and 1 patient ventricular tachycardia (6%). This is more than expected in healthy children.

To our knowledge, there is no study describing Holter monitoring in a PICU general population. Thus, we cannot compare our observations to critically ill children without head trauma. However, some case reports have been published on the occurrence of malignant arrhythmias and ECG changes in children with severe TBI [14] [8, 69, 70] Grosse-Worthmann et al. described an 8-year-old boy with severe head trauma who had many supraventricular and ventricular extrasystoles, QTc prolongation, ventricular fibrillation, accelerated junctional rhythm and supra-ventricular tachycardia without echocardiographic evidence of congenital heart disease or major cardiac trauma [14].

Many mechanisms may explain the occurrence of dysrhythmias in severe head trauma. The autonomic nervous system modulates cardiovascular function through many neurologically driven non-linear oscillatory systems involving the hypothalamus, brainstem

and spinal cord [71]. It is well recognized that some dysregulation of these systems can occur after severe TBI. Such dysregulation could originate from the insult itself (the trauma) or complications, such as increased ICP. There is evidence that the cardiac rhythm is also controlled by the brain insular cortex; this control is lateralized, with a predominance of sympathetic regulation on the right side of the brain, and a parasympathetic control originating from the left side [72-74]. Many studies done in animals and patients with epilepsy, stroke or acute subarachnoid hemorrhage, have shown that different arrhythmias are observed with insult on different sides of the brain. The severity of the autonomic dysfunction observed in patients with severe TBI is proportional to the degree of neurologic dysfunction and it is correlated with worse outcomes [75, 76].

High plasma catecholamine levels may also be involved. An increased release of norepinephrine has been documented in patients who have severe trauma, which was correlated with the severity of the brain injury [77, 78]. Such sympathetic activation can lead to tachycardia, increased myocardial oxygen demand, and myocardial ischemia. Catecholamine-induced cardiac necrosis is a well-described entity. This phenomenon could explain some ECG changes following brain injury.

As reported in previous studies [58, 79], we found a prolongation of QTc interval, which was even more marked in the HYPO group. QT interval extends from QRS complex beginning to the end of the T wave [62]. It represents the time from onset of ventricular depolarization to completion of repolarization [63]. QT interval is considered prolonged when the corrected QT interval is longer than 460 msec in children [63]. Prolongation of QT interval has been identified as a risk factor for arrhythmias (torsades de pointe and ventricular fibrillation), and sudden death [80, 81]. The QTc prolongation observed in our

patients could not be attributable to any medications nor to any electrolyte abnormalities, but it might be caused by the brain trauma itself and/or the hypothermia therapy.

Therapeutic hypothermia and arrhythmias

Without reaching a significant result, we found that more patients in the HYPO group had arrhythmias than in the NORMO group. The same phenomenon was observed by Adelson et al [42]. Deep hypothermia ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) modulates ventricular repolarization; prolongation of QTc interval and inversion of the T-wave can result [25]. In animal studies, Osborn et al. also described an additional wave following the S-wave. This wave was observed in all animals but one who developed ventricular fibrillation later on. Thus deep hypothermia is arrhythmogenic, but it is unclear if this is also the case for moderate short-term hypothermia therapy. The difference we observed might be attributable to chance alone, since the difference in the incidence rates of arrhythmia was not statistically significant. It may also be a real effect of hypothermia, since no other explanations can be found: severity of the trauma, highest ICP, electrolytes, and vasopressors used were indeed similar in both groups. The cardiovascular safety of moderate hypothermia as a therapeutic measure is not proven. In fact, the results of our study suggest there should be an increased awareness to the presence and the severity of arrhythmias in patients exposed to moderate hypothermia in future RCTs studying the efficacy of hypothermia as a treatment measure of severe head trauma or post cardiac arrest.

Limitations of the study

This study has several limitations. First, the number of patients included in this pilot-study is very small, which limits its capacity to detect statistically significant

differences and its generalizability. We could have missed cardiac contusions because we did not perform an echocardiogram routinely in all patients and we did not measure blood levels of cardiac enzymes systematically in all patients. We did not *a priori* considered sinus tachycardia in our list of arrhythmias to be noted. Taking sinus tachycardia into account, almost all patients had arrhythmias. Maybe it could be interesting in another study to evaluate risk factors according to different types of arrhythmias. The small sample and the design of our study did not allow us to perform those analyses. Moreover, we also did not evaluate the cardiac impact of the cooling process and the warming period of the HYPO group; the Holter recording began in patients who were already hypothermic and was stopped before the warming period. Rapid temperature changes may induce arrhythmias which we could have missed. This should be considered in a further study.

CONCLUSION

Arrhythmias are frequent in severe pediatric traumatic brain injury patients. Further studies are needed to better study the epidemiology and the clinical impact of cardiac arrhythmias associated with severe pediatric head trauma and moderate hypothermia therapy.

ACKNOWLEDGEMENT

Anna Proietti was the research coordinator at CHU Sainte-Justine. The HyP-HIT study was funded by the Canadian Institutes of Health Research/Canadian Neurotrauma Research Program (grant number MCT50398), the Ontario Neurotrauma Foundation (grant numbers ONBO-00009 and ONRO-41), the Rick Hansen Institute, the Hospital for Sick Children Foundation (grant number XG 99-057), the Physicians Services Incorporated

(grant number 98-62), the Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute (grant number 98/16S(E), and the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (grant 004095-104).

Table I. Baseline data

	Total (16)	Normothermia (9)	Hypothermia (7)
Age (years)	12.6 (7.2 – 17.0)	12.2 (7.2 – 17.0)	13.5 (8.8 – 16)
Gender ^a	8 (50%)	4 (44%)	4 (57%)
Mechanism of trauma :			
Pedestrian	7 (44%)	5 (55%)	2 (29%)
Bike	5 (31%)	2 (22%)	3 (43%)
Other	4 (25%)	2 (22%)	2 (29%)
Isolated head trauma	8 (50%)	4 (44%)	4 (57%)
Associated lesions :			
pulmonary contusions	4 (25%)	3 (33%)	1 (14%)
cardiovascular lesions ^b	0	0	0

Numeric variables expressed as median (range) or number (%).

^a: number of males; ^b: cardiovascular lesions: myocardial contusion, laceration or rupture, clinically suspected or proved hemopericardium.

Table II. Clinical condition at admission

	Total (16)	Normothermia (9)	Hypothermia (7)
Heart rate (bpm)^a	95 (48 – 142)	97 (83 – 110)	77 (48 – 142)
Systolic blood pressure^a (mmHg)	109 (79 – 174)	109 (101 – 174)	119 (79 – 142)
GCS at arrival to study site	5 (3 – 7)	5 (3 – 7)	6 (4 – 7)
PTS	4 (1 – 6)	3 (2 – 5)	5 (1 – 6)
Operating room^b:			
Opening ICP (mmHg)	15 (3 – 50)	15 (3 – 50)	14 (6 – 27)
CPP (mmHg)	56 (18 – 75)	53 (18 – 75)	67 (38 – 72)
Intensive Care Unit^c:			
Highest ICP (mmHg)	12 (3 – 39)	15 (3 – 39)	9 (7 – 19)
Lowest CPP (mmHg)	65 (44 – 97)	64 (44 – 97)	72 (46 – 79)
Cerebral CT scan:			
Hemorrhagic lesions (all types)	12 (75%)	8 (88%)	4 (57%)
presence of SAH	8 (50%)	6 (67%)	2 (29%)
Diffuse axonal damage	6 (38%)	2 (22%)	4 (57%)
Median line shift	6 (38%)	4 (44%)	2 (28%)

Numeric variables expressed as median (range) or number (%).

^a: vital signs at the emergency room; ^b: 7 missing values (4 in the HYPO group and 3 in the NORMO group); ^c: 1 missing value in the NORMO group

bpm: beats per minute; CPP: cerebral perfusion pressure; GCS: Glasgow Coma Scale; ICP: intracranial pressure; PTS: pediatric trauma score; SAH: subarachnoid hemorrhage.

Table III. Interventions: normothermia versus hypothermia

	Normothermia (9)	Hypothermia (7)
Length of time between trauma and start of cooling process (hours)	-	7.3 (6.6 – 7.8)
Temperature when Holter was started (°C)^a	37.6 ^b (35.9 – 38.0)	32.9 (31.6 – 34.4)
Minimal temperature during Holter (°C)^c	36.2 (35.4 – 36.8)	31.5 (30.8 – 32.3)
Maximal temperature during Holter (°C)^c	38.0 (37.4 – 38.6)	33.5 (33.0 – 34.9)

^a: values of esophageal temperature at Holter installation; ^b : 2 missing values; ^c: values of esophageal temperature during Holter, $P < 0.05$

Table IV. Outcome (Holter results)

	Total (16)	Normothermia (9)	Hypothermia (7)
Minimal heart rate (bpm)^a	78 (51 – 104)	83 (64 – 104)	58 (51 – 83)
Maximal heart rate (bpm)^a	120 (84 – 147)	137 (104 -147)	111 (84 – 121)
Arrhythmias^b	7 (44%)	2 (22%)	5 (71%)
PAC	6 (38%)	2 (22%)	4 (57%)
PVC	4 (25%)	2 (22%)	2 (29%)
Junctional tachycardia	2 (13%)	1 (11%)	1 (14%)
Ventricular tachycardia	1 (6%)	0	1 (14%)
Sinus tachycardia	11 (69%)	8 (89%)	3 (43%)
Abnormal beats (%)	2% (0 – 25%)	0.3% (0 – 1%)	1% (0 – 25%)
Proportion of time with artefact (%)^c	0.1% (0.1 – 14%)	1% (0.1 – 14%)	0.1% (0.1 – 1%)

Numeric variables expressed as median (range), number (%) or percentage (range of percentage).

^a: $P=0.01$; ^b: definition based on the primary outcome of the study (without sinus tachycardia);

^c: percentage of time considered as artefact in the 24-hour Holter recording

bpm: beats per minute; n: number; PAC: premature atrial contractions; PVC: premature ventricular contractions.

Table V. Secondary outcomes

	Total (16)	Normothermia (9)	Hypothermia (7)
Death	4 (25%)	1 (11%)	3 (43%)
ARDS	2 (13%)	0	2 (29%)
Pneumonia	7 (44%)	4 (44%)	3 (43%)
Septic shock	2 (13%)	0	2 (29%)
Brain herniation	3 (18%)	1 (11%)	2 (29%)
Length of stay in PICU (days)	12.5 (4 – 32)	15 (4 – 32)	11 (5 – 21)
Ventilator free days at 28 days	15 (0 – 24)	13 (0 – 23)	17 (0 – 24)

Numeric variables expressed as median (range) or number (%).

ARDS: acute respiratory distress syndrome; PICU: pediatric intensive care unit.

Chapitre III

Devis de l'étude

Définition d'une étude pilote

Étant donné le peu de données publiées sur l'incidence des arythmies cardiaques dans le contexte du TCS pédiatrique et/ou de l'HTm, la meilleure façon d'obtenir des informations de base sur le sujet était de réaliser une étude pilote (*pilot study*).

L'expression «étude pilote» se réfère à 2 types d'études en particulier [82]: les études de faisabilité, qui cherchent à tester un protocole de recherche spécifique, et les études réalisées afin de pré-tester un instrument de recherche ou une hypothèse. Plusieurs raisons peuvent motiver la réalisation de ce genre d'études (voir tableau VI, page 39).

Nous avons décidé d'entreprendre une étude pilote afin de recueillir des données préliminaires qui nous permettraient de voir si des études de plus grande envergure seraient de mise. Ne sachant pas l'incidence exacte des complications cardiovasculaires dans la population étudiée, l'analyse de quelques patients, recrutés dans un même centre, nous a permis de cerner davantage la problématique. Ce type d'étude a les qualités d'être facilement réalisable, à peu de frais, avec une méthode de recrutement, un recueil des données et une analyse uniforme pour tous les patients. Toutefois, une étude pilote a aussi des limites dont il faut tenir compte [82, 83]. D'abord, il est possible que les prémisses soient fausses. De plus, le petit nombre de sujets limite la généralisabilité des résultats. En outre, la petite taille de l'échantillon d'une étude pilote en diminue le pouvoir statistique (la puissance d'une étude sera discutée plus loin dans ce texte). Les études

Tableau VI. Raisons pour réaliser une étude pilote (Tiré et modifié de van Teijlinger ER et al. [82])

1.	Développer et tester des instruments de recherche (questionnaire, entrevue, etc.)
2.	Évaluer la faisabilité d'une étude
3.	Planifier la méthodologie d'une étude
4.	Évaluer si le protocole d'une recherche en particulier est réalisable
5.	Évaluer le succès du recrutement de sujets
6.	Identifier les problèmes éventuels de logistique
7.	Estimer l'incidence des variables étudiées afin de calculer une taille d'échantillon
8.	Recueillir des données préliminaires
9.	Déterminer les ressources nécessaires à la réalisation du projet de recherche
10.	Initier et former des étudiants chercheurs aux divers éléments entourant la réalisation d'un projet de recherche de petite envergure
11.	Colliger les données nécessaires pour convaincre les organismes de subvention de la pertinence et de la faisabilité de l'étude proposée
12.	Démontrer la pertinence et la faisabilité de l'étude proposée à la communauté médicale

pilotes servent surtout à générer de nouvelles hypothèses ou encore à mieux préparer une étude de grande envergure.

Avec notre étude, nous avons trouvé que les enfants souffrant d'un TCS font fréquemment des arythmies. On ne peut pas conclure que l'HTm augmente le risque d'arythmies dans le TCS pédiatrique. Les arythmies retrouvées pourraient être dues à bien

d'autres facteurs, comme la sévérité de la maladie de l'enfant, le traumatisme crânien ou la température corporelle.

Les résultats d'une étude pilote bien menée sont tout aussi importants, qu'ils soient positifs ou négatifs. Les études pilotes ouvrent la porte à la genèse de nouvelles idées de recherche, mettent en garde face à certaines pathologies, à certaines médications ou à certains effets secondaires. De plus, elles permettent de vérifier réellement si une étude de plus grande envergure est indiquée et si elle est faisable.

Définition d'une étude complémentaire

Notre projet de recherche répond aussi à la définition d'une étude complémentaire, parfois dénommée étude secondaire ou *ancillary study*. Une étude complémentaire est une étude portant sur l'ensemble ou une partie des sujets inclus dans un projet recherche généralement de grande envergure, mais la question de recherche, le devis de recherche, le traitement ou la procédure à l'étude ne sont pas les mêmes [84]. L'étude pilote que nous avons réalisée, portant sur les arythmies et utilisant une technique plus avancée pour les détecter (enregistrement par Holter), constitue une étude complémentaire. Il ne faut pas confondre l'étude complémentaire avec une étude de sous-groupe. Cette dernière consiste alors à répéter les analyses faites pour l'ensemble des patients telles que prévues dans la grande étude originale, mais l'analyse se limite à un sous-groupe précis de patients. Par exemple, l'analyse du sous-ensemble des patients asiatiques de l'étude HyP-HIT serait une étude de sous-groupe si les questions posées sont les mêmes que celles de l'étude originale, à savoir quelle est l'efficacité d'une hypothermie modérée comme traitement d'un traumatisme crânien grave.

L'étude primaire qui nous concerne est l'étude HyP-HIT, une étude multicentrique de grande envergure, randomisée et contrôlée, analysant l'effet neuroprotecteur de l'hypothermie modérée dans le traumatisme crânien sévère pédiatrique [44, 85]. Évidemment, en s'unissant à un protocole de recherche déjà établi, ceci peut comporter ses avantages, mais aussi quelques inconvénients qu'il est bon de souligner.

D'abord, les avantages d'une telle démarche sont essentiellement liés à l'accessibilité à un projet plus complexe et à la possibilité de profiter de l'infrastructure du projet primaire (base de données, méthode de recrutement, randomisation, etc.) habituellement plus développée que les moyens disponibles pour réaliser une simple étude pilote.

Pour effectuer une étude complémentaire, il faut toutefois répondre à certaines exigences de l'étude primaire. D'abord, il faut l'autorisation de l'investigateur principal de l'étude primaire. Ceci est essentiel afin de ne pas, par mégarde, causer des entorses au protocole du projet primaire. Les sujets à l'étude doivent être exclusivement recrutés à l'intérieur de l'échantillon de l'étude primaire. De plus, il ne faut pas que cette étude nuise à l'interprétation des données finales ni n'affecte la coopération ou l'intérêt du patient recruté par rapport au projet primaire. Finalement, un consentement supplémentaire propre à l'étude complémentaire est généralement requis.

L'autre aspect important est que comme l'étude complémentaire dépend d'un protocole déjà existant, ce dernier se doit d'être scientifiquement et statistiquement bien construit, car la validité des résultats de l'étude complémentaire s'en trouve directement influencée.

Il faut donc reconnaître que la valeur d'une étude complémentaire dépend nécessairement de l'étude dont elle origine. En ce qui nous concerne, l'étude HyP-HIT était scientifiquement et statistiquement bien construite, comme le prouvent les considérations discutées dans les sections suivantes.

Étude interventionnelle multicentrique HyP-HIT

L'étude HyP-HIT est un essai clinique randomisé multicentrique regroupant 18 centres de soins intensifs pédiatriques au Canada, en Angleterre et en France, ayant pour but d'évaluer l'effet neuroprotecteur de l'hypothermie induite dans la prise en charge initiale des enfants atteints d'un TCS. Plusieurs caractéristiques de cette étude interventionnelle méritent d'être discutées pour mieux en comprendre les forces et les faiblesses.

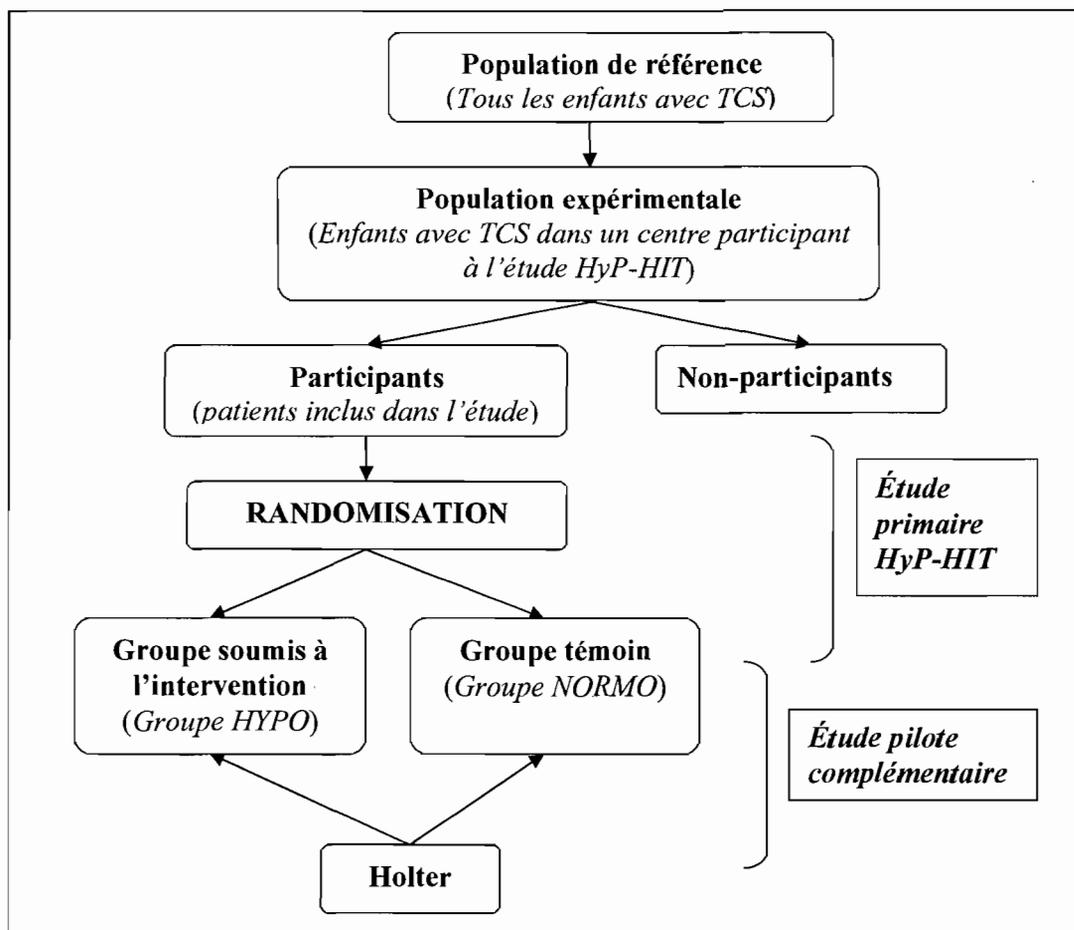
a) Sélection la population

La population sélectionnée pour réaliser une étude interventionnelle constitue un élément de qualité fondamental et incontournable. Une mauvaise sélection de sujets peut introduire des biais majeurs qui risquent de nuire à la représentativité des cas retenus dans l'étude, ce qui aura nécessairement des implications graves lors de l'analyse des résultats. La méthode de dépistage de la population et la façon de recruter les patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude sont très importantes. De plus, une description détaillée des cas qui n'auront pas été inclus est essentielle. Les lecteurs du rapport final doivent pouvoir juger si les patients composant l'échantillon étaient représentatifs de la population à laquelle ils souhaitent appliquer les résultats de l'étude (principe de généralisabilité). D'un point de vue théorique, une hiérarchie populationnelle peut être reconstruite à partir des différentes populations interreliées et impliquées dans ce type d'essai clinique (voir figure 1, page 43)[86].

Si l'on veut obtenir un échantillon représentatif de patients, il faut d'abord porter attention à la population de référence à qui l'on espère pouvoir appliquer les résultats de l'étude lorsqu'elle sera terminée. Il peut s'agir de la population toute entière dans certaines circonstances. Pour l'étude HyP-HIT, la population de référence est en réalité tous les

enfants ayant subi un TCS. Cette considération est très importante car elle interfère directement avec le potentiel de généralisabilité des résultats de l'étude. Le fait que l'étude soit multicentrique rehausse davantage la validité externe des résultats obtenus en vue de l'applicabilité des données à la population ciblée. Toutefois, cela n'est pas suffisant en soi ; il faut que le dépistage des patients soit également fait parmi toute la population entière. C'est par la suite que le chercheur ou son assistant vérifie si un patient donné présente tous les critères d'inclusion et aucun d'exclusion.

Figure 1 . Hiérarchie populationnelle appliquée à notre étude pilote



Le groupe d'individus qui sera recruté pour participer à l'étude se nomme la population expérimentale. Cette population est sélectionnée à partir des critères d'inclusion et d'exclusion déterminés par les auteurs. De plus, elle doit partager le maximum de similitudes possibles avec la population de référence pour permettre de généraliser les résultats par la suite. Une bonne description des cas non retenus est également essentielle pour expliquer pourquoi des patients considérés éligibles n'ont pas été retenus. Dans l'étude HyP-HIT, le dépistage s'est fait en retenant tous les cas de TCS observés dans les centres participants et en prenant des notes sur les causes d'exclusion (*screening log*). Les critères de sélection des patients étaient énoncés de façon claire et permettaient de restreindre l'étude à la population ciblée (voir tableau VII, page 45).

Le nombre de patients à recruter (taille de l'échantillon) est également très important. Dans une étude interventionnelle, il est essentiel d'avoir une taille d'échantillon suffisamment grande pour obtenir une puissance statistique adéquate et être capable de détecter des différences cliniquement significatives entre les 2 groupes de traitement. Compte tenu de l'incidence des traumatismes crâniens pédiatriques, seule une étude multicentrique permettait de recruter suffisamment de patients.

On doit veiller également à choisir une population qui a des chances de présenter la variable dépendante principale de l'étude (issue clinique principale ou *primary outcome measure*) assez souvent pour que les résultats soient statistiquement interprétables. Par exemple, afin d'analyser l'impact de l'HTm dans le TCS pédiatrique, il a fallu restreindre l'inclusion des patients à ceux qui répondaient aux critères stricts de TCS et exclure, par exemple, les enfants avec une imagerie cérébrale normale au départ. D'autre part, il faut s'assurer d'un suivi assez long dans le temps afin d'identifier une différence

Tableau VII. Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude HyP-HIT.***Critères d'inclusion***

1. Âge entre 1 et 17 ans
2. Atteint d'un traumatisme crânien
3. Échelle de Glasgow ≤ 8 évalué à l'arrivée au centre tertiaire pédiatrique
4. Tomodensitométrie cérébrale anormale : contusion cérébrale, hémorragie intracrânienne, dommage axonal diffus ou œdème cérébral
5. Sous ventilation mécanique

Critères d'exclusion

1. Choc réfractaire au remplissage volémique excédant 80 ml/kg
2. Décès neurologique, défini comme une mydriase non réactive bilatérale, un score à l'échelle de Glasgow de 3, et une absence de fonction cérébrale à l'examen neurologique
3. Arrêt cardiaque et persistance d'un rythme cardiaque sans pouls après l'arrivée à l'urgence malgré une réanimation incluant une dose d'adrénaline
4. Lésion de la moelle épinière haute (C1-C5)
5. Retard psychomoteur sévère ou état végétatif avec le traumatisme
6. Traumatisme crânien par balle ou pénétrant
7. Hématome épidural isolé ou hémorragie sous-arachnoïdienne dont la récupération rapide est attendue post évacuation chirurgicale
8. Inclusion du patient dans l'étude et début du refroidissement plus de 8 heures après le temps estimé de l'accident
9. Grossesse
10. Refus des parents au consentement
11. Antécédents de diathèse hémorragique

dans l'évolution des patients. Les enfants inclus dans l'étude HyP-HIT ont subi des évaluations psychomotrices sériées jusqu'à 1 an post-traumatisme. Cette période d'observation est jugée assez longue par la grande majorité des experts pour que le potentiel neurologique de récupération de l'enfant atteint puisse s'exprimer.

b) Randomisation

Dans une étude interventionnelle, l'assignation aux groupes de traitement doit être faite par randomisation pour s'assurer que le groupe d'individus soumis à une intervention soit comparable au groupe contrôle de sujets. L'assignation par randomisation implique que chaque individu a la même chance de recevoir l'un ou l'autre des traitements ou interventions à l'étude, et ce, de façon indépendante d'un sujet à l'autre [86]. Les méthodes les plus souvent employées sont la table numérique de randomisation et une liste de randomisation informatisée. L'avantage de l'allocation de traitement par randomisation est l'absence de biais de manipulation possiblement induit par l'allocation arbitraire. C'est la randomisation et un nombre de patients assez grand qui font en sorte que les groupes tendent à être comparables, à l'exception des interventions étudiées. Ceci permet de contrôler bon nombre de facteurs confondants, connus et même inconnus, qui pourraient engendrer un biais dans les résultats si ces facteurs se retrouvent davantage dans un groupe par rapport à l'autre. Plus la taille de l'échantillon est grande, meilleures sont les chances que le processus de la randomisation fonctionne pleinement.

Dans l'étude HyP-HIT, il est essentiel que les 2 groupes de patients (hypothermiques et normothermiques) soient comparables à tous les points de vue pouvant potentiellement influencer l'évolution de ces derniers. Ces variables importantes sont par exemple la sévérité du traumatisme, l'âge des enfants, l'instabilité hémodynamique et le traitement des

crises d'hypertension intracrânienne. L'analyse des résultats spécifiques de l'étude HyPHIT dépasse les objectifs de ce mémoire, mais la randomisation de notre étude pilote sera discutée plus loin dans le texte.

c) Adhésion au protocole d'intervention

L'évaluation de l'adhésion au protocole d'intervention est essentielle dans ce type d'étude, car une mauvaise adhérence rend difficile l'interprétation des résultats, car les patients n'ont pas vraiment reçu l'intervention à l'étude dans ces circonstances.

En 2006, les auteurs de l'étude HyP-HIT [44] ont publié une étude pilote qu'ils ont réalisée juste avant l'essai clinique HyP-HIT, étude dont l'objectif primaire était d'évaluer la capacité des différents centres participants à adhérer au protocole de refroidissement et de réchauffement des patients, de même que leur capacité à respecter les protocoles de soins standardisés pour la prise en charge du patient avec TCS et hypertension intracrânienne. L'objectif secondaire de leur étude était d'évaluer l'habileté des assistants de recherche à compléter manuellement le formulaire de recueil des données (*run-in-phase*). Tous les centres participants à l'étude multicentrique (18 sites) étaient obligatoirement soumis à cette évaluation après avoir imposé une hypothermie à 2 patients qui répondaient à tous les critères d'inclusion de l'étude. Un centre a été retiré de la liste des participants en raison du peu de recrutement fait dans la période étudiée. Les chercheurs ont exigés de 3 autres centres le recrutement de quelques patients supplémentaires en raison de dérogations importantes à certains éléments du protocole de soins (2 centres) et de la mise en place d'une nouvelle équipe de recherche (1 centre). Cette évaluation préliminaire a été très utile, car elle a permis de vérifier si les centres étaient réellement capables de se conformer aux exigences du protocole de traitement

imposé par l'étude. Les résultats ont permis de procéder à l'étude multicentrique prévue avec une confiance certaine sur la qualité du respect du protocole de recherche proposé. Cette démarche exemplaire rehausse de beaucoup la crédibilité qui sera accordée aux résultats finaux de l'étude multicentrique en diminuant les biais potentiels qui entourent la difficulté de faire adhérer de façon stricte au protocole de recherche, plusieurs centres participants de plusieurs pays différents.

Methodologie spécifique à notre étude

Il a déjà été mentionné que certaines études pilotes sont faites avant un grand essai clinique afin de mieux le préparer. Les méthodes employées pour réaliser de telles études pilotes doivent ressembler aux méthodes que le chercheur compte employer dans l'étude finale puisque qu'elles sont faites en partie justement pour en vérifier la faisabilité. D'autres études pilotes sont réalisées dans le but de voir si une question de recherche mérite plus d'attention. L'étude que nous avons entreprise a été menée à terme dans ce but : nous voulions voir si l'incidence d'arythmies cardiaques était suffisamment grande pour justifier une attention particulière dans les essais cliniques portant sur des enfants ayant subi un TCS ou exposés à une hypothermie modérée. Ce type d'étude répond donc à la définition d'une étude pilote et répond également à la définition d'une étude secondaire puisque nous avons recruté des patients déjà inclus dans un essai clinique de grande envergure. La méthodologie de notre projet dépendait donc à plusieurs points de vue de la méthodologie de l'étude primaire HyP-HIT. Néanmoins, certains éléments méritent une discussion plus approfondie.

a) Sélection de la population

Les patients de notre étude ont forcément été sélectionnés en respectant les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude HyP-HIT. Aucun critère d'inclusion ou d'exclusion n'a été spécifiquement ajouté pour notre étude, mis à part l'obtention d'un consentement éclairé et la signature de 2 formulaires de consentement, à la fois pour l'étude primaire et pour notre étude. Cependant, nous avons porté une attention particulière à la présence de facteurs pouvant prédisposer aux complications cardiovasculaires de l'HTm, comme la présence d'une cardiopathie congénitale, d'un traitement actif pour un problème d'arythmies, ou d'un stimulateur cardiaque. Aucun patient inclus dans l'étude pilote ne possédait l'une ou l'autre de ces caractéristiques.

La randomisation de l'étude HyP-HIT a été discutée ci-dessus. Dans notre étude pilote, nous nous devons d'être critiques compte tenu de la petite taille d'échantillon. À première vue, les groupes semblent malgré tout comparables, mais il se pourrait que certains facteurs méconnus ne soient pas distribués équitablement.

b) Surveillance cardiovasculaire

i) Monitoring des patients

L'outil de mesure que nous avons choisi pour la surveillance des arythmies chez les patients inclus dans l'étude est l'enregistrement continu de type Holter. Cet appareil est très bien connu des cardiologues et employé depuis de nombreuses années [87]. Il permet un enregistrement continu du rythme cardiaque pendant plusieurs heures. Il s'agit de l'outil de référence pour diagnostiquer des troubles du rythme transitoires, symptomatiques ou non [88]. Les tracés obtenus sont par la suite analysés par un appareil et un technicien pour enlever les données artéfactuelles et identifier les complexes arythmiques. En plus de

l'analyse de l'ensemble des contractions cardiaques, des données telles que la fréquence cardiaque minimale, maximale et moyenne et le nombre de complexes supraventriculaires et ventriculaires sont également calculées. Les tracés sont ensuite imprimés et interprétés par des experts.

L'avantage d'un tel type d'appareil est sa sensibilité à détecter tout type d'arythmie. Compte tenu que l'appareil garde en mémoire tous les complexes cardiaques enregistrés sur une période de temps déterminée, il est possible de savoir exactement la fréquence et la nature des contractions cardiaques qui ont eu lieu. De plus, l'enregistrement électrocardiographique se fait simultanément sur plusieurs dérivations. Tout ceci permet une grande précision. Cependant, cette précision peut devenir désavantageuse car l'ensemble des arythmies identifiées sur l'enregistrement ne sont pas nécessairement cliniquement significatives. Des données ont été publiées sur des enregistrements de type Holter chez des nouveaux-nés et enfants en bonne santé [68, 89-91]. Cependant, aucune littérature ne fait état de résultats d'enregistrement de Holter chez des patients pédiatriques gravement malades. L'usage du Holter que nous avons fait dans notre étude constitue certainement une force par rapport aux études antérieures sur le sujet, mais encore faut-il interpréter de façon adéquate les résultats obtenus.

ii) Arythmies recherchées

La variable primaire étudiée dans notre projet pilote est la présence d'arythmies. Il a été déterminé *a priori* que les arythmies suivantes seraient recherchées : asystolie, bradycardie sinusale sévère, bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} degrés, extrasystoles auriculaires, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie et fibrillation ventriculaire. Ces arythmies ont été

recherchées en fonction de leurs définitions reconnues [64]. À noter que la définition de la bradycardie sur un enregistrement de type Holter diffère du diagnostic de la bradycardie sur un ECG standard. Les normes de vitesse sont plus basses, compte tenu que lors du sommeil profond, le rythme cardiaque est plus bas que lors de l'éveil [92]. Si les arythmies étaient accompagnées d'une hypotension, d'un choc ou d'une élévation du niveau sérique des lactates, elles étaient considérées comme étant sévères. Notre objectif primaire était de déterminer l'incidence et la sévérité des arythmies recherchées.

c) Analyses des données

i) Analyses descriptives

La première étape de l'analyse des données d'une recherche est de décrire de façon générale la population et les variables étudiées. Il s'agit des analyses descriptives. La façon de présenter les résultats dépend du type de variables analysées : discrète ou continue.

Une variable discrète, ou discontinue, est une variable dont la valeur peut seulement être limitée à un nombre particulier de catégories possibles, sans valeur intermédiaire. On dira d'une variable discrète qu'elle est dichotomique si seulement 2 alternatives sont possibles, par exemple, le sexe d'un individu (féminin ou masculin) ou son statut de survivance (vivant ou décédé) ; elle sera multichotomique si plus de 2 alternatives sont possibles, par exemple la race (caucasienne, noire, hispanique, orientale, etc.) ou le groupe sanguin (A, B, AB, ou O). Si les alternatives possibles peuvent être ordonnées de façon particulière, on dira de cette variable discrète qu'elle est ordinale. Les résultats descriptifs de ce type de variables sont habituellement énoncés simplement par un dénombrement du nombre de sujets présentant la condition analysée et avec le calcul d'un ratio ayant au dénominateur soit le nombre total de sujets dans l'étude, ou le nombre total de sujets dans

un sous-groupe particulier. Dans notre étude, les variables discrètes descriptives sont donc exprimées par le nombre de sujets présentant la variable analysée, et un ratio a été calculé en distinguant à chaque fois les dénominateurs suivants : échantillon total à l'étude, nombre de patients normothermiques, nombre de patients hypothermiques.

Une variable continue est une variable dont les valeurs peuvent prendre tous les résultats possibles contenus dans un continuum s'échelonnant à l'intérieur d'une étendue spécifique. Il s'agit de variables telles que l'âge, le poids, la taille, etc. Les variables continues sont habituellement décrites à l'aide de mesures de localisation et des mesures de variabilité [93, 94]. Les mesures de localisation sont les mesures de tendance centrale. L'identification d'une valeur centrale autour de laquelle la majorité des résultats sont retrouvés est cruciale pour la description et l'interprétation des données d'une étude. Il existe 2 façons courantes d'exprimer cette tendance centrale : la moyenne arithmétique et la médiane.

La moyenne arithmétique, méthode la plus souvent employée, représente la somme de toutes les observations divisées par le nombre d'observations faites. Cette méthode est très simple d'utilisation, mais son désavantage réside dans le fait qu'elle est très sensible aux valeurs extrêmes. Ainsi, il est possible que son résultat ne représente pas la localisation de la majorité des valeurs obtenues. La médiane est la 2^{ième} méthode de mesure centrale à être utilisée. Il s'agit de la valeur centrale d'un échantillon autour de laquelle les autres données sont réparties également. Son avantage est qu'elle est insensible aux valeurs extrêmes. Son désavantage tient au fait qu'elle ne tient pas compte de l'ensemble des observations individuelles des variables. De cette façon, on ne peut l'intégrer aux calculs statistiques et s'en servir pour faire des tests de comparaison. Dans un échantillon où la distribution des valeurs est symétrique, la moyenne et la médiane seront la même. Toutefois, dès que cette

distribution n'est pas symétrique, les résultats seront différents. Dans une étude pilote comme la nôtre, la petite taille de l'échantillon fait en sorte que la distribution des données descriptives continues de la population ne respectent pas une distribution normale. Ainsi, ces données ont donc été exprimées par une médiane plutôt que par la moyenne.

La variabilité, ou la dispersion, des résultats obtenus pour une variable paramétrique donnée peut s'exprimer de différentes façons. L'étendue et l'écart-type sont les façons les plus souvent utilisées. L'étendue (*range*) décrit tout simplement la différence entre la plus petite valeur obtenue et la plus grande. L'autre méthode est de faire la somme de toutes les différences des valeurs individuelles obtenues avec la moyenne et les mettre au carré. Ainsi, on obtient la variance d'un échantillon. En faisant la racine carrée de cette variance, on obtient l'écart type (*standard deviation*). On peut aussi calculer une erreur-type moyenne (*standard error of the mean*) ou un intervalle de confiance (*confidence interval*). Étant donné que dans notre étude, la médiane et non la moyenne a été choisie comme mesure de tendance centrale, l'étendue est utilisée pour exprimer la variabilité des résultats dans les tableaux et la section résultats de l'article scientifique que nous avons écrit. Bien sûr, ce sont quand même les moyennes et les écarts-types qui ont été utilisés pour faire les calculs statistiques de comparaison.

ii) Analyses associatives :

Dans notre centre, 16 patients ont complété notre étude pilote ; 9 patients dans le groupe normothermique et 7 dans le groupe hypothermique. Tout en étant conscient des limites de la généralisabilité des analyses statistiques associatives faites dans un échantillon de petite taille, il est quand même justifié d'appliquer un test statistique pour répondre à la question : y a-t-il une augmentation de la fréquence des arythmies dans les TCS

pédiatriques sévères soumis à une HTm ? Pour déterminer le test d'analyses approprié, on doit d'abord déterminer quel type de variable on veut étudier.

-) analyses associatives de variables discrètes (analyses d'indépendance) [95, 96] :

En général, le test majoritairement utilisé pour l'analyse d'indépendance entre 2 variables discrètes est le test de Chi carré. L'utilisation de ce test est approprié si les conditions suivantes sont respectées : les données obtenues proviennent d'un seul échantillon, les variables analysées sont discrètes, et la distribution des valeurs de chaque variable à l'intérieur d'un tableau de contingence 2x2 permet d'obtenir un minimum de 5 observations (ou 10 selon les références) dans chacune des cellules du tableau. Ce test est basé sur l'hypothèse nulle, c'est-à-dire l'hypothèse qu'il n'y a pas d'association entre les 2 variables étudiées. Ainsi, l'obtention au test de Chi carré d'une valeur $P < 0.05$ (ou autre niveau de signifiante arbitrairement déterminé) rejette l'hypothèse nulle et suggère une association, par exemple, entre un traitement et une variable d'évolution particulière.

Compte tenu que le test de Chi carré n'est pas approprié si l'échantillon est de petite taille, nous avons choisi d'utiliser le test de probabilité exact de Fisher. Ce test vérifie l'association de 2 variables discrètes également à partir d'un tableau de contingence 2x2. Cependant, par rapport au test de Chi carré, il a l'avantage de demeurer fiable même pour un échantillon de petite taille (lorsque les cellules du tableau de contingence contiennent un $N < 10$). Il étudie la probabilité d'obtenir le tableau de contingence observé (contenant les valeurs extrêmes obtenues), par rapport à l'ensemble des possibilités de tableaux de contingence ayant les mêmes probabilités totales marginales (les mêmes totaux des colonnes et des lignes que le tableau de contingence observé). Basé aussi sur l'hypothèse nulle, l'obtention au test de probabilité exact de Fisher d'une valeur P inférieure au seuil de

signification préalablement déterminé (voir paragraphe ci-dessous) permet de rejeter l'hypothèse nulle et démontre une association entre les 2 variables analysées.

-) analyses associatives de variables continues [97]:

Le test de Mann Whitney a été choisi lorsqu'il fallait déterminer la différence ou la similitude dans la distribution de différentes variables continues (test de comparaison de moyennes) dans le groupe de patients normothermiques ou hypothermiques. Ce test est une analyse non-paramétrique dont l'hypothèse nulle est que les 2 échantillons d'observation analysés proviennent d'une seule population, et donc que la probabilité de distribution est égale dans les 2 groupes, par exemple normothermique versus hypothermique. Le test-t de Student est souvent employé pour ce type d'analyses, mais il faut que la distribution des échantillons soit normale et que les échantillons soient de grande taille pour qu'on puisse l'employer. Le test de Mann Whitney doit être utilisé dans la situation où les distributions ne sont pas normales ou lorsque l'échantillon est de petite taille, ce qui est le cas pour notre étude secondaire.

iii) Valeur P :

Dans toute analyse statistique, le résultat est exprimé par une valeur de probabilité, c'est-à-dire une valeur P . Cette valeur P indique la probabilité d'obtenir un résultat tel qu'observé dans l'étude simplement par hasard, en assumant que l'hypothèse nulle soit vraie [95]. Ainsi, plus la valeur P sera petite, plus le résultat de l'analyse statistique sera significatif. Le niveau de valeur P déterminant le seuil de signification statistique est arbitrairement déterminé. Par convention, dans le monde de la recherche médicale, la valeur P en deçà de laquelle l'association statistique est considérée comme étant

significative est 0,05. Donc, une valeur P égale ou inférieure à 0,05 indique qu'il y a 5% de chance ou moins que l'association observée dans l'analyse soit due seulement à la chance (hasard).

Résultats

a) Description de la population

Entre mars 2000 et juillet 2004, 209 patients ont été admis à l'urgence de l'Hôpital Sainte-Justine avec un diagnostic de traumatisme crânien. Au total, 23 des 209 patients étaient éligibles pour le projet de recherche multicentrique (environ 11%). Dix-huit patients ont été recrutés dans notre centre pour l'étude HyP-HIT ; 16 d'entre eux ont complétés l'étude pilote sur les arythmies dans le contexte du TCS pédiatrique.

Cet échantillon de patients est certainement petit. Malgré tout, les données descriptives sont comparables (tableau I, page 33). Nous étions donc en droit de présumer que les deux groupes étaient probablement semblables au départ (effet recherché de la randomisation).

b) Adhésion au protocole de recherche

Rendre rapidement un patient hypothermique n'est pas une tâche aussi simple que cela puisse paraître à première vue : cela prend des manœuvres agressives et bien faites pour y parvenir dans le temps requis. Deux points particuliers permettent de penser que l'intervention étudiée (hypothermie et normothermie) fut appliquée correctement. D'abord, l'Hôpital Sainte-Justine faisait partie des 17 centres qui ont été évalués dans l'étude préliminaire de HyP-HIT [44] et qui ont été acceptés pour la réalisation de l'étude multicentrique parce que leur adhésion au protocole de recherche proposé fut jugé satisfaisante. De plus, dans le tableau III de l'article (page 35), nous pouvons observer que

les températures visées dans chacun des groupes de traitement ont été atteintes et maintenues durant tout l'enregistrement Holter.

c) Atteinte des objectifs de l'étude

i) Fréquence et sévérité des arythmies

Le principal objectif de notre étude était de déterminer la fréquence des arythmies des patients pédiatriques avec TCS soumis ou non à une HTm.

La mesure de la fréquence d'une maladie en épidémiologie peut s'exprimer de différentes façons selon le type d'études réalisées. Ratio, proportion et taux sont des paramètres souvent employés. Un ratio est simplement le rapport entre un numérateur et un dénominateur sans lien spécifique entre les deux variables. Il n'a pas d'unité spécifique et son résultat peut s'étendre dans un intervalle de $-\infty$ à $+\infty$. Le ratio est un terme général qui en fait inclut les autres mesures comme la proportion et le taux. Une proportion est un ratio dans lequel tous les éléments du numérateur sont compris dans le dénominateur. Ce type de résultat s'exprime le plus souvent en pourcentage. Le résultat varie entre 0 et 1. La différence du calcul d'un taux par rapport à une proportion implique une relation, le plus souvent temporelle, entre le numérateur et le dénominateur. Une mesure de temps d'observation est prédéterminée et les variables sont étudiées durant cette période. Ainsi, dans notre étude pilote, nous avons calculé des proportions en additionnant le nombre d'enfants avec TCS présentant des arythmies au cours de leur période d'observation (Holter de 24 heures) divisé par le nombre total d'enfants atteints de TCS inclus dans l'étude HyP-HIT.

Dans le domaine de l'épidémiologie, les mesures de fréquences se retrouvent souvent dans l'une des 2 catégories suivantes: prévalence ou incidence. La prévalence est définie

comme la proportion d'individus présentant le problème de santé à l'étude à un moment précis. Tous les cas présents au moment de l'observation sont inclus dans la prévalence. L'incidence quantifie le nombre de nouveaux cas parmi une population à risque durant un intervalle donné. Seuls les cas apparus après le début de la période d'observation sont inclus dans l'incidence. À partir de nos résultats, nous aurions pu calculer un taux d'incidence d'arythmies parmi les TCS pédiatriques observés durant leur premier 24 heures d'hospitalisation en utilisant comme dénominateur le total du patient temps d'observation. Il semble toutefois peu utile d'en parler de cette manière compte tenu que le nombre d'observations était très petit et la période d'observation individuelle très courte.

Dans notre étude pilote, près de la moitié des patients ont présenté des arythmies. Toutefois, la majorité des arythmies observées étaient de courte durée et sans conséquence hémodynamique. Néanmoins, un patient du groupe normothermique a présenté une arythmie plus sévère (rythme jonctionnel accéléré) avec conséquence hémodynamique (hypotension). Un patient du groupe hypothermique a aussi présenté une arythmie de nature inquiétante (tachycardie ventriculaire), mais de très courte durée et sans conséquence hémodynamique. La différence du nombre d'arythmies du groupe de patients hypothermiques par rapport au groupe de patients normothermiques peut sembler importante en terme de pourcentage, mais on se doit, dans un petit échantillon, de regarder le nombre de patients impliqués par ces différences (voir tableau IV, page 36). La valeur P observée avec le test comparatif (test de probabilité exacte de Fisher) était de 0,13, mais on doit interpréter ce résultat avec prudence. En effet, on pourrait conclure qu'il y a 13% de chance que la différence entre les résultats obtenus soit due au hasard, mais une valeur de probabilité de 13% en recherche médicale est généralement considérée trop élevée pour rejeter l'hypothèse nulle. Autrement dit, les résultats que nous avons obtenus ne permettent

pas de dire que l'HTm augmente la fréquence des arythmies chez les enfants avec TCS. Toutefois, il faut reconnaître que la puissance de l'étude pour trouver une différence statistiquement significative ($P < 0.05$) était très faible étant donné la petite taille de l'échantillon.

Dans la planification d'un projet de recherche, le chercheur doit initialement se demander la question cruciale suivante: combien de sujets est-il nécessaire de recruter afin de s'assurer de détecter une différence statistiquement significative d'une magnitude prédéterminée, si réellement cette différence existe. Ceci se détermine en faisant un calcul de la taille de l'échantillon. Si nous avons planifié notre étude indépendamment de l'étude primaire HyP-HIT, nous aurions eu besoin de recruter 65 patients dans chaque groupe (population totale de 130 patients) pour obtenir une puissance statistique de 80%. Comme il n'y a pas de littérature rapportant la prévalence des arythmies détectées par un monitoring de type Holter chez des enfants atteints d'un TCS, ce calcul a été fait en utilisant une prévalence d'arythmies de 65%, basée sur des études réalisées dans une population pédiatrique en santé [67, 68]. Une différence de prévalence de 20% entre les 2 groupes a été déterminée comme étant cliniquement significative pour faire ce calcul [98].

Il est possible que dans certaines circonstances le nombre de sujets à recruter soit limité, comme dans notre étude pilote, où le recrutement devait se terminer lorsque l'étude HyP-HIT serait complétée. À ce moment, on doit plutôt se demander quelle est la probabilité réelle qu'une différence statistiquement significative d'une magnitude prédéterminée puisse être identifiée dans le groupe étudié. Cette question réfère au calcul de la puissance statistique de l'étude. La puissance d'une étude est définie comme étant la probabilité de rejeter l'hypothèse nulle et de conclure qu'il y a une différence statistiquement significative entre 2 groupes, lorsque celle-ci existe vraiment [95]. À

propos des résultats que nous avons obtenus, en ayant une différence de prévalence des arythmies de 49% entre les 2 groupes et en fixant le seuil de valeur P à 0.05, la puissance de notre étude est de 41% avec un groupe hypothermique de 7 patients et normothermique de 9 patients. Ainsi, si une différence réelle existait vraiment entre les 2 groupes, nous aurions eu 41% de chances d'obtenir des résultats statistiquement significatifs avec la taille d'échantillon de patients que nous avons. On comprend donc qu'avec le recrutement de seulement 16 patients dans notre projet, il est évident que cette puissance statistique est très faible et que les conclusions doivent être interprétées prudemment.

ii) Facteurs de risque pour les arythmies

En plus de l'intervention (hypothermie thérapeutique *versus* normothermie), plusieurs autres facteurs de risque auraient pu provoquer l'apparition d'arythmies chez cette population d'enfants gravement malades. Ainsi, à la lumière de nos connaissances, nous avons dressé une liste des facteurs de risque connus pouvant engendrer de façon indépendante des arythmies, et nous les avons recherchés et comparés dans les 2 groupes. Ces facteurs sont, entre autres, l'âge, la sévérité du traumatisme en général, la sévérité spécifique du traumatisme crânien, la présence de contusion cardiaque, la présence de médicaments arythmogéniques ou modulant le rythme cardiaque et certains troubles électrolytiques connus, comme l'hypo- ou l'hyperkaliémie. Aucune différence entre les groupes n'a été observée concernant ces variables chez les patients.

Deux points spécifiques méritent d'être discutés. Le premier concerne la présence ou non de traumatisme cardiaque (contusion). Le problème entourant ce facteur de risque est que sa recherche n'a pas été standardisée pendant l'étude. Dans le protocole de l'étude, ce facteur était défini de la façon suivante : présence d'un traumatisme cardiaque cliniquement

suspecté ou prouvé (échocardiographie anormale, élévation des enzymes cardiaques). Une contusion cardiaque n'a été suspectée chez aucun patient de notre échantillon, mais ceci ne permet pas d'exclure hors de tout doute qu'aucun patient n'avait ce type de traumatisme. Il s'agit certainement d'une faiblesse de notre protocole qui devrait être corrigée dans une étude ultérieure sur le même sujet.

L'autre point important concerne l'analyse des électrocardiogrammes de surface. Un ECG ne figurait pas dans les mesures de surveillance cardiovasculaire du protocole de l'étude principale HyP-HIT. Dans notre étude, il était spécifié au protocole qu'un ECG devait être fait à l'installation du Holter, avant le début de l'intervention. Par la suite, la prescription d'un autre ECG était laissée à la discrétion du médecin traitant. Encore une fois, cette idée laisse place à beaucoup d'interprétation et de latitude de la part du médecin traitant. Les patients ont eu entre 1 et 6 ECG chacun, ce qui a permis tout de même de trouver quelques anomalies supplémentaires, notamment une prolongation de l'intervalle QTc chez plusieurs patients. Une série d'ECG standardisé, associé à un dosage d'enzymes cardiaques et une échocardiographie auraient permis d'avoir un portrait plus précis de la condition cardiaque des patients.

Forces et faiblesses

a) Forces de notre étude

1) Une des forces de notre étude est la méthode unique de surveillance cardiovasculaire utilisée (Holter) par rapport aux études précédemment publiées. Les différents essais cliniques sur l'effet neuroprotecteur d'une HTm dans le TCS ont en général utilisé un monitoring cardiaque standard pour détecter les arythmies potentielles, ce qui diminuait du même coup la sensibilité. En utilisant un enregistrement continu de type Holter, nous avons

obtenu une description plus complète et plus précise des arythmies présentées par chacun des patients, et nous avons pu enregistrer des données tel que le rythme cardiaque minimal et maximal de chacun.

2) Une autre force majeure est le fait qu'il s'agit d'une étude complémentaire basée sur une étude prospective multicentrique randomisée contrôlée de qualité, l'essai clinique HyP-HIT. Nous avons donc bénéficié des points forts de cette étude de grande envergure soit : la randomisation des patients, des critères d'inclusion et d'exclusion précis, une standardisation des soins généraux reliés à la prise en charge du patient pédiatrique avec TCS et hypertension intracrânienne, ainsi qu'une excellente adhésion au protocole, validée par une étude pilote propre à ce sujet.

b) Faiblesses de notre étude

1) La principale faiblesse de notre projet est sa petite taille de l'échantillon. Même si le traumatisme crânien est la principale cause de mortalité et de morbidité pédiatrique, il n'en demeure pas moins que l'incidence des TCS pédiatriques est petite et ne permet pas de faire des études de grande puissance dans un seul centre. C'est ainsi que l'étude HyP-HIT se devait d'être multicentrique. Donc, en ce qui concerne notre étude pilote, sur les 4 années de recrutement au CHU Sainte-Justine pour l'étude HyP-HIT, 23 patients ont été identifiés comme étant éligibles à l'étude, 18 ont accepté d'y participer et 16 ont complété notre étude pilote. C'est malheureusement le mieux que nous ayons pu faire dans les circonstances. La prochaine étude sur le sujet devrait être multicentrique pour obtenir une taille d'échantillon plus conséquente.

2) Une autre faiblesse de notre étude est le fait qu'en dehors du Holter et d'un ECG de base, les autres paramètres de surveillance cardiovasculaire (autres ECG et recherche de

contusion cardiaque par échocardiographie et dosage enzymatique) n'ont pas été standardisés.

3) Finalement, certains pourraient émettre la critique que les arythmies identifiées par un Holter ne sont pas nécessairement cliniquement significatives. C'est un fait, mais il n'en reste pas moins que nos observations sont assez intéressantes et assez inquiétantes sur le plan clinique pour qu'on veuille évaluer la question lors d'études ultérieures.

Leçons apprises de cette recherche

Cette étude m'a permis de me familiariser avec le concept d'une étude pilote complémentaire, de comprendre l'importance de la sélection de la population de l'étude primaire sous-jacente et d'émettre des conclusions prudentes compte tenu des limites de ce type de devis de recherche. Une étude pilote doit se faire en gardant bien en vue ce pourquoi elle est conçue, c'est-à-dire générer de nouvelles idées de recherche ou encore, valider une hypothèse existante pour obtenir des données de base pouvant mener à des études de grande envergure.

Cette étude m'a aussi permis de me familiariser avec les différentes analyses statistiques de base utilisées en recherche clinique. Entre autres, puisque plusieurs tests statistiques d'association existent, ces tests doivent être utilisés dans des circonstances définies en connaissant leurs applications réelles et leurs limites afin d'obtenir des résultats valables.

Finalement, ce projet m'a donné l'opportunité de travailler avec des gens extraordinaires, motivés et possédant un sens de la critique hors du commun. Il est essentiel dans le domaine de la recherche clinique d'être conscient non seulement des forces des travaux que l'on fait, mais également de leurs faiblesses. Ce sens critique doit être appliqué universellement dans l'analyse des études réalisées, même si nous en sommes les investigateurs principaux. L'étude parfaite est une utopie, mais nous pouvons certainement aspirer à s'en approcher.

Recherches à venir

Il apparaît évident que le traumatisme crânien et l'hypothermie thérapeutique peuvent, de façon indépendante, provoquer des arythmies. Cependant, l'impact clinique de ces

arythmies et l'effet de l'hypothermie thérapeutique sur leur risque de survenue restent à préciser. L'étude de l'impact cardiovasculaire de ces entités doit être approfondie. Ainsi, il est suggéré qu'un volet particulier de surveillance hémodynamique soit inclus dans une prochaine étude d'envergure sur le traumatisme crânien sévère pédiatrique ou sur l'utilisation de l'hypothermie thérapeutique modérée dans un contexte de TCS ou d'hypoxie cérébrale. Si suffisamment de patients sont inclus, une analyse pour rechercher des facteurs de risque selon le type d'arythmies identifiées pourrait être intéressante. Ainsi, nous pourrions peut-être découvrir, par exemple, que les arythmies ventriculaires varient selon la sévérité du TCS alors que les arythmies supraventriculaires dépendent plutôt de la température corporelle. Il s'agit de pures hypothèses qui seraient intéressantes à vérifier.

Bibliographie

1. Ducrocq, S.C., et al., *Epidemiology and early predictive factors of mortality and outcome in children with traumatic severe brain injury: experience of a French pediatric trauma center*. *Pediatr Crit Care Med*, 2006. **7**(5): p. 461-7.
2. Lam, W.H. and A. MacKersie, *Paediatric head injury: incidence, aetiology and management*. *Paediatr Anaesth*, 1999. **9**(5): p. 377-85.
3. Rutland-Brown, W., et al., *Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003*. *J Head Trauma Rehabil*, 2006. **21**(6): p. 544-8.
4. Meyer, P., *Traumatisme crânien grave*, in *Urgences et soins intensifs pédiatriques*, É.d.C. Sainte-Justine, Editor. 2007. p. 901-931.
5. Jennett, B. and G. Teasdale, *Aspects of coma after severe head injury*. *Lancet*, 1977. **1**(8017): p. 878-81.
6. Cushing, H., *The blood pressure reaction of acute cerebral compression illustrated by cases of intracranial hemorrhage*. *Am J Med Sci*, 1903. **125**: p. 1017-44.
7. Bramwell, C., *Can a head injury cause auricular fibrillation?* *The Lancet*, 1934. **223**(5758): p. 8-9.
8. Nadas, A.S., M.M. Alimurung, and A.J. Linenthal, *Persistent ventricular pacemaker following basal skull fracture; report of a case in a 5-year-old girl*. *Am Heart J*, 1951. **42**(6): p. 888-93.
9. Banki, N.M. and J.G. Zaroff, *Neurogenic Cardiac Injury*. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2003. **5**(6): p. 451-458.

10. Kopelnik, A. and J.G. Zaroff, *Neurocardiogenic injury in neurovascular disorders*. Crit Care Clin, 2006. **22**(4): p. 733-52; abstract ix-x.
11. Mehta, S.S., I. Kronzon, and S. Laniado, *Electrocardiographic changes in meningitis*. Isr J Med Sci, 1974. **10**(7): p. 748-52.
12. Hersch, C., *Electrocardiographic Changes in Subarachnoid Haemorrhage, Meningitis, and Intracranial Space-Occupying Lesions*. Br Heart J, 1964. **26**: p. 785-93.
13. Hersch, C., *Electrocardiographic changes in head injuries*. Circulation, 1961. **23**: p. 853-60.
14. Grosse-Wortmann, L., L. Bindl, and M.C. Seghaye, *Multiple types of cardiac arrhythmias in a child with head injury and raised intracranial pressure*. Pediatr Cardiol, 2006. **27**(2): p. 286-8.
15. Bahloul, M., et al., *Neurogenic pulmonary edema due to traumatic brain injury: evidence of cardiac dysfunction*. Am J Crit Care, 2006. **15**(5): p. 462-70.
16. Kono, T., et al., *Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium*. J Am Coll Cardiol, 1994. **24**(3): p. 636-40.
17. Grunsfeld, A., J.J. Fletcher, and B.R. Nathan, *Cardiopulmonary complications of brain injury*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2005. **5**(6): p. 488-93.
18. Sakr, Y.L., et al., *Relation of ECG changes to neurological outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Int J Cardiol, 2004. **96**(3): p. 369-73.
19. Alzaga, A.G., M. Cerdan, and J. Varon, *Therapeutic hypothermia*. Resuscitation, 2006.
20. Murtagh, F., *Temple Fay, M.D. 1895-1963*. Surg Neurol, 1991. **36**(3): p. 167-9.

21. Fay, T., *Early experiences with local and generalized refrigeration of the human brain.* J Neurosurg, 1959. **16**(3): p. 239-59; discussion 259-60.
22. Hendrick, E.B., *The use of hypothermia in severe head injuries in childhood.* Arch Surg, 1959. **79**: p. 362-4.
23. Pool, J.L. and L.A. Kessler, *Mechanism and control of centrally induced cardiac irregularities during hypothermia. I. Clinical observations.* J Neurosurg, 1958. **15**(1): p. 52-64.
24. Webb, W.R., et al., *Hypothermia: its effects upon hematologic clearance in experimentally induced staphylococcal bacteremia.* Surgery, 1962. **52**: p. 643-7.
25. Osborn, J.J., *Experimental hypothermia; respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function.* Am J Physiol, 1953. **175**(3): p. 389-98.
26. Busto, R., et al., *Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury.* J Cereb Blood Flow Metab, 1987. **7**(6): p. 729-38.
27. Clifton, G.L., et al., *Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury.* J Cereb Blood Flow Metab, 1991. **11**(1): p. 114-21.
28. Dietrich, W.D., et al., *Post-traumatic brain hypothermia reduces histopathological damage following concussive brain injury in the rat.* Acta Neuropathol (Berl), 1994. **87**(3): p. 250-8.
29. Dietrich, W.D., *The importance of brain temperature in cerebral injury.* J Neurotrauma, 1992. **9 Suppl 2**: p. S475-85.
30. Marion, D.W., et al., *Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia.* N Engl J Med, 1997. **336**(8): p. 540-6.

31. Clifton, G.L., et al., *Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury*. N Engl J Med, 2001. **344**(8): p. 556-63.
32. Shiozaki, T., et al., *A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. Mild Hypothermia Study Group in Japan*. J Neurosurg, 2001. **94**(1): p. 50-4.
33. Shiozaki, T., et al., *Little benefit from mild hypothermia therapy for severely head injured patients with low intracranial pressure*. J Neurosurg, 1999. **91**(2): p. 185-91.
34. Jiang, J., M. Yu, and C. Zhu, *Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases*. J Neurosurg, 2000. **93**(4): p. 546-9.
35. Aibiki, M., S. Maekawa, and S. Yokono, *Moderate hypothermia improves imbalances of thromboxane A2 and prostaglandin I2 production after traumatic brain injury in humans*. Crit Care Med, 2000. **28**(12): p. 3902-6.
36. McIntyre, L.A., et al., *Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review*. Jama, 2003. **289**(22): p. 2992-9.
37. Henderson, W.R., et al., *Hypothermia in the management of traumatic brain injury. A systematic review and meta-analysis*. Intensive Care Med, 2003. **29**(10): p. 1637-44.
38. Gadkary, C.S., P. Alderson, and D.F. Signorini, *Therapeutic hypothermia for head injury*. Cochrane Database Syst Rev, 2002(1): p. CD001048.

39. Shafí, N.I. and M.M. Mariscalco, *Considering the use of induced hypothermia in a pediatric patient with traumatic brain injury: A critical appraisal of two meta-analyses**. *Pediatr Crit Care Med*, 2006.
40. Giza, C.C., R.B. Mink, and A. Madikians, *Pediatric traumatic brain injury: not just little adults*. *Curr Opin Crit Care*, 2007. **13**(2): p. 143-52.
41. Giza, C.C. and M.L. Prins, *Is being plastic fantastic? Mechanisms of altered plasticity after developmental traumatic brain injury*. *Dev Neurosci*, 2006. **28**(4-5): p. 364-79.
42. Adelson, P.D., et al., *Phase II clinical trial of moderate hypothermia after severe traumatic brain injury in children*. *Neurosurgery*, 2005. **56**(4): p. 740-54; discussion 740-54.
43. Biswas, A.K., et al., *Treatment of acute traumatic brain injury in children with moderate hypothermia improves intracranial hypertension*. *Crit Care Med*, 2002. **30**(12): p. 2742-51.
44. Hutchison, J., et al., *Hypothermia pediatric head injury trial: the value of a pretrial clinical evaluation phase*. *Dev Neurosci*, 2006. **28**(4-5): p. 291-301.
45. Bayliss, W.M., *On the electromotive phenomena of the mammalian heart*. Royal Society of London, 1891. **50**: p. 211-214.
46. Aslam, A.F., et al., *Hypothermia: evaluation, electrocardiographic manifestations, and management*. *Am J Med*, 2006. **119**(4): p. 297-301.
47. Nishimura, Y., et al., *The effects of cardiac cooling under surface-induced hypothermia on the cardiac function in the in situ heart*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2005. **4**(2): p. 101-5.

48. Weisser, J., et al., *Influence of mild hypothermia on myocardial contractility and circulatory function*. Basic Res Cardiol, 2001. **96**(2): p. 198-205.
49. Mallet, M.L., *Pathophysiology of accidental hypothermia*. Qjm, 2002. **95**(12): p. 775-85.
50. Maruyama, M., et al., *Osborn waves: history and significance*. Indian Pacing Electrophysiol J, 2004. **4**(1): p. 33-9.
51. Aizawa, Y., et al., *Osborn wave in accidental hypothermia*. Intern Med, 2006. **45**(5): p. 333-4.
52. Vassallo, S.U., et al., *A prospective evaluation of the electrocardiographic manifestations of hypothermia*. Acad Emerg Med, 1999. **6**(11): p. 1121-6.
53. Gussak, I., et al., *ECG phenomenon called the J wave. History, pathophysiology, and clinical significance*. J Electrocardiol, 1995. **28**(1): p. 49-58.
54. Emslie-Smith, D., G.E. Sladden, and G.R. Stirling, *The significance of changes in the electrocardiogram in hypothermia*. Br Heart J, 1959. **21**: p. 343-51.
55. Okada, M., *The cardiac rhythm in accidental hypothermia*. J Electrocardiol, 1984. **17**(2): p. 123-8.
56. Ducrocq, S.C., et al., *Epidemiology and early predictive factors of mortality and outcome in children with traumatic severe brain injury: Experience of a French pediatric trauma center**. Pediatr Crit Care Med, 2006.
57. Wittebole, X., et al., *Electrocardiographic changes after head trauma*. J Electrocardiol, 2005. **38**(1): p. 77-81.
58. Ozdemir, D., et al., *QTc dispersion in children with severe head trauma*. Pediatr Emerg Care, 2005. **21**(10): p. 658-61.

59. Naidech, A.M., et al., *Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage*. *Circulation*, 2005. **112**(18): p. 2851-6.
60. Dietrich, W.D., et al., *Intraischemic but not postischemic brain hypothermia protects chronically following global forebrain ischemia in rats*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1993. **13**(4): p. 541-9.
61. Gunn, A.J., *Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia*. *Curr Opin Pediatr*, 2000. **12**(2): p. 111-5.
62. Garson, A., Jr., *How to measure the QT interval--what is normal?* *Am J Cardiol*, 1993. **72**(6): p. 14B-16B.
63. Moss, A.J., *Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review*. *Am J Cardiol*, 1993. **72**(6): p. 23B-25B.
64. Fish, F.A., Woodrow Benson Jr, D., *Disorders of cardiac rhythm and conduction, in Heart disease in infants, children, and adolescents*, H.D. Allen, Gutgesell, H.P., Clark, E.B., Driscoll, D.J., Editor. 2001, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 482 - 547.
65. Hegazy, R.A. and W.N. Lotfy, *The value of Holter monitoring in the assessment of Pediatric patients*. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2007. **7**(4): p. 204-14.
66. Kennedy, H.L., *The history, science, and innovation of Holter technology*. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2006. **11**(1): p. 85-94.
67. Nagashima, M., et al., *Cardiac arrhythmias in healthy children revealed by 24-hour ambulatory ECG monitoring*. *Pediatr Cardiol*, 1987. **8**(2): p. 103-8.
68. Dickinson, D.F. and O. Scott, *Ambulatory electrocardiographic monitoring in 100 healthy teenage boys*. *Br Heart J*, 1984. **51**(2): p. 179-83.

69. Dash, M., et al., *ECG changes in pediatric patients with severe head injury*. J Neurosurg Anesthesiol, 2003. **15**(3): p. 270-3.
70. McLeod, A.A., et al., *Cardiac sequelae of acute head injury*. Br Heart J, 1982. **47**(3): p. 221-6.
71. AA, T. and M. B., *Interaction of the Nervous System and the Heart* in *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*, G.A. Jr, et al., Editors. 1998, Williams and Wilkins: Baltimore. p. 415 - 442.
72. Oppenheimer, S., *Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance*. Clin Auton Res, 2006. **16**(1): p. 6-11.
73. Oppenheimer, S.M., G. Kedem, and W.M. Martin, *Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans*. Clin Auton Res, 1996. **6**(3): p. 131-40.
74. Oppenheimer, S.M. and J. Lima, *Neurology and the heart*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998. **64**(3): p. 289-97.
75. Biswas, A.K., et al., *Heart rate variability after acute traumatic brain injury in children*. Crit Care Med, 2000. **28**(12): p. 3907-12.
76. Goldstein, B., et al., *Uncoupling of the autonomic and cardiovascular systems in acute brain injury*. Am J Physiol, 1998. **275**(4 Pt 2): p. R1287-92.
77. Hamill, R.W., et al., *Catecholamines predict outcome in traumatic brain injury*. Ann Neurol, 1987. **21**(5): p. 438-43.
78. Woolf, P.D., et al., *The predictive value of catecholamines in assessing outcome in traumatic brain injury*. J Neurosurg, 1987. **66**(6): p. 875-82.
79. Natale, J.E., et al., *Pilot study to determine the hemodynamic safety and feasibility of magnesium sulfate infusion in children with severe traumatic brain injury*. Pediatr Crit Care Med, 2007. **8**(1): p. 1-9.

80. Moss, A.J., et al., *The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families.* Circulation, 1991. **84**(3): p. 1136-44.
81. Attari, M. and A. Dhala, *Role of invasive and noninvasive testing in risk stratification of sudden cardiac death in children and young adults: an electrophysiologic perspective.* Pediatr Clin North Am, 2004. **51**(5): p. 1355-78.
82. van Teijlingen, E. and V. Hundley, *The importance of pilot studies.* Nurs Stand, 2002. **16**(40): p. 33-6.
83. Hayward, K., et al., *Co-bedding twins: how pilot study findings guided improvements in planning a larger multicenter trial.* Nurs Res, 2007. **56**(2): p. 137-43.
84. Quinlan, S., *Type 1 Diabetes TrialNet Substudy and Ancillary Studies Policies.* 2005. p. 1-8.
85. Hutchison, J.S. *Hypothermia: Specific Issues beyond Clinical Trials.* in *5th World Congress on Pediatric Critical Care.* 2007. Geneva, Switzerland.
86. Hennekens, C.H., *Intervention studies,* in *Epidemiology in medicine,* S.L. Mayrent, Editor. 1987, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 178-212.
87. Holter, N.J., *Radioelectrocardiography: a new technique for cardiovascular studies.* Ann N Y Acad Sci, 1957. **65**(6): p. 913-23.
88. Van Hare G. F., D.A., *The normal electrocardiogram,* in *Heart disease in infants, children, and adolescents, sixth edition,* H.P.G. Hugh D. Allen, Edward B. Clark, David J. Driscoll, Editor. 2001, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 425-442.
89. Southall, D.P., et al., *24-hour electrocardiographic study of heart rate and rhythm patterns in population of healthy children.* Br Heart J, 1981. **45**(3): p. 281-91.

90. Southall, D.P., et al., *Study of cardiac rhythm in healthy newborn infants*. Br Heart J, 1980. **43**(1): p. 14-20.
91. Knoebel, S.B., et al., *Guidelines for ambulatory electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Ambulatory Electrocardiography)*. Circulation, 1989. **79**(1): p. 206-15.
92. Kugler, J.D., *Sinus node dysfunction*, in *The Science and Practice of Pediatric Cardiology, second edition*, J.T.B. Arthur Garson, David Fisher, Steven R. Neish, Editor. 1998, Williams & Wilkins: Baltimore. p. 1995-2032.
93. Hennekens, C.H., *Presentation and summarization of data*, in *Epidemiology in medicine*, S.L. Mayrent, Editor. 1987, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 215-242.
94. Rosner, B., *Descriptive Statistics*, in *Fundamentals of Biostatistics*, C. C, Editor. 2000, Duxbury Thomson Learning: Pacific Grove. p. 7-44.
95. Hennekens, C.H., *Analysis of Epidemiologic Studies: Evaluating the role of chance*, in *Epidemiology in medicine*, S.L. Mayrent, Editor. 1987, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 242-271.
96. Rosner, B., *Hypothesis testing: categorical data*, in *Fundamentals of Biostatistics*, C. C, Editor. 2000, Duxbury Thomson Learning: Pacific Grove. p. 355-424.
97. Rosner, B., *Nonparametric Methods*, in *Fundamentals of Biostatistics*, C. C, Editor. 2000, Duxbury Thomson Learning: Pacific Grove. p. 331-353.

98. Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., Buchner, A., *G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral and biomedical sciences*. . Behavioral Research Methods, 2007. **39**: p. 175-191.
99. Lortie, A., *Coma*, in *Urgences et soins intensifs pédiatriques*, Éd.C. Sainte-Justine, Editor. 2007. p. 565.

Annexes

Annexe 1. Échelle de coma de Glasgow selon Lortie, A. et al. [99]

a) Ouverture des yeux

0 – 1 an	> 1 an		Côte
Spontanée	Spontanée		4
À des cris	À la commande verbale		3
À la douleur	À la douleur		2
Aucune	Aucune		1

b) Réponse motrice

0 – 1 an	> 1 an		Côte
	Obéit à une commande		6
Localise la douleur	Localise la douleur		5
En flexion (retrait)	En flexion (retrait)		4
En flexion (décortication)	En flexion (décortication)		3
En extension (décérébration)	En extension (décérébration)		2
Aucune	Aucune		1

c) Réponse verbale

0 – 2 ans	2-5 ans	> 5 ans	Côte
Sourire, cris appropriés	Mots et phrases appropriés	Orienté, conversation normale	5
Cris	Mots inappropriés	Désorienté, parle encore	4
Cris inappropriés, hurlement	Cris, hurlement	Mots inappropriés	3
Geignement	Geignement	Sons incompréhensibles	2
Aucune réponse	Aucune réponse	Aucune réponse	1
Score de Glasgow (a+b+c)			3 à 15

Annexe 2 : Changements électrocardiographiques en hypothermie selon Aslam et al. [46]

Anomalies morphologiques

Artéfacts de frissons
 Onde J (onde de Osborn)
 Élévation du segment ST
 Dépression du segment ST
 Inversion de l'onde T

Anomalies des intervalles

Prolongation de l'intervalle PR
 Prolongation de l'intervalle QT
 Élargissement du QRS

Anomalies de conduction

Blocs auriculo-ventriculaires (1er, 2ième
 et 3ième degré)
 Délai de conduction intraventriculaire

Arythmies

Bradycardie sinusale
 Bradycardie jonctionnelle
 Extrasystoles auriculaires
 Extrasystoles ventriculaires
 Fibrillation auriculaire avec
 réponse ventriculaire lente
 Rythme idioventriculaire
 Tachycardie ventriculaire
 Fibrillation ventriculaire
 Asystolie

Annexe 3 : Résumé de présentation par affiche au 33^{ième} congrès de la Société de Réanimation de Langue Française, Janvier 2005

Effet de l'hypothermie modérée sur l'incidence des troubles du rythme cardiaque chez les enfants victimes d'un traumatisme crânien sévère

Bourdages M.¹, Bigras J.L.², Farrell CA.^{1,3}, Hutchison J.S.⁴, Lacroix J.^{1,3}, avec le soutien du Canadian Critical Care Trials Group.

1. Service des soins intensifs pédiatriques, Hôpital Sainte-Justine, Montréal, 2. Service de cardiologie pédiatrique, Hôpital Sainte-Justine, Montréal 3. Service de pédiatrie générale, Hôpital Sainte-Justine, Montréal 4. Department of Critical Care Medicine, Hospital of Sick Children, Toronto, Canada

Introduction : L'hypothermie, accidentelle ou utilisée à des fins thérapeutiques, est connue comme pouvant engendrer des troubles du rythme cardiaque. Elle est présentement étudiée comme modalité de traitement dans les traumatismes crâniens sévères pédiatriques. L'objectif de cette étude est de déterminer l'effet d'une hypothermie modérée (32°C) et à court terme (24 heures) sur l'incidence et la sévérité des arythmies cardiaques chez les enfants victimes d'un traumatisme crânien sévère.

Patients et Méthodes : L'étude a été réalisée dans le contexte d'un essai clinique multicentrique randomisé sur l'utilisation de l'hypothermie dans le traitement du traumatisme crânien sévère pédiatrique. Tous les enfants éligibles pour l'étude ont été randomisés dans le groupe normothermique ou hypothermique. Un enregistrement continu

de l'électrocardiogramme (Holter) a été fait durant l'intervention (hypo- ou normothermie) chez tous les patients randomisés.

Résultats : 15 patients ont été inclus dans l'étude (9 normothermie, 6 hypothermie). Deux patients du groupe normothermique ont été exclus en raison de dossiers incomplets. L'âge moyen des enfants était de 12.5 ± 3 ans. Ils avaient un score moyen à l'échelle de coma de Glasgow (GCS) moyen de 5 ± 1 à l'arrivée à l'urgence et un score de risque de mortalité pédiatrique (PRISM) de 12 ± 5 . Six des 13 patients étudiés (46.2%) ont démontré des arythmies sur leur Holter: 4 des 6 patients hypothermiques (66.7%) vs 2 des 7 patients normothermiques (28.6%) (différence statistiquement non-significative). Les arythmies les plus fréquemment retrouvées étaient des extrasystoles supra-ventriculaires isolées et des extrasystoles ventriculaires isolées ou en couplet. Ces arythmies étaient toutefois peu nombreuses et sans répercussion clinique (arythmie bénigne). On rapporte deux arythmies malignes dont 1 salve de tachycardie ventriculaire monomorphe de courte durée (groupe hypothermique) et 1 cas de tachycardie jonctionnelle ectopique (groupe normothermique).

Conclusions : Les patients pédiatriques atteints d'un traumatisme crânien sévère ont une incidence élevée d'arythmies bénignes. L'hypothermie modérée n'a pas suscité l'apparition plus fréquente de ces arythmies. On rapporte toutefois un cas de tachycardie ventriculaire monomorphe de courte durée dans le groupe hypothermique et un cas de tachycardie jonctionnelle dans le groupe normothermique.

Projet financé par le Fonds de la Recherche en Santé du Québec.