

Université de Montréal

**Optimiser le réchauffement chez le nouveau-né asphyxié soumis à
l'hypothermie thérapeutique**

Par

Zamzam Mahdi

Département Sciences biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté

En vue de l'obtention du grade de Maître (M. Sc.)

En Sciences biomédicales

Option Médecine expérimentale

Décembre 2019

© Mahdi, 2019

Université de Montréal

Faculté de Médecine

Ce mémoire intitulé

**Optimiser le réchauffement chez le nouveau-né asphyxié soumis à
l'hypothermie thérapeutique**

Présenté par

Zamzam Mahdi

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Guillaume Emeriaud
Président-rapporteur

Mathieu Dehaes
Directeur de recherche

Elana Pinchefsky
Codirecteur

Sarah Lippé
Membre du jury

Résumé

L'encéphalopathie hypoxique ischémique néonatale (EHI) reste la cause principale de mortalité chez le nouveau-né à terme. Un tiers des survivants vont développer des séquelles neurologiques, dont la paralysie cérébrale (PC), l'épilepsie et un retard intellectuel. Afin d'améliorer leur pronostic, ces nouveau-nés sont soumis à l'hypothermie thérapeutique (HT) qui débute au plus tard 6 heures après la naissance, pour une durée totale de 72 heures, suivie d'un réchauffement graduel (0.5°C/h). Il a été démontré que cette thérapie à effet neuroprotecteur diminue considérablement l'étendue des lésions cérébrales et la fréquence des séquelles neurologiques. Or, des études animales suggèrent que l'hypothermie sans sédation avec opioïdes n'est pas bénéfique. Selon les observations qui ont été réalisées, les porcelets traités avec la thérapie, mais sans l'administration d'analgésique ont manifesté des signes d'instabilités et de tremblements exagérés. On ignorait jusqu'à présent dans quelle mesure ces résultats tirés des expérimentations animales pouvaient être généralisables au nouveau-né.

Ainsi, mon projet de maîtrise vise à mieux comprendre les facteurs qui risquent de compromettre les effets bénéfiques de la thérapie de refroidissement, dans le but d'optimiser la neuroprotection et d'améliorer le développement des nourrissons atteints d'EHI. Nous avons comme objectif principal d'évaluer l'association entre les doses d'opioïdes consommées pendant l'HT, le degré de tremblement, et l'évolution de l'index de discontinuité à l'EEG au fil des 72h de l'HT, du réchauffement et jusqu'à 12 heures post-HT. Pour répondre à l'objectif, nous avons conduit une étude chez 21 nouveau-nés avec EHI soumis à l'HT, et dont les principaux résultats ont montré des associations significatives entre les fortes doses d'opioïdes administrés à l'enfant ($r = -0.493$, $p = 0.023$), les frissons réduits pendant l'HT ($r = 0.513$, $p = 0.017$) et l'amélioration du rythme cérébrale d'EEG. Ces résultats sont décrits de manière plus approfondie dans le Chapitre 2 qui présente la version de l'article soumis à la revue *Journal of Pediatrics*, et le Chapitre 3 qui présente un retour sur la littérature à la lumière de nos trouvailles. Quant au Chapitre 4, nous y élaborons les possibilités de perspectives futures et les retombées cliniques de nos résultats. À long terme, nous espérons que nos travaux permettront l'ouverture d'une nouvelle piste d'amélioration de la neuroprotection, en favorisant systématiquement une meilleure prise en charge de la douleur et du stress induit par le refroidissement.

Mots-clés : Électroencéphalographie (EEG), Électromyographie (EMG), Encéphalopathie hypoxique ischémique (EHI), Hypothermie thérapeutique (HT), Réchauffement, Opioïde, Frissonnement.

Abstract

Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) remains the leading cause of death and mortality in the term infant. A third of the survivors will develop neurological sequelae including cerebral palsy (CP), epilepsy and mental retardation. In order to improve their prognosis, these newborns undergo therapeutic hypothermia (TH), which begins no later than 6 hours after birth, maintained for a total duration of 72 hours and followed by gradual rewarming (0.5°C/h). This neuroprotective therapy has been shown to significantly decrease the extent of brain injury and the frequency of neurological sequelae. Results from animal studies revealed that ongoing hypothermia without proper anesthesia is not beneficial. Based on the observations that have been reported, piglets treated with TH with no analgesics have shown signs of instability and excessive tremors. Until now, the extent to which these results from animal experiments could be generalized to the newborn remained unknown.

Thus, the purpose of my master's project was to better understand the clinical factors that may compromise the beneficial effects of TH, in an attempt to optimize neuroprotection and improve the neurological outcome of HIE infants. Our main objective was to assess the associations between opioid doses consumed during TH, shivering recorded during TH, and the evolution of EEG discontinuity index over the course of TH, rewarming and up to 12 hours post-TH. To meet the objective, we conducted a study in 21 newborns with HIE undergoing TH, and the results have shown significant associations between high doses of opioid administered ($r = -0.493$, $p = 0.023$), reduced shivering stress ($r = 0.513$, $p = 0.017$) and improved EEG background activity. The key findings of the study are described in more detail in Chapter 2, which presents the original manuscript submitted for publication to the "Journal of Pediatrics", and Chapter 3, which presents a review of the literature in light of our results. In Chapter 4, we discuss future perspectives and the clinical significance of our results. At last, we hope that our study will open up new avenues for improving neuroprotection, by systematically promoting a better management of pain and cooling-induced stress.

Keywords : Electroencephalography (EEG), Electromyography (EMG), Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), Therapeutic hypothermia (TH), Rewarming, Opioid, Shivering.

Table des matières

Résumé	3
Abstract.....	4
Table des matières	5
Liste des tableaux	9
Liste des figures	10
Liste des sigles et abréviations.....	12
Remerciements	14
Chapitre 1 – Revue de littérature.....	15
1.1 Encéphalopathie hypoxique ischémique (EHI) du nouveau-né à terme.....	15
1.1.1 Signes cliniques de l'encéphalopathie et grade d'EHI	15
1.1.2 Pathophysiologie de l'EHI	16
1.2 Hypothermie thérapeutique (HT)	18
1.2.1 Hypothermie thérapeutique (HT) – Protocoles actuels.....	18
1.2.2 Pharmacodynamique de l'hypothermie thérapeutique	20
1.2.2.1 Méthode d'hypothermie	20
1.2.2.2 Délai d'initiation de l'hypothermie	21
1.2.2.3 Durée de l'hypothermie	22
1.2.2.4 Profondeur de l'hypothermie	23
1.2.3 Vitesse du réchauffement	24
1.3 Électroencéphalographie (EEG)	25
1.3.1 Modèle du rythme de fond de l'EEG.....	26
1.3.1.1 Définition de l'activité discontinu	27

1.3.1.2	Définition d'un tracé alternant	29
1.3.1.3	Rythme de fond de l'EEG et neurodéveloppement	31
1.3.1.4	Méthodes d'analyse quantitatives de l'EEG	32
1.3.2	Comparaison entre l'EEG et l'EEG intégré en amplitude (aEEG).....	33
1.3.3	Influence de la température sur le bruit de fond de l'EEG	34
1.3.4	Influence des drogues sur le bruit de fond de l'EEG.....	36
1.4	Opioides	37
1.4.1	Usage problématique des opioides	38
1.4.2	Opioides et l'hypothermie thérapeutique (HT)	38
1.4.3	Opioides et la douleur	39
1.4.4	Conséquence de l'usage des opioides	40
1.4.5	Conséquences du stress et de la douleur néonatale	41
1.5	Frissonnement	42
1.5.1	Frissonnement et réponse physiologique au stress	43
1.5.2	Méthodes d'estimation du niveau de frissonnement	44
1.5.2.1	Caractéristiques de l'activité électromyographique	44
1.5.2.2	Méthodes de séparation de l'EMG/EEG.....	45
1.6	Récapitulation et problématique de l'étude	47
1.7	Objectifs et hypothèses	48
2.1	Abstract.....	52
2.2	Introduction	53
2.3	Methods.....	55
2.3.1	Study Design and Population.....	55
2.3.2	Video-EEG recording	56

2.3.3 EEG background activity analysis	57
2.3.4 Estimation of shivering stress	58
2.3.5 Sedative medication	61
2.3.6 Data analysis	61
2.4 Results.....	63
2.4.1 Clinical characteristics	63
2.4.2 Changes in EEG background activity	66
2.4.3 Sedation	66
2.4.4 Shivering stress	69
2.5 Discussion	73
2.6 Conclusion.....	78
2.7 Acknowledgements	79
2.8 Authors contribution	79
2.9 References	80
Chapitre 3 – Discussion générale	85
3.1 Relations entre le frissonnement et le réchauffement.....	85
3.2 Tracé alternant et sommeil tranquille.....	86
3.3 Propriétés des Opioides.....	87
3.4 Stress clinique de l’HT.....	89
3.5 Caractéristiques de la cohorte	90
3.6 Limite de l’étude	92
Chapitre 4 – Perspectives futures et conclusions	95
4.1 Spectre de puissance de l’EMG.....	95
4.2 Modèles distincts de frissons.....	97

4.3	Hémodynamique cérébrale et neurophysiologie	98
4.4	Évaluation du nourrisson	99
4.5	Stratégie de recherche expérimental.....	99
4.6	Conclusion et implication clinique	100
	Références bibliographiques	101
	Annexe 1 - Formulaire de consentement pour diffusion de vidéo	131
	Annexe 2 - Formulaire d'évaluation d'IRM.....	132
	Annexe 3 - Contributions	133

Liste des tableaux

Tableau 1. – Critères de définition de l'encéphalopathie modérée à grave. Reproduit à partir de : (Lemyre et Chau, 2018; Sarnat et Sarnat, 1976).	16
Tableau 2. – Demographic and clinical characteristics of neonates with mild and moderate hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia (N = 21). Data are described as median (interquartile range, IQR), or number (%).	65
Tableau 3. – Correlation coefficients (<i>r</i>) and corresponding <i>p</i> -values between opioid doses received during TH, EMG activity recorded over 24-72h of life, EMG on 2 nd day of life (24-48h) and 3 rd day of life (48-72h), and changes in EEG discontinuity from 18-24h of life to 6h post-rewarming (ΔT_1), 48-54h of life to 6h post-rewarming (ΔT_2) and 6h pre-rewarming to 6h post-rewarming period (ΔT_3). See Figure 8 for a visual correspondence of EEG changes.	72

Liste des figures

- Figure 1.** – Les principales phases de l'encéphalopathie hypoxique ischémique. Reproduit avec permission d'Elsevier France à partir de : (Saliba et Debillon, 2010). 18
- Figure 2.** – Placement standard pour les électrodes à l'EEG, selon le système 10-20 modifié pour les nouveau-nés (C = région centrale ; F = région frontale ; Fp = pôle frontal ; O = région occipitale ; P = région pariétale ; T = région temporale ; #pair = hémisphère droit et #impair = hémisphère gauche). 26
- Figure 3.** – Rythme de fond anormal chez le nourrisson à terme. Reproduit à partir de: (Tsuchida, 2013). 28
- Figure 4.** – (A) Tracé alternant présent pendant le sommeil tranquille, composé de bouffées d'activités de 50 à 150 μ V principalement delta, alternant avec de l'activité à amplitude plus faible (25-50 μ V) et un IBI de courte durée. (B) Tracé discontinu du nouveau-né à terme pendant le sommeil tranquille, composé d'un IBI prolongé de 10-12 secondes avec un rythme <25 μ V..... 30
- Figure 5.** – (A) Évolution des scores quantitatifs de discontinuité d'EEG et (B) des scores visuels de discontinuité d'EEG à partir des 6 dernières heures d'hypothermie thérapeutique et jusqu'à 24 h après le début du réchauffement chez les nouveau-nés atteints d'encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI) modérée et sévère. Reproduit avec permission d'Elsevier à partir de: (Birca et al., 2016). 36
- Figure 6.** – Exemple de signaux perturbés par des artéfacts d'EMG (montage bipolaire), récupérés chez l'un de nos patients soumis à l'HT. La flèche rouge pointe vers l'un des canaux les plus contaminés (T4). 46
- Figure 7.** – Methods for the estimation of shivering stress using electromyographic (EMG) activity. (A) Both images resulted from two EEG epochs of 50s duration in which, patient #1 was sleeping and patient #2 was shivering (as visually assessed with real-time synchronized EEG-video recordings, see Supplementary Video 1). 60
- Figure 8.** – Schematic of the measurement timeline to perform non-parametric correlation statistics. The index of EEG discontinuity was calculated for four different periods: beginning of

TH (18-24h of life), middle-TH (48-54h of life), 6h pre-rewarming (6h pre-RW) and 6h post-rewarming (main period of interest).....	62
Figure 9. – Flowchart of the study population.....	63
Figure 10. – A graphical representation of the EEG background evolution (gray level bars) and medications (color bars) received throughout the three days of TH, rewarming and post-rewarming periods.	67
Figure 11. – (A) Evolution of averaged EEG discontinuity from 24h of life to 12h post-therapeutic hypothermia (TH) in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) who received higher (continuous curve) <i>versus</i> lower (dotted curve) cumulative doses of opioids. (B) Evolution of averaged EEG discontinuity scores from 24h of life to 12h post-TH in neonates with HIE who displayed lower (dotted curve) <i>versus</i> higher (continuous curve) EMG activity (shivering recorded over 24-72h of life). Error bars depict standard deviations of the mean.	71
Figure 12. – Index of EEG discontinuity (6-12h post-TH) as a function of averaged EMG activity (24-72h of life) recorded during TH. The graph also depicts two confidence bands surrounding the linear regression line, the correlation coefficient and p-value.....	72
Figure 13. – (A) Tracé d’EEG caractérisé par un rythme prédominant delta (FFT, électrode T3) et l’absence totale de mouvement du nouveau-né. (B) Tracé d’EEG récupéré pendant un épisode de trémulation de 26 secondes.....	96
Figure 14. – (A) Système FDNIRS-DCS, (B) Configuration des sources et détecteurs des techniques spectroscopiques au niveau du senseur, et (C) Exemple de mesure et positionnement du senseur en position frontale du nouveau-né.....	98

Liste des sigles et abréviations

EHI : Encéphalopathie hypoxique ischémique

HI : Hypoxie-ischémie

HT : Hypothermie-thérapeutique

NNT : Nombre nécessaire pour traiter

RR : Risque relatif

EEG : Électroencéphalographie

aEEG : EEG intégré en amplitude

PpA : Pointe au pic

FFT : « Fast Fourier transform »

EMG : Électromyographique

AG : Âge gestationnel

APM : Âge post-menstruel

IBI : Intervalle inter-bouffée

BS : Bouffée-suppression

IRM : Imagerie par résonance magnétique

NER : « Neonatal Encephalopathy Registry »

ACNS : « American Clinical Neurophysiology Society »

NICU : « Neonatal Intensive Care Unit »

CSE : Cycle sommeil-éveil

BSID : « Bayley Scales of Infant Development »

AIMS : « Alberta Infant Motor Outcome »

MAI : « Movement Assessment of Infants »

FDNIRS : Spectroscopie proche dans l'infrarouge

DCS : Spectroscopie de corrélation diffuse

PC : Paralysie cérébrale

À mes parents, pour leurs soutiens inconditionnels

Remerciements

Je voudrais commencer par remercier ma très chère directrice de recherche Dre. Ala Birca, qui était la personne la plus chaleureuse et enthousiaste que j'ai connue. Merci de m'avoir accueilli au sein de votre laboratoire. Je ne serais jamais parvenu à réaliser ce projet sans vos conseils scientifiques, vos mots d'encouragements et votre disponibilité inestimable. Je serais toujours reconnaissante envers l'encadrement exceptionnel dont j'ai bénéficié auprès de vous. Je chérirais les merveilleux derniers moments qu'on a partagés ensemble. Que votre âme repose en paix!

Je tiens à remercier mon directeur de recherche Dr. Mathieu Dehaes pour avoir accepté de prendre le relais de direction pour ma deuxième année à la maîtrise. J'ai apprécié énormément votre aide et vos conseils tout au long de mon parcours. Votre esprit critique et analytique ainsi que votre rigueur scientifique m'ont certainement permis de repousser mes limites. C'est grâce à votre soutien sans relâche que j'ai pu mener à terme ce projet.

Je désire aussi offrir mes remerciements à ma codirectrice Dre. Elana Pinchefsky. Merci pour votre patience, pédagogie et votre appui académique. Malgré votre horaire clinique chargé, vous avez toujours fait preuve d'une grande flexibilité. Ce fut réellement un grand plaisir de vous avoir eu comme mentor.

Merci à l'ensemble des membres du laboratoire : Kenza, Kim-Anh, Nicolas, William, Anne-Sophie et Lixin pour les fous rires au quotidien, l'ambiance amicale et les merveilleux moments passés ensemble. Merci à Imen, Bohdana et Rasheda pour le support en continu, tant sur le plan professionnel que personnel.

Un gros merci à ma famille, plus particulièrement à ma mère et mon père, ainsi que mes quatre frères et sœurs; Aboubakar, Fardoussa, Abdourahman et Nasra.

Chapitre 1 – Revue de littérature

1.1 Encéphalopathie hypoxique ischémique (EHI) du nouveau-né à terme

L'encéphalopathie hypoxique ischémique (EHI) demeure chez le nouveau-né l'une des causes principales de mortalité, d'atteinte neurologique aiguë et d'incapacité neurodéveloppementale à long terme (Robertson et Finer, 1993). Il s'agit de la principale cause de décès et représente jusqu'à 23 % des décès néonataux dans le monde, avec une incidence qui varie de 1 à 8 pour 1000 naissances vivantes dans les pays développés et peut atteindre 26 pour 1000 naissances vivantes dans les pays sous-développés (Kurinczuk, White-Koning et Badawi, 2010; Shah, 2010). Chez le nourrisson à terme, l'asphyxie intrapartum peut avoir lieu suite à la diminution de l'apport en oxygène, provoquée par des problèmes circulatoires, tels que la coagulation des artères placentaires, le décollement placentaire, ou des processus inflammatoires (Douglas-Escobar et Weiss, 2015). Les atteintes cérébrales typiques d'un événement hypoxique ischémique profond aigu sont localisées dans la matière grise et impliquent l'hippocampe, les noyaux génitaux latéraux, le putamen, les thalami ventrolatéraux, et le mésencéphale dorsale (Folkerth, 2005). Bien qu'il n'existe aucun traitement pharmacologique disponible pour ces enfants, l'hypothermie contrôlée à effet neuroprotecteur demeure la norme des soins qui leur sont prodigués (Meau-Petit et al., 2010; Perlman, 2006). Cependant, à l'âge de 2 ans, jusqu'à 60 % des nourrissons atteints d'EHI sévère ayant été traité par hypothermie meurent ou survivent quand même avec des séquelles neurologiques graves, y compris un retard intellectuel, l'épilepsie et la paralysie cérébrale (PC) (Jacobs, Hunt, Tarnow-Mordi, Inder et Davis, 2007; Long et Brandon, 2007).

1.1.1 Signes cliniques de l'encéphalopathie et grade d'EHI

Les signes cliniques associés à l'EHI périnatale comprennent des anomalies dans la fréquence cardiaque fœtale, une acidose métabolique (pH du cordon ≤ 7.0 ou déficit basique ≥ -16 mmol/L), un indice d'Apgar ≤ 5 à dix minutes de vie, la présence de liquide teinté de méconium, ou le besoin

de soutien respiratoire dans les premières minutes de la vie postnatale (de Vries et Cowan, 2009). Le tableau ci-dessous (Tableau 1) résume les critères de définition des trois stades de sévérité d'encéphalopathie cérébrale, I, II et III, allant du plus léger au plus grave (Sarnat et Sarnat, 1976). La version adaptée du Sarnat est utile pour évaluer la gravité de l'insulte dans les premières heures postnatales de la vie en conjonction avec l'électroencéphalographie (EEG). Bien que le score Sarnat soit utile pour classifier les nourrissons aux deux grades extrêmes (grades I et III), les critères d'évaluations d'une encéphalopathie modérée sont beaucoup moins évidents. Pour cette raison, le grade II est le plus problématique, tant au niveau diagnostique que pronostique (Murray et al., 2010).

Catégorie	Encéphalopathie modérée	Encéphalopathie grave
1. Niveau de conscience	Léthargie	Stupeur ou coma
2. Activité spontanée	Activité réduite	Aucune activité
3. Posture	Flexion distale, extension complète	Décérébration
4. Tonus	Hypotonie (focale, générale)	Flaccidité
5. Réflexes archaïques		
Succion	Faible	Absente
Moro	Incomplet	Absente
6. Système autonome		
Pupilles	Contractées	Dilatation, absence de réactivité à la lumière
Fréquence cardiaque	Bradycardi	Variable
Respiration	Périodique	Apnée

Tableau 1. – Critères de définition de l'encéphalopathie modérée à grave. Reproduit à partir de : (Lemyre et Chau, 2018; Sarnat et Sarnat, 1976).

1.1.2 Pathophysiologie de l'EHI

La pathophysiologie de l'encéphalopathie est multifactorielle, complexe et évolue au cours des 72 premières heures de vie. La majorité des événements pathologiques sous-jacents de l'EHI sont dus aux dérégulations du flux sanguin cérébral et du transport en oxygène au cerveau (Shalak et Perlman, 2004) et interviennent en deux phases de déplétion énergétique: la défaillance primaire

et la défaillance secondaire, séparées par une courte période de restauration énergétique (Cotten et Shankaran, 2010). Pendant la phase « primaire », les métabolites à haute énergie sont épuisés, conduisant à une dépolarisation progressive des cellules, à un œdème cytotoxique sévère (gonflement cellulaire), l'accumulation extracellulaire d'acide aminé excitatoire (ex : glutamate) et aboutit finalement à la nécrose neuronale irréversible (Davidson, Wassink, van den Heuij, Bennet et Gunn, 2015; Tan et al., 1996). Cette phase est accompagnée d'une période latente de normalisation du métabolisme oxydatif d'une durée de 6 heures, représentant la fenêtre thérapeutique d'interventions neuroprotectrices (Ferriero, 2004). Dans la phase latente, il y a une diminution de l'œdème cellulaire cytotoxique et du taux d'acides aminés excitateurs (Gunn et Gunn, 1998). Les neurones récupèrent partiellement pour développer un dysfonctionnement progressif et mourir plusieurs heures, voire quelques jours plus tard (Alvarez-Diaz, Hilario, de Cerio, Valls-i-Soler et Alvarez-Diaz, 2007). Quant à la phase « secondaire » ou retardée qui a lieu au-delà de 6-15 heures de vie, le rapport phosphocreatine/phosphate inorganique est réduit, avec un pH intracellulaire inchangé (Lorek et al., 1994), et implique un dysfonctionnement mitochondrial secondaire aux réactions prolongées des insultes primaires (ex : afflux de calcium et neurotoxicité excitatrice) (Chalak, Sanchez, et al., 2014). Chez le nouveau-né, l'étendue de la défaillance énergétique secondaire corrèle fortement avec des résultats neurodéveloppementaux défavorables et incluent la mort, la circonférence de la tête réduite et, des déficiences neuromotrices et cognitives (Roth et al., 1997). Effectivement, c'est au niveau de la phase « secondaire » que le traitement d'hypothermie agit et améliore la neuroprotection (Cotten et Shankaran, 2010). La Figure 1 ci-dessous, illustre le mécanisme d'évolution des lésions d'encéphalopathies à travers les phases de défaillance énergétique mitochondriale.

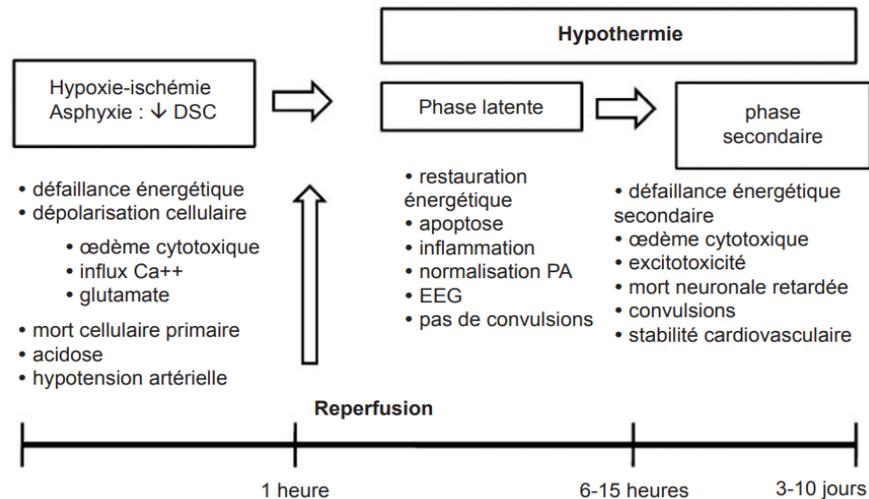


Figure 1. – Les principales phases de l’encéphalopathie hypoxique ischémique. Reproduit avec permission d’Elsevier France à partir de : (Saliba et Debillon, 2010). Neuroprotection par hypothermie contrôlée dans l’encéphalopathie hypoxique ischémique du nouveau-né à terme.

1.2 Hypothermie thérapeutique (HT)

Dans le passé, les options de traitement pour les nourrissons avec EHI se limitaient uniquement à fournir un support respiratoire et à réduire la sévérité de l’œdème cérébral associé à l’hypoxie-ischémique (Lucey, 1997). À l’heure actuelle, l’HT est la seule approche utile pour l’amélioration des lésions cérébrales hypoxiques ischémiques et demeure désormais le traitement standard offert dans les soins intensifs (Edwards et al., 2010).

1.2.1 Hypothermie thérapeutique (HT) – Protocoles actuels

Plusieurs essais cliniques menés au cours de la dernière décennie, fournissent des preuves légitimes de l’innocuité et de l’efficacité de la thérapie de refroidissement pour améliorer la survie et réduire l’apparition de séquelles neurologiques à 18 mois avec un risque relatif (RR) de 0.77 ([IC], 0.69–0.84), chez une cohorte d’enfants avec encéphalopathie hypoxique ischémique modérée (RR, 0.67; [IC], 0.56–0.81) ou sévère (RR, 0.83; [IC], 0.74–0.92) (Jacobs et al., 2013). Le

suivi à long terme des essais cliniques suggère également que les effets neuroprotecteurs associés au traitement ne s'arrêtent pas en période néonatale, et persistent même en enfance (Azzopardi et al., 2014; Guillet et al., 2012; Shankaran et al., 2012). Shankaran et al (2012) ont rapporté que le pourcentage combiné de la mort ou d'un score de quotient intellectuel (QI) <70 à 6-7 ans était inférieur chez les enfants soumis à l'hypothermie, comparativement à ceux qui ont reçu uniquement les soins intensifs standards. Cependant, l'efficacité du refroidissement reste partielle, avec un nombre nécessaire pour traiter (NNT) uniquement de 6 pour les nourrissons qui ont une EHI modérée et de 7 chez ceux qui ont souffert d'une EHI sévère (Papile et al., 2014). Autrement formulé, six sur sept nourrissons atteints d'EHI grave, malgré avoir été traités par hypothermie thérapeutique, risquent quand même de souffrir des mêmes lésions cérébrales et/ou d'invalidité sévère que des enfants non traités. Les handicaps majeurs comprennent la paralysie cérébrale (PC), des déficiences intellectuelles, des difficultés cognitives et comportementales, ainsi que des troubles épileptiques (Hayes et al., 2018). En dépit de l'hypothermie, la PC modérée à sévère se développe quand même chez 19% des enfants avec EHI, la déficience visuelle chez 7% et les problèmes auditifs chez 4% (Jacobs et al., 2013; Shankaran et al., 2005). Également, l'incidence des crises épileptiques chez les enfants avec EHI reste élevée, malgré l'introduction de la thérapie de refroidissement (Wusthoff et al., 2011). La thérapie de refroidissement s'adresse au nouveau-né à terme affecté par l'EHI post-natale, âgé de six heures ou moins et qui respecte les critères de traitement A ou B et au critère C (Lemyre et Chau, 2018; Papile et al., 2014):

A. pH du cordon ≤ 7.0 ou déficit basique ≥ -16

B. pH de 7.01 à 7.15 ou déficit de base de -10 à -15.9 sur un gaz du cordon ou un gaz sanguin avant l'âge d'une heure ET :

1. Événement périnatal aigu à l'anamnèse

2. Indice d'Apgar de ≤ 5 à l'âge de dix minutes ou ventilation en pression positive pendant au moins dix minutes

C. Preuve d'encéphalopathie modérée ou grave (Sarnat II et III)

Auparavant, les nouveau-nés avec EHI légère se voyaient exclus des grands essais d'hypothermie thérapeutique (Robertson et Finer, 1985). Cependant, de plus en plus de preuves émergent sur les répercussions d'une encéphalopathie légère qui demeure non-traitée, avec ¼ des enfants en bas âge atteints d'EHI légère qui développent des séquelles neurologiques à 18 mois d'âge (Conway, Walsh, Boylan et Murray, 2018) et 54% qui développent des lésions cérébrales à l'IRM (Murray, O'Connor, Ryan, Korotchikova et Boylan, 2016). On retrouve donc davantage de chercheurs qui s'intéressent à évaluer l'efficacité, la sécurité et les effets secondaires importants associés à l'hypothermie thérapeutique chez cette population d'enfants en particulier (Rao et al., 2019; Saw, Rakshasbhuvankar, Rao, Bulsara et Patole, 2019). Par ailleurs, une étude prospective vient de montrer récemment l'efficacité de l'HT à réduire les perturbations des métabolites cérébraux et les lésions cérébrales observées à l'IRM dans une cohorte d'enfants légèrement asphyxiés (Montaldo et al., 2019).

1.2.2 Pharmacodynamique de l'hypothermie thérapeutique

L'efficacité du traitement d'hypothermie dépend largement du délai d'initiation de la thérapie, de la durée du traitement et de la profondeur du refroidissement. Les protocoles actuels exigent que l'hypothermie soit initiée dans les six premières heures de vie, maintenue pendant 72 heures avec une température cérébrale cible de 33-34°C, se retrouvent déjà dans les fourchettes optimales (Natarajan, Laptook et Shankaran, 2018; Wassink et al., 2019).

1.2.2.1 Méthode d'hypothermie

Deux méthodes de refroidissement sont souvent utilisées dans les essais cliniques : le refroidissement sélectif de la tête et le refroidissement corporel global (Lemyre et Chau, 2018). Idéalement, la méthode de refroidissement sélectif de tête, c'est-à-dire la méthode qui exige que l'on refroidisse uniquement le cerveau de l'enfant, devrait être associée à un risque minime d'effets indésirables systémiques (Cornette, 2012). Or, aucune différence n'a été constatée entre les deux méthodes d'atteinte de l'hypothermie par rapport au dysfonctionnement multiorgane (Sarkar, Barks, Bhagat et Donn, 2009). Le besoin d'assistance respiratoire mécanique, l'incidence

de l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né et les niveaux des transaminases sériques restaient identiques chez les enfants traités avec « l'une » ou « l'autre » des méthodes d'HT (Sarkar, Barks, Bhagat, Dechert et Donn, 2009). Les grands essais cliniques ont, quant à eux, rapporté des effets similaires par rapport au taux de mortalité et d'invalidité lorsque l'une ou l'autre des méthodes a été comparée individuellement au placebo (Tagin, Woolcott, Vincer, Whyte et Stinson, 2012). En fait, deux études vont même jusqu'à déterminer que l'hypothermie corporelle globale offre une meilleure neuroprotection que l'hypothermie sélective de la tête (Goenka, Yozawitz, Gomes et Nafday, 2019; Sarkar, Donn, Bapuraj, Bhagat et Barks, 2012). Les problèmes vis-à-vis de la sécurité, la grande variabilité de la température centrale, le coût associé à l'hypothermie manuelle, mais surtout la surface du crâne limitée pour l'installation de l'électroencéphalographie pendant l'HT, mène à ce que l'hypothermie du corps en entier demeure la méthode privilégiée pour les enfants en bas âge avec EHI (Hoque, Chakkarapani, Liu et Thoresen, 2010).

1.2.2.2 Délai d'initiation de l'hypothermie

La neuroprotection optimale requiert un refroidissement amorcé dans les premières 6h de vie après la naissance. De multiples études animales ont démontré l'importance d'initier le traitement durant la phase latente et de la maintenir tout au long de la phase secondaire de la défaillance énergétique (voir Figure 1.1)(Drury, Gunn, Bennet et Gunn, 2014). Chez les moutons foetaux, l'hypothermie cérébrale commencée durant la phase latente, à 90 min après la fin de l'ischémie et avant les premières crises épileptiques, a réduit significativement la mort des cellules neuronales et oligodendrocytes (Gunn, Gunn, de Haan, Williams et Gluckman, 1997). Cependant, la thérapie initiée à 5.5 h post-ischémie n'a pas diminué les atteintes dans certaines régions de l'hippocampe (Gunn, Gunn, Gunning, Williams et Gluckman, 1998) et à 8.5 h post-ischémie, après l'installation des premières crises épileptiques, n'a pas empêché les dommages neuronaux secondaires et le dysfonctionnement mitochondrial membranaire (Gunn, Bennet, Gunning, Gluckman et Gunn, 1999). Bien au contraire, chez les rats nouveau-nés exposés à une hypoxie-ischémie (HI) unilatérale sévère, l'hypothermie immédiate n'avait fourni aucune

neuroprotection et lorsqu'elle était retardée de 12 heures, elle semblait plutôt avoir un effet inverse sur le cerveau (Sabir, Scull-Brown, Liu et Thoresen, 2012).

Chez une cohorte de nouveau-nés à terme survivants d'EHI, l'hypothermie amorcée <3h de vie fournit une protection supérieure comparativement au refroidissement initié entre 3-6h (Thoresen et al., 2013). Les rapports d'une étude clinique randomisée suggèrent, à la fois, que l'hypothermie commencée à 6-24 heures après la naissance entraîne une probabilité de 76 % de réduction du décès ou d'invalidité, et une probabilité de 64 % d'au moins 2 % moins de décès ou d'invalidité au cours de 18 à 22 mois (Laptook et al., 2017). Il semble donc que l'HT retardé présente certains avantages en pratique clinique, mais que l'étendue de son efficacité demeure incertaine (Laptook et al., 2017).

Les hôpitaux et les milieux éloignés ne sont pas toujours dotés des infrastructures et des ressources nécessaires pour transporter les nouveau-nés vers un centre d'hypothermie dans les plus brefs délais (au plus tard à 6h de vie) (Chiang, Jong et Lin, 2017). Pour cette raison, de nombreuses équipes de transport offrent à l'enfant pendant le transport soit l'hypothermie active et contrôlée ou encore l'hypothermie passive (méthode de suppression des sources de chaleur externes) (Chaudhary, Farrer, Broster, McRitchie et Austin, 2013). Toutefois, vu le grand nombre d'enfants refroidis passivement qui se retrouvent en dehors de la plage de température cible à l'arrivée, l'hypothermie active à l'aide d'un système servocontrôlé est la méthode préconisée pour l'initiation rapide de la thérapie (O'Reilly et al., 2013).

1.2.2.3 Durée de l'hypothermie

La perte de certaines propriétés bénéfiques associées à un début retardé d'hypothermie peut être restaurée par un refroidissement plus prolongé. L'étude classique de Colbourne et Corbett (1994) a démontré que chez les gerbilles adultes exposées à 3min d'ischémie, l'hypothermie prolongée de 12 heures pouvait réduire efficacement les dommages hippocampiques (Colbourne et Corbett, 1994). Le second volet de l'étude a révélé que la prolongation de la durée de l'hypothermie post-ischémique de 12 à 24 h entraînait la conservation presque totale des neurones de CA1 et de sorte, pouvait conférer une plus grande protection du cerveau de l'animal

(Colbourne et Corbett, 1995). Chez les rats adultes, l'hypothermie systémique prolongée pour une durée de 12h, 24 h ou 48 h, ont réduit semblablement les déficits neurologiques, quoique, seuls les traitements de 24h et 48h ont amélioré les déficits moteurs (Clark, Penner, Orellana-Jordan et Colbourne, 2008), et seul le traitement de 48h a atténué considérablement les troubles du comportement (Clark, Penner, Wowk, Orellana-Jordan et Colbourne, 2009).

Prolonger la durée du traitement fournit davantage d'effet bénéfique, mais jusqu'à un certain point. Chez des moutons fœtaux recevant soit un traitement de normothermie, 3 jours d'hypothermie ou 5 jours d'hypothermie; l'hypothermie cérébrale prolongée de 3 et 5 jours avait réduit considérablement l'activation microgliale comparativement au traitement de normothermie (Davidson, Wassink, Yuill, et al., 2015). Toutefois, le prolongement de l'hypothermie à 120h n'avait pas fourni une meilleure neuroprotection. Bien au contraire, le groupe d'hypothermie de 72h avait présenté une plus grande survie neuronale dans le cortex et le gyrus denté que l'hypothermie de 120h (Davidson et al., 2016). Quant aux enfants avec EHI néonatales, le taux de mortalité ou d'incapacité modérée ou sévère à l'âge de 18 mois semblait demeurer identique pour les deux traitements (Shankaran et al., 2014; Shankaran et al., 2017). Il existe, cependant, une interaction potentielle entre un refroidissement plus profond et plus long (Shankaran et al., 2017).

1.2.2.4 Profondeur de l'hypothermie

La profondeur du refroidissement est un facteur très important. La littérature démontre que le refroidissement léger à 34-35°C fournit une protection dans la plupart des régions du cerveau après une insulte hypoxique ischémique cérébrale et améliore la résolution de la phase secondaire (Gunn et al., 1997; Thoresen et al., 1995). Toutefois, le refroidissement corporel est bénéfique pour l'enfant jusqu'à un certain degré. Par exemple, le refroidissement profond à 30°C compromet non seulement les effets protecteurs associés à l'hypothermie, mais dans de nombreux cas, contribue également aux dommages dans les régions thalamiques et striales du cerveau (Alonso-Alconada et al., 2015). Au niveau systémique, le refroidissement à 30°C est davantage associé à un dérangement métabolique, à un plus grand nombre d'arrêts cardiaques

et à un plus grand nombre de décès que le refroidissement léger à 33.5°C ou encore 35°C (Kerenyi et al., 2012). Selon l'essai clinique randomisé du NICHD, le refroidissement profond à 32.0°C est moins associé à une réduction du taux de décès aux soins intensifs, que le refroidissement léger à 33.5°C (Shankaran et al., 2014). La probabilité de détecter une réduction de la mort néonatale aux soins intensifs pour un refroidissement profond à 32.0°C, étant aussi inférieure que 2 %. Ce faible pourcentage suggère que le seuil optimal pour le refroidissement est à 33.5°C et la baisse de température en dessous de ce seuil ne fait qu'accroître les risques d'effets adverses pour l'enfant (Shankaran et al., 2014).

1.2.3 Vitesse du réchauffement

Bien que dans plusieurs essais cliniques publiés, l'enfant est réchauffé à une vitesse de 0.5°C/h sur une période totale de 6 heures, les preuves concernant la vitesse de réchauffement optimale pour le nouveau-né demeurent toutefois insuffisantes (Battin, Dezoete, Gunn, Gluckman et Gunn, 2001; Shankaran et al., 2005). Les protocoles de réchauffement actuels dérivent largement des observations expérimentales. D'après les études précliniques, le réchauffement rapide est contreproductif et limite la neuroprotection acquise préalablement par l'hypothermie. Chez les moutons fœtaux à court terme, un réchauffement rapide et spontané sur environ 30 minutes, après 72 h de refroidissement de la tête, était associé à l'induction modeste et transitoire des crises électrographiques (Gerrits, Battin, Bennet, Gonzalez et Gunn, 2005). Chez les porcelets réchauffés rapidement à 4°C/h, le niveau de clivage caspase-3 dans le cortex cérébral était beaucoup plus important que chez les porcelets non-réchauffés ou réchauffés lentement à 0.5°C/h (Wang et al., 2015). Consistant avec les données précédentes, un groupe de chercheurs a observé que chez les gerbilles adultes, le réchauffement rapide en 30min pouvait conduire à un découplage transitoire du débit sanguin cérébral (DSC) et du métabolisme cérébral, et pouvait impliquer une perte de neuroprotection dans les régions spécifiques de l'hippocampe (Nakamura et al., 1999). L'explication à l'égard de ce phénomène n'est toujours pas bien comprise (Nakamura et al., 2003). De plus, selon les quelques études existantes chez l'enfant humain, le réchauffement rapide conduit au rebondissement des crises épileptiques (Battin, Bennet et Gunn, 2004), à la

baisse de la pression artérielle et à l'élévation de la fréquence cardiaque (Thoresen et Whitelaw, 2000), et implique des changements hémodynamiques gastro-intestinaux (Sakhuja et al., 2019).

Cependant, le facteur principal qui joue sur l'efficacité de la thérapie est la durée globale du refroidissement, et non pas la vitesse du réchauffement (Davidson et al., 2016). En d'autres termes, les effets bénéfiques du traitement sont préservés quand le réchauffement rapide (~ 2 °C/h) accompagne une hypothermie de longue durée, mais disparaissent quand le réchauffement rapide accompagne une hypothermie de courte durée (Davies, Wassink, Bennet, Gunn et Davidson, 2019).

1.3 Électroencéphalographie (EEG)

L'électroencéphalographie (EEG) enregistre l'activité électrique extracellulaire spontanée du cerveau, générée par les potentiels postsynaptiques des neurones, dont certains sont excitateurs, certains inhibiteurs (Alix, Ponnusamy, Pilling et Hart, 2017; Hart et Alix, 2018). Il s'agit d'un outil très efficace pour l'évaluation chez les nourrissons avec EHI néonatale. Son avantage principal réside dans le fait qu'il peut facilement être installé au chevet du patient durant les premières heures suivant la naissance, tout en fournissant une mesure en temps réel avec précision temporelle et continue de la fonction cérébrale. Les électrodes EEG sont placées sur le cuir chevelu en utilisant le système international de 10-20 avec un montage de douze électrodes actives (Fp1, Fp2, T3, T4, C3, C4, Cz, Fz, Pz, O1, O2, référencés à une électrode de référence FCz), modifié pour les nouveau-nés (Cherian, Swarte et Visser, 2009). La majeure partie de l'activité EEG néonatale est répartie dans les régions centrotemporales, privilégiées par ce placement d'électrodes (Nayak et Anilkumar, 2019b). Il existe deux types de montage néonatal : bipolaire et unipolaire (également appelé montage référentiel). Les montages bipolaires mesurent la différence potentielle entre deux électrodes adjacentes, alors que les montages unipolaires comparent chaque électrode à l'activité moyenne de l'ensemble des électrodes (Alix et al., 2017; Wusthoff, 2016).

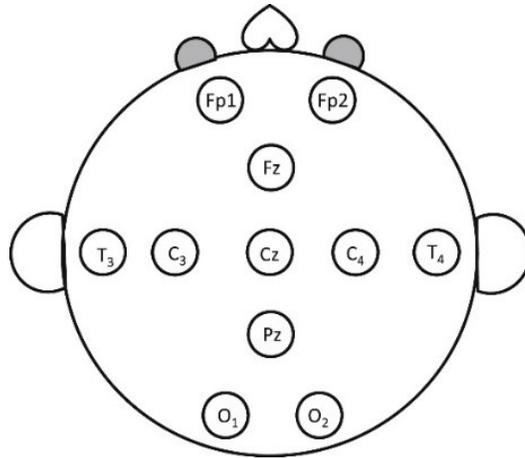


Figure 2. – Placement standard pour les électrodes à l’EEG, selon le système 10-20 modifié pour les nouveau-nés (C = région centrale ; F = région frontale ; Fp = pôle frontal ; O = région occipitale ; P = région pariétale ; T = région temporale ; #pair = hémisphère droit et #impair = hémisphère gauche).

D'autres paramètres polygraphiques, inclus dans l'EEG conventionnel sont l'électrooculogramme (EOG), l'électromyogramme standard (EMG) et l'électrocardiogramme (ECG) (Britton et al., 2016). Certains centres tertiaires incluent l'enregistrement de vidéo synchronisé dans leurs protocoles de refroidissement. Ce dernier étant très utile pour différencier les mouvements de nature épileptique, des trémulations et des mouvements qui dérivent de la manipulation de l'enfant.

1.3.1 Modèle du rythme de fond de l’EEG

Auparavant, la définition d’un rythme de fond discontinu variait considérablement à travers les études, notamment en termes de la durée des périodes de rythme d’amplitude relativement inférieure qui alternent avec un rythme d’amplitude supérieure (Murray, Boylan, Ryan et Connolly, 2009; Sarnat et Sarnat, 1976; Shellhaas, Gallagher et Clancy, 2008). Par exemple, une période de 7-15 secondes était définie comme étant modérément anormale par Shellhaas et al. (2008) et ≥ 10 secondes par Murray et al. (2009). La description d’un motif de bouffée-suppression

(BS) différait également, avec seulement 2/16 des études examinées par Walsh et al. (2011) qui définissaient réellement ce motif (Aso, Scher et Barmada, 1989; Toet, van der Meij, de Vries, Uiterwaal et van Huffelen, 2002; Walsh, Murray et Boylan, 2011). Par conséquent, l'American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) a proposé d'établir en 2013, des lignes directrices appropriées sur le schéma de classification du rythme de fond de l'EEG (Tsuchida et al., 2013). Ce schéma qui inclut essentiellement l'amplitude et la continuité comme éléments principaux, fournit désormais un consensus sur la définition d'un rythme discontinu principalement en vue de faciliter les collaborations multicentriques. Nous adaptions cette classification pour l'analyse automatisée de nos pourcentages « d'amplitude de rythme d'EEG » dans le cadre de l'étude présentée dans ce mémoire.

1.3.1.1 Définition de l'activité discontinu

L'ACNS avait défini l'activité discontinu comme étant des bouffées d'activité électrique interrompues par un intervalle inter-bouffées (IBI) pendant laquelle l'activité est atténuée ou à faible voltage ($<25 \mu\text{V}$), pendant une durée $\geq 2\text{s}$ (Hahn, Monyer et Tharp, 1989). Le rythme « excessivement discontinu » est prédominant sur l'EEG des nouveau-nés malades qui ont souffert d'EHI néonatale (Clancy et al., 2011; Shellhaas et al., 2011). Il est caractérisé par des bouffées qui contiennent certains modèles normaux et graphoéléments, mais qui sont séparées par des IBI trop prolongés et/ou de l'activité très hypovoltée (bas voltage) pour l'âge post-menstruel (APM) (Figure 1.3.A). Le motif de bouffée-suppression est la perturbation la plus prononcée de la continuité de l'EEG. Il s'agit de bouffée d'activité séparée par des périodes d'atténuation à très faible voltage ($<5 \mu\text{V}$), observée uniquement dans les cas extrêmes où l'activité est complètement invariante. La préservation ou non d'une certaine variabilité ou réactivité de rythme durant l'IBI, permet la distinction entre le rythme excessivement discontinu et le motif BS chez le nouveau-né à terme (Figure 3) (Tsuchida, 2013).

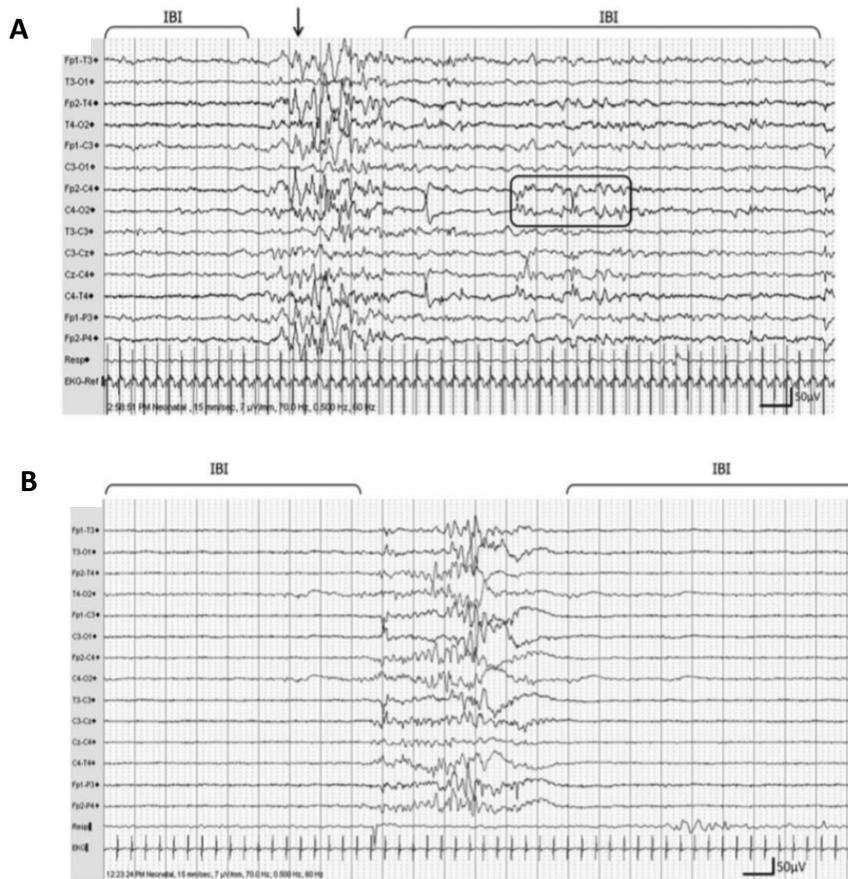


Figure 3. – Rythme de fond anormal chez le nourrisson à terme. Reproduit à partir de: (Tsuchida, 2013). (A) Tracé EEG excessivement discontinu dans le sommeil calme d'un enfant en bas âge de 39 semaines avec EHI. Contrairement au motif BS, on retrouve une certaine activité et variabilité dans les bouffées et l'amplitude du rythme durant l'IBI est $>5 \mu\text{V}$. La flèche indique l'activité avec des dispositifs de dysrhythmie antérieure, un graphoélément normal d'EEG à cet âge. La zone encadrée indique la pointe centrale droite de 15 à $30 \mu\text{V}$. (B) Tracé EEG avec motif bouffée-surpression (BS) chez un enfant en bas âge de 40 semaines avec EHI. Les bouffées sont définies comme des rafales sans activité normale et l'intervalle inter-bouffée (IBI) est composé d'un rythme invariant, non réactif et d'amplitude $<5 \mu\text{V}$.

Les constituants du bruit de fond de l'EEG évoluent rapidement avec l'âge gestationnel (AG). On observe des changements dans l'amplitude, la fréquence dominante, les périodes de

discontinuité et la durée des intervalles inter-bouffées avec la maturation du cerveau (Nayak et Anilkumar, 2019a). Il est donc important que le neurophysiologiste interprétant l'EEG considère l'âge gestationnel avant de définir le tracé comme étant anormal. Par exemple, le rythme discontinu qui est d'ailleurs un élément stéréotypique du tracé d'EEG d'un nouveau-né prématuré caractérise plutôt une immaturité ou encore une atteinte pathologique cérébrale chez le nouveau-né à terme (Andre et al., 2010). Pour cette raison, nous avons strictement décidé d'exclure dans notre population d'étude les enfants atteints d'EHI avec un âge gestationnel <36 semaines.

1.3.1.2 Définition d'un tracé alternant

Les nouveau-nés à terme passent généralement 30-40% du cycle de sommeil dans le sommeil tranquille (Tsuchida et al., 2013). En particulier, les nouveau-nés asphyxiés passent davantage de temps dans le sommeil tranquille et moins de temps dans le sommeil actif que les enfants à terme non asphyxiés (Scher, Steppe, Beggarly, Salerno et Banks, 2002). Au cours de cette période, le rythme de fond d'EEG est dominé par le « tracé alternant ». Il s'agit d'un rythme « pseudo-discontinu », caractérisé par des bouffées d'activité à haute amplitude (50-150 μ V), composées principalement d'activité delta pendant 4 à 10 secondes, qui sont séparées par des intervalles inter-bouffées composées d'activité mixte thêta et delta à basse amplitude (25-50 μ V) (Tsuchida et al., 2013). Le tracé alternant commence généralement à apparaître à 35 semaines d'âge et persiste en moyenne jusqu'à 42 semaines, mais jamais au-delà de 44 semaines d'âge (Cherian et al., 2009). Ce rythme dépeint notamment un point de transition de la discontinuité complète à la pleine continuité (Figure 4).

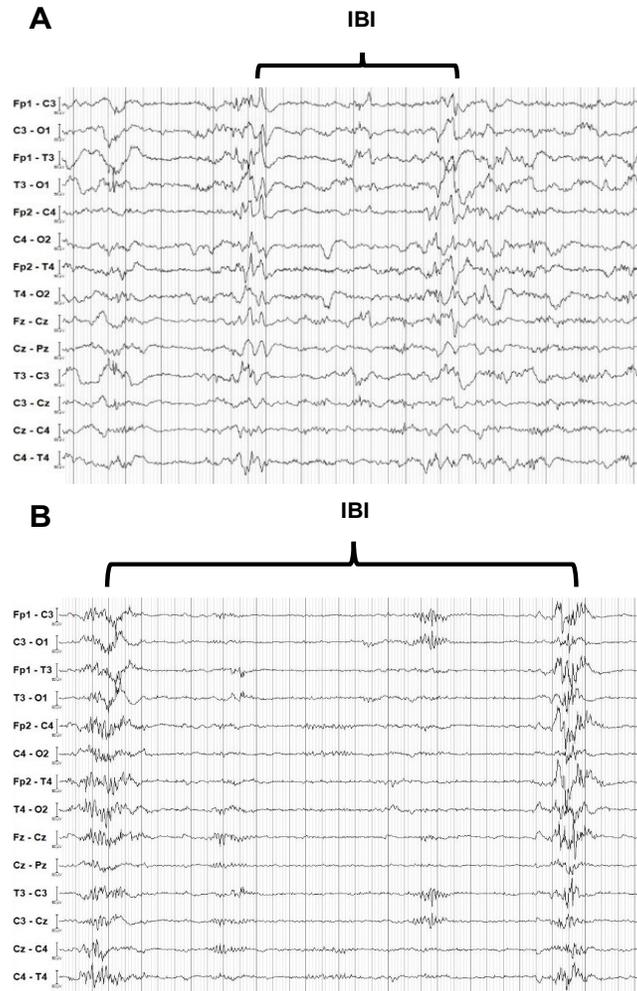


Figure 4. – (A) Tracé alternant présent pendant le sommeil tranquille, composé de bouffées d’activités de 50 à 150 μV principalement delta, alternant avec de l’activité à amplitude plus faible (25-50 μV) et un IBI de courte durée. (B) Tracé discontinu du nouveau-né à terme pendant le sommeil tranquille, composé d’un IBI prolongé de 10-12 secondes avec un rythme $< 25 \mu\text{V}$. L’accolade indique la période de rythme avec faible amplitude. Les deux tracés de 36s ont été récupérés pendant les trois dernières heures du réchauffement chez deux patients de notre cohorte.

1.3.1.3 Rythme de fond de l'EEG et neurodéveloppement

L'évaluation de l'activité de fond de l'EEG est l'un des meilleurs outils pour la prédiction des résultats développementaux chez les nouveau-nés avec EHI. Plusieurs études précédentes menées sur des enfants asphyxiés, et plus récemment à l'ère du refroidissement, ont démontré la valeur pronostique du rythme de fond de l'EEG (Holmes et al., 1982; Selton et Andre, 1997; Tharp et Laboyrie, 1983; Zeinstra et al., 2001). L'inactivité électro-cérébrale, le motif BS, l'activité à faible amplitude ($<30\mu\text{V}$) et le rythme excessivement discontinu persistent dans la littérature comme éléments récurrents associés à un neurodéveloppement défavorable (Murray et al., 2009). Finer et al. (1981) ont trouvé une relation significative entre un motif de bouffée-suppression et un risque plus élevé d'un handicap grave ou même du décès chez les enfants atteints d'EHI néonatale (Finer, Robertson, Richards, Pinnell et Peters, 1981). R.M Pressler et al. (2001) ont rapporté qu'un tracé EEG anormal dans les 8 premières heures de vie est associé à un score négatif sur le test Amiel-Tison, l'échelle Griffiths pour les nourrissons et à l'examen neurologique (Pressler, Boylan, Morton, Binnie et Rennie, 2001). Mariani E et al. (2008) ont démontré qu'un rythme d'EEG inactif ($<5\mu\text{V}$) dans les premières heures de vie est associé à la mort ou à l'apparition de séquelles neurologiques graves chez 100% des nourrissons asphyxiés, même en dépit du traitement d'HT (Mariani, Scelsa, Pogliani, Introvini et Lista, 2008). En accord avec les autres études, El-Ayouty et al. (2007) ont rapporté qu'un rythme excessivement discontinu durant les premières 72h de vie corrèle étroitement avec des lésions sévères à l'IRM, impliquant spécifiquement le thalamus et les ganglions de la base (El-Ayouty et al., 2007).

La puissance prédictive de l'EEG dépend de la durée après la naissance au cours de laquelle l'évaluation a été effectuée. Nash et al. (2011) ont révélé qu'un rythme normal durant les premières 24h heures de surveillance était beaucoup plus prédictif (100% sensibilité) d'une IRM favorable comparativement au rythme de fond normal à mi-chemin ou encore au-delà de la thérapie d'hypothermie (93% sensibilité) (Nash et al., 2011). L'étude classique de Murray et al. (2009) rapporte qu'un tracé modérément normal à 6 heures est associé à un résultat favorable à 100%, mais ce pourcentage baisse jusqu'à 71% lorsque l'évaluation est effectuée tardivement à 48h de vie (Murray et al., 2009). Par exemple, un enfant peut se présenter initialement avec un rythme à bas voltage ou un motif BS sur l'EEG précoce et progresser vers un rythme normal à 48

heures, sans pour autant avoir un pronostic favorable à 2 ans. Si l'enregistrement d'EEG a seulement été évalué à 48 heures, de l'information pertinente comme le rythme anormal à l'EEG précoce aurait été manquée.

Étant donné que l'EHI n'est pas statique dans le temps, mais au contraire, elle évolue soit en progression ou en résolution (Allen et Brandon, 2011), l'enregistrement EEG isolé ou de courte durée n'est pas suffisamment assez puissant pour la pronostication (Zeinstra et al., 2001). Par exemple, Selton et Andre (1997) ont rapporté qu'un rythme déprimé (soit de l'activité à faible amplitude) durant les premières heures de vie, peut être associé à un développement favorable, mais seulement s'il y a récupération de l'EEG au fil du temps. Pareillement, R.M Pressler et al. (2001) ont rapporté qu'un tracé très anormal durant les premières 8 heures, peut être associé à un développement favorable, mais seulement si la récupération de l'activité du tracé a lieu dans les 12 heures suivant la naissance. De pair avec les résultats précédents, Nash et al. (2011) ont révélé que la persistance d'un IBI de longues durées ou un rythme de très faible amplitude au-delà de 24 h d'âge chez les enfants soumis à l'HT est fortement prédictif des lésions modérées et sévères. Dans cette étude, l'ensemble des nouveau-nés qui n'ont montré aucun signe d'amélioration à l'EEG au fil de l'hypothermie ont présenté, sans exception, des atteintes modérées à graves au cerveau.

D'autres paramètres de l'EEG sont indicateurs du neurodéveloppement. Un cycle sommeil-éveil (CSE) absent ou désorganisé à 48 heures, l'asymétrie d'activité entre les deux hémisphères et la présence de crises électro-graphiques, sont tous des constituants indicateurs d'un pronostic anormal à 2 ans (Menache, Bourgeois et Volpe, 2002; Murray et al., 2009). L'augmentation de la proportion du sommeil calme et la diminution de la puissance fréquence delta (0-4Hz) et thêta (4-7Hz), avec l'entropie inférieure de sommeil-réveil, sont également associées à un développement défavorable chez le nouveau-né à terme (Bell, McClure et Hicks, 1990; Shellhaas et al., 2017).

1.3.1.4 Méthodes d'analyse quantitatives de l'EEG

L'application et la faisabilité de la quantification automatisée de l'activité du rythme de fond de l'EEG ont déjà été démontrées chez les nourrissons asphyxiés (Flisberg, Kjellmer, Lofhede,

Lindecrantz et Thordstein, 2011). Wertheim et al. (1991) était l'un des premiers chercheurs à mettre au point un système d'analyse computationnelle permettant d'effectuer l'analyse rétrospective des changements dans la continuité et dans l'amplitude de l'EEG (Wertheim et al., 1991). En 2010, Lofhede et al. (2010) avait développé un schéma de classification automatique de l'activité de fond de l'EEG chez les nouveau-nés (Lofhede et al., 2010). En utilisant le classificateur de discriminant linéaire de Fisher, il avait décomposé le motif BS en « bouffée » et « suppression », avec une probabilité d'erreur autour de 4% et séparé le sommeil calme des autres phases circadiennes avec un taux de vrai positif de 93%. Dans la même lignée, Iyer et al. (2014) avait développé un algorithme de détection automatique des « bouffées » d'activités sur le tracé, et une mesure objective de la zone de distribution des « bouffées » ainsi que la durée des intervalles inter-bouffées (Iyer et al., 2014).

L'analyse computationnelle du bruit de fond de l'EEG se compare bien à l'analyse visuelle des données. Le système de calcul quantitatif du rythme de fond de l'EEG discrimine suffisamment bien les grades d'EHI et reflète correctement les changements observés en association avec des événements cliniques (Dunne et al., 2017; Korotchikova, Stevenson, Walsh, Murray et Boylan, 2011). Dans l'étude de Korotchikova et al. (2011), l'analyse quantitative de l'activité de fond de l'EEG, et plus précisément, les mesures basées sur l'amplitude, le contenu de fréquence et la continuité de l'EEG pouvaient distinguer les différents grades d'EHI. L'amplitude quantitative d'EEG (qEEG) était particulièrement performante pour discriminer les enregistrements de grade EHI sévère, avec un point de coupure de 3 μV . Dans l'étude de Dunne et al. (2017), les valeurs de discontinuité quantitative étaient indépendamment prédictives d'un neurodéveloppement défavorable chez les enfants en bas âge avec EHI soumis à la thérapie d'hypothermie. Le système reconnaissait une discontinuité lorsque l'amplitude absolue de l'EEG était $<15 \mu\text{V}$ par rapport à la ligne de base et la durée de l'IBI était $>6\text{s}$, pour un segment donné de 60s.

1.3.2 Comparaison entre l'EEG et l'EEG intégré en amplitude (aEEG)

L'aEEG est une méthode simplifiée fournissant des informations en temps réel, extraites d'un nombre limité de canaux de l'EEG conventionnel, qui sont à la fois compressées et filtrées par le temps avant l'affichage (Shah, de Vries, Hellstrom-Westas, Toet et Inder, 2008). En général, les

électrodes sont placées sur une seule paire d'emplacements bipariétaux (P3 et P4) ou dans certains cas, modifiés pour ajouter des électrodes supplémentaires dans chaque côté (C3 et C4) (Tao et Mathur, 2010). Les centres hospitaliers sans la disponibilité de l'EEG conventionnel bénéficient de l'application clinique de l'aEEG (Boylan, Burgoyne, Moore, O'Flaherty et Rennie, 2010). Le tracé peut être interprété par le personnel de néonatalogie après un certain entraînement, sans consultation auprès d'un neurologue, et est adapté à la surveillance continue pendant la nuit. L'aEEG est particulièrement utile pour évaluer les changements dans le rythme de fond au fil du temps (Toet et al., 2002).

Contrairement à l'EEG conventionnel, l'aEEG n'est pas assez fiable pour détecter les crises focales dans des endroits corticaux éloignés, en plus du signal comprimé qui peut masquer les interférences et les faire confondre avec de l'activité cérébrale (Shah et al., 2008). Un fond avec un rythme bas ou déprimé et des courtes périodes de décharges d'activité épileptiforme, pourtant captées par l'EEG, peuvent être manquées à l'aEEG (Toet et al., 2002). Aucune corrélation n'a été retrouvée entre la mort précoce ou les lésions anormales du cerveau à l'IRM et un enregistrement d'aEEG avant 6 h chez les enfants en bas âge avec EHI modérée ou grave (Sarkar, Barks et Donn, 2008). La valeur prédictive positive d'un motif BS à l'aEEG pour un examen neurologique normal à 1 an, étant seulement de 32% (Hallberg, Grossmann, Bartocci et Blennow, 2010).

La bande d'activité à l'aEEG est liée au degré de continuité et d'activité à l'EEG (Del Rio et al., 2016). Cependant, le filtre aEEG présente une coupure nette en dessous des basses fréquences de 2 Hz et par conséquent, sous-estime la vraie amplitude de pointe au pic (ppA) et les valeurs quantitatives de discontinuité (pourcentage de rythme discontinu dans un segment donné) (O'Reilly, Navakatikyan, Filip, Greene et Van Marter, 2012; Thorngate, Foreman et Thomas, 2013). De ce fait, on applique nos calculs automatisés des valeurs quantitatives de suppression d'EEG uniquement sur les patients dont l'enregistrement d'EEG est disponible au complet.

1.3.3 Influence de la température sur le bruit de fond de l'EEG

Il existe une association entre le refroidissement profond en dessous de 30°C et l'apparition d'un bruit de fond anormal à l'EEG (Reilly, Brunberg et Doty, 1974). Les complexes périodiques

anormaux s'installent à l'EEG à une température nasopharyngée moyenne de 29.6°C, le motif de bouffée-suppression à 24.4°C et le tracé plat ou atténué à 17.8°C (Stecker et al., 2001). Une légère hypothermie de 33.5°C n'influence pas l'utilité clinique ou encore la signification pronostique du rythme de fond de l'EEG. En aucun cas la thérapie d'hypothermie en soi a été la cause principale attribuée aux changements anormaux à l'EEG, quoiqu'elle semble retarder l'occurrence du cycle sommeil-éveil à l'aEEG (Horan, Azzopardi, Edwards, Firmin et Field, 2007; Thoresen, Hellstrom-Westas, Liu et de Vries, 2010).

Bien que le refroidissement n'ait aucun effet visiblement à l'EEG, on ne peut en dire autant pour le réchauffement. Selon l'étude de Burnsed et al. (2011), le réchauffement graduel de 32.5°C à 37°C est associé à une diminution importante de l'amplitude quantitative de l'aEEG (Burnsed, Quigg, Zanelli et Goodkin, 2011). Une diminution importante, mais qui cependant, est beaucoup plus évidente chez les cas d'EHI sévères que modérés. Ces résultats vont de pair avec l'étude menée par notre équipe de laboratoire (Birca et al., 2016). D'après Birca et al. (2016), le réchauffement enchaîne une détérioration graduelle de l'activité cérébrale. Cette détérioration qui est caractérisée par l'augmentation des valeurs de discontinuité quantitatives (rythme discontinu) d'EEG, atteint son maximum vers 9-12h après le début du réchauffement et tend à être particulièrement persistante chez les enfants avec EHI sévères que modérées (Figure 5).

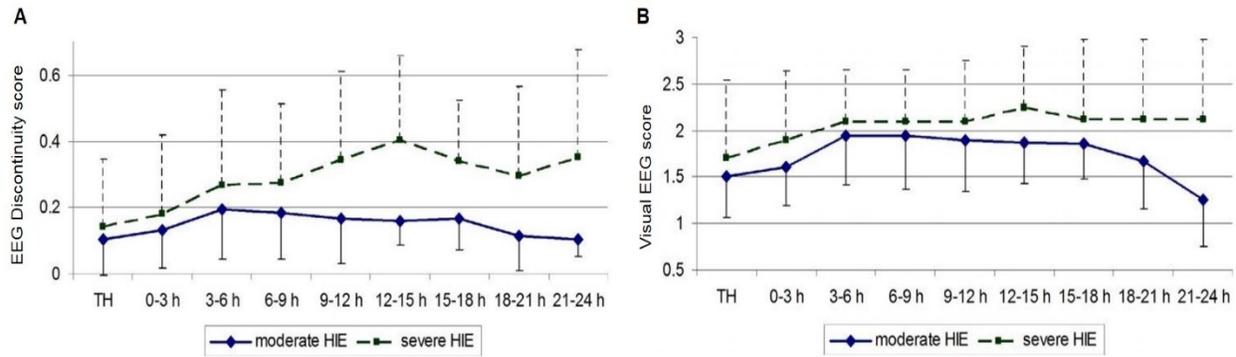


Figure 5. – (A) Évolution des scores quantitatifs de discontinuité d’EEG et (B) des scores visuels de discontinuité d’EEG à partir des 6 dernières heures d’hypothermie thérapeutique et jusqu’à 24 h après le début du réchauffement chez les nouveau-nés atteints d’encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI) modérée et sévère. Reproduit avec permission d’Elsevier à partir de: (Birca et al., 2016).

1.3.4 Influence des drogues sur le bruit de fond de l’EEG

Les traitements médicamenteux peuvent induire des changements de l’activité cérébrale à l’EEG et à l’aEEG. L’administration du phénobarbital pour le contrôle des crises épileptiques (Painter et al., 1999) et de drogue analgésique pour le confort de l’enfant (ex : morphine) peut aboutir à l’installation d’anomalies transitoires à l’EEG dans la population néonatale (Obeid et Tsuchida, 2016). Plusieurs études ont rapporté la prolongation de la durée des intervalles d’atténuation de rythme ou IBI, l’apparition d’un rythme inactif et d’un rythme discontinu à l’aEEG, suite à l’administration de bolus de phénobarbital et de midazolam (Bell, Greisen et Pryds, 1993; Malk, Metsaranta et Vanhatalo, 2014; van Leuven et al., 2004). L’administration d’une dose unique de diazépam en combinaison avec le phénobarbital pour l’intubation ayant prolongé davantage, soit pour une durée de 12 heures, l’effet adverse sur l’aEEG.

Dans une étude observationnelle prospective menée sur des nouveau-nés sains prématurés et à terme, la perfusion de morphine a mené à l’installation transitoire d’un modèle de bouffée-suppression généralisé, d’un rythme invariant à faible amplitude et de l’activité épileptiforme accrue sur le tracé d’EEG (Young et da Silva, 2000). Bien que le tracé ait repris de l’activité normale

environ 6 heures après la discontinuation de la morphine, l'interprétation du tracé pendant la période de perfusion pouvait aboutir aux déclarations pronostiques faussement pessimistes de l'enfant (Obeid et Tsuchida, 2016).

Afin d'éviter les biais d'incorporation sur nos valeurs quantitatives de discontinuité à l'EEG (pourcentage d'un segment donné avec amplitude $<25\mu\text{V}$), nous avons exclu tous patients ayant reçu des doses de phénobarbital au-delà de 24h de vie et tous patients ayant reçu des doses de morphine ou fentanyl, au-delà de la fin de l'hypothermie. Cette étape était essentielle en vue de nous assurer que l'effet potentiel des drogues ait disparu à 12h post-refroidissement.

1.4 Opiïdes

La plupart des unités néonatales de soins intensifs utilisent des opioïdes qui comprennent le fentanyl ou la morphine pour la sédation et l'analgésie des enfants en bas âge gravement malades (Menon, Anand et McIntosh, 1998). Ces médicaments fournissent le soulagement procédural soit pour la prémédication d'intubation (Whyte, Birrell et Wyllie, 2000), la douleur associée à la ventilation mécanique ou à la détresse associée au traitement de refroidissement (O'Mara et Weiss, 2018; Simons, van Dijk, Anand, et al., 2003). La morphine est l'analgésique opioïde le plus couramment utilisé aux soins intensifs néonataux (Hall, Boyle et Young, 2007). Son début d'action est lent (environ 5 minutes) et l'effet de pointe est ressenti à 15 minutes (Frymoyer et al., 2017). En revanche, le fentanyl est souvent utilisé en raison de sa capacité à soulager rapidement la douleur (Yaster, 1987) et sa capacité à fournir une analgésie similaire à la morphine, mais avec moins d'effets secondaires (Saarenmaa, Huttunen, Leppaluoto, Meretoja et Fellman, 1999). Les doses initiales recommandées pour l'administration au nouveau-né de la morphine et du fentanyl par voie intraveineuse sont respectivement, 0.05–0.1 mg/kg et 0.5–2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Simons et Anand, 2006). Dans le cadre de notre étude, les doses d'opioïdes consommés ont été calculées en équivalence de morphine (mg/kg/hr). En s'appuyant sur le ratio de conversion 1:100, les doses de fentanyl ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$) administrées à nos patients par bolus ou perfusion ont été multipliées par un facteur de 100 (Garcia Guerra et al., 2014).

1.4.1 Usage problématique des opioïdes

Historiquement, la croyance que les nouveau-nés ne pouvaient pas ressentir la douleur et l'impossibilité de mesurer la douleur directement en période néonatale, menait à ce que la douleur chez les nouveau-nés soit sous-estimée et rarement traitée (Anand et Hall, 2007). À l'heure actuelle, l'idée que les nouveau-nés n'éprouvent pas la douleur a été réfutée, et les médecins sont plus susceptibles qu'auparavant de soulager la douleur associée aux multiples procédures douloureuses (de Lima, Lloyd-Thomas, Howard, Sumner et Quinn, 1996). Toutefois, il persiste toujours une grande variabilité quant à l'approche de sédation en néonatalogie (Kahn et al., 1998). Les doses de médicaments sédatifs administrés lors des intubations varient considérablement entre les unités néonatales (Eriksson et Gradin, 2008) et la vaste majorité des interventions stressantes, y compris le refroidissement pour les enfants avec EHI, ne sont souvent pas accompagnées d'analgésie (Carbajal et al., 2008).

La réticence des cliniciens à utiliser des analgésiques opioïdes est principalement due à la crainte des effets secondaires et incluent la dépression respiratoire, la motilité gastro-intestinale diminuée, l'hypotension, le besoin prolongé d'une ventilation assistée et un temps accru pour atteindre l'alimentation complète (Hall et al., 2007; Simons, van Dijk, van Lingen, et al., 2003). La tolérance néonatale et la dépendance physique sont d'autres effets adverses potentiels qui se développent rapidement avec les agents à effets d'actions rapides, soit la fentanyl (Franck, Vilardi, Durand et Powers, 1998) et après des perfusions prolongées, plutôt qu'avec des bolus intermittents d'opioïdes (Suresh et Anand, 1998).

1.4.2 Opioïde et l'hypothermie thérapeutique (HT)

Chez les nourrissons atteints d'EHI et traités avec l'hypothermie, les cliniciens sont beaucoup plus réticents à administrer des médicaments sédatifs en raison de la pharmacocinétique modifiée des opioïdes sous refroidissement (Frymoyer et al., 2017). La littérature suggère qu'une légère hypothermie peut diminuer la clairance systémique des médicaments métabolisés par des enzymes cytochromes P450, qui comprennent la morphine et le fentanyl (Tortorici, Kochanek et Poloyac, 2007), en modifiant la capacité enzymatique de liaison des substrats aux isoformes (Somero, 2003). Par conséquent, des concentrations potentiellement toxiques de morphine dans

le sérum peuvent s'accumuler lorsque la dose de morphine est titrée selon l'état clinique du nouveau-né (Roka et al., 2008). À tout cela s'ajoute aussi les risques de toxicité associés particulièrement aux atteintes multi-systémiques chez les enfants avec EHI (Shah, Riphagen, Beyene et Perlman, 2004), la physiologie des organes modifiée durant l'hypothermie (Zanelli, Buck et Fairchild, 2011) et la réponse thermorégulatrice perturbée par l'usage des opioïdes (Rawls et Benamar, 2011). En potentialisant davantage l'hypothermie induite, l'activation des récepteurs d'opioïdes delta, mu et kappa peut renforcer les propriétés toxiques du traitement et mener à des complications cliniques futures. En conséquence, l'exposition à de faibles doses de morphine est fortement justifiée, notamment quand l'enfant est soumis à la thérapie de refroidissement (Bjelland, Klepstad, Haugen, Nilsen et Dale, 2013).

1.4.3 Opioïde et la douleur

L'effet analgésique et sédatif de la morphine est constamment remis en question. Malgré que la morphine réduit les concentrations de cortisol plasmatique et de noradrénaline chez les nouveau-nés ventilés, il y'a une controverse quant à savoir si elle soulage réellement la douleur et le stress (Pokela, 1993; Simons et al., 2005). Par exemple, chez les nouveau-nés prématurés ventilés exposés à des procédures invasives, les scores à l'échelle de douleur aiguë indifférents avec ou sans l'administration de médicament sédatif, suggèrent que la morphine ne fournit pas une analgésie adéquate (Carbajal et al., 2005). Selon une étude randomisée, les perfusions de morphine diminuent moyennement les signes cliniques de douleur, mais elles entraînent des effets indésirables trop importants pour recommander son usage systématique (Anand, Hall, Desai, Shephard, Bergqvist, Young, Boyle, Carbajal, Bhutani, Moore, Kronsberg et Barton, 2004). Par ailleurs, chez une population d'enfants atteints d'EHI en particulier, l'efficacité des perfusions analgésiques à réduire les réponses au stress, y compris le frissonnement, demeure très peu étudiée. Les scores à l'échelle de douleur et à l'échelle de comportement ne sont pas représentatifs de la réponse clinique au stress et sous-estiment grandement le degré d'inconfort ressenti par l'enfant asphyxié sous traitement HT (Hoffman, Bromster, Hakansson et van den Berg, 2013). C'est pourquoi la pratique clinique de sédation durant l'hypothermie diffère

beaucoup d'un centre hospitalier à un autre et repose entièrement sur la discrétion des cliniciens traitants (Wassink et al., 2015).

1.4.4 Conséquence de l'usage des opioïdes

Les preuves sont contradictoires quant aux effets bénéfiques des agents analgésiques et sédatifs sur les résultats neurologiques immédiats ou développementaux. On rapporte d'une part que la morphine protège efficacement les mitochondries cérébrales contre les stress oxydatifs dans les mitochondries isolées cérébrales (Feng et al., 2008). D'autre part, on rapporte que les opioïdes exogènes à fortes et faibles doses contribuent aux lésions cérébrales, principalement dans les structures de l'encéphale et exacerbent l'ischémie du cerveau chez les rats (Kofke, Garman, Stiller, Rose et Garman, 1996).

Les résultats sont encore plus dispersés chez les nouveau-nés prématurés. D'après une large étude randomisée, l'analgésie préventive de morphine diminue considérablement l'incidence de l'hémorragie périventriculaire et intraventriculaire chez les nouveau-nés prématurés (Simons, van Dijk, van Lingen, et al., 2003). Cependant, selon l'essai clinique randomisé effectué dans l'année suivante, la perfusion préventive de morphine ne diminue aucunement le taux de mortalité néonatale, d'hémorragie intraventriculaire grave (IVH), et de leucomalacie periventriculaire (LPV) à 28 jours après la naissance (Anand, Hall, Desai, Shephard, Bergqvist, Young, Boyle, Carbajal, Bhutani, Moore, Kronsberg et Barton, 2004).

Les preuves sur les bénéfices de la sédation sont quasiment inexistantes chez la population d'EHI néonatale. Les quelques travaux qui s'intéressent au sujet rapportent que l'utilisation d'opioïdes dans la première semaine de vie corrèle fortement avec des scores plus favorables à l'examen d'IRM et de meilleurs résultats neurologiques à long terme chez les nouveau-nés asphyxiés (Angeles et al., 2007; Angeles et al., 2005). Toutefois, les enfants inclus dans ces deux études n'ont pas reçu l'intervention hypothermique et n'ont donc pas été contraints au stress physiologique associé à ce dernier. Pour cette raison, ces résultats ne peuvent pas être applicables dans un contexte de nouveau-nés avec EHI traités avec la thérapie d'hypothermie, chez qui les opioïdes interagissent avec l'hypothermie et les risques de tolérance, de sevrage et de dépendance au ventilateur sont multipliés (Dominguez, Lomako, Katz et Kelly, 2003).

Les données secondaires de l'essai contrôlé randomisé basé sur le National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), suggèrent qu'il n'existe aucune association entre le niveau d'exposition au médicament analgésique et sédatif, et le décès ou l'invalidité à 18 mois chez les enfants avec EHI et traités avec HT (Natarajan, Shankaran, et al., 2018). Quoi qu'il en soit, il est rassurant de savoir que l'administration prudente de médicaments sédatifs au cours de l'hypothermie ne minimise en aucun cas les effets neuroprotecteurs de la thérapie.

1.4.5 Conséquences du stress et de la douleur néonatale

Les nouveau-nés ayant souffert d'EHI figurent parmi la population d'enfant recevant le plus grand nombre d'interventions douloureuses et, paradoxalement, le moins d'opioïdes administrés au cours du premier jour de vie (Stevens et al., 2003). Les multiples procédures qui leur sont infligées incluent l'intubation endotrachéale, les analyses sanguines multiples, l'insertion des tuyaux périphériques et le traitement d'hypothermie (Cruz, Fernandes et Oliveira, 2016). Bien que ces interventions soient réalisées en vue d'améliorer la santé de l'enfant, elles peuvent avoir des répercussions sur le développement à long terme du nouveau-né.

La littérature rapporte que l'exposition à des procédures douloureuses en bas âge affecte le développement neurologique, cognitif et comportemental à court et long terme du nourrisson. Le système nerveux central (SNC) des enfants prématurés est particulièrement vulnérable aux dommages permanents associés à l'exposition répétée et prolongée au stress (Bhutta et Anand, 2002; Grunau, 2002). Un plus grand nombre de procédures invasives durant l'hospitalisation chez les enfants très prématurés est associé à des changements à la myélinisation et le quotient intellectuel (QI) à l'âge scolaire (Vinall et al., 2014). La matière grise sous-corticale altérée (Brummelte et al., 2012), le développement corticospinal changé et la croissance macrostructurale thalamique retardée (Duerden et al., 2018; Vinall et al., 2012; Zwicker et al., 2013), sont tous des phénomènes qui corrént directement avec le nombre de procédures douloureuses infligées au nouveau-né durant son séjour aux soins intensifs (Schwaller et Fitzgerald, 2014).

Chez les enfants immatures, une exposition précoce à des stimulus douloureux peut aboutir à des changements permanents aux systèmes d'excitations basales et à la réactivité des systèmes

neuroendocriniens et immunitaires à un stimulus subséquent (Grunau, Oberlander, Whitfield, Fitzgerald et Lee, 2001). La régulation des niveaux de cortisol par l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénergique (HHA) est particulièrement susceptible au changement induit par l'exposition répétée à la douleur, indépendamment des doses cumulatives de morphine administrées depuis la naissance (Grunau et al., 2005). Au bout de 8 mois d'âge, l'enfant est constamment dans un état perpétuel de stress, avec la réponse des marqueurs de stress et la sensibilité à un stimulus subséquent augmenté (Grunau et al., 2007; Grunau, Weinberg et Whitfield, 2004; Scheinin, Scheinin, Asantila, Lindberg et Viinamaki, 1987). Dans la population de nouveau-né à terme avec asphyxie néonatale, l'impact de la douleur et du stress n'a pas encore été largement documenté. Du peu que l'on sache, les procédures invasives aux soins intensifs contribuent ou, pire encore, exacerbent les dommages au cerveau associés au premier événement hypoxique ischémique (Angeles et al., 2007).

1.5 Frissonnement

Le frissonnement est l'acte d'un mouvement de tremblement répétitif et récurrent, que précipitent typiquement le froid chez le nouveau-né (Collins et Young, 2017), ou des complications postnatales tel que des perturbations métaboliques, un sevrage néonatal de drogue et des hémorragies périventriculaires ou intraventriculaires ischémiques (Armentrout et Caple, 2001). Par défaut, les nouveau-nés s'appuient sur la thermogenèse non frissonnante en métabolisant la graisse brune pour se garder à la température ambiante durant le refroidissement (Gunn, 2000). Cependant, quand l'exposition au froid est abondante et la thermogenèse métabolique est insuffisante, les enfants ont essentiellement recours au frissonnement pour maintenir l'homéostasie. L'activité dans les glandes sudoripares cutanées augmente chez ces enfants conjointement avec l'apparition des trémulations, en réponse à la baisse de température (Hoffman et al., 2013).

1.5.1 Frissonnement et réponse physiologique au stress

L'hypothermie induite est un stress physiologique important en soi et présente un réel inconfort pour l'enfant. Chez les moutons fœtaux prématurés, une légère hypothermie est associée à une élévation plus prolongée de la circulation de cortisol après occlusion et à une augmentation des niveaux du cortisol à 72h de vie (Davidson et al., 2008). Le cortisol est un bon indicateur de stress physiologique chez l'animal (Becker et al., 1985) et chez l'enfant humain (Gunes, Koklu, Ozturk, Koklu et Cetin, 2006). Plusieurs autres évènements stressants tels que la sévérité de l'asphyxie, la détresse respiratoire et la ventilation mécanique peuvent augmenter la sécrétion endogène de cortisol dans les enfants en bas âge (Gunes et al., 2006; Roka et al., 2013).

Les valeurs de cortisol après les premières 24 heures d'hypothermie peuvent servir de biomarqueurs du neurodéveloppement à 18 mois d'âge chez les enfants avec EHI (Scaramuzzo et al., 2015). L'étude de Scaramuzzo et al. (2015) rapporte des concentrations de cortisol accrues dans le sérum durant l'HT chez les enfants asphyxiés avec des scores neurodéveloppementaux défavorables, par rapport aux nouveau-nés à terme sains et aux enfants asphyxiés avec de bons scores neurodéveloppementaux. Une concentration de cortisol qui demeure la plus élevée en tout début du refroidissement, mais qui cependant diminue plus rapidement au fur et à mesure du refroidissement chez les enfants avec une issue favorable.

L'étude de Thoresen et al. (2001), dans laquelle les porcelets nouveau-nés n'ont pas été anesthésiés pendant l'HT, rapporte des niveaux de cortisol plasmatique plus élevés pendant l'hypothermie (Thoresen et al., 2001). Les niveaux de cortisol revenaient immédiatement aux niveaux de base après le début du réchauffement. Or, selon les observations qui ont été réalisées, les porcelets non anesthésiés présentaient des frissonnements et une instabilité pendant une longue période durant le refroidissement. Un bon nombre de ces derniers ont, par la suite, développé des crises de convulsions et des atteintes au cerveau. Ainsi, l'inefficacité de l'hypothermie chez ces porcelets pourrait invoquer une perte de neuroprotection due en majeure partie au stress du frissonnement et à la sédation sous-optimale.

1.5.2 Méthodes d'estimation du niveau de frissonnement

La recherche sur l'exposition au froid et la manifestation du frissonnement inclut typiquement l'électromyogramme standard (Bell, Tikuisis et Jacobs, 1992; May et al., 2018), des mesures du métabolisme énergétique (carburant oxydatif) dans les muscles actifs frissonnants (Haman, Legault, Rakobowchuk, Ducharme et Weber, 2004; Haman et al., 2002) ou des mesures de conductance cutanée (Hoffman et al., 2013). Comme nous ne disposons pas de ces techniques actuellement, nous avons eu recours à une approche robuste et automatique à l'EEG aux fins d'estimation du niveau de « trémulation » associé à l'hypothermie.

1.5.2.1 Caractéristiques de l'activité électromyographique

Les contractions musculaires sont une source principale de bruit dans le signal EEG (Kappel, Looney, Mandic et Kidmose, 2017). Les muscles craniofaciaux incluant la mâchoire et le menton sont les plus susceptibles d'interférer avec les enregistrements d'EEG pendant les épisodes de frissonnement. Même les électrodes situées à une distance relative des muscles crâniens peuvent être contaminées par les signaux d'origine musculaire (Whitham et al., 2008). Ces artéfacts sont généralement caractérisés par des bandes passantes à haute fréquence de 20-300 Hz (Criswell, 2010). Grâce aux paramètres de filtre passe-bas pour les canaux EEG, les composantes EMG à très hautes fréquences sont souvent éliminés automatiquement par le logiciel d'analyse (Brunner et al., 1996).

La fréquence de pointe des différents muscles de la tête varie selon les muscles, les types de contractions (direction et force) et le sexe des patients (Kumar, Pah et Bradley, 2003). La limite de bande inférieure de l'activité de ces muscles étant d'environ 15 Hz (Muthukumaraswamy, 2013). Pour le muscle masséter, la fréquence maximale est aux alentours de 50-60 Hz, alors que pour le *frontalis*, elle est de 30-40 Hz (O'Donnell, Berkhout et Adey, 1974; van Boxtel, Goudswaard, van der Molen et van den Bosch, 1983). D'après une étude plus récente, les fréquences de pointe pour le *frontalis* se situent dans les plages de 20-30 Hz et pour le *temporalis*, entre 40-80 Hz (Goncharova, McFarland, Vaughan et Wolpaw, 2003a). On note également un premier pic autour de 20-30Hz pour les muscles temporaux. Basé sur l'observation que la fréquence des frissons correspond étroitement à la taille du corps, la fréquence calculée des

contractions musculaires induites par le frissonnement durant HT chez les nouveau-nés asphyxiés est d'environ 18 Hz (Marics et al., 2013).

1.5.2.2 Méthodes de séparation de l'EMG/EEG

Les activités musculaire et cérébrale à l'EEG peuvent être différenciées par leur dimension spectrale et leur distribution spatiale distincte. La majeure partie de l'activité EEG néonatale est répartie dans les régions centrales, alors que l'activité EMG est captée notamment par les électrodes fronto-temporales (Fp1, Fp2, T3, T4) (Muthukumaraswamy, 2013). L'amplitude de l'activité musculaire (100 μ V) est de plusieurs ordres de grandeur plus élevée que celle de l'activité du cerveau (1 μ V) (Herrmann et Demiralp, 2005). De même, les signaux EMG ont une plus courte durée, soit de quelques secondes que ceux générés par le cerveau. Ils sont souvent limités à une électrode ou deux et s'apparentent visiblement à des pointes épileptiformes d'EEG (Schwartz et Kellner, 2015) (Figure 6).

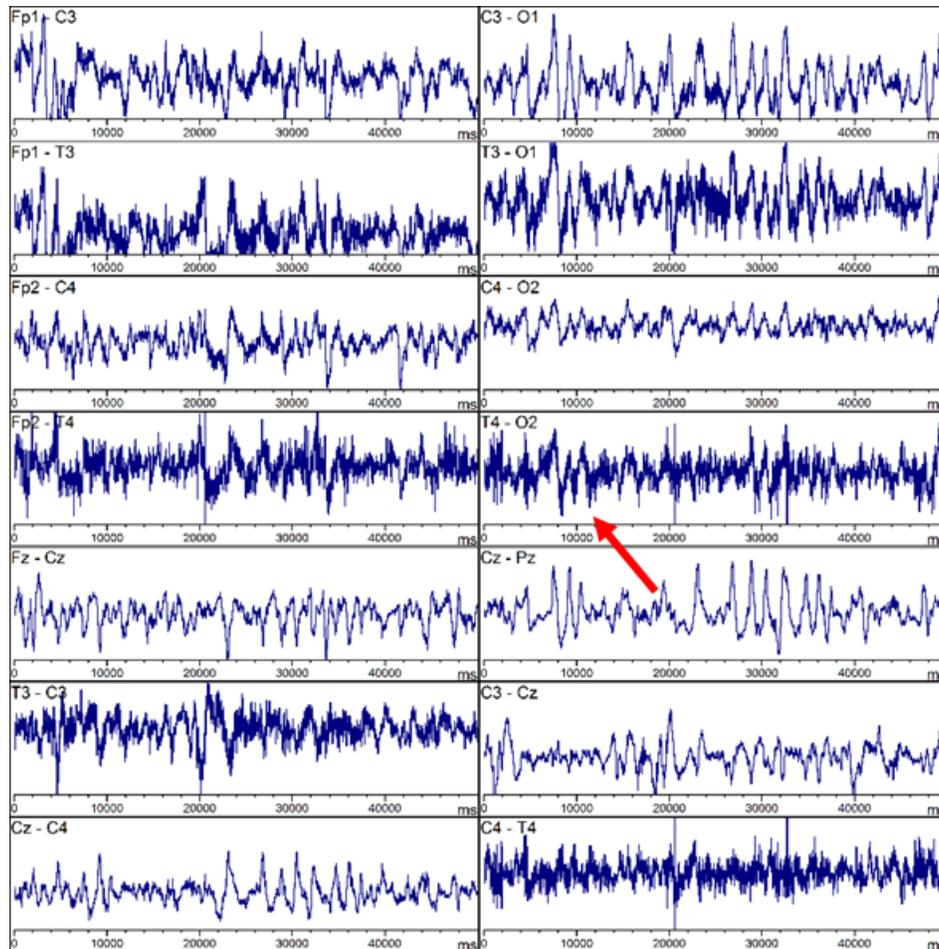


Figure 6. – Exemple de signaux perturbés par des artéfacts d’EMG (montage bipolaire), récupérés chez l’un de nos patients soumis à l’HT. La flèche rouge pointe vers l’un des canaux les plus contaminés (T4).

La transformation de Fourier est une approche mathématique qui décompose le signal EEG en un graphique d’amplitude par fréquence surnommé le « spectre de puissance », et varie en fonction de l’intensité et la fréquence d’occurrence de chaque contraction musculaire (Wiedemann et al., 2015). L’activité des muscles de surface ou de visage se traduit largement par une puissance augmentée dans les zones périphériques, mais qui demeure cependant, inchangée dans les zones centrales du cuir chevelu. Chez l’humain adulte, la puissance au-delà de 20 Hz est 10 à 200 fois plus augmentée pendant l’état induit par des tâches cognitives ou motrices qu’au repos, bien

qu'elle soit majoritairement concentrée dans l'extrémité inférieure (Whitham et al., 2007). Chez le nouveau-né, la plus grande partie du contenu spectral pendant les épisodes de bouffées d'EEG réside dans les fréquences basses delta (0-4Hz) et thêta (4-7.5) (Rother et al., 1990). On retrouve 90% de la puissance en dessous de 4Hz pendant les épisodes de sommeil tranquille et quasiment aucun rythme de nature cérébrale au-dessus de 10Hz (Thordstein et al., 2004). Par rapport aux mouvements des membres inférieurs (pied et jambe), les mouvements des membres supérieurs (main et bras) provoqués par les épisodes de frissonnement génèrent des signaux musculaires plus intenses et plus répandus à l'EEG (Georgieva, Lester, Yilmaz, Wass et Leongi, 2018).

1.6 Récapitulation et problématique de l'étude

De nombreux enfants atteints d'EHI postnatale développent à long terme des séquelles neurologiques modérées à sévères. Ces enfants auront besoin de soins médicaux importants tout au long de l'enfance et de la vie adulte. Les coûts de ces soins sont élevés, mais le fardeau indirect pour l'enfant, sa famille, les services sociaux et les systèmes éducatifs pertinents sont astronomiques (Eunson, 2015).

Étant donné que les avantages cliniques et la sécurité de la thérapie d'hypothermie sont bien établis, le traitement par HT est devenu le standard prodigué au nouveau-né avec EHI modérée et sévère. L'hypothermie est réalisée par le refroidissement du corps entier à une température de base cible de 33.5°C, à partir de 6 heures après la naissance et maintenue pendant 72 heures (Davies et al., 2019). D'après les résultats de multiples essais cliniques, ces lignes directrices se retrouvent dans les marges optimales. Toutefois, la vitesse de réchauffement de 0.5°C n'est pas optimisée pour les enfants sous refroidissement. Avec les protocoles de réchauffement actuels, le rythme cérébral de certains enfants se détériore au fil des heures et ne s'améliore guère, malgré la restauration de la température corporelle ambiante (Birca et al., 2016).

Selon les études animales, une neuroprotection optimale requiert une sédation adéquate et un faible niveau de stress physiologique durant le traitement (Thoresen et al., 2001). Or, les tremblements et les mouvements agités sont souvent négligés dans l'évaluation clinique de santé du nouveau-né soumis à l'hypothermie thérapeutique et sont largement considérés comme étant

bénins. Le manque de preuve concernant l'efficacité des analgésiques à soulager la détresse et les effets secondaires associés à l'usage des opioïdes dissuadent les cliniciens à favoriser la pratique de sédation particulièrement pendant le refroidissement. L'évaluation de la douleur chez les nouveau-nés asphyxiés traités par HT est particulièrement difficile, car aucune échelle n'a été correctement validée jusqu'à présent (Lago et al., 2019).

Il est fort possible que les enfants avec une encéphalopathie légère initiale progressent à travers les phases de défaillance énergétique pour développer une encéphalopathie modérée, et vice-versa (Lodygensky, Battin et Gunn, 2018). Ainsi, un nombre croissant d'enfants avec EHI légère se voient de plus en plus éligibles dans les grands essais d'hypothermie. Cependant, les risques potentiels qui découlent de la thérapie chez cette population en particulier n'ont pas encore été décrits. Les stratégies de prise en charge actuelles impliquent que les enfants légèrement malades reçoivent moins de médicaments sédatifs et analgésiques, malgré que ces derniers réagissent le plus fortement au stimulus externe par des mouvements et sont à la fois, les plus concernés par la mauvaise pratique de sédation.

1.7 Objectifs et hypothèses

Mon projet de maîtrise vise à mieux comprendre les facteurs qui risquent de compromettre les effets bénéfiques de la thérapie de refroidissement, dans le but d'optimiser la neuroprotection et d'améliorer le développement des nourrissons atteints d'EHI. Nous avons comme objectif principal d'évaluer l'association entre les doses d'opioïdes consommées pendant l'HT, le degré de tremblement, et l'évolution de l'index de discontinuité à l'EEG au fil des 72h de l'HT, du réchauffement et jusqu'à 12 heures post-HT.

Nous avons émis l'hypothèse selon laquelle les faibles doses d'opioïdes et l'activité EMG élevée pendant les 72 heures de l'HT sont associées à des scores quantitatifs de discontinuité à l'EEG augmentés à 12 heures après la fin du traitement d'hypothermie. En d'autres termes, les nouveau-nés asphyxiés dont le stress clinique imposé par le refroidissement qui n'est pas allégé par l'administration de morphine ou fentanyl, sont particulièrement à risque d'éprouver une détérioration de l'activité cérébrale d'EEG après la fin du traitement.

Ce chapitre avait pour but d'introduire la pathophysiologie de l'EHI, la pratique actuelle de l'HT dans les grandes unités tertiaires, la technique de monitoring cérébrale d'EEG ainsi que les concepts méthodologiques de l'estimation du frissonnement. Nous avons élaboré sur la problématique liée à l'usage des opioïdes et les conséquences importantes d'une exposition répétée au stress pendant les premiers jours après la naissance, en vue de mieux expliquer le raisonnement derrière notre hypothèse. Le prochain chapitre est constitué d'un manuscrit en préparation pour publication dans la revue *Journal of Pediatrics* et rapporte les résultats principaux de l'étude.

Chapitre 2 – Relationships between opioids, shivering and an index of EEG discontinuity in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia

Relationships between opioids, shivering and an index of EEG discontinuity in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia

Zamzam Mahdi, BSc,¹ Bohdana Marandyuk, MD¹, Beatrice Desnous, MD, PhD,^{1,2} Anne-Sophie Liet, BSc¹, Rasheda Arman Chowdhury, PhD¹, Veronica Birca, MD¹, Sophie Tremblay, MD, PhD^{1,3}, Gregory Anton Lodygensky, MD^{1,3}, Elana Pinchefsky, MD, MSc^{1,2}, Mathieu Dehaes, PhD^{1,4} and Ala Birca, MD, PhD^{1,2} †

¹Research Centre, Sainte-Justine University Hospital Center, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (QC), H3T 1C5, Canada

²Division of Neurology, Department of Neuroscience, University of Montréal and Sainte-Justine University Hospital Center, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (QC), H3T 1C5, Canada

³Division of Neonatology, Department of Pediatrics, University of Montréal and Sainte-Justine University Hospital Center, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (QC), H3T 1C5, Canada

⁴Department of Radiology, Radio-oncology and Nuclear Medicine, University of Montréal, 2900 Edouard Montpetit Blvd, Montreal (QC), H3T 1A4, Canada

†The author Ala Birca deceased during the review process of this manuscript

Correspondence to:

Mathieu Dehaes, PhD
Department of Radiology, Radio-oncology and Nuclear Medicine
University of Montréal
Ste-Justine Hospital University Centre
3175 Cote Sainte-Catherine, Montréal (QC), H3T1C5, Canada
Tel: 514-345-4931 #5137
mathieu.dehaes@umontreal.ca

2.1 Abstract

Objective (s): To assess the associations between opioid sedation, shivering stress, and electroencephalography (EEG) background activity in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) during and after therapeutic hypothermia (TH).

Study design: Twenty-one neonates with HIE were monitored with continuous EEG during TH and up to 12h post-TH. None of the patients had electrographic seizures, received antiepileptic drugs beyond 24h of life or received sedative medications beyond 72h of life. Electromyographic activity measured over the temporal regions was used to estimate shivering stress. Periods of low voltage EEG background activity (<25 μ V) was used as an index of EEG discontinuity. Correlations between shivering stress, opioid doses administered during TH, and EEG discontinuity were performed.

Results: Reduced shivering stress during TH was associated with decreased EEG discontinuity from cooling to post-cooling ($r = 0.513$, $p = 0.017$) and lower index of discontinuity post-TH ($r = 0.608$, $p = 0.003$). Higher cumulative opioid doses during TH were associated with lower shivering stress ($r = -0.485$, $p = 0.026$) and decreased EEG discontinuity index from early-TH to post-TH ($r = -0.493$, $p = 0.023$).

Conclusion (s): Opioid sedation and reduced shivering stress during TH were associated with improved recovery of EEG background activity after the restoration to baseline core temperature.

Significance: These results may help to better understand the physiological mechanisms of TH in neonatal HIE and allow individualized protocols to ensure the benefits of TH.

Keywords: Continuous electroencephalography (EEG) monitoring; Electromyographic (EMG); Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE); Opioids; Therapeutic hypothermia (TH); Shivering stress.

Abbreviations: HIE: Hypoxic ischemic-encephalopathy, EEG: Electroencephalography, EMG: Electromyography, TH: Therapeutic Hypothermia, RW: Rewarming, AED: Antiepileptic drug.

2.2 Introduction

Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is associated with high mortality and long-term neurodevelopmental disability in survivors (Jacobs et al., 2013). Therapeutic hypothermia (TH), now a standard of care, provides effective neuroprotection by improving survival rates and reducing the combined outcomes of death and disability. Despite TH, a significant number of neonates still suffer from adverse outcomes and TH is less beneficial in neonates with severe than moderate HIE (Jacobs et al., 2013).

Hypothermia is potentially a source of discomfort and pain for the newborn, and chronic pain exposure has been shown to affect neurodevelopment (Coviello et al., 2018). Thus sedatives and analgesics, including opioids, are administered to improve comfort and prevent shivering as a physiological response to induced hypothermia (McCann et Soriano, 2012). Experimental data have shown that unsedated TH is not neuroprotective in asphyxiated piglets, possibly due to the detrimental effects of cold and shivering (Thoresen et al., 2001). However, neonatologists may be hesitant to use sedatives in neonates considering the evidence of the potential harmful effects of prolonged exposure to sedatives on the neonatal brain (Anand, Hall, Desai, Shephard, Bergqvist, Young, Boyle, Carbajal, Bhutani, Moore, Kronsberg, Barton, et al., 2004; Duerden et al., 2016; Schiller et al., 2018). Nonetheless, retrospective studies from the precooling era have shown reduced brain injury in asphyxiated term neonates receiving opioids during their first days of life (Angeles et al., 2007; Angeles et al., 2005).

Previous studies are not conclusive whether the benefits of sedation and analgesia outweigh their potential harmful effects, and whether they are efficient at alleviating the stress of shivering during TH. A recently published study based on the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network (NRN) randomized controlled trial of cooling reported no effect of sedation/analgesia on 18-month outcomes in HIE (Natarajan, Shankaran, et al., 2018). However, the study included a heterogeneous group of normothermic and hypothermic HIE neonates of various encephalopathy severities, sedated with more than five different agents for various durations. Thus, further investigation of the risks and benefits of sedation/analgesia in HIE is needed.

Previous work by our group and others have shown that EEG background activity evolves over time (Birca et al., 2016; Nash et al., 2011) and that the rewarming period may represent a phase of increased neurological vulnerability due to rapid transition to normothermia (Battin et al., 2004; Birca et al., 2016). The evolution of EEG background activity was previously shown to be a reliable marker of HIE severity and predictor of long-term neurodevelopmental outcome (Tsuchida, 2013). However, potential factors including hypothermia-induced shivering and opioid sedation may influence EEG background evolution and were not previously explored.

In this study, we assessed the relationship between opioid sedation/analgesia, shivering stress estimated using electromyographic (EMG) activity and an index of EEG discontinuity throughout

TH, rewarming and post-rewarming periods. We hypothesized that opioid sedation suppresses shivering stress and improves EEG background recovery.

2.3 Methods

2.3.1 Study Design and Population

This study was approved by the CHU Sainte-Justine Hospital Ethics Committee for Human Experimentation. We included a cohort of 21 neonates with HIE who underwent whole-body TH at CHU Sainte-Justine tertiary level neonatal intensive care unit (NICU) between September 2013 and April 2019.

We included patients who (i) satisfied institutional criteria for TH, i.e. ≥ 36 weeks gestational age, ≥ 1800 grams at birth, < 6 h of life, evidence of encephalopathy and severe metabolic acidosis with $\text{pH} \leq 7$ or base deficit ≥ 16 , or milder acidosis with $\text{pH} 7.01\text{--}7.15$ or base deficit $10\text{--}16$, accompanied by Apgar score ≤ 5 or positive-pressure ventilation at 10 min and a sentinel perinatal event, (ii) underwent whole-body TH ($33.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ of core body temperature), initiated within six hours after birth, continued for 72h and followed by gradual rewarming by 0.5°C per hour over 6h, and (iii) had continuous EEG (cEEG) monitoring initiated within the first 24h of life and maintained for at least 12h after the end of TH.

Exclusion criteria included patients with (i) severe HIE (grade III) assessed using Sarnat staging, (ii) EEG confirmed seizures, (iii) administration of antiepileptic drugs (AED) beyond 24h of life and (iv) administration of sedative medication beyond 72h of life.

All neonates underwent a magnetic resonance imaging (MRI) examination performed between day 4 and discharge. Clinical MRI was reviewed based on sagittal and axial T1-, axial T2- and diffusion-weighted imaging.

As standard clinical care in our institution, neonates typically undergo serial neurological examinations on admission and, subsequently, every 8h until the end of the 4th day of life. These examinations are performed using a continuous scale system inspired from the modified Sarnat scale (Nelson et al., 2012; Sarnat et Sarnat, 1976). Ten items (level of consciousness, spontaneous activity, posture, tone, primitive reflexes, three autonomic systems, cardiovascular activity and seizure) were examined and assigned a score ranging from 0 (normal) to 3 (profoundly comatose). The score were added up and the sum was divided by 10. A previous study developed and validated a similar quantitative grading system for the purpose of facilitating the neurological assessment of the asphyxiated newborn (Lipper, Voorhies, Ross, Vannucci et Auld, 1986).

2.3.2 Video-EEG recording

Video-EEG was recorded using portable Stellate Vita ICU and Nihon Kohden video-EEG systems (sampling rate 200Hz, bandpass 0.1–100Hz). Certified EEG technologists applied 12 surface

electrodes according to the international 10–20 system of electrode placement modified for neonates (Fp1, Fp2, T3, T4, C3, C4, Cz, Fz, Pz, O1, O2, referenced to FCz). EEG monitoring was started the next morning when neonates were admitted overnight. All neonates included in the study underwent cEEG monitoring during TH, rewarming and for at least 12h after rewarming, as per our institutional protocol.

2.3.3 EEG background activity analysis

Two neurophysiologists (AB and BD) reviewed all cEEG recordings for the presence of electrographic seizures and background impairment.

Automatic detection and quantitative analysis of periods of EEG discontinuity was performed using BrainVision software (Brain Products, GmbH). Recordings were digitally filtered (0.5–50Hz bandpass, 60Hz notch) and EEG segments containing artefacts were rejected subsequent to a combined visual and automatic inspection of the record. The EEG epochs corresponding to the following time intervals of interest were retained for further analyses: (i) consecutive 6h intervals from 18h to 72h of life, (ii) last 6h before the initiation of rewarming, (iii) consecutive 3h intervals from the start of rewarming and up to 12h after rewarming was initiated. For quantitative EEG analysis, epochs were then divided into non-overlapping consecutive temporal segments of 1.28s (256 points), which corresponded to a maximum of 16 875 samples per 6h segment.

The index of EEG discontinuity was calculated for each EEG epoch of interest and then averaged between the right and left hemispheres. The proportion of the whole recording with a peak-to-

peak amplitude $<25\mu\text{V}$ was calculated within channels C3-T3 and C4-T4, and then averaged between the right and left hemispheres. The procedure applied was similar to previous methods to provide an estimate of the peak-to-peak amplitude (Hellstrom-Westas et Rosen, 2006; O'Reilly et al., 2012). EEG discontinuity is described as higher voltage “bursts” of electrical activity interrupted by prolonged periods of low voltage activity or interburst (Tsuchida et al., 2013). Interburst interval duration was not used as short artefacts may be mistakenly classified as bursts and can influence the mean IBI more significantly than the proportion with abnormally low voltage for GA (Flisberg et al., 2011).

2.3.4 Estimation of shivering stress

Shivering stress was estimated with high frequency EMG activity extracted from EEG signals measured over the left and right temporal EEG electrodes (T3 and T4) located over the *temporalis* muscles. Figure 7 (A) shows an example of EEG segments extracted from one patient (patient #1) who was sleeping quietly and one patient who was shivering (patient #2). Corresponding real-time EEG-videos for both epochs were reviewed to assess the synchrony between visual signs of shivering and high-frequency rhythmic artifacts on the raw EEG recordings (see supplementary Video 1).

To estimate the shivering stress from EEG signals over the temporal lobes, we selected the Beta frequency band (15-30Hz), which was previously shown to be associated with cold shivering (Marics et al., 2013) and the spectral peak of temporalis muscles (Goncharova, McFarland, Vaughan et Wolpaw, 2003b). Recordings were re-referenced to an average reference. Fast

Fourier transform was applied to obtain power spectra for each EEG segment selected during the preprocessing step (see Figure 7 (B)). Spectral power was calculated independently on raw EEG signals. To separate myogenic activity from cortical activity in the beta frequency range, power spectra from the central electrode (Cz), which contained cortical activity with minimal muscle artifact, were subtracted from power spectra derived from T3 and T4. Values were averaged across all segments within every EEG epoch. Spectral power values were extracted for every EEG channel. As showed in patient #2 in Figure 7 (C), channels that were highly contaminated by muscle artifacts provided higher scalp EEG power spectrum in the beta frequency band. In the following analyses, EMG activity was averaged over the second day of life (i.e. 24-48h) and the third day of life (i.e. 48-72 h).

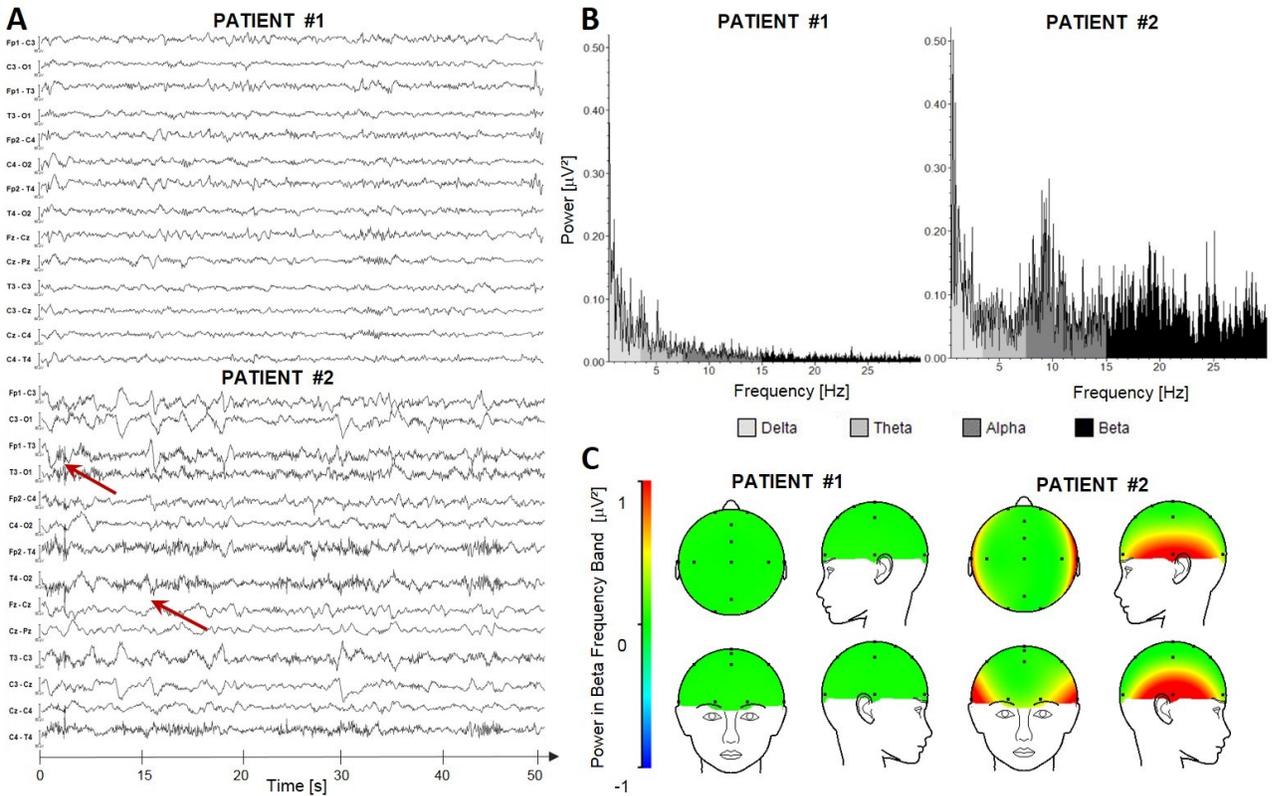


Figure 7. – Methods for the estimation of shivering stress using electromyographic (EMG) activity.

(A) Both images resulted from two EEG epochs of 50s duration in which, patient #1 was sleeping and patient #2 was shivering (as visually assessed with real-time synchronized EEG-video recordings, see Supplementary Video 1). Red arrows are pointing towards visible muscular artifacts on Fp1-T3 and T4-O2 channels. (B) Fast Fourier transforms (FFT) power spectra from the averaged signal of temporal electrodes (see red arrows in T3 and T4 locations from the 10-20 system). In contrast to patient #1, patient #2's EEG signals show significantly higher power within the Beta frequency band (15-30Hz). (C) Spatial mapping view of the Beta range power spectrum in patient #1 (left) and patient #2 (right). In patient #1, the amplitude of the Beta range power spectra is low and is equally distributed over the scalp. In patient #2, the amplitude of the Beta range power spectra is high over the temporal areas of the scalp and decreases over central regions.

2.3.5 Sedative medication

Morphine or fentanyl, either with intermittent doses or via continuous infusions, were provided as clinically indicated when patients demonstrated clinical signs of distress and/or shivering. For intermittent morphine administration, doses varied between 0.01 and 0.1mg/kg while morphine perfusion rates varied from 0.015 to 0.03mg/kg/h. Intermittent doses of fentanyl ranged between 2.9 and 4.0 mcg, while perfusion rates for fentanyl were maintained at 1mcg/kg/h. Doses and timings of sedative medications and AEDs were retrieved from the pharmacy drug administration sheets and cross-validated with the nursing flow sheets and medical prescription records. Cumulative opioid doses expressed as morphine equivalents (morphine 100mg = fentanyl 1mg) administered from birth to the end of TH were used for analysis (Garcia Guerra et al., 2014).

2.3.6 Data analysis

To investigate the evolution of EEG background from one timepoint to another, we defined three particular changes in the index of EEG discontinuity (Figure 8): from early-TH to 6h post-RW (ΔT_1), middle-TH to 6h post-RW (ΔT_2), and 6h pre-RW to 6h post-RW (ΔT_3). The right arrow on Figure 8 highlights the two periods examined. Non-parametric Spearman correlations between changes in periods of EEG discontinuity, averaged EMG activity, and cumulative opioid doses received were performed.

Non-parametric correlation statistics were performed to assess the relationships between mechanical ventilation, cumulative opioid doses received during TH, the initial severity of HIE and EMG. Multiple separate one-way repeated measures ANOVA and ANVOCA were conducted with

opioids and EMG included as covariates, and EEG background as our dependent variable. All data were analyzed using SPSS 25.0 software. Level of significance for all statistical analyses was 0.05. For descriptive purposes, the median split procedure was applied to both of our independent variables, opioids administered from birth to end of TH and EMG recorded over 24-72h, and allowed to categorize the population into groups: (i) patients with high (N=10) versus low (N=11) cumulative opioid doses, respectively, and (ii) patients with high (N=11) versus low (N=10) EMG activity, respectively. Data were either presented as means \pm SD, n (%) or median (interquartile range).

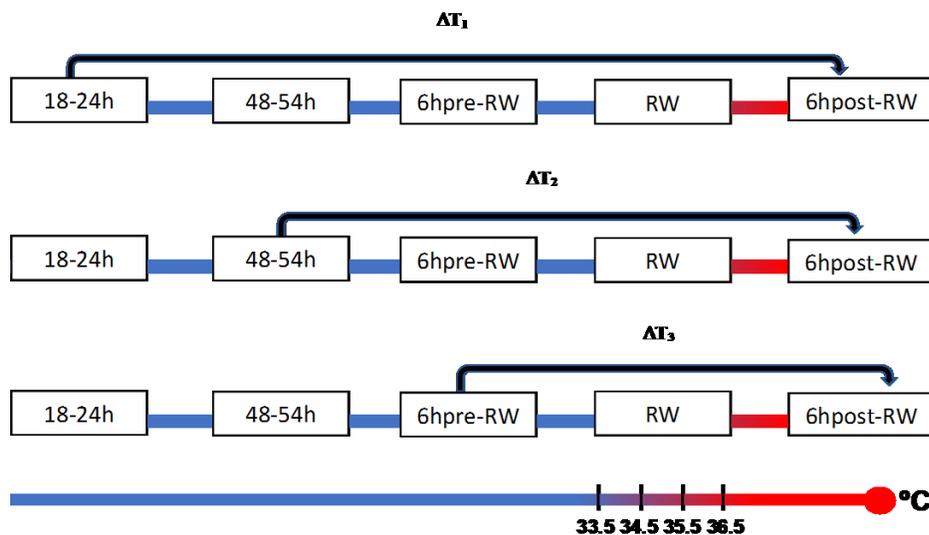


Figure 8. – Schematic of the measurement timeline to perform non-parametric correlation statistics. The index of EEG discontinuity was calculated for four different periods: beginning of TH (18-24h of life), middle-TH (48-54h of life), 6h pre-rewarming (6h pre-RW) and 6h post-rewarming (main period of interest). Three specific changes in EEG background were considered: early-TH to 6h post-RW (ΔT_1), middle-TH to 6h post-RW (ΔT_2), and 6h pre-RW to 6h post-RW (ΔT_3). A complementary colorbar is provided to show temperature changes ($^{\circ}\text{C}$) from hypothermia to normothermia.

2.4 Results

2.4.1 Clinical characteristics

Out of the 110 neonates who were admitted for TH, 46 suffered from severe HIE and seven had early discontinuation of TH prior to 48h of life for rapid clinical recovery and were judged non encephalopathic. Of the remaining 57, 17 experienced EEG confirmed seizures or received AED for clinical seizures beyond 24h of life. Twelve had sedatives administered beyond 72h of life. Six neonates had incomplete EEG recordings and one recording had excessive artefacts that prevented further EEG analysis and interpretation. Twenty-one neonates were considered for subsequent analysis (see Figure 9).

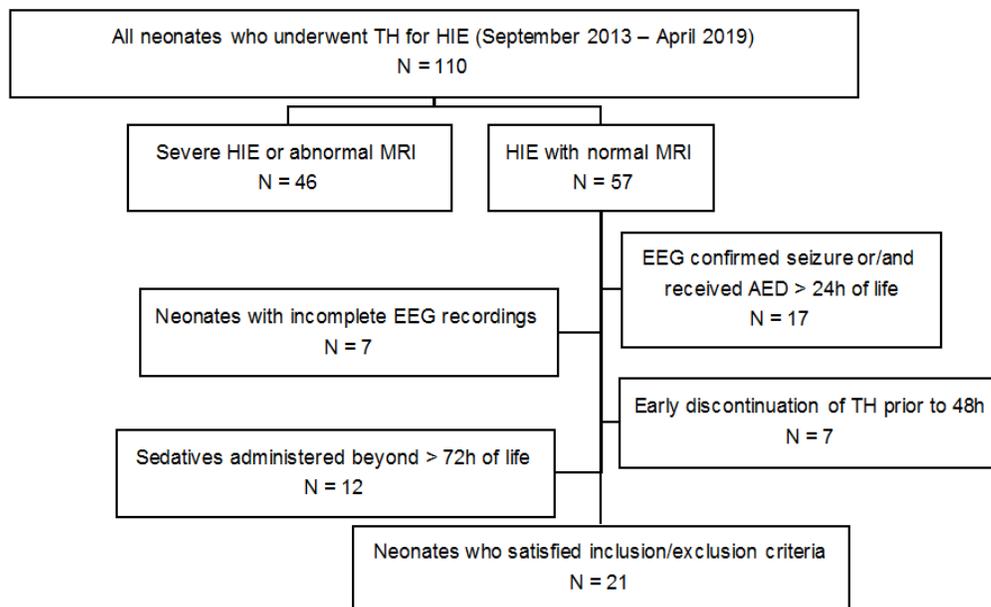


Figure 9. – Flowchart of the study population.

Table 2 summarizes the demographic and clinical characteristics of the population (N=21). Four patients had a suspicion of clinical seizures prior to admission, but none had EEG confirmed electrographic seizures. The median length of hospital stay after birth was 7 (IQR \pm 6.0-9.7). None of the patients had evidence of global hypoxic-ischemic brain injury on MRI. However, two patients had small intraparenchymal hemorrhage (in the right cerebellum and the right occipital region, respectively). One patient had intraventricular hemorrhage (grade 2). Two patients had punctate white matter hyperintensities in the right frontal region, and another patient in the sub-cortical para-ventricular region.

Clinical characteristics (N = 21)	Frequency or median (IQR or %)
Gestational age, weeks	39 (37.6, 40)
Weight, kg	3.32 (2.84, 3.65)
Male sex	12 (57%)
Emergent Caesarian section	7 (33%)
Apgar scores, 5 min ^a	4 (2.75, 5)
Apgar scores, 10 min ^a	5 (4, 6.25)
Resuscitation scores ^{a,b}	3 (3, 4)
Esophageal Temperature in °C <ul style="list-style-type: none"> • 24-48h • 48-72h • Average (24-72h) 	33.5 (33.5, 33.6) 33.5 (33.4, 33.5) 33.5 (33.4, 33.5)
Skin Temperature in °C <ul style="list-style-type: none"> • 24-48h • 48-72h • Average (24-72h) 	32.4 (31.7, 32.7) 32.6 (32.1, 32.8) 32.3 (32.1, 32.9)
Worst pH within the first hour	6.94 (6.8, 7)
Suspicion of clinical seizures	4 (19%)
Days on ventilator ^c	2 (1, 3)
Vasopressors	2 (10%)
Age at full oral feed, days	4 (3, 5.75)
Length of hospital stay, days	7 (6, 9.75)

Note. ^aInformation missing for one patient delivered at home. ^bThe resuscitation score is based on interventions that are administered at birth, ranging from 1 (no intervention) to 6 (endotracheal intubation and epinephrine). ^cBased on the 12 patients who were mechanically ventilated.

Tableau 2. – Demographic and clinical characteristics of neonates with mild and moderate hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia (N = 21). Data are described as median (interquartile range, IQR), or number (%).

2.4.2 Changes in EEG background activity

At the group level, our one-way repeated measures ANOVA revealed significant changes in the index of EEG discontinuity from 54h of life to 6h post-rewarming ($F_{1,20} = 11.0$, $p = 0.003$) and 6h pre-rewarming to 6h post-rewarming ($F_{1,20} = 6.37$, $p = 0.02$). Following these observations, we investigated whether shivering or opioids had associations with noticeable changes in EEG background from hypothermia to normothermia.

2.4.3 Sedation

A graphical representation of the EEG discontinuity evolution within each patient, including the corresponding administered sedation in the first 96 hours of life is illustrated in Figure 10. None of our patients received AEDs after 24h of life and none of them had any opioids administered beyond 72h of life. Patients #2, 12, 20, and 21 had loading doses of phenobarbital prior to 24h of life. The cumulative doses of morphine received over the course of TH ranged widely between subjects from a high of 0.06 to a low of 1.10mg/kg. Patient #19 received 0.06mg/kg, which corresponded to the lowest cumulative doses of morphine in our study population. Patient #3 and #10 were infused with morphine, whereas only patient #12 was infused continuously with fentanyl for a duration of 6 hours. 89% of the total doses were administered during the first two days of life and very few patients received intermittent bolus doses consistently throughout the 72h of TH. Nine patients did not require respiratory support after birth. The 12 patients who were ventilated had a median mechanical ventilation time of 2 days (IQR \pm 1-3). With regards to

intubation, we observed significant differences between level of sedation provided to ventilated and unventilated patients as determined by ANOVA ($F_{1,20} = 6.29, p = 0.02$).

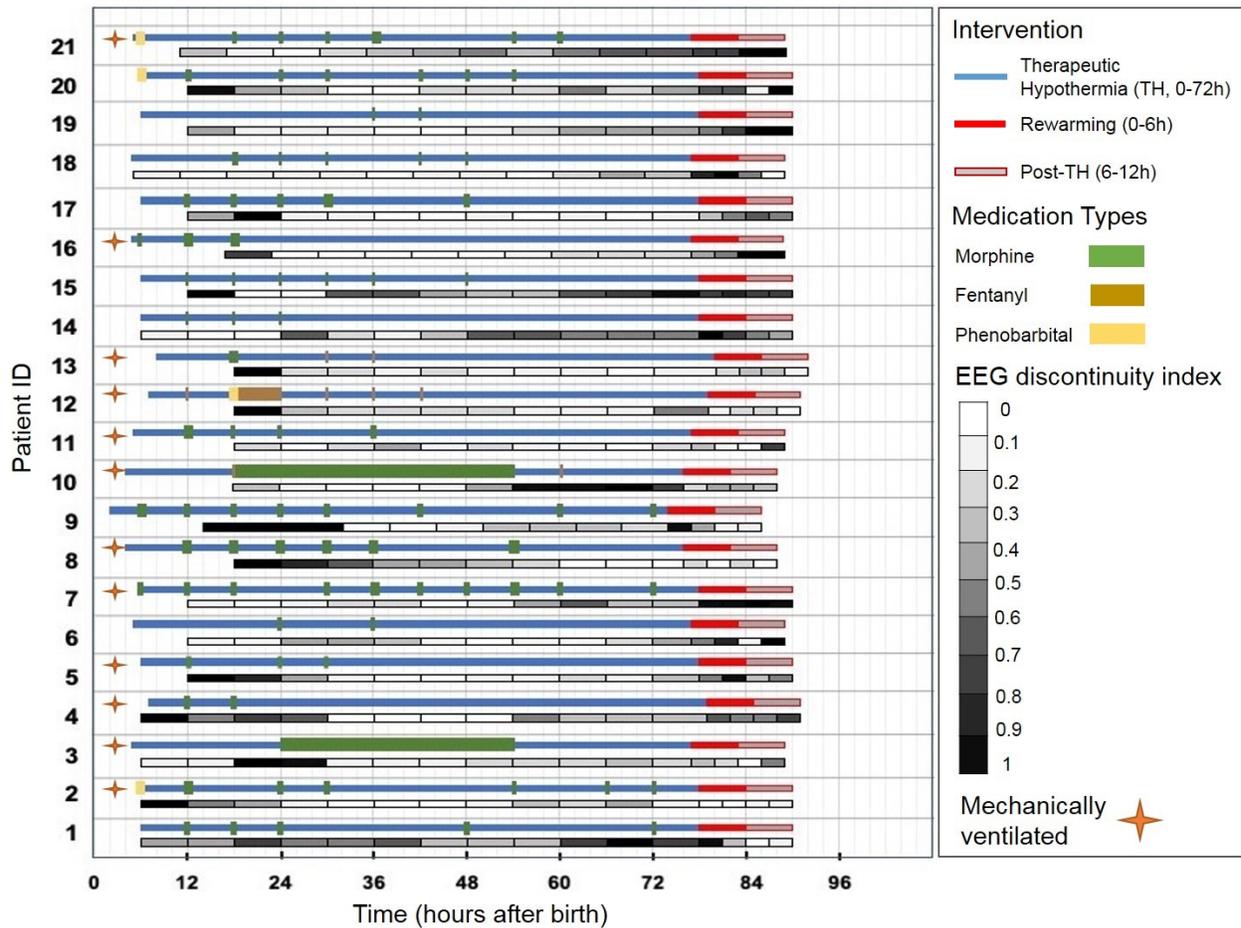


Figure 10. – A graphical representation of the EEG background evolution (gray level bars) and medications (color bars) received throughout the three days of TH, rewarming and post-rewarming periods. Bolus doses of drugs are denoted as vertical color bars (the bar’s width is proportional to the drug’s dose). Horizontal lines of the same colours represent the time of the infusion of the same drug. EEG discontinuity values for each segment were normalized with respect to the intra-individual EEG discontinuity range, with white and black colors denoting the lowest and highest values of EEG discontinuity index, respectively, for each subject. Gray levels represent intermediate values. The orange star label recognizes patients who were intubated anytime during the 72h hypothermia intervention.

Figure 11.A provides a qualitative assessment of changes in EEG background when patients were grouped in high versus low cumulative opioid doses. Eight ventilated patients (80%) were included in the high opioid group and only four (36%), were included in the low opioid group. Earlier during TH, patients with higher exposure to opioids (continuous lines) displayed higher EEG discontinuity levels compared to patients with lower opioid doses (dotted lines). Periods of discontinuous activity remained lower from 54h of life onwards (including the rewarming period) in patients with higher exposure to opioids compared to patients with lower exposure to opioids.

Concordant with the descriptive data presented in Figure 11.A, the analyses of covariance showed a significant interaction between changes in EEG discontinuity index from 24 hours of life to 12 hours post-TH and opioid doses included in the model as a covariate ($F_{1,19}=9.46$, $p=0.006$). Table 3 provides a significant non-parametric correlation between ΔT_1 (i.e. EEG changes from 24h to 12h post-TH) and opioids, which indicates that overall increased doses of sedatives are associated with a decrease in EEG periods of discontinuous activity. No significant differences in EEG background evolution between ventilated and unventilated patients were noted. Although the mean Sarnat score was slightly higher among infants labeled high opioid than low opioid (1.6 ± 0.6 versus 1.4 ± 0.3), there was no statistically significant association found between the initial severity of HIE assessed at birth using Sarnat staging and cumulative doses of opioid administered over the course of TH.

2.4.4 Shivering stress

In our population of study, the median EMG recorded over 24-72h was $0.14 \mu V^2$ (IQR $\pm 0.1-0.2$). There was a 60% overlap among infants who fell under both high opioid and low EMG categories, and a 63% overlap among infants who fell under both low opioid and high EMG categories. All patients shivered more or less during TH, with EMG ranging from a low of $0.06 \mu V^2$ to a high of $0.32 \mu V^2$. Most notable, patient #12 who also happens to be the only patient infused with fentanyl (see Figure 10), had the lowest recorded EMG in our cohort. In regards to within-subject variation, EMG activity was greater at the second day of life compared to third day of life (0.17 ± 0.1 versus 0.13 ± 0.07). The maximum EMG activity was recorded at 24-30h ($0.20 \mu V^2 \pm 0.16$), whereas the minimum EMG activity was recorded later throughout TH around 60-66h ($0.12 \mu V^2 \pm 0.09$) and 66-72h ($0.13 \mu V^2 \pm 0.11$).

Non-parametric correlation analysis between cumulative opioid doses received from 0-48h of life and EMG activity measured on the second day of life was conducted. Patients exposed to higher doses of opioid were found to express less clinical signs of shivering stress ($r = -0.485$, $p = 0.026$). In addition, significant differences in EMG activity were noted between ventilated and unventilated patients ($F_{1,20} = 4.36$, $p = 0.05$), with recorded shivering stress being lower in ventilated and higher in unventilated newborns.

While we did not find an association between the severity of HIE insult and opioids, we did observe a significant link between severity and shivering recorded over 24-72h of life ($r = -0.446$, $p = 0.043$). In Figure 11, patients who shivered more had lower initial score on Sarnat scaling (1.28 ± 0.38) compared to patients who shivered less (1.58 ± 0.53). However, the initial HIE severity did

not have any statistically significant relationship with any of the three defined changes in EEG background.

EMG recorded over 24-72h was introduced in our statistical model as a covariate. The analyses of covariance showed strong interactions between EMG and changes in EEG discontinuity index from 54h to 12hpost-TH ($F_{1,19}=5.6$, $p=0.029$), and last 6h of TH to 12hpost-TH ($F_{1,19}=4.7$, $p=0.041$). These results were consistent with our observations (Figure 11.B). Overall, we noted that patients who shivered more during hypothermia displayed an increase in periods of discontinuity from TH to post-TH, as opposed to patients who shivered less. The higher the EMG recorded during cooling, the higher the EEG discontinuity value post-cooling ($r = 0.608$, $p = 0.003$) (Figure 12). We then further proceeded to investigate separately associations between three defined changes in EEG background (ΔT_x), and EMG recorded during second and third day. As shown in Table 3, higher second day EMG was strongly associated with an increase in periods of discontinuity from 24h to 12hpost-TH along with an increase in periods of discontinuity from 54h to 12h post-TH, whereas higher third day EMG was associated with an increase from 6hpre to 6hpost-rewarming.

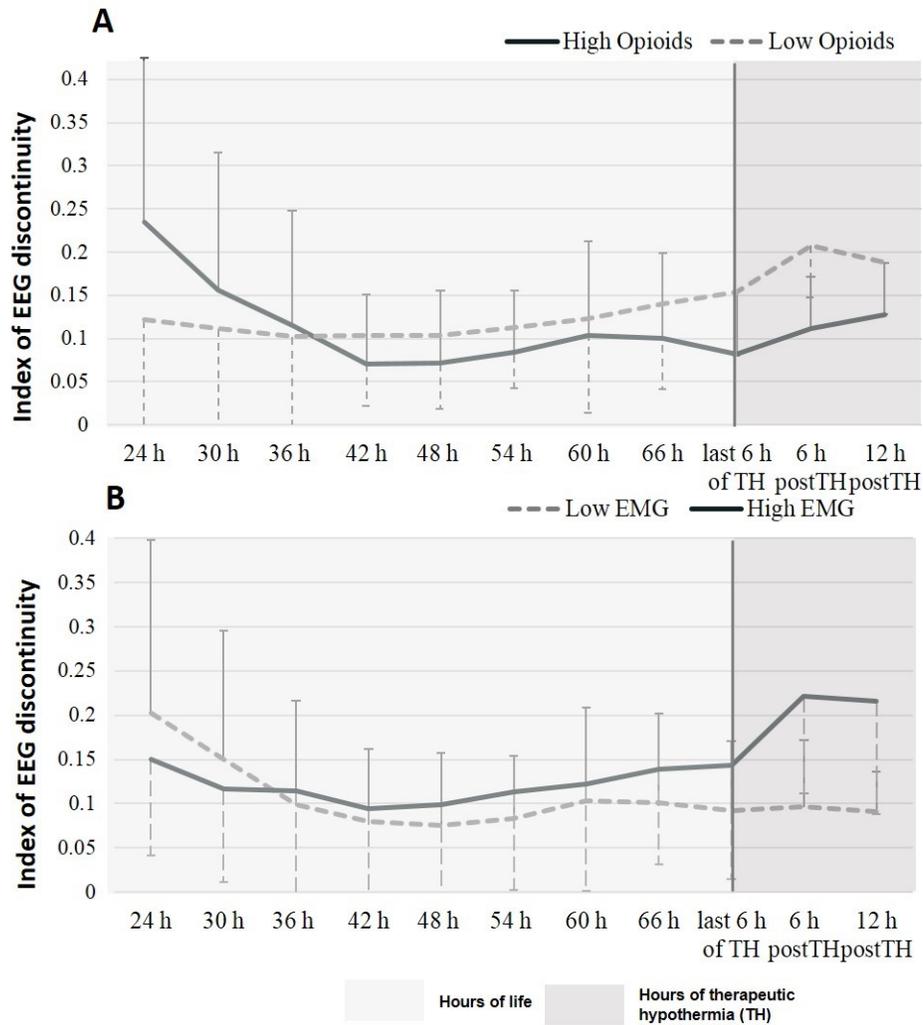


Figure 11. – (A) Evolution of averaged EEG discontinuity from 24h of life to 12h post-therapeutic hypothermia (TH) in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) who received higher (continuous curve) *versus* lower (dotted curve) cumulative doses of opioids. (B) Evolution of averaged EEG discontinuity scores from 24h of life to 12h post-TH in neonates with HIE who displayed lower (dotted curve) *versus* higher (continuous curve) EMG activity (shivering recorded over 24-72h of life). Error bars depict standard deviations of the mean.

	ΔT_1	ΔT_2	ΔT_3
Opioid doses	$r = -0.493$	$r = -0.292$	$r = -0.019$
	$p = 0.023$	$p = 0.200$	$p = 0.935$
EMG (24-72h)	$r = 0.429$	$r = 0.513$	$r = 0.447$
	$p = 0.053$	$p = 0.017$	$p = 0.042$
EMG (24-48h)	$r = 0.543$	$r = 0.574$	$r = 0.366$
	$p = 0.011$	$p = 0.007$	$p = 0.103$
EMG (48-72h)	$r = 0.174$	$r = 0.282$	$r = 0.474$
	$p = 0.471$	$p = 0.216$	$p = 0.03$

Tableau 3. – Correlation coefficients (r) and corresponding p -values between opioid doses received during TH, EMG activity recorded over 24-72h of life, EMG on 2nd day of life (24-48h) and 3rd day of life (48-72h), and changes in EEG discontinuity from 18-24h of life to 6h post-rewarming (ΔT_1), 48-54h of life to 6h post-rewarming (ΔT_2) and 6h pre-rewarming to 6h post-rewarming period (ΔT_3). See Figure 8 for a visual correspondence of EEG changes.

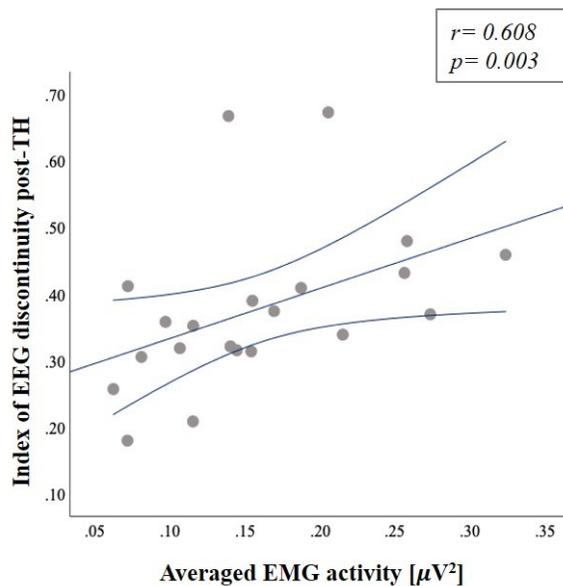


Figure 12. – Index of EEG discontinuity (6-12h post-TH) as a function of averaged EMG activity (24-72h of life) recorded during TH. The graph also depicts two confidence bands surrounding the linear regression line, the correlation coefficient and p -value.

2.5 Discussion

Considering the high burden of adverse neurodevelopmental outcomes in neonatal HIE despite the neuroprotective action of TH, it is of utmost importance to better understand mechanisms that may reduce its benefits. In this study, we explored the relationships between opioid sedation, shivering stress estimated by EMG activity, and an index of EEG discontinuity in neonates with HIE undergoing TH. Our data showed that reduced shivering activity and higher cumulative opioids dose were associated with improved index of EEG discontinuity post-TH, reflected by lower periods of amplitude suppression. To the best of our knowledge, this is the first study in neonates with HIE undergoing TH that showed an association between these parameters through hypothermia, rewarming and after the restoration of normothermia.

Tremors and agitated movements are often overlooked in the clinical health assessment of the neonate undergoing TH for HIE. It has been thought that skeletal muscles in neonates are too immature for core body temperature maintenance (Asakura, 2004). Given that shivering is an attempt of the body to increase heat production, and thus by definition, acts against induced-hypothermia (Blondin et Haman, 2018), we investigated whether it could be a factor limiting the neuroprotective benefits of the therapy. Our results are consistent with previous experimental data suggesting that the neuroprotective effects of TH are reduced by the stress of shivering and feeling cold (Thoresen et al., 2001). In particular, Thoresen et al. (2001) showed that mild TH applied post-insult and for 24h was not neuroprotective in unsedated piglets. The study reported that hypothermic unsedated piglets shivered and were more agitated than sham controls who shivered but were normal on physiological parameters and brain histology. The stress of shivering was assessed through the measurement of cortisol level, the primary stress hormone, which was

3 times higher in hypothermic unsedated piglets compared to normothermic controls at the end of TH. In our study, some patients were also agitated during cooling and showed particular motion on video-EEG including jaw clenching and tremors such as involuntary trembling and shaking. While cortisol levels were not available in our patients, EMG activity distributed around the temporal areas of the scalp was used as a surrogate measure to characterize shivering.

Previous studies in humans and animals provided evidence for the initiation of TH within 6h of age and its continuation over a period of 72h with a target whole-body temperature of $33.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ (see recent review discussing the potential optimization of TH in HIE (Davies et al., 2019)). A recent randomised control trial investigating the optimal cooling duration and the temperature to which infants are cooled, also reported that the probability of detecting a statistically significant benefit for longer or deeper cooling, or both, was less than 2% (Shankaran et al., 2014). Our study revealed that the presence of excessive shivering during TH was associated with increased index of EEG discontinuity from pre to post-rewarming. Our findings are in accordance with Birca et al. (2016), but not with others who found no quantitative EEG changes during rewarming (Burnsed et al., 2011; McLaren, Holmes et Berg, 2019). However, it is important to note that McLaren et al. (2019) assessed functional connectivity using coherence measures and EEG monitoring was discontinued right after the completion of rewarming, whereas we measured an independent EEG parameter up to 6h after the end of rewarming. In addition, Burnsted et al. (2011) quantified EEG changes only from 10-minute samples. The duration of one complete sleep cycle (first active sleep, then transitional sleep and finally quiet sleep) takes approximately 50-65 minutes in term neonates (Tsuchida et al., 2013). Thus, increased period of low amplitude

associated with *tracé alternant* could have been missed in shorter time frames but captured within our consecutive 6-hour segment after rewarming.

Furthermore, the reappearance of sleep state cycling often coincides with rewarming. Hence, increased periods with quiet sleep may contribute to a greater discontinuity index compared to earlier during TH where there may have been a lack of sleep wake cycling. There are likely multiple factors contributing to inefficient sleep cycling in this population. Constant shivering during hypothermia may have led to sleep deprivation, with a subsequent compensatory increase in quiet sleep once the infant was no longer exposed to cold stress and was fully normothermic (Axelin, Cilio, Asunis, Peloquin et Franck, 2013). Although the presence of sleep wake cycling is a predictor of good outcome (Cseko et al., 2013), studies have also demonstrated that higher fraction of time spent in quiet sleep and lower EEG delta power during quiet sleep are associated with poor scores on neurological examinations and adverse long-term outcomes (Shellhaas, Burns, Barks et Chervin, 2014; Shellhaas et al., 2017).

Another possible explanation for the increased periods of EEG discontinuity post-TH could be the uncoupling between oxygen delivery and demands secondary to shivering. Previous studies have reported the observation of shivering during the postoperative rewarming period in adult patients who underwent cardiac surgery (Zwischenberger, Kirsh, Dechert, Arnold et Bartlett, 1987). The impact of shivering on brain tissue oxygenation was also assessed during induced hypothermia to treat refractory fever in patients with severe brain injury (Oddo et al., 2010). In particular, shivering was associated with a reduction of brain tissue oxygenation along with an increased risk of hypoxia, which correlated with the magnitude of cooling temperature. In the context of neonatal HIE undergoing TH, the assessment of changes in oxygen delivery and

consumption, as a response to shivering will help to better understand its mechanism and its potential impact on post-therapy and neurodevelopmental outcome. In particular, a previous study showed significantly reduced cerebral oxygen metabolism in HIE neonates during TH compared to post-TH and compared to age-matched healthy controls (Dehaes et al., 2014).

Our findings suggest that exposure to sedative drugs (morphine and fentanyl) during TH are associated with a recovery of EEG background amplitude post-cooling. In addition, higher doses of opioids were associated with reduced shivering, suggesting that opioids are likely effective at minimizing the stress response along with providing physical comfort to the asphyxiated infant undergoing TH. In our cohort study, neonates who did not require mechanical ventilation were less likely to be sedated during hypothermia and thus, were more prone to shivering. Unventilated neonates accounted for 41% and mainly constituted of neonates with lower HIE severity. Following evidence of the benefits of TH for moderate to severe HIE, there has been an increasing trend to provide TH to neonates with mild encephalopathy (Rao et al., 2019). However, as clinical benefit of TH in this population is not yet proven, and with an increasing number of cases of mild encephalopathy undergoing TH, an evidence-based approach is needed for monitoring and management of distress in this population at particularly high-risk of shivering.

Our study has several limitations. The cohort size was small as a large proportion of neonates were excluded in order to reduce potential confounders, which may have influenced EEG background, such as ongoing seizures, antiepileptic agents and opioids. This led to a smaller but more homogeneous cohort. Movement artefacts in T3 and T4 during cooling may have artificially decreased the discontinuity index, although we did manually remove artefacts before running the quantitative analysis. Also, short artifacts would influence mean interburst interval duration more

significantly that the discontinuity index calculated with the proportion of abnormally low voltage for gestational age. Ideally, automated EEG background analysis should have been performed on C3-P3 and C4-P4 derivations. However, parietal electrodes are not included in the conventional EEG montage adapted for neonates at our institution and as a result, were not available in our cohort.

Chin or neck EMG electrodes are commonly used to measure muscular activity. However, in hospitalized neonates, these electrodes are prone to noise contamination as they become loose from the skin during daily patient manipulations. To overcome this technical issue, we proposed to extract high frequency EMG artifacts from the EEG signal to reflect muscular activity and estimate shivering. However, when using this methodology, there is potential signal contamination due to overlapped frequency dimension between EMG activity and brain activity on EEGs. Nevertheless, this contamination was reduced by considering the difference between signals recorded over the temporal regions and those distributed over the central areas of the scalp, where there are minimal muscle artifacts. Frontal EEG electrodes are constantly subject to skin manipulation. Thus, by limiting our approach to temporal spectra only, we minimized interference from poor electrode impedance at the expense of frontal EMG spatial resolution.

The stress of shivering is not exclusively secondary to TH and may be observed in the context of pain, acute brain injury, metabolic disturbances and other physiological responses. For example, tremors and exaggerated Moro reflexes are other commonly reported symptoms of encephalopathy. Fine tremors associated with neurological disorders also produce high frequency and low amplitude signals (Armentrout et Caple, 2001), almost indistinguishable from hypothermia-induced shivering.

Lastly, due to the retrospective observational nature of the study, the level of sedation provided was beyond the scope of our control, as it largely depended on the clinical judgement of the treating physician. Sedation was commonly used to relief pain and discomfort associated with mechanical ventilation, and explained the significant differences in exposure to opioids between ventilated and unventilated patients. The observational nature of our research did not allow for equal distribution of risk factors, and causation cannot be assumed. Nonetheless, the advantage of our study design is that it reflected “real world” practices in the neonatal intensive care unit and should be viewed as part of the hypothesis generating process. A randomized controlled trial would be required to determine if maintaining sedation throughout TH and alleviating the stress of shivering would improve efficiently the neurological outcome of the HIE infant undergoing hypothermia.

2.6 Conclusion

In summary, we demonstrated that higher cumulative opioid doses and suppressed shivering stress were correlated with a favorable recovery of an index of EEG discontinuity after the restoration to normothermia. Excessive shivering earlier during TH and to a lesser extent, towards the end, was associated with impaired EEG discontinuity index. Given the decreased clearance of opioids in neonates with HIE undergoing TH and concerns of neurotoxicity during the therapy (Frymoyer et al., 2017), improving comfort earlier in the course of TH in HIE could be more advantageous and may be prioritized. Larger studies are needed to investigate not only the short-term, but also the long-term effects of different types of sedative medications on neurodevelopmental outcomes in neonates with HIE.

2.7 Acknowledgements

The authors would like to offer special thanks to Dr. Ala Birca who passed away during the review process of this manuscript. The authors would like to thank research nurse Guylaine Aubé and research coordinator Imen Benh Mida who recruited and enrolled families in the prospective cohort. We also thank the participating families, the neurophysiologists from the Department of Neurology as well as the NICU nurses and neonatologists from CHU Sainte-Justine.

2.8 Authors contribution

ZM made substantial contribution in concept and design, data acquisition, data analysis and interpretation, drafted, revised and approved the manuscript.

BM made substantial contribution in data acquisition and interpretation, revised and approved the manuscript.

BD made substantial contribution in concept and design, revised and approved the manuscript.

AL made substantial contribution in concept and design, revised and approved the manuscript.

RC made substantial contribution in data acquisition and interpretation, revised and approved the manuscript.

VB made substantial contribution in data acquisition, revised and approved the manuscript.

ST made substantial contribution in concept and design, revised and approved the manuscript.

GL made substantial contribution in data analysis and interpretation, revised and approved the manuscript.

EP made substantial contribution in data analysis and interpretation, drafted, revised and approved the manuscript.

MD made substantial contribution in data analysis and interpretation, drafted, revised and approved the manuscript.

AB made substantial contribution in concept and design, data analysis and interpretation, drafted, revised the manuscript.

2.9 References

- Anand, K. J., Hall, R. W., Desai, N., Shephard, B., Bergqvist, L. L., Young, T. E., . . . Group, N. T. I. (2004). Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*, *363*(9422), 1673-1682. doi:10.1016/S0140-6736(04)16251-X
- Angeles, D. M., Ashwal, S., Wycliffe, N. D., Ebner, C., Fayard, E., Sowers, L., & Holshouser, B. A. (2007). Relationship between opioid therapy, tissue-damaging procedures, and brain metabolites as measured by proton MRS in asphyxiated term neonates. *Pediatr Res*, *61*(5 Pt 1), 614-621. doi:10.1203/pdr.0b013e318045bde9
- Angeles, D. M., Wycliffe, N., Michelson, D., Holshouser, B. A., Deming, D. D., Pearce, W. J., . . . Ashwal, S. (2005). Use of opioids in asphyxiated term neonates: effects on neuroimaging and clinical outcome. *Pediatr Res*, *57*(6), 873-878. doi:10.1203/01.PDR.0000157676.45088.8C
- Armentrout, D. C., & Caple, J. (2001). The jittery newborn. *J Pediatr Health Care*, *15*(3), 147-149. doi:10.1067/mpH.2001.114820
- Asakura, H. (2004). Fetal and neonatal thermoregulation. *J Nippon Med Sch*, *71*(6), 360-370.
- Battin, M., Bennet, L., & Gunn, A. J. (2004). Rebound seizures during rewarming. *Pediatrics*, *114*(5), 1369. doi:10.1542/peds.2004-1695
- Birca, A., Lortie, A., Birca, V., Decarie, J. C., Veilleux, A., Gallagher, A., . . . Carmant, L. (2016). Rewarming affects EEG background in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *Clin Neurophysiol*, *127*(4), 2087-2094. doi:10.1016/j.clinph.2015.12.013

- Blondin, D. P., & Haman, F. (2018). Shivering and nonshivering thermogenesis in skeletal muscles. *Handb Clin Neurol*, 156, 153-173. doi:10.1016/b978-0-444-63912-7.00010-2
- Coviello, C., Popple Martinez, M., Drovandi, L., Corsini, I., Leonardi, V., Lunardi, C., . . . Dani, C. (2018). Painful procedures can affect post-natal growth and neurodevelopment in preterm infants. *Acta Paediatr*, 107(5), 784-790. doi:10.1111/apa.14222
- Davies, A., Wassink, G., Bennet, L., Gunn, A. J., & Davidson, J. O. (2019). Can we further optimize therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy? *Neural Regen Res*, 14(10), 1678-1683. doi:10.4103/1673-5374.257512
- DeCoster, J., Gallucci, M., & Iselin, A.-M. R. (2018). Best Practices for Using Median Splits, Artificial Categorization, and their Continuous Alternatives. *Journal of Experimental Psychopathology*, 2(2). doi:10.5127/jep.008310
- Dehaes, M., Aggarwal, A., Lin, P. Y., Rosa Fortuno, C., Fenoglio, A., Roche-Labarbe, N., . . . Grant, P. E. (2014). Cerebral oxygen metabolism in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy during and after therapeutic hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 34(1), 87-94. doi:10.1038/jcbfm.2013.165
- Duerden, E. G., Guo, T., Dodbiba, L., Chakravarty, M. M., Chau, V., Poskitt, K. J., . . . Miller, S. P. (2016). Midazolam dose correlates with abnormal hippocampal growth and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Ann Neurol*, 79(4), 548-559. doi:10.1002/ana.24601
- Ferriero, D. M. (2004). Neonatal brain injury. *N Engl J Med*, 351(19), 1985-1995. doi:10.1056/NEJMra041996
- Frymoyer, A., Bonifacio, S. L., Drover, D. R., Su, F., Wustoff, C. J., & Van Meurs, K. P. (2017). Decreased Morphine Clearance in Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Receiving Hypothermia. *J Clin Pharmacol*, 57(1), 64-76. doi:10.1002/jcph.775
- Garcia Guerra, G., Robertson, C. M., Alton, G. Y., Joffe, A. R., Cave, D. A., Yasmin, F., . . . Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-up, G. (2014). Neurotoxicity of sedative and analgesia drugs in young infants with congenital heart disease: 4-year follow-up. *Paediatr Anaesth*, 24(3), 257-265. doi:10.1111/pan.12257

- Goncharova, I. I., McFarland, D. J., Vaughan, T. M., & Wolpaw, J. R. (2003). EMG contamination of EEG: spectral and topographical characteristics. *Clin Neurophysiol*, 114. doi:10.1016/s1388-2457(03)00093-2
- Jacobs, S. E., Berg, M., Hunt, R., Tarnow-Mordi, W. O., Inder, T. E., & Davis, P. G. (2013). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd003311. doi:10.1002/14651858.CD003311.pub3
- Lee, J., Kim, M. S., Park, C., Jung, E. B., Choi, D. H., Kim, T. Y., . . . Park, R. (2004). Morphine prevents glutamate-induced death of primary rat neonatal astrocytes through modulation of intracellular redox. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 26(1), 17-28.
- Lorek, A., Takei, Y., Cady, E. B., Wyatt, J. S., Penrice, J., Edwards, A. D., . . . et al. (1994). Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*, 36(6), 699-706.
- Malone, A., Ryan, C. A., Fitzgerald, A., Burgoyne, L., Connolly, S., & Boylan, G. B. (2009). Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia*, 50(9), 2097-2101. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02132.x
- Marics, G., Cseko, A., Vasarhelyi, B., Zakarias, D., Schuster, G., & Szabo, M. (2013). Prevalence and etiology of false normal aEEG recordings in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC Pediatr*, 13, 194. doi:10.1186/1471-2431-13-194
- McCann, M. E., & Soriano, S. G. (2012). General anesthetics in pediatric anesthesia: influences on the developing brain. *Curr Drug Targets*, 13(7), 944-951.
- Nash, K. B., Bonifacio, S. L., Glass, H. C., Sullivan, J. E., Barkovich, A. J., Ferriero, D. M., & Cilio, M. R. (2011). Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neurology*, 76(6), 556-562. doi:10.1212/WNL.0b013e31820af91a
- Natarajan, G., Shankaran, S., Lupton, A. R., McDonald, S. A., Pappas, A., Hintz, S. R., . . . for the N. N. R. N. W. B. H. S. (2018). Association between sedation–analgesia and neurodevelopment outcomes in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology*, 38(8), 1060-1067. doi:10.1038/s41372-018-0126-7

- Nelson, K. B., Bingham, P., Edwards, E. M., Horbar, J. D., Kenny, M. J., Inder, T., . . . Soll, R. F. (2012). Antecedents of neonatal encephalopathy in the Vermont Oxford Network Encephalopathy Registry. *Pediatrics*, *130*(5), 878-886. doi:10.1542/peds.2012-0714
- O'Mara, K., & Weiss, M. D. (2018). Dexmedetomidine for Sedation of Neonates with HIE Undergoing Therapeutic Hypothermia: A Single-Center Experience. *AJP Rep*, *8*(3), e168-e173. doi:10.1055/s-0038-1669938
- Oddo, M., Frangos, S., Maloney-Wilensky, E., Andrew Kofke, W., Le Roux, P. D., & Levine, J. M. (2010). Effect of shivering on brain tissue oxygenation during induced normothermia in patients with severe brain injury. *Neurocrit Care*, *12*(1), 10-16. doi:10.1007/s12028-009-9280-2
- Oliveira, V., Singhvi, D. P., Montaldo, P., Lally, P. J., Mendoza, J., Manerkar, S., . . . Thayyil, S. (2018). Therapeutic hypothermia in mild neonatal encephalopathy: a national survey of practice in the UK. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, *103*(4), F388-f390. doi:10.1136/archdischild-2017-313320
- Rainaldi, M. A., & Perlman, J. M. (2016). Pathophysiology of Birth Asphyxia. *Clin Perinatol*, *43*(3), 409-422. doi:10.1016/j.clp.2016.04.002
- Ralley, F. E., Wynands, J. E., Ramsay, J. G., Carli, F., & MacSullivan, R. (1988). The effects of shivering on oxygen consumption and carbon dioxide production in patients rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth*, *35*(4), 332-337. doi:10.1007/bf03010851
- Rao, R., Trivedi, S., Distler, A., Liao, S., Vesoulis, Z., Smyser, C., & Mathur, A. M. (2019). Neurodevelopmental Outcomes in Neonates with Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *Am J Perinatol*. doi:10.1055/s-0038-1676973
- Rosman, N. P., Donnelly, J. H., & Braun, M. A. (1984). The jittery newborn and infant: a review. *J Dev Behav Pediatr*, *5*(5), 263-273.
- Sarnat, H. B., & Sarnat, M. S. (1976). Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*, *33*(10), 696-705.
- Schiller, R. M., Allegaert, K., Hunfeld, M., van den Bosch, G. E., van den Anker, J., & Tibboel, D. (2018). Analgesics and Sedatives in Critically Ill Newborns and Infants: The Impact on Long-

Term Neurodevelopment. *J Clin Pharmacol*, 58 Suppl 10, S140-S150.
doi:10.1002/jcph.1139

Shankaran, S., Laptook, A. R., Pappas, A., McDonald, S. A., Das, A., Tyson, J. E., . . . Higgins, R. D. (2014). Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *Jama*, 312(24), 2629-2639. doi:10.1001/jama.2014.16058

Thoresen, M., Satas, S., Loberg, E. M., Whitelaw, A., Acolet, D., Lindgren, C., . . . Steen, P. A. (2001). Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res*, 50(3), 405-411. doi:10.1203/00006450-200109000-00017

Tsuchida, T. N. (2013). EEG background patterns and prognostication of neonatal encephalopathy in the era of hypothermia. *J Clin Neurophysiol*, 30(2), 122-125. doi:10.1097/WNP.0b013e3182872ac2

Tsuchida, T. N., Wusthoff, C. J., Shellhaas, R. A., Abend, N. S., Hahn, C. D., Sullivan, J. E., . . . Clancy, R. R. (2013). American clinical neurophysiology society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society critical care monitoring committee. *J Clin Neurophysiol*, 30(2), 161-173. doi:10.1097/WNP.0b013e3182872b24

Zwischenberger, J. B., Kirsh, M. M., Dechert, R. E., Arnold, D. K., & Bartlett, R. H. (1987). Suppression of shivering decreases oxygen consumption and improves hemodynamic stability during postoperative rewarming. *Ann Thorac Surg*, 43(4), 428-431.

Chapitre 3 – Discussion générale

Le présent mémoire s'intéressait à l'étude de l'influence des opioïdes et du frissonnement sur l'évolution des changements du rythme de fond d'EEG chez l'enfant né à terme soumis à la thérapie de refroidissement. Nos résultats principaux ont démontré que les doses augmentées d'opioïdes et les frissons réduits durant l'hypothermie favorisaient une meilleure récupération de l'activité cérébrale à l'EEG 12 heures post-thérapie. Rappelons que le frissonnement en soi est une tentative de l'organisme d'augmenter la production de chaleur métabolique en réponse à l'hypothermie induite et s'oppose en ce sens, au maintien de la température de base dans les plages de température contrôlées de l'HT. Compte tenu du fardeau lourd associé au neurodéveloppement défavorable chez les enfants avec EHI néonatales, il importait d'identifier une nouvelle piste thérapeutique à cibler pour optimiser le traitement standard de l'HT.

3.1 Relations entre le frissonnement et le réchauffement

Nos analyses principales ont démontré que chez les nouveau-nés avec EHI soumis au refroidissement, les trémulations excessives corrèlent directement avec un index de discontinuité d'EEG élevé à 12 heures post-thérapie. Une relation qui n'existe pas, cependant, avec les scores de discontinuité à 24h de vie, 54h de vie, de même qu'avec les 6 dernières heures de l'HT. Cela permet d'établir que le frissonnement pendant l'HT est associé à l'apparition d'un bruit de fond d'EEG anormal, qui n'est visible qu'après le réchauffement. Il est donc fort probable que le rythme d'amplitude faible à l'EEG qui est apparent en post-thérapie soit l'issue du réchauffement et reflète une vulnérabilité neurologique particulièrement à l'élévation, quoique graduelle (0.5°C/h), de la température corporelle. Reste toutefois la question de savoir comment et pourquoi les tremblements pendant l'hypothermie sont indicateurs d'une intolérance cérébrale au réchauffement.

Chez l'humain adulte, la littérature rapporte que les frissons excessifs pendant l'hypothermie peuvent compromettre la circulation et l'oxygénation dans les zones endommagées du cerveau

(Sandestig, Romner et Grande, 2014), en augmentant d'une part la consommation d'oxygène systématique (VO_2) (Zwischenberger et al., 1987), et d'autre part, en favorisant la perfusion inadéquate des tissus cérébraux (Oddo et al., 2010). Outre cela, chez une population d'adulte nécessitant un pontage cardiopulmonaire hypothermique, le réchauffement peut mener à l'incapacité de réguler correctement le flux sanguin cérébral (CBF). Cette dérégulation qui implique un découplage du CBF et du métabolisme de l'énergie cérébrale pourrait à son tour contribuer à la défaillance secondaire de l'énergie pour, par la suite, provoquer des lésions irréversibles au cerveau (Joshi et al., 2010). À date, aucune étude n'a exploré l'interrelation entre le découplage du flux sanguin et le métabolisme d'oxygène cérébral en lien avec le réchauffement ou encore au stress du frissonnement, particulièrement chez des nourrissons asphyxiés. Or, il est peu probable que les frissons aient le même impact sur les nouveau-nés puisqu'ils dépendent principalement de la thermogenèse non frissonnante pour la production de chaleur, étant donné leur faible pourcentage de masse musculaire squelettique, contrairement aux adultes (Asakura, 2004). Les réservoirs de graisses intracellulaires épuisés dans les adipocytes bruns des nouveau-nés avec EHI soumis à l'HT comparativement aux nouveau-nés en bonne santé, supportent le rôle principal de la thermogenèse sans frisson et le stress au froid additionnel relié à la thérapie (Hu et al., 2014).

3.2 Tracé alternant et sommeil tranquille

Le sommeil tranquille chez l'enfant à terme sain est caractérisé typiquement par le tracé alternant. Contrairement à un tracé discontinu, l'amplitude du tracé alternant n'est jamais $<25 \mu V$ (Lamblin et al., 1999). Or, chez certains enfants inclus dans notre cohorte, les épisodes de sommeil tranquille pendant le réchauffement sont constitués d'un tracé majoritairement discontinu, comme en témoigne l'activité de basse amplitude ($<25 \mu V$) augmentée et/ou d'un tracé alternant peu développé avec un IBI beaucoup trop prolongé pour l'AG (voir Figure 4). Ceci nous laisse croire que la restauration de la normothermie est accompagnée d'une perturbation de l'architecture du cycle sommeil-éveil, davantage plus prononcée chez les enfants ayant manifesté un haut niveau de tremblement ou stress pendant le refroidissement.

Une explication alternative semble invoquer un mécanisme cérébral compensatoire pour la privation de sommeil. Le stress de l'hypothermie qui généralement est caractérisé par un état de vigilance, d'éveil et d'inconfort prolongé a sans doute affecté la qualité et l'organisation du sommeil des enfants soumis à l'HT. Bien qu'il n'existe aucune étude par rapport à cela, il a été démontré que la cessation des procédures de soins douloureuses est accompagnée par une augmentation immédiate de la quantité de sommeil tranquille (Axelin et al., 2013; Axelin, Kirjavainen, Salantera et Lehtonen, 2010; Symanski, Hayes et Akilesh, 2002). Or, qui dit sommeil tranquille, dit tracé alternant impliquant des courtes périodes accrues de suppression d'amplitude à l'EEG mais qui, cependant, ne devrait pas être $<25 \mu\text{V}$ chez un nouveau-né à terme, à moins d'une immaturité au niveau du réseau neuronal relié au sommeil (Kidokoro, Inder, Okumura et Watanabe, 2012).

Notre étude n'est pas la première à suggérer une association potentielle entre la qualité du sommeil et l'EHI. Tel qu'énoncé par Osredkar et al. (2005), le temps d'occurrence du CSE témoigne de la sévérité de l'insulte hypoxique ischémique (HI), en plus de son utilité pour l'évaluation du pronostic de l'enfant (Osredkar et al., 2005). Selon l'étude de Thoresen et al. (2010), les enfants avec EHI modérée à sévère traitées avec la thérapie présentent un début retardé du CSE en comparaison aux enfants non traitées avec l'HT (Thoresen et al., 2010). Ce cycle apparaît en moyenne à 72 heures pour les nourrissons ayant un résultat développemental favorable à l'âge de 18 mois, mais n'apparaît guère pendant les 7 premiers jours de vie chez les enfants survivants avec des séquelles sévères (Takenouchi et al., 2011). Entre autres, les nouveau-nés traités avec l'HT qui passent plus de temps dans le sommeil tranquille et moins de temps dans le sommeil actif présentent des scores neurodéveloppementaux plus faibles à l'âge de 18 mois (Shellhaas et al., 2017).

3.3 Propriétés des Opioides

La présente étude constitue la première étude qui souligne l'importance d'une sédation optimale chez les enfants asphyxiés soumis au refroidissement. En premier lieu, nos résultats témoignent d'une forte relation entre les opioïdes et les tremblements mesurés au cours du traitement d'HT.

Les fortes doses d'opioïdes administrées à l'enfant pendant le refroidissement corrént directement avec des faibles mesures quantitatives d'EMG. De plus, nos analyses révèlent que des doses cumulatives d'opioïdes consommées et augmentées pendant l'HT sont associées à une meilleure récupération de l'activité cérébrale de l'EEG, du début jusqu'à la fin de l'HT. Par « meilleure », on sous-entend une diminution de l'index de discontinuité à partir de 24h de vie jusqu'à 6h après la fin du réchauffement. En revanche, l'exposition à de faibles doses d'opioïdes durant la thérapie de refroidissement est associée à une augmentation de l'index de discontinuité à partir de 24h de vie jusqu'à 6h après la fin du réchauffement.

Il semble que les doses d'opioïdes consommés pendant la totalité de l'HT, influencent l'évolution du rythme de fond de l'EEG à partir de 24h de vie jusqu'à la fin de la thérapie, mais n'influencent aucunement l'évolution à travers les autres périodes données. Cela pourrait invoquer que l'intervalle thérapeutique pour une récupération de l'EEG en lien avec la morphine se limite strictement aux premières heures après la naissance. Sachant qu'en pratique néonatale, les doses d'opioïdes sont lentement diminuées progressivement du jour 1 au jour 3 avant la cessation complète du médicament, la perfusion continue de médicament ou encore l'injection de bolus de manière systématique au cours de la thérapie pourrait occasionner davantage la résolution de l'amplitude de rythme cérébrale.

Une remarque très intéressante est que les enfants ayant reçu de fortes doses d'opioïdes tout au long de la thérapie, présentaient en moyenne une atteinte d'EHI légèrement plus sévère à la naissance, de même qu'un index de discontinuité à 24h plus élevé que les enfants qui n'ont pas bénéficié d'une sédation adéquate. Ce rythme accru pourrait partiellement être l'issu d'une quantité anormale de sommeil tranquille reliée à l'usage de morphine, étant donnée la quantité de sommeil actif considérablement augmenté avec la discontinuation de perfusion (Bernet et al., 2010). Pourtant contre toute attente, le rythme de l'EEG de ces derniers a rapidement repris de l'amplitude et de continuité vers le deuxième jour de vie, ce qui est rassurant d'un point de vue clinique (voir Figure 11). Rappelons qu'une amélioration du rythme de fond de l'EEG avant les premières 48h de refroidissement est indicateur d'un développement relativement favorable (Cseko et al., 2013; Thoresen et al., 2010).

3.4 Stress clinique de l'HT

Dans cette étude, nous avons déterminé que le maximum de tremblement mesuré se situait entre 24-48h après la naissance, coïncidant avec la fenêtre de résolution de la phase de défaillance énergétique « secondaire ». Ceci dit, c'est à l'intérieur de cette même fourchette que l'HT joue habituellement son rôle pour améliorer la neuroprotection (Cotten et Shankaran, 2010). On a donc raison de s'imaginer que les trémulations exagérées vont directement à l'encontre de la thérapie de refroidissement, en impliquant les mêmes voies métaboliques que cette dernière.

À ce propos, nos résultats vont dans le même sens que ceux de Scaramuzzo et al. (2015), suggérant que le stress physiologique augmenté à 24h d'hypothermie est associé à un mauvais issu chez les nourrissons atteints d'EHI (Scaramuzzo et al., 2015). Dans leur étude, les nourrissons ayant un bon développement à long terme ont présenté des concentrations sériques de cortisol à 24h après l'initiation de l'HT au moins trois fois plus faibles que leurs pairs, à savoir les nourrissons ayant souffert de séquelles plus graves. Ils ont mesuré un taux de stress beaucoup plus élevé en début (24h) comparativement qu'en fin d'HT (72h), chez pratiquement tous les cas d'EHI, ce qui, une fois de plus, est en accord avec nos observations. Un aspect important qui se doit d'être mentionné sans doute, est qu'ils attribuent cette réponse exagérée de stress à l'insulte HI, plutôt qu'à l'état d'hypothermie. Selon eux, l'hypothermie induite agit contre la progression des cascades d'HI en réduisant la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), lequel diminue par la suite la sécrétion de cortisol.

Roka et al. (2013) ont montré à la fois des taux de cortisols élevés et des cytokines inflammatoires élevées à 24h d'âge chez les nourrissons asphyxiés (Roka et al., 2013). C'est donc possible que la perte d'efficacité du traitement se traduise également en des trémulations excessives, en supposant effectivement qu'il existe un couplage entre la réponse physiologique et la réponse clinique du stress. Toutefois, il faut garder à l'esprit que le contrôle thermorégulateur est très complexe. Il implique l'interaction perpétuelle et constante entre les thermorécepteurs périphériques et centraux, l'hypothalamus et de multiples systèmes autonomes efférents et afférents (Haman et Blondin, 2017). De plus, les différents systèmes de l'axe HHS sont susceptibles au changement induit par l'exposition prolongée au refroidissement, d'où la

possibilité que la boucle de rétroaction de la réponse au stress soit perturbée au fur et à mesure de la thérapie. L'altération des systèmes de thermorégulation pendant l'hypothermie est associée à des lésions graves dans la matière grise, y compris les ganglions de base et les régions thalamiques (Mietzsch, Radhakrishnan, Boyle, Juul et Wood, 2019). Par ailleurs, ce sont particulièrement les nouveau-nés qui nécessitent une température de sortie du matelas ≥ 32 °C pour maintenir leur température corporelle centrale à 33.5 °C qui ont une forte probabilité de développer des handicaps sévères.

3.5 Caractéristiques de la cohorte

Dans le cadre de cette étude, nous avons délibérément inclus uniquement des enfants avec grade I ou II sur l'échelle de Sarnat, soit une EHI légère ou modérée. En effet, l'apoptose retardée a pour effet que les cascades évolutives de lésions cérébrales se poursuivent pendant des jours à des semaines suite au premier évènement d'hypoxie (Huang et Castillo, 2008). Ainsi, les enfants dont l'atteinte cérébrale a progressé en raison de la sévérité de l'insulte initiale diffèrent de ceux dont le rythme de fond de l'EEG s'est aggravé pour des raisons indéterminées, et doivent être exclus afin de ne pas introduire d'éléments confondants. C'est dans cette optique que nous avons décidé d'exclure de notre étude tout enfant ayant souffert d'un évènement d'EHI grave impliquant des lésions aux noyaux gris centraux (putamen, thalamus ventrolatérale, hippocampe, tronc cérébral dorsal, et noyaux latéraux) et au cortex, constatées à l'IRM.

En général, dix éléments sont examinés à l'échelle de Sarnat (voir Tableau 1). À la suite d'une évaluation, c'est la responsabilité du physicien traitant d'assigner à chaque élément un score allant de 0 (normal) à 3 (profondément comateux). Le classement Sarnat original n'a pas été conçu pour être utilisé de façon aussi quantitative, mais plutôt, notre institution a adopté une échelle de mesure en continue pour fournir davantage d'information sur l'état neurologique de l'enfant. Encore une fois, nos patients souffrent principalement d'une EHI de grade II à l'échelle Sarnat, c'est-à-dire, qu'ils sont assez malades pour nécessiter l'intervention d'hypothermie, mais ils ne se retrouvent pas dans un état de stupeur ou de coma. Ils ont donc un certain niveau de conscience qui leur permet de réagir aux stimulations extérieures, contrairement aux enfants

avec un grade III d'EHI (encéphalopathie grave), chez qui les différences de mesure de frissons sont beaucoup plus difficile à déceler et les effets confondants associés à la sévérité sont beaucoup plus difficile à démêler.

La corrélation significative entre la sévérité de l'atteinte initiale d'EHI et les mesures de tremblements pendant l'hypothermie, souligne l'importance d'accorder une attention particulière aux enfants dûment et initialement « légèrement atteints » à l'échelle de Sarnat. L'encéphalopathie est constamment en évolution, de sorte qu'elle est soit en progression ou en résolution, avec un grand nombre d'enfants avec EHI de grade I qui peuvent évoluer au grade II dans le jour suivant (Chalak, Latremouille, Mir, Sanchez et Sant'Anna, 2018). À cet égard, il importe de noter que la réponse au stress pendant le refroidissement affecte la récupération de l'amplitude de rythme cérébrale en post-hypothermie. Tout cela suggère que les tremblements quantitatifs peuvent servir de marqueurs précoces pour identifier les nouveau-nés catégorisés comme étant légèrement atteints d'EHI, mais qui, toutefois, sont à risque de développer progressivement des anomalies cérébrales à l'EEG.

Il importe de noter qu'il n'existe aucune association significative entre la gravité de l'insulte initiale d'EHI à l'échelle de Sarnat et le niveau de sédation fourni à l'enfant. Toutefois, le besoin initial d'un support respiratoire (ventilation mécanique) semble être associé à de fortes doses cumulatives d'opioïdes administrées lors de la thérapie ou encore à de faibles trémulations hypothermiques. Le pourcentage de nouveau-nés n'ayant pas nécessité un support respiratoire dans notre cohorte étant de 41%. Malgré l'existence d'une association entre l'intubation et nos deux variables indépendantes, on n'observe aucun effet significatif entre la ventilation et nos mesures de discontinuité d'EEG en post-HT ($r= 0.041$, $p= 0.861$). Quant à l'insulte hypoxique-ischémique ou encore à l'hypothermie, elles augmentent toutes deux les risques d'éprouver des difficultés respiratoires (Szakmar, Jermendy et El-Dib, 2019). C'est pourquoi les protocoles de refroidissement dans plusieurs centres tertiaires exigent absolument que l'enfant soit traité par intubation endotrachéale (Oliveira et al., 2018). Sur le plan éthique, il est impératif d'administrer des médicaments analgésiques avant même l'initiation de la ventilation assistée, car elle suscite particulièrement de la douleur (Barrington, 2011).

Selon les données du VON *Neonatal Encephalopathy Registry* (NER), la durée moyenne du séjour du nourrisson survivant d'une EHI recevant son congé à la maison est de 11 jours (Q1 : 7, Q3 : 19) (Pfister et al., 2012). Or, l'âge médian du séjour chez les nourrissons survivants dans notre cohorte est de 7 jours (Q1 : 6, Q3 : 9). De là, on arrive déjà à constater que notre population figure en bas de l'échelle de distribution générale en termes de gravité de l'atteinte multisystémique de l'EHI. De plus, 24% et 33% de nos patients ont fait respectivement au moins un épisode d'hypoglycémie (<2.8mmol/L) et d'hyperglycémie (>7.5mmol/L) au cours de l'HT. Il y a donc la possibilité non négligeable que ces troubles métaboliques concomitants aient joué un rôle sur le degré de tremblements mesuré, surtout que les tremblements et l'irritabilité du nourrisson sont des signes cliniques d'hypoglycémie, reflétant des réponses du système nerveux autonome à la chute du taux de glucose (Kallem, Pandita et Gupta, 2017). Un des cas symptomatiques qui se démarque dans notre étude est le patient #7 (voir Figure 10). Malgré avoir bénéficié d'une sédation tout au long de l'hypothermie, ce dernier manifestait quand même des trémulations excessives (>75e percentile), possiblement dues aux multiples épisodes d'hypoglycémie très sévère (ex : 1mmol/L). Notons aussi qu'absolument aucun de nos patients n'a fait de crises épileptiques détectées à l'EEG. Toutefois, sur nos 21 patients, 4 ont reçu une dose de charge initiale de phénobarbital de 20mg/kg suite à des suspicions de convulsions cliniques. Ces suspicions ont fait surface pendant le transport à l'unité des soins intensifs, mais elles n'ont pas pu être confirmées avec le monitoring cérébral EEG. Bien que l'effet du phénobarbital soit transitoire et disparaît habituellement 12-24h après l'administration du bolus (Bell et al., 1993), nous ne pouvons pas disputer la possibilité que l'effet ait persisté à l'EEG au-delà de 24h, étant donné le ralentissement du métabolisme et la clairance des drogues pendant l'HT.

3.6 Limite de l'étude

Avant tout, il était impératif de veiller à interpréter nos résultats avec précaution vu la taille d'échantillon limitée. Sur le plan technique, notre plus grand défi était d'isoler l'activité EMG associée spécifiquement au stress hypothermique. Au tout début de ma maîtrise, nous avons testé l'approche de séparation d'EEG/EMG impliquant des statistiques d'ordre supérieur (ICA,

independent component analysis) pour effectuer nos analyses. Cette méthode visant à séparer les enregistrements de l'EEG en composantes statistiquement indépendantes, a éliminé efficacement les artefacts résultants des mouvements oculaires, clignotements oculaires et de l'activité cardiaque. Cependant, l'ICA ne performait pas correctement quand il s'agissait du bruit généré par les muscles craniofaciaux, sans doute en raison de l'absence d'une topographie stéréotypée impliquée dans le mouvement des muscles frissonnants (Islam, Rastegarnia et Yang, 2016).

Dans cette étude, nous avons utilisé une méthode simple, mais originale pour réaliser la séparation de l'artefact musculaire de l'EEG. Nous avons décidé d'exploiter les caractéristiques spectrales et temporelles distinctes de l'activité musculaire, en utilisant la puissance dans les bandes hautes fréquences de l'EEG comme estimateur du niveau de tremblement. Toutefois, la bande de fréquence bêta n'est pas exclusive à l'activité musculaire. On ne peut contourner entièrement le recouvrement spectral des deux signaux d'origine distincts, malgré la présence négligeable des potentiels neuronaux dans les hautes fréquences, surtout en bas âge.

Dès le troisième jour d'HT, les électrodes d'EEG se voient souvent détachées de la peau de l'enfant. Ceci mène régulièrement à de l'interférence sur l'enregistrement d'EEG par du bruit résultant d'une mauvaise impédance des électrodes. Or, le système automatisé n'est pas assez avancé pour détecter ce type d'interférence, pourtant facilement identifiable à l'œil nu. Il ne fait qu'offrir une étape de traitement qui effectue un filtrage du bruit préliminaire. Par conséquent, il a fallu subséquemment rejeter les segments « dûment » et fortement contaminés par inspection visuelle. Cette étape qui reposait entièrement sur la discrétion du personnel effectuant l'analyse du signal était cruciale, mais également subjective et légèrement à risque de biais.

La fenêtre optimale pour réaliser l'imagerie par résonance magnétique se situe entre 3-5 jours et/ou à 10 jours chez les nouveau-nés à terme avec EHI (Sorokan, Jefferies et Miller, 2018). Or, dans notre population d'étude, l'examen IRM étaient effectués à l'âge médian de 7 (Q1: 6, Q3: 9.7). Il y a donc la possibilité que l'étendue ou la gravité des lésions hypoxiques ischémiques, plus spécifiquement les lésions corticales, les lésions focales et multifocales comme les accidents

vasculaires cérébraux, ou encore les lésions impliquant la matière blanche aient été sous-estimées ou, pire encore, complètement manquées (Chau et al., 2009).

Nos limitations incluent l'incertitude quant à la justesse de la formule de conversion de la fentanyl à l'opioïde de référence (morphine). En effet, la littérature propose une large gamme de ratios de conversion comprenant 1:150, 1:70, 1:100 et voire même 1:13 (Donner, Zenz, Tryba et Strumpf, 1996; Saarenmaa et al., 1999). Bien que la plupart des guides reconnus de professionnel de santé préconisent le ratio de conversion 1:100, il n'existe aucun consensus quant à l'alternative la plus correcte, et ce, en raison de la grande variété interindividuelle de la pharmacocinétique des opioïdes. L'idéal aurait été de séparer nos patients en quatre groupes distincts, soit ceux ayant reçu uniquement de la morphine versus de la fentanyl, ou perfusion continue versus injection de bolus, mais notre cohorte n'est pas assez grande pour effectuer cela.

À tout cela s'ajoutent les limites inhérentes à une étude de cohorte. La nature observationnelle de notre étude ne nous permet pas d'invoquer un lien de causalité entre la sédation sous-optimale et la souffrance corticale à l'EEG. La décision d'administrer des grosses doses de médicament ou non pendant le traitement d'hypothermie demeure hors de notre contrôle et repose plutôt sur le jugement du clinicien traitant. De plus, malgré ne pas avoir constaté une interaction statistiquement significative entre la gravité de l'HI et la progression du rythme cérébrale, on ne peut pas se permettre d'exclure entièrement la possibilité que les enfants dont le rythme de fond a détérioré au fil du temps aient présenté une encéphalopathie plus sévère à la naissance.

Chapitre 4 – Perspectives futures et conclusions

4.1 Spectre de puissance de l'EMG

Dans cette étude, nous avons supposé que l'EMG ne fait que masquer l'activité EEG dans les fréquences supérieures à 15 Hz. Or, ceci n'est pas vraiment le cas. On peut retrouver de l'activité EMG dans les composantes de basse fréquence, tout comme dans les hautes fréquences. D'ailleurs, deux études rapportent que la contamination musculaire est aussi importante dans la bande alpha (7.5-15Hz) que dans la bande bêta (15-30Hz) (Friedman et Thayer, 1991; O'Donnell et al., 1974). Une étude plus récente suggère, quant à elle, que la distorsion spectrale est la plus prévalente dans la bande delta (0-4Hz) et bêta (15-30Hz), et la moins prévalente dans la bande thêta (6–7 Hz) (Georgieva et al., 2018). Autre que les valeurs de puissance absolue des spectres, une approche que l'on pourrait utiliser pour estimer le degré d'artefact d'EMG sur l'EEG est l'analyse de cohérence des signaux. D'après O'Donnell et al. (1974), la cohérence entre les paires d'électrodes d'EMG et d'EEG sont à la fois élevées dans les bandes alpha et bêta pendant la contraction des muscles frontaux. Ce qui m'amène à mon prochain point. Dans la présente étude, nous nous sommes limités strictement à l'EMG concentrée dans les zones temporales du cuir chevelu. Or, les canaux fronto-centraux sont également susceptibles à la contamination musculaire liée aux tremblements. Il peut y avoir simultanément l'activation unilatérale ou bilatérale des muscles frontaux du visage pendant les épisodes de contractions temporeaux (Goncharova et al., 2003b).

Cependant, comme les muscles frontaux contrôlent le mouvement du front et des sourcils, les électrodes Fp1 et Fp2 sont souvent susceptibles au mouvement oculaire résultant du froncement de sourcils ou des pleurs du nouveau-né. Ces électrodes ont également tendance à capter le bruit électrique d'origine environnementale, ce qui crée un faible rapport signal-bruit. C'est donc dans cette perspective que nous avons décidé de nous limiter au spectre temporel, malgré l'étendue de la résolution musculaire frontale. À titre d'information complémentaire, nous avons illustré ci-dessous deux segments d'EEG d'une durée d'environ 26s pendant laquelle un enfant traité à

l'hypothermie dormait (A) et frissonnait (B), comme en témoigne l'enregistrement de vidéo synchronisé (Figure 13).

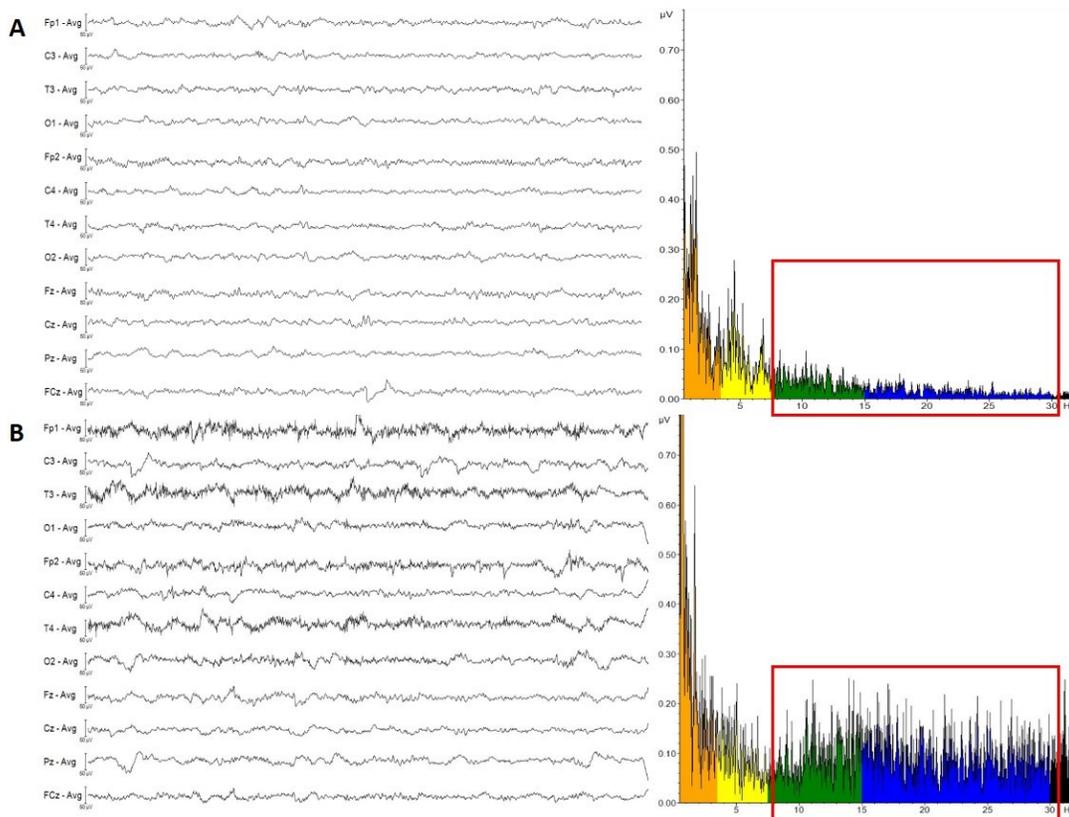


Figure 13. – (A) Tracé d’EEG caractérisé par un rythme prédominant delta (FFT, électrode T3) et l’absence totale de mouvement du nouveau-né. (B) Tracé d’EEG récupéré pendant un épisode de trémulation de 26 secondes. Le bruit d’origine musculaire domine sur les canaux fronto-temporaux et indique la co-contraction des muscles de surface. La puissance dans l’ensemble du spectre est accentuée (FFT, électrode T3), à l’exception de la bande thêta. L’encadré montre une contamination aussi importante dans la bande alpha que bêta.

En outre, les travaux futurs à entreprendre porteront sur l’amélioration de l’approche technique pour quantifier à proprement parler le niveau de trémulation relié à l’hypothermie. Différentes méthodes de séparation du signal à l’EEG seront explorées par rapport à différents états de mouvement du nouveau-né.

4.2 Modèles distincts de frissons

Il existe deux types principaux de modèles de « frissonnement », soit des « bouffées de frissons » caractérisées par un rythme d'amplitude élevé ou des « frissons continus » à faible amplitude, mais à haute fréquence de répétitions (Blondin et Haman, 2018). Chacun de ces modèles est associé au recrutement d'unités motrices et de fibres musculaires distinctes, et de sélection de carburant spécifique (Haman et al., 2004; Meigal, 2002). Il importe de mentionner que les tremblements à basse fréquence et à haute amplitude sont souvent d'étiologies pathologiques et apparaissent en réponse à des troubles au système nerveux central, incluant un événement d'EHI à la naissance (Armentrout et Caple, 2001; Rosman, Donnelly et Braun, 1984). Ces mouvements caractérisés par des réflexes accrus du tendon, une réponse excessive de moro et une résistance accrue au mouvement passif sont symptomatiques du « syndrome néonatal d'hyperexcitabilité ». Quant aux tremblements à basse amplitude, ils sont généralement secondaires à des troubles physiologiques et disparaissent progressivement avec la correction du déficit métabolique initial (Leone et al., 2013). Ce modèle de frisson est davantage associé à une faible force de contraction, résultant en des tremblements à peine perceptibles et d'un bruit musculaire à haute fréquence sur l'EEG.

Compte tenu du peu de recherches qui sont disponibles au sujet, il est difficile de déterminer avec précision si un type de tremblement en particulier est plus nuisible au cerveau de l'enfant que l'autre. Pour le moment, l'hypothèse selon laquelle les trémulations de fortes intensités et de faibles fréquences de répétitions compromettent davantage la neuroprotection de l'HT, reste purement spéculative et devra être investiguée dans l'avenir. Il sera pertinent d'exploiter les techniques d'électromyogramme de surface non invasif en vue de tester ces suppositions. D'une part, l'information fournie par l'EMG standard serait d'une importance cruciale pour valider nos mesures d'EMG sur le signal d'EEG et d'autre part, pour l'étude des modèles de tremblements à un moment donné au cours de l'HT. De plus, un sous-projet qui se penche sur la réponse thermorégulatrice et les fluctuations des taux de médiateurs chimiques selon la durée de l'exposition au froid se doit être mené. Le seuil de température œsophagienne et cutanée auquel les frissons arrêtent de se manifester serait également intéressant à examiner.

4.3 Hémodynamique cérébrale et neurophysiologie

Dans le cadre d'une étude prospective, nous sommes actuellement en cours de recrutement de patient avec EHI traitée au refroidissement. À l'aide d'une sonde multimodale développée dans le laboratoire du Dr. Dehaes (Figure 14), nous effectuons l'acquisition en séries de mesure optique au chevet du patient avec un axe beaucoup plus centré sur la période de réchauffement et post-réchauffement. En combinant deux méthodes de spectroscopie, soit la spectroscopie proche infrarouge (*FDNIRS*) et la spectroscopie de corrélation diffuse (*DCS*), cet instrument prometteur nous permet d'estimer l'indice de consommation en oxygène et l'indice de flux sanguin cérébral. À noter que la thérapie de refroidissement influence l'indice de consommation d'oxygène cérébrale (Dehaes et al., 2014), et pourrait donc être susceptible au changement en réponse aux tremblements incontrôlés. Ainsi, dans le but de bien comprendre les mécanismes d'adaptations hémodynamiques à l'état d'hypothermie, nous explorerons dans les semaines à venir les associations potentielles entre le rythme de fond de l'EEG, les tremblements hypothermiques et le métabolisme cérébral en oxygène.

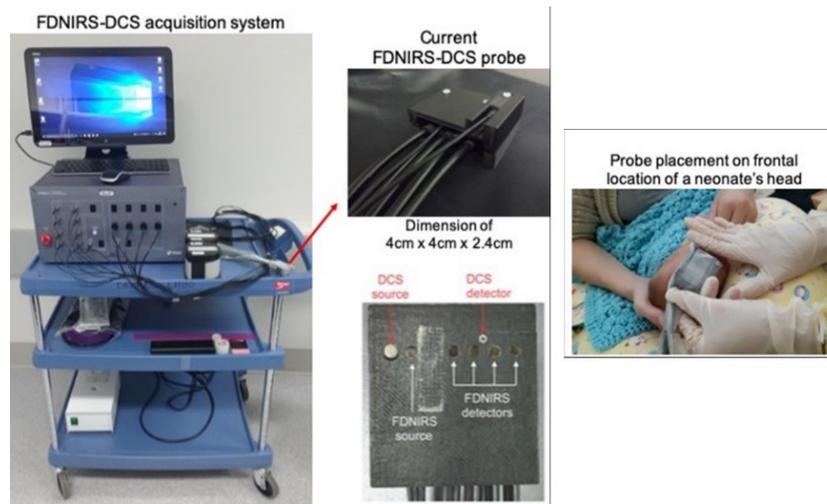


Figure 14. – (A) Système FDNIRS-DCS, (B) Configuration des sources et détecteurs des techniques spectroscopiques au niveau du capteur, et (C) Exemple de mesure et positionnement du capteur en position frontale du nouveau-né.

4.4 Évaluation du nourrisson

L'*Alberta Infant Motor Scale* (AIMS) et le *Movement Assessment of Infants* (MAI) sont des évaluations normatives permettant d'identifier correctement les nourrissons à risque de développer éventuellement des déficits moteurs (Gagnon, Dorval, Luu, Lupien et Lefebvre, 2014). Chez les enfants en bas âge avec EHI, ces examens neuromoteurs sont effectués à 2,4 et 8 mois par l'équipe de physiothérapie et fournissent de l'information pronostique additionnelle sur le développement fonctionnel à long terme. Comme notre cohorte est composée principalement d'enfants avec EHI légère à modérée, dont certains présentent des hémorragies ou des insultes à la matière blanche qui occasionnent souvent des problèmes de communication et d'apprentissage, on prévoit largement des troubles de nature cognitifs plutôt que moteurs (Martinez-Biarge et al., 2012). L'échelle du *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* (BSID-III) est l'outil validé et standardisé qui permet, entre autres, l'évaluation du développement cognitif et du langage expressif et réceptif (Chalak, DuPont, et al., 2014). En vue d'investiguer si les anomalies appréciées par l'analyse quantifiée de l'EEG sont transitoires après le réchauffement ou s'ils laissent des séquelles éventuelles, nous envisageons prochainement d'examiner les associations entre la sévérité de l'atteinte à l'IRM, les scores sur les évaluations AIMS/MAI à 4 mois et BSID-III à 2 ans, et nos paramètres neurophysiologiques, soit à l'EEG et/ou l'EMG. Une grille de notation d'IRM développée par l'équipe de Barkovich et al. (1998) et validée chez une population d'EHI, sera évaluée par un neuroradiologue pédiatrique pour l'analyse qualitative de l'étendue des lésions cérébrales (Barkovich et al., 1998) (Annexe 2).

4.5 Stratégie de recherche expérimental

Malgré le potentiel de retombées cliniques très important, le modèle d'étude choisi ne nous permet pas d'aller au-delà de nos interprétations, d'où la nécessité de poursuivre avec des études expérimentales plus larges et plus sophistiquées. Idéalement, la prochaine étape à suivre consisterait de mettre en place un essai clinique randomisé. Ce devis de recherche qui exige la répartition aléatoire de nos patients dans deux groupes dont l'un correspond au groupe d'enfants qui recevront des médicaments analgésiques et l'autre un placebo, ou de comparer nos résultats

à un groupe contrôle, est qualifié de l'étude de référence. Son avantage réside dans le fait qu'il permet de minimiser le risque de biais de sélection et d'évaluation grâce à sa composante aveugle, et qu'il favorise la distribution équitable des facteurs de risques confondants, y compris la sévérité de l'atteinte. Toutefois, il comporte son lot de difficultés. Ce modèle qui demande des ressources financières très importantes, doit être conçu méticuleusement pour adresser des questions cliniques spécifiques et peut soulever des défis sur le plan éthique, d'autant plus que l'hypothermie est une procédure particulièrement longue, stressante et douloureuse. De plus, une autre alternative serait de mettre en place des protocoles cliniques standardisés de sédation durant l'HT et de comparer par la suite, l'évolution du rythme cérébrale avant et après que l'intervention ait lieu. Au besoin, on pourrait comparer l'ampleur des différences entre nos résultats (groupe expérimental) et ceux d'un groupe témoin, tel qu'un centre hospitalier où les pratiques sont différentes et l'intervention n'a pas encore été mise en œuvre.

4.6 Conclusion et implication clinique

Notre étude est la première de son genre à démontrer une association entre le stress clinique imposé par la thérapie de refroidissement et l'évolution du rythme de fond de l'EEG. Les doses cumulatives plus élevées d'opioïdes, mais surtout, les tremblements minimisés pendant la thérapie favorisaient un bon rétablissement cérébral après la restauration de la normothermie. Le stress clinique demeurait le plus élevé en début de vie et affectait davantage les nouveau-nés légèrement asphyxiés, ce qui évidemment, soulève des controverses quant à savoir si les risques de traiter les cas légers d'EHI avec l'hypothermie l'emportent sur les éventuels effets bénéfiques. En somme, une meilleure prise en charge de la détresse néonatale ou encore la pratique de sédation optimale pourrait permettre à l'enfant de tirer le plein potentiel de la thérapie d'hypothermie. À l'avenir, il apparaît essentiel de poursuivre les efforts de recherche sur l'identification d'autres facteurs prédictifs d'intolérance au réchauffement en vue de contribuer aux avancées médicales pour améliorer la qualité de vie du nouveau-né asphyxié.

Références bibliographiques

- Alix, J. J. P., Ponnusamy, A., Pilling, E. et Hart, A. R. (2017). An introduction to neonatal EEG. *Paediatrics and Child Health*, 27(3), 135-142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2016.11.003>
- Allen, K. A. et Brandon, D. H. (2011). Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. *Newborn Infant Nurs Rev*, 11(3), 125-133. doi: 10.1053/j.nainr.2011.07.004
- Alonso-Alconada, D., Broad, K. D., Bainbridge, A., Chandrasekaran, M., Faulkner, S. D., Kerenyi, A., . . . Robertson, N. J. (2015). Brain cell death is reduced with cooling by 3.5 degrees C to 5 degrees C but increased with cooling by 8.5 degrees C in a piglet asphyxia model. *Stroke*, 46(1), 275-278. doi: 10.1161/strokeaha.114.007330
- Alvarez-Diaz, A., Hilario, E., de Cerio, F. G., Valls-i-Soler, A. et Alvarez-Diaz, F. J. (2007). Hypoxic-ischemic injury in the immature brain--key vascular and cellular players. *Neonatology*, 92(4), 227-235. doi: 10.1159/000103741
- Anand, K. J. et Hall, R. W. (2007). Controversies in neonatal pain: an introduction. *Semin Perinatol*, 31(5), 273-274. doi: 10.1053/j.semperi.2007.07.014
- Anand, K. J., Hall, R. W., Desai, N., Shephard, B., Bergqvist, L. L., Young, T. E., . . . Barton, B. A. (2004). Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*, 363(9422), 1673-1682. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16251-x
- Anand, K. J., Hall, R. W., Desai, N., Shephard, B., Bergqvist, L. L., Young, T. E., . . . Group, N. T. I. (2004). Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*, 363(9422), 1673-1682. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16251-X
- Andre, M., Lamblin, M. D., d'Allest, A. M., Curzi-Dascalova, L., Moussalli-Salefranque, F., T, S. N. T., . . . Plouin, P. (2010). Electroencephalography in premature and full-term infants.

- Developmental features and glossary. *Neurophysiol Clin*, 40(2), 59-124. doi: 10.1016/j.neucli.2010.02.002
- Angeles, D. M., Ashwal, S., Wycliffe, N. D., Ebner, C., Fayard, E., Sowers, L. et Holshouser, B. A. (2007). Relationship between opioid therapy, tissue-damaging procedures, and brain metabolites as measured by proton MRS in asphyxiated term neonates. *Pediatr Res*, 61(5 Pt 1), 614-621. doi: 10.1203/pdr.0b013e318045bde9
- Angeles, D. M., Wycliffe, N., Michelson, D., Holshouser, B. A., Deming, D. D., Pearce, W. J., . . . Ashwal, S. (2005). Use of opioids in asphyxiated term neonates: effects on neuroimaging and clinical outcome. *Pediatr Res*, 57(6), 873-878. doi: 10.1203/01.Pdr.0000157676.45088.8c
- Armentrout, D. C. et Caple, J. (2001). The jittery newborn. *J Pediatr Health Care*, 15(3), 147-149. doi: 10.1067/mpH.2001.114820
- Asakura, H. (2004). Fetal and neonatal thermoregulation. *J Nippon Med Sch*, 71(6), 360-370.
- Aso, K., Scher, M. S. et Barmada, M. A. (1989). Neonatal electroencephalography and neuropathology. *J Clin Neurophysiol*, 6(2), 103-123.
- Axelin, A., Cilio, M. R., Asunis, M., Peloquin, S. et Franck, L. S. (2013). Sleep-wake cycling in a neonate admitted to the NICU: a video-EEG case study during hypothermia treatment. *J Perinat Neonatal Nurs*, 27(3), 263-273. doi: 10.1097/JPN.0b013e31829dc2d3
- Axelin, A., Kirjavainen, J., Salanterä, S. et Lehtonen, L. (2010). Effects of pain management on sleep in preterm infants. *Eur J Pain*, 14(7), 752-758. doi: 10.1016/j.ejpain.2009.11.007
- Azzopardi, D., Strohm, B., Marlow, N., Brocklehurst, P., Deierl, A., Eddama, O., . . . Edwards, A. D. (2014). Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med*, 371(2), 140-149. doi: 10.1056/NEJMoa1315788
- Barkovich, A. J., Hajnal, B. L., Vigneron, D., Sola, A., Partridge, J. C., Allen, F. et Ferriero, D. M. (1998). Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *American Journal of Neuroradiology*, 19(1), 143-149.
- Barrington, K. (2011). Premedication for endotracheal intubation in the newborn infant. *Paediatr Child Health*, 16(3), 159-171. doi: 10.1093/pch/16.3.159

- Battin, M., Bennet, L. et Gunn, A. J. (2004). Rebound seizures during rewarming. *Pediatrics*, *114*(5), 1369. doi: 10.1542/peds.2004-1695
- Battin, M. R., Dezoete, J. A., Gunn, T. R., Gluckman, P. D. et Gunn, A. J. (2001). Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. *Pediatrics*, *107*(3), 480-484. doi: 10.1542/peds.107.3.480
- Becker, B. A., Nienaber, J. A., Christenson, R. K., Manak, R. C., DeShazer, J. A. et Hahn, G. L. (1985). Peripheral concentrations of cortisol as an indicator of stress in the pig. *Am J Vet Res*, *46*(5), 1034-1038.
- Bell, A. H., Greisen, G. et Pryds, O. (1993). Comparison of the effects of phenobarbitone and morphine administration on EEG activity in preterm babies. *Acta Paediatr*, *82*(1), 35-39. doi: 10.1111/j.1651-2227.1993.tb12511.x
- Bell, A. H., McClure, B. G. et Hicks, E. M. (1990). Power spectral analysis of the EEG of term infants following birth asphyxia. *Dev Med Child Neurol*, *32*(11), 990-998. doi: 10.1111/j.1469-8749.1990.tb08122.x
- Bell, D. G., Tikuisis, P. et Jacobs, I. (1992). Relative intensity of muscular contraction during shivering. *J Appl Physiol* (1985), *72*(6), 2336-2342. doi: 10.1152/jappl.1992.72.6.2336
- Bernet, V., Latal, B., Natalucci, G., Doell, C., Ziegler, A. et Wohlrab, G. (2010). Effect of sedation and analgesia on postoperative amplitude-integrated EEG in newborn cardiac patients. *Pediatr Res*, *67*(6), 650-655. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181da44ba
- Bhutta, A. T. et Anand, K. J. (2002). Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms. *Clin Perinatol*, *29*(3), 357-372.
- Birca, A., Lortie, A., Birca, V., Decarie, J. C., Veilleux, A., Gallagher, A., . . . Carmant, L. (2016). Rewarming affects EEG background in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *Clin Neurophysiol*, *127*(4), 2087-2094. doi: 10.1016/j.clinph.2015.12.013
- Bjelland, T. W., Klepstad, P., Haugen, B. O., Nilsen, T. et Dale, O. (2013). Effects of hypothermia on the disposition of morphine, midazolam, fentanyl, and propofol in intensive care unit patients. *Drug Metab Dispos*, *41*(1), 214-223. doi: 10.1124/dmd.112.045567

- Blondin, D. P. et Haman, F. (2018). Shivering and nonshivering thermogenesis in skeletal muscles. *Handb Clin Neurol*, 156, 153-173. doi: 10.1016/b978-0-444-63912-7.00010-2
- Boylan, G., Burgoyne, L., Moore, C., O'Flaherty, B. et Rennie, J. (2010). An international survey of EEG use in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*, 99(8), 1150-1155. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01809.x
- Britton, J. W., Frey, L. C., Hopp, J. L., Korb, P., Koubeissi, M. Z., Lievens, W. E., . . . St. Louis, E. K. (2016)). Dans E. K. St. Louis & L. C. Frey (dir.), *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants*. Chicago: American Epilepsy Society Copyright (c) 2016 by American Epilepsy Society.
- Brummelte, S., Grunau, R. E., Chau, V., Poskitt, K. J., Brant, R., Vinall, J., . . . Miller, S. P. (2012). Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*, 71(3), 385-396. doi: 10.1002/ana.22267
- Brunner, D. P., Vasko, R. C., Detka, C. S., Monahan, J. P., Reynolds, C. F., 3rd et Kupfer, D. J. (1996). Muscle artifacts in the sleep EEG: automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *J Sleep Res*, 5(3), 155-164.
- Burnsed, J., Quigg, M., Zanelli, S. et Goodkin, H. P. (2011). Clinical severity, rather than body temperature, during the rewarming phase of therapeutic hypothermia affect quantitative EEG in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Clin Neurophysiol*, 28(1), 10-14. doi: 10.1097/WNP.0b013e318205134b
- Carbajal, R., Lenclen, R., Jugie, M., Paupe, A., Barton, B. A. et Anand, K. J. (2005). Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics*, 115(6), 1494-1500. doi: 10.1542/peds.2004-1425
- Carbajal, R., Rousset, A., Danan, C., Coquery, S., Nolent, P., Ducrocq, S., . . . Breart, G. (2008). Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *Jama*, 300(1), 60-70. doi: 10.1001/jama.300.1.60
- Chalak, L., Latremouille, S., Mir, I., Sanchez, P. J. et Sant'Anna, G. (2018). A review of the conundrum of mild hypoxic-ischemic encephalopathy: Current challenges and moving forward. *Early Hum Dev*, 120, 88-94. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.02.008

- Chalak, L. F., DuPont, T. L., Sanchez, P. J., Lucke, A., Heyne, R. J., Morriss, M. C. et Rollins, N. K. (2014). Neurodevelopmental outcomes after hypothermia therapy in the era of Bayley-III. *J Perinatol*, *34*(8), 629-633. doi: 10.1038/jp.2014.67
- Chalak, L. F., Sanchez, P. J., Adams-Huet, B., Lupton, A. R., Heyne, R. J. et Rosenfeld, C. R. (2014). Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J Pediatr*, *164*(3), 468-474.e461. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.067
- Chau, V., Poskitt, K. J., Sargent, M. A., Lupton, B. A., Hill, A., Roland, E. et Miller, S. P. (2009). Comparison of computer tomography and magnetic resonance imaging scans on the third day of life in term newborns with neonatal encephalopathy. *Pediatrics*, *123*(1), 319-326. doi: 10.1542/peds.2008-0283
- Chaudhary, R., Farrer, K., Broster, S., McRitchie, L. et Austin, T. (2013). Active versus passive cooling during neonatal transport. *Pediatrics*, *132*(5), 841-846. doi: 10.1542/peds.2013-1686
- Cherian, P. J., Swarte, R. M. et Visser, G. H. (2009). Technical standards for recording and interpretation of neonatal electroencephalogram in clinical practice. *Ann Indian Acad Neurol*, *12*(1), 58-70. doi: 10.4103/0972-2327.48869
- Chiang, M. C., Jong, Y. J. et Lin, C. H. (2017). Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Neonatol*, *58*(6), 475-483. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.11.001
- Clancy, R. R., Dicker, L., Cho, S., Cook, N., Nicolson, S. C., Wernovsky, G., . . . Gaynor, J. W. (2011). Agreement between long-term neonatal background classification by conventional and amplitude-integrated EEG. *J Clin Neurophysiol*, *28*(1), 1-9. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182051105
- Clark, D. L., Penner, M., Orellana-Jordan, I. M. et Colbourne, F. (2008). Comparison of 12, 24 and 48 h of systemic hypothermia on outcome after permanent focal ischemia in rat. *Exp Neurol*, *212*(2), 386-392. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.04.016
- Clark, D. L., Penner, M., Wowk, S., Orellana-Jordan, I. et Colbourne, F. (2009). Treatments (12 and 48 h) with systemic and brain-selective hypothermia techniques after permanent focal

- cerebral ischemia in rat. *Exp Neurol*, 220(2), 391-399. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.10.002
- Colbourne, F. et Corbett, D. (1994). Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil. *Brain Res*, 654(2), 265-272. doi: 10.1016/0006-8993(94)90488-x
- Colbourne, F. et Corbett, D. (1995). Delayed postischemic hypothermia: a six month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection. *J Neurosci*, 15(11), 7250-7260.
- Collins, M. et Young, M. (2017). Benign Neonatal Shudders, Shivers, Jitteriness, or Tremors: Early Signs of Vitamin D Deficiency. *Pediatrics*, 140(2). doi: 10.1542/peds.2016-0719
- Conway, J. M., Walsh, B. H., Boylan, G. B. et Murray, D. M. (2018). Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome - A systematic review. *Early Hum Dev*, 120, 80-87. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.02.007
- Cornette, L. (2012). Therapeutic hypothermia in neonatal asphyxia. *Facts Views Vis Obgyn*, 4(2), 133-139.
- Cotten, C. M. et Shankaran, S. (2010). Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Expert Rev Obstet Gynecol*, 5(2), 227-239. doi: 10.1586/eog.10.7
- Coviello, C., Popple Martinez, M., Drovandi, L., Corsini, I., Leonardi, V., Lunardi, C., . . . Dani, C. (2018). Painful procedures can affect post-natal growth and neurodevelopment in preterm infants. *Acta Paediatr*, 107(5), 784-790. doi: 10.1111/apa.14222
- Criswell, E. (2010). *Cram's Introduction to Surface Electromyography*. Jones & Bartlett Learning.
- Cruz, M. D., Fernandes, A. M. et Oliveira, C. R. (2016). Epidemiology of painful procedures performed in neonates: A systematic review of observational studies. *Eur J Pain*, 20(4), 489-498. doi: 10.1002/ejp.757
- Cseko, A. J., Bango, M., Lakatos, P., Kardasi, J., Pusztai, L. et Szabo, M. (2013). Accuracy of amplitude-integrated electroencephalography in the prediction of neurodevelopmental outcome in asphyxiated infants receiving hypothermia treatment. *Acta Paediatr*, 102(7), 707-711. doi: 10.1111/apa.12226

- Davidson, J. O., Fraser, M., Naylor, A. S., Roelfsema, V., Gunn, A. J. et Bennet, L. (2008). Effect of cerebral hypothermia on cortisol and adrenocorticotrophic hormone responses after umbilical cord occlusion in preterm fetal sheep. *Pediatr Res*, 63(1), 51-55. doi: 10.1203/PDR.0b013e31815b8eb4
- Davidson, J. O., Wassink, G., van den Heuij, L. G., Bennet, L. et Gunn, A. J. (2015). Therapeutic Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy - Where to from Here? *Front Neurol*, 6, 198. doi: 10.3389/fneur.2015.00198
- Davidson, J. O., Wassink, G., Yuill, C. A., Zhang, F. G., Bennet, L. et Gunn, A. J. (2015). How long is too long for cerebral cooling after ischemia in fetal sheep? *J Cereb Blood Flow Metab*, 35(5), 751-758. doi: 10.1038/jcbfm.2014.259
- Davidson, J. O., Yuill, C. A., Zhang, F. G., Wassink, G., Bennet, L. et Gunn, A. J. (2016). Extending the duration of hypothermia does not further improve white matter protection after ischemia in term-equivalent fetal sheep. *Sci Rep*, 6, 25178. doi: 10.1038/srep25178
- Davies, A., Wassink, G., Bennet, L., Gunn, A. J. et Davidson, J. O. (2019). Can we further optimize therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy? *Neural Regen Res*, 14(10), 1678-1683. doi: 10.4103/1673-5374.257512
- de Lima, J., Lloyd-Thomas, A. R., Howard, R. F., Sumner, E. et Quinn, T. M. (1996). Infant and neonatal pain: anaesthetists' perceptions and prescribing patterns. *Bmj*, 313(7060), 787. doi: 10.1136/bmj.313.7060.787
- de Vries, L. S. et Cowan, F. M. (2009). Evolving understanding of hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. *Semin Pediatr Neurol*, 16(4), 216-225. doi: 10.1016/j.spen.2009.09.001
- Dehaes, M., Aggarwal, A., Lin, P. Y., Rosa Fortunato, C., Fenoglio, A., Roche-Labarbe, N., . . . Grant, P. E. (2014). Cerebral oxygen metabolism in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy during and after therapeutic hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 34(1), 87-94. doi: 10.1038/jcbfm.2013.165
- Del Rio, R., Ochoa, C., Alarcon, A., Arnaez, J., Blanco, D. et Garcia-Alix, A. (2016). Amplitude Integrated Electroencephalogram as a Prognostic Tool in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review. *PLoS One*, 11(11), e0165744. doi: 10.1371/journal.pone.0165744

- Dominguez, K. D., Lomako, D. M., Katz, R. W. et Kelly, H. W. (2003). Opioid withdrawal in critically ill neonates. *Ann Pharmacother*, 37(4), 473-477. doi: 10.1345/aph.1C324
- Donner, B., Zenz, M., Tryba, M. et Strumpf, M. (1996). Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain*, 64(3), 527-534. doi: 10.1016/0304-3959(95)00180-8
- Douglas-Escobar, M. et Weiss, M. D. (2015). Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr*, 169(4), 397-403. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3269
- Drury, P. P., Gunn, E. R., Bennet, L. et Gunn, A. J. (2014). Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Clin Perinatol*, 41(1), 161-175. doi: 10.1016/j.clp.2013.10.005
- Duerden, E. G., Grunau, R. E., Guo, T., Foong, J., Pearson, A., Au-Young, S., . . . Miller, S. P. (2018). Early Procedural Pain Is Associated with Regionally-Specific Alterations in Thalamic Development in Preterm Neonates. *J Neurosci*, 38(4), 878-886. doi: 10.1523/jneurosci.0867-17.2017
- Duerden, E. G., Guo, T., Dodbiba, L., Chakravarty, M. M., Chau, V., Poskitt, K. J., . . . Miller, S. P. (2016). Midazolam dose correlates with abnormal hippocampal growth and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Ann Neurol*, 79(4), 548-559. doi: 10.1002/ana.24601
- Dunne, J. M., Wertheim, D., Clarke, P., Kapellou, O., Chisholm, P., Boardman, J. P. et Shah, D. K. (2017). Automated electroencephalographic discontinuity in cooled newborns predicts cerebral MRI and neurodevelopmental outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 102(1), F58-f64. doi: 10.1136/archdischild-2015-309697
- Edwards, A. D., Brocklehurst, P., Gunn, A. J., Halliday, H., Juszczak, E., Levene, M., . . . Azzopardi, D. (2010). Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *Bmj*, 340, c363. doi: 10.1136/bmj.c363
- El-Ayouty, M., Abdel-Hady, H., El-Mogy, S., Zaghlol, H., El-Beltagy, M. et Aly, H. (2007). Relationship between electroencephalography and magnetic resonance imaging findings after hypoxic-ischemic encephalopathy at term. *Am J Perinatol*, 24(8), 467-473.

- Eriksson, M. et Gradin, M. (2008). Pain management in Swedish neonatal units--a national survey. *Acta Paediatr*, 97(7), 870-874. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00826.x
- Eunson, P. (2015). The long-term health, social, and financial burden of hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*, 57 Suppl 3, 48-50. doi: 10.1111/dmnc.12727
- Feng, Y., Lu, Y., Lin, X., Gao, Y., Zhao, Q., Li, W. et Wang, R. (2008). Endomorphins and morphine limit anoxia-reoxygenation-induced brain mitochondrial dysfunction in the mouse. *Life Sci*, 82(13-14), 752-763. doi: 10.1016/j.lfs.2008.01.004
- Ferriero, D. M. (2004). Neonatal brain injury. *N Engl J Med*, 351(19), 1985-1995. doi: 10.1056/NEJMra041996
- Finer, N. N., Robertson, C. M., Richards, R. T., Pinnell, L. E. et Peters, K. L. (1981). Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. *J Pediatr*, 98(1), 112-117. doi: 10.1016/s0022-3476(81)80555-0
- Flisberg, A., Kjellmer, I., Lofhede, J., Lindecrantz, K. et Thordstein, M. (2011). Prognostic capacity of automated quantification of suppression time in the EEG of post-asphyctic full-term neonates. *Acta Paediatr*, 100(10), 1338-1343. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02323.x
- Folkerth, R. D. (2005). Neuropathologic substrate of cerebral palsy. *J Child Neurol*, 20(12), 940-949. doi: 10.1177/08830738050200120301
- Franck, L. S., Vilardi, J., Durand, D. et Powers, R. (1998). Opioid withdrawal in neonates after continuous infusions of morphine or fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Crit Care*, 7(5), 364-369.
- Friedman, B. H. et Thayer, J. F. (1991). Facial muscle activity and EEG recordings: redundancy analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 79(5), 358-360. doi: 10.1016/0013-4694(91)90200-n
- Frymoyer, A., Bonifacio, S. L., Drover, D. R., Su, F., Wustoff, C. J. et Van Meurs, K. P. (2017). Decreased Morphine Clearance in Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Receiving Hypothermia. *J Clin Pharmacol*, 57(1), 64-76. doi: 10.1002/jcph.775
- Gagnon, M., Dorval, V., Luu, T., Lupien, G. et Lefebvre, F. (2014). 45: The Movement Assessment of Infants (MAI) and the Alberta Infant Motor Scale (AIMS) at Four Months: Do they

Accurately Predict 18-Months Outcome of Extremely Preterm Infants? *Paediatr Child Health*, 19(6), e51-e51. doi: 10.1093/pch/19.6.e35-44

Garcia Guerra, G., Robertson, C. M., Alton, G. Y., Joffe, A. R., Cave, D. A., Yasmin, F., . . . Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-up, G. (2014). Neurotoxicity of sedative and analgesia drugs in young infants with congenital heart disease: 4-year follow-up. *Paediatr Anaesth*, 24(3), 257-265. doi: 10.1111/pan.12257

Georgieva, S., Lester, S., Yilmaz, M. N., Wass, S. et Leongi, V. (2018). Topographical and spectral signatures of infant and adult movement artifacts in naturalistic EEG. *bioRxiv*, 206029. doi: 10.1101/206029

Gerrits, L. C., Battin, M. R., Bennet, L., Gonzalez, H. et Gunn, A. J. (2005). Epileptiform activity during rewarming from moderate cerebral hypothermia in the near-term fetal sheep. *Pediatr Res*, 57(3), 342-346. doi: 10.1203/01.Pdr.0000150801.61188.5f

Goenka, A., Yozawitz, E., Gomes, W. A. et Nafday, S. M. (2019). Selective Head versus Whole Body Cooling Treatment of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Comparison of Electroencephalogram and Magnetic Resonance Imaging Findings. *Am J Perinatol*. doi: 10.1055/s-0039-1693466

Goncharova, I., McFarland, D. J., Vaughan, T. M. et Wolpaw, J. R. (2003a). EMG contamination of EEG: spectral and topographical characteristics. *Clin Neurophysiol*, 114(9), 1580-1593. doi: 10.1016/s1388-2457(03)00093-2

Goncharova, I. I., McFarland, D. J., Vaughan, T. M. et Wolpaw, J. R. (2003b). EMG contamination of EEG: spectral and topographical characteristics. *Clin Neurophysiol*, 114. doi: 10.1016/s1388-2457(03)00093-2

Grunau, R. (2002). Early pain in preterm infants. A model of long-term effects. *Clin Perinatol*, 29(3), 373-394, vii-viii.

Grunau, R. E., Haley, D. W., Whitfield, M. F., Weinberg, J., Yu, W. et Thiessen, P. (2007). Altered basal cortisol levels at 3, 6, 8 and 18 months in infants born at extremely low gestational age. *J Pediatr*, 150(2), 151-156. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.10.053

- Grunau, R. E., Holsti, L., Haley, D. W., Oberlander, T., Weinberg, J., Solimano, A., . . . Yu, W. (2005). Neonatal procedural pain exposure predicts lower cortisol and behavioral reactivity in preterm infants in the NICU. *Pain*, *113*(3), 293-300. doi: 10.1016/j.pain.2004.10.020
- Grunau, R. E., Oberlander, T. F., Whitfield, M. F., Fitzgerald, C. et Lee, S. K. (2001). Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 Weeks' postconceptional Age. *Pediatrics*, *107*(1), 105-112. doi: 10.1542/peds.107.1.105
- Grunau, R. E., Weinberg, J. et Whitfield, M. F. (2004). Neonatal procedural pain and preterm infant cortisol response to novelty at 8 months. *Pediatrics*, *114*(1), e77-84. doi: 10.1542/peds.114.1.e77
- Guillet, R., Edwards, A. D., Thoresen, M., Ferriero, D. M., Gluckman, P. D., Whitelaw, A. et Gunn, A. J. (2012). Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res*, *71*(2), 205-209. doi: 10.1038/pr.2011.30
- Gunes, T., Koklu, E., Ozturk, M. A., Koklu, S. et Cetin, N. (2006). Evaluation of serum cortisol levels in a relatively large and mature group of ventilated and nonventilated preterm infants with respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol*, *23*(6), 335-339. doi: 10.1055/s-2006-948222
- Gunn, A. J. (2000). Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr*, *12*(2), 111-115. doi: 10.1097/00008480-200004000-00004
- Gunn, A. J., Bennet, L., Gunning, M. I., Gluckman, P. D. et Gunn, T. R. (1999). Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res*, *46*(3), 274-280. doi: 10.1203/00006450-199909000-00005
- Gunn, A. J. et Gunn, T. R. (1998). The 'pharmacology' of neuronal rescue with cerebral hypothermia. *Early Hum Dev*, *53*(1), 19-35. doi: 10.1016/s0378-3782(98)00033-4
- Gunn, A. J., Gunn, T. R., de Haan, H. H., Williams, C. E. et Gluckman, P. D. (1997). Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest*, *99*(2), 248-256. doi: 10.1172/jci119153
- Gunn, A. J., Gunn, T. R., Gunning, M. I., Williams, C. E. et Gluckman, P. D. (1998). Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics*, *102*(5), 1098-1106. doi: 10.1542/peds.102.5.1098

- Hahn, J. S., Monyer, H. et Tharp, B. R. (1989). Interburst interval measurements in the EEGs of premature infants with normal neurological outcome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 73(5), 410-418. doi: 10.1016/0013-4694(89)90090-4
- Hall, R. W., Boyle, E. et Young, T. (2007). Do ventilated neonates require pain management? *Semin Perinatol*, 31(5), 289-297. doi: 10.1053/j.semperi.2007.07.002
- Hallberg, B., Grossmann, K., Bartocci, M. et Blennow, M. (2010). The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. *Acta Paediatr*, 99. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01653.x
- Haman, F. et Blondin, D. P. (2017). Shivering thermogenesis in humans: Origin, contribution and metabolic requirement. *Temperature (Austin)*, 4(3), 217-226. doi: 10.1080/23328940.2017.1328999
- Haman, F., Legault, S. R., Rakobowchuk, M., Ducharme, M. B. et Weber, J. M. (2004). Effects of carbohydrate availability on sustained shivering II. Relating muscle recruitment to fuel selection. *J Appl Physiol (1985)*, 96(1), 41-49. doi: 10.1152/japplphysiol.00428.2003
- Haman, F., Peronnet, F., Kenny, G. P., Massicotte, D., Lavoie, C., Scott, C. et Weber, J. M. (2002). Effect of cold exposure on fuel utilization in humans: plasma glucose, muscle glycogen, and lipids. *J Appl Physiol (1985)*, 93(1), 77-84. doi: 10.1152/japplphysiol.00773.2001
- Hart, A. R. et Alix, J. J. P. (2018). Can neonatal staff site EEG leads in the correct position? A pilot study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 103(2), F190. doi: 10.1136/archdischild-2017-314249
- Hayes, B. C., Doherty, E., Grehan, A., Madigan, C., McGarvey, C., Mulvany, S., . . . King, M. D. (2018). Neurodevelopmental outcome in survivors of hypoxic ischemic encephalopathy without cerebral palsy. *Eur J Pediatr*, 177(1), 19-32. doi: 10.1007/s00431-017-3028-3
- Hellstrom-Westas, L. et Rosen, I. (2006). Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med*, 11. doi: 10.1016/j.siny.2006.07.011
- Herrmann, C. S. et Demiralp, T. (2005). Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin Neurophysiol*, 116(12), 2719-2733. doi: 10.1016/j.clinph.2005.07.007

- Hoffman, K., Bromster, T., Hakansson, S. et van den Berg, J. (2013). Monitoring of pain and stress in an infant with asphyxia during induced hypothermia: a case report. *Adv Neonatal Care*, 13(4), 252-261. doi: 10.1097/ANC.0b013e31829d8baf
- Holmes, G., Rowe, J., Hafford, J., Schmidt, R., Testa, M. et Zimmerman, A. (1982). Prognostic value of the electroencephalogram in neonatal asphyxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 53(1), 60-72. doi: 10.1016/0013-4694(82)90106-7
- Hoque, N., Chakkarapani, E., Liu, X. et Thoresen, M. (2010). A comparison of cooling methods used in therapeutic hypothermia for perinatal asphyxia. *Pediatrics*, 126(1), e124-130. doi: 10.1542/peds.2009-2995
- Horan, M., Azzopardi, D., Edwards, A. D., Firmin, R. K. et Field, D. (2007). Lack of influence of mild hypothermia on amplitude integrated-electroencephalography in neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Early Hum Dev*, 83(2), 69-75. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2006.05.004
- Hu, H. H., Wu, T.-W., Yin, L., Kim, M. S., Chia, J. M., Perkins, T. G. et Gilsanz, V. (2014). MRI detection of brown adipose tissue with low fat content in newborns with hypothermia. *Magnetic resonance imaging*, 32(2), 107-117. doi: 10.1016/j.mri.2013.10.003
- Huang, B. Y. et Castillo, M. (2008). Hypoxic-ischemic brain injury: imaging findings from birth to adulthood. *Radiographics*, 28(2), 417-439; quiz 617. doi: 10.1148/rg.282075066
- Islam, M. K., Rastegarnia, A. et Yang, Z. (2016). Methods for artifact detection and removal from scalp EEG: A review. *Neurophysiol Clin*, 46(4-5), 287-305. doi: 10.1016/j.neucli.2016.07.002
- Iyer, K. K., Roberts, J. A., Metsaranta, M., Finnigan, S., Breakspear, M. et Vanhatalo, S. (2014). Novel features of early burst suppression predict outcome after birth asphyxia. *Ann Clin Transl Neurol*, 1(3), 209-214. doi: 10.1002/acn3.32
- Jacobs, S., Hunt, R., Tarnow-Mordi, W., Inder, T. et Davis, P. (2007). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*(4), Cd003311. doi: 10.1002/14651858.CD003311.pub2

- Jacobs, S. E., Berg, M., Hunt, R., Tarnow-Mordi, W. O., Inder, T. E. et Davis, P. G. (2013). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd003311. doi: 10.1002/14651858.CD003311.pub3
- Joshi, B., Brady, K., Lee, J., Easley, B., Panigrahi, R., Smielewski, P., . . . Hogue, C. W., Jr. (2010). Impaired autoregulation of cerebral blood flow during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass and its potential association with stroke. *Anesth Analg*, 110(2), 321-328. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c6fd12
- Kahn, D. J., Richardson, D. K., Gray, J. E., Bednarek, F., Rubin, L. P., Shah, B., . . . Pursley, D. M. (1998). Variation among neonatal intensive care units in narcotic administration. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 152(9), 844-851. doi: 10.1001/archpedi.152.9.844
- Kallem, V. R., Pandita, A. et Gupta, G. (2017). Hypoglycemia: When to Treat? *Clin Med Insights Pediatr*, 11, 1179556517748913. doi: 10.1177/1179556517748913
- Kappel, S. L., Looney, D., Mandic, D. P. et Kidmose, P. (2017). Physiological artifacts in scalp EEG and ear-EEG. *Biomed Eng Online*, 16(1), 103. doi: 10.1186/s12938-017-0391-2
- Kerenyi, A., Kelen, D., Faulkner, S. D., Bainbridge, A., Chandrasekaran, M., Cady, E. B., . . . Robertson, N. J. (2012). Systemic effects of whole-body cooling to 35 degrees C, 33.5 degrees C, and 30 degrees C in a piglet model of perinatal asphyxia: implications for therapeutic hypothermia. *Pediatr Res*, 71(5), 573-582. doi: 10.1038/pr.2012.8
- Kidokoro, H., Inder, T., Okumura, A. et Watanabe, K. (2012). What does cyclicity on amplitude-integrated EEG mean? *J Perinatol*, 32(8), 565-569. doi: 10.1038/jp.2012.25
- Kofke, W. A., Garman, R. H., Stiller, R. L., Rose, M. E. et Garman, R. (1996). Opioid neurotoxicity: fentanyl dose-response effects in rats. *Anesth Analg*, 83(6), 1298-1306. doi: 10.1097/00000539-199612000-00029
- Korotchikova, I., Stevenson, N. J., Walsh, B. H., Murray, D. M. et Boylan, G. B. (2011). Quantitative EEG analysis in neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*, 122(8), 1671-1678. doi: 10.1016/j.clinph.2010.12.059
- Kumar, D. K., Pah, N. D. et Bradley, A. (2003). Wavelet analysis of surface electromyography to determine muscle fatigue. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 11(4), 400-406. doi: 10.1109/tnsre.2003.819901

- Kurinczuk, J. J., White-Koning, M. et Badawi, N. (2010). Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*, 86(6), 329-338. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010
- Lago, P., Spada, C., Lugli, L., Garetti, E., Pirelli, A., Savant Levet, P., . . . Merazzi, D. (2019). Pain management during therapeutic hypothermia in newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr*. doi: 10.1111/apa.15071
- Lamblin, M. D., Andre, M., Challamel, M. J., Curzi-Dascalova, L., d'Allest, A. M., De Giovanni, E., . . . Vecchierini-Blineau, M. F. (1999). [Electroencephalography of the premature and term newborn. Maturation aspects and glossary]. *Neurophysiol Clin*, 29(2), 123-219.
- Laptook, A. R., Shankaran, S., Tyson, J. E., Munoz, B., Bell, E. F., Goldberg, R. N., . . . Higgins, R. D. (2017). Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 318(16), 1550-1560. doi: 10.1001/jama.2017.14972
- Lemyre, B. et Chau, V. (2018). Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health*, 23(4), 285-291. doi: 10.1093/pch/pxy028
- Leone, D., Brogna, C., Ricci, D., Romeo, D. M., Leo, G., Serrao, F., . . . Mercuri, E. (2013). Development of clinical signs in low risk term born infants with neonatal hyperexcitability. *Early Hum Dev*, 89(2), 65-68. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.07.014
- Lipper, E. G., Voorhies, T. M., Ross, G., Vannucci, R. C. et Auld, P. A. (1986). Early predictors of one-year outcome for infants asphyxiated at birth. *Dev Med Child Neurol*, 28(3), 303-309. doi: 10.1111/j.1469-8749.1986.tb03877.x
- Lodygensky, G. A., Battin, M. R. et Gunn, A. J. (2018). Mild Neonatal Encephalopathy-How, When, and How Much to Treat? *JAMA Pediatr*, 172(1), 3-4. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.3044
- Lofhede, J., Thordstein, M., Lofgren, N., Flisberg, A., Rosa-Zurera, M., Kjellmer, I. et Lindecrantz, K. (2010). Automatic classification of background EEG activity in healthy and sick neonates. *J Neural Eng*, 7(1), 16007. doi: 10.1088/1741-2560/7/1/016007

- Long, M. et Brandon, D. H. (2007). Induced hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 36(3), 293-298. doi: 10.1111/j.1552-6909.2007.00150.x
- Lorek, A., Takei, Y., Cady, E. B., Wyatt, J. S., Penrice, J., Edwards, A. D., . . . et al. (1994). Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*, 36(6), 699-706. doi: 10.1203/00006450-199412000-00003
- Lucey, J. F. (1997). Neuroprotection and perinatal brain care: the field of the future, currently going nowhere!?. *Pediatrics*, 100(6), 1030-1031. doi: 10.1542/peds.100.6.1030
- Malk, K., Metsaranta, M. et Vanhatalo, S. (2014). Drug effects on endogenous brain activity in preterm babies. *Brain Dev*, 36(2), 116-123. doi: 10.1016/j.braindev.2013.01.009
- Mariani, E., Scelsa, B., Pogliani, L., Introvini, P. et Lista, G. (2008). Prognostic value of electroencephalograms in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *Pediatr Neurol*, 39(5), 317-324. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.031
- Marics, G., Cseko, A., Vasarhelyi, B., Zakarias, D., Schuster, G. et Szabo, M. (2013). Prevalence and etiology of false normal aEEG recordings in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC Pediatr*, 13, 194. doi: 10.1186/1471-2431-13-194
- Martinez-Biarge, M., Bregant, T., Wusthoff, C. J., Chew, A. T. M., Diez-Sebastian, J., Rutherford, M. A. et Cowan, F. M. (2012). White Matter and Cortical Injury in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Antecedent Factors and 2-Year Outcome. *The Journal of Pediatrics*, 161(5), 799-807. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.04.054>
- May, T. L., Riker, R. R., Gagnon, D. J., Duarte, C., McCrum, B., Hoover, C. et Seder, D. B. (2018). Continuous surface EMG power reflects the metabolic cost of shivering during targeted temperature management after cardiac arrest. *Resuscitation*, 131, 8-13. doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.07.022
- McCann, M. E. et Soriano, S. G. (2012). General anesthetics in pediatric anesthesia: influences on the developing brain. *Curr Drug Targets*, 13(7), 944-951.

- McLaren, J., Holmes, G. L. et Berg, M. T. (2019). Functional Connectivity in Term Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Undergoing Therapeutic Hypothermia. *Pediatr Neurol*, *94*, 74-79. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.01.006
- Meau-Petit, V., Tasseau, A., Lebail, F., Ayachi, A., Layouni, I., Patkai, J., . . . Zupan-Simunek, V. (2010). [Induced hypothermia in the term newborn infant after perinatal asphyxia]. *Arch Pediatr*, *17*(3), 282-289. doi: 10.1016/j.arcped.2009.10.030
- Meigal, A. (2002). Gross and fine neuromuscular performance at cold shivering. *Int J Circumpolar Health*, *61*(2), 163-172. doi: 10.3402/ijch.v61i2.17449
- Menache, C. C., Bourgeois, B. F. et Volpe, J. J. (2002). Prognostic value of neonatal discontinuous EEG. *Pediatr Neurol*, *27*(2), 93-101. doi: 10.1016/s0887-8994(02)00396-x
- Menon, G., Anand, K. J. et McIntosh, N. (1998). Practical approach to analgesia and sedation in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol*, *22*(5), 417-424.
- Mietzsch, U., Radhakrishnan, R., Boyle, F. A., Juul, S. et Wood, T. R. (2019). Active cooling temperature required to achieve therapeutic hypothermia correlates with short-term outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Physiol*. doi: 10.1113/jp278790
- Montaldo, P., Lally, P. J., Oliveira, V., Swamy, R., Mendoza, J., Atreja, G., . . . Thayyil, S. (2019). Therapeutic hypothermia initiated within 6 hours of birth is associated with reduced brain injury on MR biomarkers in mild hypoxic-ischaemic encephalopathy: a non-randomised cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, *104*(5), F515-F520. doi: 10.1136/archdischild-2018-316040
- Murray, D. M., Bala, P., O'Connor, C. M., Ryan, C. A., Connolly, S. et Boylan, G. B. (2010). The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months. *Dev Med Child Neurol*, *52*(2), e55-59. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03550.x
- Murray, D. M., Boylan, G. B., Ryan, C. A. et Connolly, S. (2009). Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics*, *124*(3), e459-467. doi: 10.1542/peds.2008-2190

- Murray, D. M., O'Connor, C. M., Ryan, C. A., Korotchikova, I. et Boylan, G. B. (2016). Early EEG Grade and Outcome at 5 Years After Mild Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics*, 138(4). doi: 10.1542/peds.2016-0659
- Muthukumaraswamy, S. D. (2013). High-frequency brain activity and muscle artifacts in MEG/EEG: a review and recommendations. *Front Hum Neurosci*, 7, 138. doi: 10.3389/fnhum.2013.00138
- Nakamura, T., Miyamoto, O., Sumitani, K., Negi, T., Itano, T. et Nagao, S. (2003). Do rapid systemic changes of brain temperature have an influence on the brain? *Acta Neurochir (Wien)*, 145(4), 301-307. doi: 10.1007/s00701-002-1065-8
- Nakamura, T., Miyamoto, O., Yamagami, S., Hayashida, Y., Itano, T. et Nagao, S. (1999). Influence of rewarming conditions after hypothermia in gerbils with transient forebrain ischemia. *J Neurosurg*, 91(1), 114-120. doi: 10.3171/jns.1999.91.1.0114
- Nash, K. B., Bonifacio, S. L., Glass, H. C., Sullivan, J. E., Barkovich, A. J., Ferriero, D. M. et Cilio, M. R. (2011). Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neurology*, 76(6), 556-562. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820af91a
- Natarajan, G., Laptook, A. et Shankaran, S. (2018). Therapeutic Hypothermia: How Can We Optimize This Therapy to Further Improve Outcomes? *Clin Perinatol*, 45(2), 241-255. doi: 10.1016/j.clp.2018.01.010
- Natarajan, G., Shankaran, S., Laptook, A. R., McDonald, S. A., Pappas, A., Hintz, S. R., . . . for the N. N. R. N. W. B. H. S. (2018). Association between sedation–analgesia and neurodevelopment outcomes in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology*, 38(8), 1060-1067. doi: 10.1038/s41372-018-0126-7
- Nayak, C. S. et Anilkumar, A. C. (2019a). EEG Normal Waveforms (*StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.
- Nayak, C. S. et Anilkumar, A. C. (2019b). Neonatal EEG (*StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.

- Nelson, K. B., Bingham, P., Edwards, E. M., Horbar, J. D., Kenny, M. J., Inder, T., . . . Soll, R. F. (2012). Antecedents of neonatal encephalopathy in the Vermont Oxford Network Encephalopathy Registry. *Pediatrics*, *130*(5), 878-886. doi: 10.1542/peds.2012-0714
- O'Donnell, R. D., Berkhout, J. et Adey, W. R. (1974). Contamination of scalp EEG spectrum during contraction of cranio-facial muscles. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *37*(2), 145-151. doi: 10.1016/0013-4694(74)90005-4
- O'Mara, K. et Weiss, M. D. (2018). Dexmedetomidine for Sedation of Neonates with HIE Undergoing Therapeutic Hypothermia: A Single-Center Experience. *AJP Rep*, *8*(3), e168-e173. doi: 10.1055/s-0038-1669938
- O'Reilly, D., Labrecque, M., O'Melia, M., Bacic, J., Hansen, A. et Soul, J. S. (2013). Passive cooling during transport of asphyxiated term newborns. *J Perinatol*, *33*(6), 435-440. doi: 10.1038/jp.2012.138
- O'Reilly, D., Navakatikyan, M. A., Filip, M., Greene, D. et Van Marter, L. J. (2012). Peak-to-peak amplitude in neonatal brain monitoring of premature infants. *Clin Neurophysiol*, *123*(11), 2139-2153. doi: 10.1016/j.clinph.2012.02.087
- Obeid, R. et Tsuchida, T. N. (2016). Treatment Effects on Neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol*, *33*(5), 376-381. doi: 10.1097/wnp.0000000000000300
- Oddo, M., Frangos, S., Maloney-Wilensky, E., Andrew Kofke, W., Le Roux, P. D. et Levine, J. M. (2010). Effect of shivering on brain tissue oxygenation during induced normothermia in patients with severe brain injury. *Neurocrit Care*, *12*(1), 10-16. doi: 10.1007/s12028-009-9280-2
- Oliveira, V., Singhvi, D. P., Montaldo, P., Lally, P. J., Mendoza, J., Manerkar, S., . . . Thayyil, S. (2018). Therapeutic hypothermia in mild neonatal encephalopathy: a national survey of practice in the UK. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, *103*(4), F388-f390. doi: 10.1136/archdischild-2017-313320
- Osredkar, D., Toet, M. C., van Rooij, L. G., van Huffelen, A. C., Groenendaal, F. et de Vries, L. S. (2005). Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, *115*(2), 327-332. doi: 10.1542/peds.2004-0863

- Painter, M. J., Scher, M. S., Stein, A. D., Armatti, S., Wang, Z., Gardiner, J. C., . . . Alvin, J. (1999). Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med*, *341*(7), 485-489. doi: 10.1056/nejm199908123410704
- Papile, L. A., Baley, J. E., Benitz, W., Cummings, J., Carlo, W. A., Eichenwald, E., . . . Wang, K. S. (2014). Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics*, *133*(6), 1146-1150. doi: 10.1542/peds.2014-0899
- Perlman, J. M. (2006). Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Clin Ther*, *28*(9), 1353-1365. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.09.005
- Pfister, R. H., Bingham, P., Edwards, E. M., Horbar, J. D., Kenny, M. J., Inder, T., . . . Soll, R. F. (2012). The Vermont Oxford Neonatal Encephalopathy Registry: rationale, methods, and initial results. *BMC Pediatr*, *12*, 84. doi: 10.1186/1471-2431-12-84
- Pokela, M. L. (1993). Effect of opioid-induced analgesia on beta-endorphin, cortisol and glucose responses in neonates with cardiorespiratory problems. *Biol Neonate*, *64*(6), 360-367. doi: 10.1159/000244012
- Pressler, R. M., Boylan, G. B., Morton, M., Binnie, C. D. et Rennie, J. M. (2001). Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*, *112*(1), 31-37. doi: 10.1016/s1388-2457(00)00517-4
- Rao, R., Trivedi, S., Distler, A., Liao, S., Vesoulis, Z., Smyser, C. et Mathur, A. M. (2019). Neurodevelopmental Outcomes in Neonates with Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *Am J Perinatol*. doi: 10.1055/s-0038-1676973
- Rawls, S. M. et Benamar, K. (2011). Effects of opioids, cannabinoids, and vanilloids on body temperature. *Front Biosci (Schol Ed)*, *3*, 822-845.
- Reilly, E. L., Brunberg, J. A. et Doty, D. B. (1974). The effect of deep hypothermia and total circulatory arrest on the electroencephalogram in children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *36*(6), 661-667. doi: 10.1016/0013-4694(74)90233-8
- Robertson, C. et Finer, N. (1985). Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3.5 years. *Dev Med Child Neurol*, *27*(4), 473-484. doi: 10.1111/j.1469-8749.1985.tb04571.x

- Robertson, C. M. et Finer, N. N. (1993). Long-term follow-up of term neonates with perinatal asphyxia. *Clin Perinatol*, 20(2), 483-500.
- Roka, A., Beko, G., Halasz, J., Toldi, G., Lakatos, P., Azzopardi, D., . . . Szabo, M. (2013). Changes in serum cytokine and cortisol levels in normothermic and hypothermic term neonates after perinatal asphyxia. *Inflamm Res*, 62(1), 81-87. doi: 10.1007/s00011-012-0554-3
- Roka, A., Melinda, K. T., Vasarhelyi, B., Machay, T., Azzopardi, D. et Szabo, M. (2008). Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 121(4), e844-849. doi: 10.1542/peds.2007-1987
- Rosman, N. P., Donnelly, J. H. et Braun, M. A. (1984). The jittery newborn and infant: a review. *J Dev Behav Pediatr*, 5(5), 263-273.
- Roth, S. C., Baudin, J., Cady, E., Johal, K., Townsend, J. P., Wyatt, J. S., . . . Stewart, A. L. (1997). Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol*, 39(11), 718-725. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07372.x
- Rother, M., Teubner, B., Winkler, P., Eiselt, M., Zwiener, U. et Clausner, B. (1990). EEG spectral analysis in newborns with and without severe brain damage at different conceptional ages. A preliminary report. *Acta Paediatr Hung*, 30(3-4), 403-422.
- Saarenmaa, E., Huttunen, P., Leppaluoto, J., Meretoja, O. et Fellman, V. (1999). Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: A randomized trial. *J Pediatr*, 134(2), 144-150. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70407-5
- Sabir, H., Scull-Brown, E., Liu, X. et Thoresen, M. (2012). Immediate hypothermia is not neuroprotective after severe hypoxia-ischemia and is deleterious when delayed by 12 hours in neonatal rats. *Stroke*, 43(12), 3364-3370. doi: 10.1161/strokeaha.112.674481
- Sakhuja, P., More, K., Ting, J. Y., Sheth, J., Lapointe, A., Jain, A., . . . Moore, A. M. (2019). Gastrointestinal hemodynamic changes during therapeutic hypothermia and after rewarming in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Neonatol*. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.003

- Saliba, E. et Debillon, T. (2010). [Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy in fullterm newborns]. *Arch Pediatr*, 17 Suppl 3, S67-77. doi: 10.1016/s0929-693x(10)70904-0
- Sandestig, A., Romner, B. et Grande, P. O. (2014). Therapeutic Hypothermia in Children and Adults with Severe Traumatic Brain Injury. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 4(1), 10-20. doi: 10.1089/ther.2013.0024
- Sarkar, S., Barks, J. D., Bhagat, I., Dechert, R. et Donn, S. M. (2009). Pulmonary dysfunction and therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns: whole body versus selective head cooling. *Am J Perinatol*, 26(4), 265-270. doi: 10.1055/s-0028-1103154
- Sarkar, S., Barks, J. D., Bhagat, I. et Donn, S. M. (2009). Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling. *J Perinatol*, 29(8), 558-563. doi: 10.1038/jp.2009.37
- Sarkar, S., Barks, J. D. et Donn, S. M. (2008). Should amplitude-integrated electroencephalography be used to identify infants suitable for hypothermic neuroprotection? *J Perinatol*, 28(2), 117-122. doi: 10.1038/sj.jp.7211882
- Sarkar, S., Donn, S. M., Bapuraj, J. R., Bhagat, I. et Barks, J. D. (2012). Distribution and severity of hypoxic-ischaemic lesions on brain MRI following therapeutic cooling: selective head versus whole body cooling. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 97(5), F335-339. doi: 10.1136/fetalneonatal-2011-300964
- Sarnat, H. B. et Sarnat, M. S. (1976). Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*, 33(10), 696-705.
- Saw, C. L., Rakshasbhuvankar, A., Rao, S., Bulsara, M. et Patole, S. (2019). Current Practice of Therapeutic Hypothermia for Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *J Child Neurol*, 34(7), 402-409. doi: 10.1177/0883073819828625
- Scaramuzzo, R. T., Giampietri, M., Fiorentini, E., Bartalena, L., Fiori, S., Guzzetta, A., . . . Ghirri, P. (2015). Serum cortisol concentrations during induced hypothermia for perinatal asphyxia are associated with neurological outcome in human infants. *Stress*, 18(1), 129-133. doi: 10.3109/10253890.2014.987120
- Scheinin, B., Scheinin, M., Asantila, R., Lindberg, R. et Viinamaki, O. (1987). Sympatho-adrenal and pituitary hormone responses during and immediately after thoracic surgery--modulation

- by four different pain treatments. *Acta Anaesthesiol Scand*, 31(8), 762-767. doi: 10.1111/j.1399-6576.1987.tb02660.x
- Scher, M. S., Steppe, D. A., Beggarly, M. E., Salerno, D. G. et Banks, D. L. (2002). Neonatal EEG-sleep disruption mimicking hypoxic-ischemic encephalopathy after intrapartum asphyxia. *Sleep Med*, 3(5), 411-415.
- Schiller, R. M., Allegaert, K., Hunfeld, M., van den Bosch, G. E., van den Anker, J. et Tibboel, D. (2018). Analgesics and Sedatives in Critically Ill Newborns and Infants: The Impact on Long-Term Neurodevelopment. *J Clin Pharmacol*, 58 Suppl 10, S140-S150. doi: 10.1002/jcph.1139
- Schwaller, F. et Fitzgerald, M. (2014). The consequences of pain in early life: injury-induced plasticity in developing pain pathways. *Eur J Neurosci*, 39(3), 344-352. doi: 10.1111/ejn.12414
- Schwartz, E. K. C. et Kellner, C. H. (2015). Seizure or Shiver?: Artifact in the Electroconvulsive Therapy Electroencephalogram. *The Journal of ECT*, 31(2), 79. doi: 10.1097/yct.0000000000000186
- Selton, D. et Andre, M. (1997). Prognosis of hypoxic-ischaemic encephalopathy in full-term newborns--value of neonatal electroencephalography. *Neuropediatrics*, 28(5), 276-280. doi: 10.1055/s-2007-973714
- Shah, D. K., de Vries, L. S., Hellstrom-Westas, L., Toet, M. C. et Inder, T. E. (2008). Amplitude-integrated electroencephalography in the newborn: a valuable tool. *Pediatrics*, 122(4), 863-865. doi: 10.1542/peds.2008-1000
- Shah, P., Riphagen, S., Beyene, J. et Perlman, M. (2004). Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 89(2), F152-155. doi: 10.1136/adc.2002.023093
- Shah, P. S. (2010). Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med*, 15(5), 238-246. doi: 10.1016/j.siny.2010.02.003
- Shalak, L. et Perlman, J. M. (2004). Hypoxic-ischemic brain injury in the term infant-current concepts. *Early Hum Dev*, 80(2), 125-141. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2004.06.003

- Shankaran, S., Laptook, A. R., Ehrenkranz, R. A., Tyson, J. E., McDonald, S. A., Donovan, E. F., . . . Jobe, A. H. (2005). Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*, *353*(15), 1574-1584. doi: 10.1056/NEJMcp050929
- Shankaran, S., Laptook, A. R., Pappas, A., McDonald, S. A., Das, A., Tyson, J. E., . . . Higgins, R. D. (2014). Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *Jama*, *312*(24), 2629-2639. doi: 10.1001/jama.2014.16058
- Shankaran, S., Laptook, A. R., Pappas, A., McDonald, S. A., Das, A., Tyson, J. E., . . . Higgins, R. D. (2017). Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, *318*(1), 57-67. doi: 10.1001/jama.2017.7218
- Shankaran, S., Pappas, A., McDonald, S. A., Vohr, B. R., Hintz, S. R., Yolton, K., . . . Higgins, R. D. (2012). Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med*, *366*(22), 2085-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1112066
- Shellhaas, R. A., Burns, J. W., Barks, J. D. et Chervin, R. D. (2014). Quantitative sleep stage analyses as a window to neonatal neurologic function. *Neurology*, *82*(5), 390-395. doi: 10.1212/wnl.0000000000000085
- Shellhaas, R. A., Burns, J. W., Hassan, F., Carlson, M. D., Barks, J. D. E. et Chervin, R. D. (2017). Neonatal Sleep-Wake Analyses Predict 18-month Neurodevelopmental Outcomes. *Sleep*, *40*(11). doi: 10.1093/sleep/zsx144
- Shellhaas, R. A., Chang, T., Tsuchida, T., Scher, M. S., Riviello, J. J., Abend, N. S., . . . Clancy, R. R. (2011). The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol*, *28*(6), 611-617. doi: 10.1097/WNP.0b013e31823e96d7
- Shellhaas, R. A., Gallagher, P. R. et Clancy, R. R. (2008). Assessment of neonatal electroencephalography (EEG) background by conventional and two amplitude-integrated EEG classification systems. *J Pediatr*, *153*(3), 369-374. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.03.004
- Simons, S. H. et Anand, K. J. (2006). Pain control: opioid dosing, population kinetics and side-effects. *Semin Fetal Neonatal Med*, *11*(4), 260-267. doi: 10.1016/j.siny.2006.02.008

- Simons, S. H., van Dijk, M., Anand, K. S., Roofthoof, D., van Lingen, R. A. et Tibboel, D. (2003). Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 157(11), 1058-1064. doi: 10.1001/archpedi.157.11.1058
- Simons, S. H., van Dijk, M., van Lingen, R. A., Roofthoof, D., Boomsma, F., van den Anker, J. N. et Tibboel, D. (2005). Randomised controlled trial evaluating effects of morphine on plasma adrenaline/noradrenaline concentrations in newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 90(1), F36-40. doi: 10.1136/adc.2003.046425
- Simons, S. H., van Dijk, M., van Lingen, R. A., Roofthoof, D., Duivenvoorden, H. J., Jongeneel, N., . . . Tibboel, D. (2003). Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. *Jama*, 290(18), 2419-2427. doi: 10.1001/jama.290.18.2419
- Somero, G. N. (2003). Protein adaptations to temperature and pressure: complementary roles of adaptive changes in amino acid sequence and internal milieu. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 136(4), 577-591. doi: 10.1016/s1096-4959(03)00215-x
- Sorokan, S. T., Jefferies, A. L. et Miller, S. P. (2018). Imaging the term neonatal brain. *Paediatr Child Health*, 23(5), 322-328. doi: 10.1093/pch/pxx161
- Stecker, M. M., Cheung, A. T., Pochettino, A., Kent, G. P., Patterson, T., Weiss, S. J. et Bavaria, J. E. (2001). Deep hypothermic circulatory arrest: I. Effects of cooling on electroencephalogram and evoked potentials. *Ann Thorac Surg*, 71(1), 14-21. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01592-7
- Stevens, B., McGrath, P., Gibbins, S., Beyene, J., Breau, L., Camfield, C., . . . Yamada, J. (2003). Procedural pain in newborns at risk for neurologic impairment. *Pain*, 105(1-2), 27-35. doi: 10.1016/s0304-3959(03)00136-2
- Suresh, S. et Anand, K. J. (1998). Opioid tolerance in neonates: mechanisms, diagnosis, assessment, and management. *Semin Perinatol*, 22(5), 425-433.
- Symanski, M. E., Hayes, M. J. et Akilesh, M. K. (2002). Patterns of premature newborns' sleep-wake states before and after nursing interventions on the night shift. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 31(3), 305-313. doi: 10.1111/j.1552-6909.2002.tb00052.x

- Szakmar, E., Jermendy, A. et El-Dib, M. (2019). Respiratory management during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol*, 39(6), 763-773. doi: 10.1038/s41372-019-0349-2
- Tagin, M. A., Woolcott, C. G., Vincer, M. J., Whyte, R. K. et Stinson, D. A. (2012). Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 166(6), 558-566. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.1772
- Takenouchi, T., Rubens, E. O., Yap, V. L., Ross, G., Engel, M. et Perlman, J. M. (2011). Delayed onset of sleep-wake cycling with favorable outcome in hypothermic-treated neonates with encephalopathy. *J Pediatr*, 159(2), 232-237. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.01.006
- Tan, W. K., Williams, C. E., During, M. J., Mallard, C. E., Gunning, M. I., Gunn, A. J. et Gluckman, P. D. (1996). Accumulation of cytotoxins during the development of seizures and edema after hypoxic-ischemic injury in late gestation fetal sheep. *Pediatr Res*, 39(5), 791-797. doi: 10.1203/00006450-199605000-00008
- Tao, J. D. et Mathur, A. M. (2010). Using amplitude-integrated EEG in neonatal intensive care. *J Perinatol*, 30 Suppl, S73-81. doi: 10.1038/jp.2010.93
- Tharp, B. R. et Laboyrie, P. M. (1983). The incidence of EEG abnormalities and outcome of infants paralyzed with neuromuscular blocking agents. *Crit Care Med*, 11(12), 926-929. doi: 10.1097/00003246-198312000-00004
- Thordstein, M., Flisberg, A., Lofgren, N., Bagenholm, R., Lindecrantz, K., Wallin, B. G. et Kjellmer, I. (2004). Spectral analysis of burst periods in EEG from healthy and post-asphyctic full-term neonates. *Clin Neurophysiol*, 115(11), 2461-2466. doi: 10.1016/j.clinph.2004.05.019
- Thoresen, M., Hellstrom-Westas, L., Liu, X. et de Vries, L. S. (2010). Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*, 126(1), e131-139. doi: 10.1542/peds.2009-2938
- Thoresen, M., Penrice, J., Lorek, A., Cady, E. B., Wylezinska, M., Kirkbride, V., . . . et al. (1995). Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res*, 37(5), 667-670. doi: 10.1203/00006450-199505000-00019

- Thoresen, M., Satas, S., Loberg, E. M., Whitelaw, A., Acolet, D., Lindgren, C., . . . Steen, P. A. (2001). Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res*, *50*(3), 405-411. doi: 10.1203/00006450-200109000-00017
- Thoresen, M., Tooley, J., Liu, X., Jary, S., Fleming, P., Luyt, K., . . . Sabir, H. (2013). Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*, *104*(3), 228-233. doi: 10.1159/000353948
- Thoresen, M. et Whitelaw, A. (2000). Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, *106*(1 Pt 1), 92-99. doi: 10.1542/peds.106.1.92
- Thorngate, L., Foreman, S. W. et Thomas, K. A. (2013). Quantification of neonatal amplitude-integrated EEG patterns. *Early Hum Dev*, *89*(12), 931-937. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.09.018
- Toet, M. C., van der Meij, W., de Vries, L. S., Uiterwaal, C. S. et van Huffelen, K. C. (2002). Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics*, *109*(5), 772-779. doi: 10.1542/peds.109.5.772
- Tortorici, M. A., Kochanek, P. M. et Poloyac, S. M. (2007). Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med*, *35*(9), 2196-2204. doi: 10.1097/01.ccm.0000281517.97507.6e
- Tsuchida, T. N. (2013). EEG background patterns and prognostication of neonatal encephalopathy in the era of hypothermia. *J Clin Neurophysiol*, *30*(2), 122-125. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182872ac2
- Tsuchida, T. N., Wusthoff, C. J., Shellhaas, R. A., Abend, N. S., Hahn, C. D., Sullivan, J. E., . . . Clancy, R. R. (2013). American clinical neurophysiology society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society critical care monitoring committee. *J Clin Neurophysiol*, *30*(2), 161-173. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182872b24

- van Boxtel, A., Goudswaard, P., van der Molen, G. M. et van den Bosch, W. E. (1983). Changes in electromyogram power spectra of facial and jaw-elevator muscles during fatigue. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 54(1), 51-58. doi: 10.1152/jappl.1983.54.1.51
- van Leuven, K., Groenendaal, F., Toet, M. C., Schobben, A. F., Bos, S. A., de Vries, L. S. et Rademaker, C. M. (2004). Midazolam and amplitude-integrated EEG in asphyxiated full-term neonates. *Acta Paediatr*, 93(9), 1221-1227.
- Vinall, J., Miller, S. P., Bjornson, B. H., Fitzpatrick, K. P., Poskitt, K. J., Brant, R., . . . Grunau, R. E. (2014). Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age. *Pediatrics*, 133(3), 412-421. doi: 10.1542/peds.2013-1863
- Vinall, J., Miller, S. P., Chau, V., Brummelte, S., Synnes, A. R. et Grunau, R. E. (2012). Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm. *Pain*, 153(7), 1374-1381. doi: 10.1016/j.pain.2012.02.007
- Walsh, B. H., Murray, D. M. et Boylan, G. B. (2011). The use of conventional EEG for the assessment of hypoxic ischaemic encephalopathy in the newborn: a review. *Clin Neurophysiol*, 122(7), 1284-1294. doi: 10.1016/j.clinph.2011.03.032
- Wang, B., Armstrong, J. S., Lee, J. H., Bhalala, U., Kulikowicz, E., Zhang, H., . . . Lee, J. K. (2015). Rewarming from therapeutic hypothermia induces cortical neuron apoptosis in a swine model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab*, 35(5), 781-793. doi: 10.1038/jcbfm.2014.245
- Wassink, G., Davidson, J. O., Dhillon, S. K., Zhou, K., Bennet, L., Thoresen, M. et Gunn, A. J. (2019). Therapeutic Hypothermia in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 19(2), 2. doi: 10.1007/s11910-019-0916-0
- Wassink, G., Lear, C. A., Gunn, K. C., Dean, J. M., Bennet, L. et Gunn, A. J. (2015). Analgesics, sedatives, anticonvulsant drugs, and the cooled brain. *Semin Fetal Neonatal Med*, 20(2), 109-114. doi: 10.1016/j.siny.2014.10.003
- Wertheim, D. F., Murdoch Eaton, D. G., Oozeer, R. C., Connell, J. A., Dubowitz, L. M., Dubowitz, V., . . . Wootton, R. (1991). A new system for cotside display and analysis of the preterm neonatal electroencephalogram. *Dev Med Child Neurol*, 33(12), 1080-1086. doi: 10.1111/j.1469-8749.1991.tb14830.x

- Whitham, E. M., Lewis, T., Pope, K. J., Fitzgibbon, S. P., Clark, C. R., Loveless, S., . . . Willoughby, J. O. (2008). Thinking activates EMG in scalp electrical recordings. *Clin Neurophysiol*, *119*(5), 1166-1175. doi: 10.1016/j.clinph.2008.01.024
- Whitham, E. M., Pope, K. J., Fitzgibbon, S. P., Lewis, T., Clark, C. R., Loveless, S., . . . Willoughby, J. O. (2007). Scalp electrical recording during paralysis: quantitative evidence that EEG frequencies above 20 Hz are contaminated by EMG. *Clin Neurophysiol*, *118*(8), 1877-1888. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.027
- Whyte, S., Birrell, G. et Wyllie, J. (2000). Premedication before intubation in UK neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, *82*(1), F38-41. doi: 10.1136/fn.82.1.f38
- Wiedemann, L., Chaberova, J., Edmunds, K., Einarsdottir, G., Ramon, C. et Gargiulo, P. (2015). Low-Amplitude Craniofacial EMG Power Spectral Density and 3D Muscle Reconstruction from MRI. *Eur J Transl Myol*, *25*(2), 4886. doi: 10.4081/ejtm.2015.4886
- Wusthoff, C. J. (2016). Neonatal EEG: An Update. *J Clin Neurophysiol*, *33*(5), 375. doi: 10.1097/wnp.0000000000000298
- Wusthoff, C. J., Dlugos, D. J., Gutierrez-Colina, A., Wang, A., Cook, N., Donnelly, M., . . . Abend, N. S. (2011). Electrographic seizures during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Child Neurol*, *26*(6), 724-728. doi: 10.1177/0883073810390036
- Yaster, M. (1987). The dose response of fentanyl in neonatal anesthesia. *Anesthesiology*, *66*(3), 433-435. doi: 10.1097/00000542-198703000-00035
- Young, G. B. et da Silva, O. P. (2000). Effects of morphine on the electroencephalograms of neonates: a prospective, observational study. *Clin Neurophysiol*, *111*(11), 1955-1960. doi: 10.1016/s1388-2457(00)00433-8
- Zanelli, S., Buck, M. et Fairchild, K. (2011). Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. *J Perinatol*, *31*(6), 377-386. doi: 10.1038/jp.2010.146
- Zeinstra, E., Fock, J. M., Begeer, J. H., van Weerden, T. W., Maurits, N. M. et Zweens, M. J. (2001). The prognostic value of serial EEG recordings following acute neonatal asphyxia in full-term infants. *Eur J Paediatr Neurol*, *5*(4), 155-160. doi: 10.1053/ejpn.2001.0496

- Zwicker, J. G., Grunau, R. E., Adams, E., Chau, V., Brant, R., Poskitt, K. J., . . . Miller, S. P. (2013). Score for neonatal acute physiology-II and neonatal pain predict corticospinal tract development in premature newborns. *Pediatr Neurol*, *48*(2), 123-129.e121. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.10.016
- Zwischenberger, J. B., Kirsh, M. M., Dechert, R. E., Arnold, D. K. et Bartlett, R. H. (1987). Suppression of shivering decreases oxygen consumption and improves hemodynamic stability during postoperative rewarming. *Ann Thorac Surg*, *43*(4), 428-431.

Annexe 1 - Formulaire de consentement pour diffusion de vidéo

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Autorisation pour diffusion de photos et ou vidéo

J'autorise, par la présente, que la vidéo et ou photos de mon enfant, prises dans le cadre du suivi clinique lors de son séjour aux soins intensifs néonatales, soient diffusées lors de la communication des résultats généraux de l'étude et ce, afin de soutenir les résultats (publications, diffusions, communications scientifiques, enseignement) Aucune information nominative ne sera dévoilée. Une barre noire sera placée sur les yeux du bébé, afin d'éviter d'identifier l'enfant.

Nom de l'enfant

(Camille Juteau)

Nom du parent

(Sandra Rivest)

Nom de la personne ayant obtenu le consentement .

(Imen Ben Hmida)

Annexe 2 - Formulaire d'évaluation d'IRM

Brain injury type	HIE MRI injury score	Score
Barkovich Classification		
Basal ganglia (BG)	Normal or isolated focal cortical infarct	0
	Abnormal signal in thalamus	1
	Abnormal signal in thalamus and lentiform nucleus	2
	Abnormal signal in thalamus, lentiform nucleus, and periorlandic cortex	3
	More extensive involvement	4
Watershed (W)	Normal	0
	Single focal infarction	1
	Abnormal signal in anterior or posterior watershed white matter	2
	Abnormal signal in anterior or posterior watershed cortex and white matter	3
	Abnormal signal in both anterior and posterior watershed zones	4
More extensive cortical involvement	5	
Basal ganglia/watershed (BGW)	Normal	0
	Abnormal signal in basal ganglia or thalamus	1
	Abnormal signal in cortex	2
	Abnormal signal in cortex and basal nuclei (basal ganglia or thalami)	3
Abnormal signal in entire cortex and basal nuclei	4	
Summation (S)	= Arithmetic sum of BG and W (adding together the basal ganglia and watershed scores)	/9
Enhancement (E)	No enhancement	0
	Enhancement in white matter only	1
	Enhancement in deep gray matter nuclei	2
	Enhancement in cerebral cortex	3
	Enhancement in cortex and deep gray matter or white matter	4
Other		
Corticospinal tract /PLIC		R/L/bilateral
Punctate white matter lesions	<6	1
	≥6	2
Cerebellar -abnormal or diffusion restriction -hemorrhage	Focal (<0.5 cm) / Extensive (≥0.5 cm or multiple lesions)	Focal/ extensive
	Single hemorrhage <0.5 cm / ≥0.5 cm or multiple hemorrhages	Single/ ≥0.5cm or multiple
Isolated IVH		No/Yes
Sinus venous thrombosis		No/Yes
Other :		

Annexe 3 - Contributions

Manuscript (in preparation for submission):

1. Zamzam Mahdi, Bohdana Marandyuk, Beatrice Desnous, Anne-Sophie Liet, Rasheda Arman Chowdhury, Veronica Birca, Sophie Tremblay, Gregory Anton Lodygensky, Elana Pinchefsky, Mathieu Dehaes and Ala Birca. Relationships between opioids, shivering and an index of EEG discontinuity in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *Journal of Pediatrics*.

List of awards:

1. Congrès des étudiants du CHU Sainte-Justine, May 24th 2019, Montreal, Quebec. Canadian National Perinatal Research Meeting (CNPRM), February 12th-15th 2019 at the Fairmont Tremblant, Mont-Tremblant, Quebec. CIHR Award winner for Best Poster Presentation.
2. Congrès des étudiants du CHU Sainte-Justine, 24 mai 2019, Montréal, Québec. Award winner for Best Poster Presentation.

Peer-reviewed abstracts (published) :

1. Mahdi Z, Marandyuk B, Desnous B, Liet AS, Chowdhury RA, Ibrir K, April W, Déom N, Birca V, Malo J, Pinchefsky E, Tremblay S, Lodygensky GA, Carmant L, Dehaes M, Birca A. Opioids and shivering influence EEG background evolution in moderate asphyxiated neonates undergoing therapeutic hypothermia. Congrès des étudiants du CHU Sainte-Justine, 24 mai 2019, Montréal, Québec. Poster presentation.
2. Mahdi Z, Marandyuk B, Desnous B, Liet AS, Chowdhury RA, Ibrir K, April W, Déom N, Birca V, Malo J, Pinchefsky E, Tremblay S, Lodygensky GA, Carmant L, Dehaes M, Birca A. Opioids and shivering influence EEG background evolution in moderate asphyxiated neonates undergoing therapeutic hypothermia. Congrès provincial de la recherche Mère-Enfant, 17 mai 2019, Montréal, Québec. Poster presentation.
3. Mahdi Z, Marandyuk B, Desnous B, Liet AS, Chowdhury RA, Ibrir K, April W, Déom N, Birca V, Malo J, Pinchefsky E, Tremblay S, Lodygensky GA, Carmant L, Dehaes M, Birca A. Opioids and shivering influence EEG background evolution in moderate asphyxiated neonates undergoing therapeutic hypothermia. 11th QBIN Scientific Day, March 29th 2019, Montreal, Quebec. Poster presentation.

4. Zamzam Mahdi, Bohdana Marandyuk, Beatrice Desnous, Anne-Sophie Liet, Rasheda Arman Chowdhury, Kenza Ibrir, William April, Nicolas Déom, Veronica Birca, Josianne Malo, Sophie Tremblay, Gregory Anton Lodygensky, Lionel Carmant, Mathieu Dehaes, Ala Birca. Pediatric Academic Societies Meeting, April 24th-30th 2019, Baltimore, Maryland. Poster presentation.
5. Zamzam Mahdi, Bohdana Marandyuk, Beatrice Desnous, Anne-Sophie Liet, Rasheda Arman Chowdhury, Kenza Ibrir, William April, Nicolas Déom, Veronica Birca, Josianne Malo, Sophie Tremblay, Gregory Anton Lodygensky, Lionel Carmant, Mathieu Dehaes, Ala Birca. Opioids and shivering influence EEG background evolution in asphyxiated neonates undergoing therapeutic hypothermia; Canadian National Perinatal Research Meeting (CNPRM), February 12th-15th 2019, Fairmont Tremblant, Mont-Tremblant, Quebec. Poster presentation.
6. Mahdi Z, Desnous B, Chowdhury R, Marandyuk B, Felezeu M, Birca V, Tremblay S, Lodygensky GA, Dehaes M, Birca A. Morphine sedation influences EEG background evolution during rewarming in cooled asphyxiated neonates: a preliminary study. Congrès des étudiants du CHU Sainte-Justine, 8 juin 2018, Montréal. Poster presentation.