

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

UNIVERSITE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 113

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'état mention DES pédiatrie

PAR:
AGNANI Antoine
30/06/1988

PRISE EN CHARGE DES ENCEPHALOPATHIES
ANOXO ISCHEMIQUES NEONATALES
PAR HYPOTHERMIE THERAPEUTIQUE
AU CHU DE STRASBOURG ENTRE 2011 ET 2017 :
IMPACT DU TRANSPORT SMUR SUR LA MORBI MORTALITE.

Membres du jury : Professeur Pierre Kuhn, Président de thèse

Docteur Dominique Astruc, Directeur de thèse

Professeur Vincent Laugel

Professeur Catherine Paillard

Docteur Didier Chognot


 1
FACULTÉ DE MÉDECINE
 (U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** : M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. SIBILIA Jean
- **Asseccur du Doyen (15.01.10 et 08.02.11)** : M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1978-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1988) M. MANTZ Jean-Marie
- (1988-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUCES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** : M. LE REST François

 Edition MARS 2018
 Année universitaire 2017-2018

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
 DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
 M. GAUTIER Christophe

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

 BAHRAM Sélimak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
 DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO181

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepleine	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepleine	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Selamak P0005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepleine	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRP0 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Hautepleine	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepleine	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepleine	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepleine	49.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Neily P0018	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	* Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP0 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS * Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepleine	49.02	Réanimation
CHAKFE Nabli P0029	NRP0 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRP0 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
CHELLY Jameeddine P0173	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Fierme P0041	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepleine	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / COOM d'Ilkirch	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	49.01	<u>Anesthésiologie-Réanimation</u> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	* Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP0 CS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047 (1) (8)	Snb Cons	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04	Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP0 CS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepleine	49.01	Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP0 CS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepleine	49.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepleine	47.04	Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP0 CS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0058	Snb Cons	* Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02	Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Mathieu P0188	NRP0 NCS	* Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepleine	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie II / Hôpital de Hautepleine	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / COOM Ilkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	<u>Bactériologie-Virologie</u> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Atshin P0062	RP0 CS	* Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	* Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepleine	54.02	Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOICHOT Bernard P0086	RP6 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de Nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0087	NRP6 CS	* Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0088	NRP6 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0089	S/bb	* Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC * Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	* Pôle d'Oncologie-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRP6 CU	* Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01 Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	* Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		* Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHLAC Benoît P0078	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <u>Bactériologie</u> -virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRP6 CS NCS	* Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine * Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01 Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	* Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-COOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0098 / P0174	NRP6 CS	* Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/bb Cons	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	* Pôle d'Oncologie-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	* Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP5 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - COOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP5 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP5 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Haute-pierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP5 NCS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP5 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP5 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP5 CS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre * Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP5 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP5 CS	* Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP5 NCS	* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil * Biostatistiques et informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP5 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP5 CS	* Pôle de Pharmacie-pharmacologie * Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP5 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOLLIN Bruno P0109	NRP5 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Dider P0111	RP5 CS	* Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP5 CS	* Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP5 CS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	* Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Straus (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP5 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP5 CS	* Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP5 NCS	* Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP5 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	ODp	* Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Straus (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP5 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 <u>Anesthésiologie-réanimation</u> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0129	NRP5 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP5 CS	* Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP5 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP5 CS	* Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC * Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP5 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatodigestif et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP5 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP5 CS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Stylie P0198	NRP6 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	* Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Amaud P0183	NRP6 NCS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil * Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christan P0143	RP6 CS	* Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <u>Pédopsychiatrie</u> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0148	NRP6 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP6 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VELLON Francis P0155	NRP6 CS	* Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil * Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0180	NRP6 CS	* Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Amaud P0181 (Dép. 31.07.2019)	NRP6 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	<u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0182	NRP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0184	NRP6 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (S) Renée P0185	S/ib	* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté * Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01 Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--------------------------------------------------	--------------------------------------------------

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil
 * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) CspI : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)
 CU : Chef d'unité fonctionnelle
 Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)
 Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur
 (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable -> 31.08.2017
 (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) -> 31.08.2017
 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) -> 31.08.2017
 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatologie 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	--------------------------------------------------------------	--------------------------

MO112	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
-------	--------------------------------------------------------------------------------	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Amand M0301		* Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleire	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0303		* Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepleire * Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		* Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies Infectieuses
Mme BARNIG Cindy M0110		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BARTH Heidi M0305 (Dapo → 31.12.2018)		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - Virologie (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0308		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0281		* Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleire	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0309		* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0302		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		* Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		* Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0018		* Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dapo→15.08.18)	CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Dider M0019		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Inna M0024		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		* Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		* Institut de Physiologie / Faculté de Médecine * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		* Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0023		* Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		* Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC * Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	45.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	45.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		* Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0026		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		* Institut d'Histologie / Faculté de Médecine * Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALUX Thomas M0042		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAUVIGNE Thierry M0043	CS	* Pôle de Santé Publique et Santé au travail * Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Épidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		* Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Drape -> 31.08.2018)		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRIU Valérie M0045		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS * Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
HERMITTE Benoît M0115		* Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0050		* Institut de Physiologie Appliquées - Faculté de Médecine * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0048		* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		* Institut de Physiologie / Faculté de Médecine * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0056		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		* Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		* Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREACH Ewan M0052		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFÄFF Alexander M0053		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0054		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0065		* Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC * Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. AZ) M0060		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		* Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aina M0066		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS * Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		* Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		* Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		* Institut d'Immunologie / HC * Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		* Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		* Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARGANTONI M0118		* Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAÏ Christian	P0188	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	P0188	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0062	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0106	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--------------------------------------------------------	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0187	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0188	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0086	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0088	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepleire
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepleire
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepleire
Dr DELPLANOQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltgheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHRAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepleire
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltgheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TOCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Centre Antipolison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o de droit et à vie (membre de l'Institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2018)
BERTHEL Marc (Gériatrie)
BURSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2008 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanshi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédo-psychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétiq ue) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine Interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabriele (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GLUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL Claude (Génétiq ue) / 01.09.2009
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.05
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.15
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.09.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAO : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.18 ou 03.88.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Mollère - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.57.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGEGAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 46 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur Dominique Astruc,

C'est un grand honneur de vous avoir à mes côtés pour la concrétisation de ces dix années de travail. Vous m'avez aidé à initier et élaborer ce sujet. Je vous remercie de la disponibilité, de la justesse et de la bienveillance que vous m'avez toujours accordé dans l'accompagnement de ce travail. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Professeur Pierre Kuhn,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. J'ai eu la chance de profiter d'une année de ma formation dans les services 6712/6713 du Pole de pédiatrie 2 d'Hautepierre. Grace à vous et à votre équipe j'ai découvert toute la richesse, la beauté et la complexité des premiers jours de vie d'un enfant. Soyez assuré de tout mon respect et de ma considération.

A Monsieur le Professeur Vincent Laugel,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse et je vous en remercie. . Mon internat de pédiatrie sous votre direction fut riche d'expériences. Durant ces quatre années où j'ai découvert la pratique de la pédiatrie, j'ai eu la chance de réaliser l'ensemble des stages hospitaliers souhaités et également mettre un pied en dehors de l'hôpital pour découvrir la pédiatrie libérale. Soyez assuré de ma reconnaissance de mon respect et de ma considération.

A Madame le Professeur Paillard

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse et je vous en remercie. J'ai débuté mon parcours au CHU dans votre service d'onco-hématologie pédiatrique. Jeune interne, j'ai pu bénéficier de l'expérience d'une équipe médicale et paramédicale dévouée, dans l'objectif de guérir mais aussi d'accompagner l'enfant et sa famille tout au long de ce parcours long et difficile. Ces souvenirs humains (les petites satisfactions du quotidien, comme les échecs face à la maladie) resteront à jamais dans ma mémoire et me guideront dans ma pratique professionnelle ultérieure. Soyez assuré de tout mon respect et de ma considération.

A Monsieur le Docteur Chognot

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse et je vous en remercie. Vous m'avez accueilli à Colmar aux urgences médico-chirurgicales pour mes premiers pas de médecin sans thèse. Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance et d'avoir attendu avec patience que je termine lentement mais sûrement ce travail. Je suis heureux d'avoir votre regard de néonatalogue expérimenté sur mon travail. Soyez assuré de tout mon respect et de ma considération.

Merci a toutes les infirmières puéricultrices ou non, auxiliaires de puéricultrice pour le rôle que vous avez joué dans ma formation de jeune médecin.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales qui m'ont accueilli lors de mes différents stages : la néonatalogie d'Haguenau Docteur Bolender et Docteur Sidlovski, **l'hémato-oncologie pédiatrique de Strasbourg** Professeur Lutz, Professeur Paillard, Professeur Entz-Werle, Docteur Spiegel, Docteur Desplantes et Docteur Bergthold, **l'hôpital de jour d'Haguenau** Docteur Bernardin Dr Bletterer, Agnès et Estelle, **le reste de l'équipe d'Haguenau** Dr Eyer, Dr Lejri, Dr Dahan, Docteur Schoenlaub, Docteur Kirchner **le service des grands enfants de Strasbourg** Docteur Terzic Docteur Zaloszyc Docteur Higel, **l'équipe des urgences médicales** Docteur Tchomakov, Docteur Caillaud, Docteur Huard, Docteur Feugeas, ce fut un plaisir de travailler avec vous tou(te)s, merci pour toutes ces connaissances et cette expérience transmises.

A toutes l'équipes du service de néonatalogie pour ces nombreuses gardes les médecins Docteur Zores, Docteur Dillenseger, Docteur Matis, Docteur Beladdale, Docteur Monroy, Docteur Escande, les chefs de clinique Docteur Klein, Docteur Linder, Docteur Davy Monteil, Docteur Marchal, toute l'équipe infirmière de jour de nuit de SMUR et l'équipe d'AP (vous êtes trop nombreux(se) pour vous citer) merci de m'avoir accordé graduellement votre confiance, merci de m'avoir transmis votre passion, merci pour votre enthousiasme et votre bonne humeur.

Merci encore plus spécialement au Docteur Langlet, tu as été pour moi tout au long de mes stages aux soins intensifs et en réanimation néonatale, un modèle à suivre d'humanisme, de professionnalisme et de dévouement.

Un remerciement aussi appuyé au Dr Lecailler, grâce à toi j'ai découvert un peu plus de mon futur métier. Tu m'as appris à apprécier le normal et savoir y détecter le moins normal. Merci pour ton accueil, j'ai passé un bel et instructif été.

Merci à toute ma promotion de pédiatrie, Claire, Natacha, Lorène, Estelle, Clotilde, Jessica, Julie, Alban, Jean-Baptiste.

Mais aussi tous les autres des autres promos, Charlotte, Claire, Chloé, Amélie, Léa, Bilitis, Jeanne, Pauline, Johana, Camille, Anne, Clara, Aurélie, Anne-Louise, Anne-Laure, Olivier vieux, Olivier jeune, Maxence.

Merci au chanteur de Despacito, pour ce bel été 2017, passé à chanter avec Jennifer, Natacha, Claire et le beau Corentin sous la lumière des couveuses aux sons des alarmes.

Merci à l'équipe de Colmar, pour votre accueil et votre bonne humeur. C'est le début d'une belle aventure.

A mes parents, j'ai grandi grâce à vous dans un environnement aimant. Vous m'avez donné une très belle éducation pleine de voyages et de cultures, et m'avez toujours mis dans les meilleures conditions de réussite. Entre deux périodes, vous êtes toujours les bienvenus en Alsace.

A mes frères, Paul et Alex, pour Boulou votre petit frère, vous avez été et vous êtes toujours des modèles à suivre. Je vous souhaite plein de bonheur avec vos amoureuses et enfants. Merci à Alex pour m'avoir ouvert la voie. Merci à Paul pour m'avoir montré d'autres voies possibles et pour son aide précieuse dans la relecture de ce travail.

A Marie France et Francis. Vous m'avez apporté tellement pendant des longues années. Je ne vous remercierai jamais assez.

A Benoit et à Remy, malgré des chemins différents on est passé des bords du Doubs aux bancs de médecine puis au fauteuil de docteur. J'espère recroiser votre route le plus souvent possible.

A la vache, Romain, Mathias, Mato, je suis toujours partant pour un revival.

A nous trois, Marlène et Guigui. Je n'aurais pas fait ce parcours sans vous. Merci de m'avoir aimé et de m'avoir supporté pendant de nombreuses années. Les belles choses ne durent pas éternellement. Mais elles compteront toujours pour moi. Sachez que vous pouvez me demander n'importe quoi à tout moment.

A mon groupe de D4, Melissa, Chloé et Cécile. Je ne garde grâce à vous que des bons souvenirs de cette année de boulot, bu, café, bacon groovy, merci pour vos méthodes de travail et vos caractères si différents mais complémentaires.

A mes amis Alsaciens : Benjamin, Cynthia, Fred, Camille, Charlotte, Mathieu, Claire, François, Patrice, Vincent, Jordan, Jean-Baptiste, Joseph merci pour ces tonnes de flams et de saucisses, c'est hecto litres de bière et de gin.

A Clotilde, pour avoir embelli mon quotidien ces derniers mois et les prochains...

Liste des abréviations

AAE Acides aminés excitateurs

ATP Adénosine triphosphate

CHU Centre hospitalier universitaire

CIVD Coagulation intravasculaire disséminée

CMCO Centre Médico-chirurgical Obstétrique

EAI Encéphalopathie anoxo-ischémique

EEG Electroencéphalogramme

HT Hypothermie thérapeutique

GHR Centre hospitalier régional

GMFCS Gross Motor Function Classification System

KTVO Cathéter veineux ombilical

NICHD National Institute of Child Health and Human Development

NMDA N-méthyl-D-aspartate

PA2 Phospholipase A2

PN Poids de naissance

PTPM Pore de transition de perméabilité mitochondriale

SFN Société française de néonatalogie

SMUR Service mobile d'urgence et de réanimation

UMH Unité mobile d'hospitalisation

Table des matières

I Introduction	25
1) Historique	29
2) Les bases physiologiques	38
3) Focus sur les différents modes de transport	48
II Etude clinique.....	51
1) Introduction et objectifs de l'étude.....	51
A) Objectif principal	51
B) Objectifs secondaires	52
C) Impact de l'étude sur la pratique clinique.....	52
2) Population et méthodes.....	53
A) Population	53
B) Méthodes.....	53
III Résultats	57
1) Descriptif de la population	57
A) Caractéristiques de la population	57
B) Répartition des groupes de l'étude.....	57
C) Evolution des groupes en fonction des années	58
D) Descriptif des étiologies obstétricales des anoxo-ischémies néonatales.....	59
E) Descriptif des niveaux de maternités	60
2) Analyse comparative des groupes	61
A) Données périnatales	61
B) Données obstétricales.....	62
C) Type d'accouchement	62
D) Prise en charge en la salle de naissance	63
E) Mise en place de l'hypothermie thérapeutique	63
F) Complications au cours du séjour hospitalier	64
3) Analyses des critères de jugement.....	65
A) Critère de jugement principal.....	65
B) Critères de jugement secondaire	66
4) Descriptif des conditions de transport.....	68
A) Analyse comparative des données en fonction du groupe	68

B) Description de l'évolution de la température durant le transport en fonction du groupe.....	69
C) Descriptif des caractéristiques des patients en fonction des groupes	71
IV Discussion	74
1) Caractéristiques de la population	76
2) Critères de jugement.....	80
2) Transport.....	82
V) Conclusion	86
Annexes	88
Bibliographie	96

LISTE DES DOCUMENTS ASSOCIES

FIGURES :

Figure 1 : Système d'ambulance tracté par des chevaux (Dessin tiré de O Sullivan (1)) p : 29

Figure 2 : Microphotographie (x 370) du cortex pariétal de deux moutons nouveau nés post anoxo-ischémique (A : absence d'hypothermie B : hypothermie thérapeutique). Sur la lame A on observe une déstructuration profonde de l'architecture cellulaire et peu de cellules viables contrairement à la lame B. (Photos tirées de Gunn et al 1997 (2)) p : 32

Figure 3 : Représentation schématique de la cascade d'évènements impliqués dans la mort cellulaire à la suite d'un accident hypoxique (Tiré de Degos et al 2008 (3)) p : 41

Figure 4 : Les principales phases de l'encéphalopathie hypoxique ischémique p : 43
(E Saliba 2010 (4))

Figure 5 : Diagramme de flux de la population de l'étude p : 57

Figure 6 : Répartition de la population totale dans les trois groupes et par année p : 57

Figure 7 : Répartition des étiologies des asphyxies néonatales p : 58

Figure 8 : Répartition des niveaux de maternité p : 59

Figure 9 : Répartition des maternités des 64 patients nés en périphéries p : 59

Figure 10 : Horaire d'arrivée en min après la naissance des 8 patients ayant dépassé le délai de 6 heures. p : 63

Figure 11a : Répartition dans le groupe 2 des températures d'arrivée p : 69

Figure 11b : Répartition dans le groupe 3 des températures d'arrivée p : 69

Figure 12a : Delta de température du départ à l'arrivée en fonction du temps de transport dans le groupe 2 p : 69

Figure 12b : Delta de température du départ à l'arrivée en fonction du temps de transport dans le groupe 3 p : 70

Figure 13a : Temps de trajet estimé depuis le centre périphérique dans le groupe 2 p : 70

Figure 13b : Temps de trajet estimé depuis le centre périphérique dans le groupe 3 p : 71

Figure 14a: Température de départ pour les patients sous hypothermie passive p : 71

Figure 14b: Température de départ pour les patients sans hypothermie passive p: 71

Figure 15a : Étiologie de l'EAI dans le groupe 2 p : 72

Figure 15b : Étiologie de l'EAI dans le groupe 3 p : 72

ANNEXES :

Annexe 1 : Score de Sarnat (5) p : 87

Annexe 2 : Criticool ® p : 88

Annexe 3 : Feuille de recueil p : 89

Annexe 4 : Score GMFCS (6) p : 90

Annexe 5 : Information recueillie p : 91

Annexe 6 : Consentement des parents p : 94

I Introduction

Dans les pays développés, actuellement, une à deux naissances sur mille se compliquent d'une asphyxie périnatale (7–11). En dépit de progrès obstétricaux et pédiatriques, cette dernière demeure une cause conséquente de mortalité, d'atteinte neurologique aiguë et d'incapacité neurodéveloppementale à long terme (12,13).

Les effets délétères de l'hypoxie se manifestent en deux temps. La phase initiale, brève, contemporaine à l'accident, engendre des lésions nécrotiques précoces irréversibles. Après une phase de latence, une phase séquellaire secondaire s'installe et se prolonge pendant plusieurs jours. Elle se caractérise par une association complexe de processus oxydatifs et inflammatoires conduisant à des lésions des cellules neuronales et gliales (14).

Sur le plan clinique, cette discordance entre les apports énergétiques et le besoin des cellules cérébrales conduit à l'installation d'un tableau d'encéphalopathie. Son diagnostic est établi par la classification de Sarnat (5), associée à des données électroencéphalographiques. Certains patients récupèrent et ne conservent aucune séquelle, d'autres témoignent à des degrés variables de difficultés motrices cognitives ou neurosensorielles.

Les études expérimentales ont permis de prouver le caractère neuroprotecteur de l'hypothermie thérapeutique (HT) dans la prise en charge des encéphalopathies anoxo-ischémiques (EAI) périnatales modérées à sévères. En réduisant le métabolisme cellulaire, elle permet de limiter le risque de carence énergétique cellulaire et de réduire quantitativement la mort neuronale retardée (15).

Son délai d'installation est un facteur péjoratif à la survie et au futur développement neurologique : « *Time is Brain* ». Elle doit avoir lieu dans les six heures après la naissance, avant l'apparition des séquelles secondaires, au moment de la phase de latence. Plus le délai est restreint, plus l'HT semble protectrice. Une étude en 2013 a démontré une amélioration du développement psychomoteur à dix-huit mois lorsque l'HT est débutée avant trois heures de vie (16). Lors des hypoxies sévères, la phase de latence et la fenêtre thérapeutique sont écourtées. La phase d'apparition de séquelles secondaires est d'installation plus précoce (17).

Lorsque l'hypoxie néonatale a lieu dans une maternité ne disposant pas des moyens nécessaires pour la mise en place de l'HT, le patient est transféré dans un centre référent. Sa faisabilité dépend de la possibilité pour l'enfant d'accéder à une unité de réanimation néonatale dans un délai de moins de six heures.

Ce dernier point reste un facteur limitant. Il motive l'organisation et la formation de l'équipe de service mobile d'urgence et de réanimation (SMUR) néonatal, dans le but de permettre des conditions de transfert le plus rapide de ces enfants. Il suppose, de plus, une bonne information des services de néonatalogie sur les critères de transfert et la possibilité d'initier une hypothermie passive (18).

La décision de transfert est motivée par des critères cliniques (Score de Sarnat) et biologiques (pH et lactates). A l'arrivée en réanimation ces patients bénéficient d'un enregistrement de l'activité cérébrale par un encéphalogramme (EEG) standard ou d'amplitude. Avec l'ensemble de ces critères la décision de la mise en place de l'HT est confirmée. Certains patients transférés peuvent être recusés.

Le transfert de ces enfants instables est un défi et ne doit pas retarder la mise en place de l'HT. Dès le diagnostic établi, le refroidissement est à initier le plus rapidement possible, en supprimant les sources de chaleur externes. A la naissance, le système de thermorégulation de l'enfant n'est pas comparable à celui d'un adulte : la déperdition thermique est plus rapide. A moins qu'elle soit minimisée par des mesures actives, tous les nouveau-nés tendent à devenir hypothermes rapidement après la naissance. La diminution de la température doit être contrôlée. Un dépassement de l'objectif thermique entre 33-34 °C est préjudiciable (19).

Actuellement en Alsace, il existe deux centres disposant de l'équipement permettant la mise en place de l'HT : le centre hospitalier universitaire (CHU) de Hautepierre depuis 2011 et le groupement hospitalier régional (GHR) de Mulhouse depuis 2016.

Une équipe régionale de SMUR pédiatrique et néonatale spécialisée est responsable du transfert. Elle est basée à Strasbourg.

Il n'existe pas à ce jour de conduite à tenir protocolisée pour le transfert de ces enfants. Le médecin responsable a le choix de débiter ou non l'hypothermie durant le transport.

S'il le décide, la méthode utilisée est le refroidissement passif, approche approuvée par la Société française de néonatalogie (SFN) (4). Elle facilite l'acquisition de l'hypothermie réelle à l'arrivée dans le service de réanimation lorsque les temps de transport sont courts, réduit les cas d'hypothermie profonde (<33 °C) tout en permettant de mieux réchauffer les nouveau-nés qui ne bénéficieront pas finalement de l'hypothermie thérapeutique à leur arrivée.

Cette méthode est perfectible pour permettre une induction rapide, efficace et sûre de l'HT. Une étude rétrospective anglaise publiée en 2013, a mis en évidence les difficultés d'obtenir avec des techniques passives l'objectif thermique final de 33-34°C lors du transport. Dans cette étude 27 % des patients ont des températures supérieures au seuil, 34 % inférieures (20).

Nous avons voulu réaliser une étude descriptive rétrospective monocentrique de la prise en charge des enfants ayant bénéficié d'un protocole d'HT entre 2011 et 2017 au CHU de Strasbourg, en nous concentrant sur la prise en charge SMUR. Notre objectif principal est d'évaluer l'augmentation du risque de morbi-mortalité lors des transferts des enfants nés hors CHU présentant une EAI néonatale et pris en charge par HT .

Nous avons constitué 3 groupes : Les patients nés au CHU, les patients nés hors CHU et pris en charge par une technique de refroidissement passif au cours du transport et les patients nés hors CHU non pris en charge par cette technique.

L'objectif secondaire est de comparer l'évolution des trois groupes sur une période de deux ans, grâce aux données recueillies lors des consultations de suivi de ces enfants.

L'étude des données épidémiologiques associée à l'appréciation de l'impact du transport permettra une évaluation de nos pratiques actuelles. Au-delà, nous souhaitons qu'elle soutienne et accompagne la mise en place d'un protocole de prise en charge de transport, inexistant pour l'heure à Strasbourg.

1) Historique

L'utilisation des caractéristiques thérapeutiques du froid est antérieure à son application récente en tant qu'agent neuroprotecteur. Les premières recommandations sur l'hypothermie remontent à la Haute Antiquité. Les médecines anciennes égyptienne, grecque et romaine préconisent son utilisation pour traiter les blessures et les traumatismes infligés au combat. (21). Hippocrate au milieu du V^e siècle avant notre ère, en évoque aussi les caractéristiques hémostatiques. Il suggère de placer les plaies hémorragiques dans de l'eau glacée(22). Il constate également que les nouveau-nés exposés à l'air libre après la naissance survivent beaucoup plus longtemps en hiver qu'en été.

Dans notre tentative d'esquisser l'histoire de l'usage thérapeutique du froid, nous réalisons un saut de plusieurs siècles pour consacrer quelques lignes aux travaux du chirurgien en chef des armées napoléoniennes, Dominique-Jean Larrey, et cela pour deux raisons.

Il est l'initiateur des premières unités mobiles d'ambulance sur le champ de bataille (la base du SMUR moderne). Elles sont tractées par des chevaux, pour secourir les blessés au plus près des lignes de front.

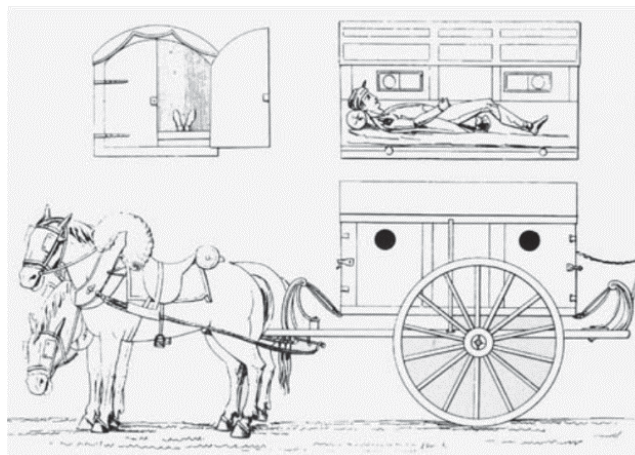


Figure 1 : Système d'ambulance tracté par des chevaux (Dessin tiré de O Sullivan (1))

Il a également étudié les propriétés physiopathologiques du froid qu'il a rapporté dans son ouvrage « Mémoires et campagnes ». A cette époque les dommages inhérents au climat sont dévastateurs pour les armées en campagne. Son travail initial porte essentiellement sur la formation des gelures. Ses observations le conduisent à constater que les basses températures ne sont pas les premiers vecteurs de l'apparition de ces lésions. Il remarque qu'un réchauffement non contrôlé associé à une variation rapide de température en est le responsable principal. Après une exposition au froid, les soldats près du feu se révèlent plus susceptibles d'atteintes sévères que ceux qui en sont éloignés. Les recherches ultérieures sur l'hypothermie ont confirmé son intuition. Les atteintes liées à l'exposition au froid sont minimisées lorsque le processus de réchauffement est mis en place graduellement.

Parallèlement, ses écrits évoquent les effets bénéfiques de l'hypothermie. En tant que chirurgien, il constate ses vertus hémostatiques et anesthésiques. Ses patients opérés dans le froid étaient moins sensibles à la douleur et saignaient moins. Ses écrits décrivent aussi une réponse physiologique plus favorable face à l'asphyxie des membres et des organes placés dans le froid (23).

Avec la naissance de la biologie, des physiologistes tel que William Edwards et Claude Bernard expérimentent pour la première fois les effets de l'hypothermie sur le métabolisme. Ils constatent que des chatons nés dans des conditions d'asphyxie gaspent plus longtemps lorsqu'ils sont refroidis(21).

Dans les années 1930, la curiosité du monde scientifique pour l'hypothermie est stimulée à la suite de la description de cas de réanimation après asphyxie prolongée lors de noyade.

Il faut attendre les années 1950 pour que des études sur des modèles animaux montrent l'activité neuroprotectrice de l'hypothermie. Rosomoff met en évidence la réduction du débit sanguin cérébral et la baisse de la pression intracrânienne en situation d'hypothermie. Il est le premier à mentionner le bénéfice de l'hypothermie en situation d'ischémie cérébrale focale ou de traumatisme crânien (24).

En 1964 paraît le premier article s'intéressant à l'hypothermie chez l'animal nouveau-né : Miller démontre que des chiots placés sous hypothermie après asphyxie à la naissance ont une meilleure survie et que les survivants présentent moins de séquelles (25).

Les recherches et l'application clinique de l'hypothermie sont freinées par l'abondance d'effets indésirables graves. La fréquence et la gravité des effets secondaires sont liées à l'absence de moyens de réanimation adaptés en rapport avec l'époque, notamment celle d'assistances ventilatoire et circulatoire et d'autre part à l'intensité du refroidissement. Il s'agissait d'hypothermie très profonde non contrôlée.

Dans les années 1990, plusieurs études expérimentales chez l'animal sont parvenues à établir sa valeur neuroprotectrice tout en diminuant ses effets secondaires. Ces progrès sont constatés grâce à l'utilisation de températures moins extrêmes (26,27).

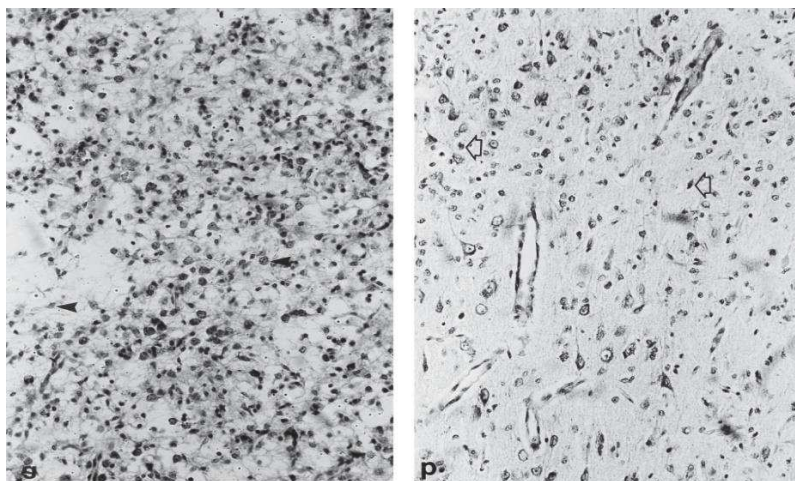


Figure 2 : Microphotographie (x 370) du cortex pariétal de deux moutons nouveau nés post anoxo-ischémique (A : absence d'hypothermie B : hypothermie thérapeutique). Sur la lame A on observe une déstructuration profonde de l'architecture cellulaire et peu de cellules viables contrairement à la lame B. (Photos tirées de Gunn et all 1997 (2)).

En 2002 a lieu un tournant majeur avec la parution de deux essais prospectifs randomisés qui démontrent l'amélioration du pronostic neurologique de l'adulte soumis à l'HT dans les suites d'un arrêt cardiorespiratoire (28,29). S'ensuivent dès 2003 des recommandations internationales émises en faveur de son utilisation dans la prise en charge des arrêts cardiorespiratoires de l'adulte réanimé avec succès (30).

En 2005, sont publiés trois essais cliniques contrôlés randomisés sur l'utilisation de l'HT dans le cadre de l'asphyxie néonatale :

- Une étude américaine multicentrique inclut 65 enfants de plus de 37 SA (31). Parmi ces enfants, 32 bénéficient d'une HT modérée à 33°C avant la sixième heure de vie, pendant 48 heures. A l'âge d'un an, les séquelles neurologiques sont significativement diminuées dans le groupe des enfants traités par hypothermie. Malgré un taux de mortalité inférieur de 10% par rapport au groupe sans HT, ce résultat est non significatif

(31% vs 42%, $p : 0,31$). A noter le taux de mortalité des enfants pris en charge « outborn » est significativement plus élevé comparé à celui des enfants nés dans les centres référents (45 % vs 7 % $p : 0,000,7$).

- Une étude de plus grande ampleur *Coolcap Trial* inclut 234 enfants dans 25 centres américains, anglais, canadiens et néozélandais (32). Parmi ces enfants, 116 bénéficient d'un refroidissement sélectif de la tête entre 33 et 34 ° C avant la sixième heure pendant 72 heures. Son objectif principal était d'évaluer la mortalité et les séquelles combinées à 18 mois. Le résultat malgré une différence apparente de 10 % n'est pas significatif : 55 % dans le groupe hypothermie contre 65 % dans le groupe normothermie (OR : 0,61 ; 95% CI 0,34- 1,09, $p = 0,1$). Cependant avec une analyse en sous-groupe basée sur des critères de gravités une différence significative est établie pour les tableaux d'encéphalopathie modérée. L'hypothermie permet dans ce sous-groupe une amélioration de 14 % de la survie sans séquelles, 48% d'évolution défavorable dans le groupe hypothermie contre 66% dans le groupe normothermie (OR : 0,47 ; 95% CI 0,26 – 0,87 $p = 0,02$.)
- Une étude américaine *N.I.H.C.D Neonatal research network* inclut 208 nouveau nés de 15 centres américains (33). 102 patients sont pris en charge dans les 6 premières heures de vie, avec une température cible de 33,5°C, pendant 72 heures. L'objectif principal de l'étude est l'évaluation de la mortalité et du handicap modéré et sévère combiné à 18 et 24 mois : 44 % dans le groupe hypothermie contre 62 % dans le groupe normothermie. (RR : 0,72; IC à 95 0,54-0,95, $p = 0,01$). Elle conclut à la nécessité de traiter six patients pour en améliorer un.

En 2007 une méta-analyse reprend les données de 8 études (34). Elle confirme l'effet bénéfique de l'hypothermie avec une amélioration significative de la survie sans séquelle et de la survie. Les effets négatifs de l'hypothermie comme la thrombopénie et l'augmentation des drogues inotropes positives sont compensés par ses effets positifs.

En 2009, une étude anglaise *TOBY study group* inclut 325 enfants (163 dans le groupe hypothermie) de 44 centres (35). Son objectif principal est l'évaluation de la mortalité et l'handicap sévère combiné à 18 mois. Aucune différence significative n'est retrouvée entre les deux groupes (RR : 0,86 ; 95% ; CI 0,68 1,07, p = 0,17). Cependant le taux de survivants sans aucune anomalie neurologique était statistiquement plus élevé dans le groupe hypothermie que dans le groupe normothermie : 44 % vs 28 % (RR : 1,57 ; 95% CI 1,16 – 2,12, p = 0,003). Les scores neurodéveloppementaux étaient significativement améliorés. Le risque de paralysie cérébrale était significativement plus bas.

En 2010, des recommandations sont émises par la SFN (4). Elles dictent précisément les modalités à appliquer :

«Critères d'inclusion :

Le patient doit réunir trois critères d'inclusion : A, B et C

Critère A

- Nouveau-né d'AG \geq 36 SA né dans un contexte d'asphyxie périnatale avec au moins un des critères suivants :

- Score d'Apgar ≤ 5 à 10 minutes
- Besoin de réanimation à 10 minutes (ventilation au masque ou intubation)
- Acidose : pH < 7 réalisé au cordon ou avant la première heure de vie.
- Excès de base ≥ 16 mmol/L ou lactates ≥ 11 mmol/L (prélèvement au cordon ou dans les 60 minutes de vie).

Critère B

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

Critère C

- Anomalies de tracé sur un enregistrement d'au moins 30 minutes par électroencéphalogramme standard à 8 électrodes ou par EEG d'amplitude après 1 h de vie et, le cas échéant, à distance de 30 minutes du phénobarbital.

Les anomalies du tracé de fond retenues sont les suivantes :

Critères d'anomalies à l'EEG standard:

- . Tracé paroxystique sans figures physiologiques
- . Tracé très pauvre enrichi de quelques ondes θ
- . Tracé inactif (amplitude < 5 V)
- . Activité critique continue

Critères d'anomalies à l'EEG d'amplitude :

- . Tracé de type 2 : limite inférieure < 5 V et limite supérieure > 10 V
- . Tracé de type 3 : limite inférieure < 5 V et limite supérieure < 10 V
- . Tracé paroxystique, aspect de suppression burst
- . Activité critique continue

Critères d'exclusion

- AG < 36 SA
- PN < 1800 g
- Evaluation neurologique : stade Sarnat 1
- Enfant âgé de plus de 6 heures de vie
- Anomalies congénitales majeures associées
- Hémorragies intracérébrales, lésions médullaires
- Sepsis clinique
- Qualification pour ECMO.

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

Le refroidissement peut être corporel global ou sélectif et se limiter alors à la tête. La supériorité d'une méthode sur l'autre n'est pas prouvée. La température cible est de 33.5°C, elle est mesurée en continu, le plus souvent par sonde rectale ou œsophagienne. La température doit être la plus stable possible.

Ainsi les techniques d'hypothermie globale par gilets et housses à eau avec rétrocontrôle de la température de type CRITICOOL® [système utilisé à Strasbourg cf. Annexe 2] ou TECOTHERM® sont particulièrement adaptées.

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

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

2) Les bases physiologiques

L'encéphalopathie hypoxique ischémique est la conséquence d'une altération aiguë et transitoire des échanges gazeux utéro-placentaires au cours de l'accouchement. Les causes obstétricales sont multiples. Cette asphyxie entraîne une hypoxie, une hypercapnie et une acidose métabolique avec une hyperlactacidémie.

Lors d'une altération prolongée sévère, un syndrome de défaillance multi viscérale s'installe. Il peut conduire au décès. Les principales atteintes systémiques observées sont respiratoire, rénale, hépatocellulaire, tous les organes sont potentiellement atteints.

L'accumulation des atteintes assombrit le pronostic du patient. Cependant, c'est l'atteinte neurologique et les lésions cérébrales associées qui sont à l'origine des séquelles fonctionnelles majeures. Près de 15 % des paralysies motrices chez les nouveau nés à terme sont liées à une EAI (36).

La clinique de l'EAI a été décrite par le neuropathologue Harvey Sarnat dans les années 1970. Il définit trois stades d'atteinte cérébrale (I, II et III) du plus léger au plus sévère (5). Sa classification est encore utilisée aujourd'hui.

Le premier stade se manifeste par une irritabilité neurologique, des trémulations et une prédominance du système sympathique associant une tachycardie, des sécrétions abondantes et une mydriase. Il ne dure souvent que 24 heures, et en principe, il n'est associé ni à des convulsions, ni à des lésions cérébrales, et de ce fait, est de bon pronostic. Le stade 2 intermédiaire est caractérisé par un état léthargique, des troubles du tonus, l'absence de succion et des convulsions. Le stade III est caractérisé par un état comateux, une dysrégulation du centre

respiratoire, une perte des réflexes archaïques et périphériques, une activité électrique plate et rarement des convulsions. Son pronostic est extrêmement défavorable.

Il existe un lien entre la gravité clinique, la gravité des lésions cérébrales et les séquelles futures, mais il n'est pas toujours linéaire.

La réalisation d'une IRM cérébrale trop précoce n'est pas toujours informative. Les études d'imagerie mettent en évidence une progression de la taille des lésions sur plusieurs jours après l'accident ischémique (37). Les régions cérébrales les plus sensibles sont la zone paramédiane du cortex cérébral et les noyaux gris centraux (38,39).

Cette évolutivité trouve son explication sur le plan cellulaire. Deux phases lésionnelles se succèdent, la phase aiguë de l'accident asphyxique-ischémique puis la phase de détérioration secondaire.

L'ischémie initiale déclenche une cascade moléculaire entraînant la mort cellulaire par nécrose ou apoptose.

La nécrose est la mort cellulaire non programmée. Elle est définie par la rupture de la membrane plasmatique. La libération du contenu intra-cellulaire conduit au recrutement et à l'activation de neutrophiles, de cellules dendritiques, de macrophages et à une réponse inflammatoire par le biais de cytokines.

L'apoptose est la mort cellulaire programmée. Les signaux à l'origine de son déclenchement sont intracellulaires ou extracellulaires. On distingue, la voie intrinsèque qui est médiée par la

mitochondrie et les protéines Bcl2 et la voie extrinsèque dépendante de récepteurs membranaires au TNF. Elles activent la voie des caspases, des protéases spécialisées dans le démantèlement et la fragmentation cellulaire. Les corps apoptotiques résiduels sont éliminés par phagocytose. Leur élimination est sans dommage pour les tissus.

Lors d'un épisode anoxique aigu, l'hypo-oxygénation cérébrale conduit à une défaillance énergétique primaire. La phosphorylation oxydative s'arrête. La glycolyse anaérobie, en relais, est moins rentable sur le plan énergétique. Elle entraîne une acidose intracellulaire et un déficit en métabolites énergétiques cellulaires (Adénosine triphosphate (ATP)). La pompe Na^+ / K^+ localisée au niveau de la membrane cellulaire n'a plus d'énergie pour maintenir les gradients ioniques.

Une dépolarisation cellulaire se crée. L'inversion du potentiel de membrane génère le passage de grandes quantités d'ions calcium par les canaux ioniques. Ils s'accumulent dans le milieu intracellulaire, conduisant à un œdème cytotoxique qui s'il est suffisamment sévère conduit à une lyse cellulaire.

Parallèlement la cellule libère dans le milieu extracellulaire des acides aminés excitateurs (AAE)(40). Ce glutamate en excès stimule les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui s'ouvrent, accélérant l'influx de calcium à l'intérieur des cellules majorant l'œdème.

L'augmentation de Ca^{++} intracellulaire active également les calpaines (41), des protéases dépendantes du calcium. Elles vont cliver les protéines du cytosquelette, les récepteurs ainsi que les transporteurs membranaires. Ces lésions aboutissent à la rupture de la membrane plasmique de la cellule et à la nécrose.

L'accumulation de calcium dans le cytosol provoque également l'ouverture de pores membranaires mitochondriaux (pore de transition de perméabilité mitochondriale (PTPM)) (42,43). Leur activation prolongée provoque la mort de la mitochondrie par la perte de son imperméabilité et la mort cellulaire par nécrose.

Une activation transitoire des PTPM libère dans le cytosol des facteurs pro-apoptotiques mitochondriaux tels que le cytochrome c. Ils vont activer le système des caspases et initier l'apoptose.

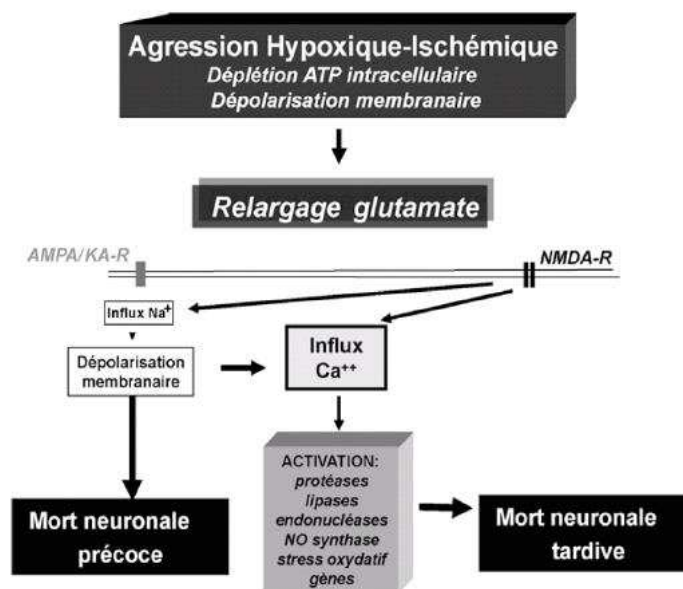


Figure 3 : Représentation schématique de la cascade d'évènements impliqués dans la mort cellulaire à la suite d'un accident hypoxique. (Tiré de Degos et al 2008 (3))

La restauration de l'oxygénation cérébrale définit la phase de reperfusion. Elle donne suite à une phase de latence de plusieurs heures. Cliniquement, elle est caractérisée par une normalisation de la pression artérielle, une absence de convulsions mais un EEG globalement hypovolté.

Le retour d'un métabolisme oxydatif permet la résolution de l'œdème cytotoxique et une normalisation du pH intracellulaire. Il ne permet cependant de stopper ni les phénomènes apoptotiques ni la production des cytokines pro inflammatoires et majore la production de radicaux libres.

L'accumulation de radicaux libres, hautement toxique, induit des lésions oxydatives de l'ADN, qui menace l'intégrité cellulaire, et conduit à l'activation des signaux de mort cellulaire retardée.

L'excès de calcium et de glutamate active la phospholipase A2 (PA2). C'est une enzyme pro-inflammatoire qui permet l'hydrolyse des phospholipides. Cette réaction aboutit à la formation d'eicosanoïdes, parmi lesquels des prostaglandines et des leucotriènes. Ces médiateurs de l'inflammation sont responsables d'une vasoconstriction cérébrale et de la production de radicaux libres oxygénés toxiques pour la cellule (44).

Cette cascade inflammatoire conduit à la phase de défaillance secondaire. Elle fait suite à la phase latente 6 à 9 heures après la naissance. Elle est marquée par une défaillance du métabolisme oxydatif mitochondrial semblable à la phase de défaillance énergétique primaire, un œdème cellulaire cytotoxique secondaire, une accumulation d'AAE tels que le glutamate, qui sont à l'origine d'un état permanent d'hyperexcitabilité (45). Sur le plan clinique, cette phase est marquée par la survenue de convulsions. Elle dure plusieurs jours avant de laisser place à une nouvelle phase de stabilisation.

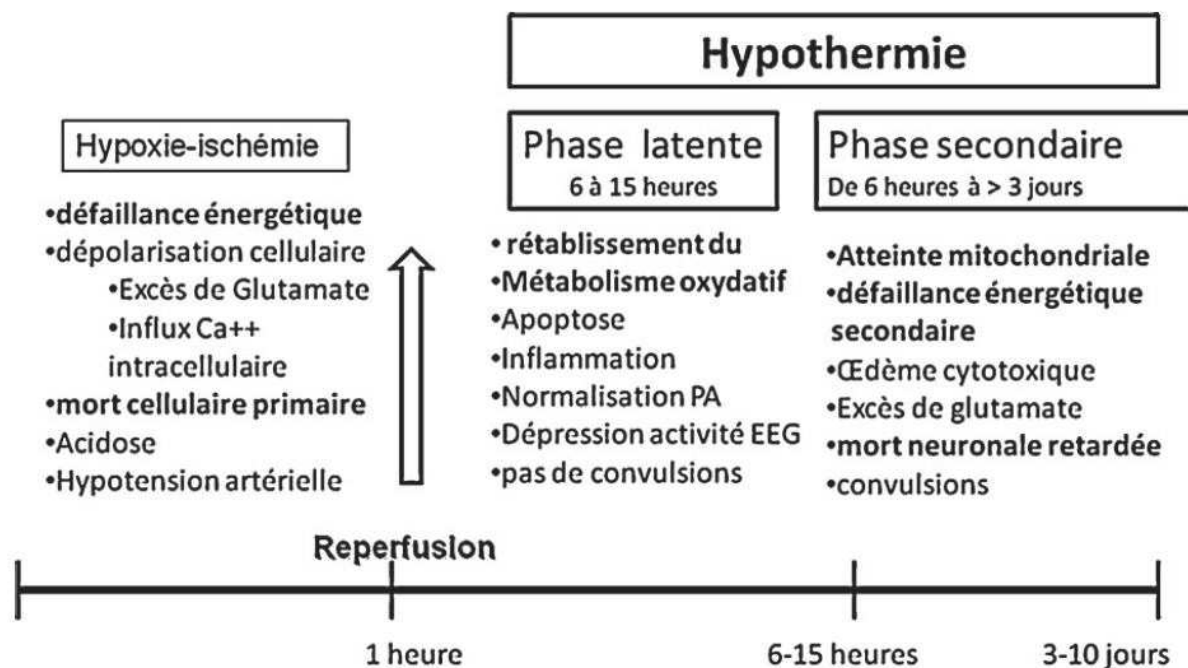


Figure 4 : Les principales phases de l'encéphalopathie hypoxique ischémique (E Saliba 2010 (4))

Le délai d'instauration de l'HT, par rapport à l'accident anoxo-ischémique, conditionne son efficacité. Une fenêtre thérapeutique existe avant l'apparition d'une cascade lésionnelle secondaire. Les travaux portant sur des modèles animaux s'accordent sur le fait que l'HT doit être débutée dans les 6 heures suivant un événement d'asphyxie aigu, pendant la phase de latence avant l'apparition de lésions secondaires.

Une étude animale a démontré, chez les porcelets présentant une atteinte ischémique cérébrale, qu'une neuroprotection optimale est induite lorsque l'HT est mise en place plus précocement, dans les 90 minutes suivant la reperfusion. L'HT retardée présente encore des propriétés si elle est débutée moins de 6 h après la reperfusion, mais n'a plus d'effet si elle était retardée au-delà de 8 heures (17).

Les études réalisées sur la population humaine ont confirmé ce délai de 6 heures (33,35). En 2013, une étude sur 81 enfants montre que l'initiation précoce de l'HT avant 3h de vie est

associée à un meilleur développement moteur à 18-20 mois chez les nouveau-nés survivants après une EAI modérée ou sévère (16).

L'HT doit être poursuivie tout au long de la phase secondaire. Dans les groupes de traitement de la plupart des essais cliniques, le refroidissement est maintenu 72 heures à une température de $33,5\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$. Un refroidissement plus long (120 heures) ou plus intense (32 °C) n'est pas plus efficace (46) .

De nombreuses études se sont intéressées aux mécanismes neuroprotecteurs de l'hypothermie.

Le premier, le plus simple, est la diminution du métabolisme cérébral engendrée par l'HT. Celui-ci diminue de 5 à 7% par degré de température centrale abaissée (47). Ce ralentissement entraîne une diminution de la consommation en glucose et en oxygène. En réduisant le métabolisme cellulaire, l'HT précoce permet de limiter le risque de carence énergétique cellulaire et réduire quantitativement la mort neuronale retardée (15).

Ce mécanisme n'explique pas à lui seul l'ensemble des effets bénéfiques de l'HT.

Lors de la mise en place d'une HT une diminution du débit sanguin cérébral est constatée par une adaptation du couplage besoin et apport énergétique. Cette réduction participe de limiter l'œdème intracérébral. La réduction directe du volume du compartiment intravasculaire tend à limiter la pression intracrânienne (48).

L'HT a une action spécifique sur la cascade excitotoxique, en limitant le flux de calcium intracellulaire. Elle inhibe le relargage local d'amines neuro-excitateurs. Une étude menée sur

des rats montre une chute du taux de glutamate libéré après un épisode ischémique dans le groupe sous hypothermie à 33 °C (49).

L'HT a également un impact sur la réponse inflammatoire. La reperfusion tissulaire entraîne une réponse inflammatoire locale associée à une réponse inflammatoire systémique importante, comparable à ce qui peut être observé au cours du sepsis. L'HT limite la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et TNF) et de leucotriènes (50,51).

Lors de la reperfusion, les systèmes antioxydants naturels sont rapidement dépassés face à la production accrue de radicaux libres oxygénés. L'HT a une action sur le stress oxydatif. Elle limite l'excès de production des radicaux libres (52,53).

L'HT a un rôle de régulateur des phénomènes apoptotiques. Plusieurs études ont permis de montrer qu'elle limite les phénomènes d'initiation de l'apoptose, notamment la voie d'activation des caspases (54,55).

L'HT présente également des effets délétères. Pour des températures supérieures à 32° C, les effets secondaires sont modérés (56). Les hypothermies plus profondes sont source de nombreux effets secondaires. L'enjeu est de profiter de ces effets positifs tout en évitant ses effets secondaires en limitant les hypothermies sévères.

La thermogenèse engendrée par l'hypothermie mobilise les réserves de glycogène. Cette mobilisation est susceptible de provoquer une hyperglycémie transitoire. Cependant la persistante de l'hypothermie conduit à l'hypoglycémie et à l'acidose métabolique.

La déperdition énergétique engendrée par le froid est aussi responsable d'une insuffisance respiratoire, d'hypoxie tissulaire et de lésions neurologiques.

Les nouveau-nés ont une réponse métabolique au refroidissement qui implique une thermogenèse chimique (sans frisson) activée par une décharge nerveuse sympathique de noradrénaline dans la graisse brune. Ce tissu spécialisé du nouveau-né, localisé au niveau de la nuque, entre les omoplates et autour des reins et des surrénales, réagit au froid par une lipolyse suivie d'une oxydation ou ré-estérification des acides gras qui sont libérés. Ces réactions produisent localement de la chaleur et le riche réseau sanguin irriguant la graisse brune permet de transférer cette chaleur au reste de l'organisme du nouveau-né. Cette réaction augmente de 2 à 3 fois le taux métabolique et la consommation d'O₂.

La thermogenèse chimique est altérée chez les nouveau-nés à la suite d'une asphyxie à la naissance (57). La libération d'hormone est sous le contrôle de l'hypothalamus antérieur. La perturbation de ce contrôle central soit directement ou indirectement diminue la capacité des nouveau-nés asphyxiés à générer suffisamment de la chaleur endogène.

Ceci conduit à une tendance naturelle à être hypothermique. Cela a été observé lors d'une étude pilote de faisabilité sur l'hypothermie thérapeutique à Kampala, en Ouganda. Les nouveau-nés présentant une encéphalopathie modérée à sévère ont été randomisés pour recevoir soit des soins standard, soit une hypothermie thérapeutique. Les nouveau-nés du groupe de soins standard étaient naturellement hypothermes à 15 heures après la naissance, malgré des méthodes de réchauffement externe (58).

Certaines études évoquent l'augmentation du risque de sepsis liée à l'hypothermie (59). Son effet anti-inflammatoire impacte la réponse du système immunitaire. Ce risque théorique d'immunodépression relative induite par une hypothermie modérée est controversé. Un des éléments de cette controverse est l'impact réel de la survenue d'une infection nosocomiale chez ces patients par rapports aux bénéfices attendus d'une hypothermie thérapeutique. La durée de l'hypothermie est un déterminant majeur de ce risque immunitaire.

3) Focus sur les différents modes de transport

Il est impossible de prédire où et quand un accouchement est susceptible de se compliquer par une anoxo-ischémie. Une forte proportion de ces naissances ont lieu en dehors de maternités de niveau III associées à des centres spécialisés de réanimation néonatale.

Les équipes de transports médicalisés jouent un rôle central dans l'évaluation, le conditionnement et l'induction de l'hypothermie thérapeutique. La régulation de la température ainsi que la stabilisation hémodynamique, respiratoire et glycémique de ces enfants sont les enjeux au cours du transport.

En accord avec le service récepteur elles ont la possibilité de débiter l'induction de l'hypothermie avant l'arrivée en réanimation.

Il existe différents modes de refroidissement utilisés durant le transport :

L'hypothermie passive est la méthode de référence utilisée à Strasbourg. Elle consiste à inhiber l'ensemble des sources de chaleur et laisser naturellement le refroidissement se mettre en place. Elle est rapide et facile à mettre en place. Elle présente un inconvénient : la difficulté à maintenir un contrôle précis de la température. Elle manque d'efficacité pour atteindre les normes attendues à l'arrivée en réanimation. Elle conduit également à des excès de refroidissement. Les objectifs thermiques varient en fonction des équipes.

L'hypothermie active non contrôlée est une technique moins utilisée. Elle consiste à stimuler le refroidissement de l'enfant par des blocs de gel froid *cool pack*. Elle est plus efficace et plus rapide pour induire une hypothermie. Elle demande peu de moyens. En revanche elle expose à

des risques de refroidissement excessif ($< 33^{\circ}\text{C}$) qui impose un monitoring de la température corporelle très rapproché.

L'hypothermie active contrôlée est la technique la plus élaborée. Elle nécessite la présence d'équipements spécialisés, pour débiter une HT avant et pendant le transport. Des équipements transportables d'hypothermie ont été développés.

A ce jour l'hypothermie active a été comparé à l'hypothermie passive lors du transport dans deux études :

Une étude observationnelle anglaise est menée en 2013. Elle compare 64 nouveaux nés pris en charge passivement contre 70 autres pris en charge sous hypothermie active contrôlé. Dans le groupe hypothermie passive, 27% des nourrissons sont dans l'intervalle cible et 34 % sont refroidis par excès. Dans le groupe de l'hypothermie active contrôlée tous les nourrissons étaient à la température cible à leur arrivée au centre de refroidissement (20).

Un essai contrôlé randomisé américain est réalisée en 2015. Il inclut 49 nouveaux nés transférés par hypothermie passive contre 51 par une méthode active. Le groupe sous hypothermie active a obtenu un meilleur contrôle thermique que le groupe sous hypothermie passive. L'objectif thermique est obtenu chez 80 % des patients du groupe hypothermie active contrôlée, contre 49 % dans le groupe hypothermie passive ($p : 0.001$) (60).

Ces deux études disponibles suggèrent un avantage au refroidissement actif lors du transfert.

En France, deux équipes ont actuellement ce type de matériel : le SMUR pédiatrique de Clamar (TécothermServo®) et le SMUR pédiatrique de Brest (Criticoool® installé dans l'unité mobile d'hospitalisation (UMH)).

Les contraintes financières sont un frein évident à la mise en place de ce type de matériel.

Outre les questions du coût, la potentialité de la non-poursuite de l'HT à l'arrivée au service de réanimation est aussi à prendre en compte dans le choix du type d'hypothermie durant le transport. Lorsque le patient présente une amélioration clinique, une normalisation du bilan biologique ou un tracé électrique de l'activité cérébrale normal, l'indication de la mise en place de l'HT peut ne pas être retenue par l'équipe de réanimation. Le chiffre d'abandon varie en fonction des études. Il représente, dans certaines études américaines, une proportion importante des enfants transférés : 30 à 35 %. (61,62). D'autres études n'en mentionnent aucun (63). Cette notion d'abandon motive certaines équipes à réévaluer leurs objectifs de température lors du transport. Ils ont une cible plus élevée entre 35-36° C. Cela permet de tempérer le refroidissement et d'améliorer le réchauffement des enfants chez qui l'hypothermie sera abandonnée.

II Etude clinique

1) Introduction et objectifs de l'étude

C'est une étude observationnelle, descriptive, monocentrique, rétrospective, en groupes parallèles :

- le premier groupe contrôle : les enfants nés au CHU et traités par hypothermie thérapeutique active d'emblée.
- le deuxième groupe : les enfants nés hors CHU et transférés sous hypothermie passive, couveuse éteinte et un enfant découvert.
- le troisième groupe : les enfants nés hors CHU et transférés sans hypothermie passive avec une couveuse allumée et un enfant couvert.

A) Objectif principal

L'objectif principal est de comparer la morbi-mortalité du groupe des enfants nés sur le site du CHU avec celle des enfants transférés, sous hypothermie passive ou non, dans le but de mesurer le risque représenté par le transfert.

Le critère d'évaluation principal est un critère combiné incluant:

- la mortalité ou les atteintes sévères mises en évidence à l'imagerie cérébrale (lésions des noyaux gris centraux ou corticales diffuses)

Les critères d'évaluation sont :

- le taux de mortalité
- les atteintes visualisées sur l'IRM précoce (classification NIHCD (64) (National Institute of Child Health and Human Development))

B) Objectifs secondaires

L'objectif secondaire est double Comparer l'évolution de chacun des groupes à 24 mois de vie sur le plan :

- du développement moteur
- des atteintes sensorielles
- de l'épilepsie

Les critères d'évaluation sont :

- séquelles motrices (score GMFCS anormal (Gross Motor Function Classification System) (Annexe 3).
- atteinte visuelle sévère, cécité.
- surdité profonde nécessitant un appareillage.
- crises convulsives récidivantes à distance de la période néonatale, nécessitant un traitement antiépileptique.

C) Impact de l'étude sur la pratique clinique

Il s'agit d'établir l'augmentation du risque de morbi-mortalité induit par la naissance hors CHU et le transfert par le SMUR des enfants pris en charge pour EAI néonatale.

L'étude des données épidémiologiques associée à l'appréciation de l'impact du transport permettra une évaluation de nos pratiques actuelles. Au-delà, nous souhaitons qu'elle soutienne et accompagne la mise en place d'un protocole de prise en charge de transport, inexistant pour l'heure à Strasbourg.

2) Population et méthodes

A) Population

Nous avons inclus les patients hospitalisés entre deux mille onze et deux mille dix-sept au CHU de Strasbourg et ayant bénéficié d'une hypothermie thérapeutique dans un contexte d'encéphalopathie anoxo-ischémique. Le recensement a été réalisé grâce à la base de données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PSMI) et au recueil des patients propre au service de réanimation néonatale de Strasbourg.

Nous n'avons retenu aucun critère d'exclusion.

B) Méthodes

a) Modalités de recueil des données

Les données cliniques et paracliniques sont recherchées dans le dossier papier ou informatisé des patients à l'aide du logiciel informatisé DX-Care.

Les données liées au transport sont documentées dans la fiche dédiée remplie par les équipes SMUR lors du transfert de l'enfant (annexe 4).

Les données des patients sont enregistrées et protégées selon la réglementation en vigueur de manière anonyme. L'analyse des données a été faite après anonymisation.

b) Données recueillies

Elles sont présentées dans l'annexe 5.

c) Évaluation neurologique

1) Évaluation des lésions neurologiques par IRM

Les résultats d'IRM sont évalués grâce au compte rendu des dossiers médicaux informatisés.

Dans l'objectif de hiérarchiser les atteintes visualisées sur l'IRM cérébrale, nous avons eu recours à la classification du *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) (64):

- 0 : normal

- 1A : lésions cérébrales mineures isolées, sans atteinte des noyaux gris centraux (NGC) ou du thalamus, ou du bras antérieur de la capsule interne, ou du bras postérieur de la capsule interne, et sans infarctus jonctionnel

- 1B : lésions cérébrales plus étendues, sans atteinte thalamique ou des NGC ou du bras antérieur ou postérieur de la capsule interne et sans infarctus jonctionnel

- 2A : atteinte des NGC ou du thalamus ou du bras antérieur ou postérieur de la capsule interne ou infarctus jonctionnel sans atteinte cérébrale associée

- 2B : atteinte des NGC ou du thalamus ou du bras antérieur ou postérieur de la capsule interne ou infarctus jonctionnel avec atteinte cérébrale associée

- 3 : destruction cérébrale diffuse

2) Évaluation des patients entre 18 et 30 mois

L'évaluation du devenir des patients est réalisée grâce aux comptes rendus de consultations de suivi spécifique des enfants réalisés par des neuropédiatres ou des médecins spécialisés en néonatalogie. Le développement moteur est évalué grâce au score GMFCS à deux ans (annexe 3).

Ces consultations ont lieu au CHU de Strasbourg, mais aussi dans des centres périphériques affiliés en Alsace, menées par des médecins référents (Haguenau, Colmar, Mulhouse).

Le suivi des patients n'est pas organisé de manière uniforme à deux ans. Nous avons pris en compte les comptes rendus réalisés entre dix-huit et trente mois. Les enfants nés en 2017 n'ont pas été inclus, en l'absence d'un recul de deux ans pour le recueil.

d) Méthodes statistiques

1) Description des méthodes statistiques utilisées

La comparaison des variables qualitatives a été réalisée par un test du χ^2 ou test de Fischer si un des effectifs théoriques est inférieur à 5. Pour la comparaison des variables quantitative, nous avons utilisé lorsque les variances sont égales le test de Student variances égales et lorsque les variances sont inégales le test non paramétrique de Mann Whitney.

2) Niveau de significativité statistique

Des valeurs de $p < 0.05$ seront considérées comme significatives.

e) Information et consentements des sujets

Dans le service de réanimation néonatale un consentement de non-opposition à l'utilisation des données cliniques et biologiques contenues dans le dossier clinique des enfants hospitalisés est soumis aux parents, à l'admission de l'enfant (annexe 6).

La mise en place d'un fichier interne des données recueillies a été déclarée à la CNIL. Nous avons également soumis notre étude aux Comités d'éthique de Strasbourg

III Résultats

1) Descriptif de la population

A) Caractéristiques de la population

Entre Janvier 2011 et Décembre 2017 nous avons recensé les nouveaux nés pris en charge par une hypothermie thérapeutique au service de réanimation néonatale de Strasbourg. Les données périnatales globales sont résumées dans le tableau 1.

Caractéristiques	Population n : 78
Terme (Médiane (Q1-Q3))	39 (38-40)
Age maternel (Moyenne \pm écart type)	31.0 \pm 4.7
PN : en gramme (Moyenne \pm écart type)	3249 \pm 495
Sujet Masculin (%)	53.8
APGAR 5 (Médiane (Q1-Q3))	5 (3.0 - 6.0)
APGAR 10 (Médiane (Q1-Q3))	6 (4.0 - 8.0)
pH (Moyenne \pm écart type)	6.99 \pm 0.2
Lactates (Médiane \pm (Q1-Q3))	10.0 (7.7 - 13.0)
SARNAT 1 (n (%))	2 (2.5)
SARNAT 2 (n (%))	54 (69.2)
SARNAT 3 (n (%))	22 (28.2)

Tableau 1 Caractéristiques de la population de l'étude

B) Répartition des groupes de l'étude

Nous avons constitué trois groupes :

- Groupe 1 : quatorze patients (soit 18 %) nés au CHU.
- Groupe 2 : quarante-trois patients (soit 55 %) nés en périphérie et ayant bénéficié d'un transport avec hypothermie passive.
- Groupe 3 : vingt et un patients (soit 27%) nés en périphérie et ayant bénéficié d'un transport sans hypothermie passive.

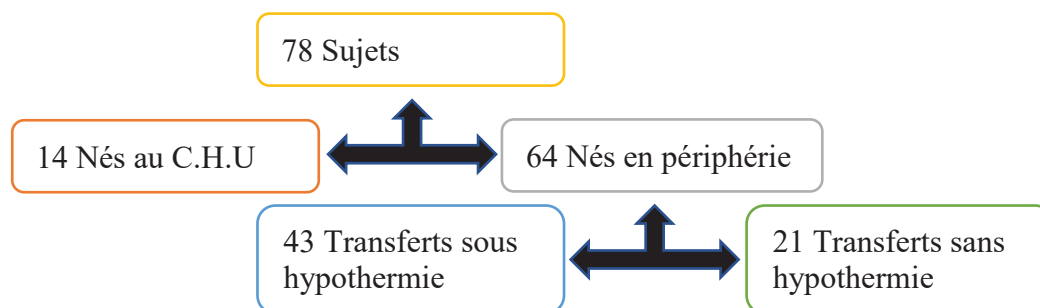


Figure 5 : Diagramme de flux de la population de l'étude

C) Evolution des groupes en fonction des années

Le nombre de prise est croissant au cours des années. La répartition des naissances entre le CHU et les maternités périphériques n'est pas régulière au cours des années. Cependant chaque année les patients pris en charge sont nés majoritairement en périphérie.

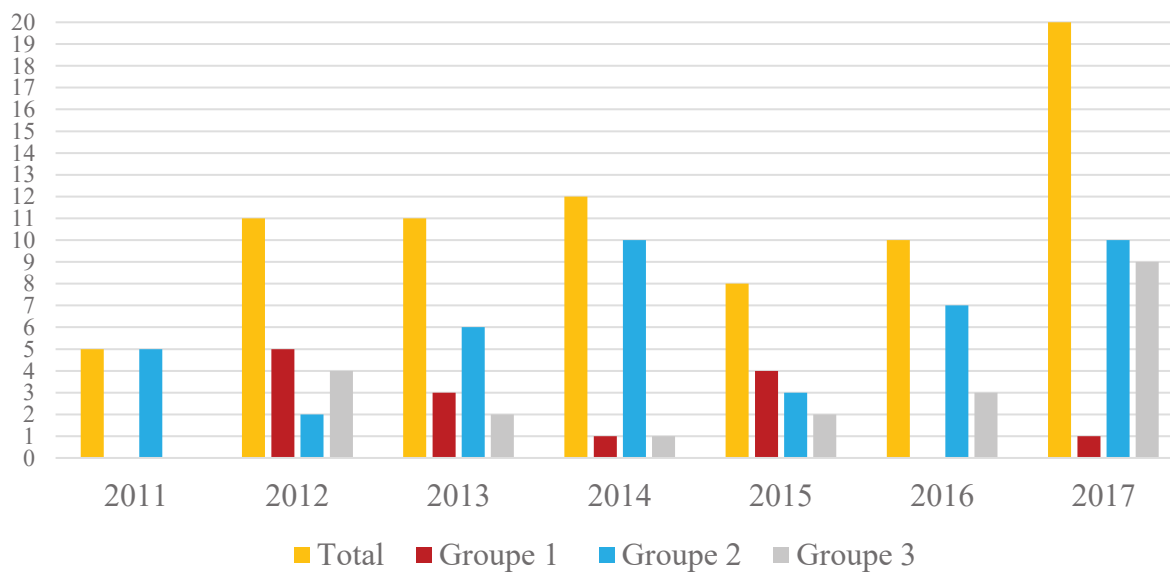


Figure 6 : Répartition de la population totale dans les trois groupes et par année.

D) Descriptif des étiologies obstétricales des anoxo-ischémies néonatales

Dans 60 % des cas, la cause obstétricale de l'anoxo-ischémie néonatale n'est pas identifiée. Lorsqu'un événement sentinelle est caractérisé, les étiologies sont diverses : pathologie du cordon (prolapsus du cordon, circulaire du cordon), hématome rétroplacentaire, rupture utérine, dystocie, hémorragie de Benckiser et chorioamniotite (cf. schéma 3).

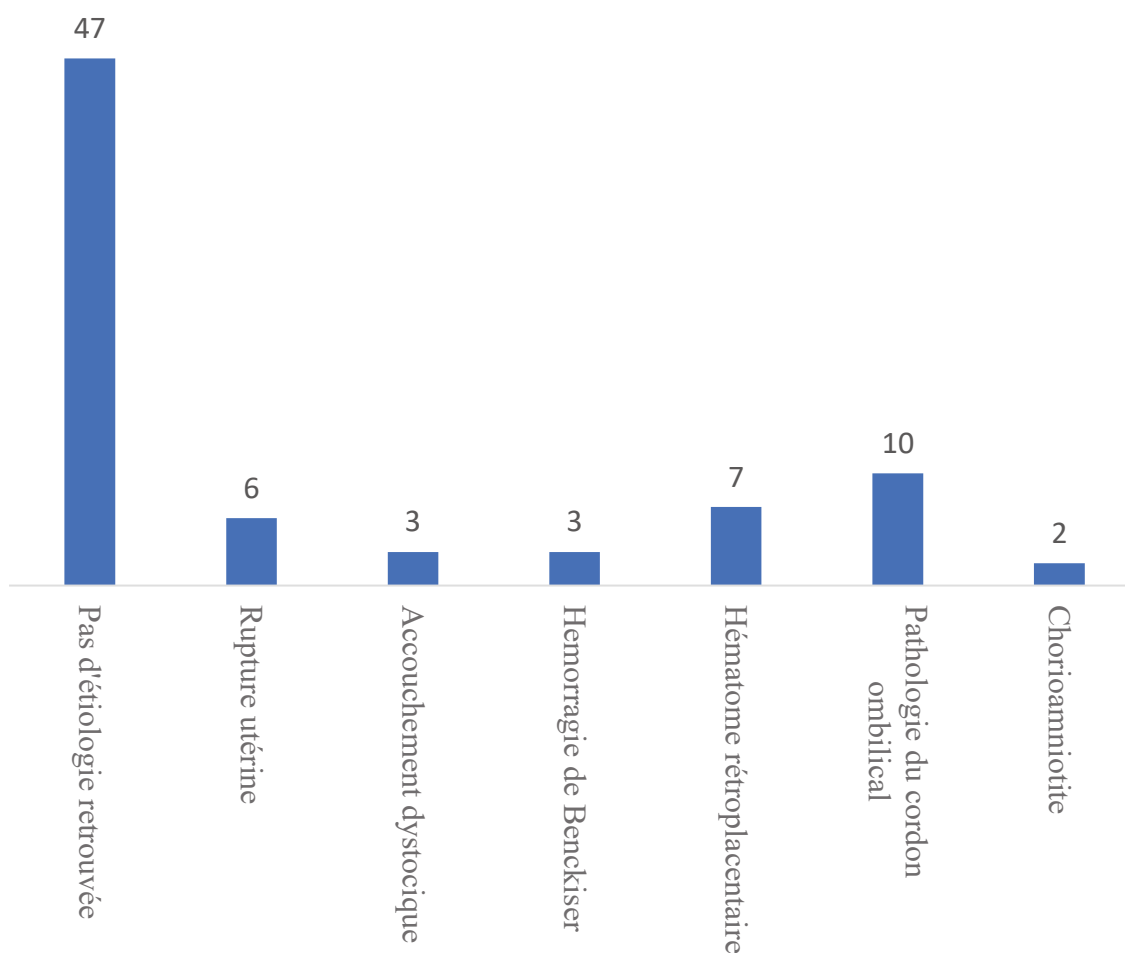


Figure 7 : Répartition des étiologies des asphyxies néonatales (Nombre de patients)

E) Descriptif des niveaux de maternités

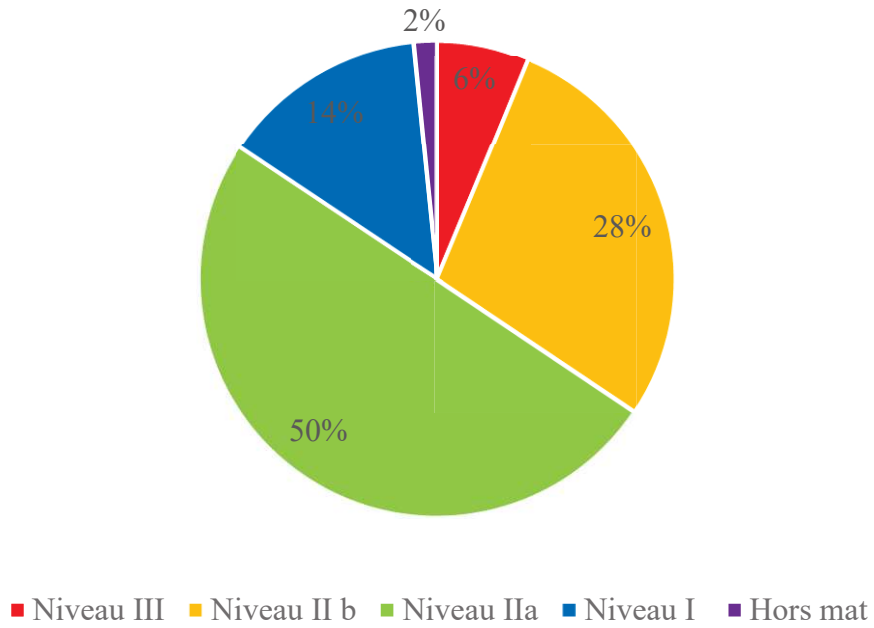


Figure 8 : Répartition des niveaux de maternité

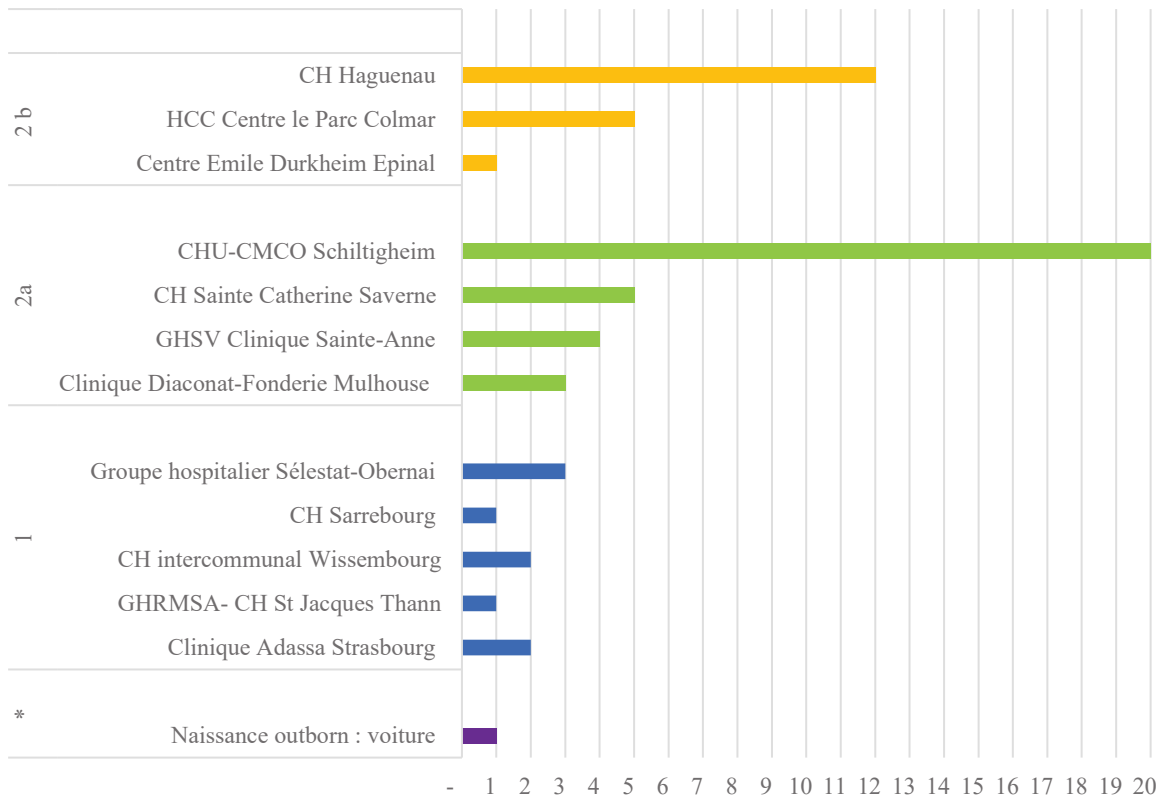


Figure 9 : Répartition des maternités des 64 patients nés en périphéries

2) Analyse comparative des groupes

Le but de notre étude est de mesurer l'augmentation du risque de morbi-mortalité associée au transport. Pour atteindre cet objectif nous avons comparé les paramètres de naissance et de prise en charge dans le but de mettre en évidence des différences entre les groupes, facteurs confondants potentiels.

A) Données périnatales

Ils n'existent pas de différence significative entre trois groupes. Ils sont comparables vis-à-vis des critères de gravités clinique (Apgar, SARNAT) et biologique (pH, lactate). (cf. tableau 2)

Caractéristiques	Groupe 1 n : 14	Groupe 2 n : 43	Groupe 3 n : 21	p
Terme (Médiane (Q1-Q3))	39 (38-40)	39 (38-41)	39 (38-40)	p : 0.984
Age maternel (Moyenne ± écart type)	32.7(4.4)	30.8 (4.5)	30.5 (5.2)	p : 0.359
PN : en gramme (Moyenne ± écart type)	3283 ± 607	3253 ± 437	3219 ± 550	p : 0.310
Sujet Masculin (%)	57.1	55.8	47.6	p : 0.796
APGAR 5 (Médiane (Q1-Q3))	4 (2.2-5.0)	5 (3.2-6.0)	5 (3.0-7.0)	p : 0.628
APGAR 10 (Médiane (Q1-Q3))	5 (4.2- 6.7)	6 (5.0-7.0)	5 (4.0-8.2)	p : 0.774
pH (Moyenne ± écart type)	6.99 ± 0.2	7.00 ± 0.2	6.98 ± 0.1	p : 0.781
Lactates (Médiane (Q1-Q3))	10.4 (6.6-12.0)	9.8 (7.3 - 13.9)	10.4 (8.0- 13.7)	p : 0.590
SARNAT 1 (n (%))	0 (0.00)	1 (2.3)	1 (4.7)	p : 0.846
SARNAT 2 (n (%))	10 (71.4)	31 (72.1)	13 (61.9)	
SARNAT 3 (n (%))	4 (28.57)	11 (25.58)	7 (33.33)	

Tableau 2 : Comparaison des données périnatales des 3 groupes étudiés

B) Données obstétricales

	Total n : 78	Groupe 1 n : 14	Groupe 2 n : 43	Groupe 3 n : 21	p
Primiparité (n (%))	35 (43.6)	2 (14.3)	21 (48.8)	12 (52.4)	p : 0.049
Menace d'accouchement prématuré (n (%))	6 (7.7)	0 (0.0)	4 (9.3)	2 (9.5)	p : 0.717
Pré éclampsie (n (%))	4 (5.1)	0 (0.0)	3 (7.0)	1 (4.7)	p : 0.813
Diabète (n (%))	10 (12.8)	2 (14.3)	3 (7.0)	5 (23.8)	p : 0.148
Température > 38° (n (%))	4 (5.1)	0 (0.0)	3 (7.0)	1 (5.1)	p : 0.813
Anomalies du rythme cardiaque fœtal (n (%))	60 (76.9)	10 (71.4)	30 (69.7)	20 (95.2)	p : 0.058

Tableau 3 : Comparaison des données obstétricales dans les 3 groupes.

Il existe une différence significative du taux de primiparité dans les trois groupes. Il est plus faible dans le groupe 1. Les complications au cours de la grossesse et du travail sont comparables. Les anomalies de rythme cardiaque sont plus fréquentes dans le groupe 3. Ce résultat n'est pas significatif.

C) Type d'accouchement

Type d'accouchement	Total n : 78	Groupe 1 n : 14	Groupe 2 n : 43	Groupe 3 n : 21	p
Césarienne (%)	51 (65.4)	11 (78.5)	26 (60.5)	14 66.7	p : 0.724
Ventouse (%)	11 (14.1)	1 (7.1)	6 (13.9)	4 (19.0)	
Voie basse (%)	16 (20.5)	2 (14.3)	11 (20.6)	3 (14.3)	

Tableau 4 : Comparaison des types d'accouchement dans les 3 groupes.

Le type d'accouchement est comparable dans nos trois groupes.

D) Prise en charge en la salle de naissance

Prise en charge	Total n : 78	Groupe 1 n : 14	Groupe 2 n : 43	Groupe 3 n : 21	p
Intubation (n (%))	63 (80.8)	13 (92.8)	34 (79.1)	16 (76.2)	p : 0.431
Délai d'intubation en seconde (Médiane (Q1-Q3))	180 (60 - 300)	180 (80 - 240)	180 (60 - 420)	240 (60-300)	p : 0.363
Massage cardiaque externe (n (n (%)))	30 (38.4)	8 (57.1)	13 (30.2)	9 (42.8)	p : 0.176
Adrénaline intratrachéale ou intraveineuse (n (%))	15 (19.2)	5 (35.7)	7 (16.2)	3 (14.3)	p : 0.235
Cathéter veino-ombilical (KTVO) en salle (n (%))	18 (23.1)	1 (7.1)	13 (30.2)	4 (19.0)	p : 0.205

Tableau 7 : Comparaison de la prise en charge en salle de naissance dans les trois groupes

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative.

E) Mise en place de l'hypothermie thérapeutique

Hypothermie	Total	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	p
Heure de mise en place en minute (Médiane (Q1-Q3))	240 (180-307)	175 (122-240)	240 (180-330)	270 (240-330)	p : 0.024
Température de mise en place °C (Médiane (Q1-Q3))	35.0 (34.1-36.0)	35.9 (35.0-35.9)	35.0 (34.1-35.9)	35.0 (34.0- 35.2)	p : 0.085

Tableau 8 : Mise en place de l'hypothermie en fonction des groupes.

Il existe une différence significative entre les groupes sur le délai de mise place de l'hypothermie. Elle est plus précoce dans le groupe 1.

La mise en place de l'hypothermie est accomplie dans l'intervalle des six heures après la naissance chez soixante-dix patients (90,7 %). Sur les huit patients ayant dépassé le délai, cinq appartiennent au groupe 2, trois au groupe 3. 1. La température de mise en place est comparable dans les trois groupes (cf. tableau 8).

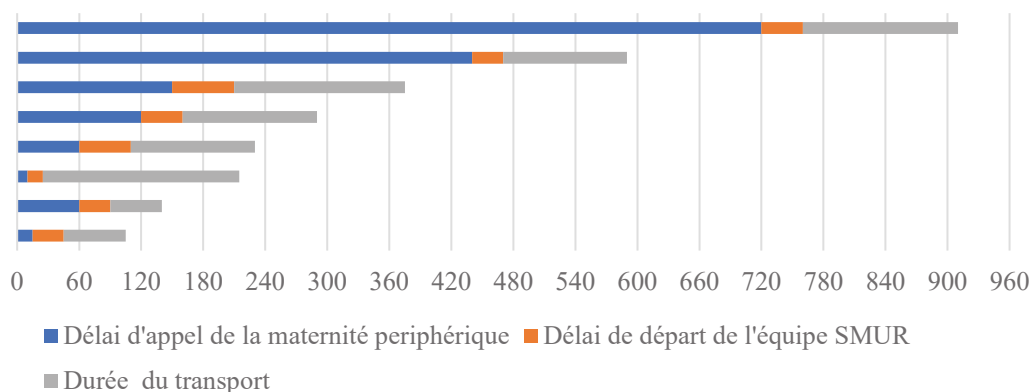


Figure 10 : Horaire d'arrivée en min après la naissance des 8 patients ayant dépassé le délai de 6 heures.

F) Complications au cours du séjour hospitalier

Complications	Groupe 1 n : 14	Groupe 2 n : 43	Groupe 3 n : 21	P
Hypotension (n (%))	8 (57.1)	20 (46.5)	12 (57.1)	p : 0.646
Hypertension artérielle pulmonaire (n (%))	2 (14.29)	12 (27.9)	6 (28.6)	p : 0.606
Détresse respiratoire FiO2 > 40% (n (%))	5 (35.7)	14 (32.5)	8 (38.1)	p : 0.947
Hyperglycémie (n (%))	2 (14.3)	7 (16.3)	3 (14.3)	p : 1.000
Hypoglycémie (n (%))	3 (21.4)	9 (20.9)	4 (19.0)	p : 1.000
Convulsion (n (%))	6 (42.8)	19 (44.2)	7 (33.3)	p : 0.701
Insuffisance rénale (n (%))	4 (28.5)	8 (18.6)	4 (19.0)	p : 0.690
Coagulation intraveineuse disséminé CIVD (n (%))	8 (57.1)	20 (46.5)	11 (52.4)	p : 0.762
Transfusion CGR (n (%))	8 (57.1)	23 (53.5)	11 (52.4)	p : 0.960

Tableau 9 : Complications au cours du séjour en fonction des groupes

Les complications au cours de l'hospitalisation étaient similaires dans les 3 groupes.

3) Analyses des critères de jugement

A) Critère de jugement principal

	Total n : 78	Groupe 1 n : 14	Groupe 2 n : 43	Groupe 3 n : 21	p
Mortalité ou lésions sévères (n (%))	28 (36.3)	4 (28.6)	16 (38.1)	8 (38.1)	p : 0.798
Mortalité (n (%))	11 (14.3)	1 (7.1)	5 (11.9)	5 (23.8)	p : 0.407
Lésions sévères (n(%))	25 (32.5)	4 (28.6)	14 (32.4)	7 (33.3)	p : 0.273

Tableau 10 : Critère de jugement principal

Le taux combiné décès ou lésions cérébrales sévères à l'IRM précoce est de 36.36 % pour la population globale. Il est de 28.57 % dans le groupe 1 contre 38.10 % dans les groupes 2 et 3. Il n'est pas mis en évidence de différence significative. (cf. tableau 10)

Parmi les soixante-dix-huit sujets, soixante-sept ont survécu à la sortie de l'hypothermie ce qui porte la survie globale à 86 %. Le taux de mortalité dans le groupe 1 est de 7.1 % versus 11.9 % dans le groupe 2 et 22.3 % dans le groupe 3. Nous observons une tendance à une amélioration de la survie dans le groupe 1. Cependant, il n'est pas mis en évidence de différence significative. (cf. tableau 10)

Soixante-quatorze patients ont eu une IRM cérébrale précoce dans les quinze premiers jours de vie. Quatre patients sont décédés avant. Dans les trois groupes des lésions sévères sont visualisées dans environ 30% des cas. Aucune lésion n'est visualisée sur près de la moitié des IRM de groupe 1 et 2, contre un tiers des imageries du groupe 3.

IRM	Total n : 78	Groupe 1 n : 14	Groupe 2 n : 43	Groupe 3 n : 21	P
Pas de lésions (n (%))	35 (45.4)	7 (50.0)	21 (49.0)	7 (33.3)	0.273
NICHD 1a (n (%))	10 (13.00)	3 (21.4)	3 (6.9)	4 (19.0)	
NICHD 1b (n (%))	4 (5.2)	0 (0.0)	2 (4.6)	2 (9.5)	
NICHD 2a (n (%))	6 (7.8)	0 (0.0)	6 (13.9)	0 (0.0)	
NICHD 2b (n (%))	13 (16.9)	4 (28.6)	5 (11.6)	4 (19.0)	
NICHD 3 (n (%))	6 (7.8)	0 (0.0)	3 (6.9)	3 (14.3)	
Non réalisée (n (%))	4 (3.9)	0 (0.0)	3 (6.9)	1 (4.7)	

Tableau 11 : Classification des lésions à l'IRM : score NICHD

B) Critères de jugement secondaire

Sur les cinquante-huit patients nés entre 2011 et 2016, cinquante et un ont survécu. Nous disposons des données à deux ans pour quarante-sept patients (onze dans le groupe 1, trente dans le groupe 2, six dans le groupe 3). Le taux de perdu de vue à deux ans est de 7,8 % (un dans le groupe 1, un dans le groupe 2, deux dans le groupe 3).

1) Évaluation à deux ans : Atteinte motrice

GMFCS	Total n : 47	Groupe 1 n : 11	Groupe 2 n : 30	Groupe 3 n : 6	P
GMFCS 1 (n (%))	37 (78.7)	9 (81.8)	24 (80.0)	4 (66.7)	p : 0.553
GMFCS 2 (n (%))	4 (8.5)	1 (9.1)	3 (10.0)	0 (0.0)	
GMFCS 3 (n (%))	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	
GMFCS 4 (n (%))	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	
GMFCS 5 (n (%))	4 (8.5)	1 (9.1)	2 (6.7)	1 (16.7)	

Tableau 12 : Atteinte motrice selon score GMFCS (cf. annexe 3) dans les 3 groupes.

Chez trente-sept patients, l'examen clinique ne décèle aucune atteinte motrice (neuf dans le groupe 1, vingt-quatre dans le groupe 2, quatre dans le groupe 3). Une atteinte motrice sévère GMFCS > 3 est décelée chez six enfants (un dans le groupe 1, trois dans le groupe 2, deux dans le groupe 3). Il n'est pas mis en évidence de différence significative

2) Évaluation à deux ans : autres atteintes

	Total n : 47	Groupe 1 n : 11	Groupe 2 n : 30	Groupe 3 n : 6	p
Epilepsie (%)	4 (8.5)	1 (9.09)	2 (6.7)	1 (16.6)	p : 0.749
Surdité (%)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	p : 1.000
C�civit� (%)	2 (4.2)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (16.6)	p : 0.292

Tableau 13 : Autres atteintes dans les 3 groupes

Chez les patients suivis quatre sujets ont un traitement antiépileptique à l'âge de deux ans (un dans le groupe 1, un dans le groupe 2, deux dans le groupe 3). Une surdité est décelée chez deux patients uniquement dans le groupe 2. Une c civit  sévère est dépistée chez deux patients. (un dans le groupe 2, un dans le groupe 3)

Il n'est pas mis en évidence de différence significative.

4) Descriptif des conditions de transport

A) Analyse comparative des données en fonction du groupe

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes 2 et 3, sur le délai d'appel du centre de périphérie après la naissance, sur le délai de départ de l'équipe SMUR à la suite de cet appel et le temps de trajet aller-retour pour aller chercher le patient.

Durée	Total	Groupe 2	Groupe 3	p
Délai d'appel en min (médiane (Q1-Q3))	30 (20-60)	30 (20 - 55)	40 (20 - 60)	p : 0.224
Délai de départ en min (médiane (Q1-Q3))	40 (30-50)	40 (30 - 47)	40 (30 - 50)	p : 0.377
Trajet Aller-Retour en min (médiane (Q1-Q3))	85 (43 - 120)	70 (40 - 110)	100 5 (50 - 130)	p : 0.176

Tableau 15 : Durées de la prise en charge SMUR en fonction des groupes.

Il n'y a pas de différence significative pour le type des voies d'abord utilisé (Tableau 16).

Voie d'abord	Total n : 64	Groupe 2 n : 43	Groupe 3 n : 21	p
KTVO (n (%))	40 (62.5)	28 (65.1)	12 (57.1)	p : 0.662
VVP (n (%))	18 (28.1)	12 (27.9)	6 (28.6)	
Aucune voie d'abord (n (%))	6 (9.4)	3 (7.00)	3 (14.3)	

Tableau 16 : Voies d'abord durant la prise en charge SMUR

Le mode ventilatoire utilisé est similaire dans les 2 groupes (Tableau 17).

Mode ventilatoire	Total n : 64	Groupe 2 n : 43	Groupe 3 n : 21	p
Intubation ventilation mécanique (n (%))	55 (85.9)	37 (86.0)	18 (85.7)	P : 0.662
CPAP (n (%))	1 (1.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	
LHD (n (%))	3 (4.7)	1 (2.3)	2 (9.5)	
Air ambiant (n (%))	5 (7.8)	4 (9.3)	1 (4.7)	

Tableau 17 : mode ventilatoire durant la prise en charge SMUR

Il n'y a pas de différence significative sur les complications au cours du trajet (Tableau 18).

Les suites des complications sont été habituellement simple : resucrage ou remplissage. Dans un seul cas des inotropes positifs ont été débutés au cours du transport. Aucun cas d'hémorragie intra pulmonaire n'est constaté lors du trajet.

Complications	Total n : 64	Groupe 2 n : 43	Groupe 3 n : 21	p
Hypotension (n (%))	7 (10.9)	3 (7.0)	4 (19.0)	p : 0.465
Hypoglycémie (n (%))	7 (10.9)	4 (9.3)	3 (14.3)	p : 0.833

Tableau 18 : Complications durant la prise en charge SMUR

B) Description de l'évolution de la température durant le transport en fonction du groupe

A l'arrivé en réanimation l'intervalle cible, compris entre 33 et 34 °C, est respecté chez 37 % (16/43) du groupe 2 contre 29 % du groupe 3. Des températures inférieures à 33° C sont mesurées chez trois patients (un patient dans le groupe 2, contre deux dans le groupe 3).

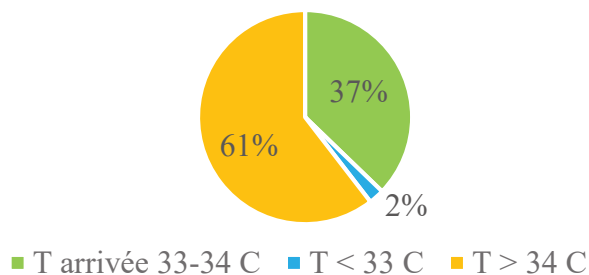


Figure 11a : Répartition dans le groupe 2 des températures d'arrivée

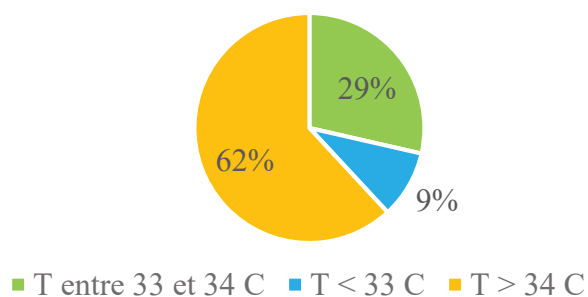


Figure 11b : Répartition dans le groupe 3 des températures d'arrivée

La moyenne du delta de température entre le début et la fin le transport est de $-0,16\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le groupe 2, contre $+1,33\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le groupe 3.

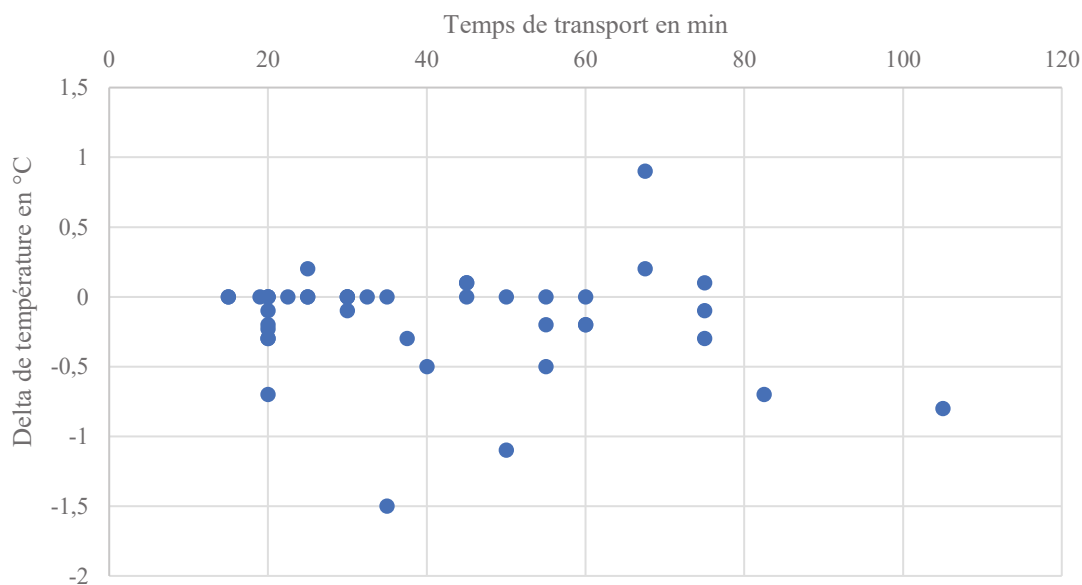


Figure 12a : Delta de température du départ à l'arrivée en fonction du temps de transport dans le groupe 2.

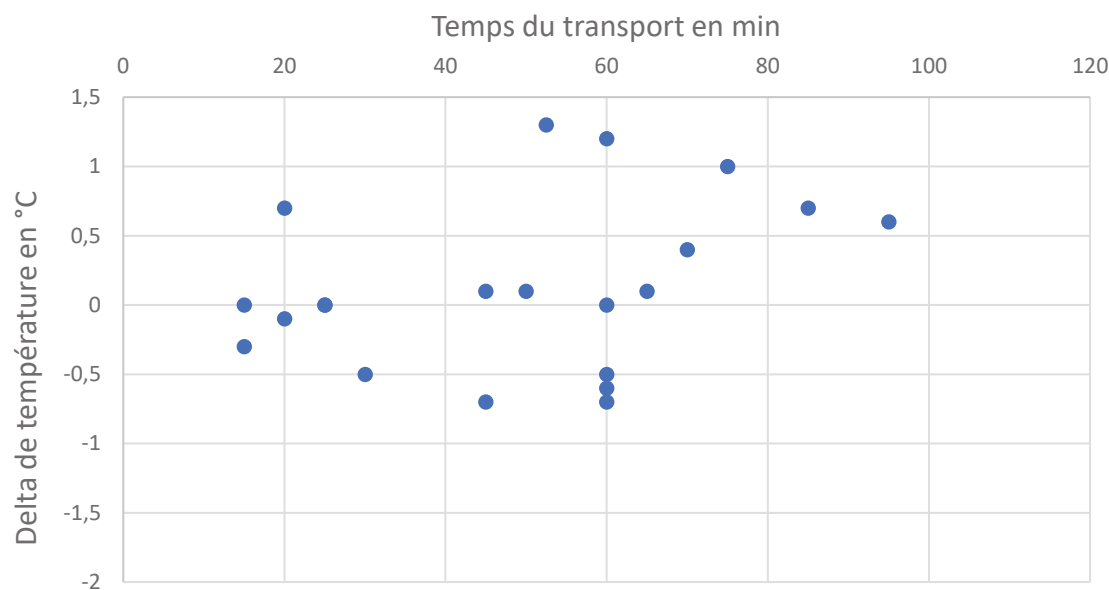


Figure 12b : Delta de température du départ à l'arrivée en fonction du temps de transport dans le groupe 3.

C) Descriptif des caractéristiques des patients en fonction des groupes

Nous nous sommes intéressés à la différence de caractéristiques des patients pour un transport avec ou non hypothermie passive dans le but de mettre en lumière les facteurs de sélection par l'équipe SMUR.

1) Distance du centre périphérique

Dans le groupe 2, 18 % des centres étaient à plus de 50 min de route, contre 45 % dans le groupe 3.

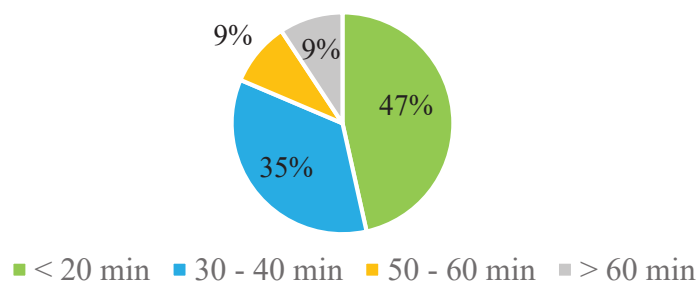


Figure 13a : Temps de trajet estimé depuis le centre périphérique dans le groupe 2

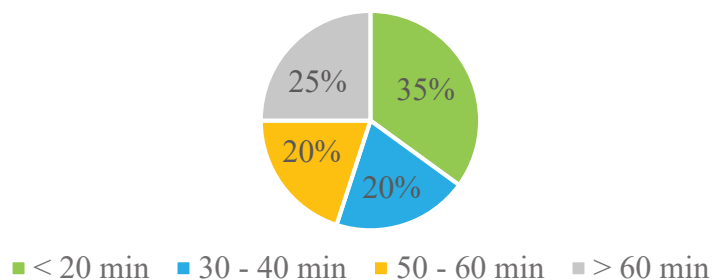


Figure 13b : Temps de trajet estimé depuis le centre périphérique dans le groupe 3

2) Température de prise en charge

Dans le groupe 2, 2 % des enfants ont des températures de départ inférieures à 34° C, contre 27 % dans le groupe 3.

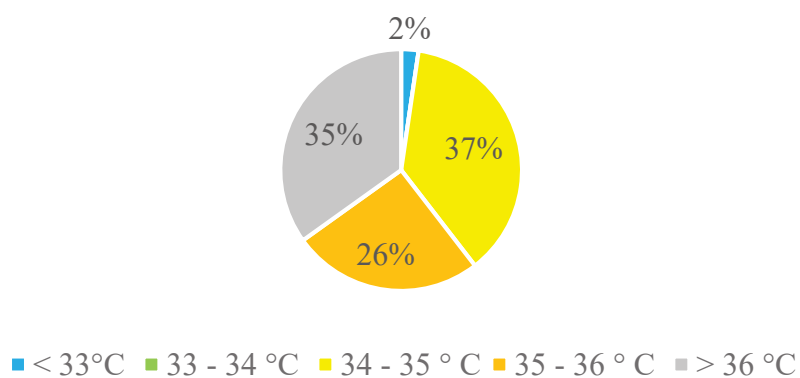


Figure 14a: Température de départ pour les patients sous hypothermie passive

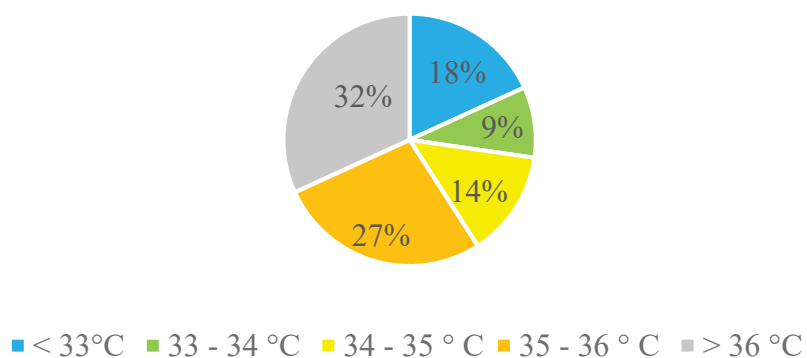


Figure 14b: Température de départ pour les patients sans hypothermie passive

3) Étiologie de l'anoxo-ischémie

Dans le groupe 2, 63 % des enfants n'ont pas d'étiologie définies pour l'anoxo ischémie, contre 90 % dans le groupe 3.

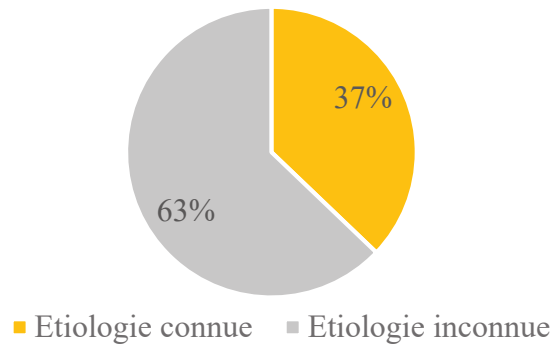


Figure 15a : Étiologie de l'EAI dans le groupe 2

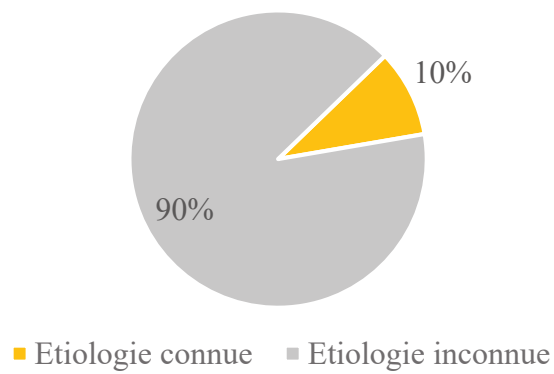


Figure 15b : Étiologie de l'EAI dans le groupe 3

IV Discussion

Notre étude inclut l'ensemble des nouveau nés pris en charge par hypothermie au service de réanimation néonatale de Strasbourg entre 2011 et 2017. Sur les 78 patients, 82 % sont nés en dehors du CHU et ont été pris en charge par le SMUR pédiatrique. Ils ont bénéficié d'un transport sous hypothermie passive dans 67 % des cas. La forte proportion des sujets pris en charge hors CHU et la variabilité des lieux de prise en charge traduisent l'imprévisibilité de l'asphyxie périnatale.

Notre objectif principal est l'évaluation du risque lié au transport pédiatrique. A notre connaissance, aucune étude traitant de l'hypothermie thérapeutique néonatale n'a comparé spécifiquement la morbi-mortalité entre un groupe de sujet pris en charge in situ et un groupe de sujet transféré. Notre travail, par l'originalité de la question traitée, présente un certain intérêt.

Cependant notre étude présente des limites et des biais. Son niveau de preuve est faible du fait de son caractère rétrospectif et uni centrique. L'effectif de notre groupe de contrôle né au CHU de Strasbourg est un élément limitant, il ne comprend que quatorze enfants. Nous n'avons pas effectué de calcul d'effectif nécessaire en l'absence de données antérieures publiées sur ce thème.

Les enfants nés en 2017 représentent 25 % de notre population. Le délai de recul n'était pas suffisant pour évaluer leur développement à deux ans. Nous ne les avons pas pris en compte.

Les dossiers sont recueillis depuis l'année 2011, année de la mise en place de l'hypothermie thérapeutique. Durant ces six années de recueil, les pratiques ont potentiellement évolué avec la formation et l'expérience du personnel médical du site périphérique et de l'équipe médico infirmière du SMUR pédiatrique.

Le nombre d'hypothermies réalisées par année est croissant. Strasbourg était l'unique centre en Alsace disposant du matériel jusqu'en 2016. Depuis, Mulhouse en a été équipé. Malgré un nouveau centre de prise en charge, l'activité a continué de croître entre 2016 et 2018 à Strasbourg.

1) Caractéristiques de la population

Les trois groupes d'études ont des caractéristiques similaires. Ils ne présentent de différence significative ni sur le plan des caractéristiques néonatales ni pour les critères de sévérité de l'EAI.

Pour comparer nos résultats à celles d'études antérieures, nous disposons de différentes cohortes nationales portant sur l'EAI (suisse, anglaise, japonaise et suédoise) (65–68).

Une cohorte nationale française *LyTONEPAL* s'intéresse spécifiquement à la prise en charge par hypothermie thérapeutique de l'EAI entre 2015 et 2017. Cependant ses résultats ne sont pas encore publiés.

Comparativement aux populations des cohortes nationales, les sujets des trois groupes ont des âges de naissances médians et des poids moyens similaires. Aucun sujet n'a été pris en charge avant 36 SA, quatre ont été pris en charge après 42 SA. Quatre enfants avaient des poids de naissance inférieurs à 2500 g. Le poids le plus faible était de 2130 g. Six enfants avaient des poids supérieurs à 4000 g. Le poids le plus élevé était 4500 g. Dans la littérature, la macrosomie et le post terme sont reconnus comme des facteurs de risque d'EAI (11,68,69).

Les sujets mâles étaient plus représentés dans notre étude (53.8 %). De manière générale, le sex-ratio retrouve une proportion plus importante de garçons, toutefois le sexe masculin n'est pas décrit comme un facteur de risque d'EAI .

Notre population semble de gravité similaire à celle décrite dans la littérature. Les degrés de sévérité de l'EAI sont répartis ainsi : 2.5 % d'encéphalopathies légères, 69.2 %

d'encéphalopathies modérées et 28.2 % d'encéphalopathies sévères. Le pH au cordon des enfants est de 6.99 ± 0.19 . Le score d'Apgar médian à 5 minutes est à 5. C'est un chiffre similaire aux autres cohortes. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes. Cependant une tendance se dessine. Les critères de sévérité clinico biologique de l'EAI sont plus globalement élevé dans le groupe 3 comparé au groupe 2. Le pH moyen et les scores d'Apgar médians sont plus bas. Le taux de lactate médian et le pourcentage d'EAI sévère (Sarnat 3) sont également plus élevés.

De plus, 27 % des patients du groupe 3 contre 2 % du groupe 2, présentent des températures à la prise en charge inférieures à 34°C . Une hypothermie spontanée d'installation rapide est décrite dans la littérature comme un indicateur d'EAI sévère (57,70).

Ces éléments tendent à évoquer un degré de sévérité plus élevé de l'EAI dans le groupe 3.

L'âge maternel moyen était de 31 ans. L'âge des mères à l'accouchement en France en 2017 est de 30 ans selon l'INSEE (71). L'âge maternel était plus élevé chez les patientes du CHU cependant il n'y a pas de différence significative (32 ans dans le groupe 1, 30 ans dans le groupe 2, 30 ans dans le groupe 3). Un âge maternel élevé n'est pas considéré comme un facteur de risque.

Le taux de primiparité est de 43.6 %. Il est significativement plus bas pour les mères suivies au CHU (14.3 % groupe 1, contre 48.8 % groupe 2 et 52.4 % groupe 3 ($p : 0,049$)). La primiparité est considéré comme facteur de risque de EAI (69,72,73). L'explication de cette différence réside probablement dans le pourcentage plus élevé de grossesses à risque et de patientes avec des antécédents obstétricaux, suivies dans une maternité de niveau 3.

Au sujet du mode de naissance, notre taux de césarienne est de 65.4 % (78.5 % groupe 1, contre 60.5 % dans le groupe 2 et 66.7 % dans le groupe 3 (p : 0,724)). Ces résultats sont similaires à ceux de la littérature. La césarienne en urgence est reconnue comme facteur associé à l'EAI (2,9,38). Sans que le résultat soit significatif, les accouchements instrumentaux par ventouse sont moins fréquents dans le groupe de CHU (groupe 1 : 7.1 %, groupe 2 : 13.9 %, groupe 3 : 19.0 % (p : 0.724)).

Dans la population globale, des anomalies du tracé cardiaque fœtal précèdent la naissance dans 76 % des cas. Ce taux monte jusqu'à 95.2 % des cas dans le groupe 3 sans qu'il existe de différence significative entre les groupes (groupe 1 : 71.4 % des cas, groupe 2 : 69.7 % (p : 0.058)).

Nous observons au CHU, lors de la prise en charge en salle de naissance, une fréquence plus élevée au CHU d'intubation, de massage cardiaque externe et d'usage de drogue inotrope. Cependant il n'y a pas de différence significative mise en évidence entre les 3 groupes (*cf.* tableau 7). La surspécialisation de l'équipe médicale et paramédicale au CHU peut expliquer cette tendance. Au quotidien les gestes de réanimation néonatale sont plus fréquemment réalisés dans un centre de niveau 3.

De manière attendue, la mise en place du gilet d'hypothermie est significativement plus précoce chez les enfants nés au CHU (175 min dans le groupe 1, 240 min dans le groupe 2, 270 min dans le groupe 3 (p : 0.024)). Cependant la température lors de la mise en place du gilet est identique.

La médiane de mise en place du gilet d'hypothermie est de 240 min [180 -307]. La cohorte anglaise retrouve une médiane légèrement inférieure 210 min [90 – 330], mais 87 % des patients étaient pris en charge in situ.

La fréquence de complications au cours de l'hospitalisation est similaire dans les trois groupes. L'hypotension, les convulsions et les besoins transfusionnels sont les complications les plus fréquentes au cours de l'hospitalisation.

2) Critères de jugement

Nous avons retenu comme critère de jugement principal, un critère conjugué associant la mortalité ou la présence de lésions cérébrales sévères à l'IRM. C'est un critère fréquemment utilisé dans la littérature. Malgré une tendance en faveur d'une baisse de la morbi-mortalité dans le groupe 1, une différence significative n'a pas été retrouvée, 28.57 % dans le groupe 1, contre 38.10 % dans le groupe 2 et dans le groupe 3 (p : 0,798).

Le taux de mortalité est jusqu'à trois fois inférieur dans le groupe 1 comparé au groupe 3 mais sans significativité statistique, 7.1 % dans le groupe 1, 11.9 % dans le groupe 2 et 23.8 % dans le groupe 3 (p : 0.407). Un des facteurs limitants peut être le manque de puissance imposé par le petit effectif du groupe 1.

Le taux de mortalité globale s'élève à 14.3 % (11/78). C'est un taux inférieur aux études américaine *NICHD* de 2005 24 % (24/102) et anglaise *TOBY study group* de 2009 25 % (42/163) (33,35). En Angleterre, à la suite de l'étude princeps, un registre a été tenu *UK TOBY registrar group*. Il inclut 1362 sujets entre 2006 et 2011. Le taux de mortalité est de 20 % sur cette période (278/1362). Il passe de 22 % (24/109) en 2007 à 15 % (17/117) en 2011 (67).

Sur les onze décès, un seul est lié à une défaillance multi-viscérale. Les autres font suite à une décision de limitation des thérapeutiques actives. Ce choix est justifié par un tableau clinico-biologique défavorable et par la présence d'image de lésions cérébrales majeures. Chez sept patients, cette décision a été prise après la réalisation d'une IRM précoce. Dans les trois autres cas, elle est prise avant même la réalisation de l'IRM. Une échographie transfontanellaire est réalisée dans ce contexte et évoque à chaque fois des lésions cérébrales majeures.

Dans l'étude *TOBY*, 70 % des décès sont liés à une limitation des soins : 87 % pour le groupe avec hypothermie (37/42), 74 % pour le groupe sans hypothermie (33/44).

Il n'est pas non plus mis en évidence de différence significative entre les groupes pour les critères secondaires du jugement.

Le taux d'invalidité motrice de l'étude *TOBY* est de 16 % à 2 ans (16/98) (67). Les études sur l'EAI antérieures à la mise en place de l'hypothermie décrivent des séquelles motrices chez 6 à 21 % des patients avec une EAI modérée et jusqu'à 42 à 100 % pour les enfants avec une EAI sévère (74,75).

Dans notre étude 12 % des survivants suivis à deux ans (6/47) ont des séquelles motrices sévères (GMFCS > 3), 10 % (4/37) pour les SARNAT 2, 22 % (2/9) pour les SARNAT 3.

Les patients de notre étude au développement moteur inadéquat ont tous des lésions visualisées sur l'imagerie précoce. Sur les six patients, cinq présentent des lésions sévères avec une atteinte des noyaux gris centraux.

Sur les 25 patients avec des lésions des noyaux gris centraux, 8 sont décédés, 4 ne sont pas pris en compte dans le suivi car nés en 2017, 9 présentent des séquelles et 7 sont asymptomatiques. La cohorte japonaise retrouve chez 36 % des sujets avec un bon développement psychomoteur une imagerie anormale et chez 86 % des sujets avec un développement psychomoteur défavorable (65). Ces résultats rappellent l'importance pronostique de l'imagerie, tout comme l'absence d'une linéarité stricte entre lésion et séquelles.

2) Transport

Sur les 64 patients nés en périphérie, 67 % des nouveau-nés transférés (43/64) ont bénéficié d'une hypothermie passive durant le transport. Le délai de 6 heures est respecté dans 87 % des cas (56/64).

Les naissances dans une maternité de la communauté urbaine de Strasbourg (CMCO, Clinique Saint Anne, Clinique Adassa) représentent 40 % des prises en charge hors CHU. L'activité du CMCO, la plus importante d'Alsace, explique ce résultat (*cf.* figure 9) . Les trajets depuis ces 3 centres sont courts, inférieurs à 30 minutes. De plus l'Alsace n'est pas une vaste région, le centre le plus éloigné est Mulhouse. Il dispose aujourd'hui lui aussi du matériel pour la réalisation d'une hypothermie thérapeutique.

Ces éléments favorisent une durée médiane du transport courte. Elle est de 85 min. Elle comprend le trajet aller-retour mais aussi la prise en charge sur place de l'enfant par l'équipe SMUR (intubation, pose de cathéter).

Les médianes du délai d'appel des centres périphériques et du délai de départ sont également courtes. Elles sont de 30 min et de 40 min.

Les huit patients pour lesquels le délai de 6 heures de vie n'est pas respecté ont une médiane de transport est plus longue. Elle est 125 min. Pourtant, l'élément qui semble avoir plus d'impact sur le retard de mise en place de l'HT, est le délai d'appel de la maternité de périphérie. Il est supérieur à 2 heures pour 50% de ces patients et supérieur à 6 heures pour deux patients (*cf.* figure 10).

La majorité des études évaluent le mode de refroidissement durant le transport sur son efficacité à atteindre l'intervalle cible de 33-34 ° C et son innocuité par la réduction des refroidissements excessifs, sources d'arythmie cardiaque et d'hypertension pulmonaire.

Lors de la prise en charge initiale, aucun patient du groupe 2 et deux patients du groupe 3 ont des températures dans l'intervalle cible (*cf.* figure 14a et 14b). A l'arrivée, 37 % (16/43) des patients dans le groupe 2, contre 28 % (6/21) dans le groupe 3, atteignent l'objectif des 33-34° C.

Ces résultats font écho à ceux de l'étude anglaise de 2013 comparant l'hypothermie passive et l'hypothermie active lors du transport. 39 % des patients arrivaient avec une température dans l'intervalle cible avec un protocole d'hypothermie passive (20) .

Dans cette même étude, le taux d'hypothermie excessive (< 33°C) était de 34 % dans le groupe hypothermie passive (20) . Ce taux de sur-refroidissement est plus bas dans notre étude : 2 % dans le groupe 2, contre 5 % dans le groupe 3.

Le faible taux d'hypothermie excessive dans notre étude s'explique en partie par la durée des trajets effectués et la sélection des sujets réalisée par l'équipe SMUR .

La zone de prise en charge de l'équipe anglaise était plus vaste que la nôtre et leurs trajets plus long (temps médian du trajet retour 75 min [30-160 min]). Un lien existe entre durée de trajet et delta de température, mais il n'est pas linéaire (*cf.* figure 13a et 13 b). Dans notre étude,

même pour les trajets les plus longs, le delta de température lors de l'hypothermie passive est rarement inférieur à - 1° C.

La sélection du mode de refroidissement réalisée par l'équipe SMUR joue un rôle dans ce résultat. En effet, sur les sept patients présentant une température inférieure à 34°C avant le transport, seul un a fait l'objet d'une prise en charge par hypothermie passive. Il fait partie, avec un autre patient de groupe 3, des deux patients arrivés en réanimation avec des températures inférieures à 33° C. Ils présentaient tous deux dès le départ des températures inférieures à 33°C. Les cinq autres patients ont eu un trajet en couveuse fermée avec des méthodes de réchauffement externe. Ce mode de transport a permis une stabilisation thermique. Ces enfants sont arrivés en réanimation dans l'intervalle thérapeutique.

La majorité des patients sont intubés durant le transport et plus de la moitié ont un KTVO. Le groupe 3 présente en pourcentage plus d'événements intercurrents durant le transport (hypotension hypoglycémie) que le groupe 2, cependant sans qu'une différence significative soit retrouvée (*cf.* tableau 18).

Aucune différence significative du risque de morbi-mortalité, pour les enfants nés au CHU et les enfants nés en périphérie n'a pu être mise à jour.

L'hypothermie passive est le mode de refroidissement durant le transport le plus fréquemment utilisé à Strasbourg. Notre étude a permis d'évaluer son efficacité - plus d'un tiers des patients présentent des températures dans l'intervalle cible - tout comme son innocuité, nous recensons un très faible taux de sur-refroidissement et peu d'événements intercurrents durant le transfert.

Les trajets longs ne contre-indiquent pas la réalisation de l'hypothermie passive si une surveillance thermique est réalisée fréquemment.

Cependant en cas de température basse ($< 34^{\circ}\text{C}$) il semble préférable d'éviter l'hypothermie passive, pour se prémunir des excès de refroidissement délétères. Le transport dans une couveuse durant le transport est complémentaire à l'hypothermie passive dans ces situations.

Ces constatations pourront servir de support à la mise en place d'un protocole de conditionnement lors des transports de ces enfants.

V) Conclusion

L'encéphalopathie anoxo-ischémique néonatale demeure une cause majeure de mortalité, d'atteinte neurologique aiguë et d'incapacité neurodéveloppementale à long terme. L'hypothermie thérapeutique a fait la preuve de son efficacité sur sa morbi mortalité. Son efficacité dépend de la précocité de mise en place. Les équipes ont une fenêtre de 6 heures après la naissance pour sa mise en place. Ce délai impose un transfert rapide des enfants nés hors du CHU.

Les équipes de transport ont la possibilité de débiter le refroidissement au cours du transfert. La technique actuelle utilisée par le SMUR néonatal du CHU de Strasbourg est l'hypothermie passive. Elle consiste à inhiber toutes les sources de chaleur et à induire l'hypothermie naturellement chez le nouveau-né.

Il n'existe pas actuellement de protocole en France décrivant le transfert de ces enfants.

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur l'ensemble des cas où une hypothermie thérapeutique a été effectuée entre 2011 et 2017 dans le service de réanimation néonatale du CHU de Hautepierre à Strasbourg afin d'évaluer si le transport (avec hypothermie passive ou non) contribue au risque de morbi-mortalité, à court ou moyen terme.

Nous avons recensé 78 nouveau-nés traités par hypothermie thérapeutique admis dans le service de réanimation de Hautepierre Strasbourg entre 2011 et 2017. Parmi ces 78 patients, 14 étaient nés au CHU de Strasbourg (groupe 1), 43 étaient nés hors CHU puis transférés sous hypothermie passive (groupe 2) et 21 étaient nés hors CHU puis transférés sans hypothermie passive (groupe 3).

Le délai de la mise en place de l'hypothermie était respecté dans 87 % des cas. Aucun cas de refroidissement excessif n'a été constaté lors des transports.

Nous ne sommes pas parvenus à mettre en évidence d'impact du transport sur la morbi-mortalité. Pourtant une tendance se dessine, sans qu'elle soit statistiquement significative. Le taux mortalité ou de séquelles graves à l'IRM est de 28.57 % dans le groupe 1, contre 38.10 % dans le groupe 2 et dans le groupe 3 (p : 0,798).

VU

Strasbourg le 1/07/2019

Le Président de Jury de thèse

Professeur Kuhn

VU et approuvé

Strasbourg le

05 JUN. 2019

Le Doyen de la faculté de médecine de Strasbourg



Pr Pierre KUHN
 HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
 Hôpital de Hautepierre
 Service de Pédiatrie
 Médecine et Réanimation Neonatales
 Tél. Secrétariat : 03 88 12 77 76
 Tél. Réanimation : 03 88 12 77 57
 Email : pierre.kuhn@chru-strasbourg.fr
 N° RPPS : 1000245940 1

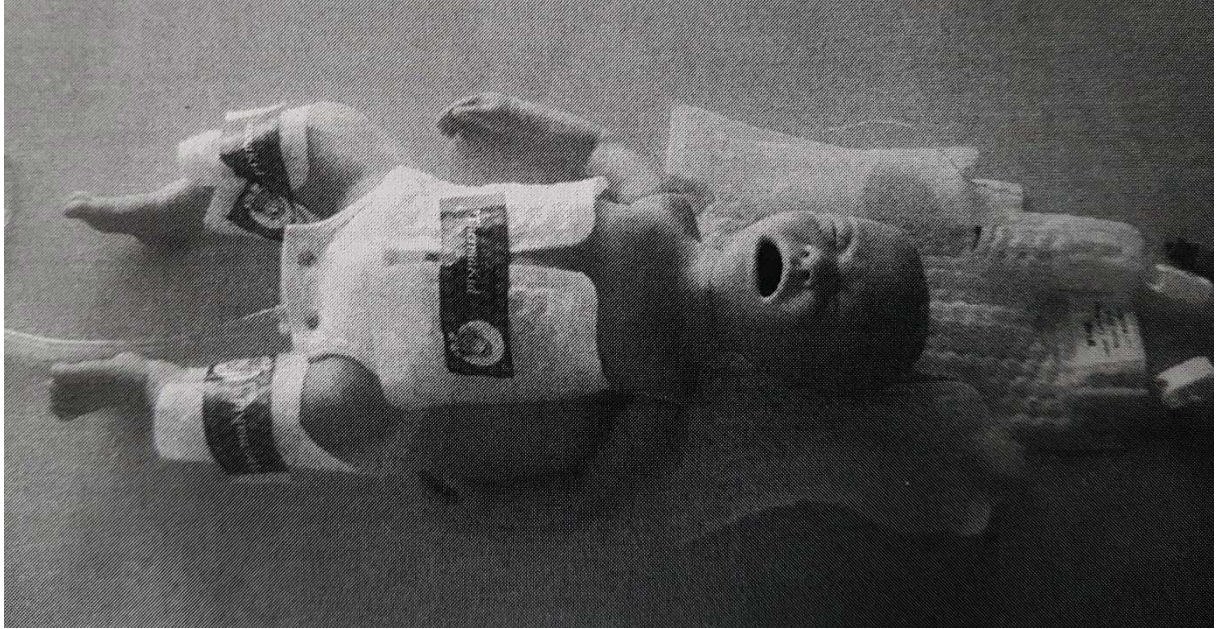
Annexes

Annexe 1 : Score de SARNAT (5)


Classification de SARNAT et SARNAT

	<i>Normal</i>	Encéphalopathie modérée	Encéphalopathie sévère
1. Conscience	<i>bébé bien présent quand ouvre les yeux : regarde, fixe, suit la cible</i>	bébé peu présent si ouvre les yeux : regard dans le vague	comateux
2. Activité motrice globale	<i>harmonieuse, variée</i>	pauvre ou agitation mouvements stéréotypés : boxe, pédalage	absente ou trémulations de décortication
3. Posture	<i>normale flexion des 4 membres</i>	extension des membres flexion distale	décérébré enroulement des membres supérieurs
4. Tonus axial	<i>normal ou hypotonie modérée</i>	hypotonie franche	flaccide
Tonus périphérique	<i>bonne ouverture des mains</i>	mains et pieds crispés	flaccide
5. Succion	<i>efficace</i>	faible ou mâchonnements sans aspiration	absente
6. SNA Pupilles	<i>normales, réactives</i>	myosis	mydriase aréactive
FC	<i>normale, modulée</i>	lente	immuable
Respiration	<i>normale</i>	périodique ou hyperventilation	apnée ou gasps
Réflexes du tronc (cornéens, toux) à examiner si conscience altérée	<i>présents</i>	<i>présents</i>	abolis

Annexe 2 : Criticool ®



Annexe 3 : Fiche de transport



POLE MEDICO CHIRURGICAL DE PEDIATRIE
RAPPORT DE TRANSPORT SMUUR NEONATAL ET PEDIATRIQUE

Médecin : _____

ID/DEP : _____

Numéro dossier SAMU : _____

Date : _____

Moyen de transport :
 Hélicoptère Type C ASSU
 Ambulance
 Avion
 Autre

Installation :
 Courfin /Coosy
 Incubateur
 Housses
 pédatrique
 Autre

Horaires : Heure d'appel : _____

Motif de transport : **TRAJET ALLER :** Heure départ : h _____ Heure arrivée : h _____
TRAJET RETOUR : Heure départ : h _____ Heure arrivée : h _____

Hôpital d'origine : _____ **Hôpital de destination :** _____

Etiquette
 NOM : _____ Terme : _____ Aggr : '1' : 5' : 10' : _____
 Prénom : _____ PN : _____
 Sexe : masc. /fem. : _____ Heure de naissance : _____ Isolement : C/G/A/P
 Date naissance : / / _____ Poids actuel : _____
 NIP : / / _____ Age post-natal : _____ Numéro d'accouchement : _____
 Enfant porteur d'un bracelet d'identité

Documents remis :
 Carnet de santé Radio
 Lettre médicale Résultats bilans biologiques
 Autorisation parentale Feuilles de transmission infirmières
 Fiche individuelle

Environnement familial :
 Parents : Père : _____ Mère : _____
 Livret d'information remis
 Parents informés du transport
 Parent accompagnant
 Effets personnels :

Fratrie :
 Allaitement
 Artificiel
 Mixte
 Porteur d'une sonde naso - gastrique

Mode d'alimentation envisagé :

HISTOIRE DE LA MALADIE ET DIAGNOSTIC :

Situation clinique : stable instable détresse vitale

Score de gravité (TRIP3) : Départ : _____ Arrivée : _____

Variables	Items	Poids	Score T0	Score T1
Température (°C)	<36.1 ou >37.6 36.1 - 36.5 ou 37.1 - 37.6	8 4		
Détresse respiratoire	Satém (poids >20) 92-94 Modifié (Pi <40/min et/ou SpO2 <85) Absence FR < 60/min et SpO2 > 85)	14 5 0		
PA Syst (mmHg)	< 20 20 - 40 > 40	25 16 0		
Réponse aux stimuli	Absence ou convulsions Léthargique, absence de pleurs Rêtaillé, Myoclonus, Cr	17 6 0		

Surveillance des paramètres :

	T 0 :	T 1 :	T 2 :	T 3 :	T 4 :	T 5 :	T 6 :	T ...
SpO2								
FC								
FR								
FiO2								
T								
T Incubateur								
TRC								
TA (S/D/M)								
Évaluation douleur								
Échelle								
Glycémie capillaire								
Comportement								

Voies d'abord : KIVVO KTEC KT chirurgical VVP

Perfusion : Débit : _____

Thérapeutiques administrés

Heure	Prescripteur

Intubation : SI n° : _____ Repère n° : _____ NO Surfactant

Mode ventilatoire : FR : _____ Pression max : _____ Pression moyenne : _____ PEEP : _____

CPAP
 Lunettes HD
 Air ambiant

Heure d'administration : _____
 Etiquette : _____

Annexe 4 : Score GMFCS (6)**Le Système de Classification de la Fonction Motrice Globale Étendu, Revu et Corrigé (GMFCS – E & R)****AVANT LE 2^{ÈME} ANNIVERSAIRE**

Niveau I : Les nourrissons peuvent s'asseoir et se relever de la station assise, se maintenir assis au sol sans l'aide des mains, leur permettant ainsi de manipuler des objets. Ces nourrissons font du quatre pattes, s'appuient sur un meuble avec leurs mains pour se relever et gravir des marches. Ces nourrissons acquièrent la marche entre l'âge de 18 mois et 2 ans sans aucune aide technique à la marche.

Niveau II : Les nourrissons se maintiennent assis au sol mais peuvent éventuellement avoir besoin de prendre appui sur leurs mains afin de conserver leur équilibre postural. Ces nourrissons rampent sur le ventre ou font du quatre pattes. Ils peuvent éventuellement prendre appui sur un meuble avec leurs mains pour se relever et gravir des marches.

Niveau III : Les nourrissons maintiennent la position assise au sol quand le bas du dos est maintenu. Ces nourrissons se roulent par terre et rampent vers l'avant sur le ventre.

Niveau IV : Les nourrissons conservent la tenue de la tête mais requièrent le maintien postural du tronc en position assise au sol. Ces nourrissons peuvent rouler sur le côté pour se mettre sur le dos et éventuellement, rouler sur le côté pour se mettre sur le ventre.

Niveau V : Les incapacités physiques limitent le contrôle volontaire du mouvement. Les nourrissons sont incapables de maintenir le contrôle postural anti gravitique de la tête et du tronc en décubitus ventral et en station assise. Ces nourrissons requièrent l'assistance physique d'un adulte pour se rouler par terre.

Annexe 5 : Information recueillies**Caractéristiques néonatales**

- Niveau de site de naissance
- Sexe
- Age gestationnel (AG)
- Poids de naissance (PN)
- Apgar 1 3 5 10 minutes
- PH à la naissance
- Lactates à la naissance
- Sarnat

Données obstétricales

- Age maternel
- Gestité
- Parité
- Menace d'accouchement prématuré
- Diabète gestationnel
- HTA gravidique
- Mode de délivrance (Accouchement par voie basse, Ventouse, Césarienne)
- Complications spécifiques au cours de l'accouchement (rupture utérine, dystocie des épaules, hémorragie de la délivrance, prolapsus ou circulaire du cordon, hématome rétro-placentaire, chorioamniotite)

Données de la prise en charge dans la salle de naissance

- Intubation
- Délais d'intubation
- Massage cardiaque externe

- Délais de récupération d'une activité cardiaque supérieur à 100 battements/minute
- Pose d'un cathéter veino-ombilicale
- Adrénaline

Mise en place de l'hypothermie et séjour hospitalier

- Délais de mise en place de l'hypothermie
- Température corporelle à la mise en place de l'hypothermie
- Hypotension durant le séjour en réanimation
- Détresse respiratoire et besoin en FIO₂ > 40 % durant le séjour en réanimation
- Hypertension artérielle pulmonaire durant le séjour en réanimation
- Hyperglycémie durant le séjour en réanimation
- Hypoglycémie durant le séjour en réanimation
- Equivalent convulsif durant le séjour en réanimation
- Insuffisance rénale durant le séjour en réanimation
- Coagulation intravasculaire disséminée durant le séjour en réanimation
- Infection durant le séjour en réanimation

E Données sur le transport

- Délais entre la naissance et l'appel au service de réanimation
- Délais d'organisation du S.M.U.R pédiatrique avant le départ
- Délais de transport (aller-retour)
- Hypothermie passive ou non
- Type de voie d'abord durant le transport (pas de voie d'abord, voie veineuse périphérique, cathéter veino ombilicale.
- Ventilation durant le transport (air ambiant, Lunettes à haut débit, CPAP, intubation)
- Hypotension durant le transport

- Hypoglycémie durant le transport
- Température corporelle avant le transport
- Température corporelle après le transport
- Température la plus basse durant le transport

F Devenir des patients

- Résultats IRM cérébrale (NICHD)
- Développement moteur (score GMFCS)
- Atteinte visuelle sévère, cécité.
- Surdité profonde nécessitant un appareillage.
- Crises convulsives récidivantes à distance de la période néonatale, nécessitant un traitement antiépileptique.

Annexe 6 : Fiche de consentement

PÔLE MEDICO-CHIRURGICAL DE PEDIATRIE
SERVICE DE PEDIATRIE II
 Médecine et réanimation du nouveau-né
HÔPITAL DE HAUTEPIERRE

Charte du patient

Madame, Monsieur,

Votre enfant est hospitalisé dans le service de Pédiatrie 2 (réanimation néonatale, soins intensifs pour nouveau-nés, médecine néonatale, unité kangourou) et nécessite (ou a nécessité) des soins. Au cours de son hospitalisation, des données médicales et/ou de soins infirmiers ont été (ou seront) recueillies. Elles concernent sa naissance, son état de santé et son évolution. Elles sont consignées dans le dossier médical de votre enfant, ou sont stockées au niveau du serveur informatique sécurisé de votre enfant à l'hôpital (résultats des contrôles sanguins ou des examens de radiologie). Elles nous permettent d'adapter au mieux les soins courants de votre enfant et de les suivre au cours de son hospitalisation.

Le document qui vous est remis aujourd'hui a été réalisé dans le but de vous informer et d'obtenir votre accord.

Les données concernant votre enfant ne seront utilisées que pour son bien et pour coordonner ses soins et son suivi. Ces données seront recueillies sur une base donnée informatique sécurisée. Après avoir été rendues anonymes. Elles pourront être utilisées dans le cadre de l'évaluation des stratégies de soins mises en place et de la politique de santé périnatale dans notre centre et notre région, et pour des études de recherche qui pourront être publiées dans des revues scientifiques. Ces travaux visent à améliorer les connaissances et les pratiques de soins et pourront ainsi bénéficier à d'autres enfants accueillis dans notre service. Conformément à la loi « Informatique et Liberté » du 6 Janvier 1978, vous pouvez, à tout moment, avoir accès à ces données.

Avec ce formulaire nous souhaitons recueillir votre avis (rayez la mention inutile).

J'accepte que les données médicales concernant mon enfant soient utilisées selon les modalités qui viennent de m'être détaillées.

Je refuse que ces données soient utilisées.

A tout moment, sur simple déclaration, vous pouvez retirer votre accord.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous témoignez.

A,

Le ... / ... /

Signature : Père

Mère

Médecin qui a recueilli l'accord

Nom du médecin :

Vous pouvez joindre à tout moment les médecins qui ont pris en charge votre enfant en passant par le secrétariat du service au 03 88 12 77 86

Bibliographie

1. O'Sullivan ST, O'Shaughnessy M, O'Connor TP. Baron Larrey and cold injury during the campaigns of Napoleon. *Ann Plast Surg.* avr 1995;34(4):446-9.
2. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest.* 15 janv 1997;99(2):248-56.
3. Degos V, Loron G, Mantz J, Gressens P. Neuroprotective strategies for the neonatal brain. *Anesth Analg.* juin 2008;106(6):1670-80.
4. Saliba E, Norbert K, Cantagrel S. Neuroprotection par hypothermie de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme. *Réanimation.* nov 2010;19(7):655-64.
5. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Obstet Gynecol Surv.* mai 1977;32(5):295.
6. Palisano R, Rosebaum P, Walter S. CanChild Centre for Childhood Disability Research, McMaster University. *Dev Med Child Neurol.* 1997;214-23.
7. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med.* 4 nov 2004;351(19):1985-95.
8. Lee ACC, Kozuki N, Blencowe H, Vos T, Bahalim A, Darmstadt GL, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res.* déc 2013;74 Suppl 1:50-72.
9. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* juin 2010;86(6):329-38.
10. Lundgren C, Brudin L, Wanby A-S, Blomberg M. Ante- and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 18 juin 2018;31(12):1595-601.
11. Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, Truffert P, et al. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mai 2005;90(3):257-61.
12. Perez A, Ritter S, Brotschi B, Werner H, Caflisch J, Martin E, et al. Long-term neurodevelopmental outcome with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* août 2013;163(2):454-9.
13. Draycott T, Sibanda T, Owen L, Akande V, Winter C, Reading S, et al. Does training in obstetric emergencies improve neonatal outcome? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* févr 2006;113(2):177-82.
14. Johnston MV, Trescher WH, Ishida A, Nakajima W. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatr Res.* juin 2001;49(6):735-41.

15. Edwards AD, Yue X, Squier MV, Thoresen M, Cady EB, Penrice J, et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischaemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun.* 26 déc 1995;217(3):1193-9.
16. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology.* 2013;104(3):228-33.
17. Iwata O, Iwata S, Thornton JS, De Vita E, Bainbridge A, Herbert L, et al. « Therapeutic time window » duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia-ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain Res.* 18 juin 2007;1154:173-80.
18. Roberts CT, Stewart MJ, Jacobs SE. Earlier Initiation of Therapeutic Hypothermia by Non-Tertiary Neonatal Units in Victoria, Australia. *Neonatology.* 2016;110(1):33-9.
19. Iwata O, Thornton JS, Sellwood MW, Iwata S, Sakata Y, Noone MA, et al. Depth of delayed cooling alters neuroprotection pattern after hypoxia-ischemia. *Ann Neurol.* juill 2005;58(1):75-87.
20. Chaudhary R, Farrer K, Broster S, McRitchie L, Austin T. Active versus passive cooling during neonatal transport. *Pediatrics.* nov 2013;132(5):841-6.
21. Gunn AJ, Laptook AR, Robertson NJ, Barks JD, Thoresen M, Wassink G, et al. Therapeutic hypothermia translates from ancient history in to practice. *Pediatr Res.* janv 2017;81(1-2):202-9.
22. The Complete Works of Hippocrates, a New Translation, with the Greek Text on the Opposite Pages, Collated with the Manuscripts and All the Editions; with an Introduction, Medical Commentaries, Various Readings, and Philological Notes; Followed by a General Index of the Matter Therein Contained. *Br Foreign Med Rev.* avr 1844;17(34):450-71.
23. Roux F-E, Reddy M. Neurosurgical work during the Napoleonic wars: Baron Larrey's experience. *Clin Neurol Neurosurg.* déc 2013;115(12):2438-44.
24. Rosomoff HL, Gilbert R. Brain volume and cerebrospinal fluid pressure during hypothermia. *Am J Physiol.* oct 1955;183(1):19-22.
25. Miller JA, Miller FS, Westin B. Hypothermia in the treatment of asphyxia neonatorum. *Biol Neonatorum Neo-Natal Stud.* 1964;6:148-63.
26. Marion DW, Leonov Y, Ginsberg M, Katz LM, Kochanek PM, Lechleuthner A, et al. Resuscitative hypothermia. *Crit Care Med.* févr 1996;24(2 Suppl):S81-89.
27. Bona E, Hagberg H, Løberg EM, Bågenholm R, Thoresen M. Protective effects of moderate hypothermia after neonatal hypoxia-ischemia: short- and long-term outcome. *Pediatr Res.* juin 1998;43(6):738-45.
28. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 21 févr 2002;346(8):549-56.

29. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 21 févr 2002;346(8):557-63.
30. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WGJ, Billi J, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation.* 8 juill 2003;108(1):118-21.
31. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulse TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol.* janv 2005;32(1):11-7.
32. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 19 févr 2005;365(9460):663-70.
33. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 13 oct 2005;353(15):1574-84.
34. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 oct 2007;(4).
35. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 1 oct 2009;361(14):1349-58.
36. McIntyre S, Badawi N, Brown C, Blair E. Population case-control study of cerebral palsy: neonatal predictors for low-risk term singletons. *Pediatrics.* mars 2011;127(3):667-73.
37. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich AJ, Holshouser B, Wycliffe N, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* avr 2005;146(4):453-60.
38. Volpe JJ. Neonatal encephalopathy: an inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ann Neurol.* août 2012;72(2):156-66.
39. Yager JY, Ashwal S. Animal models of perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Neurol.* mars 2009;40(3):156-67.
40. White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, O'Neil BJ, Neumar RW, Grossman LI, et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J Neurol Sci.* 1 oct 2000;179(S 1-2):1-33.
41. Martin SJ, Henry CM. Distinguishing between apoptosis, necrosis, necroptosis and other cell death modalities. *Methods San Diego Calif.* 1 juin 2013;61(2):87-9.
42. Nakajima W, Ishida A, Lange MS, Gabrielson KL, Wilson MA, Martin LJ, et al. Apoptosis has a prolonged role in the neurodegeneration after hypoxic ischemia in the newborn rat. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1 nov 2000;20(21):7994-8004.

43. Halestrap AP. Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die. *Biochem Soc Trans.* avr 2006;34(Pt 2):232-7.
44. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a « sepsis-like » syndrome. *Circulation.* 30 juill 2002;106(5):562-8.
45. Lau A, Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Arch.* juill 2010;460(2):525-42.
46. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 24 déc 2014;312(24):2629-39.
47. Laptook AR, Corbett RJ, Sterett R, Garcia D, Tollefsbol G. Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using ³¹P and ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res.* déc 1995;38(6):919-25.
48. Rossi S, Zanier ER, Mauri I, Columbo A, Stocchetti N. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2001;71(4):448-54.
49. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdés I, Ginsberg MD. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke.* juill 1989;20(7):904-10.
50. Inamasu J, Suga S, Sato S, Horiguchi T, Akaji K, Mayanagi K, et al. Post-ischemic hypothermia delayed neutrophil accumulation and microglial activation following transient focal ischemia in rats. *J Neuroimmunol.* 22 sept 2000;109(2):66-74.
51. Si Q-S, Nakamura Y, Kataoka K. Hypothermic suppression of microglial activation in culture: inhibition of cell proliferation and production of nitric oxide and superoxide. *Neuroscience.* 26 août 1997;81(1):223-9.
52. Thoresen M, Satas S, Puka-Sundvall M, Whitelaw A, Hallström A, Løberg EM, et al. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins. *Neuroreport.* 20 oct 1997;8(15):3359-62.
53. McManus T, Sadgrove M, Pringle AK, Chad JE, Sundstrom LE. Intraischemic hypothermia reduces free radical production and protects against ischaemic insults in cultured hippocampal slices. *J Neurochem.* oct 2004;91(2):327-36.
54. Lu J, Shen Y, Qian H-Y, Liu L-J, Zhou B-C, Xiao Y, et al. Effects of mild hypothermia on the ROS and expression of caspase-3 mRNA and LC3 of hippocampus nerve cells in rats after cardiopulmonary resuscitation. *World J Emerg Med.* 2014;5(4):298-305.
55. Askalan R, Wang C, Shi H, Armstrong E, Yager JY. The effect of postischemic hypothermia on apoptotic cell death in the neonatal rat brain. *Dev Neurosci.* 2011;33(3-4):320-9.

56. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* juill 2009;37(7 Suppl):186-202.
57. Jayasinghe D. Innate hypothermia after hypoxic ischaemic delivery. *Neonatology.* 2015;107(3):220-3.
58. Tann CJ, Webb EL, Lassman R, Ssekyewa J, Sewegaba M, Musoke M, et al. Early Childhood Outcomes After Neonatal Encephalopathy in Uganda: A Cohort Study. *EClinicalMedicine.* 20 déc 2018;6:26-35.
59. Osredkar D, Thoresen M, Maes E, Flatebø T, Elstad M, Sabir H. Hypothermia is not neuroprotective after infection-sensitized neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Resuscitation.* avr 2014;85(4):567-72.
60. Akula VP, Joe P, Thusu K, Davis AS, Tamaresis JS, Kim S, et al. A randomized clinical trial of therapeutic hypothermia mode during transport for neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* avr 2015;166(4):856-61.
61. Akula VP, Gould JB, Davis AS, Hackel A, Oehlert J, Van Meurs KP. Therapeutic hypothermia during neonatal transport: data from the California Perinatal Quality Care Collaborative (CPQCC) and California Perinatal Transport System (CPeTS) for 2010. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* mars 2013;33(3):194-7.
62. Sellam A, Lode N, Ayachi A, Jourdain G, Dauger S, Jones P. Passive hypothermia (≥ 35 - $< 36^{\circ}\text{C}$) during transport of newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *PloS One.* 2017;12(3).
63. O'Reilly D, Labrecque M, O'Melia M, Bacic J, Hansen A, Soul JS. Passive cooling during transport of asphyxiated term newborns. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* juin 2013;33(6):435-40.
64. Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, Laptook AR, Zaterka-Baxter KM, McDonald SA, et al. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* nov 2012;97(6):398-404.
65. Hayakawa M, Ito Y, Saito S, Mitsuda N, Hosono S, Yoda H, et al. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* avr 2014;56(2):215-21.
66. Brotschi B, Grass B, Ramos G, Beck I, Held U, Hagmann C, et al. The impact of a register on the management of neonatal cooling in Switzerland. *Early Hum Dev.* avr 2015;91(4):277-84.
67. Azzopardi D, Strohm B, Linsell L, Hobson A, Juszczak E, Kurinczuk JJ, et al. Implementation and conduct of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy in the UK--analysis of national data. *PloS One.* 2012;7(6).
68. Liljestrom L, Wikstrom A-K, Agren J, Jonsson M. Antepartum risk factors for moderate to severe neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a Swedish national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* mai 2018;97(5):615-23.

69. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Wusthoff CJ, Mercuri E, Cowan FM. Antepartum and intrapartum factors preceding neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. oct 2013;132(4).
70. Carreras N, Alsina M, Alarcon A, Arca-Díaz G, Agut T, García-Alix A. Efficacy of passive hypothermia and adverse events during transport of asphyxiated newborns according to the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)*. juin 2018;94(3):251-7.
71. Volant Sabrina. Un premier enfant à 28,5 ans en 2015 : 4,5 ans plus tard qu'en 1974. *Insee Première*. mars 2017;
72. Liljestrom L, Wikstrom A-K, Agren J, Jonsson M. Antepartum risk factors for moderate to severe neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a Swedish national cohort study [Internet]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2018 [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aogs.13316>
73. Nelson DB, Lucke AM, McIntire DD, Sánchez PJ, Leveno KJ, Chalak LF. Obstetric antecedents to body cooling treatment of the newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. août 2014 [cité 24 juill 2019];211(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117807/>
74. Shankaran S, Woldt E, Koepke T, Bedard MP, Nandyal R. Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum Dev*. mai 1991;25(2):135-48.
75. Robertson CM, Finer NN. Long-term follow-up of term neonates with perinatal asphyxia. *Clin Perinatol*. juin 1993;20(2):483-500.