

Université de Montréal

Étude observationnelle des effets associés à divers agents de sédation et d'analgésie administrés en période périopératoire chez les nourrissons atteints d'une cardiopathie congénitale complexe sur l'EEG et le neurodéveloppement.

Par

Kenza Ibrir

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine en vue de l'obtention du grade de

Maître ès sciences (M. Sc.)

en Sciences Biomédicales, option Médecine expérimentale

Mars 2021

© Kenza Ibrir, 2021

Résumé

Les cardiopathies congénitales (CC) représentent l'une des anomalies congénitales les plus communes. Près de la moitié des nouveau-nés atteints nécessitent une chirurgie cardiaque au cours de leur premier mois de vie, ce qui les expose à un risque accru d'atteintes cérébrales et a été associé à un développement neurologique altéré. Il est donc nécessaire de trouver des stratégies neuroprotectrices efficaces pour améliorer leur évolution neurologique. Ce mémoire décrit l'influence des doses d'agents pharmacologiques administrées en période périopératoire sur la récupération de l'EEG en postopératoire, ainsi que sur les résultats neurodéveloppementaux évalués à 12 et 24 mois. Nous avons émis l'hypothèse que l'administration de certains agents pharmacologiques de sédation, d'anesthésie et d'analgésie en période intra- et postopératoire pourrait avoir un effet bénéfique au niveau de la récupération cérébrale à court- et long-terme, soit en réduisant la discontinuité observée sur l'EEG postopératoire et/ou en améliorant la performance obtenue lors de divers tests neurodéveloppementaux standardisés. Nos résultats semblent préconiser l'administration de plus fortes doses d'opioïdes en période périopératoire pour réduire la douleur et le stress induit par la chirurgie cardiaque, ce qui serait associé avec une amélioration du pronostic neurodéveloppemental. L'administration de plus fortes doses de dexmédétomidine et de midazolam était marquée par une récupération retardée de l'activité cérébrale après la chirurgie cardiaque sans aucun impact remarquable sur les résultats neurodéveloppementaux dans notre cohorte. Similairement, les doses de kétamine n'ont eu aucun impact sur la récupération cérébrale post-opératoire ou les bilans neurodéveloppementaux.

Mots-clés: Cardiopathie congénitale, analyse EEG quantifiée, neurodéveloppement, agents pharmacologiques, chirurgie cardiaque, soins intensifs pédiatriques.

Abstract

Congenital heart disease (CHD) is one of the most common congenital defects. Almost half of neonates affected require heart surgery during their first month of life, which exposes them to an increased risk of brain damage and has been associated with impaired neurodevelopment. It is therefore important to identify effective neuroprotective strategies to improve their neurological outcomes. This thesis describes the influence of the administration of pharmacological agents during the perioperative period on postoperative EEG recovery and neurodevelopmental outcomes at 12 and 24 months. We hypothesized that the administration of certain pharmacological agents for sedation, anesthesia and analgesia given during the intra- and post-operative period could have a beneficial effect on cerebral recovery, by decreasing the postoperative EEG discontinuity and/or improving neurodevelopmental outcomes. Our results suggest that the administration of higher doses of opioids during the perioperative period could reduce the pain and stress induced by cardiac surgery and are thus associated with improved neurodevelopmental outcomes. The administration of higher doses of dexmedetomidine and midazolam was marked by a delayed recovery of brain activity after cardiac surgery without any noticeable impact on neurodevelopmental outcomes in our cohort. Similarly, the doses of ketamine had no impact on postoperative brain recovery and on their long-term development.

Keywords: Congenital heart disease, quantitative EEG analysis, neurodevelopment, pharmacologic agents, cardiac surgery, pediatric critical care.

Table des matières

Résumé.....	2
Abstract	3
Table des matières	4
Liste des tableaux.....	9
Liste des figures.....	11
Liste des sigles et abréviations.....	12
Remerciements	14
Chapitre 1 – Revue de littérature.....	15
1.1. Cardiopathie congénitale	15
1.1.1. Prévalence.....	15
1.1.2. Les différents types de cardiopathie congénitale.....	16
1.1.3. Développement cérébral des cardiopathies congénitales.....	17
1.2. Électroencéphalographie	18
1.2.1. Valeur prédictive de l’EEG.....	18
1.2.1.1. Monitoring périopératoire et aux soins intensifs	18
1.2.1.2. Corrélations de l’EEG avec les tests neurodéveloppementaux.....	18
1.2.2. La discontinuité du tracé EEG.....	19
1.2.2.1. Description et définition de la discontinuité à l’EEG	19
1.2.2.2. Interprétation de la discontinuité.....	20
1.2.3. Facteurs influençant l’EEG	21
1.2.3.1. Effet de l’âge post-menstruel sur l’EEG	21
1.2.3.2. Effets de la médication sur l’EEG	21

1.3.	Chirurgie cardiaque néonatale.....	22
1.3.1.	L'effet des techniques de perfusion chirurgicales cardiaques.....	22
1.3.1.1.	Circulation extracorporelle	22
1.3.1.1.1.	Les effets systémiques de la CEC	22
1.3.1.1.2.	Les effets de la CEC au niveau du système nerveux central	24
1.3.1.2.	Arrêt circulatoire en hypothermie profonde.....	25
1.3.1.3.	Low-flow.....	25
1.3.2.	La réponse physiologique au stress chirurgical et ses impacts neurologiques	26
1.3.3.	Agents pharmacologiques et leurs impacts neurodéveloppementaux	26
1.3.3.1.	Dexmédétomidine	27
1.3.3.2.	Kétamine	29
1.3.3.3.	Midazolam	31
1.3.3.4.	Opioides	32
1.3.3.4.1.	Sufentanil	32
1.3.3.4.2.	Morphine.....	33
1.3.3.4.3.	Fentanyl.....	35
1.4.	Neurodéveloppement.....	37
1.4.1.	Tests neurodéveloppementaux	38
1.4.1.1.	Score Bayley Scales of Infant Development	38
1.4.1.2.	Score MacArthur Bates communicative development inventories	39
1.4.2.	Facteurs de risque d'un neurodéveloppement altéré	40
1.4.2.1.	Moment du diagnostic de la cardiopathie congénitale.....	40
1.4.2.2.	Type de cardiopathie	40
1.4.2.3.	Facteurs associés à la naissance	41

1.4.2.4.	Condition générale du patient avant la chirurgie	41
1.4.2.5.	Chirurgie cardiaque précoce.....	41
1.4.2.6.	Évolution postopératoire.....	42
1.4.2.7.	Environnement familial.....	42
1.4.2.8.	Stress parental	43
1.4.2.9.	Syndromes et anomalies génétiques.....	43
1.4.2.10.	Effet du sexe.....	44
1.5.	Récapitulation et problématique de l'étude.....	45
1.6.	Objectifs et hypothèses.....	46
Chapitre 2 – Méthodologie		47
2.1.	Population cible.....	47
2.2.	Collecte des données cliniques	48
2.3.	Analyses EEG	49
2.4.	Analyses IRM	50
2.5.	Analyses neurodéveloppementales.....	52
2.6.	Analyses statistiques	53
Chapitre 3 – Résultats		55
3.1.	Caractéristiques cliniques des groupes.....	55
3.2.	Description des IRM périopératoires	61
3.3.	Caractérisation des doses d'agents pharmacologiques administrées.....	64
3.4.	L'influence des paramètres intra-opératoires sur l'évolution de l'EEG en postopératoire.	67
3.5.	L'influence des agents pharmacologiques administrés en périopératoire sur l'évolution de l'EEG en postopératoire	68

3.5.1.	Groupe EEG complet	68
3.5.2.	Sous-groupe d-TGV du groupe EEG.....	72
3.6.	L'influence des agents pharmacologiques administrés en périopératoire sur les scores neurodéveloppementaux.....	74
3.6.1.	Scores du test Bayley Scales of Infant development	75
3.6.1.1.	Groupe neurodéveloppemental complet	75
3.6.1.2.	Sous-groupe d-TGV neurodéveloppemental	78
3.6.2.	Scores du test MacArthur Bates Communicative Development Inventories.	80
3.6.2.1.	Groupe neurodéveloppemental complet	80
3.6.2.2.	Sous-groupe d-TGV neurodéveloppemental	82
3.7.	L'influence de l'évolution de l'EEG en postopératoire sur le neurodéveloppement	84
3.7.1.	Scores du test MacArthur Bates Communicative Development Inventories.	84
3.7.1.1.	Groupe neurodéveloppemental complet	84
3.7.1.2.	Sous-groupe d-TGV neurodéveloppemental	86
Chapitre 4 – Discussion		87
4.1.	Relation entre les doses d'agents pharmacologiques et leurs impacts neurologiques et neurodéveloppementaux.....	88
4.1.1.	La dexmédétomidine.....	88
4.1.2.	La kétamine	92
4.1.3.	Le midazolam	93
4.1.4.	Les opioïdes.....	95
4.2.	L'utilisation de l'EEG comme outil pronostic précoce	97
4.3.	Forces et limites de l'étude.....	99
4.4.	Perspectives d'études futures.....	104

4.5. Conclusion et implications cliniques de l'étude.....	106
Références bibliographiques.....	107
Annexe 1 – Chronologie des évaluations neurodéveloppementales à la clinique CINC du CHU-SJ chez les nourrissons atteints de cardiopathie congénitale.....	169

Liste des tableaux

Tableau 1. Critères de classification des IRM pour la description des lésions et anomalies cérébrales.....	51
Tableau 2. Caractéristiques cliniques périnatales et préopératoires des groupes complets et de leurs sous-groupes d-TGV.	58
Tableau 3. Caractéristiques cliniques intra- et post-opératoires des groupes complets et de leur sous-groupe de d-TGV.....	60
Tableau 4. Description des IRM périopératoires des groupes complets et de leur sous-groupe.	63
Tableau 5. Caractérisation des doses d'agents pharmacologiques administrées en périopératoire.	66
Tableau 6. L'influence des facteurs chirurgicaux sur l'évolution de l'EEG postopératoire selon deux critères de voltage pour l'analyse de l'index de discontinuité.	67
Tableau 7. L'influence des doses de divers agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur l'évolution de l'EEG en postopératoire du groupe complet.....	70
Tableau 8. L'influence des doses de divers agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur l'évolution de l'EEG en postopératoire du sous-groupe d-TGV.	73
Tableau 9. L'influence des doses de divers agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur le neurodéveloppement évalué par le BSID à 24 mois pour le groupe complet.	76
Tableau 10. L'influence des doses de divers agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur le neurodéveloppement évalué par le BSID à 24 mois pour le sous-groupe d-TGV.....	79
Tableau 11. L'influence des doses de divers agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur le neurodéveloppement évalué par le MCBDI à 12 et 24 mois pour le groupe neurodéveloppemental complet.	81
Tableau 12. L'influence des doses de divers agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur le neurodéveloppement évalué par le MCBDI à 12 et 24 mois pour le sous-groupe d-TGV.	83

Tableau 13. L'influence de l'EEG sur le pronostic neurodéveloppemental du MCBDI à 12 et 24 mois pour le groupe complet.....85

Tableau 14. L'influence de l'EEG sur le pronostic neurodéveloppemental du MCBDI à 12 mois pour le sous-groupe d-TGV.....86

Liste des figures

Figure 1. Les différentes classifications des cardiopathies congénitales.....	16
Figure 2. Tracé EEG discontinu en période postopératoire d'un nourrisson à terme atteint de cardiopathie congénitale de notre cohorte.	19
Figure 3. Cascade inflammatoire résultant de la circulation extracorporelle.	24
Figure 4. Organigramme des patients inclus dans l'étude	55
Figure 5. L'évolution des doses de dexmédétomidine administrées en postopératoire à l'USIP chez les nourrissons atteints de cardiopathie congénitale entre 2013 et 2020.	65
Figure 6. L'influence des doses de divers agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur l'évolution de l'EEG en postopératoire.	71
Figure 7. Organigramme des patients inclus dans le suivi neurodéveloppemental.	74
Figure 8. L'influence des doses de divers agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur le neurodéveloppement évalué par le test BSID à 24 mois.	77

Liste des sigles et abréviations

ADOS: *Autism Diagnostic Observation Schedule*

AG: Âge gestationnel

APM: Âge post-menstruel

AVC: Accident vasculaire cérébrale

BHE: Barrière hémato-encéphalique

BSID: *Bayley Scales of Infant Development*

CC: Cardiopathie congénitale

CEC: Circulation extracorporelle

CHU-SJ: Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine

CINC: Clinique d'investigation neurocardiaque

CIV : Communication interventriculaire

DEX: Dexmédétomidine

DHCA: Arrêt circulatoire en hypothermie profonde

d-TGV: d-Transposition des gros vaisseaux

EEG: Électroencéphalographie

EHI: Encéphalopathie hypoxique ischémique

FDA: *Food and Drug Administration*

IBI: Intervalle interburst

IRM: Imagerie de résonance magnétique

KETA: Kétamine

LF: *Low-flow*

LSB: Lésion de la substance blanche

M3L: Longueur moyenne d'un énoncé

MCBDI: Test *MacArthur Bates communicative development inventories*

μV: Microvolts

MDI: Mental developmental index

MDZ: Midazolam

Neurodev: Neurodéveloppemental

PDI: Psychomotor developmental index

QI: Quotient intellectuel

RACHS: *Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery*

SHCG: Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche

SNC: Système nerveux central

SSE: Statut socio-économique

SUF : Sufentanil

TF: Tétralogie de Fallot

USIN: Unité des soins intensifs néonataux

USIP: Unité des soins intensifs pédiatriques

Remerciements

La réalisation de ce projet de recherche et de ce mémoire a été possible grâce au soutien de plusieurs personnes à qui je souhaiterais témoigner toute ma reconnaissance.

Tout d'abord, j'aimerais souligner l'importante contribution de mes directrices de recherche, Dre Elana Pinchefskey et Dre Geneviève Côté, de m'avoir offert leur temps, leur expertise et de précieux conseils. J'aimerai également les remercier pour la qualité de leur encadrement et pour m'avoir transmis de nombreuses connaissances qui m'ont permis d'accomplir cette maîtrise. Vous êtes une source d'inspiration et je vous remercie énormément de votre patience et de votre appui. Je me compte très chanceuse de vous avoir eu comme mentors.

Mes pensées vont également vers le Dre Ala Birca, auprès de laquelle j'ai eu l'immense privilège d'être initiée à la recherche. J'aimerais la remercier de m'avoir fait découvrir le monde de la neuropédiatrie et partager sa passion de la recherche clinique. Sa détermination fut une réelle source d'inspiration.

J'aimerais aussi souligner le précieux soutien de ma collègue et voisine de cubicule, Zamzam Mahdi, qui m'a épaulé, aidé et conseillé tout au long de mon parcours. De plus, ces années de maîtrise n'auraient pas été aussi agréables et productives sans l'aide de plusieurs autres collègues du laboratoire, de qui j'ai appris des tas de choses, qui m'ont écouté et m'ont encouragé : Kim Anh, Lixin, Nicolas, William, Anne-Sophie, Audrey, Bohdana, Laurence, Rasheda, Imen et plusieurs autres.

J'aimerais également remercier mes amis et ma famille pour leur support continu, mais tout particulièrement mes parents. Vos encouragements et votre confiance m'ont permis de me dépasser toujours un peu plus. J'aimerai aussi remercier mes sœurs et frères pour leur affection et leur soutien infaillible tout au long de mon parcours : Sarra, Leyna, Adem et Ibrahim.

Finalement, j'aimerais remercier le CHU Sainte Justine ainsi que l'Université de Montréal pour leur support financier.

Chapitre 1 – Revue de littérature

1.1. Cardiopathie congénitale

1.1.1. Prévalence

Les cardiopathies congénitales (CC) forment un ensemble hétérogène de malformations du cœur et des vaisseaux survenant entre les 3^e et 8^e semaines du développement embryonnaire (Angelini, 1995; Schleich et al., 2013). Les étiologies impliquées comprennent des anomalies génétiques ainsi que de nombreux facteurs environnementaux qui incluent des expositions médicamenteuses, infectieuses ou à des radiations (Fahed et al., 2013). Il n'est pas rare que les CC soient associées à des anomalies touchant les systèmes nerveux central, digestif, rénal, respiratoire, et musculosquelettique (Lui et al., 2017).

Les CC affectent de 6 à 8 nouveau-nés sur 1000 naissances (Peyvandi et al., 2019). Près de 50 % de ces nourrissons subiront une intervention chirurgicale indispensable à leur survie précocement, dès leur premier mois de vie (Hoffman, 1995). Grâce aux nombreuses avancées médicamenteuses, des techniques chirurgicales, de la prise en charge périopératoire et des méthodes diagnostiques (Jacobs et al., 2009; Mahle, Spray, et al., 2000), le taux de survie s'est amélioré au cours des dernières années, se situant entre 85 et 95 % (Warnes et al., 2001), comme le démontre la progression de la cohorte d'adultes atteints d'une cardiopathie qui surpasse aujourd'hui en nombre la cohorte pédiatrique (Marelli et al., 2014; Marelli et al., 2007). En 2010, les adultes représentaient les deux tiers des patients atteints de formes sévères et autres de CC dans la population générale (Marelli et al., 2014). Les techniques chirurgicales employées pour le traitement des CC peuvent être curatives ou palliatives (Yuan et Jing, 2009). La tendance actuelle vise la correction chirurgicale complète afin de rétablir une physiologie cardiaque bi-ventriculaire (Martin et Jonas, 2018).

1.1.2. Les différents types de cardiopathie congénitale

Les lésions cardiaques sont divisées en deux types selon leurs caractéristiques hémodynamiques, soit les lésions cyanogènes et non-cyanogènes (Cf. Figure 1, p.17) (Rohit et Shrivastava, 2018). Les CC peuvent aussi être classifiées selon la conséquence clinique des défauts structurels sur la physiologie de la circulation sanguine (Thiene et Frescura, 2010) :

(1) CC avec augmentation du flux sanguin pulmonaire (anomalies septales sans obstruction pulmonaire et avec shunt de gauche à droite) ;

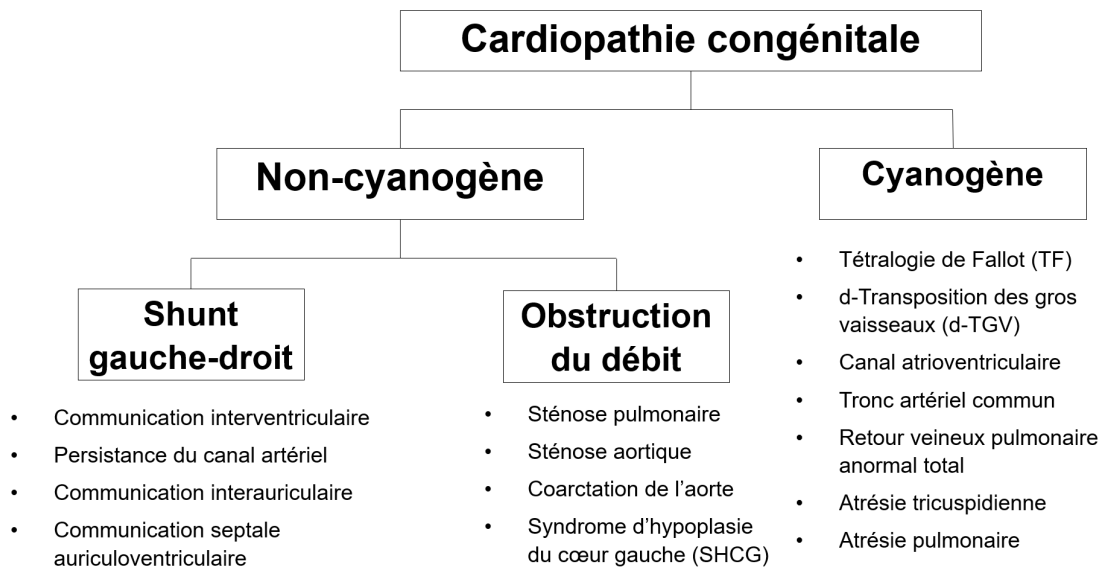
(2) CC avec diminution du débit pulmonaire (anomalies septales avec obstruction pulmonaire et shunt de droite à gauche) ;

(3) CC avec obstruction à la progression sanguine et sans anomalies septales (pas de shunt) ;

(4) CC si sévère qu'elle est incompatible avec la circulation sanguine postnatale ;

(5) CC silencieuse jusqu'à l'âge adulte.

Figure 1. Les différentes classifications des cardiopathies congénitales (Baffa, 2018).



1.1.3. Développement cérébral des cardiopathies congénitales

Le développement cérébral est un processus très énergivore qui consomme 50 % de l'oxygène fœtal (Prsa et al., 2014). Le 3^e trimestre gestationnel est une période cruciale pour le développement du système nerveux central (SNC), notamment au niveau des réseaux de connectivité neuronale, de la myélinisation et de la maturation et croissance du cerveau (Limperopoulos et al., 1999; Limperopoulos et al., 2010; Rudolph, 2016). Par ailleurs, la circulation fœtale vers le cerveau est altérée par la présence d'une anomalie cardiaque (Claessens et al., 2017; Donofrio et al., 2011; Donofrio et Massaro, 2010; Heymann et Rudolph, 1972; Li et al., 2015; Limperopoulos et al., 2010; McQuillen et Miller, 2010; Rosenthal, 1996; Sun et al., 2015). Ainsi, l'hypoxie chronique de la période fœtale aurait un impact délétère sur l'expression des protéines neuronales et gliales (Pearce, 2006). Sous l'effet de ces nombreux phénomènes physiologiques complexes, le cerveau est susceptible aux insultes péri- et post-natales (Licht et al., 2009; Limperopoulos et al., 2010; Rudolph, 2016). Cette population présente une dysmaturité cérébrale correspondant à un retard de 4 semaines en comparaison à un nouveau-né sain à terme pour le même âge gestationnel (AG) (Licht et al., 2009). De plus, les études d'imagerie cérébrale ont démontré une réduction du volume cérébral (Licht et al., 2009; Limperopoulos et al., 2010; Matthiesen et al., 2016) et des perturbations de gyrification corticale (Clouchoux et al., 2013; Peyvandi et al., 2016). Par ailleurs, certaines études ont rapporté des résultats pouvant laisser croire que ces altérations développementales surviendraient dès le 2^e trimestre de gestation (Clouchoux et al., 2013; Masoller et al., 2014; Ortinau et al., 2019; Schellen et al., 2015). Ainsi, Clouchoux et collaborateurs ont observé un délai au niveau de la gyrification corticale, qui serait possiblement un marqueur précoce du retard de croissance cérébrale lors du 3^e trimestre chez des nourrissons atteints de CC (Clouchoux et al., 2013). Malgré cette vulnérabilité cérébrale, les nouveau-nés souffrants de CC complexes nécessitent une chirurgie précoce afin de prévenir le développement de complications systémiques secondaires (Freed et al., 2006; Marek et al., 2011).

1.2. Électroencéphalographie

L'électroencéphalographie (EEG) est une méthode non invasive de surveillance de la fonction cérébrale (Holmes et Lombroso, 1993). En période périopératoire, aux soins intensifs et en salle d'opération, l'analyse des tracés permet d'identifier des modifications pathologiques pour les adresser, tels que les convulsions qui sont associées à de nombreux déficits neurologiques (Boylan et al., 2010; H. L. Edmonds et al., 1992; Koch et al., 2017; McBride et al., 2000; Toner, 1997). La surveillance du tracé EEG permet également d'évaluer la sévérité des atteintes centrales et le pronostic (Holmes et Lombroso, 1993). Les agents pharmacologiques, la maturité cérébrale (Lamblin et al., 1999) et des atteintes neurologiques congénitales ou acquises peuvent influencer l'EEG (Holmes et Lombroso, 1993; Lamblin et al., 1999; Mulkey et al., 2015).

1.2.1. Valeur prédictive de l'EEG

1.2.1.1. Monitoring périopératoire et aux soins intensifs

Le rythme de fond de l'EEG est reconnu comme une mesure robuste de la maturation cérébrale (Andre et al., 2010). L'analyse des tracés de nourrissons CC corrèle avec le développement neurologique à court- et long-terme. Ainsi, chez une population de nourrissons porteurs d'une CC subissant une chirurgie cardiaque, Rosenblatt a démontré une association significative entre les anomalies détectées à l'EEG pendant les premières 24 heures postopératoires et la sévérité des anomalies retrouvées lors de l'examen clinique (Rosenblatt, 1999). Finalement, il semble que la présence d'activité convulsive en post-opératoire corrèle de manière significative avec la morbidité et la mortalité (Bellinger et al., 1995; Bellinger et al., 1999; Gaynor et al., 2013; Gunn, Beca, Penny, et al., 2012; Limperopoulos et al., 2001; Newburger et al., 1993; L. A. Rappaport et al., 1998).

1.2.1.2. Corrélations de l'EEG avec les tests neurodéveloppementaux

Plusieurs études rapportent la valeur prédictive de l'EEG sur les résultats neurodéveloppementaux. La présence d'une discontinuité excessive à l'EEG chez des nouveau-nés a été associée à un pronostic neurodéveloppemental défavorable démontré par de nombreux

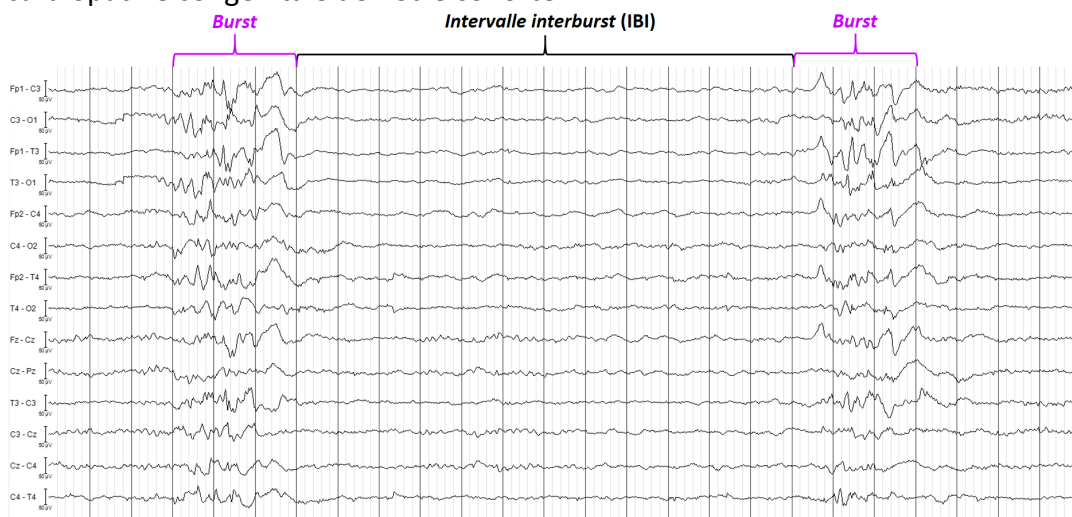
tests neuropsychologiques, dont le *Bayley Scales of Infant Development (BSID)* (Dunne et al., 2017; Gunn, Beca, Hunt, et al., 2012; Gunn, Beca, Penny, et al., 2012; Latal et al., 2016) et le *Griffiths Mental Development Scales* (Dunne et al., 2017; Murray et al., 2009). De plus, des anomalies de l'activité cérébrale, observées lors de l'analyse des EEG en pré- et post-opératoire chez des populations hétérogènes et homogènes de nourrissons atteints d'une CC, seraient associées à des scores neurodéveloppementaux inférieurs (Bellinger et al., 1995; Gunn, Beca, Hunt, et al., 2012; Gunn, Beca, Penny, et al., 2012; Latal et al., 2016).

1.2.2. La discontinuité du tracé EEG

1.2.2.1. Description et définition de la discontinuité à l'EEG

Un consensus d'experts a défini la nomenclature utilisée pour décrire l'EEG néonatal (Tsuchida et al., 2013). La discontinuité y est décrite comme étant l'alternance entre une activité de très forte amplitude, le *burst*, et une activité de très faible amplitude, l'*intervalle interburst* (IBI). Les IBIs sont d'une amplitude inférieure à 25 μV et d'une durée supérieure ou égale à 2 secondes (Tsuchida et al., 2013) (Cf. Figure 2, p.20).

Figure 2. Tracé EEG discontinu en période postopératoire d'un nourrisson à terme atteint de cardiopathie congénitale de notre cohorte.



Légende : Tracé discontinu de 25 secondes d'un nourrisson à terme (APM lors de l'enregistrement EEG : 40.6 semaines) effectué entre 21-24 heures en postopératoire. Nous pouvons observer une alternance entre les *burst*, en mauve, de très forte amplitude (<50 μV), ainsi qu'un *intervalle interburst* (IBI), en noir, dont la durée est de 12 secondes avec un rythme <25 μV .

Plusieurs études évaluant l'impact de la discontinuité sur la morbidité neurologique ont choisi des niveaux variables d'amplitude, soit de 10, 15, 20 ou 25 μV (Cornelissen et al., 2017; Dunne et al., 2017; Selton et André, 1997; Wertheim et al., 1991). Le choix d'une amplitude plus faible permet de s'assurer que l'activité est réellement pathologique chez le nouveau-né (Selton et André, 1997), bien qu'il soit possible, à l'occasion, d'observer chez le nourrisson à terme et en bonne santé des valeurs d'amplitudes plus faibles à l'EEG (Dunne et al., 2017).

Toutefois, il est important de ne pas confondre la présence de discontinuité excessive pathologique avec la présence de tracé alternant à l'EEG. Le tracé alternant est retrouvé durant le sommeil calme chez le nourrisson (Britton et al., 2016; Cherian et al., 2009). Il est caractérisé par une alternance entre un *burst* de très forte amplitude, entre 50 et 200 μV , ainsi qu'un IBI de plus faible amplitude, entre 25 et 50 μV (Britton et al., 2016; Lamblin et André, 2011; Tsuchida et al., 2013). La durée de l'IBI, qui varie de 4 à 10 secondes, sera réduite avec une augmentation de l'âge post menstruel (APM) du nourrisson (Tsuchida et al., 2013). Le tracé alternant est présent dès 34 à 36 semaines d'APM, puis il est minimal vers 42 semaines, avant de complètement disparaître entre 44 et 46 semaines (Lamblin et André, 2011; Tsuchida et al., 2013).

1.2.2.2. Interprétation de la discontinuité

La discontinuité peut être présente de manière physiologique pendant le sommeil calme. Elle reflète le degré d'immaturation cérébrale et elle diminue avec une gestation croissante (Hahn et al., 1989). La discontinuité excessive peut également être pathologique. Elle est rapportée chez les nouveau-nés à terme souffrants d'une altération de leur activité cérébrale (Birca et al., 2016; Cornelissen et al., 2017). La présence de discontinuité est associée à une fréquence accrue de déficits neurologiques et d'activité convulsive (Menache et al., 2002).

1.2.3. Facteurs influençant l'EEG

1.2.3.1. Effet de l'âge post-menstruel sur l'EEG

L'APM d'un nouveau-né peut être estimé en évaluant certaines caractéristiques de l'EEG qui varient avec l'âge, soit les stades de sommeil, la proportion de discontinuité et la présence de motifs particuliers, tels que les encoches frontales ou les *delta brushes* (Shellhaas et al., 2011).

La maturité cérébrale est proportionnelle à l'APM. Des différences significatives au niveau du tracé EEG sont observables à différents APM. La discontinuité reflète la maturité cérébrale et varie selon l'APM. En effet, elle va diminuer graduellement jusqu'à disparaître complètement vers 1 mois de vie (Holmes et Lombroso, 1993). La dysmaturité reflète donc l'écart entre l'APM réel de l'enfant et l'APM attribuable à son activité électrique cérébrale sur l'EEG. Par exemple, les nouveau-nés atteints de CC, n'ayant pas une maturation cérébrale optimale, vont démontrer un EEG caractéristique d'un nourrisson d'APM inférieur (Tsuchida et al., 2013).

1.2.3.2. Effets de la médication sur l'EEG

Plusieurs études ont démontré que l'EEG était également sensible à la médication administrée (Gibbs et al., 1937; Sessler et al., 2008). Gibbs et al. (1937) ont été les premiers à remarquer que certains agents pharmacologiques avaient une influence directe sur l'activité électrique du cerveau grâce à l'analyse d'enregistrements d'EEG (Gibbs et al., 1937). De plus, le niveau de profondeur d'anesthésie, particulièrement à un jeune âge, a été associé à une plus forte dépression de l'activité cérébrale, caractérisée par une augmentation importante de la discontinuité du tracé d'EEG (Cornelissen et al., 2017; Davidson et al., 2008).

1.3. Chirurgie cardiaque néonatale

La chirurgie cardiaque néonatale dans le premier mois de vie, bien qu'elle soit nécessaire pour la survie des patients atteints de CC complexe, entraîne généralement un risque important pour leur cerveau, qui est particulièrement vulnérable durant cette période. Les effets systémiques de la circulation extracorporelle (CEC) surajoutés au type et à la durée de la procédure chirurgicale induisent une réponse inflammatoire considérable. L'atténuation et le contrôle du processus d'inflammation systémique sont des préoccupations majeures. Plusieurs stratégies visant à limiter la réponse inflammatoire ont été décrites (Durandy, 2014; Landis et al., 2014; Warren et al., 2009).

1.3.1. L'effet des techniques de perfusion chirurgicales cardiaques

Les techniques de perfusion telles que la circulation extracorporelle, l'arrêt circulatoire en hypothermie profonde et le low-flow veulent assurer une protection myocardique, cérébrale et des organes systémiques. Malgré une amélioration du taux de survie des enfants atteints d'une CC, les techniques de perfusion sont néanmoins associées à une plus grande vulnérabilité d'acquies des troubles neurodéveloppementaux à la suite d'une chirurgie cardiaque, qu'elle soit palliative ou correctrice (Klamt et al., 2017; Peyvandi et al., 2019).

1.3.1.1. Circulation extracorporelle

1.3.1.1.1. Les effets systémiques de la CEC

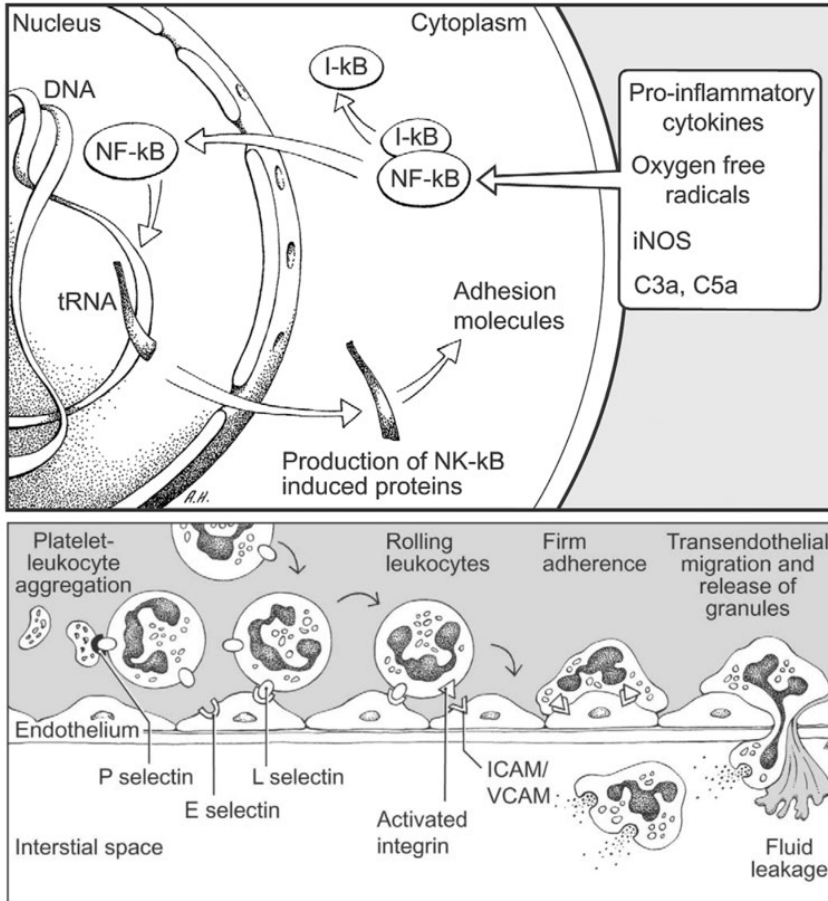
Des progrès constants ont été réalisés dans le domaine de la CEC au cours des années qui ont suivi la conception de la CEC moderne par Gibbon en 1953 (Passaroni et al., 2015). La CEC assure la perfusion systémique, l'oxygénation et l'extraction du CO₂ durant la chirurgie cardiaque (Passaroni et al., 2015). Elle permet aussi de récupérer et de filtrer le sang en provenance du site chirurgical (Miller et al., 1995).

La chirurgie cardiaque et la CEC induisent une réaction inflammatoire systémique aiguë (Cooley et Frazier, 2000; Larmann et Theilmeier, 2004). Ce syndrome inflammatoire cause différentes

atteintes systémiques plus ou moins réversibles (Aljure et Fabbro, 2019; Larmann et Theilmeier, 2004; Paparella et al., 2002; Wan et al., 1997). L'activation des réactions inflammatoires par la CEC est initié par de nombreux stimuli directs et indirects, dont le trauma chirurgical, le contact des constituants du sang avec les surfaces du circuit de CEC, les endotoxines, incluant aussi l'ischémie et les lésions de reperfusion (Aljure et Fabbro, 2019; Larmann et Theilmeier, 2004; Wan et al., 1997; Warren et al., 2009). Des médiateurs provenant de l'activation du système du complément, ainsi que des cytokines, de l'oxyde nitrique synthétase et des radicaux libres sont libérés et participent à l'amplification du phénomène (Aljure et Fabbro, 2019; Bronicki et Hall, 2016; Larmann et Theilmeier, 2004; Wan et al., 1997). Toutes ces molécules agiront pour promouvoir la transcription et la synthèse de molécules d'adhésion (sélectines, intégrines, immunoglobulines) (Larmann et Theilmeier, 2004). À leur tour, ces molécules d'adhésion participeront à faciliter l'extravasation lymphocytaire et la peroxydation des lipides, tout en contribuant à l'œdème et à la mort cellulaire (Brix-Christensen, 2001; Bronicki et Hall, 2016; Hall et al., 1997; Larmann et Theilmeier, 2004; Levy et Tanaka, 2003; Valer et al., 1994). La prévention de complications inflammatoires associées à la CEC est au cœur des préoccupations. De nombreuses stratégies pharmacologiques (corticostéroïdes, inhibiteurs de phosphodiésterases et de protéases, glycosaminoglycanes) et techniques chirurgicales (circuits héparinés, oxygénateur, ultrafiltration) sont utilisées pour réduire l'induction inflammatoire systémique, sans qu'aucune ne soit entièrement efficace (Dabbagh et al., 2012; Paparella et al., 2002). On rapporte que l'inflammation systémique induite par la CEC a été associée à une plus importante morbidité au niveau respiratoire, cardiovasculaire, rénale et cérébrale (Butler et al., 1993; Cooley et Frazier, 2000; Hall et al., 1997).

La Figure 3 ci-dessous (Cf. Figure 3, p.25) illustre le mécanisme associé à la réponse inflammatoire qui résulte de la CEC (Paparella et al., 2002).

Figure 3. Cascade inflammatoire résultant de la circulation extracorporelle.



Reproduit à partir de Paparella et al. (2012) avec la permission du European Journal of Cardio-Thoracic Surgery (Paparella et al., 2002).

1.3.1.1.2. Les effets de la CEC au niveau du système nerveux central

Les médiateurs pro-inflammatoires induisent une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) pouvant mener au développement d'un œdème cérébral (Bronicki et Hall, 2016) et même à des modifications structurales (Brix-Christensen, 2001). L'incidence de lésions cérébrales causées par des phénomènes emboliques, inflammatoires et d'ischémie de reperfusion est estimée à 78 % en période postopératoire (Algra et al., 2014; Groom et al., 2010; Newman et al., 2001; Pugsley et al., 1994). En plus des déficits neurodéveloppementaux observés et des altérations structurales, les patients peuvent présenter des modifications pathologiques à

l'EEG, des troubles du sommeil réversibles et des épisodes convulsifs (H. L. Edmonds, Jr. et al., 1992; Latal et al., 2016; Manji et al., 2012).

1.3.1.2. Arrêt circulatoire en hypothermie profonde

L'arrêt circulatoire en hypothermie profonde, *Deep Hypothermic Circulatory Arrest* (DHCA), est une technique chirurgicale qui permet d'effectuer une réparation intracardiaque dans un champ opératoire sans effusion de sang (Fuller et al., 2010), tout en réduisant le métabolisme cérébral pour protéger le cerveau alors que la perfusion systémique est suspendue brièvement (McCullough et al., 1999). Malgré sa fonction première, plusieurs études ont rapporté une association avec des atteintes neurologiques et neurodéveloppementales (Cf. Section 1.4.2.5. Chirurgie cardiaque précoce, p.42). En effet, un modèle de gerbille a rapporté certains dommages histologiques cérébraux après 30 minutes d'arrêt circulatoire (Treasure et al., 1983). À la suite de l'utilisation du DHCA chez des nourrissons pendant la chirurgie cardiaque, Newburger et al. ont noté une incidence de 25.7 % d'épisodes convulsifs à l'EEG en période postopératoire (Newburger et al., 1993).

1.3.1.3. Low-flow

Le *low-flow* (LF) est une technique de perfusion alternative au DHCA. Contrairement au DHCA, elle assure une certaine circulation cérébrale à faible débit, ce qui contribue à une meilleure oxygénation et permet de préserver les fonctions centrales (Newburger et al., 1993; Rebeyka et al., 1987; van der Linden et al., 1993). Le LF semble avantageux à court terme en réduisant les activités épileptiformes de moitié en période postopératoire (12,9 % pour LF contre 25,7 % pour DHCA) (Newburger et al., 1993). À long terme, aucune des techniques ne se démarque (Miller et al., 1995), ce qui suggère qu'au-delà des techniques de perfusion, des facteurs spécifiques au patient, dont le diagnostic de syndromes génétiques (incluant des comorbidités systémiques), l'immaturation cérébrale et le statut socio-économique, peuvent contribuer plus substantiellement aux résultats neurodéveloppementaux indésirables observés.

1.3.2. La réponse physiologique au stress chirurgical et ses impacts neurologiques

Il y a un peu moins de 30 ans, Anand et Hickey publiaient des résultats qui ont transformé l'approche anesthésique des nouveau-nés subissant une chirurgie cardiaque. Ils démontraient que les réponses physiologiques au stress sont atténuées par une anesthésie profonde et une analgésie postopératoire avec des doses élevées d'opioïdes. Cette stratégie réduirait la vulnérabilité de ces nouveau-nés aux complications et ainsi permettrait de réduire la mortalité (K. J. S. Anand et P. R. Hickey, 1992). Une exposition néonatale précoce à la douleur et au stress procédural, soit à un stade de croissance active du cerveau, engendre des altérations neurobiologiques, tel qu'une hyperactivation neuronale, via le récepteur NMDA (Anand et al., 1999), et une augmentation de caspase 3 (Y. Shu et al., 2012), qui sont associés à une mort neuronale (Anand et al., 2007). La croissance cérébrale des lobes frontaux et pariétaux et l'organisation des connexions neuronales des lobes temporaux sont aussi compromises (Brummelte et al., 2012; Smith et al., 2011). Plusieurs anomalies neurodéveloppementales cognitives, de la mémoire (Terrando et al., 2010; Wan et al., 2007) et psychosociales ont également été constatées (Anand, 2000; Bouza, 2009; Leslie et al., 2011).

1.3.3. Agents pharmacologiques et leurs impacts neurodéveloppementaux

Bien que l'anesthésie et la sédation permettent de réduire la réponse au stress et à la douleur, leurs effets sur le cerveau en développement suscitent beaucoup d'intérêt.

L'étude multicentrique GAS, *the General Anaesthesia compared to Spinal anaesthesia trial* (Davidson et al., 2016; McCann et al., 2019), comparant deux techniques anesthésiques, ainsi que l'étude PANDA, *Pediatric Anesthesia Neurodevelopment Assessment* (Sun et al., 2016), rapportant l'effet d'une exposition à une anesthésie générale en période préscolaire, n'ont pas démontré de différences significatives au niveau des scores neurodéveloppementaux ou du QI lorsque comparés à des populations contrôles. L'étude MASK, *Mayo Anesthesia Safety in Kids* (Warner et al., 2018), a rapporté que les sujets ayant subi de multiples anesthésies en âge préscolaire présentaient un risque plus important de déficits au niveau comportemental et cognitif, en

comparaison aux enfants ayant été exposés une seule fois ou n'ayant pas été exposés. Ces observations ont incité la FDA (*Food and Drug Administration*) à émettre un avertissement concernant l'utilisation d'anesthésiques et/ou de sédatifs, chez de jeunes enfants de moins de 3 ans, qui pourrait potentiellement être délétère si la période d'exposition excède une durée de 3 heures (Administration, 2016). Par la suite plusieurs Sociétés savantes ont déclaré que les évidences actuelles chez l'humain n'étaient pas suffisantes pour retarder une chirurgie qui est nécessaire (Hansen, 2017).

L'effet des différents agents pharmacologiques sur le cerveau immature varie grandement. Certains d'entre eux semblent avoir des effets qui peuvent s'avérer délétères, tandis que d'autres auraient des propriétés potentiellement protectrices.

1.3.3.1. Dexmédétomidine

La Dexmédétomidine (DEX) est un puissant agoniste du récepteur alpha-2-adrénergique qui a des propriétés sédatives, hypnotiques, anxiolytiques, analgésiques et anesthésiques (Liu, Bian, et al., 2018; Sifringer et al., 2015). Bien que la DEX ne soit pas encore approuvée par la FDA pour être administrée chez des nourrissons et enfants, elle est de plus en plus utilisée dans le cadre de l'anesthésie pédiatrique ainsi qu'aux soins intensifs (Guler et al., 2005; Ibacache et al., 2004; Yao et al., 2015).

La DEX est très lipophile (McAdams et al., 2020), ce qui permet une distribution et un début d'action assez rapide (Anttila et al., 2003). En effet, elle commence à faire effet entre 10 à 15 minutes après avoir été administrée par voie intraveineuse (Afonso et Reis, 2012). Sa durée de demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures (Díaz et al., 2007). La DEX est transformée dans le foie en métabolites inactifs (Gerlach et Dasta, 2007; Jorden et Tung, 2002).

Contrairement à plusieurs autres agents de sédation, la DEX présente des propriétés pharmacologiques avantageuses au niveau des systèmes respiratoire (Chen et al., 2015; Chrysostomou et al., 2010; Ebert et al., 2000; Zhang et al., 2016), cardiovasculaire (Chrysostomou et al., 2011; Ibacache et al., 2012; Lin et al., 2012; Tobias et Chrysostomou, 2013) et rénal (Gu et al., 2011; Kwiatkowski et al., 2016; Lempiäinen et al., 2014; Liu, Sheng, et al., 2018). Elle aurait

également permis de réduire la morbidité postopératoire par la suppression de la réponse de stress neuroendocrine (Ebert et al., 2000; Mukhtar et al., 2006; Schwartz et al., 2016; Tobias et al., 2011) et l'atténuation des niveaux de médiateurs pro-inflammatoires (Ayoglu et al., 2008; Taniguchi et al., 2008).

Les effets potentiellement neuroprotecteurs de la DEX agiraient à de nombreux niveaux physiologiques. Plusieurs études pré-cliniques ont rapporté que la DEX, via des propriétés anti-apoptotiques (Degos et al., 2008; Engelhard et al., 2003), active les kinases associées à la survie cellulaire (Schoeler et al., 2012). Elle diminue également l'excitotoxicité en modulant la relâche du glutamate (Degos et al., 2013; Degos et al., 2008; Ma et al., 2004). En réduisant la libération de facteurs pro-inflammatoires (Ren et al., 2016) dans un modèle ischémique, la DEX limiterait la taille des lésions cérébrales (Jolkkonen et al., 1999) en plus d'atténuer la relâche de catécholamines (Hoffman et al., 1991; Kuhmonen et al., 1997).

Certaines études réalisées en chirurgie cardiaque néonatale ont rapporté que l'administration intra-opératoire de DEX permettrait potentiellement de réduire le degré d'atteintes cérébrales et neurodéveloppementales. Ainsi, son administration en périopératoire engendrerait une réduction de la mort neuronale entraînant une plus faible atteinte comportementale et langagière (Wei et al., 2019) ainsi que de meilleurs scores cognitifs (Huang et al., 2020).

La DEX peut également engendrer des effets indésirables lorsqu'une dose supra-thérapeutique est administrée, entraînant une inhibition excessive des neurones excitateurs lors du développement cérébral, ce qui aurait pour conséquence d'augmenter la mort cellulaire (Laudenbach et al., 2002). L'utilisation de doses élevées ainsi qu'une interruption rapide de l'administration de DEX en postopératoire peut induire un sevrage chez les nouveau-nés atteints de CC (Takahashi et al., 2016). L'administration de fortes doses de DEX peut également entraîner des effets hémodynamiques indésirables comme l'hypotension, l'hypertension et la bradycardie (Carollo et al., 2008; Tobias et al., 2011).

La DEX permet un état de sédation éveillable (Akeju et al., 2014; Purdon et al., 2015). Le patron d'EEG qui est observé à la suite de son administration simule celui du sommeil physiologique

retrouvé lors d'une récupération profonde suivant une privation de sommeil (Z. Zhang et al., 2015). En effet, tout comme le stade 2 NREM, des ondes delta lentes avec des fuseaux de sommeil sont observées lors de l'enfance (Mason et al., 2009) et à l'âge adulte (Huupponen et al., 2008). Par conséquent, la DEX est un très bon agent sédatif, car, en plus de n'induire aucune perturbation du cycle de sommeil (Tobias et al., 2011), elle n'interfère pas avec l'interprétation de l'EEG (Aksu et al., 2011; Mason et al., 2009). La DEX a également été associée à une augmentation modérée des fréquences bêta, alpha et thêta (Mason et al., 2009).

1.3.3.2. Kétamine

La kétamine est un antagoniste du récepteur NMDA couramment utilisé en chirurgie pédiatrique pour ses propriétés sédatives, analgésiques et anesthésiques (Kohrs et Durieux, 1998; Yan et Jiang, 2014). La kétamine est un agent à action rapide grâce à sa liposolubilité très élevée (Schüttler et al., 1987). La norkétamine, son métabolite principal (Noppers et al., 2011), apparaît dans le sang de 2 à 3 minutes après l'administration d'un bolus et contribue à ses propriétés analgésiques (Malinovsky et al., 1996). La kétamine a une durée de demi-vie d'environ 2 à 4 heures, tandis que son métabolite, la norkétamine, a une demi-vie plus courte d'environ 1 heure (Herd et al., 2007; Pypendop et Ilkiw, 2005).

La kétamine est l'un des agents d'induction souvent employés en anesthésie cardiaque (Sungur Ulke et al., 2008; Tuğrul et al., 2000) grâce aux effets favorables induits au niveau des systèmes respiratoires, par l'amélioration de la compliance pulmonaire, et cardiovasculaires, par la réduction de catécholamines ainsi que la préservation du débit cardiaque (Green et Krauss, 2004; Kohrs et Durieux, 1998; Saraswat, 2015; Sinner et Graf, 2008). Finalement, elle contribuerait également à la réduction de l'inflammation postopératoire (Beilin et al., 2007; Chang et al., 2005; Gundogdu et al., 2016; Kawasaki et al., 1999; Roytblat et al., 1998; Shaked et al., 2004; Zilberstein et al., 2002).

L'effet de la kétamine sur le SNC est très controversé. Lorsqu'administré à un cerveau encore immature, la kétamine pourrait entraîner des effets nuisibles résultant du blocage de la neurotransmission glutamatergique qui entraînerait une neuroapoptose (Fredriksson et al., 2004;

S. Peng et al., 2011) dont les déficits seraient observables à l'âge adulte (Vesna Jevtovic-Todorovic et al., 2003). Ces effets indésirables seraient dépendants de la dose (Huang et al., 2012; Young et al., 2005; Zou, Patterson, Sadovova, et al., 2009), de la durée (Hayashi et al., 2002; Slikker et al., 2007; Zou, Patterson, Divine, et al., 2009; Zou, Patterson, Sadovova, et al., 2009), des expositions répétées (Scallet et al., 2004; Yan et al., 2014) et de l'âge lors des expositions (Ikonomidou et al., 1999).

En contrepartie, d'autres études suggèrent que la kétamine pourrait présenter des propriétés neuroprotectrices lorsqu'elle est administrée en même temps qu'un stimulus nociceptif, tel que la chirurgie. Parmi les mécanismes d'action retenus, la kétamine réduirait l'excitotoxicité induite par le glutamate, atténuant l'inflammation résultant de la douleur chirurgicale et des lésions tissulaires (Faden et al., 1989; Yan et Jiang, 2014). Un pré-traitement de kétamine a été associé à une réduction de la mort neuronale (Anand et al., 2007; Engelhard et al., 2003; Liu et al., 2012; Proescholdt et al., 2001; Rovnaghi et al., 2008; L. Shu et al., 2012), de la relâche de catécholamines (Reeker et al., 2000) et à une amélioration de la fonction cognitive (Anand et al., 2007; Sheng Peng et al., 2011; Rovnaghi et al., 2008). L'administration de kétamine chez des modèles expérimentaux de rongeurs réduirait les crises épileptiques (Bertram et Lothman, 1990; Clifford et al., 1990; Fujikawa, 1995) et les dommages neuronaux secondaires associés (Fujikawa, 1995). Par ailleurs, lors d'un essai clinique chez des nourrissons ayant subi une chirurgie cardiaque, l'administration de kétamine a été associée à une tendance d'effets neuroprotecteurs définis comme l'atténuation de l'inflammation systémique, la réduction de la libération de glutamate dans la substance blanche et l'observation de meilleurs scores développementaux (Bhutta et al., 2012).

La kétamine a été associée à une réduction de l'activité électrique cérébrale du rythme alpha (Kochs et al., 1991; Oga et al., 2002; Vlisides et al., 2017), et à l'augmentation de l'activité des ondes thêta (Kochs et al., 1991; Oga et al., 2002; Vlisides et al., 2017), bêta (Saletu et al., 1975; Sloan, 1998) et gamma (Akeju et al., 2016; Blain-Moraes et al., 2014; Ferrer-Allado et al., 1973; Hering et al., 1994). L'administration de kétamine a été associée à une suppression de l'activité neuronale caractérisée par un ralentissement de l'EEG (Antkowiak, 2001) et l'apparition de

patrons rythmiques de type «bouffées de suppression» (*burst suppression*) (Albanèse et al., 1997).

1.3.3.3. Midazolam

Le midazolam est une molécule de la classe des benzodiazépines (Sun et al., 2014). Il accroît l'action inhibitrice du GABA, en augmentant le flux d'ions chlorure, ce qui hyperpolarise la cellule (Amrein et Hetzel, 1991; Study et Barker, 1982). Chez des nouveau-nés atteints d'une CC, l'administration de midazolam cause une anxiolyse qui permet de réduire la consommation en oxygène tout en assurant le maintien de la saturation en oxygène (Levine et al., 1993).

La sédation après une injection intraveineuse de midazolam s'observe en 2 à 5 minutes. Le délai d'action dépend de la dose et des agents administrés simultanément (Kanto, 1985). Sa demi-vie est en moyenne de 3 heures (Blumer, 1998), mais elle serait prolongée chez les nourrissons de moins de 6 mois ce qui est attribuable à l'immaturation des enzymes hépatiques (Kearns et Reed, 1989). Le midazolam est métabolisé au niveau hépatique en alpha-hydroxy-midazolam (Bauer et al., 1995), lequel contribue aussi à son effet de sédation (Kanto, 1985).

Certaines études animales ne rapportent aucun effet délétère sur le SNC (Nishiyama et al., 1999; Schoeffler et al., 1991), tandis que d'autres observeraient un effet potentiellement neuroprotecteur. Dans un modèle ischémique, le midazolam atténuerait le phénomène de mort neuronale dans plusieurs régions cérébrales (hippocampe, cortex pariétal, thalamus et putamen) (Ito et al., 1999) en limitant la toxicité glutamatergique (Naldan M, 2019) et le stress oxydatif (Liu et al., 2017). Similairement, ce mécanisme de neuroprotection a été rapporté chez l'homme (Kudo et al., 1975) suite à l'administration de midazolam dans des situations de dommages cellulaires engendrés par excitotoxicité, comme remarqué lors d'ischémie cérébrale (Choi, 1988).

Lorsque le midazolam est administré à un cerveau en développement, il serait à l'origine d'effets nuisibles qui incluent diverses atteintes cérébrales et une diminution de la densité neurale. Ces effets seraient induits de manière dose-dépendante (Demirel et al., 2006; Young et al., 2005) à la suite d'expositions répétées (Demirel et al., 2006), en plus de potentialiser les effets de neurotoxicité de certains agents anesthésiques (Bozkurt et al., 1997; Erdine et al., 1999; Glass et

al., 1993; V. Jevtovic-Todorovic et al., 2003; Vesna Jevtovic-Todorovic et al., 2003; Malinovsky et al., 1991; Svensson et al., 1995; Tokuda et al., 2010).

Des études cliniques semblent attribuer la présence d'altérations neurocognitives chez des populations néonatales à risque, soit des nourrissons avec une CC et des prématurés, à l'administration de midazolam. Chez des nourrissons atteints de d-Transposition des gros vaisseaux (d-TGV), une association entre une plus forte dose de midazolam administrée durant la première année de vie et un plus faible score langagier et moteur à 12 mois a été décrite par Andropoulos et collaborateurs (Andropoulos et al., 2012). Chez les prématurés, l'exposition au midazolam serait associée à une altération de la croissance de l'hippocampe, ce qui affecterait leur neurodéveloppement à 18 mois au niveau de la mémoire (Duerden et al., 2016). L'étude *Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates* (NOPAIN) rapporte une plus grande incidence de mortalité et de lésions de la substance blanche (LSB) chez des prématurés ayant reçu du midazolam (Anand et al., 1999).

L'administration du midazolam a été associée à une augmentation de la fréquence bêta de l'activité cérébrale à l'EEG (Aksu et al., 2011; Greenblatt et al., 2004). De plus, l'administration sous forme de bolus a été associée à une élévation transitoire de la discontinuité (van Leuven et al., 2004), qui disparaît 12 à 24 heures suite à son administration (Obeid et Tsuchida, 2016).

1.3.3.4. Opiïdes

1.3.3.4.1. Sufentanil

Le sufentanil est un puissant agoniste opiacé ayant une très grande affinité pour les récepteurs opioïdes *mu* (Niemegeers et al., 1976). Cette molécule lipophile pénètre rapidement dans les tissus (Meuldermans et al., 1982). Sa durée de demi-vie moyenne est de 2-3 heures (Bovill et al., 1984; Olkkola et al., 1995). Elle augmente chez les nouveau-nés dont la clairance hépatique est réduite (Greeley et al., 1987), sans que des métabolites actifs ne soient produits (Kim et al., 2017; Maciejewski, 2012).

L'administration périopératoire d'opiacés est associée à une réduction de la libération d'hormones de stress et de catécholamines en plus de réduire la morbidité et la mortalité (Bichel et al., 2000; Rosow et al., 1984). Une étude phare d'Anand et Hickey réalisée chez des nourrissons atteints de CC a démontré que l'administration de sufentanil offrait un meilleur pronostic en postopératoire, en réduisant l'incidence de sepsis, d'acidose métabolique et de coagulation intravasculaire disséminée (K. J. Anand et P. R. Hickey, 1992).

Le sufentanil permettrait d'améliorer la stabilité hémodynamique (Eriksen et al., 1981; Reddy et al., 1980) et cardiovasculaire (Sebel et Bovil, 1982) durant la chirurgie. Il semblerait que le sufentanil exerce un effet neuroprotecteur via la réduction du calcium intracellulaire, inhibant ainsi l'excitotoxicité qui engendre des atteintes cérébrales (K. Zhang et al., 2015).

L'administration de sufentanil chez l'animal causerait une baisse progressive du flux sanguin et de la consommation d'oxygène cérébral. Certains animaux présenteraient une activité épileptiforme, dont l'intensité et la fréquence seraient dose-dépendantes (Keykhah et al., 1985). Chez un autre modèle animal, l'administration du sufentanil aurait engendré une augmentation importante et transitoire, suivi d'une baisse du flux sanguin cérébral et de la consommation d'oxygène cérébral, ce qui pourrait entraîner une ischémie cérébrale (Milde et al., 1990).

Suite à l'administration du sufentanil, une augmentation transitoire de la durée de l'IBI a été rapportée chez des nourrissons prématurés (Nguyen The Tich et al., 2003). Cet effet sur l'EEG serait dépendant de la dose administrée (Smith et al., 1984). Les changements remarquables à l'EEG sont caractérisés par une prédominance de la fréquence delta (Smith et al., 1985), ainsi qu'une réduction des fréquences alpha et bêta (Bromm et al., 1989; Smith et al., 1984; Wauquier et al., 1984).

1.3.3.4.2. Morphine

La morphine est un opioïde agoniste du récepteur *mu* qui possède des propriétés analgésiques et sédatives (Kaneyasu, 2012). Cette molécule possède une faible solubilité lipidique (Pathan et Williams, 2012). Sa demi-vie d'élimination se situe entre 1.5 et 2 heures (Koren, Butt, Chinyanga, et al., 1985; Pathan et Williams, 2012). L'immaturité enzymatique hépatique impliquée dans la

clairance augmente significativement sa demi-vie d'élimination jusqu'à 14 heures chez le nouveau-né (Koren, Butt, Chinyanga, et al., 1985). Son métabolite actif, la morphine-6-glucuronide, potentialise l'action analgésique, pénètre la BHE (Paul et al., 1989) et participe aux effets secondaires de la morphine (Hand et al., 1987; Osborne et al., 1986; Paul et al., 1989).

Son administration est associée à plusieurs effets indésirables tels que l'hypotension (Wood et al., 1998), la bradycardie (Saarenmaa et al., 2000), l'obstruction intestinale (Lynn et al., 1993; Way et al., 1965) et la dépression respiratoire (Lynn et al., 1993; Way et al., 1965). L'efficacité de la morphine serait différente selon le sexe (Sarton et al., 2000; South et al., 2001). Cette différence liée au sexe s'expliquerait par des différences au niveau de la liaison aux récepteurs opioïdes ainsi qu'au niveau du recrutement de la voie analgésique postsynaptique (Blednov et al., 2003; Jon-Kar Zubieta et al., 1999; Mitrovic et al., 2003). L'effet analgésique de son métabolite actif ne démontre aucune différence entre les deux sexes (Romberg et al., 2004).

L'administration de morphine contribuerait à une réduction de la morbidité neurologique, en réduisant l'incidence d'hémorragie intraventriculaire et de LSB chez des nourrissons prématurés sous ventilation mécanique à l'unité des soins intensifs néonataux (USIN) (Anand et al., 2004; Simons et al., 2003). Néanmoins, l'exposition à une analgésie de morphine chez des nouveau-nés prématurés lors de leur séjour au NICU a été associée à une altération de la croissance cérébelleuse (Steinhorn et al., 2015) ainsi qu'à des déficits cognitifs et moteurs durant l'enfance (Zwicker et al., 2016). Chez le rat, la morphine affecterait la prolifération et la maturation corticale (Seatriz et Hammer, 1993).

Cliniquement, l'étude NOPAIN a rapporté moins de complications neurologiques chez des nouveau-nés prématurés qui nécessitent une assistance ventilatoire ayant reçu de la morphine (Anand et al., 1999). Une autre étude a observé une association significative entre l'administration de morphine lors des 28 premiers jours de vie et de plus faibles scores du sous-test de l'analyse visuel, mais pas sur les scores de QI à 5 ans (de Graaf et al., 2011). Malgré de plus faibles scores au niveau de certains sous-tests chez des enfants exposés à la morphine, les scores globaux ont été rapportés comme étant dans la norme pour leur âge (van den Bosch et al., 2015).

Les opioïdes ont été associés à une prédominance de basse fréquence sur l'EEG (Sebel, Bovill, Wauquier, et al., 1981). Les anomalies les plus observées suite à l'administration de morphine sont des périodes de suppression de l'activité électrique (*periods of electrical quiescence*) (Young et da Silva, 2000) ainsi qu'une augmentation de l'activité épileptiforme (Koren, Butt, Pape, et al., 1985; Young et da Silva, 2000). Chez des nourrissons très prématurés, la morphine cause une dépression sévère et transitoire de l'activité corticale couplée à une augmentation de l'IBI, qui s'est résolu de 5 à 6 heures à la suite de son exposition (Bell et al., 1993).

1.3.3.4.3. Fentanyl

Le fentanyl est un puissant agoniste des récepteurs opioïdes *mu* (Kumar et al., 2008). Il possède une forte solubilité lipidique, ce qui lui permet de pénétrer rapidement à travers la BHE et donc d'avoir un début d'action rapide (Meuldermans et al., 1982), pouvant aller de 2 à 3 minutes (Anand, 2007; Tibboel et al., 2005). Sa durée d'action est très courte, soit de 30 à 60 minutes d'action (Anand, 2007; Tibboel et al., 2005). Chez le nouveau-né, l'immaturité enzymatique de la clairance hépatique contribue largement à la demi-vie augmentée du fentanyl pouvant atteindre jusqu'à 750 minutes (Kearns et al., 2003). Il est métabolisé en norfentanyl considéré métaboliquement inactif (Joung, 2008).

Le fentanyl est connu pour induire des effets indésirables tel que la rigidité thoracique et le laryngospasme lorsqu'il est administré chez le nourrisson (Fahnenstich et al., 2000). Comme tous les autres agents opioïdes, son administration a également été associée à une dépression respiratoire, de manière dose-dépendante (Dahan et al., 2005). Plus puissant que la morphine (Garcia Guerra et al., 2014), le fentanyl possède un meilleur profil hémodynamique puisqu'il ne cause pas la libération d'histamine (Rosow et al., 1982). Comme d'autres opiacés, le fentanyl contribue au contrôle de la douleur et à réduire ses impacts sur le système adrénergique de stress (Anand et al., 1987; Guinsburg et al., 1998; Sebel, Bovill, Schellekens, et al., 1981).

Le fentanyl peut présenter des propriétés neuroprotectrices ou délétères, selon la condition d'administration. Une étude animale a dévoilé une plus grande proportion d'apoptose du cortex cérébelleux (Sabir et al., 2018). L'administration de doses de fentanyl serait associée à des effets neurotoxiques doses-dépendants au niveau des régions corticales et du système limbique (Kofke

et al., 1996). Chez un modèle murin, l'injection de fortes doses aurait exacerbé les LSB (Laudenbach et al., 2001). Dans une autre étude, le fentanyl aurait également aggravé les dommages cérébraux induits par une ischémie, et ce, peu importe la dose administrée (Kofke et al., 1999). Au niveau clinique, une étude chez des nourrissons prématurés a révélé qu'une plus importante dose de fentanyl serait associée à une plus grande incidence d'anomalies du cortex cérébelleux à l'imagerie de résonance cérébrale (IRM), soit des hémorragies et une réduction du diamètre du cortex cérébral. Par ailleurs, aucune association n'a été rapportée lors de l'évaluation du neurodéveloppement à 2 ans (McPherson et al., 2015).

Le fentanyl posséderait une action neuroprotectrice selon la dose et le moment de son administration. Utilisé comme pré-traitement, il prévient les effets délétères d'un stressor nociceptif standardisé expérimentalement chez le rat (Catré et al., 2012). Toujours à faible dosage, le fentanyl agit dans le cadre d'une stratégie de pré-conditionnement ischémique en entraînerait une réduction de l'apoptose neuronale par l'augmentation de l'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 et en inhibant l'expression de Bax, une protéine pro-apoptotique (Chi et al., 2010; Wang, 2006).

En chirurgie cardiaque chez le nouveau-né, les résultats suggèrent un avantage considérable lors de l'administration de plus fortes doses de fentanyl sur la réponse de stress, qui serait alors réduite, ce qui pourrait améliorer le pronostic postopératoire et réduirait le nombre de transfusions sanguines (Naguib et al., 2013).

Une tendance de meilleurs scores neurodéveloppementaux serait également observée chez les nourrissons avec un diagnostic de CC ayant reçu une forte dose de fentanyl durant la chirurgie cardiaque, bien que seul le score de raisonnement quantitatif, évalué par l'échelle d'intelligence Stanford-Binet, n'ait été significativement plus élevé (Naguib et al., 2015).

Au niveau de l'EEG, une dose élevée chez le nourrisson entraîne un ralentissement progressif de l'EEG et une augmentation des ondes de type « *sharp waves* » (Sebel, Bovill, Wauquier, et al., 1981). Ces changements semblent dose-dépendants. À fortes doses, le fentanyl cause une augmentation des amplitudes électriques de faible fréquence (Smith et al., 1984; Wauquier et al.,

1984) et induit une neuro-excitation pouvant résulter en de l'activité épileptique (Kofke et al., 1996; Rosenberg et Lisman, 1986; Sinz et al., 2000; Tommasino et al., 1984).

1.4. Neurodéveloppement

L'augmentation du taux de survie des enfants atteints de CC a permis de concentrer les efforts de la recherche au niveau du neurodéveloppement (Marino et al., 2012). Ainsi, l'*American Heart Association* et l'*American Academy of Pediatrics* ont émis des recommandations afin d'encourager le suivi longitudinal des enfants atteints de CC dans le but d'améliorer la détection précoce des troubles et des déficits pouvant avoir un impact sur leur qualité de vie afin de les traiter le plus rapidement possible, et ainsi d'améliorer leur pronostic neurodéveloppemental (Marino et al., 2012). De nombreux hôpitaux ont répondu à ces recommandations en incorporant des programmes de suivis, dont le Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine (CHU-SJ) (Brosig et al., 2014; Fourdain et al., 2020; Fourdain et al., 2019; Soto et al., 2011). La clinique d'investigation neuro-cardiaque (CINC) du CHU-SJ est constituée d'une équipe multidisciplinaire de professionnels. Elle prend en charge les enfants ayant reçu un diagnostic de cardiopathie, grâce à un protocole de suivi systématique soit à 4, 12, 24 mois et à l'âge préscolaire et scolaire (Cf. Annexe 1, p.170) (Fourdain et al., 2019). Les résultats du suivi longitudinal de la CINC sur le neurodéveloppement au niveau moteur, cognitif et comportemental à 3 ans rapportent que les enfants ayant bénéficié du protocole de suivi standardisé démontraient de meilleures performances au niveau du langage réceptif et une tendance de meilleurs scores lors de tâches visuo-constructives. La population contrôle d'enfants ayant reçu des soins de santé réguliers sans suivi supplémentaire, soit les enfants nés avant l'instauration de la clinique CINC, présentaient de meilleurs scores au niveau de la mémoire de travail. Néanmoins, aucune différence notable n'a été rapportée entre les deux groupes en ce qui a trait au fonctionnement intellectuel global, à la motricité fine et grossière ainsi qu'au niveau comportemental. Malgré des différences subtiles, les auteurs ont émis l'hypothèse qu'à 3 ans, il serait encore trop tôt pour évaluer l'ampleur des différences engendrées par ce suivi longitudinal (Fourdain et al., 2020).

1.4.1. Tests neurodéveloppementaux

1.4.1.1. Score Bayley Scales of Infant Development

Le test *Bayley Scales of Infant Development* (BSID) est l'un des tests standardisés les plus couramment utilisés pour déterminer l'évolution développementale des enfants entre 1 et 42 mois (Albers et Grieve, 2007; Anderson et al., 2010; Bayley, 2006). Ce test permettrait de diagnostiquer les retards neurodéveloppementaux afin de mettre en place une intervention adaptée lorsque nécessaire (Bayley, 1969). Le BSID-II rapporte deux scores : le PDI (*psychomotor developmental index*) et le MDI (*mental developmental index*). Chaque score s'attardant respectivement au développement de la motricité et au développement cognitif (Bayley, 1969). Le PDI évalue la motricité globale, dont la marche, ainsi que la motricité fine, incluant la préhension, le mouvement des mains, et l'utilisation de crayons pour écrire (Gaynor et al., 2015). Le MDI évalue plutôt la mémoire, la résolution de problème, le langage, les aptitudes sociales, la généralisation ainsi que les vocalisations (Gaynor et al., 2015). La 3^e édition du test, le BSID-III, a permis d'inclure une troisième composante liée au développement langagier (Bayley, 2006). L'évaluation de la composante cognitive comprend en grande partie des activités non verbales évaluant le développement sensori-moteur, la relation aux objets, la mémoire, la manipulation et la résolution de problèmes. L'évaluation de la composante langagière est quant à elle composée de 2 sous-tests qui permettent d'examiner le développement au niveau de la communication réceptive ainsi que la communication expressive. Finalement, l'évaluation de la motricité est composée de sous tests pour le développement de la motricité fine et grossière (Albers et Grieve, 2007).

Plusieurs études ont rapporté que les deux premières versions du test BSID étaient de mauvais prédicteurs de la fonction cognitive ultérieure (Hack et al., 2005; Harris et Langkamp, 1994; McGrath et al., 2004; Ment et al., 2003; O'Shea et al., 2018; Potharst et al., 2012; Roberts et al., 2010). Par ailleurs, certaines études ont également rapporté que l'évaluation précoce des aptitudes neurodéveloppementales avec la troisième version du test BSID n'était pas prédictive de la performance à l'âge scolaire, puisqu'on rapporte une surestimation des scores, lorsque

comparé aux versions antérieures de ce test (Acton et al., 2011; Anderson et al., 2010; Moore et al., 2012).

Malgré les limites énoncées, le test BSID reste l'outil d'évaluation neuropsychologique le plus utilisé. Il est reconnu comme étant le test par excellence pour le suivi longitudinal des populations néonatales à risque. Il s'est avéré sensible aux effets néfastes sur le développement neurologique de divers facteurs de risque (Bode et al., 2014).

1.4.1.2. Score MacArthur Bates communicative development inventories

Le test *MacArthur Bates communicative development inventories* (MBCDI) est un questionnaire parental qui permet d'évaluer les habiletés de communication des enfants en les comparant aux étapes du développement langagier selon la norme pour leur tranche d'âge, dans le but de prédire un potentiel délai neurodéveloppemental (Fenson, 1993). Fenson et ses collaborateurs rapportent tout de même que les questionnaires devraient servir à identifier les enfants les plus susceptibles d'avoir un retard ou des déficits de langage, pour les référer à des ressources professionnelles et poursuivre une investigation plus poussée (Fenson, 1993). Les parents doivent rapporter, entre autres, la compréhension et la production de mots, de phrases et d'autres formes de communications, tel que les gestes (Boudreault et al., 2007; Pearson et Fernández, 1994). L'évaluation est composée de deux différents tests. La première partie, destinée aux enfants entre 8 et 16 mois, est le test "Mots et Gestes" (*CDI : The Words and Gestures inventory*) qui permet d'évaluer la compréhension des mots et des phrases ainsi que la production de mots et de gestes (Fenson et al., 2000). La deuxième partie, destinée aux enfants entre 16 et 30 mois, s'appelle "Mots et phrases" (*CDI : Words and Sentences inventory*) et permet d'évaluer les compétences linguistiques et le vocabulaire expressif, la complexité des phrases, la longueur moyenne des énoncés ainsi que les formes grammaticales (Fenson et al., 2000).

Plusieurs études ont permis de démontrer la validité du test MCBDI (Dale, 1991; Dale et al., 1989; Thal et al., 1999). Quelques auteurs critiquent qu'une mesure rapportée par les parents ne soit pas très fidèle pour évaluer le neurodéveloppement. Il semble que les parents sous-estiment le vocabulaire de leur enfant. La capacité d'évaluation parentale est influencée par leur niveau

d'éducation, leur compréhension de la tâche à accomplir (Feldman et al., 2000) et leur statut socio-économique (Arriaga et al., 2008).

1.4.2. Facteurs de risque d'un neurodéveloppement altéré

Les enfants atteints d'une CC sont à risque d'une altération neurodéveloppementale d'étiologies multifactorielles (Marino et al., 2012).

1.4.2.1. Moment du diagnostic de la cardiopathie congénitale

Un diagnostic prénatal assure de meilleurs résultats neurodéveloppementaux. En effet, une réduction de la mortalité et morbidité a été observée chez les enfants d-TGV, puisque cela aurait permis une planification des ressources et des interventions dès la naissance. Le suivi longitudinal de cette population a démontré un meilleur neurodéveloppement entre 4 et 6 ans (Calderon et al., 2012). Le diagnostic prénatal permet une meilleure prise en charge qui assurera une stabilité hémodynamique et une oxygénation adéquate ce qui limitera l'incidence de lésions cérébrales en préopératoire (Peyvandi et al., 2016). Chez les nouveau-nés porteurs d'un syndrome d'hypoplasie du cœur gauche (SHCG), l'administration précoce de prostaglandines contribue à limiter les insultes neurologiques périopératoires objectivées par une réduction de l'incidence d'épisodes convulsifs (Mahle et al., 2001). L'anticipation de la prise en charge médicale dès la naissance des nouveau-nés atteints de CC se reflète aussi en période postopératoire par une plus courte durée d'intubation préopératoire, une plus faible incidence de sepsis et d'interventions réalisées en urgence (Levey et al., 2010).

1.4.2.2. Type de cardiopathie

Le type de défaut cardiaque aurait également un impact sur le neurodéveloppement des enfants avec une CC. Plusieurs études ont rapporté des déficits plus importants chez les enfants ayant une cardiopathie de type uni-ventriculaire (Brosig et al., 2007; Butler et al., 2019; Cassidy et al., 2015; Forbess et al., 2002; Gaynor et al., 2010; Gaynor et al., 2014; Gunn et al., 2016). De plus, les enfants atteints de CC cyanogène ont également rapporté de plus faibles scores neurodéveloppementaux en comparaison aux défauts cardiaques non-cyanogènes (Daliento et al., 2006; McCusker et al., 2007; Wray et Sensky, 2001).

1.4.2.3. Facteurs associés à la naissance

Dès la naissance, plusieurs facteurs de risque peuvent avoir une influence importante sur le neurodéveloppement à long terme. Plusieurs études ont rapporté qu'un AG plus faible pourrait être un facteur de risque important (Butler et al., 2019; Campbell et al., 2019; Gunn et al., 2016; Sanz et al., 2017). Un plus faible poids à la naissance a été identifié comme étant un facteur pouvant influencer le neurodéveloppement à plus long terme (Gaynor et al., 2015; Jonas et al., 2003; Newburger et al., 2012). Finalement, un plus petit périmètre crânien à la naissance est un indice de sous-développement cérébral pouvant être associé à des capacités neurodéveloppementales affectées (Gunn et al., 2016).

1.4.2.4. Condition générale du patient avant la chirurgie

L'état général du nouveau-né en période préopératoire reflète aussi sa vulnérabilité, ce qui pourrait affecter son neurodéveloppement à long terme. Un patient nécessitant un support de ventilation mécanique précoce présente une condition plus sévère accompagnée d'une réponse inflammatoire systémique qui influencera sa tolérance lors de la chirurgie (Chiumello et al., 1999; Jonas et al., 2003; Ranieri et al., 1999; Robertson et al., 2004).

Des altérations métaboliques comme l'acidose et l'hypoxie en préopératoire sont des facteurs de risque défavorables pour le neurodéveloppement (Andropoulos et al., 2014; Hansen et al., 2016; Hövels-Gürich et al., 2002; Toet et al., 2005). Par ailleurs, lors d'une étude neurodéveloppementale longitudinale, une saturation en oxygène sous optimale en préopératoire n'a pas été associée à la présence d'atteintes entre 12 et 18 mois (Limperopoulos et al., 2002). Finalement, la présence de crises épileptiques en préopératoire aurait des effets dommageables sur le développement du QI (Mahle, Clancy, et al., 2000).

1.4.2.5. Chirurgie cardiaque précoce

Indéniablement, la chirurgie et la durée de CEC influencent le neurodéveloppement (Fuller et al., 2009; Gaynor et al., 2015; Hövels-Gürich et al., 1997; Hövels-Gürich et al., 2002; Mussatto et al., 2014). Pour le moment, aucune stratégie de perfusion, LF ou DHCA, ne semble supérieure pour assurer une neuroprotection (Miller et al., 1995). L'hypothermie modérée serait peut-être préférable à l'hypothermie profonde pour certaines CC (Rastan et al., 2008). Le type de

cardioplégie utilisée pour la cardio-protection demeure aussi un sujet de controverse (Hoyer et al., 2019). Les stratégies de maintien du pH, alpha stat et pH stat, peuvent aussi influencer le flot cérébral lors de la CEC (Kurth et al., 1998; Li et al., 2004). L'influence de l'âge lors de la chirurgie cardiaque est importante, compte tenu de la dysmaturité cérébrale préexistante (Butler et al., 2019). Certaines études rapportent plutôt qu'une chirurgie retardée entraînerait un plus grand risque pour le neurodéveloppement de ces enfants (Limperopoulos et al., 2002). Ainsi, cet effet serait attribuable à une exposition prolongée à l'hypoxie (incluant ses divers effets systémiques) et/ou à une altération de la circulation et de l'autorégulation cérébrale (Massaro et al., 2011).

1.4.2.6. Évolution postopératoire

La durée de séjour à l'unité des soins intensifs pédiatriques (USIP) et de la ventilation mécanique sont également des paramètres permettant d'évaluer la morbidité postopératoire et semblent corrélés avec une atteinte du neurodéveloppement chez les enfants atteints de CC (Campbell et al., 2019; Newburger et al., 2012). Plusieurs nourrissons présentant des CC complexes et de la défaillance cardiaque dépendront d'une alimentation par gavages, ce qui révèle une intervention et une évaluation postopératoire plus complexe (Mussatto et al., 2014; Ravishankar et al., 2013).

1.4.2.7. Environnement familial

Plusieurs études ont rapporté qu'un faible statut socio-économique (SSE) et un niveau d'éducation parentale limité seraient associés à l'altération du neurodéveloppement (Forbess et al., 2002; Hövels-Gürich et al., 2002; Jonas et al., 2003; Piek et al., 2008; Reilly et al., 2010). Toutefois, la capacité d'adaptation et l'attitude supportive des parents surpasseraient les effets du SSE (Luby et al., 2013; Roberts et al., 1999). Des études ont également rapporté qu'une faible stimulation cognitive de l'enfant par sa mère était associée à un mauvais pronostic développemental (Bon throne et al.; Peyre et al., 2014). D'autres facteurs sociaux, tel qu'appartenir à une race minoritaire, seraient des facteurs non modifiables aux effets pernicieux (Mussatto et al., 2015).

1.4.2.8. Stress parental

Les parents d'enfants atteints de CC peuvent être sujet à de forts niveaux de stress (Connor et al., 2010; Vrijmoet-Wiersma et al., 2009). La détresse psychologique maternelle aurait été associée à une augmentation de la résistance de l'artère utérine, limitant le flux sanguin, l'oxygène et les nutriments au fœtus, et donc entraînant un développement sous-optimal supplémentaire à celui déjà présent, causé par la CC (Teixeira et al., 1999). Dans ces conditions, certains nouveau-nés présentent une diminution des volumes cérébelleux et hippocampique, qui sera plus tard associée à des troubles de nature comportementale et affective (Brossard-Racine et al., 2015). Un plus faible indice de stress parental a été rapporté comme étant un très bon prédicteur d'une plus faible incidence de problèmes comportementaux chez des enfants atteints de CC (DeMaso et al., 1991; Goldberg et al., 1997; Majnemer et al., 2006). L'implantation du programme CHIP (*Congenital Heart Disease Intervention Program*) pour les mères ayant un enfant atteint de CC a permis de les aider à s'ajuster à la condition de leur enfant, en améliorant leurs interactions ainsi qu'en réduisant l'anxiété et le stress. Ils ont rapporté une amélioration du score cognitif en comparaison au groupe contrôle, et ce, chez les enfants avec et sans syndrome génétique dont la mère avait participé au programme (McCusker et al., 2010).

1.4.2.9. Syndromes et anomalies génétiques

Lors de la croissance fœtale in utero, le développement simultané du cœur et du cerveau partagent plusieurs programmes morphogénétiques, au niveau des voies de signalisations, des gènes ainsi que des lignées cellulaires. Ainsi, une anomalie dans la genèse du cœur pourrait également être associée à une anomalie lors de la genèse du cerveau (McQuillen et al., 2010; McQuillen et Miller, 2010; Miller et al., 2007). Par exemple, la dysgénésie du SNC, soit une malformation lors du développement embryonnaire, est assez fréquente chez les nourrissons atteints de CC et peut atteindre jusqu'à 30 % des patients SHCG (Glauser et al., 1990; Kirkham, 1998). De manière générale, les syndromes génétiques chez les enfants atteints de CC sont assez communs, allant de 20 à 30 % (Fuller et al., 2009; Marino et al., 2012; Mussatto et al., 2014). Les syndromes les plus communs sont le syndrome de Down (ou communément appelé la trisomie 21), le syndrome Di-George (aussi appelé Syndrome velocardiofacial ou syndrome de délétion 22q.11), le syndrome de Williams, le syndrome de Noonan, le syndrome d'Alagille, le syndrome

CHARGE et le syndrome VACTERL (Ballweg et al., 2007; Coleman, 2002; Pierpont et al., 2007; Visootsak et al., 2011).

Dans le cadre de notre étude, les enfants ayant reçu un diagnostic d'une comorbidité génétique ont été exclus puisque plusieurs études ont rapporté que cela pouvait aggraver l'atteinte neurodéveloppementale des enfants atteints de CC (Atallah et al., 2007; Bellinger et al., 2015; Brosig et al., 2017; Forbess et al., 2002; Gaynor et al., 2014; Kaltman et al., 2006; Maharasingam et al., 2003; Mussatto et al., 2014; Newburger et al., 2012; Robertson et al., 2004; Visootsak et al., 2011; Zeltser et al., 2008).

1.4.2.10. Effet du sexe

Les hormones sexuelles interviendraient au niveau de plusieurs mécanismes cellulaires importants lors du développement du cerveau (Goldman et Nottebohm, 1983; Jordan et al., 1989; Matsumoto et al., 1988; Nordeen et al., 1985; Sengelaub et Arnold, 1986). Les garçons présenteraient une évolution neurodéveloppementale moins favorable que les filles pour une même cardiopathie (Gaynor et al., 2015; Majnemer et al., 2012; Massaro et al., 2011; McCusker et al., 2007; Sanz et al., 2017).

La neurotoxicité de certains agents pharmacologiques serait influencée par le sexe. Par exemple chez des modèles expérimentaux de rongeurs, les mâles présentaient une plus forte réduction du volume et une plus grande perte de neurones après l'administration d'isoflurane ou de phénobarbital (Rothstein et al., 2008). La fenêtre de vulnérabilité selon le moment de l'exposition serait aussi influencée par le sexe (Lee et al., 2014; Sasaki Russell et al., 2019). Cette observation serait expliquée par l'expression temporelle de différentes protéines qui surviendrait de façon un peu décalée selon le sexe (Rivera et al., 1999).

L'expression clinique des atteintes neurodéveloppementales après une exposition à des agents anesthésiques est aussi différente selon le sexe chez les rats. Par exemple, les femelles ont des déficits au niveau de la mémoire spatiale (Gonzales et al., 2015) et de l'hyperactivité (Aligny et al., 2014; Gonzales et al., 2015), tandis que les mâles ont plutôt démontré des anomalies au niveau de la mémoire sociale et des interactions (Lee et al., 2014), de la mémoire pour la

reconnaissance d'objets (Gonzales et al., 2015; Lee et al., 2014) ainsi que des comportements anxigènes (Ju et al., 2018; Xu et al., 2015).

Le sexe semble également influencer l'incidence, la pathophysiologie ainsi que l'issue à la suite des lésions cérébrales. L'utilisation de modèles ischémiques et d'accident vasculaire cérébral (AVC) montre que les femelles subiraient moins de mort neuronale, présenteraient une meilleure capacité de récupération, moins d'anomalies comportementales et un taux de mortalité plus faible. Les capacités neuroprotectrices de l'estrogène seraient à l'origine de ces observations puisqu'une diminution de cette hormone est associée avec une augmentation des dommages cérébraux lors de conditions neurodégénératives (Arevalo et al., 2015; Azcoitia et al., 1999; Azcoitia et al., 2001; Heyer et al., 2005; Yue et al., 2005). La vulnérabilité cérébrale du sexe masculin serait causée par une plus grande sensibilité aux lésions liées au niveau de testostérone (Hawk et al., 1998; Yang et al., 2002).

1.5. Récapitulation et problématique de l'étude

Les cardiopathies congénitales sont fréquemment associées à des déficits neurodéveloppementaux, qui peuvent affecter grandement la qualité de vie des enfants atteints. Plusieurs agents pharmacologiques de sédation, d'anesthésie et d'analgésie sont administrés durant la période périopératoire. Leurs impacts sur le devenir neurodéveloppemental, à savoir s'ils sont neuroprotecteurs ou délétères sont peu connus dans le contexte de la chirurgie cardiaque congénitale. La littérature actuelle dans ce domaine demeure controversée. Notre étude rétrospective observe l'atteinte neurologique d'une cohorte de nouveau-nés atteints d'une CC exposés à différentes doses d'agents pharmacologiques en périopératoire. La particularité de cette étude tient du fait que nous avons évalué les effets de ces divers agents sur la capacité de récupération cérébrale à court- et long-terme. Puisqu'il existe une forte prévalence d'altérations neurodéveloppementales chez les enfants ayant subi une chirurgie cardiaque précoce sous CEC, il est important de déterminer si les agents pharmacologiques préférentiellement utilisés influencent l'incidence d'atteintes cérébrales périopératoires.

1.6. Objectifs et hypothèses

Cette étude rétrospective observationnelle porte sur une cohorte de nourrissons porteurs d'une cardiopathie congénitale et subissant une chirurgie dans les premières semaines de vie.

Son objectif général est d'évaluer l'influence des agents pharmacologiques de sédation, d'anesthésie et d'analgésie administrés en période périopératoire sur le cerveau de nourrissons atteints de CC nécessitant une chirurgie cardiaque néonatale.

Le premier volet de cette étude consiste à étudier l'effet des doses de différents agents pharmacologiques administrés en périopératoire sur la récupération de l'activité cérébrale à la suite d'une chirurgie cardiaque. La récupération de l'activité cérébrale sera évaluée par la proportion de discontinuité observée à l'EEG en période postopératoire.

Le second volet de cette étude consiste à évaluer les effets neurodéveloppementaux à 12 et 24 mois des divers agents pharmacologiques administrés lors de la chirurgie et durant les 24 premières heures en période postopératoire à l'USIP.

Finalement, nous souhaitons également évaluer l'effet prédictif de la discontinuité de l'EEG en période postopératoire précoce sur le neurodéveloppement ultérieur.

Nous avons émis l'hypothèse que certains agents pharmacologiques administrés chez cette population pourraient s'avérer bénéfiques, de manière dose-dépendante. De plus, nous avons également émis l'hypothèse que la discontinuité de l'EEG, évaluée de manière précoce en postopératoire, serait un outil prédictif du pronostic neurodéveloppemental, puisqu'une récupération retardée de l'activité cérébrale serait associée à de plus faibles scores aux tests neurodéveloppementaux.

Chapitre 2 – Méthodologie

2.1. Population cible

Cette étude rétrospective observationnelle comprend une cohorte de nouveau-nés atteints de cardiopathie congénitale complexe admis au CHU-SJ (Montréal, Québec) qui ont subi une chirurgie cardiaque néonatale entre février 2013 et septembre 2020. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche institutionnelle et le consentement éclairé des parents a été obtenu pour l'utilisation des données cliniques à des fins de recherche.

Tous les nouveau-nés recrutés dans notre échantillon de convenance ont été suivis à la Clinique d'investigation neuro-cardiaque du CHU-SJ. La CINC est une clinique multidisciplinaire fondée en 2013 qui suit longitudinalement, de quelques mois jusqu'à l'âge scolaire, tous les nouveau-nés atteints de CC en effectuant plusieurs évaluations standardisées du développement (Cf. Annexe 1, p.170). Les nouveau-nés inclus dans cette étude rétrospective sont nés à terme, soit à un AG supérieur ou égal à 37 semaines. Ils ont présenté une cardiopathie critique nécessitant une correction chirurgicale à l'aide d'une CEC à un APM inférieur à 44 semaines. De plus, nous avons évalué un sous-groupe comprenant uniquement des nourrissons atteints de d-TGV, afin de réduire l'hétérogénéité de nos groupes, et ainsi, réduire les effets confondants associés au type de défaut cardiaque et de réparation chirurgicale. Les suivis neurodéveloppementaux ont été effectués à 12±3 mois pour l'évaluation précoce du MCBDI, ainsi qu'à 24±3 mois pour les évaluations du BSID et du MCBDI.

Les critères d'exclusions sont : la présence d'une comorbidité affectant le neurodéveloppement, tel qu'un syndrome génétique, un diagnostic d'encéphalopathie hypoxique ischémique (EHI) et une naissance prématurée, ainsi qu'un décès en périopératoire. Les critères d'exclusions spécifiques au groupe EEG sont : l'absence d'enregistrement EEG de 15 heures à 24 heures postopératoires, un EEG trop bruité, ainsi que l'administration de bolus de kétamine durant les premières 24 heures postopératoires. Ainsi, nous avons noté que l'administration de fortes doses de kétamine entraînerait une suppression prolongée de l'activité cérébrale, ce qui va affecter

l'interprétation des EEG de ces nourrissons. Au niveau du groupe neurodéveloppemental, les enfants ayant eu de multiples chirurgies avant 24 mois ainsi qu'une perte de suivi neurodéveloppemental ont également été exclus.

2.2. Collecte des données cliniques

Les données cliniques sur la grossesse, l'accouchement, la chirurgie cardiaque, l'admission aux USIN et USIP ainsi que les suivis d'évaluations neurodéveloppementales ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés.

De plus, les doses en fonction du poids ont été collectées pour les agents pharmacologiques administrés en périodes per-opératoire et postopératoires. Les doses cumulatives ont été obtenues en effectuant la somme des doses administrées en périopératoire (intra-opératoire et postopératoire). Finalement, les doses d'opioïdes administrés en intraveineux correspondent aux équivalences de morphine obtenues lors de la conversion des doses de sufentanil, fentanyl et morphine (sufentanil 0.084 mg = fentanyl 1 mg = morphine 100 mg) (Garcia Guerra et al., 2014).

2.3. Analyses EEG

Dans le cadre de notre protocole clinique pour les nouveau-nés atteints de CC critique nécessitant une intervention chirurgicale avec CEC dans leur premier mois de vie, la surveillance des tracés d'EEG est effectuée pendant 4 heures avant la chirurgie et pendant 24 heures après la chirurgie.

Les électrodes ont été appliquées par des technologues en EEG selon le système international 10–20 de placement d'électrodes modifié pour les nouveau-nés (Fp1, Fp2, T3, T4, C3, C4, Cz, Fz, Pz, O1, O2). Les enregistrements d'EEG ont été exportés des logiciels Harmonie (Stellate, Montréal, Canada) ou Nihon Kohden (Neurofax, Tokyo, Japon) dans le logiciel Brain Vision (Brain Products, GmbH, Munich, Allemagne).

Les enregistrements ont ensuite été soumis à des filtres Notch de 60 Hz et passe-bande de 0.5-50Hz. Par la suite, les segments avec des artefacts ont été supprimés, par inspection automatique et visuelle. Les enregistrements postopératoires ont ensuite été soumis à une segmentation en 3h de 15 à 24 heures après la chirurgie (soit 15-18h, 18-21h et 21-24h). Pour chaque enregistrement, les EEG ont été divisées en segments non chevauchants de 2 secondes. Finalement, les enregistrements préopératoires et postopératoires ont été soumis à une Transformation de Fourier Rapide (FFT).

Pour déterminer un index de discontinuité de l'enregistrement EEG, les électrodes centro-temporales de l'hémisphère droit et gauche (C3-T3 et C4-T4) ont été utilisées, car ce sont les électrodes les moins contaminées par les artefacts. Nous avons évalué la proportion de discontinuité selon deux différentes valeurs de seuil d'amplitude. Dans un premier temps, la discontinuité à 25 μV correspond aux périodes discontinues qui ont été identifiées comme des segments dont l'amplitude est inférieure à 25 μV . De manière similaire, la discontinuité à 15 μV correspond aux périodes discontinues qui ont été identifiées comme des segments dont l'amplitude est inférieure à 15 μV . Finalement, la proportion de discontinuité des tracés EEG a ensuite été calculée comme étant le rapport entre le nombre de segments discontinus et le nombre total de segments dans la période de 3 heures de l'enregistrement EEG.

2.4. Analyses IRM

Des IRM préopératoires et/ou postopératoires ont également été réalisées selon notre protocole clinique. Par la suite, nous avons décrit chaque IRM (Cf. Tableau 1, p.52) selon le type de lésions et d'anomalies incluant : la présence de LSB, d'AVC, de lésion hypoxique ischémique globale, de thrombose des sinus veineux cérébraux et la présence d'hémorragies. Les hémorragies ont été subdivisées en 3 différents types, soit parenchymateuses, intra-ventriculaires ou extra-cérébrales (sous-durales, sous-arachnoïdiennes ou sous-galéales). La présence d'hémorragies extra-cérébrales, communément observées après l'accouchement, ont été notées séparément et n'ont pas été considérées comme des lésions cérébrales puisqu'elles occurrent fréquemment en postnatal (Beca et al., 2013; Looney et al., 2007; McQuillen et al., 2006; Zamora et al., 2021). Par la suite, les hémorragies ont été classifiées selon leur degré de sévérité, soit légère, modérée ou sévère. Une hémorragie légère est définie comme ayant un petit nombre d'hémorragies, soit inférieur ou égal à 3, de très faible taille, soit inférieure à 1 cm. Les hémorragies de sévérité modérée sont celles comprenant entre 3 et 5 hémorragies, dont la taille serait entre 1 et 3 cm. Finalement, plus de 5 hémorragies dont la taille excède 3 cm sont considérées comme étant de degré sévère (Mulkey et al., 2013).

Finalement, les LSB ont également été classées selon leur degré de sévérité. Les lésions de sévérité légère sont celles ayant un maximum de 3 lésions de taille inférieure ou égale à 2mm. Par la suite, les lésions de sévérité modérée ont été définies comme la présence de 4 à 6 lésions de faible taille (inférieure ou égale à 2mm) ou bien deux lésions de plus importante taille (supérieur à 2 mm). Finalement, les lésions de type sévère sont définies comme celles ayant un nombre élevé de lésions, soit plus de 6, ou bien plus de deux lésions de forte taille (supérieure à 2 mm) (Miller et al., 2003; Mulkey et al., 2013).

Tableau 1. Critères de classification des IRM pour la description des lésions et anomalies cérébrales (Miller et al., 2003; Mulkey et al., 2013).

Lésion cérébrale	Classification
1. Lésion de la substance blanche (LSB)	Degré de sévérité - Légère : Nombre de lésions ≤ 3 , taille ≤ 2 mm. - Modérée : Nombre de lésions 4-6, taille ≤ 2 mm OU Nombre de lésions 2, taille > 2 mm. - Sévère : Nombre de lésions > 6 OU Nombre de lésions > 2 , taille > 2 mm.
2. Accident Vasculaire Cérébral (AVC)	Oui Non
3. Lésion hypoxique ischémique globale	Oui Non
4. Thrombose des sinus veineux cérébraux	Oui Non
5. Hémorragie	Types : - Extra-cérébrale : Sous-durale, sous-arachnoïdienne ou sous-galéale - Intra-ventriculaire - Parenchymateuse Degré de sévérité de l'hémorragie: - Légère : Nombre d'hémorragies ≤ 3 , taille < 1 cm. - Modérée : Nombre d'hémorragies 3-5, taille 1-3 cm. - Sévère : Nombre d'hémorragies > 5 , taille > 3 cm.
6. Autres anomalies	

2.5. Analyses neurodéveloppementales

Dans le cadre du suivi de la clinique CINC, plusieurs évaluations sont effectuées pour évaluer l'évolution du neurodéveloppement des nourrissons atteints de CC. L'Annexe 1 rapporte la chronologie des dépistages systématiques et évaluations neurodéveloppementales effectuées à la clinique CINC (Cf. Annexe 1, p.170).

Dans le cadre de cette étude, nous nous sommes concentrés sur l'évaluation du BSID, qui est un test neurodéveloppemental effectué à 24 mois par un ergothérapeute ou un neuropsychologue de la clinique CINC. Ce test permet d'évaluer 3 différents domaines neurodéveloppementaux, soit la cognition, la motricité et le langage. De plus, le test permet d'évaluer les sous-domaines de la motricité, soit fine et grossière, ainsi que du développement langagier, soit le langage réceptif et expressif. Nos analyses principales ont évalué les scores composites pour les scores globaux, soit le score composite de la cognition, de la motricité et du langage. Par la suite, des sous-analyses ont été effectuées avec les scores à l'échelle (*scaled score*) pour les sous-domaines de motricité (fine et grossière) et de langage (expressif et réceptif).

Nous avons également investigué la présence d'anomalies du développement langagier par le test de dépistage MCBDI effectué à 12 puis à 24 mois par les parents, par le biais de questionnaires en ligne.

2.6. Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant SPSS version 25.0 (IBM Corp. Armonk, NY). Nous avons considéré significatives toutes les analyses statistiques ayant une valeur p inférieure à 0.05.

Les différents groupes de l'étude ont été caractérisés en utilisant la fréquence pour les variables binaires et la médiane avec l'intervalle interquartile pour les variables continues. Par la suite, les caractéristiques descriptives des groupes EEG et neurodéveloppementaux, ainsi que celle de leur sous-groupe homogène de d-TGV, ont été comparées pour s'assurer de leur similitude, en utilisant le test du chi-carré pour les variables binaires et le test-t pour les variables continues.

Dans un premier temps, nous avons évalué l'effet des facteurs de risques intra-opératoires sur la récupération de l'EEG après la chirurgie. Pour ce faire, nous avons effectué des régressions linéaires entre les paramètres intra-opératoires (variables indépendantes) ainsi que les valeurs de discontinuité, à 15 μ V et 25 μ V, pour les trois périodes d'enregistrement postopératoires (variables dépendantes). En accord avec la littérature (Green, 1991; Schmidt, 1971), nous avons établi que la taille minimale d'observations nécessaires pour effectuer une régression linéaire est de $N=15$.

Des régressions linéaires ont également été effectuées pour évaluer l'effet des doses (intra-opératoire, postopératoire et cumulatives) des agents pharmacologiques de sédation, d'anesthésie et d'analgésie (variables indépendantes) sur la discontinuité (variables dépendantes), mesurée à 15 μ V et 25 μ V, lors des trois périodes d'enregistrement, soit de 15h à 18h, de 18h à 21h et de 21h à 24h après la chirurgie. Les régressions ont été effectuées de manière non ajustée, puis en ajustant avec la durée de CEC et l'APM lors de la chirurgie, nos covariables.

Par la suite, nous avons effectué des régressions linéaires pour évaluer l'effet des doses des agents pharmacologiques administrées en périopératoire, nos variables indépendantes, sur les résultats neurodéveloppementaux évalués par le BSID et le MCBDI à 12 et 24 mois, soit nos variables dépendantes. Lors de l'analyse des scores du BSID, seuls les scores composites ont été utilisés pour les scores de cognition, de motricité et de langage. Des sous-analyses ont également

été effectuées pour les scores de motricité, soit la motricité fine et grossière, ainsi que pour les scores de langage, soit le langage expressif et réceptif, en utilisant les scores mis à l'échelle (*scaled score*). De manière similaire aux régressions linéaires effectuées pour la discontinuité, nous avons également ajusté les résultats en utilisant la durée de CEC ainsi que l'APM lors de la chirurgie cardiaque.

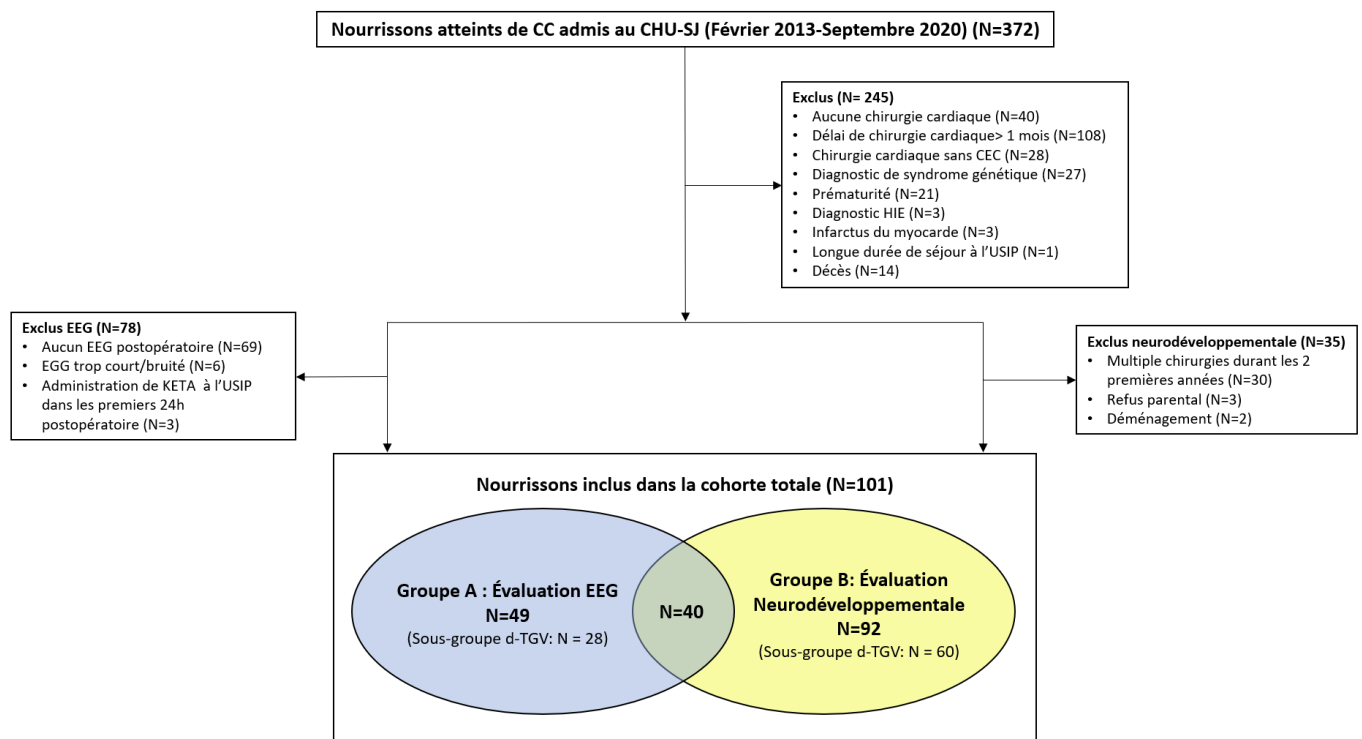
Finalement, nous avons tenté d'évaluer l'impact de la discontinuité à l'EEG en postopératoire (variables indépendantes) sur les scores neurodéveloppementaux (variables dépendantes). Cependant, il a été impossible d'effectuer cette analyse avec les données disponibles. En effet, seul 1 enfant évalué lors du suivi à 24 mois par le test BSID avait effectué un enregistrement EEG durant les premières 24 heures en postopératoire. Ainsi, nous avons uniquement effectué des régressions linéaires exploratoires pour tenter d'évaluer l'effet de la récupération retardée suite à la chirurgie sur les difficultés langagières, évalués par le test de dépistage MCBDI à 12 et 24 mois. De manière similaire aux analyses présentées ultérieurement, les régressions linéaires ont été ajustées avec nos covariables, la durée de CEC et l'APM lors de la chirurgie.

Chapitre 3 – Résultats

3.1. Caractéristiques cliniques des groupes

Parmi les 372 nouveau-nés atteints de cardiopathie congénitale admis au CHU-SJ depuis l'ouverture de la clinique CINC, soit de février 2013 jusqu'en septembre 2020, 101 nourrissons ont été recrutés. Par la suite, ces nourrissons ont été séparés en deux différents groupes, 49 ont été inclus dans le groupe EEG pour l'évaluation de leur tracé suite à la chirurgie, tandis que 92 ont été recrutés dans le groupe neurodéveloppemental pour effectuer un suivi à long terme. Certains nourrissons (N=40) ont été inclus dans les deux groupes (Cf. Figure 4, p.56).

Figure 4. Organigramme des patients inclus dans l'étude



Dans un premier temps, nous avons uniquement sélectionné les nourrissons atteints d'une CC critique, et donc, nous avons exclu 40 nourrissons n'ayant pas eu recours à une chirurgie cardiaque, 108 dont le délai avant l'intervention chirurgicale était supérieur à un mois, et 28 n'ayant pas été soumis à une CEC (« chirurgie cardiaque à cœur fermé »). De plus, nous avons exclus tous nourrissons présentant une comorbidité pouvant induire un risque d'altération neurodéveloppementale plus important, dont 27 présentant un syndrome génétique, 21 nés de manière prématurée et 3 ayant un diagnostic d'EHI. Tous les nourrissons ayant une condition trop critique ont également été exclus, dont 3 ayant fait un infarctus du myocarde et un autre ayant séjourné de façon prolongée à l'USIP. En effet, ce dernier a été hospitalisé durant 247 jours dû à une défaillance cardiaque nécessitant une greffe, en plus d'une insuffisance rénale aiguë, de convulsions et de pneumothorax récidivant. Finalement, 14 nourrissons ont été exclus pour cause de décès durant la période périopératoire. Pour le groupe EEG, nous avons également exclu 69 nourrissons n'ayant pas eu d'enregistrements EEG en postopératoire. De plus, nous avons exclu 6 nourrissons présentant un EEG trop court ou bruité, empêchant son analyse et son interprétation. Finalement, 3 nourrissons ont été exclus suite à l'administration de kétamine durant les 24 premières heures en postopératoire. Pour le groupe neurodéveloppemental, nous avons également dû exclure 30 nourrissons ayant eu de multiples chirurgies durant les deux premières années de vie, puisque cela aurait pu avoir un effet délétère sur leur neurodéveloppement, ainsi que 5 nourrissons pour perte de suivi, dont 3 suite au refus des parents et 2 à la suite d'un déménagement (Cf. Figure 4, p.56).

Étant donné des critères d'inclusion et d'exclusion très semblables entre les deux groupes, nous avons décidé d'évaluer la similitude de leurs caractéristiques cliniques. Les tableaux 2 et 3 (Cf. Tableau 2, p.59 et Tableau 3, p.61) rapportent les caractéristiques cliniques des groupes EEG (N=49) et neurodéveloppemental (N=92), ainsi que celles des sous-groupes homogènes de nourrissons atteints de d-TGV des groupes EEG (N=28) et neurodéveloppemental (N=60). Lorsque nous avons comparé les groupes complets et les sous-groupes, nous n'avons constaté aucune différence significative au niveau des caractéristiques cliniques périnatales et périopératoires des groupes EEG et neurodéveloppemental, hormis l'administration de morphine en préopératoire

chez les sous-groupes de nourrissons d-TGV seulement ($p=0.011$) (Cf. Tableau 2, p.59). En effet, 25 % des nourrissons du sous-groupe EEG en avaient reçu en comparaison à 55 % du sous-groupe neurodéveloppemental. Par ailleurs, nous pouvons affirmer que, malgré des tailles ainsi que des critères d'exclusions différents, nos groupes EEG et neurodéveloppemental sont similaires au niveau du type de cardiopathie, des facteurs périnataux, de la complexité chirurgicale ainsi que de la morbidité postopératoire.

Tableau 2. Caractéristiques cliniques périnatales et préopératoires des groupes complets et de leurs sous-groupes d-TGV.

Caractéristiques cliniques	Groupe complet			Sous-groupe d-TGV		
	EEG (N=49)	Neurodev (N=92)	p	EEG (N=28)	Neurodev (N=60)	p
Sexe masculin, n	34 (69 %)	67 (73 %)	0.698	19 (68 %)	43 (72 %)	0.803
Diagnostic prénatal, n	31 (63 %)	59 (63 %)	1.000	18 (64 %)	42 (70 %)	0.629
Lésion cardiaque, n						
• d-TGV	28 (57 %)	60 (65 %)	0.872	28 (100 %)	60 (100 %)	1.000
• SHCG	3 (6 %)	2 (2 %)				
• TF	4 (8 %)	6 (7 %)				
• Autres ¹	14 (29 %)	24 (26 %)				
Présence de CIV, n	19 (38 %)	33 (36 %)	0.855	13 (46 %)	27 (45 %)	1.000
Score Clancy	1 (1; 2)	1 (1; 1)	0.158	1 (1; 1)	1 (0; 1)	0.668
Accouchement par césarienne, n	15 (31 %)	32 (35 %)	0.708	9 (32 %)	21 (35 %)	1.000
AG à la naissance, semaines	39.0 (38.2; 39.7)	39.1 (38.3; 40.0)	0.536	38.7 (38.1; 39.6)	38.7 (38.1; 39.8)	0.664
Poids à la naissance, Kg	3.45 (3.07; 3.75)	3.38 (3.05; 3.68)	0.490	3.29 (2.94; 3.67)	3.33 (3.02; 3.61)	0.768
Périmètre crânien à la naissance, cm	34 (33; 35)	34 (33; 35)	0.412	34 (33; 35)	34 (33; 35)	0.385
Score Apgar ² à 5 minutes	9 (7; 9)	8 (8; 9)	0.572	8 (7; 9)	8 (7; 9)	0.843
Score de réanimation néonatal ³	1.0 (0.0; 3.0)	1 (0; 3)	0.620	3.0 (0.0; 3.0)	1.0 (0.0; 3.0)	0.606
Procédure de Rashkind, n	22 (45 %)	52 (57 %)	0.214	21 (75 %)	52 (87 %)	0.225
Saturation pré-Rashkind moyenne, %	54.3 (45.0; 73.6)	60.8 (47.1; 74.3)	0.428	50.0 (45.0; 72.5)	57.0 (41.0; 70.0)	0.287
Saturation pré-opératoire moyenne, %	88.0 (82.0; 90.5)	87.0 (81.3; 91.0)	0.804	87.3 (80.4; 88.9)	75.0 (62.0; 81.5)	0.457
Médication préopératoire, n						
• Prostaglandines	44 (90 %)	82 (89 %)	1.000	28 (100 %)	59 (98 %)	1.000
• DEX	7 (14 %)	9 (10 %)	0.409	2 (7 %)	3 (5 %)	0.655
• MDZ	19 (39 %)	45 (50 %)	0.369	15 (54 %)	38 (63 %)	0.356
• Morphine	16 (33 %)	47 (52 %)	0.071	7 (25 %)	33 (55 %)	0.011*
• Fentanyl	22 (45 %)	56 (62 %)	0.107	16 (57 %)	45 (76 %)	0.083
Durée intubation en préopératoire, jours	2 (1; 4)	2 (1; 4)	0.507	2 (2; 4)	2 (1; 4)	0.606
Discontinuité préopératoire 15 µV, %	0.02 (0.00; 0.09)	-	-	0.03 (0.00; 0.14)	-	-
Discontinuité préopératoire 25 µV, %	1.0 (0.4; 3.5)	-	-	1.2 (0.4; 3.2)	-	-
APM à l'EEG préopératoire, semaines	39.7 (38.7; 40.1)	-	-	39.1 (38.6; 39.9)	-	-
APM à l'EEG postopératoire, semaines	40.5 (39.4; 41.4)	-	-	40.3 (39.3; 41.4)	-	-

Les données sont présentées selon leur fréquence, soit n (%), pour les variables binaires ou leur médiane (intervalles interquartiles) pour les variables continues.

Légende : * : Résultat significatif; **d-TGV** : d-Transposition des gros vaisseaux; **SHCG** : Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche; **TF** : Tétralogie de Fallot; **CIV** : Communication interventriculaire; **AG** : Âge gestationnel; **DEX** : dexmédétomidine; **MDZ** : midazolam; **µV** : microvolts; **APM** : Âge post-menstruel.

¹Autres types de cardiopathie congénitale :

- Groupe **EEG complet** (14) : 1 (7 %) coarctation de l'aorte, 4 (29 %) coarctation de l'aorte avec communication interventriculaire (CIV), 1 (7 %) CIV, 1 (7 %) coarctation de l'aorte avec interruption de l'aorte descendante, 1 (7 %) hypoplasie de l'aorte descendante, 1 (7 %) atrésie de l'artère pulmonaire, 3 (21 %) retour veineux pulmonaire anormal total, 1 (7 %) tronc artériel commun et 1 (7 %) ventricule droit à double issue de type TGV avec une large CIV.
- Groupe **neurodéveloppemental complet** (25) : 4 (16 %) coarctation de l'aorte, 4 (16 %) coarctation de l'aorte avec CIV, 1 (4 %) coarctation de l'aorte avec dysplasie tricuspide, bicuspidie et aortique, 1 (4 %) coarctation de l'aorte avec interruption de l'arche aortique, 2 (8 %) coarctation de l'aorte avec hypoplasie de l'arche aortique, 1 (4 %) hypoplasie de l'aorte ascendante, 1 (4 %) hypoplasie de l'arche aortique avec CIV, 1 (4%) atrésie de l'artère pulmonaire, 5 (20 %) retour veineux pulmonaire anormal total, 1 (4 %) retour veineux pulmonaire anormal total avec communication interauriculaire et canal artériel, 2 (8 %) tronc artériel commun, 1 (4 %) tronc artériel commun avec CIV et interauriculaire et 1 (4 %) ventricule droit à double issue de type TGV avec une large CIV.

² Le score Apgar correspond à un score allant de 0 à 10. Il s'agit d'un score basé sur 5 composantes : fréquence cardiaque, effort respiratoire, tonus musculaire, irritabilité et coloration de la peau (American Academy of Pediatrics et American College of Obstetricians and Gynecologists, 2006).

³ Le score de réanimation néonatale correspond à un score allant de 0 à 6. Un score de 0 correspond à aucune réanimation nécessaire à la naissance tandis qu'un score de 6 est associé à une réanimation nécessitant une intubation endotrachéale, de l'épinéphrine ainsi qu'un massage cardiaque (Miller et al., 2005).

Tableau 3. Caractéristiques cliniques intra- et post-opératoires des groupes complets et de leur sous-groupe de d-TGV.

Caractéristiques cliniques	Groupe complet			Sous-groupe d-TGV		
	EEG (N=49)	Neurodev (N=92)	P	EEG (N=28)	Neurodev (N=60)	P
APM à la chirurgie, semaines	40.3 (39.2; 41.3)	40.5 (39.6; 41.5)	0.567	40.1 (39.1; 41.0)	40.3 (39.3 ; 41.2)	0.366
Âge à la chirurgie, jours	8.0 (6.5; 12.0)	8.0 (6.0; 14.0)	0.581	8.5 (7.0; 11.0)	9.0 (7.0 ; 14.0)	0.250
Poids à la chirurgie, Kg	3.60 (3.20; 3.80)	3.50 (3.19; 3.70)	0.357	3.30 (3.10; 3.70)	3.40 (3.12 ; 3.70)	0.976
Durée de chirurgie, minutes	296 (229; 364)	322 (253; 428)	0.055	300 (244; 345)	332 (283; 458)	0.069
Durée d'anesthésie, minutes	420 (350; 511)	458 (379; 540)	0.217	421 (366; 505)	465 (405; 559)	0.192
Durée de CEC, minutes	155 (122; 189)	166 (133; 193)	0.306	168 (145; 187)	183 (156; 201)	0.178
Durée de clampage aortique, minutes	108 (84; 127)	112 (90; 135)	0.973	118 (104; 134)	122 (105; 143)	0.568
DHCA, n	8 (16 %)	11 (12 %)	0.605	2 (7 %)	3 (5 %)	0.651
Durée de DHCA, minutes *	20 (4; 52)	5 (3; 37)	0.405	3 (1; -)	5 (5; -)	0.518
Low-flow, n	10 (20%)	18 (20 %)	1.000	3 (11%)	4 (7%)	0.675
Durée de low flow, minutes *	43 (23; 76)	34 (24; 48)	0.549	51 (30; -)	48 (23; 80)	0.584
Durée d'hypothermie, minutes	310 (210; 420)	332 (240; 420)	0.069	320 (218; 405)	347 (278; 420)	0.130
Température rectale minimale, °C	29.8 (25.2; 32.7)	29.3 (26.6; 31.4)	0.430	32.0 (29.4; 32.7)	29.5 (28.5; 32.2)	0.119
Score RACHS ¹	3 (3;4)	3 (3; 4)	0.417	3 (3;4)	3 (3; 4)	0.669
Durée de séjour à l'USIP, jours	7 (5; 8)	7 (5; 9)	0.411	6 (5; 8)	7 (5; 10)	0.844
Durée d'intubation à l'USIP, jours	1.6 (1.0; 5.0)	2.0 (1.0; 4.8)	0.918	1.3 (1.0; 4.0)	1.8 (1.0; 4.8)	0.440
Score VIS ² à l'USIP	6.9 (3.2; 10.0)	7.6 (5.0; 9.4)	0.789	8.0 (2.9; 9.9)	8.2 (5.9; 9.9)	0.651
Sternum ouvert à l'USIP, n	11 (22 %)	32 (35 %)	0.178	5 (18 %)	22 (37 %)	0.087
Durée sternum ouvert à l'USIP, jours *	3 (3; 6)	3 (1; 5)	0.801	3 (3; 5)	3 (2; 5)	0.231
Gavage à l'USIP, n	42 (86%)	82 (89 %)	0.593	23 (82 %)	51 (85 %)	0.760
Durée de gavage à l'USIP, jours	4 (2; 5)	4 (2; 5)	0.480	4 (2; 5)	3 (2 ; 5)	0.494

Les données sont présentées selon leur fréquence, soit n (%), pour les variables binaires ou leur médiane (intervalles interquartiles) pour les variables continues.

Légende : APM : Âge post-menstruel; CEC : Circulation extracorporelle; DHCA : Arrêt circulatoire en hypothermie profonde; USIP : Unité des soins intensifs pédiatriques.

¹ Le score RACHS, *Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery*, correspond à un score allant de 1 à 6 qui évalue le risque de mortalité associé aux interventions chirurgicales cardiaques. Un score plus faible est associé à un taux de mortalité plus faible (Jenkins, 2004).

² Le score *Vasoactive-Inotropic Score* (VIS) correspond à un score qui mesure le soutien pharmacologique cardiovasculaire reçu en période postopératoire (Gaies et al., 2010).

* Les nourrissons dont la durée était égale à 0 (minutes/jours) n'ont pas été inclus dans le calcul de la médiane.

3.2. Description des IRM périopératoires

L'analyse descriptive des IRM de nos groupes et de leur sous-groupe homogène de d-TGV est rapportée au tableau 4 (Cf. Tableau 4, p.64).

Pour le groupe EEG, les IRM préopératoires ont été effectuées à 39.7 (39.1; 41.0) semaines, soit 6 (4; 8) jours de vie, tandis que les IRM postopératoires ont été évaluées à 42.3 (41.1; 43.9) semaines, soit 21 (18; 31) jours d'âge postnatal. L'un des nourrissons du groupe a eu une évaluation IRM un peu plus tard, soit à 54.4 semaines (122 jours). La majorité des nourrissons, soit 32 (66%), ont eu des IRM en pré- et en post-opératoire. Parmi eux, 10 (31 %) nourrissons ont rapporté de nouvelles anomalies en postopératoire. De plus, 6 (12%) et 5 (10%) nourrissons ont uniquement eu une IRM, en pré- ou post-opératoire, respectivement. Au total, nous avons effectué 38 (78%) IRM en préopératoire et 37 (76%) en postopératoire. Par ailleurs, 6 (12%) nourrissons n'ont eu aucune IRM durant la période périopératoire. Nos analyses ont rapporté 23 (61%) IRM normales en préopératoire, tandis que seul 16 (43 %) l'étaient en postopératoire. L'incidence de chaque type de lésions, retrouvées en pré- et post-opératoire, a été rapportée dans le tableau ci-dessous (Cf. Tableau 4, p.64). Finalement, 7 (18 %) autres anomalies ont été retrouvées en préopératoire, dont une atrophie du nerf optique, une atrophie (ou hypo-développement) de l'hémisphère gauche du cortex cérébral, une formation kystique périventriculaire, une proéminence des cornes des ventricules latéraux, deux anomalies du retour veineux et un foyer ectopique au niveau de la neurohypophyse. Les imageries réalisées après la chirurgie rapportent seulement 3 (8 %) anomalies, soit une anomalie du développement veineux, une atrophie cérébrale gauche ainsi que la persistance d'une atrophie du nerf optique, tel que noté à l'IRM préopératoire.

Les nourrissons du groupe neurodéveloppemental ont effectué leur IRM préopératoire à 39.9 (39.1; 41.0) semaines, soit 6 (4; 8) jours d'âge postnatal, et leur IRM postopératoire à 42.2 (40.9; 44.1) semaines, soit 21 (16; 30) jours d'âge postnatal. Par ailleurs 3 nourrissons ont eu des IRM plus tardivement en postopératoire, soit à 65.4 semaines (210 jours d'âge postnatal), 68 semaines (224 jours d'âge postnatal) et 96 semaines (437 jours d'âge postnatal). Parmi les nourrissons

évalués, 36 (39%) ont eu des IRM avant et après la chirurgie cardiaque, dont 15 (42%) qui ont rapporté de nouvelles anomalies en postopératoire. Par ailleurs, certains nourrissons ont uniquement eu une IRM en préopératoire, soit 26 (28%), tandis que d'autres ont uniquement eu une IRM après la chirurgie, soit 9 (10%), pour un total de 63 (68%) IRM préopératoires et 44 (47%) IRM postopératoires. Malheureusement, 22 (23%) nouveau-nés n'ont eu aucune imagerie durant la période périopératoire. Lors de nos analyses, 40 (63 %) IRM préopératoires et 21 (48 %) postopératoires ont été définies comme étant normales. Toutes les anomalies retrouvées en périopératoire chez le groupe neurodéveloppemental, ainsi que leur prévalence sont décrits dans le tableau ci-dessous (Cf. Tableau 4, p.64). D'autres anomalies en préopératoire ont été rapportées chez 9 (14%) nourrissons, dont une anomalie du développement veineux, une anomalie du drainage veineux en occipito-pariétal droit, une hypoplasie de l'hémisphère cérébelleux gauche, une atrophie du nerf optique bilatéral, une atrophie (ou hypodéveloppement) de l'hémisphère gauche du cortex cérébral, une formation kystique périventriculaire, une proéminence des cornes des ventricules latéraux, un foyer ectopique au niveau de la neurohypophyse, une proéminence des espaces sous-arachnoïdiens en région fronto-temporale. Finalement, seuls 3 (8%) nourrissons ont rapporté des anomalies en postopératoire, soit un kyste de la poche de Rathke, une atrophie du nerf optique, ainsi qu'une augmentation du calibre du système ventriculaire, possiblement causé par une atrophie.

Lors de la comparaison des groupes EEG et neurodéveloppemental, aucune différence significative au niveau des lésions et anomalies n'a été retrouvée, pour les groupes complets et leur sous-groupe de nourrissons d-TGV.

Tableau 4. Description des IRM périopératoires des groupes complets et de leur sous-groupe.

	Groupe complet			Sous-groupe d-TGV		
	EEG N=49	Neurodev N=92	p	EEG N= 28	Neurodev N= 60	p
APM à l'IRM préopératoire, semaines	39.7 (39.1; 41.0)	39.9 (39.1; 41.0)	0.490	39.3 (38.9; 40.1)	39.3 (38.9; 40.7)	0.526
Âge à l'IRM préopératoire, jours	6 (4; 8)	6 (4; 8)	0.471	6 (4; 8)	6 (4; 8)	0.567
APM à l'IRM postopératoire, semaines	42.3 (41.1; 43.9)	42.2 (40.9; 44.1)	0.275	41.8 (40.0; 43.1)	42.0 (40.5; 43.5)	0.297
Âge à l'IRM postopératoire, jours	21 (18; 31)	21 (16; 30)	0.263	42 (40; 43)	21 (16; 29)	0.289
IRM préopératoire, n	N = 38 (78 %)	N= 63 (68 %)		N= 25 (89 %)	N= 43 (72%)	
• Normal	23 (61 %)	40 (63 %)	0.835	14 (56 %)	24 (56 %)	1.000
• LSB	4 (11 %)	9 (14 %)	1.000	4 (16 %)	7 (16 %)	1.000
- <i>Légère</i>	3 (75 %)	5 (55 %)	0.726	3 (75 %)	4 (57 %)	1.000
- <i>Modérée</i>	1 (25 %)	4 (45 %)	0.648	1 (25 %)	3 (43 %)	1.000
- <i>Sévère</i>	0	0		0	0	
• AVC	1 (3 %)	3 (5 %)	1.000	1 (4 %)	3 (7 %)	1.000
• Lésion hypoxique ischémique	0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	0 (0 %)	
• Thrombose sinus veineux	0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	0 (0 %)	
• Hémorragies	14* (37 %)	19* (30 %)	0.509	10* (40 %)	16* (37%)	0.797
➤ <i>Extra-cérébrales</i>	11 (78 %)	14 (74 %)	0.275	8 (80 %)	12 (75 %)	0.377
➤ <i>Intra-ventriculaire</i>	5 (36 %)	8 (42 %)	1.000	5 (50 %)	6 (38 %)	0.734
➤ <i>Parenchymateuse</i>	4 (29 %)	4 (21 %)	0.474	3 (30 %)	4 (25 %)	1.000
- <i>Légère</i>	12 (86 %)	12 (63 %)	0.330	8 (80 %)	10 (63 %)	0.571
- <i>Modérée</i>	1 (7 %)	0 (0 %)	0.380	1 (10 %)	0 (0 %)	0.373
- <i>Sévère</i>	1 (7 %)	1 (5 %)	1.000	1 (10%)	1 (6 %)	1.000
• Autres	7 (18 %)	9 (14 %)	0.789	2 (8 %)	3 (7 %)	1.000
IRM postopératoire, n	N= 37 (76 %)	N= 44 (47 %)		N= 23 (82 %)	N= 29 (50%)	
• Normal	16 (43 %)	21 (48 %)	0.661	12 (52 %)	19 (66 %)	0.574
• LSB	3 (8 %)	2 (5 %)	0.654	2 (9 %)	1 (3 %)	0.573
- <i>Légère</i>	2 (67%)	1 (50 %)	0.586	1 (50 %)	0	0.434
- <i>Modérée</i>	1 (33%)	1 (50 %)	1.000	1 (50 %)	1 (100 %)	1.000
- <i>Sévère</i>	0	0		0	0	
• AVC	1 (3 %)	1 (2 %)	1.000	1 (4 %)	1 (3 %)	1.000
• Lésion hypoxique ischémique	0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	0 (0 %)	
• Thrombose sinus veineux	2 (5 %)	3 (7 %)	1.000	2 (9 %)	2 (6 %)	1.000
• Hémorragies	18* (49 %)	20* (45 %)	0.824	8* (35 %)	8* (28 %)	0.559
➤ <i>Extra-cérébrales</i>	7 (39 %)	9 (45 %)	0.413	4 (50 %)	4 (50 %)	0.252
➤ <i>Intra-ventriculaire</i>	5 (28 %)	4 (20 %)	0.725	3 (38 %)	2 (25 %)	0.642
➤ <i>Parenchymateuse</i>	10 (56 %)	12 (60 %)	1.000	3 (38 %)	4 (50 %)	1.000
- <i>Légère</i>	16 (89 %)	15 (75 %)	1.000	7 (88 %)	6 (75 %)	0.522
- <i>Modérée</i>	1 (6 %)	2 (10 %)	1.000	0 (0 %)	1 (13 %)	1.000
- <i>Sévère</i>	1 (6 %)	2 (10 %)	1.000	1 (13 %)	1 (13 %)	1.000
• Autres	3 (8 %)	3 (8 %)	1.000	0 (0 %)	1 (3 %)	1.000

* : Certains nourrissons ont eu plus d'un type d'hémorragie.

Légende : APM : Âge post-menstruel; LSB : Lésion de la substance blanche; AVC : Accident vasculaire cérébral.

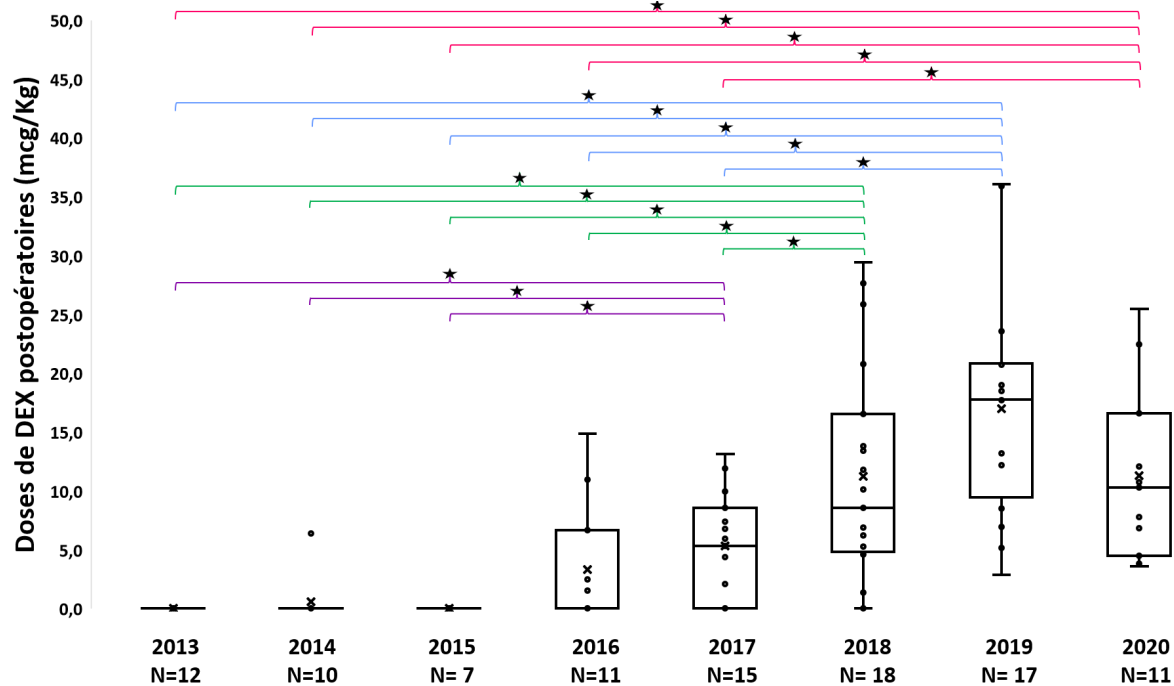
Autres anomalies: Atrophie du nerf optique bilatéral, atrophie (ou hypo-développement) de l'hémisphère gauche du cortex cérébral, hypoplasie de l'hémisphère cérébelleux gauche, formation kystique périventriculaire, proéminence des cornes des ventricules latéraux, augmentation du calibre du système ventriculaire (possiblement causé par une atrophie cérébrale), proéminence des espaces sous-arachnoïdiens en région fronto-temporale, anomalies du retour veineux, anomalie de drainage veineux en occipito-pariétal droit, anomalie du développement veineux, foyer ectopique au niveau de la neurohypophyse et kyste de la poche de Rathke.

3.3. Caractérisation des doses d'agents pharmacologiques administrées

Les doses d'agents pharmacologiques administrées chez nos groupes EEG et neurodéveloppemental, ainsi que leur sous-groupe homogène de d-TGV, ont été caractérisées (Cf. Tableau 5, p.67).

Au niveau des groupes complets, nous avons rapporté de plus importantes doses de DEX administrées en postopératoire ($p=0.006$) et de manière cumulative ($p=0.004$) chez le groupe EEG lorsque comparé au groupe neurodéveloppemental. Nous avons noté des doses significativement plus élevées entre 2017 et 2020 en comparaison à celles administrées entre 2013 et 2016 chez la cohorte complète ($N=101$), comprenant tous les nourrissons des groupes EEG et neurodéveloppemental (Cf. Figure 5, p.66). Le groupe EEG a été recruté entre 2016 et 2020, tandis que le groupe neurodéveloppemental entre 2013 et 2020.

Figure 5. L'évolution des doses de dexmédétomidine administrées en postopératoire à l'USIP chez les nourrissons atteints de cardiopathie congénitale entre 2013 et 2020.



Légende : * : Comparaison entre les doses significatives ($p < 0.05$); **USIP** : Unité des soins intensifs pédiatriques.

Lors de la comparaison des doses d'agents pharmacologiques administrées, nous avons également retrouvé une administration de plus fortes doses de midazolam intra- ($p=0.011$) et post-opératoire ($p=0.019$), ainsi que de manière cumulative ($p=0.004$) chez le groupe neurodéveloppemental en comparaison au groupe EEG. Finalement, nous avons retrouvé de plus fortes doses de morphine ($p=0.038$) et d'opioïdes ($p=0.021$) suite à la chirurgie chez le groupe neurodéveloppemental (Cf. Tableau 5, p.67).

Par la suite, les sous-groupes d-TGV ont également rapporté des différences au niveau des doses administrées. Similairement à ce qui a été obtenu lors de la comparaison des groupes complets, nous avons retrouvé une administration de plus importantes doses de DEX suite à la chirurgie cardiaque ($p=0.005$) chez le sous-groupe EEG. Ainsi, de plus fortes doses de midazolam durant ($p=0.009$) et à la suite ($p=0.018$) de la chirurgie, ainsi que de manière cumulatives ($p=0.000$) ont également été retrouvées chez le sous-groupe neurodéveloppemental. Finalement, de plus grandes doses cumulatives d'opioïdes ($p=0.000$) ont été administrées au sous-groupe neurodéveloppemental (Cf. Tableau 5, p.67).

Tableau 5. Caractérisation des doses d'agents pharmacologiques administrées en périopératoire.

Agents pharmacologiques	Groupe complet					Sous-groupe d-TGV				
	N*	EEG (N=49)	N*	Neurodev (N=92)	p	N*	EEG (N=28)	N*	Neurodev (N=60)	p
Intra-opératoires										
Doses DEX, mcg/kg	28	3.8 (2.3; 5.7)	39	3.9 (1.5; 5.6)	0.156	16	3.9 (2.0; 5.6)	21	3.8 (0.9; 5.6)	0.075
Doses KETA, mg/kg	32	2.7 (2.1; 4.2)	56	2.4 (2.0; 3.3)	0.387	19	2.7 (2.1; 3.3)	37	2.4 (2.0; 3.2)	0.546
Doses MDZ, mcg/kg	45	0.7 (0.6; 1.1)	87	0.9 (0.7; 1.3)	0.011	26	0.8 (0.6; 1.2)	60	1.0 (0.7; 1.5)	0.009
Doses SUF, mcg/kg	49	5.4 (4.2; 7.8)	92	6.3 (4.7; 8.0)	0.132	28	5.3 (4.6; 7.3)	60	6.2 (4.8; 8.7)	0.118
Doses fentanyl, mcg/kg	3	2.7 (0.8; 4.0)	2	2.7 (1.4; -)	0.323	2	2.4 (0.8; -)	2	2.7 (1.4; -)	0.571
Doses opioïdes, mg/kg	49	6.5 (5.0; 9.3)	92	7.5 (5.6; 9.5)	0.135	28	6.3 (5.4; 8.7)	60	7.5 (5.8; 10.3)	0.120
Postopératoires										
Administration ** DEX, jours	45	2.2 (1.5; 5.8)	58	1.8 (0.8; 3.6)	0.008	25	2.1 (1.5; 5.8)	34	1.8 (0.8; 4.1)	0.022
Doses *** DEX, mcg/kg	44	10.3 (6.0; 17.8)	55	10.1 (5.9; 16.6)	0.006	24	10.1 (5.4; 20.1)	31	7.7 (4.6; 14.9)	0.005
Administration ** KETA, jours	37	1.0 (1.0; 1.0)	69	1.0 (1.0; 1.0)	0.755	22	1.0 (1.0; 1.0)	44	1.0 (1.0; 1.0)	0.747
Doses *** KETA, mg/kg	49	0.0 (0.0; 0.0)	7	2.2 (1.2; 4.8)	0.092	28	0.0 (0.0; 0.0)	3	4.4 (1.2; -)	0.294
Administration ** MDZ, jours	5	2.5 (0.8; 4.6)	25	2.7 (0.9; 4.0)	0.058	28	0.0 (0.0; 0.0)	16	2.8 (1.0; 3.5)	0.012
Doses *** MDZ, mcg/kg	2	0.5 (0.2; -)	21	0.8 (0.1; 1.1)	0.019	28	0.0 (0.0; 0.0)	15	0.8 (0.3; 1.1)	0.018
Administration ** morphine, jours	49	3.5 (2.4; 5.7)	92	3.9 (2.5; 6.0)	0.657	28	3.0 (2.5; 5.5)	60	4.0 (2.5; 6.0)	0.214
Doses *** morphine, mg/kg	49	0.8 (0.5; 1.2)	92	0.9 (0.6; 1.4)	0.038	28	0.7 (0.5; 1.3)	60	0.9 (0.6; 1.5)	0.121
Administration ** fentanyl, jours	47	1.0 (0.6; 4.5)	89	1.7 (0.6; 4.5)	0.767	26	1.3 (0.6; 3.8)	58	1.6 (0.5; 4.5)	0.374
Doses *** fentanyl, mcg/kg	43	5.6 (2.7; 7.3)	86	6.4 (4.6; 8.7)	0.064	25	6.4 (4.2; 7.8)	58	6.4 (4.8; 8.7)	0.319
Doses *** opioïdes, mg/kg	49	1.3 (1.0; 1.7)	92	1.5 (1.1; 2.2)	0.021	28	1.3 (0.9; 2.0)	60	1.6 (1.2; 2.4)	0.130
Cumulatives										
Doses DEX, mcg/kg	43	13.4 (8.6; 20.9)	60	11.7 (6.8; 17.7)	0.004	24	13.2 (6.9; 23.0)	33	9.3 (5.0; 16.8)	0.853
Doses KETA, mg/kg	32	2.7 (2.1; 4.2)	59	2.6 (2.0; 3.8)	0.682	19	2.7 (2.1; 3.3)	38	2.7 (2.0; 3.5)	0.081
Doses MDZ, mcg/kg	44	0.8 (0.6; 1.1)	87	0.9 (0.7; 1.6)	0.004	26	0.8 (0.6; 1.2)	59	1.0 (0.7; 1.7)	0.000
Doses opioïdes, mg/kg	49	8.0 (6.2; 10.8)	93	9.4 (7.0; 11.9)	0.056	28	8.2 (6.4; 9.8)	60	9.5 (7.4; 12.0)	0.000

Légende : DEX : Dexmédétomidine, KETA : Kétamine, MDZ : Midzolan; SUF : Sufentanil; mcg : microgrammes; mg : milligrammes; Kg : Kilogrammes; neurodev : neurodéveloppementale; - : Aucune valeur.

* Les nourrissons dont la dose ou le nombre de jours est égal à 0 (mg/kg, mcg/kg ou jours) n'ont pas été inclus dans le nombre (N) ainsi que dans le calcul de la médiane.

** L'administration en période postopératoire correspond à la durée d'administration (en jours) de l'agent pharmacologique durant le séjour à l'USIP.

*** Les doses postopératoires correspondent aux doses administrées durant les premières 24 heures à l'USIP.

3.4. L'influence des paramètres intra-opératoires sur l'évolution de l'EEG en postopératoire.

L'impact des facteurs intra-opératoires jugés à risque sur la récupération de l'EEG en postopératoire ont été évalués (Cf. Tableau 6, p.68). Tout d'abord, de plus longues durées de CEC (B=0.386, p=0.007) et de chirurgie (B=0.376, p=0.008) ont été associées à une plus grande discontinuité à 15 μ V, de 18 à 21h en postopératoire. De plus, alors qu'aucune association n'avait précédemment été rapportée avec la discontinuité préopératoire, à 15 μ V (B=-0.146, p=0.355) et 25 μ V (B=-0.076, p=0.635), un plus faible APM lors de la chirurgie cardiaque a été associé à une augmentation de la discontinuité postopératoire à 15 μ V (15-18h: B=-0.318, p=0.033; 21-24h: B=-0.357, p=0.015) et 25 μ V (15-18h: B=-0.315, p=0.033; 18-21h: B=-0.325, p=0.024; 21-24h: B=-0.315, p=0.035). Finalement, il a été impossible d'évaluer l'influence de la durée de low-flow et de DHCA sur la récupération cérébrale postopératoire puisque peu de nourrissons, N=10 et N=8 respectivement, ont eu recours à ces techniques de perfusion durant la chirurgie.

Tableau 6. L'influence des facteurs chirurgicaux sur l'évolution de l'EEG postopératoire selon deux critères de voltage pour l'analyse de l'index de discontinuité.

Facteurs chirurgicaux		15 μ V			25 μ V		
		15-18h	18-21h	21-24h	15-18h	18-21h	21-24h
Durée de CEC, min	B	-0.036	0.386	0.139	0.147	0.262	0.232
	p	0.815	0.007*	0.358	0.329	0.073	0.125
Durée de chirurgie, min	B	0.037	0.376	0.192	0.186	0.253	0.237
	p	0.810	0.008*	0.200	0.217	0.083	0.118
Durée d'anesthésie, min	B	-0.070	0.239	0.144	0.134	0.184	0.218
	p	0.647	0.102	0.340	0.375	0.210	0.150
Durée de low-flow, min	B	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-
Durée de DHCA, min	B	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-
Durée d'hypothermie, min	B	-0.130	0.115	-0.049	0.017	0.052	-0.010
	p	0.396	0.437	0.748	0.911	0.726	0.946
Température rectale minimale, °C	B	0.015	-0.110	-0.183	-0.116	-0.129	-0.248
	p	0.922	0.460	0.229	0.447	0.389	0.104
APM à la chirurgie, semaines	B	-0.318	-0.248	-0.357	-0.315	-0.325	-0.315
	p	0.033*	0.089	0.015*	0.033*	0.024*	0.035*
Poids à la chirurgie, Kg	B	-0.158	-0.174	-0.102	-0.165	-0.197	-0.110
	p	0.300	0.237	0.501	0.273	0.180	0.471
Score RACHS	B	-0.001	0.182	0.216	0.127	0.133	0.201
	p	0.993	0.215	0.150	0.402	0.367	0.186

Légende : **p** : p-value ; **B** : Bêta (Coefficients standardisés); **µV**: microvolts; **CEC** : Circulation extracorporelle; **DHCA** : Arrêt circulatoire en hypothermie profonde; **min** : minutes; **APM** : Âge post-menstruel; * : résultat significatif; - : aucune valeur (le nombre de nourrissons ayant reçu cet agent est trop faible (N<15) pour permettre d'effectuer cette analyse statistique).

3.5. L'influence des agents pharmacologiques administrés en périopératoire sur l'évolution de l'EEG en postopératoire

3.5.1. Groupe EEG complet

Nous avons évalué l'impact des doses d'agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur la récupération de l'activité cérébrale, caractérisée par la discontinuité de l'EEG en postopératoire (Cf. Tableau 7, p.71 et Figure 6, p.72).

Dans un premier temps, une augmentation des doses de DEX administrées en périopératoire a été associée à une récupération retardée de l'activité cérébrale après la chirurgie. Tout d'abord, nous avons trouvé une association entre une augmentation des doses de DEX administrées durant la chirurgie ainsi qu'une augmentation de l'index de discontinuité à 15 µV évaluée entre 18h et 21h (B=0.381, p=0.004). Cet effet de dose-réponse a également été retrouvé lors de l'évaluation de plus importantes doses de DEX administrées à l'USIP en période postopératoire, puisque de plus importants index de discontinuité ont également été rapportés à 15 µV (15-18h: B=0.585, p=0.000; 21-24h: B=0.362, p=0.010) et 25 µV (15-18h: B=0.536, p=0.000; 18-21h: B=0.416, p=0.002; 21-24h: B=0.406, p=0.004). Finalement, nous avons également trouvé une association significative entre de plus fortes doses de DEX cumulatives et une augmentation de l'index de discontinuité à 15 µV (15-18h: B=0.559, p=0.000; 18-21h: B=0.317, p=0.017; 21-24h: B=0.317, p=0.025) et 25 µV (15-18h: B=0.526, p=0.000; 18-21h: B=0.417, p=0.002; 21-24h: B=0.349, p=0.014).

L'impact des doses de kétamine administrées en périopératoire a également été évalué. Aucune influence significative des doses intra-opératoires sur les index de discontinuité en postopératoire n'a été rapporté par nos analyses de régression linéaire. Il a été impossible d'évaluer l'impact des doses administrées en postopératoire sur les mesures quantitatives sur l'EEG puisque l'administration de kétamine durant les 24 premières heures à l'USIP est l'un de nos facteurs

d'exclusion. En effet, des périodes prolongées de discontinuité ont été retrouvées lors de l'analyse visuelle des EEG chez les nourrissons ayant reçu de la kétamine durant l'enregistrement des tracés. De plus, il aurait été impossible d'effectuer des analyses statistiques puisque seulement 3 nourrissons ont reçu de la kétamine durant cette période.

De manière similaire, il a été impossible d'investiguer l'effet du midazolam en période postopératoire puisque seuls deux nourrissons parmi le groupe EEG complet avaient reçu cet agent pharmacologique. Toutefois, de plus fortes doses cumulatives de midazolam ont été associées à une plus grande discontinuité évaluée à 15 μV entre 18 et 21h ($B=0.342$, $p=0.038$). Aucun impact des doses intra-opératoires de midazolam sur l'index de discontinuité de l'EEG après la chirurgie n'a été rapporté.

Finalement, les doses d'opioïdes n'influenceraient pas la récupération de l'activité cérébrale suite à la chirurgie. Malgré tout, les graphiques montrent une tendance de plus faible discontinuité associée à l'administration de plus fortes doses d'opioïdes, particulièrement pour les doses postopératoires lorsque l'index de discontinuité est évalué à 25 μV (Cf. Figure 6, p.72). Des sous-analyses avec les doses de chaque opioïde administré en périopératoire ont également été effectués et n'ont rapporté aucune influence individuelle sur la récupération de l'EEG en postopératoire.

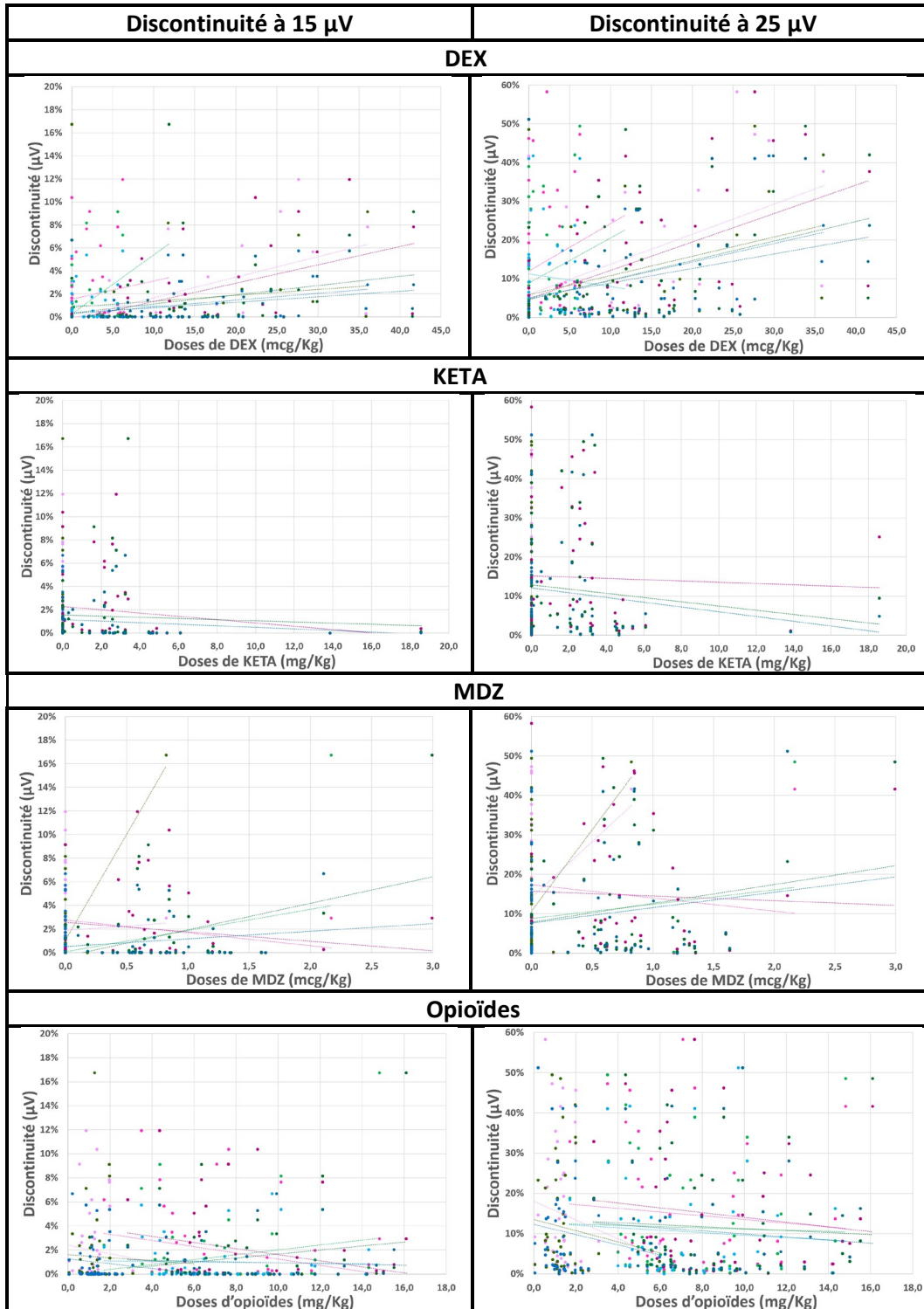
Tableau 7. L'influence des doses de divers agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur l'évolution de l'EEG en postopératoire du groupe complet.

Agents pharmacologiques		15 μ V			25 μ V		
		15-18h	18-21h	21-24h	15-18h	18-21h	21-24h
Intra-opératoires							
DEX	B	0.144	0.381	-0.043	0.184	0.170	-0.078
	p	0.340	0.004*	0.768	0.217	0.231	0.594
KETA	B	-0.138	-0.075	-0.112	-0.033	-0.129	-0.153
	p	0.349	0.587	0.438	0.825	0.357	0.293
MDZ	B	-0.152	0.170	0.196	-0.201	0.060	0.096
	p	0.382	0.294	0.225	0.243	0.720	0.557
Opioides	B	-0.202	0.129	0.002	-0.097	-0.070	-0.064
	p	0.199	0.383	0.991	0.538	0.643	0.673
Postopératoires							
DEX	B	0.585	0.244	0.362	0.536	0.416	0.406
	p	0.000*	0.074	0.010*	0.000*	0.002*	0.004*
KETA	B	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-
MDZ	B	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-
Opioides	B	-0.021	-0.024	-0.035	-0.081	-0.039	-0.050
	p	0.892	0.868	0.819	0.594	0.789	0.744
Cumulatives							
DEX	B	0.559	0.317	0.317	0.526	0.417	0.349
	p	0.000*	0.017*	0.025*	0.000*	0.002*	0.014*
KETA	B	-0.138	-0.075	-0.112	-0.033	-0.129	-0.153
	p	0.349	0.587	0.438	0.825	0.357	0.293
MDZ	B	-0.112	0.342	0.196	-0.122	0.148	0.096
	p	0.534	0.038*	0.225	0.493	0.388	0.557
Opioides	B	-0.202	0.117	-0.009	-0.119	-0.080	-0.078
	p	0.208	0.437	0.953	0.455	0.603	0.618

Tous les résultats présentés dans ce tableau proviennent d'analyses ajustées à l'aide des covariables, soit la durée de CEC et l'APM à la chirurgie.

Légende : **p** : p-value ; **B** : Bêta (Coefficients standardisés); **μ V**: microvolts; **DEX** : dexmédétomidine ; **KETA** : kétamine ; **MDZ** : midazolam; * : résultat significatif; - : aucune valeur (le nombre de nourrissons ayant reçu cet agent est trop faible (N<15) pour permettre d'effectuer cette analyse statistique).

Figure 6. L'influence des doses de divers agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur l'évolution de l'EEG en postopératoire.



Légende : Période d'administration de la médication – Période d'évaluation de la discontinuité de l'EEG en postopératoire.

- Intra-opératoires - 18h
 - Postopératoires - 18h
 - Cumulatives - 18h
- Intra-opératoires - 21h
 - Postopératoires - 21h
 - Cumulatives - 21h
- Intra-opératoires - 24h
 - Postopératoires - 24h
 - Cumulatives - 24h

3.5.2. Sous-groupe d-TGV du groupe EEG

L'effet des doses d'agents pharmacologiques administrées en période périopératoire sur la récupération de l'EEG suite à la chirurgie a également été évalué chez un sous-groupe homogène de nourrissons atteints de d-TGV (Cf. Tableau 8, p.74).

Les doses de DEX ont été corrélées à une récupération retardée de l'activité cérébrale après l'intervention chirurgicale. Ainsi, une augmentation des doses administrées à l'USIP a été associée à de plus forts index de discontinuité à 15 μ V (15-18h: B=0.620, p=0.001; 18-21h: B=0.567, p=0.001; 21-24h: B=0.573, p=0.002) et 25 μ V (15-18h: B=0.650, p=0.000; 18-21h: B=0.615, p=0.001; 21-24h: B=0.633, p=0.000). Finalement, nous avons noté une augmentation des doses cumulatives proportionnellement à l'augmentation de discontinuité à 15 μ V (15-18h: B=0.595, p=0.002; 18-21h: B=0.569, p=0.001; 21-24h: B=0.538, p=0.004) et 25 μ V (15-18h: B=0.614, p=0.001; 18-21h: B=0.582, p=0.002; 21-24h: B=0.587, p=0.001).

De manière similaire au groupe complet, aucun effet significatif entre les doses de kétamine administrées durant la chirurgie et l'index de discontinuité en postopératoire n'a été rapporté. De plus, l'influence des doses postopératoires sur la récupération cérébrale n'a pu être évaluée puisqu'il s'agit d'un de nos facteurs d'exclusions.

Également, aucune association entre les doses périopératoires de midazolam et la récupération de l'activité cérébrale n'a été rapportée. De plus, nous avons constaté qu'aucun nourrisson du sous-groupe d-TGV n'avait reçu de midazolam en postopératoire (Cf. Tableau 5, p.67). Par conséquent, il a été impossible d'évaluer son effet durant cette période-ci.

Finalement, nous avons trouvé une association significative entre de plus fortes doses d'opioïdes administrées durant la chirurgie ainsi qu'une plus faible discontinuité à 25 μ V lors de la période entre 15 et 18h postopératoire (B=-0.406, p=0.043). Plus particulièrement, l'augmentation des doses intra-opératoires de sufentanil serait associée à une meilleure récupération de l'activité cérébrale (B=-0.406, p=0.043).

Tableau 8. L'influence des doses de divers agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur l'évolution de l'EEG en postopératoire du sous-groupe d-TGV.

Agents pharmacologiques		15 μ V			25 μ V		
		15-18h	18-21h	21-24h	15-18h	18-21h	21-24h
Intra-opératoires							
DEX	B	0.267	0.361	0.173	0.218	0.191	0.147
	p	0.235	0.080	0.420	0.335	0.382	0.500
KETA	B	-0.098	-0.110	-0.239	-0.095	-0.241	-0.261
	p	0.641	0.576	0.235	0.651	0.230	0.201
MDZ	B	-0.181	-0.106	-0.208	-0.282	-0.157	-0.313
	p	0.461	0.646	0.380	0.246	0.510	0.190
Opioides	B	-0.337	-0.167	-0.210	-0.406	-0.342	-0.278
	p	0.097	0.389	0.291	0.043*	0.079	0.164
Postopératoires							
DEX	B	0.620	0.567	0.573	0.650	0.615	0.633
	p	0.001*	0.001*	0.002*	0.000*	0.001*	0.000*
KETA	B	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-
MDZ	B	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-
Opioides	B	-0.030	0.124	0.035	-0.024	0.037	0.030
	p	0.889	0.543	0.867	0.913	0.860	0.888
Cumulatives							
DEX	B	0.595	0.569	0.538	0.614	0.582	0.587
	p	0.002*	0.001*	0.004*	0.001*	0.002*	0.001*
KETA	B	-0.098	-0.110	-0.239	-0.095	-0.241	-0.261
	p	0.641	0.576	0.235	0.651	0.230	0.201
MDZ	B	-0.181	-0.106	-0.208	-0.282	-0.157	-0.313
	p	0.461	0.646	0.380	0.246	0.510	0.190
Opioides	B	-0.310	-0.105	-0.176	-0.369	-0.293	-0.240
	p	0.129	0.590	0.380	0.068	0.140	0.237

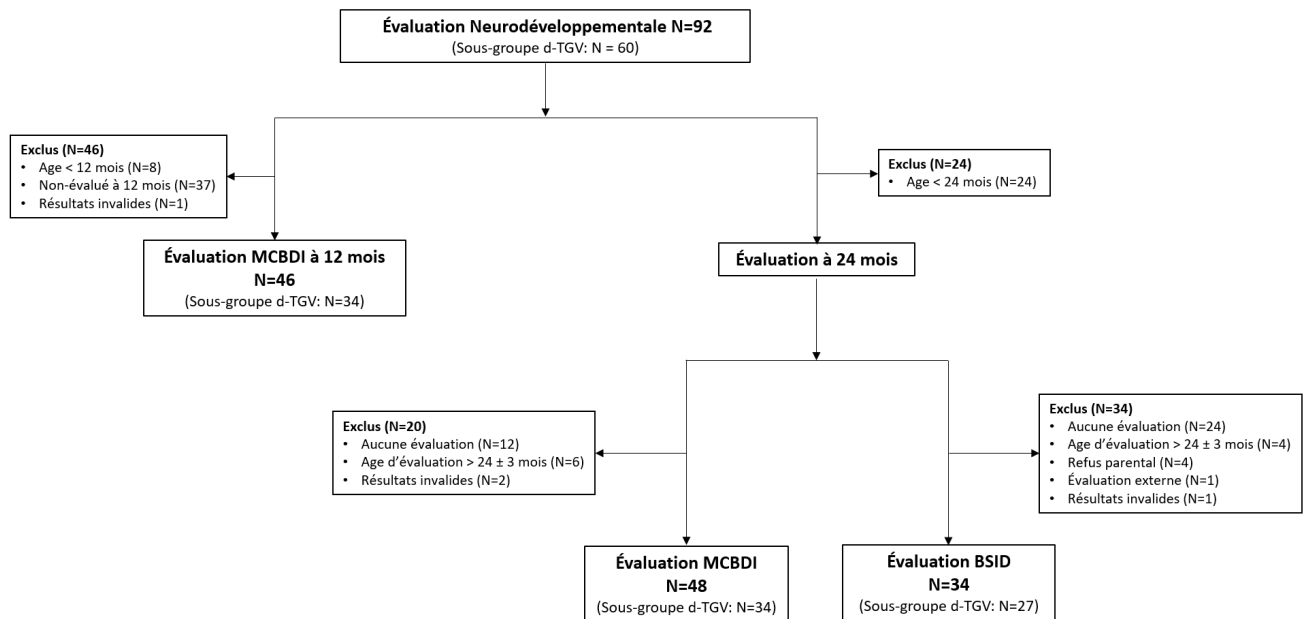
Tous les résultats présentés dans ce tableau proviennent d'analyses ajustées à l'aide des covariables, soit la durée de CEC et l'APM à la chirurgie.

Légende : **p** : p-value ; **B** : Bêta (Coefficients standardisés) ; μ V : microvolts ; **DEX** : dexmédétomidine ; **KETA** : kétamine ; **MDZ** : midazolam ; * : résultat significatif ; - : aucune valeur (le nombre de nourrissons ayant reçu cet agent est trop faible (N<15) pour permettre d'effectuer cette analyse statistique).

3.6. L'influence des agents pharmacologiques administrés en périopératoire sur les scores neurodéveloppementaux

Les tests d'évaluation neurodéveloppementale n'ont pas été effectués chez tous les nourrissons de notre cohorte (Cf. Figure 7, p.75).

Figure 7. Organigramme des patients inclus dans le suivi neurodéveloppemental.



Légende : MCBDI: MacArthur-Bates Communicative Development Inventories; BSID: Bayley Scales of Infant Development.

Ainsi, pour l'évaluation du BSID à 24 mois, seuls 34 (37 %) nourrissons dans le groupe complet et 27 (45 %) dans le sous-groupe de d-TGV ont été évalués. L'évaluation a été effectuée à 24.5 (24.1; 24.9) mois chez le groupe neurodéveloppemental ainsi qu'à 24.5 (24.1; 24.9) mois pour le sous-groupe d-TGV neurodéveloppemental.

Au niveau des évaluations du MCBDI, 46 (50 %) et 48 (52 %) nourrissons du groupe complet ont effectué le suivi, à 12 et 24 mois respectivement, ainsi que 34 (57 %) nourrissons du sous-groupe de d-TGV ont été évalués à 12 et 24 mois. L'âge lors de l'évaluation du premier suivi est de 12.0 (11.7; 12.3) mois, tandis que la deuxième évaluation a été effectuée à 24.2 (24.0; 24.6) mois chez le groupe neurodéveloppemental complet. Chez le sous-groupe d-TGV, les évaluations ont été effectuées à 12.0 (11.7; 12.2) mois, puis à 24.2 (23.9; 24.6) mois.

3.6.1. Scores du test Bayley Scales of Infant development

3.6.1.1. Groupe neurodéveloppemental complet

L'effet des doses d'agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur les scores du BSID à 24 mois a été évalué chez le groupe neurodéveloppemental complet (Cf. Tableau 9, p.77 et Figure 8, p.78).

Dans un premier temps, il a été impossible d'évaluer l'influence de la DEX en période périopératoire, car le nombre de nourrissons ayant reçu cet anesthésique était trop faible pour effectuer des régressions linéaires (doses intra-opératoires : N=6; postopératoires : N=7; cumulatives : N=10). Similairement, seuls 4 nourrissons ont reçu de la kétamine suite à la chirurgie cardiaque, et donc, son effet n'a pas pu être évalué en postopératoire. De plus, aucune association significative n'a été rapportée suite à l'administration de plus fortes doses de kétamine durant la chirurgie cardiaque. Malgré tout, nous pouvons observer une tendance de plus faibles scores pour tous les domaines évalués lors de l'administration de plus fortes doses de DEX en périopératoire. Une tendance de meilleurs scores, principalement au niveau de la motricité et du langage, est également observée suite à l'administration de plus importantes doses de kétamine (Cf. Figure 8, p.78).

Similairement, aucun effet de dose-réponse du midazolam en période périopératoire n'a été rapporté sur les scores neurodéveloppementaux du Bayley à 24 mois.

Par ailleurs, plusieurs associations ont été notées lors de l'administration d'opioïdes. Ainsi, l'augmentation des doses postopératoires a été associée à de meilleurs scores au niveau de la cognition (B=0.362, p=0.035), ainsi que de la motricité globale (B=0.382; p=0.027) et fine (B=0.374, p=0.030) lors de l'évaluation de suivi à 24 mois. De manière plus spécifique, de plus fortes doses de morphine administrées à l'USIP ont été associées à de meilleurs scores cognitifs (B=0.345, p=0.044). De plus, les doses de fentanyl administrées à la suite de la chirurgie cardiaque ont également été associées à l'obtention de meilleurs scores de motricité globale (B=0.439, p=0.010), incluant la motricité fine (B=0.408, p=0.017) et grossière (B=0.375, p=0.031).

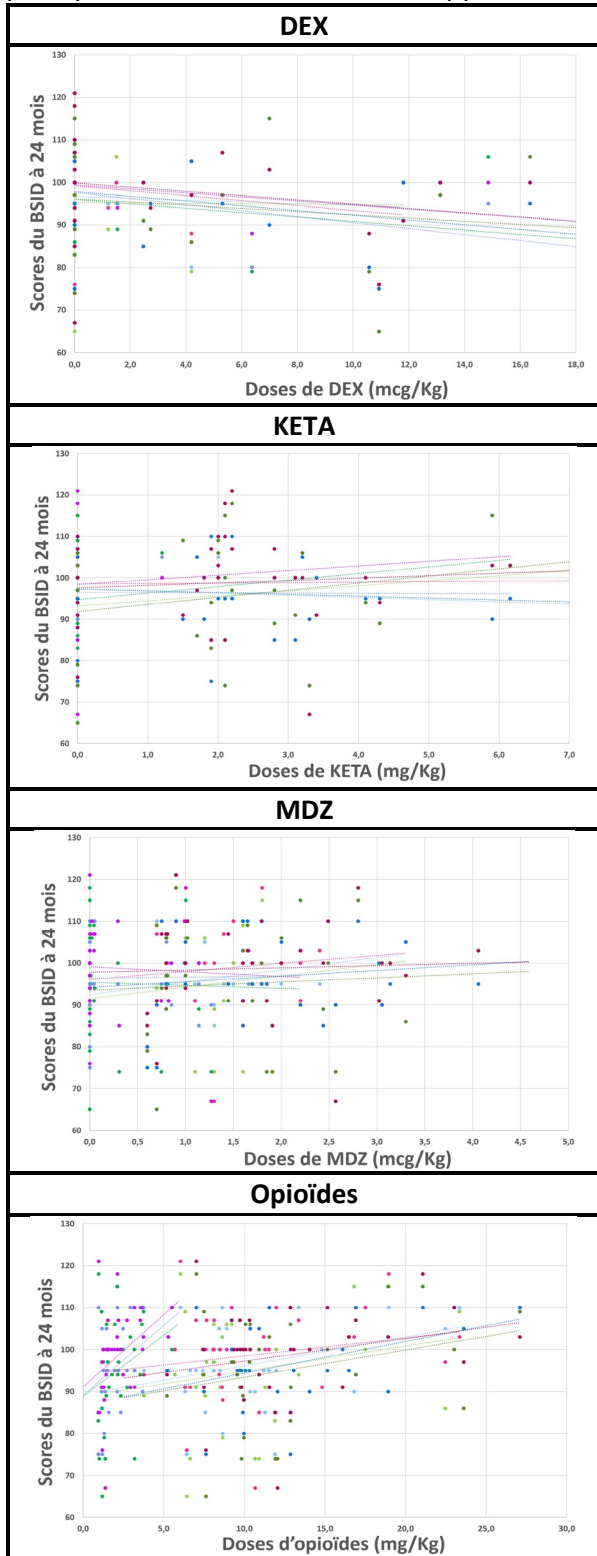
Tableau 9. L'influence des doses de divers agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur le neurodéveloppement évalué par le BSID à 24 mois pour le groupe complet.

Agents pharmacologiques		Score cognitif	Score langage global	Score langage expressif	Score langage réceptif	Score motricité globale	Score motricité fine	Score motricité grossière
Intra-opératoires								
DEX	B	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-
KETA	B	-0.139	0.133	0.205	0.018	-0.039	-0.137	0.094
	p	0.449	0.486	0.274	0.927	0.834	0.456	0.612
MDZ	B	0.132	0.099	0.223	0.272	0.109	0.067	0.162
	p	0.474	0.597	0.378	0.283	0.656	0.785	0.506
Opioides	B	0.302	0.204	0.263	0.208	0.142	0.180	0.076
	p	0.080	0.260	0.188	0.304	0.471	0.358	0.699
Postopératoires								
DEX	B	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-
KETA	B	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-
MDZ	B	-0.020	-0.045	-0.047	0.013	-0.037	-0.067	0.011
	p	0.912	0.806	0.800	0.942	0.840	0.711	0.954
Opioides	B	0.362	0.245	0.238	0.272	0.382	0.374	0.285
	p	0.035*	0.174	0.188	0.134	0.027*	0.030*	0.105
Cumulatives								
DEX	B	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-
KETA	B	-0.115	0.231	0.224	0.195	0.067	-0.038	0.182
	p	0.523	0.213	0.221	0.292	0.710	0.833	0.312
MDZ	B	0.044	0.115	0.071	0.138	0.027	-0.015	0.086
	p	0.835	0.596	0.740	0.522	0.898	0.944	0.682
Opioides	B	0.344	0.298	0.296	0.257	0.229	0.261	0.145
	p	0.069	0.132	0.130	0.195	0.234	0.173	0.455

Tous les résultats présentés dans ce tableau proviennent d'analyses ajustées à l'aide des covariables, soit la durée de CEC et l'APM à la chirurgie.

Légende : p : p-value ; B : Bêta (Coefficients standardisés); DEX : dexmédétomidine ; KETA : kétamine ; MDZ : midazolam; * : résultat significatif; - : aucune valeur (le nombre de nourrissons ayant reçu cet agent est trop faible (N<15) pour permettre d'effectuer cette analyse statistique).

Figure 8. L'influence des doses de divers agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur le neurodéveloppement évalué par le test BSID à 24 mois.



Légende : Période d'administration de la médication –
Domaine neurodéveloppemental évalué.

- Intra-opératoires - Cognitif
- Postopératoires - Cognitif
- Cumulatives - Cognitif
- Intra-opératoires - Langage
- Postopératoires - Langage
- Cumulatives - Langage
- Intra-opératoires - Moteur
- Postopératoires - Moteur
- Cumulatives - Moteur

3.6.1.2. Sous-groupe d-TGV neurodéveloppemental

Par la suite, nous avons également évalué l'effet des doses administrées durant la période périopératoire sur les scores du BSID chez le sous-groupe d-TGV (Cf. Tableau 10, p.80).

Tout comme ce qui a précédemment été rapporté chez le groupe complet, un très faible nombre de nourrissons ont reçu de la DEX en périopératoire (intra-opératoires: N=4; postopératoires: N=4; cumulatives: N=6), ce qui a empêché l'évaluation de l'influence de cet agent sur les scores neurodéveloppementaux du BSID à 24 mois.

Il a été impossible d'évaluer l'effet des doses de kétamine administrées en postopératoire puisque seuls 2 nourrissons ont reçu cet agent pharmacologique à l'USIP. Par ailleurs, les doses intra-opératoires et cumulatives n'ont pas eu d'effets significatifs sur les scores neurodéveloppementaux à 24 mois.

De plus, les doses intra-opératoires de midazolam n'ont eu aucune influence significative sur le développement au niveau cognitif, langagier et moteur, évalué à 24 mois. L'influence des doses postopératoires n'a pas été évaluée puisque seuls 14 nourrissons en ont reçu aux soins intensifs pédiatriques.

Par ailleurs, un meilleur développement a été rapporté suite à l'administration de plus fortes doses d'opioïdes. Ainsi, l'augmentation des doses intra-opératoires ($B=0.429$, $p=0.050$) et cumulatives ($B=0.463$, $p=0.029$) a été associée à de meilleurs scores au niveau de la cognition. Plus spécifiquement, nous avons trouvé une association entre les doses de sufentanil administrées durant la chirurgie cardiaque et l'obtention de meilleurs scores cognitifs ($B=0.430$, $p=0.049$). Finalement, de plus importantes doses d'opioïdes en postopératoire seraient également associées à un meilleur développement moteur ($B=0.408$, $p=0.040$) chez ce sous-groupe homogène de d-TGV.

Tableau 10. L'influence des doses de divers agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur le neurodéveloppement évalué par le BSID à 24 mois pour le sous-groupe d-TGV.

Agents pharmacologiques		Score cognition	Score langage global	Score langage expressif	Score langage réceptif	Score motricité globale	Score motricité fine	Score motricité grossière
Intra-opératoires								
DEX	B	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-
KETA	B	-0.388	-0.006	0.100	-0.145	-0.118	-0.161	-0.004
	p	0.062	0.977	0.621	0.512	0.576	0.443	0.984
MDZ	B	0.019	0.180	0.140	0.186	0.057	0.025	0.119
	p	0.941	0.476	0.560	0.478	0.819	0.920	0.628
Opiïdes	B	0.429	0.382	0.365	0.327	0.234	0.246	0.170
	p	0.050*	0.080	0.078	0.152	0.290	0.263	0.443
Postopératoires								
DEX	B	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-
KETA	B	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-
MDZ	B	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-
Opiïdes	B	0.347	0.228	0.144	0.288	0.408	0.384	0.312
	p	0.091	0.273	0.469	0.177	0.040*	0.053	0.122
Cumulatives								
DEX	B	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-
KETA	B	-0.332	0.125	0.121	0.092	-0.018	-0.068	0.082
	p	0.104	0.547	0.537	0.670	0.932	0.740	0.691
MDZ	B	-0.060	-0.006	-0.050	0.035	0.002	-0.023	0.057
	p	0.783	0.980	0.807	0.878	0.994	0.915	0.790
Opiïdes	B	0.463	0.394	0.358	0.359	0.307	0.312	0.227
	p	0.029*	0.065	0.078	0.107	0.151	0.144	0.293

Tous les résultats présentés dans ce tableau proviennent d'analyses ajustées à l'aide des covariables, soit la durée de CEC et l'APM à la chirurgie.

Légende : p : p-value ; B : Bêta (Coefficients standardisés); DEX : dexmédétomidine ; KETA : kétamine ; MDZ : midazolam; * : résultat significatif; - : aucune valeur (le nombre de nourrissons ayant reçu cet agent est trop faible (N<15) pour permettre d'effectuer cette analyse statistique).

3.6.2. Scores du test MacArthur Bates Communicative Development Inventories.

3.6.2.1. Groupe neurodéveloppemental complet

Nous avons également exploré l'impact de ces agents pharmacologiques sur les résultats obtenus par un test de dépistage de retard du développement langagier, soit le MCBDI, évalué à 12 ainsi qu'à 24 mois chez notre cohorte de nourrissons atteints de CC (Cf. Tableau 11, p.82).

Tout d'abord, l'évaluation de l'effet des doses de DEX n'a rapporté aucun effet significatif sur le développement langagier rapporté par les questionnaires à 12 et 24 mois. Par ailleurs, il n'a pas été possible d'analyser l'association entre les doses intra-opératoires (N=13) de DEX ainsi que les scores obtenus au MCBDI à 24 mois, car la taille d'échantillonnage était trop faible.

Par la suite, aucune association significative n'a été rapportée lors de l'évaluation des doses intra-opératoires et cumulatives. Par ailleurs, il a été impossible d'évaluer l'influence des doses de kétamine administrées aux soins intensifs pédiatriques sur les scores du développement langagier à 12 (N=1) et 24 (N=4) mois, puisque seule une très faible proportion du groupe en avait reçu.

De plus, une association entre les doses de midazolam, intra-opératoires (B=0.343, p=0.017) et cumulatives (B=0.285, p=0.049), ainsi qu'un plus grand nombre de formes grammaticales à 24 mois a été rapporté chez notre cohorte. Par ailleurs, suite à l'ajustement des résultats par nos covariables, ces associations n'étaient plus significatives. Il a été impossible d'évaluer l'effet du midazolam administré en postopératoire sur les scores de développement langagier puisque le nombre de nourrissons en ayant reçu était trop faible (12 mois: N=5; 24 mois: N=13).

Finalement, l'administration de plus fortes doses d'opioïdes (B=0.364, p=0.012), plus particulièrement de morphine (B=0.372, p=0.011), en postopératoire a été associée à un plus grand nombre de gestes à 12 mois. De plus, nous avons retrouvé que, lorsque non-ajusté, de plus fortes doses d'opioïdes (B=-0.335, p=0.023) et de sufentanil (B=-0.338, p=0.021) administrées durant la chirurgie cardiaque ont été associées à un plus faible nombre de phrases comprises à 12 mois.

Tableau 11. L'influence des doses de divers agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur le neurodéveloppement évalué par le MCBDI à 12 et 24 mois pour le groupe neurodéveloppemental complet.

Agents pharmacologiques		12 mois				24 mois			
		Nb phrases comprises	Nb mots compris	Nb mots dits	Nb gestes	Nb mots dits	Nb formes gram.	M3L	Complexité phrases
Intra-opératoires									
DEX	B	0.011	0.144	-0.272	-0.025	-	-	-	-
	p	0.945	0.368	0.092	0.876	-	-	-	-
KETA	B	-0.013	-0.098	-0.155	-0.050	-0.116	-0.136	0.061	-0.112
	p	0.932	0.529	0.332	0.745	0.438	0.365	0.678	0.495
MDZ	B	-0.069	-0.160	-0.239	0.187	0.068	0.301	-0.051	0.115
	p	0.725	0.431	0.250	0.351	0.674	0.059	0.748	0.509
Opiïdes	B	-0.248	-0.026	-0.185	0.149	0.097	0.160	-0.082	0.128
	p	0.144	0.885	0.307	0.392	0.520	0.286	0.580	0.443
Postopératoires									
DEX	B	-0.105	0.013	0.259	-0.228	-0.189	-0.217	0.032	-0.064
	p	0.486	0.935	0.100	0.134	0.201	0.142	0.826	0.697
KETA	B	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-	-
MDZ	B	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-	-
Opiïdes	B	0.171	0.164	0.154	0.364	0.108	0.217	-0.018	0.024
	p	0.242	0.277	0.320	0.012*	0.469	0.143	0.902	0.885
Cumulatives									
DEX	B	-0.091	0.051	0.156	-0.211	-0.226	-0.246	0.021	-0.102
	p	0.537	0.737	0.315	0.157	0.123	0.092	0.883	0.531
KETA	B	0.079	-0.070	-0.111	0.062	-0.170	-0.135	0.020	-0.157
	p	0.596	0.648	0.481	0.680	0.261	0.373	0.894	0.343
MDZ	B	0.069	-0.019	-0.138	0.280	-0.023	0.236	-0.116	0.096
	p	0.704	0.919	0.468	0.122	0.882	0.126	0.450	0.576
Opiïdes	B	-0.162	0.024	-0.113	0.227	0.109	0.188	-0.075	0.116
	p	0.332	0.890	0.523	0.178	0.470	0.208	0.612	0.486

Tous les résultats présentés dans ce tableau proviennent d'analyses ajustées à l'aide des covariables, soit la durée de CEC et l'APM à la chirurgie.

Légende : **p** : p-value ; **B** : Bêta (Coefficients standardisés); **DEX** : dexmédétomidine ; **KETA** : kétamine ; **MDZ** : midazolam; * : résultat significatif; - : aucune valeur (le nombre de nourrissons ayant reçu cet agent est trop faible (N<15) pour permettre d'effectuer cette analyse statistique); **Nb** : Nombre; **gram.** : grammaticales; **M3L** : Longueur d'un énoncé moyen.

3.6.2.2. Sous-groupe d-TGV neurodéveloppemental

Nous avons investigué l'effet des doses d'agents pharmacologiques administrées sur les scores du développement langagier obtenu à 12 mois et 24 mois chez le sous-groupe homogène de d-TGV (Cf. Tableau 12, p.84).

Dans un premier temps, les doses de DEX administrées à l'USIP seraient associées à un nombre de mots dits plus important ($B=0.361$, $p=0.044$) à 12 mois. Par ailleurs, l'influence des doses intra-opératoires (12 mois : $N=14$; 24 mois: $N=9$) et postopératoires (24 mois: $N=14$) de DEX n'a pu être établi puisque le nombre d'observations était trop faible.

Aucune association significative n'a été rapportée avec les doses intra-opératoires et cumulatives de kétamine et midazolam. Cependant, la taille d'échantillonnage trop petite n'a pas permis d'évaluer l'effet des doses de kétamine (12 mois: $N=1$; 24 mois: $N=3$) et de midazolam (12 mois: $N=4$; 24 mois: $N=9$) administrées à l'USIP sur le développement langagier.

Nous avons trouvé une association entre les doses d'opioïdes ($B=0.475$, $p=0.005$), plus particulièrement de morphine ($B=0.454$, $p=0.008$), administrées en postopératoire ainsi qu'un plus grand nombre de gestes à 12 mois. Finalement, des sous-analyses ont révélé que de plus fortes doses postopératoires de fentanyl ($B=0.385$, $p=0.020$) ont été associées à un nombre plus élevé de phrases comprises à 12 mois chez ce sous-groupe de nourrissons atteints de d-TGV.

Tableau 12. L'influence des doses de divers agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur le neurodéveloppement évalué par le MCBDI à 12 et 24 mois pour le sous-groupe d-TGV.

Agents pharmacologiques		12 mois				24 mois			
		Nb phrases comprises	Nb mots compris	Nb mots dits	Nb gestes	Nb mots dits	Nb formes gram.	M3L	Complexité phrases
Intra - opératoires									
DEX	B	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-	-
KETA	B	-0.028	-0.097	-0.054	-0.212	-0.242	-0.169	-0.071	-0.181
	p	0.870	0.587	0.773	0.233	0.180	0.337	0.690	0.334
MDZ	B	-0.116	-0.192	-0.316	0.151	0.159	0.236	0.008	0.165
	p	0.626	0.436	0.211	0.542	0.402	0.193	0.964	0.397
Opioides	B	-0.205	-0.023	-0.177	0.261	0.160	0.248	0.088	0.202
	p	0.296	0.911	0.402	0.199	0.381	0.155	0.620	0.284
Postopératoires									
DEX	B	-0.121	0.024	0.361	-0.203	-	-	-	-
	p	0.484	0.894	0.044*	0.255	-	-	-	-
KETA	B	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-	-
MDZ	B	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-	-
Opioides	B	0.231	0.199	0.207	0.475	0.098	0.254	0.096	0.099
	p	0.181	0.268	0.265	0.005*	0.595	0.148	0.592	0.606
Cumulatives									
DEX	B	-0.088	0.048	0.268	-0.188	-0.105	-0.125	0.146	-0.043
	p	0.611	0.786	0.140	0.289	0.565	0.477	0.408	0.821
KETA	B	0.130	-0.046	0.010	0.001	-0.335	-0.168	-0.163	-0.236
	p	0.452	0.800	0.956	0.997	0.062	0.344	0.361	0.208
MDZ	B	0.075	-0.050	-0.123	0.285	0.083	0.175	-0.037	0.144
	p	0.710	0.811	0.569	0.167	0.655	0.329	0.839	0.450
Opioides	B	-0.108	0.034	-0.091	0.341	0.160	0.271	0.098	0.197
	p	0.573	0.865	0.658	0.080	0.380	0.120	0.584	0.298

Tous les résultats présentés dans ce tableau proviennent d'analyses ajustées à l'aide des covariables, soit la durée de CEC et l'APM à la chirurgie.

Légende : **p** : p-value ; **B** : Bêta (Coefficients standardisés); **DEX** : dexmédétomidine ; **KETA** : kétamine ; **MDZ** : midazolam; * : résultat significatif; - : aucune valeur (le nombre de nourrissons ayant reçu cet agent est trop faible (N<15) pour permettre d'effectuer cette analyse statistique); **Nb** : Nombre; **gram.** : grammaticales; **M3L** : Longueur d'un énoncé moyen.

3.7. L'influence de l'évolution de l'EEG en postopératoire sur le neurodéveloppement

3.7.1. Scores du test MacArthur Bates Communicative Development Inventories.

3.7.1.1. Groupe neurodéveloppemental complet

Nous avons décidé d'explorer l'influence de l'index de discontinuité retrouvé à l'EEG postopératoire sur le développement langagier, rapporté par un test de dépistage, le MCBDI, évalué à 12 et 24 mois chez le groupe neurodéveloppemental complet (Cf. Tableau 13, p.86).

Dans un premier temps, une association entre une plus grande discontinuité, évaluée à 15 μ V (15-18h: B=0.494, p=0.042) et 25 μ V (15-18h: B=0.733, p=0.001; 18-21h: B=0.638, p=0.004; 21-24h: B=0.462, p=0.037), et un plus grand nombre de mots compris à 12 mois a été rapportée. Nous avons également trouvé une association entre une plus importante discontinuité en postopératoire, à 15 μ V (15-18h: B=0.465, p=0.043; 21-24h: B=0.535, p=0.008) et 25 μ V (15-18h: B=0.524, p=0.020; 21-24h: B=0.586, p=0.003), ainsi qu'un nombre de mots dits plus élevés à 12 mois. Par ailleurs, lors de l'évaluation à 24 mois, seule la discontinuité entre 21 et 24h après l'intervention chirurgicale (15 μ V: B=0.392, p=0.041) a été associée à une augmentation du nombre de mots dits. De plus, nous avons trouvé qu'une discontinuité plus élevée entre 15 et 18h en postopératoire (15 μ V: B=0.441, p=0.034; 25 μ V: B=0.437, p=0.045) serait associée à un plus grand nombre de formes grammaticales, rapporté par le MCBDI à 24 mois. Finalement, bien que non-significative lorsqu'ajusté, une plus grande complexité des phrases à 24 mois a également été associée à un index de discontinuité plus important entre 21-24h postopératoires (15 μ V: B=0.519, p=0.039).

Tableau 13. L'influence de l'EEG sur le pronostic neurodéveloppemental du MCBDI à 12 et 24 mois pour le groupe complet.

			12 mois				24 mois			
			Nb phrases comprises	Nb mots compris	Nb mots dits	Nb gestes	Nb mots dits	Nb formes gram.	M3L	Complexité phrases
15 µV	15-18h	B	-0.394	0.494	0.465	0.264	0.354	0.441	0.344	0.339
		p	0.100	0.042*	0.043*	0.271	0.106	0.034*	0.185	0.224
	18-21h	B	-0.412	0.350	-0.099	0.106	-0.122	0.245	0.102	0.161
		p	0.061	0.144	0.681	0.649	0.598	0.302	0.708	0.588
	21-24h	B	-0.327	0.168	0.535	-0.001	0.392	0.341	0.424	0.471
		p	0.160	0.473	0.008*	0.996	0.041*	0.136	0.110	0.101
25 µV	15-18h	B	-0.240	0.733	0.524	0.376	0.303	0.437	0.300	0.286
		p	0.328	0.001*	0.020*	0.108	0.164	0.045*	0.246	0.296
	18-21h	B	-0.261	0.638	0.304	0.248	0.159	0.402	0.233	0.181
		p	0.243	0.004*	0.193	0.277	0.479	0.070	0.376	0.520
	21-24h	B	-0.141	0.462	0.586	0.180	0.368	0.411	0.357	0.373
		p	0.554	0.037*	0.003*	0.442	0.067	0.056	0.194	0.200

Tous les résultats présentés dans ce tableau proviennent d'analyses ajustées à l'aide des covariables, soit la durée de CEC et l'APM à la chirurgie.

Légende : **p** : p-value ; **B** : Bêta (Coefficients standardisés); **DEX** : dexmédétomidine ; **KETA** : kétamine ; **MDZ** : midazolam; * : résultat significatif; **µV**: microvolts ; **Nb** : Nombre; **gram.** : grammaticales; **M3L** : Longueur d'un énoncé moyen.

3.7.1.2. Sous-groupe d-TGV neurodéveloppemental

Tout d'abord, une plus grande discontinuité retrouvée entre 18 et 21h (15 μ V: B=-0.678, p=0.016) après la chirurgie cardiaque serait associée à un plus faible nombre de phrases comprises à 12 mois. De plus, une plus importante discontinuité en postopératoire, à 15 μ V (15-18h: B=0.589, p=0.014; 18-21h: B=0.585, p=0.015; 21-24h: B=0.641, p=0.002), et 25 μ V (15-18h: B=0.629, p=0.004; 18-21h: B=0.608, p=0.006; 21-24h: B=0.595, p=0.003), serait associée à un plus grand nombre de mots dits à 12 mois.

Finalement, il a été impossible d'évaluer l'effet de la discontinuité du tracé EEG en postopératoire sur le développement langagier à 24 mois chez le sous-groupe de nourrissons d-TGV dû à un nombre d'observations trop faible (N=13).

Tableau 14. L'influence de l'EEG sur le pronostic neurodéveloppemental du MCBDI à 12 mois pour le sous-groupe d-TGV.

			Nb phrases comprises	Nb mots compris	Nb mots dits	Nb gestes
15 μV	15-18h	B	-0.449	0.494	0.589	0.319
		p	0.152	0.127	0.014*	0.247
	18-21h	B	-0.678	-0.044	0.585	0.154
		p	0.016*	0.888	0.015*	0.612
	21-24h	B	-0.359	0.211	0.641	0.129
		p	0.224	0.474	0.002*	0.641
25 μV	15-18h	B	-0.279	0.570	0.629	0.356
		p	0.373	0.061	0.004*	0.175
	18-21h	B	-0.270	0.422	0.608	0.272
		p	0.365	0.136	0.006*	0.339
	21-24h	B	-0.135	0.435	0.595	0.214
		p	0.642	0.105	0.003*	0.414

Tous les résultats présentés dans ce tableau proviennent d'analyses ajustées à l'aide des covariables, soit la durée de CEC et l'APM à la chirurgie.

Légende : **p** : p-value ; **B** : Bêta (Coefficients standardisés) ; * : résultat significatif ; **μ V** : microvolts ; **Nb** : Nombre ; **gram.** : grammaticales ; **M3L** : Longueur d'un énoncé moyen.

Chapitre 4 – Discussion

Nous avons investigué l'influence des doses de divers agents pharmacologiques administrées en période périopératoire sur la récupération neurologique à court- et long-terme, chez une cohorte de nourrissons atteints de cardiopathie congénitale complexe. Nos résultats ont démontré que l'administration de plus fortes doses de certains agents, tels que la DEX et le midazolam, entraînerait une récupération retardée de l'activité cérébrale en postopératoire. Au contraire, de plus fortes doses d'opioïdes auraient permis de favoriser la récupération de l'EEG après la chirurgie cardiaque.

Par la suite, des doses augmentées d'opioïdes ont été associées à l'obtention de meilleurs scores neurodéveloppementaux, au niveau de la cognition et de la motricité, évaluées à 24 mois. Finalement, bien qu'un meilleur développement langagier précoce à 12 mois ait été noté suite à l'administration de plus fortes doses de DEX et d'opioïdes en postopératoire, aucun impact n'a été retrouvé à plus long terme lors de l'évaluation à 24 mois.

4.1. Relation entre les doses d'agents pharmacologiques et leurs impacts neurologiques et neurodéveloppementaux

4.1.1. La dexmédétomidine

La DEX est considérée dans la littérature comme un agent pharmacologique sécuritaire ayant des propriétés neuroprotectrices. En effet, de nombreuses études précliniques (Arboleda et al., 2010; Degos et al., 2013; Degos et al., 2008; Engelhard et al., 2003; Goyagi, 2019; Hoffman et al., 1991; Jolkkonen et al., 1999; Kuhmonen et al., 1997; Li et al., 2014; Lv et al., 2017; Ma et al., 2004; Maier et al., 1993; Perez-Zoghbi et al., 2017; Ren et al., 2016; Sanders et al., 2009; Schoeler et al., 2012) et cliniques (Bai et al., 2016; Huang et al., 2020; Jia et al., 2017; Wei et al., 2019) ont rapporté un effet bénéfique associé à son administration, malgré qu'aucun impact à long terme n'ait été rapporté dans le cadre de notre étude. Par ailleurs, ces études ont uniquement rapporté les groupe évalués, administration de DEX ou contrôle, et non pas l'effet des doses de DEX (Bai et al., 2016; Huang et al., 2020; Jia et al., 2017; Wei et al., 2019). Cela nous porte à croire que cet effet serait influencé non pas par l'administration mais plutôt par la dose cumulative administrée.

Plusieurs études ont rapporté une réduction de l'atteinte cérébrale ainsi qu'une amélioration des scores neurodéveloppementaux lors de l'évaluation du BSID à 12 mois chez le groupe d'enfants ayant reçu de la DEX durant la chirurgie cardiaque (Huang et al., 2020; Wei et al., 2019). Dans le cadre de notre étude, malgré qu'aucun impact significatif des doses de DEX sur le développement global n'ait été rapporté, nous avons noté une amélioration du développement langagier chez le sous-groupe de d-TGV. Une augmentation du nombre de mots dits à 12 mois a été retrouvée lors de l'administration de plus fortes doses de DEX en postopératoire.

Nous avons émis l'hypothèse que cet effet de protection induit par la DEX varierait selon la dose administrée. À notre connaissance, aucune étude clinique n'a évalué l'effet de la dose ou même l'intervalle du dosage à laquelle la DEX serait protectrice. Les résultats de notre étude ne permettent pas de conclure que la DEX serait délétère ou même dénuée d'effet protecteur, mais plutôt que cette protection cérébrale n'occure possiblement pas à toutes les doses. En effet, Laudenschach et ses collaborateurs ont mis en garde par rapport à l'administration de doses de DEX

supra-thérapeutiques qui pourrait induire une apoptose neuronale (Laudenbach et al., 2002). Plusieurs études évaluant la sécurité de l'administration de DEX aux soins intensifs chez des nourrissons ont rapporté qu'un intervalle de doses allant de 0.20 à 0.75 mcg/kg/hr, soit 4.80 à 18.00 mcg/kg/24h, permettrait de conserver un profil sécuritaire au niveau cardiovasculaire suite à la chirurgie cardiaque (Estkowski et al., 2015; Su et al., 2016; Su et al., 2013).

Par ailleurs, selon un consensus entre les intensivistes et les pharmaciens impliqués dans la prise en charge des patients aux soins intensifs de cardiologie pédiatrique, la dose de perfusion maximale permise chez les nourrissons serait de 1.50 mcg/kg/h, soit 36.00 mcg/kg/24h (Chrysostomou et al., 2009). Cependant, une dose supérieure à 0.75 mcg/kg/h serait un facteur qui augmenterait le risque de bradycardie de manière dose-dépendante (Su et al., 2013; Tan et Ho, 2010). Au niveau du groupe EEG, 10 (20 %) nourrissons ont reçu des doses supérieures à la dose recommandée de 0.75 mcg/kg/h, puisqu'ils ont reçu des doses entre 18.48 mcg/kg/24h, soit 0.77 mcg/kg/h, et 36.04 mcg/kg/24h, soit 1.50 mcg/kg/h. Nous les avons donc comparés avec le reste du groupe à l'aide d'un test-t et avons constaté des valeurs de discontinuité significativement plus élevées, à 15 μ V (15-18h: p=0.000; 21-24h: p=0.010) et 25 μ V (15-18h: p=0.000; 18-21h: p=0.006; 21-24h: p=0.006). Alors qu'on ne retrouve presque aucune administration de DEX en postopératoire avant 2016, une augmentation importante a été notée au cours des dernières années. Dans un premier temps, elle a été engendrée par l'augmentation de la disponibilité de cet agent au sein du CHU-SJ, suivi par l'engouement de la littérature vis-à-vis cet agent de sédation, qui a rapporté une multitude d'effets bénéfiques au niveau du système nerveux ainsi qu'au niveau des systèmes cardiovasculaire, respiratoire et rénal. Par ailleurs, il est important de rester prudent, car l'administration de très fortes doses, bien que toujours comprises dans l'intervalle thérapeutique, pourrait affecter l'activité cérébrale, ce qui se traduirait par une augmentation de la discontinuité. L'impact à long terme de cette récupération retardée de l'EEG suite à l'administration de plus fortes doses de DEX est toutefois toujours inconnu. De prochaines études sont donc nécessaires pour mieux comprendre l'influence de la dose de DEX administrée sur le cerveau des nourrissons atteints de CC.

Une étude neurodéveloppementale chez des nourrissons atteints de CC a rapporté une tendance de plus faibles scores de QI chez le groupe ayant reçu de la DEX (Naguib et al., 2015). Même si un effet bénéfique à court terme a été démontré lors de l'addition de DEX, grâce à une réduction du stress chirurgical (Naguib et al., 2013), il semblerait qu'elle ne soit pas aussi bénéfique à plus long terme.

La littérature rapporte que plusieurs agents de sédation et d'anesthésie affecteraient l'activité de fond de l'EEG suite à leur administration (Antkowiak, 2001; Young et da Silva, 2000). Par ailleurs, certaines études ont rapporté une distinction spécifique à la DEX, puisqu'elle n'aurait eu aucun impact sur l'activité EEG, et donc, n'altérerait pas son interprétation (Aksu et al., 2011; Mason et al., 2009). En effet, ces deux études, effectuées chez des populations pédiatriques, n'ont rapporté aucune différence significative avec le patron d'EEG retrouvé de manière physiologique durant le sommeil (Aksu et al., 2011; Mason et al., 2009). Dans le cadre de notre étude, l'administration de fortes doses intra-opératoires, postopératoires et cumulatives de DEX a plutôt été associée à une augmentation de la discontinuité du tracé d'EEG à la suite de la chirurgie, chez les nourrissons du groupe complet et du sous-groupe de d-TGV. Nos résultats semblent indiquer que l'effet induit par la DEX sur l'EEG pourrait être dépendant de la dose, puisque les plus grandes doses administrées sont celles ayant induit les index de discontinuité les plus importants. Par ailleurs, notre hypothèse est infirmée puisque les doses administrées dans l'étude de Mason et al. (Mason et al., 2009) sont plus élevées que celle de notre cohorte, alors que les doses administrées aux enfants de l'étude de Aksu et al. (Aksu et al., 2011) sont plus faibles. En effet, les doses postopératoires qui ont été administrées chez notre groupe EEG sont de 10.30 (6.00;17.80) mcg/kg/24h, soit 0.40 (0.30; 0.70) mcg/kg/h. Les enfants évalués dans le cadre des autres études ont reçu un bolus de DEX de 0.76 (0.33; 1.30) mcg/kg (Aksu et al., 2011) ainsi qu'un bolus de DEX de 2.00 mcg/kg suivi d'une infusion à 1.00 mcg/kg/h (Mason et al., 2009). De plus, ces deux études ont administré de la DEX dans un contexte non chirurgical de sédation (Aksu et al., 2011; Mason et al., 2009). Ainsi, le stress supplémentaire engendré par la chirurgie cardiaque avec l'utilisation d'une CEC pourrait expliquer l'augmentation de l'index de discontinuité qui a uniquement été rapporté dans notre étude (Schmitt et al., 2005).

Il est également possible que la différence retrouvée entre ces études et nos résultats soit causée par l'âge lors de l'enregistrement, puisque l'EEG néonatal, effectué à un APM entre 38.1 et 43.5 semaines chez notre groupe EEG, diffère de l'EEG chez l'enfant, évalué entre 6 et 72 mois (Aksu et al., 2011) ainsi qu'entre 2 et 15 ans (Mason et al., 2009), durant l'anesthésie (Davidson et al., 2008). Cependant, il est étonnant que ce soit l'EEG néonatal de notre étude qui ait rapporté un effet significatif induit par la DEX puisqu'il a été rapporté comme étant moins sensible aux effets des anesthésiques, plus précisément du sévoflurane, en comparaison à celui d'un enfant plus âgé (Hayashi et al., 2012). Il est toutefois possible que cette sensibilité varie d'un anesthésique à un autre. Finalement, il est possible que l'enregistrement des tracés d'EEG de notre étude ait été affecté par les agents pharmacologiques administrés en combinaison avec la DEX à l'USIP. En effet, les enfants évalués dans les autres études (Aksu et al., 2011; Mason et al., 2009) avaient uniquement reçu de la DEX lors de l'enregistrement d'EEG. Par conséquent, il serait nécessaire d'évaluer l'EEG de manière plus tardive afin de réduire les facteurs confondants pouvant affecter son interprétation, et ainsi, mieux comprendre comment l'administration de DEX l'influence.

Le moment d'évaluation de l'EEG est possiblement trop précoce dans notre étude pour évaluer l'impact réel de la DEX sur la condition du cerveau en postopératoire. Ainsi, plusieurs agents pharmacologiques sont administrés suite à la chirurgie, ce qui peut avoir un impact direct sur le tracé de l'enregistrement des EEG. Dans ces conditions, une dépression du tracé d'EEG peut autant être induite par une activité cérébrale pathologique que par les agents administrés, une autre intervention ou l'instabilité du nourrisson à l'USIP, ce qui va limiter sa capacité à être utilisé comme un outil prédictif de la récupération cérébrale à long terme. Nos résultats ne reflètent donc pas nécessairement l'impact à long terme, car, malgré une récupération retardée de l'activité cérébrale, aucun effet n'a été rapporté lors de l'évaluation des scores neurodéveloppementaux.

4.1.2. La kétamine

L'effet de la kétamine sur le cerveau est très controversé puisque plusieurs études précliniques rapportent des effets délétères (Fredriksson et al., 2004; Goulart et al., 2010; Huang et al., 2012; Vesna Jevtovic-Todorovic et al., 2003; S. Peng et al., 2011; Slikker et al., 2007; Ullah et al., 2012), tandis que d'autres rapportent des effets favorables (Anand et al., 2007; Chang et al., 2016; Faden et al., 1989; Liu et al., 2012; Sheng Peng et al., 2011; Proescholdt et al., 2001; Rovnaghi et al., 2008) suite à son administration.

Nous n'avons trouvé aucune influence de la kétamine sur la récupération cérébrale postopératoire sur l'EEG ainsi que sur le neurodéveloppement global à 24 mois pour le groupe complet et son sous-groupe de nourrissons d-TGV. Toutefois, on constate une tendance de plus fortes doses associées à de meilleurs scores au niveau de la motricité et du langage.

La kétamine pourrait être bénéfique dans le contexte d'une chirurgie cardiaque, par la réduction de l'excitotoxicité induite par l'intervention chirurgicale, malgré son exposition à un cerveau immature (Faden et al., 1989; Liu et al., 2012; Yan et Jiang, 2014). Bhutta et collaborateurs ont également évalué l'effet de l'administration de kétamine chez des nourrissons ayant subi une chirurgie cardiaque avec CEC, et n'ont rapporté aucun impact significatif sur le cerveau. Par ailleurs, les auteurs ont tout de même noté une tendance atténuatrice de l'inflammation systémique et d'une réduction de la libération de glutamate dans la substance blanche lors de son administration. Au niveau de l'évaluation du BSID, bien que non significative, une tendance de meilleurs scores a été retrouvée chez le groupe de nourrissons ayant reçu de la kétamine en comparaison au groupe contrôle (Bhutta et al., 2012). Une autre étude clinique chez des nourrissons subissant une chirurgie non cardiaque, durant laquelle ils ont été exposés à la kétamine de manière précoce, a rapporté une atteinte neurodéveloppementale, évaluée par le BSID à 12 mois, seulement lors d'une exposition répétée. Cependant, la présence d'un marqueur de souffrance cérébral a été notée dès la première exposition à la kétamine. Par ailleurs, les auteurs mentionnent que l'effet délétère retrouvé chez leur cohorte est probablement dû au type de chirurgie. Ainsi, dans cette étude, les nourrissons subissent des chirurgies mineures, ce qui ne permettrait pas de neutraliser la neurotoxicité induite par la kétamine (Yan et al., 2014).

4.1.3. Le midazolam

Contrairement à ce qui est rapporté par la littérature, le midazolam n'a pas induit d'effets délétères neurodéveloppementaux chez notre population, que ce soit au niveau du groupe neurodéveloppemental complet ou de son sous-groupe de d-TGV. Une augmentation de la discontinuité du tracé EEG postopératoire a été retrouvée suite à l'administration de plus fortes doses cumulatives de midazolam. Suite à l'évaluation du développement global par le BSID à 24 mois, nous avons constaté que les doses de midazolam n'avaient aucune influence sur les résultats neurodéveloppementaux obtenus.

Duerden et ses collaborateurs ont démontré un effet délétère du midazolam sur l'hippocampe, ce qui aurait altéré le développement au niveau de la mémoire à long terme chez des nourrissons nés prématurément (Duerden et al., 2016). De plus, une plus grande incidence de lésions cérébrales serait induite suite à son exposition chez des nourrissons prématurés (Anand et al., 1999). Ainsi, malgré une dysmaturation semblable dans ces deux populations, le niveau de douleur étant bien différent entre les enfants prématurés et les nourrissons atteints de CC, ils pourraient donc être affectés de manière différente par le midazolam. Ainsi, lors du stress et de la douleur chirurgicale retrouvée seulement chez les nourrissons CC subissant une réparation cardiaque, l'administration de midazolam pourrait aider à réduire l'atteinte cérébrale via un mécanisme d'inhibition qui réduirait les dommages causés par l'excitotoxicité (Choi, 1988; Kudo et al., 1975).

Cependant, certaines études chez des nourrissons atteints de CC ont tout de même rapporté une atteinte suite à une administration précoce au midazolam. Andropoulos et al. ont rapporté, chez une cohorte de d-TGV, l'obtention de plus faibles scores de langage et de motricité à 12 mois lors de l'administration d'une plus grande dose de midazolam dans les 12 premiers mois, incluant les doses administrées lors de la chirurgie néonatale, en période postopératoire, ainsi que pour toute chirurgie subséquente (Andropoulos et al., 2012). Par ailleurs, dans notre étude, nous avons déterminé que de multiples chirurgies étaient l'un de nos facteurs d'exclusion afin de réduire l'effet confondant, ce qui pourrait expliquer pourquoi nous n'avons rapporté aucun déficit langagier lors de l'évaluation du MCBDI à 12 mois chez notre sous-groupe de d-TGV. En effet, il

est possible que les nourrissons ayant subi de nombreuses chirurgies soient ceux ayant les conditions les plus critiques et étant les plus sensibles aux effets indésirables, ce qui se refléterait par de plus faibles scores neurodéveloppementaux.

Par ailleurs, malgré le fait qu'aucun déficit n'ait été retrouvé dans le cadre de notre étude précoce, il est important d'évaluer le développement de ces enfants de manière longitudinale suite à leur exposition au midazolam en période périopératoire. En effet, certains types de déficits ne peuvent apparaître que plus tard lors du développement. C'est pourquoi il est important d'évaluer le développement de manière plus tardive afin de réellement comprendre l'impact du midazolam sur les différents domaines neurodéveloppementaux (Bellinger et al., 1995; Bellinger et al., 2003; Fuller et al., 2010; Potharst et al., 2012; Leonard A. Rappaport et al., 1998; Wypij et al., 2003). Ainsi, dans le cadre de l'étude de Guerra et al., l'exposition précoce au midazolam chez une cohorte de nourrissons atteints d'une CC a engendré des déficits d'intégration visuo-motrice à 5 ans (Garcia Guerra et al., 2014). Par conséquent, malgré des résultats neurodéveloppementaux normaux à 12 et 24 mois, de futures études sont nécessaires pour évaluer son effet à plus long terme sur tous les domaines du neurodéveloppement.

Nos résultats ne permettent donc pas d'émettre de conclusions sur l'impact de cet agent pharmacologique sur le cerveau. Ainsi, malgré une récupération retardée de l'EEG en postopératoire, l'enregistrement des tracés d'EEG est effectué de manière trop précoce, en plus d'être influencé par plusieurs autres facteurs périopératoire. Finalement, aucun effet bénéfique ou néfaste n'est noté à plus long terme lors de l'évaluation du neurodéveloppement.

4.1.4. Les opioïdes

L'administration d'opioïdes chez des nourrissons est très controversée dans la littérature. Nos résultats indiquent non seulement une amélioration à court terme, en postopératoire, par la réduction de la discontinuité sur l'EEG chez les nourrissons atteints de d-TGV, mais aussi, une amélioration à plus long terme au niveau du langage à 12 mois, ainsi que de la cognition et de la motricité à 24 mois lors de l'administration périopératoire de fortes doses d'opioïdes. Certaines études rapportent un effet délétère tandis que d'autres, de manière similaire à nos résultats, observent des effets bénéfiques. Il ne semblerait pas que le type d'opioïdes, qu'il soit naturel ou synthétique, affecte l'efficacité de la neuroprotection. Les deux types d'opioïdes ont démontré des effets bénéfiques dans notre étude ainsi que dans la littérature. Angeles et ses collaborateurs ont évalué l'impact d'une exposition aux opioïdes, soit la morphine ou le fentanyl, lors de la période néonatale chez des nourrissons atteints d'EHI. Ils ont rapporté une plus faible incidence de lésions cérébrales sur l'IRM ainsi que de meilleurs scores neurologiques à 12 mois (Angeles et al., 2005).

Dans notre groupe, un meilleur développement cognitif et moteur a été retrouvé lors de l'administration de plus fortes doses d'opioïdes en postopératoire. Le sous-groupe homogène, uniquement composé de nourrissons d-TGV, a rapporté des résultats neurodéveloppementaux similaires suite à l'administration de plus fortes doses intra-opératoires et cumulatives d'opioïdes. On a révélé une association entre de plus fortes doses d'opioïdes et de morphine administrées à l'USIP et une augmentation du nombre de gestes effectués par l'enfant à 12 mois pour le groupe complet et son sous-groupe de d-TGV. Nous avons également retrouvé un plus grand nombre de phrases comprises à 12 mois à la suite de l'administration de plus fortes doses de fentanyl aux soins intensifs, seulement chez le sous-groupe d-TGV.

Nos résultats s'accordent avec ceux obtenus par les études cliniques antérieures, puisque, comme elles, nous avons observé un effet protecteur lors de l'administration de fentanyl (Andropoulos et al., 2012; Catré et al., 2012; Chi et al., 2010; Naguib et al., 2013; Naguib et al., 2015; Qiu et al., 2019; Wang, 2006).

L'administration de fentanyl permet une anesthésie adéquate tout en minimisant la réponse inflammatoire systémique au stress (Naguib et al., 2013), le tout se répercutant de façon positive sur le neurodéveloppement à long terme (Naguib et al., 2015). Dans le cadre de notre étude, nous avons rapporté, contrairement à Naguib et al., que cet effet n'était pas spécifique au fentanyl, mais bien présent lors de l'administration d'opioïdes en général. De plus, alors qu'ils ont uniquement évalué l'effet de l'administration intra-opératoire, nous avons rapporté qu'une sédation adéquate en postopératoire continuerait à avoir des bienfaits.

Nos résultats révèlent également des effets bénéfiques associés à l'administration de morphine et de sufentanil sur le neurodéveloppement. L'administration de morphine aurait permis de réduire l'incidence de lésions cérébrales (Anand et al., 2004; Perlman et al., 1983; Simons et al., 2003). Également, une étude a rapporté une tendance montrant de meilleurs résultats lors de l'évaluation de l'intelligence, des capacités motrices et du comportement à 5 ans, suite à l'exposition à de la morphine (MacGregor et al., 1998). Concernant le sufentanil, bien que plusieurs études animales aient rapporté une réduction des lésions cérébrales, induites post-CEC (K. Zhang et al., 2015) et post-ischémie (Zhang et al., 2013), aucune étude clinique n'a rapporté de bienfaits sur le neurodéveloppement. Par ailleurs, à notre connaissance, nous avons été les premiers à rapporter des améliorations significatives au niveau du neurodéveloppement chez des nourrissons suite à l'administration de fortes doses de morphine et de sufentanil.

Plusieurs études ont rapporté une réduction importante du stress chirurgical lors de l'administration d'opioïdes, dont le fentanyl (Anand et al., 1987; Duncan et al., 2000; Gruber et al., 2001; Guinsburg et al., 1998; Hall et al., 1978; Lago et al., 1998; Orsini et al., 1996; Sebel, Bovill, Schellekens, et al., 1981), la morphine (George et al., 1974; Mc et al., 1959; Reier et al., 1973) et le sufentanil (K. J. Anand et P. R. Hickey, 1992; Bichel et al., 2000; Rosow et al., 1984; Sendasgupta et al., 2009). Nous avons donc émis l'hypothèse que l'administration de fortes doses d'opioïdes permettrait d'induire une neuroprotection via la réduction du stress de la chirurgie cardiaque néonatale. Malheureusement, cette étude rétrospective ne permettait pas d'évaluer les dosages sériques d'hormones de stress selon différents dosages d'opioïdes administrés.

4.2. L'utilisation de l'EEG comme outil pronostic précoce

L'évaluation de l'EEG comme outil prédicteur du neurodéveloppement langagier à 12 et 24 mois a produit des résultats peu attendus. Pour le groupe neurodéveloppemental-EEG et son sous-groupe de d-TGV, il existerait une association entre l'augmentation de la discontinuité du tracé à l'EEG en période postopératoire précoce ainsi qu'une augmentation du nombre de mots compris à 12 mois et dits à 12 et 24 mois, ainsi que du nombre de formes grammaticales et de la complexité des phrases à 24 mois.

Initialement, nous avons émis l'hypothèse qu'une plus faible proportion de discontinuité sur le tracé EEG postopératoire précoce aurait prédit de meilleurs scores neurodéveloppementaux à long terme. Par ailleurs, selon nos observations, une plus grande discontinuité était associée à de meilleurs scores du développement langagier à 12 et 24 mois.

La discontinuité est une analyse du tracé de l'EEG permettant d'évaluer le degré d'atteinte cérébrale. Une augmentation de la discontinuité, évaluée à l'EEG en préopératoire et postopératoire jusqu'à 48 heures après la chirurgie (Latal et al., 2016), ainsi qu'en périopératoire (avant et pendant la chirurgie, puis jusqu'à 72 heures en postopératoire) (Gunn, Beca, Hunt, et al., 2012; Gunn, Beca, Penny, et al., 2012), serait associée à des résultats neurodéveloppementaux défavorables, lorsqu'évalués entre 12 et 24 mois par le BSID. À notre connaissance aucune étude n'a observé un effet bénéfique central suite à l'augmentation de la discontinuité.

Nous nous devons d'être très circonspects. Nous questionnons l'utilité de la discontinuité de l'EEG en période postopératoire précoce comme outil pronostic du neurodéveloppement. Nous supposons que, dans le cadre de notre étude, l'EEG ait été effectué de manière trop précoce pour être utilisé pour l'évaluation du pronostic de l'enfant, puisqu'il est alors influencé par plusieurs facteurs confondants. Entre autres, plusieurs agents pharmacologiques sont administrés pendant l'enregistrement des EEG, ce qui peut avoir un effet direct sur son interprétation, et donc limiter son utilisation comme outil de prédiction de la morbidité neurologique après la chirurgie cardiaque. De plus, nos analyses de régression linéaire ont démontré que l'EEG précoce était aussi affecté par les facteurs de complexité chirurgicale ainsi que la maturité du nourrisson lors de la

chirurgie cardiaque. L'augmentation des durées de CEC et de chirurgie, ainsi qu'un plus faible APM lors de la chirurgie ont été associés à une augmentation de la discontinuité postopératoire, de manière similaire à ce qui est rapporté dans la littérature. En effet, plusieurs études ont rapporté une discontinuité plus importante lorsque les nourrissons avaient été soumis à de longues durées de CEC (Schmitt et al., 2005), ainsi qu'avec un AG inférieur (Holmes et Lombroso, 1993; Tsuchida et al., 2013).

Par conséquent, pour avoir des mesures pronostic fiables, il serait important de faire une évaluation de l'activité cérébrale de manière plus tardive ou encore prolongée, afin de réduire tous les facteurs confondants retrouvés lors de la période postopératoire. Dans une autre population de nouveau-nés à risque, Nash et collaborateurs ont démontré, chez une cohorte de nourrissons EHI, l'impact prédictif de l'évolution de l'EEG sur la morbidité neurologique. Ainsi, une activité cérébrale pathologique qui persisterait dans le temps serait un bon prédicteur de lésions modérées et sévères (Nash et al., 2011). Il serait donc intéressant d'évaluer si l'enregistrement prolongé de l'EEG permettrait d'apprécier l'évolution du rythme de fond de l'EEG et d'améliorer son effet prédicteur chez notre cohorte de nourrissons atteints de CC.

En conclusion, l'évaluation de la discontinuité de l'EEG de manière précoce après la chirurgie cardiaque ne semblerait pas être un outil fiable de prédiction du neurodéveloppement dans notre cohorte puisque plusieurs facteurs périopératoires semblent affecter son interprétation. De futures études sont nécessaires pour valider la valeur prédictive de l'utilisation de la discontinuité de l'EEG plus tardive afin de déterminer des moments plus critiques d'analyse dans les jours suivants la chirurgie.

4.3. Forces et limites de l'étude

L'une des forces importantes de cette étude est la stabilité de la pratique clinique au CHU-SJ. En effet, au niveau de la chirurgie cardiaque, aucun changement majeur n'a été observé au cours des dernières années en ce qui concerne le type de cardioplégie utilisé (principalement de type Del Nido), la température lors de la chirurgie ainsi que les professionnels au bloc opératoire. Ainsi, seuls deux chirurgiens ont eu la charge d'effectuer toutes les réparations cardiaques de notre cohorte, tandis qu'un seul chirurgien a réalisé toutes les interventions de type switch artériel pour les nourrissons atteints de d-TGV. Similairement, l'équipe anesthésique est restée relativement la même au cours de l'étude, puisque seuls 2 nouveaux anesthésistes se sont joints à l'équipe au cours de la dernière année. De plus, bien que les doses ne soient pas standardisées, il existe peu de variations au niveau des agents pharmacologiques administrés par chaque anesthésiste cardiaque du CHU-SJ.

Notre étude présente également plusieurs limites. Ainsi, étant donné qu'il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, nous avons dû collecter un échantillon de commodité, et donc, certaines données sont manquantes. Entre autres, bien qu'il existe un protocole clinique d'EEG en période préopératoire et postopératoire, nous avons eu 7 (14 %) nouveau-nés dans le groupe EEG complet et 2 (7 %) dans le sous-groupe d-TGV qui n'ont pas eu d'enregistrement d'EEG préopératoire, ce qui ne nous a pas permis d'évaluer leur état neurologique avant la chirurgie. Même si tous les nouveau-nés de notre cohorte ont un enregistrement après la chirurgie, ils n'ont pas tous un indice de discontinuité pour les 3 périodes d'intérêts, soit entre 15-18h, 18-21h et 21-24h.

De plus, bien que la taille du groupe neurodéveloppemental soit de 92, ce ne sont pas tous les nourrissons qui ont subi l'ensemble des tests d'intérêts neurodéveloppementaux. Ainsi, seulement 34 (37 %) nourrissons du groupe complet ont effectué le test BSID à 24 mois, tandis que 46 (50 %) et 48 (52 %) ont effectué le test MCBDI à 12 et 24 mois respectivement. Pour le sous-groupe d-TGV, des proportions similaires ont été rapportées, puisque 27 (45 %) ont un score BSID, tandis que 34 (57 %) ont obtenu des scores pour le MCBDI à 12 et 24 mois.

Concernant l'évaluation BSID à 24 mois, 58 enfants (63 %) ont été exclus de notre analyse. Ainsi, 24 enfants (26 %) du groupe neurodéveloppemental n'ont pas encore 2 ans, ce qui explique pourquoi leur test n'a pas été effectué. Également, 24 (26 %) enfants n'ont eu aucune évaluation à 24 mois. Entre autres, deux enfants (3 %) n'ont pas été invités à effectuer cette évaluation suite au diagnostic d'un trouble du spectre de l'autisme par le test *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS). Les résultats de l'un des enfants (2 %) évalué ont été invalidés dû à un manque de collaboration de ce dernier, ce qui a engendré la réjection d'un trop grand nombre d'items durant l'évaluation. Par ailleurs, bien que certains enfants, soit 4 (7 %), aient été évalués par le BSID, ce fut de manière trop tardive, à un âge supérieur à 27 mois, il nous est donc impossible de les comparer au reste du groupe. Également, 4 enfants (7 %) n'ont pas eu de suivi neurodéveloppemental à 24 mois dû à un refus parental, pour raison de sécurité durant la pandémie de la COVID-19. Finalement, l'un des enfants (2 %) a été suivi par une institution externe. Ainsi, malgré le transfert d'un rapport qualitatif par cette institution, les scores bruts utilisés dans nos analyses n'ont pas été indiqués dans ce dernier.

Lors de la première évaluation du MCBDI à 12 mois, 46 enfants (50 %) ont été exclus. Parmi eux, 8 enfants (17 %) étaient encore trop jeunes pour compléter cette évaluation, puisqu'ils n'avaient pas encore eu 12 mois. Par ailleurs, parmi ceux ayant l'âge d'être évalué, 37 (44 %) n'avaient pas complété le questionnaire et un enfant (1 %) avait obtenu des résultats invalides suite à une erreur lorsque le questionnaire en ligne a été complété. Lors de la seconde évaluation du MCBDI, effectuée à 24 mois, 44 enfants (48 %) ont été exclus. Parmi ces enfants-là, 24 (55%) avaient un âge inférieur à 24 mois, et étaient donc trop jeunes pour compléter le test de dépistage. Également, 12 (27 %) enfants n'ont pas été évalués puisque le questionnaire en ligne n'a pas été complété par leurs parents. De plus, 6 (14 %) enfants ont été évalués de manière trop tardive, soit à un âge supérieur à 27 mois. Finalement, 2 (4 %) enfants ont obtenus des résultats invalides causés par une erreur lors de l'achèvement du test.

De plus, nous avons inclus un échantillon très hétérogène au niveau du type de cardiopathie dans notre cohorte, malgré le fait que la littérature rapporte un risque de neurodéveloppement altéré plus important chez certains types de cardiopathie, dont les uni-ventriculaires (Cf. Section 1.4.2.2.

Type de cardiopathie, p.41). Afin de remédier à cette situation, nous avons également effectué des sous-analyses avec des sous-groupes homogènes uniquement composés de nourrissons atteints de d-TGV. Malgré des tailles de cohorte limitées, il était utile de réduire l'effet confondant associé au type de chirurgie ainsi qu'à la sévérité du défaut cardiaque sur nos résultats. Toutefois, de plus grandes études seront nécessaires pour confirmer l'effet de ces agents pharmacologiques périopératoire sur le développement neurologique de nourrissons atteint de différents types de cardiopathies.

Nos groupes sont majoritairement composés de garçons, ce qui est compréhensible, compte tenu du fait que les cardiopathies congénitales complexes nécessitant une chirurgie cardiaque sont plus prévalentes chez les garçons en comparaison aux filles (Marelli et al., 2010). De plus il existe une plus grande prévalence de d-TGV chez les garçons (M/F ratio 2-4 :1) (Hoffman et Kaplan, 2002). Par ailleurs, nos résultats n'ont pas considéré l'effet du sexe, bien que la littérature rapporte une plus faible toxicité et une meilleure récupération chez le sexe féminin (Cf. Section 1.4.2.10. Effet du sexe, p.45). Dans les études de Naguib et al. (Naguib et al., 2013; Naguib et al., 2015), bien que non discutés dans leurs manuscrits, nous avons noté une proportion de filles significativement plus élevée chez le groupe ayant démontré un plus faible stress suite à la chirurgie ainsi que de meilleurs résultats neurodéveloppementaux. On peut penser que de meilleurs résultats chez ces cohortes ont été influencés par une plus grande proportion de nourrissons de sexe féminin. Ainsi, nous avons tenté de voir si le sexe avait eu une influence sur nos résultats. Dans un premier temps, bien que non significatives, nous avons retrouvé une administration de plus fortes doses d'opioïdes ($p=0.921$) et de fentanyl ($p=0.679$) à l'USIP chez les filles. Malgré tout, nous avons noté une différence significative au niveau des scores de motricité globale ($p=0.023$) et grossière ($p=0.014$), qui étaient plus élevés chez les filles, tel qu'attendu. Par ailleurs, le sexe pourrait être un facteur confondant pour nos résultats, puisque malgré une différence non significative au niveau des doses d'opioïdes administrées suite à la chirurgie, nous avons tout de même trouvé de meilleurs scores de motricité du BSID à 24 mois chez les filles. Pour mieux comprendre ces résultats, nous avons tenté de découvrir si le sexe avait un impact sur la réponse de stress chirurgical. Ainsi, dans une étude chez de jeunes enfants, Karišik et collaborateurs ont rapporté une réponse de stress ainsi qu'une douleur postopératoire plus

importante chez les garçons. Selon les auteurs, les parents ayant un garçon avaient tendance à présenter une plus grande inquiétude, anxiété, et peur, ainsi qu'un plus grand nombre de plaintes liées à la gestion périopératoire. Cependant, cette étude a pris place au Monténégro et les auteurs ont associé ce comportement à la culture du pays, puisqu'aucune explication physiologique n'aurait permis d'expliquer les différences entre les deux sexes. Ainsi, l'inquiétude des parents, et non le sexe, aurait influencé le niveau de stress des enfants, ce qui aurait, par la suite, influencé leur pronostic (Karišik et al., 2019).

La conception rétrospective de cette étude engendre plusieurs facteurs confondants qui ont pu influencer les résultats obtenus. Entre autres, puisqu'il n'y a pas de ligne directrice établie, il existe une variation significative au niveau des agents pharmacologiques administrés pour chaque nouveau-né, pendant et après la chirurgie. Il est donc impossible d'évaluer réellement l'effet d'un agent pharmacologique spécifique puisqu'il est majoritairement administré en combinaison avec une multitude d'autres agents de sédation, d'analgésie et d'anesthésie. Ainsi, il est possible que les effets observés soient induits par une synergie entre plusieurs agents pharmacologiques. Les agents administrés en période intra-opératoire varient et peuvent inclure la dexmedetomidine, la kétamine, le sufentanil, le rémifentanil, le midazolam, le propofol, le fentanyl, le sulfate de magnésium et l'acide tranexamique. Aucun anesthésique volatil n'a été administré durant la chirurgie, à l'exception d'un seul enfant ayant reçu du sévoflurane à l'induction de l'anesthésie. Aux soins intensifs pédiatriques, suite à la chirurgie cardiaque, la médication reçue varie également et est comprise de morphine, fentanyl, dexmédétomidine, midazolam et kétamine. Dans le cadre de notre étude, il ne nous a pas été possible d'effectuer des analyses sur l'effet spécifique de chaque médicament, car tous les enfants de notre cohorte ont reçu plus d'un agent pharmacologique lors de chaque période évaluée. En effet, il aurait été réalistiquement impossible d'utiliser seulement un agent pour obtenir tous les effets recherchés, soit l'analgésie pour le confort des patients, mais aussi la sédation et l'anesthésie, ce qui explique pourquoi plusieurs molécules sont utilisées conjointement en tout temps.

Également, étant donné l'enregistrement précoce des EEG postopératoires, il est possible que les agents pharmacologiques administrés en périopératoire aient influencé l'interprétation de

l'activité cérébrale. Ainsi, certains agents pharmacologiques peuvent entraîner une dépression de l'activité électrique, ce qui peut être confondu, lors de notre calcul de la discontinuité, avec une atteinte cérébrale secondaire à la chirurgie, comme la présence d'œdème cérébral ou la qualité de la préservation de l'intégrité du flot sanguin cérébral.

Finalement, plusieurs facteurs environnementaux, qui ont précédemment été rapportés dans la littérature comme étant associés à une atteinte neurodéveloppementale, n'ont pas pu être évalués dans le cadre de cette étude.

Dans un premier temps, un indice d'éducation parentale plus faible serait associé à de plus faibles scores neurodéveloppementaux. Par ailleurs, notre étude étant rétrospective, il nous a été impossible d'obtenir cette information pour l'ensemble de notre cohorte. Au niveau du groupe neurodéveloppemental complet (N=92), nous avons uniquement été en mesure d'évaluer le niveau d'éducation des parents chez la moitié des enfants (N=43, 47%). Parmi les parents évalués, nous avons observé une distribution similaire puisque 14 (15%) ont effectué des études secondaires ou professionnelles (DEP), 14 (15%) ont effectué des études collégiales (cégep) et 15 (17%) ont complété des études universitaires. Une distribution similaire a été retrouvée chez le sous-groupe de d-TGV (N=60), puisque 30 (50%) parents n'ont pas été évalués tandis que 10 (17%) ont gradué d'une école secondaire ou professionnelle, 9 (15%) d'un cégep et 11 (18%) d'une université. Il sera intéressant, dans une étude prospective, de collecter ces scores par le biais d'un questionnaire pour ajuster nos résultats à l'aide de ce facteur.

Un autre facteur de l'environnement pouvant affecter le développement de l'enfant est l'indice de stress parental durant la première année de vie. Similairement à l'éducation parentale, seule une faible proportion des parents a rempli le questionnaire évaluant cet indice. Ainsi, seulement 28 (30%) et 19 (32%), chez le groupe complet et son sous-groupe de d-TGV respectivement, ont obtenu des scores à partir du questionnaire en ligne, ce qui ne nous permet pas d'évaluer l'influence du stress parentale dans la 1^e année de vie sur le neurodéveloppement des enfants de notre cohorte. Il s'agit d'une limite importante surtout sachant que le stress est un facteur modifiable par la mise en place de programmes de support familial (McCusker et al., 2010). Par

conséquent, il sera nécessaire, dans une étude future, d'évaluer ces données de manière systématique pour chaque parent des enfants suivis à la clinique CINC.

4.4. Perspectives d'études futures

Dans cette étude, nous avons étudié l'effet des doses d'agents pharmacologiques administrées en périopératoire sur la récupération EEG en postopératoire ainsi que sur les résultats neurodéveloppementaux.

Malgré une littérature qui rapporte un effet protecteur associé à l'administration de DEX, nos résultats n'ont rien rapporté de tel, et ce, même lors de l'administration de fortes doses. Par ailleurs, de futures études devraient évaluer l'impact de cet agent pharmacologique à plusieurs doses, afin de déterminer les valeurs optimales à administrer pour bénéficier de ses propriétés protectrices. De plus, il serait intéressant d'évaluer l'effet de cet agent dans un contexte non chirurgical, tel qu'une administration chez des nourrissons aux soins intensifs pour son effet de sédation, afin de réduire l'effet confondant des facteurs intra-opératoires.

De futures études sont également nécessaires pour mieux comprendre l'impact de l'administration de kétamine sur le cerveau immature de nourrissons lors de la chirurgie cardiaque. Il serait intéressant d'évaluer les doses optimales pour maximiser la neuroprotection, induite suite à la réduction de l'excitotoxicité de la chirurgie, tout en réduisant la neurotoxicité qui est souvent associée à cet agent pharmacologique.

Contrairement à ce qui a été rapporté dans la littérature, nos résultats n'ont démontré aucun effet délétère suite à l'exposition précoce des nourrissons au midazolam, et ce même à plus fortes doses. De futures études seront donc nécessaires pour évaluer si l'utilisation du midazolam pour la sédation est délétère durant et à la suite d'une chirurgie cardiaque néonatale. De plus, il serait intéressant d'investiguer l'effet de la dose-réponse de cet agent pharmacologique pour mieux comprendre quelles sont les doses optimales qui permettraient de minimiser les effets délétères qui sont communément rapportés chez des cohortes néonatales.

Malgré des résultats qui démontrent que de plus fortes doses d'opioïdes en postopératoire seraient associées à de meilleurs scores neurodéveloppementaux, il serait intéressant d'évaluer, dans le cadre d'une prochaine étude, quel serait l'intervalle optimal des doses d'opioïdes à administrer chez une cohorte de nourrissons atteints de cardiopathie congénitale complexe afin de maximiser leurs effets potentiellement protecteurs, tout en réduisant les effets délétères.

Également, il serait intéressant d'effectuer un enregistrement d'EEG de manière plus tardive, soit quelques jours suivant la chirurgie, afin de réduire les facteurs confondants, retrouvés lors de la période postopératoire précoce, qui affectent l'interprétation de nos résultats. En effet, la médication ainsi que plusieurs autres facteurs périopératoires peuvent avoir un effet sur l'EEG qu'on analyse durant les premières 24 heures après la chirurgie.

Afin de valider notre hypothèse sur la réduction de la réponse de stress, il serait intéressant, dans une étude prospective, de mesurer la présence de marqueurs de stress suite à l'administration de différentes doses d'opioïdes en périopératoire. Par la suite, nous pourrions comparer la présence de ces marqueurs à nos mesures de récupération cérébrale, soit l'EEG postopératoire et les scores neurodéveloppementaux, afin de confirmer notre hypothèse sur le mécanisme de neuroprotection qui serait potentiellement induit par les opioïdes.

De plus, plusieurs délais neurodéveloppementaux observés chez les individus atteints de CC complexe ne sont pas détectables lors d'évaluations de suivi trop précoces, tel que présenté dans cette étude. En effet, l'évaluation précoce d'une cohorte néonatale à risque en utilisant plusieurs tests neurodéveloppementaux n'aurait pas permis de complètement prédire les résultats neurodéveloppementaux ultérieurs (Brosig et al., 2018). Certaines études ont rapporté l'importance d'effectuer un suivi longitudinal à l'âge scolaire pour évaluer les différents aspects du neurodéveloppement (Potharst et al., 2012). Entre autres, lors du *Boston Circulatory Trial*, rapportant les résultats neurodéveloppementaux de nourrissons à la suite d'une chirurgie cardiaque néonatale, l'évaluation longitudinale du développement a permis de démontrer que différents déficits émergent au fil du temps (Bellinger et al., 1995; Bellinger et al., 2003; Fuller et al., 2010; Leonard A. Rappaport et al., 1998; Wypij et al., 2003). Par ailleurs, il serait intéressant

de poursuivre une étude longitudinale et d'évaluer si l'impact de ces agents pharmacologiques persiste à plus long terme.

Finalement, de futurs travaux de recherche seront nécessaires pour confirmer nos résultats présentés dans le cadre de ce mémoire avec des groupes de taille d'échantillonnage plus important afin d'assurer la reproductibilité de nos résultats. Ainsi, nous planifions continuer la collecte des scores neurodéveloppementaux lorsque tous les enfants suivis par la CINC auront respectivement 12 et 24 mois.

4.5. Conclusion et implications cliniques de l'étude

À notre connaissance, notre étude est la première de son genre à démontrer une association entre l'administration de fortes doses d'opioïdes durant la période périopératoire et l'obtention de meilleurs résultats neurodéveloppementaux à 24 mois par le BSID chez des nourrissons atteints de cardiopathie congénitale critique. De plus, il semblerait que, contrairement à nos hypothèses, l'EEG précoce dans la première journée postopératoire ne soit pas un outil efficace pour prédire le pronostic neurodéveloppemental de nourrissons à risque, tel que notre cohorte de nouveau-nés atteints de CC subissant une chirurgie cardiaque.

Les résultats de cette étude contribuent à faire avancer l'état des connaissances sur l'impact des agents pharmacologiques administrés en périopératoire sur la récupération à court- et long-terme sur le cerveau. Cependant, l'implication clinique est incertaine puisque l'utilisation d'une cohorte rétrospective a engendré plusieurs facteurs confondants. Il est donc nécessaire, dans de futures études, d'identifier les agents d'anesthésie, d'analgésie et de sédation et les doses optimales à administrer en période périopératoire chez des nouveau-nés atteints de CC complexe pour réduire la morbidité neurologique suite à la chirurgie cardiaque néonatale. Finalement, nos résultats suggèrent qu'une stratégie neuroprotectrice potentielle serait de réduire le stress causé par la chirurgie cardiaque avec CEC, par une sédation adéquate induite suite à l'administration de fortes doses d'opioïdes, afin d'améliorer les résultats neurodéveloppementaux.

Références bibliographiques

Acton, B. V., Biggs, W. S., Creighton, D. E., Penner, K. A., Switzer, H. N., Thomas, J. H., Joffe, A. R. et Robertson, C. M. (2011, Oct). Overestimating neurodevelopment using the Bayley-III after early complex cardiac surgery. *Pediatrics*, 128(4), e794-800. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0331>

Administration, U. S. F. a. D. (2016). *FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women*. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-results-new-warnings-about-using-general-anesthetics-and>

Afonso, J. et Reis, F. (2012, Jan-Feb). Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol*, 62(1), 118-133. [https://doi.org/10.1016/s0034-7094\(12\)70110-1](https://doi.org/10.1016/s0034-7094(12)70110-1)

Akeju, O., Pavone, K. J., Westover, M. B., Vazquez, R., Prerau, M. J., Harrell, P. G., Hartnack, K. E., Rhee, J., Sampson, A. L., Habeeb, K., Gao, L., Pierce, E. T., Walsh, J. L., Brown, E. N. et Purdon, P. L. (2014, Nov). A comparison of propofol- and dexmedetomidine-induced electroencephalogram dynamics using spectral and coherence analysis. *Anesthesiology*, 121(5), 978-989. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000000419>

Akeju, O., Song, A. H., Hamilos, A. E., Pavone, K. J., Flores, F. J., Brown, E. N. et Purdon, P. L. (2016, Jun). Electroencephalogram signatures of ketamine anesthesia-induced unconsciousness. *Clin Neurophysiol*, 127(6), 2414-2422. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.03.005>

Aksu, R., Kumandas, S., Akin, A., Bicer, C., Gümüş, H., Güler, G., Per, H., Bayram, A. et Boyaci, A. (2011). The comparison of the effects of dexmedetomidine and midazolam sedation on electroencephalography in pediatric patients with febrile convulsion. *Pediatric Anesthesia*, 21(4), 373-378. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2010.03516.x>

Albanèse, J., Arnaud, S., Rey, M., Thomachot, L., Alliez, B. et Martin, C. (1997, Dec). Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain

- injury patients during propofol sedation. *Anesthesiology*, 87(6), 1328-1334.
<https://doi.org/10.1097/00000542-199712000-00011>
- Albers, C. A. et Grieve, A. J. (2007). Test Review: Bayley, N. (2006). Bayley Scales of Infant and Toddler Development– Third Edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 25(2), 180-190.
<https://doi.org/10.1177/0734282906297199>
- Algra, S. O., Jansen, N. J., van der Tweel, I., Schouten, A. N., Groenendaal, F., Toet, M., van Oeveren, W., van Haastert, I. C., Schoof, P. H., de Vries, L. S. et Haas, F. (2014, Jan 14). Neurological injury after neonatal cardiac surgery: a randomized, controlled trial of 2 perfusion techniques. *Circulation*, 129(2), 224-233.
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.003312>
- Aligny, C., Roux, C., Dourmap, N., Ramdani, Y., Do-Rego, J. C., Jégou, S., Leroux, P., Leroux-Nicollet, I., Marret, S. et Gonzalez, B. J. (2014, Jul 3). Ketamine alters cortical integration of GABAergic interneurons and induces long-term sex-dependent impairments in transgenic Gad67-GFP mice. *Cell Death Dis*, 5(7), e1311. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.275>
- Aljure, O. D. et Fabbro, M. (2019, 2019/02/01/). Cardiopulmonary Bypass and Inflammation: The Hidden Enemy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 33(2), 346-347.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.05.030>
- American Academy of Pediatrics, C. F. N. et American College of Obstetricians and Gynecologists, C. O. B. (2006, Apr). The Apgar score. *Pediatrics*, 117(4), 1444-1447.
<https://doi.org/10.1542/peds.2006-0325>
- Amrein, R. et Hetzel, W. (1991, 1991/01/01). Pharmacology of drugs frequently used in ICUs: midazolam and flumazenil. *Intensive Care Medicine*, 17(1), S1-S10.
<https://doi.org/10.1007/BF01731147>
- Anand, K. J. (2007, May). Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*, 27 Suppl 1, S4-s11. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211712>
- Anand, K. J., Barton, B. A., McIntosh, N., Lagercrantz, H., Pelausa, E., Young, T. E. et Vasa, R. (1999, Apr). Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results

- from the NOPAIN trial. Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 153(4), 331-338. <https://doi.org/10.1001/archpedi.153.4.331>
- Anand, K. J., Garg, S., Rovnaghi, C. R., Narsinghani, U., Bhutta, A. T. et Hall, R. W. (2007, Sep). Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain. *Pediatr Res*, 62(3), 283-290. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3180986d2f>
- Anand, K. J., Hall, R. W., Desai, N., Shephard, B., Bergqvist, L. L., Young, T. E., Boyle, E. M., Carbajal, R., Bhutani, V. K., Moore, M. B., Kronsberg, S. S. et Barton, B. A. (2004, May 22). Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*, 363(9422), 1673-1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16251-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16251-x)
- Anand, K. J. et Hickey, P. R. (1992, Jan 2). Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med*, 326(1), 1-9. <https://doi.org/10.1056/nejm199201023260101>
- Anand, K. J. S. (2000, 2000/09/01). Pain, plasticity, and premature birth: a prescription for permanent suffering? *Nature Medicine*, 6(9), 971-973. <https://doi.org/10.1038/79658>
- Anand, K. J. S. et Hickey, P. R. (1992). Halothane–Morphine Compared with High-Dose Sufentanil for Anesthesia and Postoperative Analgesia in Neonatal Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*, 326(1), 1-9. <https://doi.org/10.1056/nejm199201023260101>
- Anand, K. J. S., Sippell, W. G. et Aynsley-Green, A. (1987, 1987/01/10/). Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery : Effects on the stress response *The Lancet*, 329(8524), 62-66. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)91907-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)91907-6)
- Anderson, P. J., De Luca, C. R., Hutchinson, E., Roberts, G. et Doyle, L. W. (2010, Apr). Underestimation of developmental delay by the new Bayley-III Scale. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 164(4), 352-356. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.20>
- Andre, M., Lamblin, M. D., d'Allest, A. M., Curzi-Dascalova, L., Moussalli-Salefranque, F., T, S. N. T., Vecchierini-Blineau, M. F., Wallois, F., Walls-Esquivel, E. et Plouin, P. (2010, May). Electroencephalography in premature and full-term infants. Developmental features and glossary. *Neurophysiol Clin*, 40(2), 59-124. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2010.02.002>

- Andropoulos, D. B., Ahmad, H. B., Haq, T., Brady, K., Stayer, S. A., Meador, M. R., Hunter, J. V., Rivera, C., Voigt, R. G., Turcich, M., He, C. Q., Shekerdemian, L. S., Dickerson, H. A., Fraser, C. D., Dean McKenzie, E., Heinle, J. S. et Blaine Easley, R. (2014, Mar). The association between brain injury, perioperative anesthetic exposure, and 12-month neurodevelopmental outcomes after neonatal cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Paediatr Anaesth*, 24(3), 266-274. <https://doi.org/10.1111/pan.12350>
- Andropoulos, D. B., Easley, R. B., Brady, K., McKenzie, E. D., Heinle, J. S., Dickerson, H. A., Shekerdemian, L., Meador, M., Eisenman, C., Hunter, J. V., Turcich, M., Voigt, R. G. et Fraser, C. D., Jr. (2012, Oct). Changing expectations for neurological outcomes after the neonatal arterial switch operation. *Ann Thorac Surg*, 94(4), 1250-1255; discussion 1255-1256. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.04.050>
- Angeles, D. M., Wycliffe, N., Michelson, D., Holshouser, B. A., Deming, D. D., Pearce, W. J., Sowers, L. C. et Ashwal, S. (2005, 2005/06/01). Use of Opioids in Asphyxiated Term Neonates: Effects on Neuroimaging and Clinical Outcome. *Pediatr Res*, 57(6), 873-878. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000157676.45088.8C>
- Angelini, P. (1995). Embryology and congenital heart disease. *Texas Heart Institute journal*, 22(1), 1-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7787459>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC325204/>
- Antkowiak, B. (2001, 2001/05/01). How do general anaesthetics work? *Naturwissenschaften*, 88(5), 201-213. <https://doi.org/10.1007/s001140100230>
- Anttila, M., Penttilä, J., Helminen, A., Vuorilehto, L. et Scheinin, H. (2003, Dec). Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 56(6), 691-693. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01944.x>
- Arboleda, G., Cárdenas, Y., Rodríguez, Y., Morales, L. C., Matheus, L. et Arboleda, H. (2010, Dec). Differential regulation of AKT, MAPK and GSK3 β during C2-ceramide-induced neuronal death. *Neurotoxicology*, 31(6), 687-693. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.08.001>
- Arevalo, M. A., Azcoitia, I. et Garcia-Segura, L. M. (2015, Jan). The neuroprotective actions of oestradiol and oestrogen receptors. *Nat Rev Neurosci*, 16(1), 17-29. <https://doi.org/10.1038/nrn3856>

- Arriaga, R. I., Fenson, L., Cronan, T. et Pethick, S. J. (2008). Scores on the MacArthur Communicative Development Inventory of children from low and middle-income families. *Applied Psycholinguistics*, 19(2), 209-223. <https://doi.org/10.1017/S0142716400010043>
- Atallah, J., Joffe, A. R., Robertson, C. M., Leonard, N., Blakley, P. M., Nettel-Aguirre, A., Sauve, R. S., Ross, D. B. et Rebeyka, I. M. (2007, Sep). Two-year general and neurodevelopmental outcome after neonatal complex cardiac surgery in patients with deletion 22q11.2: a comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 134(3), 772-779. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.03.007>
- Ayoglu, H., Kulah, C. et Turan, I. (2008, Sep). Antimicrobial effects of two anaesthetic agents: dexmedetomidine and midazolam. *Anaesth Intensive Care*, 36(5), 681-684. <https://doi.org/10.1177/0310057x0803600508>
- Azcoitia, I., Fernandez-Galaz, C., Sierra, A. et Garcia-Segura, L. M. (1999, Sep). Gonadal hormones affect neuronal vulnerability to excitotoxin-induced degeneration. *J Neurocytol*, 28(9), 699-710. <https://doi.org/10.1023/a:1007025219044>
- Azcoitia, I., Sierra, A., Veiga, S., Honda, S., Harada, N. et Garcia-Segura, L. M. (2001, Jun 15). Brain aromatase is neuroprotective. *J Neurobiol*, 47(4), 318-329. <https://doi.org/10.1002/neu.1038>
- Baffa, J. M. (2018). *Revue générale des anomalies cardiovasculaires congénitales*. <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/p%C3%A9diatrie/anomalies-cardiovasculaires-cong%C3%A9nitales/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-anomalies-cardiovasculaires-cong%C3%A9nitales>
- Bai, Y., Yu, H., Wang, M., Wan, Y., Liu, X., Tang, N., Mo, L. et Wei, J. (2016, 05/30). Effect of intraoperative application of dexmedetomidine on early postoperative cognitive function and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children undergoing tonsillectomy. 9, 8482-8489.
- Ballweg, J. A., Wernovsky, G. et Gaynor, J. W. (2007, Mar-Apr). Neurodevelopmental outcomes following congenital heart surgery. *Pediatr Cardiol*, 28(2), 126-133. <https://doi.org/10.1007/s00246-006-1450-9>

- Bauer, T. M., Ritz, R., Haberthür, C., Ha, H. R., Hunkeler, W., Sleight, A. J., Scollo-Lavizzari, G. et Haefeli, W. E. (1995, Jul 15). Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet*, 346(8968), 145-147. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91209-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91209-6)
- Bayley, N. (1969). *Manual for the Bayley Scales of Infant Development*. Psychological Corporation. <https://books.google.ca/books?id=V55fGQAACAAJ>
- Bayley, N. (2006). *Bayley Scales of Infant Development and Toddler Development: Administration Manual*. PsychCorp, Harcourt Assessment. <https://books.google.ca/books?id=kj0pswEACAAJ>
- Beca, J., Gunn, J. K., Coleman, L., Hope, A., Reed, P. W., Hunt, R. W., Finucane, K., Brizard, C., Dance, B. et Shekerdemian, L. S. (2013, Mar 5). New white matter brain injury after infant heart surgery is associated with diagnostic group and the use of circulatory arrest. *Circulation*, 127(9), 971-979. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.001089>
- Beilin, B., Rusabrov, Y., Shapira, Y., Roytblat, L., Greemberg, L., Yardeni, I. Z. et Bessler, H. (2007, Oct). Low-dose ketamine affects immune responses in humans during the early postoperative period. *Br J Anaesth*, 99(4), 522-527. <https://doi.org/10.1093/bja/aem218>
- Bell, A. H., Greisen, G. et Pryds, O. (1993, Jan). Comparison of the effects of phenobarbitone and morphine administration on EEG activity in preterm babies. *Acta Paediatr*, 82(1), 35-39. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1993.tb12511.x>
- Bellinger, D. C., Jonas, R. A., Rappaport, L. A., Wypij, D., Wernovsky, G., Kuban, K. C., Barnes, P. D., Holmes, G. L., Hickey, P. R., Strand, R. D. et et al. (1995, Mar 2). Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med*, 332(9), 549-555. <https://doi.org/10.1056/nejm199503023320901>
- Bellinger, D. C., Rivkin, M. J., DeMaso, D., Robertson, R. L., Stopp, C., Dunbar-Masterson, C., Wypij, D. et Newburger, J. W. (2015, Feb). Adolescents with tetralogy of Fallot: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Cardiol Young*, 25(2), 338-347. <https://doi.org/10.1017/s1047951114000031>

- Bellinger, D. C., Wypij, D., duPlessis, A. J., Rappaport, L. A., Jonas, R. A., Wernovsky, G. et Newburger, J. W. (2003, Nov). Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126(5), 1385-1396. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(03\)00711-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)00711-6)
- Bellinger, D. C., Wypij, D., Kuban, K. C., Rappaport, L. A., Hickey, P. R., Wernovsky, G., Jonas, R. A. et Newburger, J. W. (1999, Aug 3). Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 100(5), 526-532. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.5.526>
- Bertram, E. H. et Lothman, E. W. (1990, 1990/04/01/). NMDA receptor antagonists and limbic status epilepticus: a comparison with standard anticonvulsants. *Epilepsy Res*, 5(3), 177-184. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0920-1211\(90\)90036-U](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0920-1211(90)90036-U)
- Bhutta, A. T., Schmitz, M. L., Swearingen, C., James, L. P., Wardbegnoche, W. L., Lindquist, D. M., Glasier, C. M., Tuzcu, V., Prodhon, P., Dyamenahalli, U., Imamura, M., Jaquiss, R. D. et Anand, K. J. (2012, May). Ketamine as a neuroprotective and anti-inflammatory agent in children undergoing surgery on cardiopulmonary bypass: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*, 13(3), 328-337. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31822f18f9>
- Bichel, T., Rouge, J. C., Schlegel, S., Spahr-Schopfer, I. et Kalangos, A. (2000). Epidural sufentanil during paediatric cardiac surgery: effects on metabolic response and postoperative outcome. *Paediatr Anaesth*, 10(6), 609-617. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2000.00557.x>
- Birca, A., Vakorin, V. A., Porayette, P., Madathil, S., Chau, V., Seed, M., Doesburg, S. M., Blaser, S., Nita, D. A., Sharma, R., Duerden, E. G., Hickey, E. J., Miller, S. P. et Hahn, C. D. (2016, Sep). Interplay of brain structure and function in neonatal congenital heart disease. *Ann Clin Transl Neurol*, 3(9), 708-722. <https://doi.org/10.1002/acn3.336>
- Blain-Moraes, S., Lee, U., Ku, S., Noh, G. et Mashour, G. A. (2014). Electroencephalographic effects of ketamine on power, cross-frequency coupling, and connectivity in the alpha bandwidth. *Front Syst Neurosci*, 8, 114. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00114>

- Blednov, Y. A., Stoffel, M., Alva, H. et Harris, R. A. (2003, Jan 7). A pervasive mechanism for analgesia: activation of GIRK2 channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(1), 277-282. <https://doi.org/10.1073/pnas.012682399>
- Blumer, J. L. (1998, Jul). Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin Pharmacokinet*, 35(1), 37-47. <https://doi.org/10.2165/00003088-199835010-00003>
- Bode, M. M., D'Eugenio, D. B., Mettelman, B. B. et Gross, S. J. (2014, Nov-Dec). Predictive validity of the Bayley, Third Edition at 2 years for intelligence quotient at 4 years in preterm infants. *J Dev Behav Pediatr*, 35(9), 570-575. <https://doi.org/10.1097/dbp.0000000000000110>
- Bonthrone, A. F., Chew, A., Kelly, C. J., Almedom, L., Simpson, J., Victor, S., Edwards, A. D., Rutherford, M. A., Nosarti, C. et Counsell, S. J. Cognitive function in toddlers with congenital heart disease: The impact of a stimulating home environment. *Infancy*, n/a(n/a). <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/infa.12376>
- Boudreault, M.-C., Cabirol, É.-A., Trudeau, N., Poulin-Dubois, D. et Sutton, A. (2007). Les Inventaires MacArthur du Développement de la communication: Validité et données normatives préliminaires. [MacArthur Communicative Development Inventories: Validity and preliminary normative data.]. *Canadian Journal of Speech-Language Pathology and Audiology*, 31(1), 27-37.
- Bouza, H. (2009, Sep). The impact of pain in the immature brain. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 22(9), 722-732. <https://doi.org/10.3109/14767050902926962>
- Bovill, J. G., Sebel, P. S., Blackburn, C. L., Oei-Lim, V. et Heykants, J. J. (1984, Nov). The pharmacokinetics of sufentanil in surgical patients. *Anesthesiology*, 61(5), 502-506. <https://doi.org/10.1097/00000542-198411000-00004>
- Boylan, G., Burgoyne, L., Moore, C., O'Flaherty, B. et Rennie, J. (2010, Aug). An international survey of EEG use in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*, 99(8), 1150-1155. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01809.x>
- Bozkurt, P., Tunali, Y., Kaya, G. et Okar, I. (1997). Histological changes following epidural injection of midazolam in the neonatal rabbit. *Pediatric Anesthesia*, 7(5), 385-389. <https://doi.org/https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.1997.d01-107.x>

Britton, J. W., Frey, L. C., Hopp, J. L., Korb, P., Koubeissi, M. Z., Lievens, W. E., Pestana-Knight, E. M. et St. Louis, E. K. (2016). Dans E. K. St. Louis et L. C. Frey (dir.), *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants*. American Epilepsy Society

Copyright ©2016 by American Epilepsy Society.

Brix-Christensen, V. (2001, Jul). The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand*, 45(6), 671-679. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2001.045006671.x>

Bromm, B., Meier, W. et Scharein, E. (1989, 1989/09/01/). Pre-stimulus/post-stimulus relations in EEG spectra and their modulations by an opioid and an antidepressant. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 73(3), 188-197. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0013-4694\(89\)90119-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0013-4694(89)90119-3)

Bronicki, R. A. et Hall, M. (2016, Aug). Cardiopulmonary Bypass-Induced Inflammatory Response: Pathophysiology and Treatment. *Pediatr Crit Care Med*, 17(8 Suppl 1), S272-278. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000000759>

Brosig, C., Butcher, J., Butler, S., Ilardi, D. L., Sananes, R., Sanz, J. H., Sood, E., Struempfl, K. et Ware, J. (2014). Monitoring developmental risk and promoting success for children with congenital heart disease: Recommendations for cardiac neurodevelopmental follow-up programs. *Clinical Practice in Pediatric Psychology*, 2(2), 153-165. <https://doi.org/10.1037/cpp0000058>

Brosig, C. L., Bear, L., Allen, S., Hoffmann, R. G., Pan, A., Frommelt, M. et Mussatto, K. A. (2017, Apr). Preschool Neurodevelopmental Outcomes in Children with Congenital Heart Disease. *J Pediatr*, 183, 80-86.e81. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.12.044>

Brosig, C. L., Bear, L., Allen, S., Simpson, P., Zhang, L., Frommelt, M. et Mussatto, K. A. (2018, Sep). Neurodevelopmental outcomes at 2 and 4 years in children with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*, 13(5), 700-705. <https://doi.org/10.1111/chd.12632>

Brosig, C. L., Mussatto, K. A., Kuhn, E. M. et Tweddell, J. S. (2007, Jan-Feb). Neurodevelopmental outcome in preschool survivors of complex congenital heart disease: implications for

- clinical practice. *J Pediatr Health Care*, 21(1), 3-12.
<https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2006.03.008>
- Brossard-Racine, M., du Plessis, A. J. et Limperopoulos, C. (2015, Apr). Developmental cerebellar cognitive affective syndrome in ex-preterm survivors following cerebellar injury. *Cerebellum*, 14(2), 151-164. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0597-9>
- Brummelte, S., Grunau, R. E., Chau, V., Poskitt, K. J., Brant, R., Vinall, J., Gover, A., Synnes, A. R. et Miller, S. P. (2012, Mar). Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*, 71(3), 385-396. <https://doi.org/10.1002/ana.22267>
- Butler, J., Rucker, G. M. et Westaby, S. (1993, Feb). Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 55(2), 552-559. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(93\)91048-r](https://doi.org/10.1016/0003-4975(93)91048-r)
- Butler, S. C., Sadhwani, A., Stopp, C., Singer, J., Wypij, D., Dunbar-Masterson, C., Ware, J. et Newburger, J. W. (2019). Neurodevelopmental assessment of infants with congenital heart disease in the early postoperative period. *Congenit Heart Dis*, 14(2), 236-245. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/chd.12686>
- Calderon, J., Angeard, N., Moutier, S., Plumet, M. H., Jambaqué, I. et Bonnet, D. (2012, Jul). Impact of prenatal diagnosis on neurocognitive outcomes in children with transposition of the great arteries. *J Pediatr*, 161(1), 94-98.e91. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.12.036>
- Campbell, M. J., Ziviani, J. M., Stocker, C. F., Khan, A. et Sakzewski, L. (2019, Feb). Neuromotor performance in infants before and after early open-heart surgery and risk factors for delayed development at 6 months of age. *Cardiol Young*, 29(2), 100-109. <https://doi.org/10.1017/s1047951118001622>
- Carollo, D. S., Nossaman, B. D. et Ramadhyani, U. (2008, Aug). Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol*, 21(4), 457-461. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328305e3ef>
- Cassidy, A. R., White, M. T., DeMaso, D. R., Newburger, J. W. et Bellinger, D. C. (2015, Jan). Executive Function in Children and Adolescents with Critical Cyanotic Congenital Heart Disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 21(1), 34-49. <https://doi.org/10.1017/s1355617714001027>

- Catré, D., Lopes, M. F. et Cabrita, A. S. (2012, 2011/10/19). Lasting Developmental Effects of Neonatal Fentanyl Exposure in Prewaning Rats. *Anesthesiology Research and Practice*, 2012, 180124. <https://doi.org/10.1155/2012/180124>
- Chang, E. I., Zárate, M. A., Rabaglino, M. B., Richards, E. M., Arndt, T. J., Keller-Wood, M. et Wood, C. E. (2016, Mar). Ketamine decreases inflammatory and immune pathways after transient hypoxia in late gestation fetal cerebral cortex. *Physiol Rep*, 4(6). <https://doi.org/10.14814/phy2.12741>
- Chang, Y., Chen, T. L., Sheu, J. R. et Chen, R. M. (2005, Apr 1). Suppressive effects of ketamine on macrophage functions. *Toxicol Appl Pharmacol*, 204(1), 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.08.011>
- Chen, K., Lu, Z., Xin, Y. C., Cai, Y., Chen, Y. et Pan, S. M. (2015, Jan 6). Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 1(1), Cd010269. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010269.pub2>
- Cherian, P. J., Swarte, R. M. et Visser, G. H. (2009, Jan). Technical standards for recording and interpretation of neonatal electroencephalogram in clinical practice. *Ann Indian Acad Neurol*, 12(1), 58-70. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.48869>
- Chi, O. Z., Hunter, C., Liu, X., Chokshi, S. K. et Weiss, H. R. (2010). Effects of Fentanyl Pretreatment on Regional Cerebral Blood Flow in Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Pharmacology*, 85(3), 153-157. <https://doi.org/10.1159/000269811>
- Chiumello, d., Pristine, G. et Slutsky, A. S. (1999). Mechanical Ventilation Affects Local and Systemic Cytokines in an Animal Model of Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160(1), 109-116. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.1.9803046>
- Choi, D. W. (1988, Oct). Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*, 1(8), 623-634. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(88\)90162-6](https://doi.org/10.1016/0896-6273(88)90162-6)
- Chrysostomou, C., Komarlu, R., Lichtenstein, S., Shiderly, D., Arora, G., Orr, R., Wearden, P. D., Morell, V. O., Munoz, R. et Jooste, E. H. (2010, May). Electrocardiographic effects of dexmedetomidine in patients with congenital heart disease. *Intensive Care Med*, 36(5), 836-842. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1782-z>

- Chrysostomou, C., Sanchez-de-Toledo, J., Wearden, P., Jooste, E. H., Lichtenstein, S. E., Callahan, P. M., Suresh, T., O'Malley, E., Shiderly, D., Haney, J., Yoshida, M., Orr, R., Munoz, R. et Morell, V. O. (2011, Sep). Perioperative use of dexmedetomidine is associated with decreased incidence of ventricular and supraventricular tachyarrhythmias after congenital cardiac operations. *Ann Thorac Surg*, 92(3), 964-972; discussion 972. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.04.099>
- Chrysostomou, C., Sanchez De Toledo, J., Avolio, T., Motoa, M. V., Berry, D., Morell, V. O., Orr, R. et Munoz, R. (2009, Nov). Dexmedetomidine use in a pediatric cardiac intensive care unit: can we use it in infants after cardiac surgery? *Pediatr Crit Care Med*, 10(6), 654-660. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181a00b7a>
- Claessens, N. H. P., Kelly, C. J., Counsell, S. J. et Benders, M. (2017, Sep). Neuroimaging, cardiovascular physiology, and functional outcomes in infants with congenital heart disease. *Dev Med Child Neurol*, 59(9), 894-902. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13461>
- Clifford, D. B., Olney, J. W., Benz, A. M., Fuller, T. A. et Zorumski, C. F. (1990, Jul-Aug). Ketamine, phencyclidine, and MK-801 protect against kainic acid-induced seizure-related brain damage. *Epilepsia*, 31(4), 382-390. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1990.tb05492.x>
- Clouchoux, C., du Plessis, A. J., Bouyssi-Kobar, M., Tworetzky, W., McElhinney, D. B., Brown, D. W., Gholipour, A., Kudelski, D., Warfield, S. K., McCarter, R. J., Robertson, R. L., Jr., Evans, A. C., Newburger, J. W. et Limperopoulos, C. (2013, Dec). Delayed cortical development in fetuses with complex congenital heart disease. *Cereb Cortex*, 23(12), 2932-2943. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs281>
- Coleman, K. B. (2002, Nov). Genetic counseling in congenital heart disease. *Crit Care Nurs Q*, 25(3), 8-16. <https://doi.org/10.1097/00002727-200211000-00003>
- Connor, J. A., Kline, N. E., Mott, S., Harris, S. K. et Jenkins, K. J. (2010, Sep-Oct). The meaning of cost for families of children with congenital heart disease. *J Pediatr Health Care*, 24(5), 318-325. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2009.09.002>
- Cooley, D. A. et Frazier, O. H. (2000). The Past 50 Years of Cardiovascular Surgery. *Circulation*, 102(suppl_4), Iv-87-Iv-93. https://doi.org/doi:10.1161/circ.102.suppl_4.IV-87

- Cornelissen, L., Bergin, A. M., Lobo, K., Donado, C., Soul, J. S. et Berde, C. B. (2017, Mar). Electroencephalographic discontinuity during sevoflurane anesthesia in infants and children. *Paediatr Anaesth*, 27(3), 251-262. <https://doi.org/10.1111/pan.13061>
- Dabbagh, A., Rajaei, S., Bahadori Monfared, A., Keramatinia, A. A. et Omid, K. (2012, Summer). Cardiopulmonary Bypass, Inflammation and How to Defy it: Focus on Pharmacological Interventions. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 11(3), 705-714. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24250497>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813123/>
- Dahan, A., Yassen, A., Bijl, H., Romberg, R., Sarton, E., Teppema, L., Olofsen, E. et Danhof, M. (2005, Jun). Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth*, 94(6), 825-834. <https://doi.org/10.1093/bja/aei145>
- Dale, P. S. (1991). The Validity of a Parent Report Measure of Vocabulary and Syntax at 24 Months. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 34(3), 565-571. <https://doi.org/doi:10.1044/jshr.3403.565>
- Dale, P. S., Bates, E., Reznick, J. S. et Morisset, C. (1989, Jun). The validity of a parent report instrument of child language at twenty months. *J Child Lang*, 16(2), 239-249. <https://doi.org/10.1017/s0305000900010394>
- Daliento, L., Mapelli, D. et Volpe, B. (2006, Apr). Measurement of cognitive outcome and quality of life in congenital heart disease. *Heart*, 92(4), 569-574. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.057273>
- Davidson, A. J., Disma, N., de Graaff, J. C., Withington, D. E., Dorris, L., Bell, G., Stargatt, R., Bellinger, D. C., Schuster, T., Arnup, S. J., Hardy, P., Hunt, R. W., Takagi, M. J., Giribaldi, G., Hartmann, P. L., Salvo, I., Morton, N. S., von Ungern Sternberg, B. S., Locatelli, B. G., Wilton, N., Lynn, A., Thomas, J. J., Polaner, D., Bagshaw, O., Szmuk, P., Absalom, A. R., Frawley, G., Berde, C., Ormond, G. D., Marmor, J. et McCann, M. E. (2016, Jan 16). Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 387(10015), 239-250. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00608-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00608-x)

- Davidson, A. J., Sale, S. M., Wong, C., McKeever, S., Sheppard, S., Chan, Z. et Williams, C. (2008, Jan). The electroencephalograph during anesthesia and emergence in infants and children. *Paediatr Anaesth*, 18(1), 60-70. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2007.02359.x>
- de Graaf, J., van Lingen, R. A., Simons, S. H. P., Anand, K. J. S., Duivenvoorden, H. J., Weisglas-Kuperus, N., Roofthoof, D. W. E., Groot Jebbink, L. J. M., Veenstra, R. R., Tibboel, D. et van Dijk, M. (2011, Jun). Long-term effects of routine morphine infusion in mechanically ventilated neonates on children's functioning: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pain*, 152(6), 1391-1397. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.02.017>
- Degos, V., Charpentier, T. L., Chhor, V., Brissaud, O., Lebon, S., Schwendimann, L., Bednareck, N., Passemard, S., Mantz, J. et Gressens, P. (2013, May). Neuroprotective effects of dexmedetomidine against glutamate agonist-induced neuronal cell death are related to increased astrocyte brain-derived neurotrophic factor expression. *Anesthesiology*, 118(5), 1123-1132. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318286cf36>
- Degos, V., Loron, G., Mantz, J. et Gressens, P. (2008, Jun). Neuroprotective strategies for the neonatal brain. *Anesth Analg*, 106(6), 1670-1680. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181733f6f>
- DeMaso, D. R., Campis, L. K., Wypij, D., Bertram, S., Lipshitz, M. et Freed, M. (1991). The Impact of Maternal Perceptions and Medical Severity on the Adjustment of Children with Congenital Heart Disease. *J Pediatr Psychol*, 16(2), 137-149. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/16.2.137>
- Demirel, E., Ugur, H. C., Dolgun, H., Kahilogullari, G., Sargon, M. E., Egemen, N. et Kecik, Y. (2006, Apr). The neurotoxic effects of intrathecal midazolam and neostigmine in rabbits. *Anaesth Intensive Care*, 34(2), 218-223. <https://doi.org/10.1177/0310057x0603400204>
- Díaz, S. M., Rodarte, A., Foley, J. et Capparelli, E. V. (2007, Sep). Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care unit patients: preliminary study. *Pediatr Crit Care Med*, 8(5), 419-424. <https://doi.org/10.1097/01.Pcc.0000282046.66773.39>

- Donofrio, M. T., Duplessis, A. J. et Limperopoulos, C. (2011, Oct). Impact of congenital heart disease on fetal brain development and injury. *Curr Opin Pediatr*, 23(5), 502-511. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834aa583>
- Donofrio, M. T. et Massaro, A. N. (2010). Impact of congenital heart disease on brain development and neurodevelopmental outcome. *Int J Pediatr*, 2010. <https://doi.org/10.1155/2010/359390>
- Duerden, E. G., Guo, T., Dodbiba, L., Chakravarty, M. M., Chau, V., Poskitt, K. J., Synnes, A., Grunau, R. E. et Miller, S. P. (2016, Apr). Midazolam dose correlates with abnormal hippocampal growth and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Ann Neurol*, 79(4), 548-559. <https://doi.org/10.1002/ana.24601>
- Duncan, H. P., Cloote, A., Weir, P. M., Jenkins, I., Murphy, P. J., Pawade, A. K., Rogers, C. A. et Wolf, A. R. (2000, May). Reducing stress responses in the pre-bypass phase of open heart surgery in infants and young children: a comparison of different fentanyl doses. *Br J Anaesth*, 84(5), 556-564. <https://doi.org/10.1093/bja/84.5.556>
- Dunne, J. M., Wertheim, D., Clarke, P., Kapellou, O., Chisholm, P., Boardman, J. P. et Shah, D. K. (2017, Jan). Automated electroencephalographic discontinuity in cooled newborns predicts cerebral MRI and neurodevelopmental outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 102(1), F58-f64. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309697>
- Durandy, Y. (2014, Jan). Minimizing systemic inflammation during cardiopulmonary bypass in the pediatric population. *Artif Organs*, 38(1), 11-18. <https://doi.org/10.1111/aor.12195>
- Ebert, T. J., Hall, J. E., Barney, J. A., Uhrich, T. D. et Colarco, M. D. (2000, Aug). The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 93(2), 382-394. <https://doi.org/10.1097/00000542-200008000-00016>
- Edmonds, H. L., Griffiths, L. K., Laken, J. v. d., Slater, A. D. et Shields, C. B. (1992, 1992/03/01/). Quantitative electroencephalographic monitoring during myocardial revascularization predicts postoperative disorientation and improves outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 103(3), 555-563. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)34998-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)34998-0)
- Edmonds, H. L., Jr., Griffiths, L. K., van der Laken, J., Slater, A. D. et Shields, C. B. (1992, Mar). Quantitative electroencephalographic monitoring during myocardial revascularization

- predicts postoperative disorientation and improves outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 103(3), 555-563.
- Engelhard, K., Werner, C., Eberspacher, E., Bachl, M., Blobner, M., Hildt, E., Hutzler, P. et Kochs, E. (2003, Feb). The effect of the alpha 2-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S(+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg*, 96(2), 524-531, table of contents.
- Erdine, S., Yücel, A., Ozyalçin, S., Ozyuvaci, E., Talu, G. K., Ahiskali, B., Apak, H. et Savci, N. (1999, Mar). Neurotoxicity of midazolam in the rabbit. *Pain*, 80(1-2), 419-423. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(98\)00240-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(98)00240-1)
- Eriksen, J., Berthelsen, P., Ahn, N. C. et Rasmussen, J. P. (1981, Feb). Early response in central hemodynamics to high doses of sufentanil or morphine in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand*, 25(1), 33-38. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1981.tb01602.x>
- Estkowski, L. M., Morris, J. L. et Sinclair, E. A. (2015, Mar-Apr). Characterization of dexmedetomidine dosing and safety in neonates and infants. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*, 20(2), 112-118. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-20.2.112>
- Faden, A. I., Demediuk, P., Panter, S. S. et Vink, R. (1989, May 19). The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science*, 244(4906), 798-800. <https://doi.org/10.1126/science.2567056>
- Fahed, A. C., Gelb, B. D., Seidman, J. G. et Seidman, C. E. (2013). Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res*, 112(4), 707-720. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.300853>
- Fahnenstich, H., Steffan, J., Kau, N. et Bartmann, P. (2000, Mar). Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med*, 28(3), 836-839. <https://doi.org/10.1097/00003246-200003000-00037>
- Feldman, H. M., Dollaghan, C. A., Campbell, T. F., Kurs-Lasky, M., Janosky, J. E. et Paradise, J. L. (2000, Mar-Apr). Measurement properties of the MacArthur communicative development

- inventories at ages one and two years. *Child Dev*, 71(2), 310-322. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00146>
- Fenson, L. (1993). *MacArthur Communicative Development Inventories: User's Guide and Technical Manual*. Cengage Learning. <https://books.google.ca/books?id=A9iGKgAACAAJ>
- Fenson, L., Pethick, S., Renda, C., Cox, J. L., Dale, P. S. et Reznick, J. S. (2000). Short-form versions of the MacArthur Communicative Development Inventories. *Applied Psycholinguistics*, 21(1), 95-115. <https://doi.org/10.1017/S0142716400001053>
- Ferrer-Allado, T., Brechner, V. L., Dymond, A., Cozen, H. et Crandall, P. (1973, Apr). Ketamine-induced electroconvulsive phenomena in the human limbic and thalamic regions. *Anesthesiology*, 38(4), 333-344. <https://doi.org/10.1097/00000542-197304000-00006>
- Forbess, J. M., Visconti, K. J., Hancock-Friesen, C., Howe, R. C., Bellinger, D. C. et Jonas, R. A. (2002). Neurodevelopmental Outcome After Congenital Heart Surgery: Results From an Institutional Registry. *Circulation*, 106(12_suppl_1), I-95-I-102. <https://doi.org/doi:10.1161/01.cir.0000032915.33237.72>
- Fourdain, S., Caron-Desrochers, L., Simard, M. N., Provost, S., Doussau, A., Gagnon, K., Dagenais, L., Presutto, É., Prud'homme, J., Boudreault-Trudeau, A., Constantin, I. M., Desnous, B., Poirier, N. et Gallagher, A. (2020). Impacts of an Interdisciplinary Developmental Follow-Up Program on Neurodevelopment in Congenital Heart Disease: The CINC Study. *Frontiers in pediatrics*, 8, 539451. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.539451>
- Fourdain, S., St-Denis, A., Harvey, J., Birca, A., Carmant, L., Gallagher, A. et Trudeau, N. (2019, 2019/05/01/). Language development in children with congenital heart disease aged 12–24 months. *European Journal of Paediatric Neurology*, 23(3), 491-499. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.03.002>
- Fredriksson, A., Archer, T., Alm, H., Gordh, T. et Eriksson, P. (2004, Aug 31). Neurofunctional deficits and potentiated apoptosis by neonatal NMDA antagonist administration. *Behav Brain Res*, 153(2), 367-376. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.12.026>
- Freed, D. H., Robertson, C. M., Sauve, R. S., Joffe, A. R., Rebeyka, I. M., Ross, D. B. et Dyck, J. D. (2006, Oct). Intermediate-term outcomes of the arterial switch operation for

- transposition of great arteries in neonates: alive but well? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 132(4), 845-852. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.05.046>
- Fujikawa, D. G. (1995, Feb). Neuroprotective effect of ketamine administered after status epilepticus onset. *Epilepsia*, 36(2), 186-195. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb00979.x>
- Fuller, S., Nord, A. S., Gerdes, M., Wernovsky, G., Jarvik, G. P., Bernbaum, J., Zackai, E. et Gaynor, J. W. (2009, Jul). Predictors of impaired neurodevelopmental outcomes at one year of age after infant cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 36(1), 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.02.047>
- Fuller, S., Rajagopalan, R., Jarvik, G. P., Gerdes, M., Bernbaum, J., Wernovsky, G., Clancy, R. R., Solot, C., Nicolson, S. C., Spray, T. L. et Gaynor, J. W. (2010, Dec). J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper for congenital heart surgery. Deep hypothermic circulatory arrest does not impair neurodevelopmental outcome in school-age children after infant cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 90(6), 1985-1994; discussion 1994-1985. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.08.005>
- Gaies, M. G., Gurney, J. G., Yen, A. H., Napoli, M. L., Gajarski, R. J., Ohye, R. G., Charpie, J. R. et Hirsch, J. C. (2010, Mar). Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*, 11(2), 234-238. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181b806fc>
- Garcia Guerra, G., Robertson, C. M., Alton, G. Y., Joffe, A. R., Cave, D. A., Yasmin, F., Dinu, I. A., Creighton, D. E., Ross, D. B. et Rebeyka, I. M. (2014, Mar). Neurotoxicity of sedative and analgesia drugs in young infants with congenital heart disease: 4-year follow-up. *Paediatr Anaesth*, 24(3), 257-265. <https://doi.org/10.1111/pan.12257>
- Gaynor, J. W., Gerdes, M., Nord, A. S., Bernbaum, J., Zackai, E., Wernovsky, G., Clancy, R. R., Heagerty, P. J., Solot, C. B., McDonald-McGinn, D. et Jarvik, G. P. (2010, Dec). Is cardiac diagnosis a predictor of neurodevelopmental outcome after cardiac surgery in infancy? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 140(6), 1230-1237. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.07.069>
- Gaynor, J. W., Ittenbach, R. F., Gerdes, M., Bernbaum, J., Clancy, R. R., McDonald-McGinn, D. M., Zackai, E. H., Wernovsky, G., Nicolson, S. C. et Spray, T. L. (2014, Apr).

- Neurodevelopmental outcomes in preschool survivors of the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 147(4), 1276-1282; discussion 1282-1283.e1275. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.12.019>
- Gaynor, J. W., Jarvik, G. P., Gerdes, M., Kim, D. S., Rajagopalan, R., Bernbaum, J., Wernovsky, G., Nicolson, S. C., Spray, T. L. et Clancy, R. R. (2013, Jul). Postoperative electroencephalographic seizures are associated with deficits in executive function and social behaviors at 4 years of age following cardiac surgery in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 146(1), 132-137. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.04.002>
- Gaynor, J. W., Stopp, C., Wypij, D., Andropoulos, D. B., Atallah, J., Atz, A. M., Beca, J., Donofrio, M. T., Duncan, K., Ghanayem, N. S., Goldberg, C. S., Hovels-Gurich, H., Ichida, F., Jacobs, J. P., Justo, R., Latal, B., Li, J. S., Mahle, W. T., McQuillen, P. S., Menon, S. C., Pemberton, V. L., Pike, N. A., Pizarro, C., Shekerdemian, L. S., Synnes, A., Williams, I., Bellinger, D. C. et Newburger, J. W. (2015, May). Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics*, 135(5), 816-825. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3825>
- George, J. M., Reier, C. E., Lanese, R. R. et Rower, J. M. (1974). Morphine Anesthesia Blocks Cortisol and Growth Hormone Response to Surgical Stress in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 38(5), 736-741. <https://doi.org/10.1210/jcem-38-5-736>
- Gerlach, A. T. et Dasta, J. F. (2007, Feb). Dexmedetomidine: an updated review. *Ann Pharmacother*, 41(2), 245-252. <https://doi.org/10.1345/aph.1H314>
- Gibbs, F. A., Gibbs, E. L. et Lennox, W. G. (1937). Effect on the electro-encephalogram of certain drugs which influence nervous activity *Archives of Internal Medicine*, 60(1), 154-166. <https://doi.org/10.1001/archinte.1937.00180010159012>
- Glass, P. S., Jhaveri, R. M., Ginsberg, B. et Ossey, K. (1993, Nov). Evaluation of flumazenil for reversing the effects of midazolam-induced conscious sedation or general anesthesia. *South Med J*, 86(11), 1238-1247. <https://doi.org/10.1097/00007611-199311000-00011>
- Glauser, T. A., Rorke, L. B., Weinberg, P. M. et Clancy, R. R. (1990, Jun). Congenital brain anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*, 85(6), 984-990.

- Goldberg, S., Janus, M., Washington, J., Simmons, R. J., MacLusky, I. et Fowler, R. S. (1997, Oct). Prediction of preschool behavioral problems in healthy and pediatric samples. *J Dev Behav Pediatr*, 18(5), 304-313. <https://doi.org/10.1097/00004703-199710000-00004>
- Goldman, S. A. et Nottebohm, F. (1983, Apr). Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 80(8), 2390-2394. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.8.2390>
- Gonzales, E. L., Yang, S. M., Choi, C. S., Mabunga, D. F., Kim, H. J., Cheong, J. H., Ryu, J. H., Koo, B. N. et Shin, C. Y. (2015, May). Repeated neonatal propofol administration induces sex-dependent long-term impairments on spatial and recognition memory in rats. *Biomol Ther (Seoul)*, 23(3), 251-260. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2014.120>
- Goulart, B. K., de Lima, M. N., de Farias, C. B., Reolon, G. K., Almeida, V. R., Quevedo, J., Kapczinski, F., Schröder, N. et Roesler, R. (2010, Jun 2). Ketamine impairs recognition memory consolidation and prevents learning-induced increase in hippocampal brain-derived neurotrophic factor levels. *Neuroscience*, 167(4), 969-973. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.03.032>
- Goyagi, T. (2019). Dexmedetomidine reduced sevoflurane-induced neurodegeneration and long-term memory deficits in neonatal rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 75(1), 19-26. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2019.04.002>
- Greeley, W. J., de Bruijn, N. P. et Davis, D. P. (1987, Nov). Sufentanil pharmacokinetics in pediatric cardiovascular patients. *Anesth Analg*, 66(11), 1067-1072.
- Green, S. B. (1991, Jul 1). How Many Subjects Does It Take To Do A Regression Analysis. *Multivariate Behav Res*, 26(3), 499-510. https://doi.org/10.1207/s15327906mbr2603_7
- Green, S. M. et Krauss, B. (2004, May). Ketamine is a safe, effective, and appropriate technique for emergency department paediatric procedural sedation. *Emerg Med J*, 21(3), 271-272. <https://doi.org/10.1136/emj.2004.015370>
- Greenblatt, D. J., Ehrenberg, B. L., Culm, K. E., Scavone, J. M., Corbett, K. E., Friedman, H. L., Harmatz, J. S. et Shader, R. I. (2004, Jun). Kinetics and EEG effects of midazolam during

- and after 1-minute, 1-hour, and 3-hour intravenous infusions. *J Clin Pharmacol*, 44(6), 605-611. <https://doi.org/10.1177/0091270004265368>
- Groom, R. C., Quinn, R. D., Lennon, P., Welch, J., Kramer, R. S., Ross, C. S., Beaulieu, P. A., Brown, J. R., Malenka, D. J., O'Connor, G. T. et Likosky, D. S. (2010, Mar). Microemboli from cardiopulmonary bypass are associated with a serum marker of brain injury. *J Extra Corpor Technol*, 42(1), 40-44.
- Gruber, E. M., Laussen, P. C., Casta, A., Zimmerman, A. A., Zurakowski, D., Reid, R., Odegard, K. C., Chakravorti, S., Davis, P. J., McGowan, F. X., Jr., Hickey, P. R. et Hansen, D. D. (2001, Apr). Stress response in infants undergoing cardiac surgery: a randomized study of fentanyl bolus, fentanyl infusion, and fentanyl-midazolam infusion. *Anesth Analg*, 92(4), 882-890. <https://doi.org/10.1097/00000539-200104000-00016>
- Gu, J., Sun, P., Zhao, H., Watts, H. R., Sanders, R. D., Terrando, N., Xia, P., Maze, M. et Ma, D. (2011, Jun 24). Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. *Crit Care*, 15(3), R153. <https://doi.org/10.1186/cc10283>
- Guinsburg, R., Kopelman, B. I., Anand, K. J., de Almeida, M. F., Peres Cde, A. et Miyoshi, M. H. (1998, Jun). Physiological, hormonal, and behavioral responses to a single fentanyl dose in intubated and ventilated preterm neonates. *J Pediatr*, 132(6), 954-959. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70390-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70390-7)
- Guler, G., Akin, A., Tosun, Z., Ors, S., Esmaglu, A. et Boyaci, A. (2005, Sep). Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth*, 15(9), 762-766. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2004.01541.x>
- Gundogdu, Z., Demirel, I., Bayar, M. K., Ozkan, Z., Bayindir, S., Kocyigit, F., Hanbeyoglu, O. et Kahraman, M. (2016, Oct). Dose-Dependent Anti-Inflammatory Effect of Ketamine in Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *Middle East J Anaesthesiol*, 23(6), 655-663.
- Gunn, J. K., Beca, J., Hunt, R. W., Goldsworthy, M., Brizard, C. P., Finucane, K., Donath, S. et Shekerdemian, L. S. (2016, Nov). Perioperative risk factors for impaired neurodevelopment after cardiac surgery in early infancy. *Arch Dis Child*, 101(11), 1010-1016. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309449>

- Gunn, J. K., Beca, J., Hunt, R. W., Olischar, M. et Shekerdeman, L. S. (2012, Sep). Perioperative amplitude-integrated EEG and neurodevelopment in infants with congenital heart disease. *Intensive Care Med*, 38(9), 1539-1547. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2608-y>
- Gunn, J. K., Beca, J., Penny, D. J., Horton, S. B., d'Udekem, Y. A., Brizard, C. P., Finucane, K., Olischar, M., Hunt, R. W. et Shekerdeman, L. S. (2012, Jan). Amplitude-integrated electroencephalography and brain injury in infants undergoing Norwood-type operations. *Ann Thorac Surg*, 93(1), 170-176. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.08.014>
- Hack, M., Taylor, H. G., Drotar, D., Schluchter, M., Cartar, L., Wilson-Costello, D., Klein, N., Friedman, H., Mercuri-Minich, N. et Morrow, M. (2005, Aug). Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics*, 116(2), 333-341. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0173>
- Hahn, J. S., Monyer, H. et Tharp, B. R. (1989, Nov). Interburst interval measurements in the EEGs of premature infants with normal neurological outcome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 73(5), 410-418. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(89\)90090-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(89)90090-4)
- Hall, G. M., Young, C., Holdcroft, A. et Alagband-Zadeh, J. (1978, Nov-Dec). Substrate mobilisation during surgery. A comparison between halothane and fentanyl anaesthesia. *Anaesthesia*, 33(10), 924-930.
- Hall, R. I., Smith, M. S. et Rucker, G. (1997, Oct). The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg*, 85(4), 766-782. <https://doi.org/10.1097/00000539-199710000-00011>
- Hand, C. W., Blunnie, W. P., Claffey, L. P., McShane, A. J., McQuay, H. J. et Moore, R. A. (1987, Nov 21). Potential analgesic contribution from morphine-6-glucuronide in CSF. *Lancet*, 2(8569), 1207-1208. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)91341-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)91341-9)
- Hansen, J. H., Rotermann, I., Logoteta, J., Jung, O., Dütschke, P., Scheewe, J. et Kramer, H. H. (2016, May). Neurodevelopmental outcome in hypoplastic left heart syndrome: Impact of

- perioperative cerebral tissue oxygenation of the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 151(5), 1358-1366. <https://doi.org/10.1016/j.itcvs.2016.02.035>
- Hansen, T. G. (2017, Jun). Use of anaesthetics in young children: Consensus statement of the European Society of Anaesthesiology, the European Society for Paediatric Anaesthesiology, the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology and the European Safe Tots Anaesthesia Research Initiative. *Eur J Anaesthesiol*, 34(6), 327-328. <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000000629>
- Harris, S. R. et Langkamp, D. L. (1994, Jul-Aug). Predictive value of the Bayley mental scale in the early detection of cognitive delays in high-risk infants. *J Perinatol*, 14(4), 275-279.
- Hawk, T., Zhang, Y. Q., Rajakumar, G., Day, A. L. et Simpkins, J. W. (1998, Jun 15). Testosterone increases and estradiol decreases middle cerebral artery occlusion lesion size in male rats. *Brain Res*, 796(1-2), 296-298. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00327-8](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00327-8)
- Hayashi, H., Dikkes, P. et Soriano, S. G. (2002, Nov). Repeated administration of ketamine may lead to neuronal degeneration in the developing rat brain. *Paediatr Anaesth*, 12(9), 770-774. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2002.00883.x>
- Hayashi, K., Shigemi, K. et Sawa, T. (2012, May 31). Neonatal electroencephalography shows low sensitivity to anesthesia. *Neurosci Lett*, 517(2), 87-91. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.04.028>
- Herd, D. W., Anderson, B. J. et Holford, N. H. (2007, Sep). Modeling the norketamine metabolite in children and the implications for analgesia. *Paediatr Anaesth*, 17(9), 831-840. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2007.02257.x>
- Hering, W., Geisslinger, G., Kamp, H. D., Dinkel, M., Tschaikowsky, K., Rügheimer, E. et Brune, K. (1994, Oct). Changes in the EEG power spectrum after midazolam anaesthesia combined with racemic or S- (+) ketamine. *Acta Anaesthesiol Scand*, 38(7), 719-723. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1994.tb03984.x>
- Heyer, A., Hasselblatt, M., von Ahsen, N., Hafner, H., Siren, A. L. et Ehrenreich, H. (2005, Apr). In vitro gender differences in neuronal survival on hypoxia and in 17beta-estradiol-mediated neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab*, 25(4), 427-430. <https://doi.org/10.1038/sj.icbfm.9600056>

- Heymann, M. A. et Rudolph, A. M. (1972, Sep-Oct). Effects of congenital heart disease on fetal and neonatal circulations. *Prog Cardiovasc Dis*, 15(2), 115-143. [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(72\)90015-1](https://doi.org/10.1016/0033-0620(72)90015-1)
- Hoffman, J. I. (1995, May-Jun). Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence. *Pediatr Cardiol*, 16(3), 103-113. <https://doi.org/10.1007/bf00801907>
- Hoffman, J. I. et Kaplan, S. (2002, Jun 19). The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 39(12), 1890-1900. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01886-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01886-7)
- Hoffman, W. E., Kochs, E., Werner, C., Thomas, C. et Albrecht, R. F. (1991, Aug). Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha 2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology*, 75(2), 328-332.
- Holmes, G. L. et Lombroso, C. T. (1993, Jul). Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol*, 10(3), 323-352. <https://doi.org/10.1097/00004691-199307000-00008>
- Hövels-Gürich, H. H., Seghaye, M. C., Däbritz, S., Messmer, B. J. et von Bernuth, G. (1997, Oct). Cognitive and motor development in preschool and school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 114(4), 578-585. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(97\)70047-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(97)70047-3)
- Hövels-Gürich, H. H., Seghaye, M. C., Schnitker, R., Wiesner, M., Huber, W., Minkenber, R., Kotlarek, F., Messmer, B. J. et Von Bernuth, G. (2002, Sep). Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 124(3), 448-458. <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.122307>
- Hoyer, A., Kiefer, P. et Borger, M. (2019). Cardioplegia and myocardial protection: time for a reassessment? *Journal of thoracic disease*, 11(5), E76-E78. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.05.08>
- Huang, J., Gou, B., Rong, F. et Wang, W. (2020). Dexmedetomidine improves neurodevelopment and cognitive impairment in infants with congenital heart disease. *Personalized Medicine*, 17(1), 33-41. <https://doi.org/10.2217/pme-2019-0003>

- Huang, L., Liu, Y., Jin, W., Ji, X. et Dong, Z. (2012, Oct 2). Ketamine potentiates hippocampal neurodegeneration and persistent learning and memory impairment through the PKCgamma-ERK signaling pathway in the developing brain. *Brain Res*, 1476, 164-171. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.07.059>
- Huupponen, E., Maksimow, A., Lapinlampi, P., Särkelä, M., Saastamoinen, A., Snapir, A., Scheinin, H., Scheinin, M., Meriläinen, P., Himanen, S. L. et Jääskeläinen, S. (2008, Feb). Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta Anaesthesiol Scand*, 52(2), 289-294. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01537.x>
- Ibacache, M., Sanchez, G., Pedrozo, Z., Galvez, F., Humeres, C., Echevarria, G., Duaso, J., Hassi, M., Garcia, L., Díaz-Araya, G. et Lavandero, S. (2012, Apr). Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Biochim Biophys Acta*, 1822(4), 537-545. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.12.013>
- Ibacache, M. E., Muñoz, H. R., Brandes, V. et Morales, A. L. (2004, Jan). Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg*, 98(1), 60-63, table of contents. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000094947.20838.8e>
- Ikonomidou, C., Bosch, F., Miksa, M., Bittigau, P., Vockler, J., Dikranian, K., Tenkova, T. I., Stefovskaja, V., Turski, L. et Olney, J. W. (1999, Jan 1). Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*, 283(5398), 70-74. <https://doi.org/10.1126/science.283.5398.70>
- Ito, H., Watanabe, Y., Isshiki, A. et Uchino, H. (1999, Feb). Neuroprotective properties of propofol and midazolam, but not pentobarbital, on neuronal damage induced by forebrain ischemia, based on the GABAA receptors. *Acta Anaesthesiol Scand*, 43(2), 153-162. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.1999.430206.x>
- Jacobs, J. P., Quintessenza, J. A., Burke, R. P., Bleiweis, M. S., Byrne, B. J., Ceithaml, E. L., Decampoli, W. M., Giroud, J. M., Perryman, R. A., Rosenkranz, E. R., Wolff, G., Posner, V., Steverson, S., Blanchard, W. B. et Schiebler, G. L. (2009, Aug). Analysis of regional congenital cardiac

- surgical outcomes in Florida using the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *Cardiol Young*, 19(4), 360-369.
<https://doi.org/10.1017/s1047951109990151>
- Jenkins, K. J. (2004). Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 7, 180-184.
- Jevtovic-Todorovic, V., Hartman, R. E., Izumi, Y., Benshoff, N. D., Dikranian, K., Zorumski, C. F., Olney, J. W. et Wozniak, D. F. (2003, Feb 1). Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*, 23(3), 876-882. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-03-00876.2003>
- Jevtovic-Todorovic, V., Hartman, R. E., Izumi, Y., Benshoff, N. D., Dikranian, K., Zorumski, C. F., Olney, J. W. et Wozniak, D. F. (2003). Early Exposure to Common Anesthetic Agents Causes Widespread Neurodegeneration in the Developing Rat Brain and Persistent Learning Deficits. *The Journal of Neuroscience*, 23(3), 876-882.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-03-00876.2003>
- Jia, Z. M., Hao, H. N., Huang, M. L., Ma, D. F., Jia, X. L. et Ma, B. (2017, Mar). Influence of dexmedetomidine to cognitive function during recovery period for children with general anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21(5), 1106-1111.
- Jolkkonen, J., Puurunen, K., Koistinaho, J., Kauppinen, R., Haapalinna, A., Nieminen, L. et Sivenius, J. (1999, May 7). Neuroprotection by the alpha2-adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol*, 372(1), 31-36.
[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(99\)00186-7](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(99)00186-7)
- Jon-Kar Zubieta, M.D., Ph.D. , Robert F. Dannals, Ph.D. , and et J. James Frost, M.D., Ph.D. (1999). Gender and Age Influences on Human Brain Mu-Opioid Receptor Binding Measured by PET. *American Journal of Psychiatry*, 156(6), 842-848.
<https://doi.org/10.1176/ajp.156.6.842>
- Jonas, R. A., Wypij, D., Roth, S. J., Bellinger, D. C., Visconti, K. J., du Plessis, A. J., Goodkin, H., Laussen, P. C., Farrell, D. M., Bartlett, J., McGrath, E., Rappaport, L. J., Bacha, E. A., Forbess, J. M., del Nido, P. J., Mayer, J. E., Jr. et Newburger, J. W. (2003, Dec). The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a

- randomized trial in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126(6), 1765-1774. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.04.003>
- Jordan, C. L., Letinsky, M. S. et Arnold, A. P. (1989, Jan). The role of gonadal hormones in neuromuscular synapse elimination in rats. I. Androgen delays the loss of multiple innervation in the levator ani muscle. *J Neurosci*, 9(1), 229-238. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.09-01-00229.1989>
- Jorden, V. S. B. et Tung, A. (2002, 2002/12/01/). Dexmedetomidine: Clinical update. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*, 21(4), 265-274. <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/sane.2002.34195>
- Joung, T. (2008). *Neofax: Manual of Drugs Used in Neonatal Care*.
- Ju, L. S., Yang, J. J., Morey, T. E., Gravenstein, N., Seubert, C. N., Resnick, J. L., Zhang, J. Q. et Martynyuk, A. E. (2018, Aug). Role of epigenetic mechanisms in transmitting the effects of neonatal sevoflurane exposure to the next generation of male, but not female, rats. *Br J Anaesth*, 121(2), 406-416. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.034>
- Kaltman, J. R., Jarvik, G. P., Bernbaum, J., Wernovsky, G., Gerdes, M., Zackai, E., Clancy, R. R., Nicolson, S. C., Spray, T. L. et Gaynor, J. W. (2006, Apr). Neurodevelopmental outcome after early repair of a ventricular septal defect with or without aortic arch obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 131(4), 792-798. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.12.023>
- Kaneyasu, M. (2012, Jan-Feb). Pain management, morphine administration, and outcomes in preterm infants: a review of the literature. *Neonatal Netw*, 31(1), 21-30. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.31.1.21>
- Kanto, J. H. (1985, May-Jun). Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. *Pharmacotherapy*, 5(3), 138-155. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1985.tb03411.x>
- Karišik, M., Gligorović Barhanović, N., Vulović, T. et Simić, D. (2019). POSTOPERATIVE PAIN AND STRESS RESPONSE: DOES CHILD'S GENDER HAVE AN INFLUENCE? *Acta clinica Croatica*, 58(2), 274-280. <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.02.10>

- Kawasaki, T., Ogata, M., Kawasaki, C., Ogata, J., Inoue, Y. et Shigematsu, A. (1999, Sep). Ketamine suppresses proinflammatory cytokine production in human whole blood in vitro. *Anesth Analg*, 89(3), 665-669. <https://doi.org/10.1097/00000539-199909000-00024>
- Kearns, G. L., Abdel-Rahman, S. M., Alander, S. W., Blowey, D. L., Leeder, J. S. et Kauffman, R. E. (2003, Sep 18). Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*, 349(12), 1157-1167. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035092>
- Kearns, G. L. et Reed, M. D. (1989, 1989/12/01). Clinical Pharmacokinetics in Infants and Children. *Clin Pharmacokinet*, 17(1), 29-67. <https://doi.org/10.2165/00003088-198900171-00005>
- Keykhah, M. M., Smith, D. S., Carlsson, C., Safo, Y., Englebach, I. et Harp, J. R. (1985, Sep). Influence of sufentanil on cerebral metabolism and circulation in the rat. *Anesthesiology*, 63(3), 274-277. <https://doi.org/10.1097/00000542-198509000-00006>
- Kim, D. K., Yoon, S. H., Kim, J. Y., Oh, C. H., Jung, J. K. et Kim, J. (2017, Jan 1). Comparison of the Effects of Sufentanil and Fentanyl Intravenous Patient Controlled Analgesia after Lumbar Fusion. *J Korean Neurosurg Soc*, 60(1), 54-59. <https://doi.org/10.3340/jkns.2016.0707.007>
- Kirkham, F. J. (1998, Jul-Aug). Recognition and prevention of neurological complications in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*, 19(4), 331-345. <https://doi.org/10.1007/s002469900318>
- Klamt, J. G., Vicente, W. V. A., Garcia, L. V., Carmona, F., Abrao, J., Menardi, A. C. et Manso, P. H. (2017, Nov-Dec). Neuroprotective Anesthesia Regimen and Intensive Management for Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: a Review and Initial Experience. *Braz J Cardiovasc Surg*, 32(6), 523-529. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2016-0064>
- Koch, S., Stegherr, A. M., Mörgeli, R., Kramer, S., Toubekis, E., Lichtner, G., von Dincklage, F. et Spies, C. (2017, 2017/10/01/). Electroencephalogram dynamics in children during different levels of anaesthetic depth. *Clinical Neurophysiology*, 128(10), 2014-2021. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.07.417>
- Kochs, E., Werner, C., Hoftman, W. E., Möllenberg, O. et Schulte am Esch, J. (1991, 1991/10/01). Concurrent increases in brain electrical activity and intracranial blood flow velocity during

- low-dose ketamine anaesthesia. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 38(7), 826-830.
<https://doi.org/10.1007/BF03036955>
- Kofke, W. A., Garman, R. H., Garman, R. et Rose, M. E. (1999, Feb 13). Opioid neurotoxicity: fentanyl-induced exacerbation of cerebral ischemia in rats. *Brain Res*, 818(2), 326-334.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)01228-1](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)01228-1)
- Kofke, W. A., Garman, R. H., Stiller, R. L., Rose, M. E. et Garman, R. (1996, Dec). Opioid neurotoxicity: fentanyl dose-response effects in rats. *Anesth Analg*, 83(6), 1298-1306.
<https://doi.org/10.1097/00000539-199612000-00029>
- Kohrs, R. et Durieux, M. E. (1998, Nov). Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg*, 87(5), 1186-1193. <https://doi.org/10.1097/00000539-199811000-00039>
- Koren, G., Butt, W., Chinyanga, H., Soldin, S., Tan, Y. K. et Pape, K. (1985, Dec). Postoperative morphine infusion in newborn infants: assessment of disposition characteristics and safety. *J Pediatr*, 107(6), 963-967. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(85\)80205-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(85)80205-5)
- Koren, G., Butt, W., Pape, K. et Chinyanga, H. (1985, Dec). Morphine-induced seizures in newborn infants. *Vet Hum Toxicol*, 27(6), 519-520.
- Kudo, Y., Abe, N., Goto, S. et Fukuda, H. (1975, Jun-Jul). The chloride-dependent depression by GABA in the frog spinal cord. *Eur J Pharmacol*, 32(02), 251-259.
[https://doi.org/10.1016/0014-2999\(75\)90290-3](https://doi.org/10.1016/0014-2999(75)90290-3)
- Kuhmonen, J., Pokorny, J., Miettinen, R., Haapalinna, A., Jolkkonen, J., Riekkinen, P., Sr. et Sivenius, J. (1997, Aug). Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. *Anesthesiology*, 87(2), 371-377.
<https://doi.org/10.1097/00000542-199708000-00025>
- Kumar, P., Walker, J. K., Hurt, K. M., Bennett, K. M., Grosshans, N. et Fotis, M. A. (2008, Mar). Medication use in the neonatal intensive care unit: current patterns and off-label use of parenteral medications. *J Pediatr*, 152(3), 412-415.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.07.050>
- Kurth, Dean C., O'Rourke, Maureen M. et O'Hara, Irene B. (1998). Comparison of pH-state and Alpha-stat Cardiopulmonary Bypass on Cerebral Oxygenation and Blood Flow in Relation

- to Hypothermic Circulatory Arrest in Piglets *Anesthesiology*, 89(1), 110-118.
<https://doi.org/10.1097/00000542-199807000-00018>
- Kwiatkowski, D. M., Axelrod, D. M., Sutherland, S. M., Tesoro, T. M. et Krawczeski, C. D. (2016, Feb). Dexmedetomidine Is Associated With Lower Incidence of Acute Kidney Injury After Congenital Heart Surgery. *Pediatr Crit Care Med*, 17(2), 128-134.
<https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000000611>
- Lago, P., Benini, F., Agosto, C. et Zacchello, F. (1998). Randomised controlled trial of low dose fentanyl infusion in preterm infants with hyaline membrane disease. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 79(3), F194-F197.
<https://doi.org/10.1136/fn.79.3.F194>
- Lamblin, M. et André, M. (2011). Électroencéphalogramme du nouveau-né à terme. Aspects normaux et encéphalopathie hypoxo-ischémique. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 41, 1-18.
- Lamblin, M. D., André, M., Challamel, M. J., Curzi-Dascalova, L., d'Allest, A. M., De Giovanni, E., Moussalli-Salefranque, F., Navelet, Y., Plouin, P., Radvanyi-Bouvet, M. F., Samson-Dollfus, D. et Vecchierini-Blineau, M. F. (1999, Apr). [Electroencephalography of the premature and term newborn. Maturational aspects and glossary]. *Neurophysiol Clin*, 29(2), 123-219.
[https://doi.org/10.1016/s0987-7053\(99\)80051-3](https://doi.org/10.1016/s0987-7053(99)80051-3)
- Landis, R. C., Brown, J. R., Fitzgerald, D., Likosky, D. S., Shore-Lesserson, L., Baker, R. A. et Hammon, J. W. (2014, Sep). Attenuating the Systemic Inflammatory Response to Adult Cardiopulmonary Bypass: A Critical Review of the Evidence Base. *J Extra Corpor Technol*, 46(3), 197-211.
- Larmann, J. et Theilmeier, G. (2004, Sep). Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 18(3), 425-438. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2003.12.004>
- Latal, B., Wohlrab, G., Brotschi, B., Beck, I., Knirsch, W. et Bernet, V. (2016, Nov). Postoperative Amplitude-Integrated Electroencephalography Predicts Four-Year Neurodevelopmental Outcome in Children with Complex Congenital Heart Disease. *J Pediatr*, 178, 55-60.e51.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.06.050>

- Laudenbach, V., Calo, G., Guerrini, R., Lamboley, G., Benoist, J. F., Evrard, P. et Gressens, P. (2001, Feb). Nociceptin/orphanin FQ exacerbates excitotoxic white-matter lesions in the murine neonatal brain. *J Clin Invest*, 107(4), 457-466. <https://doi.org/10.1172/jci9716>
- Laudenbach, V., Mantz, J., Lagercrantz, H., Desmots, J. M., Evrard, P. et Gressens, P. (2002, Jan). Effects of alpha(2)-adrenoceptor agonists on perinatal excitotoxic brain injury: comparison of clonidine and dexmedetomidine. *Anesthesiology*, 96(1), 134-141. <https://doi.org/10.1097/00000542-200201000-00026>
- Lee, B. H., Chan, J. T., Kraeva, E., Peterson, K. et Sall, J. W. (2014, Aug). Isoflurane exposure in newborn rats induces long-term cognitive dysfunction in males but not females. *Neuropharmacology*, 83, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.03.011>
- Lempiäinen, J., Finckenberg, P., Mervaala, E. E., Storvik, M., Kaivola, J., Lindstedt, K., Levijoki, J. et Mervaala, E. M. (2014, Jun). Dexmedetomidine preconditioning ameliorates kidney ischemia-reperfusion injury. *Pharmacol Res Perspect*, 2(3), e00045. <https://doi.org/10.1002/prp2.45>
- Leslie, A. T., Akers, K. G., Martinez-Canabal, A., Mello, L. E., Covolán, L. et Guinsburg, R. (2011, Aug 26). Neonatal inflammatory pain increases hippocampal neurogenesis in rat pups. *Neurosci Lett*, 501(2), 78-82. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.06.047>
- Levey, A., Glickstein, J. S., Kleinman, C. S., Levasseur, S. M., Chen, J., Gersony, W. M. et Williams, I. A. (2010, Jul). The impact of prenatal diagnosis of complex congenital heart disease on neonatal outcomes. *Pediatr Cardiol*, 31(5), 587-597. <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9648-2>
- Levine, M. F., Hartley, E. J., Macpherson, B. A., Burrows, F. A. et Lerman, J. (1993, Oct). Oral midazolam premedication for children with congenital cyanotic heart disease undergoing cardiac surgery: a comparative study. *Can J Anaesth*, 40(10), 934-938. <https://doi.org/10.1007/bf03010095>
- Levy, J. H. et Tanaka, K. A. (2003, Feb). Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 75(2), S715-720. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)04701-x](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)04701-x)
- Li, Y., Yin, S., Fang, J., Hua, Y., Wang, C., Mu, D. et Zhou, K. (2015, Jun). Neurodevelopmental delay with critical congenital heart disease is mainly from prenatal injury not infant cardiac

- surgery: current evidence based on a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45(6), 639-648. <https://doi.org/10.1002/uog.13436>
- Li, Y., Zeng, M., Chen, W., Liu, C., Wang, F., Han, X., Zuo, Z. et Peng, S. (2014). Dexmedetomidine reduces isoflurane-induced neuroapoptosis partly by preserving PI3K/Akt pathway in the hippocampus of neonatal rats. *PLoS One*, 9(4), e93639. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093639>
- Li, Z. J., Yin, X. M. et Ye, J. (2004, Oct). Effects of pH management during deep hypothermic bypass on cerebral oxygenation: alpha-stat versus pH-stat. *J Zhejiang Univ Sci*, 5(10), 1290-1297. <https://doi.org/10.1631/jzus.2004.1290>
- Licht, D. J., Shera, D. M., Clancy, R. R., Wernovsky, G., Montenegro, L. M., Nicolson, S. C., Zimmerman, R. A., Spray, T. L., Gaynor, J. W. et Vossough, A. (2009, Mar). Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137(3), 529-536; discussion 536-527. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.10.025>
- Limperopoulos, C., Majnemer, A., Rosenblatt, B., Shevell, M. I., Rohlicek, C., Tchervenkov, C. et Gottesman, R. (2001, Jul). Association between electroencephalographic findings and neurologic status in infants with congenital heart defects. *J Child Neurol*, 16(7), 471-476. <https://doi.org/10.1177/088307380101600702>
- Limperopoulos, C., Majnemer, A., Shevell, M. I., Rohlicek, C., Rosenblatt, B., Tchervenkov, C. et Darwish, H. Z. (2002, Jul). Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *J Pediatr*, 141(1), 51-58. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.125227>
- Limperopoulos, C., Majnemer, A., Shevell, M. I., Rosenblatt, B., Rohlicek, C. et Tchervenkov, C. (1999, Feb). Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery. *Pediatrics*, 103(2), 402-408. <https://doi.org/10.1542/peds.103.2.402>
- Limperopoulos, C., Tworetzky, W., McElhinney, D. B., Newburger, J. W., Brown, D. W., Robertson, R. L., Jr., Guizard, N., McGrath, E., Geva, J., Annese, D., Dunbar-Masterson, C., Trainor, B., Laussen, P. C. et du Plessis, A. J. (2010, Jan 5). Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging

- and spectroscopy. *Circulation*, 121(1), 26-33.
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.865568>
- Lin, Y. Y., He, B., Chen, J. et Wang, Z. N. (2012, Sep 27). Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? a meta-analysis. *Crit Care*, 16(5), R169. <https://doi.org/10.1186/cc11646>
- Liu, J. R., Liu, Q., Li, J., Baek, C., Han, X. H., Athiraman, U. et Soriano, S. G. (2012, Jul). Noxious stimulation attenuates ketamine-induced neuroapoptosis in the developing rat brain. *Anesthesiology*, 117(1), 64-71. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31825ae693>
- Liu, J. Y., Guo, F., Wu, H. L., Wang, Y. et Liu, J. S. (2017, Jan). Midazolam anesthesia protects neuronal cells from oxidative stress-induced death via activation of the JNK-ERK pathway. *Mol Med Rep*, 15(1), 169-179. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.6031>
- Liu, Y., Bian, W., Liu, P., Zang, X., Gu, X. et Chen, W. (2018, May 1). Dexmedetomidine improves the outcomes in paediatric cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 26(5), 852-858.
<https://doi.org/10.1093/icvts/ivy043>
- Liu, Y., Sheng, B., Wang, S., Lu, F., Zhen, J. et Chen, W. (2018, Jan 15). Dexmedetomidine prevents acute kidney injury after adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol*, 18(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0472-1>
- Looney, C. B., Smith, J. K., Merck, L. H., Wolfe, H. M., Chescheir, N. C., Hamer, R. M. et Gilmore, J. H. (2007, Feb). Intracranial hemorrhage in asymptomatic neonates: prevalence on MR images and relationship to obstetric and neonatal risk factors. *Radiology*, 242(2), 535-541.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2422060133>
- Luby, J., Belden, A., Botteron, K., Marrus, N., Harms, M. P., Babb, C., Nishino, T. et Barch, D. (2013, Dec). The effects of poverty on childhood brain development: the mediating effect of caregiving and stressful life events. *JAMA Pediatr*, 167(12), 1135-1142.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.3139>
- Lui, G. K., Saidi, A., Bhatt, A. B., Burchill, L. J., Deen, J. F., Earing, M. G., Gewitz, M., Ginns, J., Kay, J. D., Kim, Y. Y., Kovacs, A. H., Krieger, E. V., Wu, F. M. et Yoo, S. J. (2017, Nov 14). Diagnosis and Management of Noncardiac Complications in Adults With Congenital Heart Disease:

- A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 136(20), e348-e392. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000535>
- Lv, J., Wei, Y., Chen, Y., Zhang, X., Gong, Z., Jiang, Y., Gong, Q., Zhou, L., Wang, H. et Xie, Y. (2017, Jun). Dexmedetomidine attenuates propofol-induced neuroapoptosis partly via the activation of the PI3k/Akt/GSK3 β pathway in the hippocampus of neonatal rats. *Environ Toxicol Pharmacol*, 52, 121-128. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.03.017>
- Lynn, A. M., Nespeca, M. K., Opheim, K. E. et Slattery, J. T. (1993, Oct). Respiratory effects of intravenous morphine infusions in neonates, infants, and children after cardiac surgery. *Anesth Analg*, 77(4), 695-701. <https://doi.org/10.1213/00000539-199310000-00007>
- Ma, D., Hossain, M., Rajakumaraswamy, N., Arshad, M., Sanders, R. D., Franks, N. P. et Maze, M. (2004, Oct 11). Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha 2A-adrenoceptor subtype. *Eur J Pharmacol*, 502(1-2), 87-97. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.08.044>
- MacGregor, R., Evans, D., Sugden, D., Gausson, T. et Levene, M. (1998, Jul). Outcome at 5-6 years of prematurely born children who received morphine as neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 79(1), F40-43. <https://doi.org/10.1136/fn.79.1.f40>
- Maciejewski, D. (2012, Jan-Mar). Sufentanil in anaesthesiology and intensive therapy. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 44(1), 35-41.
- Maharasingam, M., Ostman-Smith, I. et Pike, M. G. (2003, Jan). A cohort study of neurodevelopmental outcome in children with DiGeorge syndrome following cardiac surgery. *Arch Dis Child*, 88(1), 61-64. <https://doi.org/10.1136/adc.88.1.61>
- Mahle, W. T., Clancy, R. R., McGaurn, S. P., Goin, J. E. et Clark, B. J. (2001, Jun). Impact of prenatal diagnosis on survival and early neurologic morbidity in neonates with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*, 107(6), 1277-1282. <https://doi.org/10.1542/peds.107.6.1277>
- Mahle, W. T., Clancy, R. R., Moss, E. M., Gerdes, M., Jobes, D. R. et Wernovsky, G. (2000, May). Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*, 105(5), 1082-1089. <https://doi.org/10.1542/peds.105.5.1082>

- Mahle, W. T., Spray, T. L., Wernovsky, G., Gaynor, J. W. et Clark, B. J., 3rd. (2000, Nov 7). Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: A 15-year experience from a single institution. *Circulation*, 102(19 Suppl 3), Iii136-141. https://doi.org/10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-136
- Maier, C., Steinberg, G. K., Sun, G. H., Zhi, G. T. et Maze, M. (1993, Aug). Neuroprotection by the alpha 2-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology*, 79(2), 306-312. <https://doi.org/10.1097/0000542-199308000-00016>
- Majnemer, A., Limperopoulos, C., Shevell, M., Rohlicek, C., Rosenblatt, B. et Tchervenkov, C. (2006, Apr). Health and well-being of children with congenital cardiac malformations, and their families, following open-heart surgery. *Cardiol Young*, 16(2), 157-164. <https://doi.org/10.1017/s1047951106000096>
- Majnemer, A., Limperopoulos, C., Shevell, M., Rohlicek, C., Rosenblatt, B. et Tchervenkov, C. (2012). Gender differences in the developmental outcomes of children with congenital cardiac defects. *Cardiol Young*, 22(5), 514-519. <https://doi.org/10.1017/S1047951111002071>
- Malinovsky, J.-M., Cozian, A., Lepage, J.-Y., Mussini, J.-M., Pinaud, M. et Souron, R. (1991). Ketamine and Midazolam Neurotoxicity in the Rabbit. *Anesthesiology*, 75(1), 91-97. <https://doi.org/10.1097/0000542-199107000-00015>
- Malinovsky, J. M., Servin, F., Cozian, A., Lepage, J. Y. et Pinaud, M. (1996, Aug). Ketamine and norketamine plasma concentrations after i.v., nasal and rectal administration in children. *Br J Anaesth*, 77(2), 203-207. <https://doi.org/10.1093/bja/77.2.203>
- Manji, R. A., Grocott, H. P., Leake, J., Ariano, R. E., Manji, J. S., Menkis, A. H. et Jacobsohn, E. (2012, Jan). Seizures following cardiac surgery: the impact of tranexamic acid and other risk factors. *Can J Anaesth*, 59(1), 6-13. <https://doi.org/10.1007/s12630-011-9618-z>
- Marek, J., Tomek, V., Skovranek, J., Povysilova, V. et Samanek, M. (2011, Jan). Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. *Heart*, 97(2), 124-130. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.206623>
- Marelli, A., Gauvreau, K., Landzberg, M. et Jenkins, K. (2010, Sep 14). Sex differences in mortality in children undergoing congenital heart disease surgery: a United States population-based

- study. *Circulation*, 122(11 Suppl), S234-240.
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.928325>
- Marelli, A. J., Ionescu-Iltu, R., Mackie, A. S., Guo, L., Dendukuri, N. et Kaouache, M. (2014, Aug 26). Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*, 130(9), 749-756. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.008396>
- Marelli, A. J., Mackie, A. S., Ionescu-Iltu, R., Rahme, E. et Pilote, L. (2007, Jan 16). Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*, 115(2), 163-172. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.627224>
- Marino, B. S., Lipkin, P. H., Newburger, J. W., Peacock, G., Gerdes, M., Gaynor, J. W., Mussatto, K. A., Uzark, K., Goldberg, C. S., Johnson, W. H., Jr., Li, J., Smith, S. E., Bellinger, D. C. et Mahle, W. T. (2012, Aug 28). Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 126(9), 1143-1172.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318265ee8a>
- Martin, G. R. et Jonas, R. A. (2018, May). Surgery for Congenital Heart Disease: Improvements in Outcomes. *Am J Perinatol*, 35(6), 557-560. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1639358>
- Masoller, N., Martínez, J. M., Gómez, O., Bennasar, M., Crispi, F., Sanz-Cortés, M., Egaña-Ugrinovic, G., Bartrons, J., Puerto, B. et Gratacós, E. (2014, Aug). Evidence of second-trimester changes in head biometry and brain perfusion in fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 44(2), 182-187. <https://doi.org/10.1002/uog.13373>
- Mason, K. P., O'Mahony, E., Zurakowski, D. et Libenson, M. H. (2009, Dec). Effects of dexmedetomidine sedation on the EEG in children. *Paediatr Anaesth*, 19(12), 1175-1183.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2009.03160.x>
- Massaro, A. N., Glass, P., Brown, J., Chang, T., Krishnan, A., Jonas, R. A. et Donofrio, M. T. (2011, Apr). Neurobehavioral abnormalities in newborns with congenital heart disease requiring open-heart surgery. *J Pediatr*, 158(4), 678-681.e672.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.11.060>

- Matsumoto, A., Micevych, P. E. et Arnold, A. P. (1988, Nov). Androgen regulates synaptic input to motoneurons of the adult rat spinal cord. *J Neurosci*, 8(11), 4168-4176. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.08-11-04168.1988>
- Matthiesen, N. B., Henriksen, T. B., Agergaard, P., Gaynor, J. W., Bach, C. C., Hjortdal, V. E. et Ostergaard, J. R. (2016, Nov 15). Congenital Heart Defects and Indices of Placental and Fetal Growth in a Nationwide Study of 924 422 Liveborn Infants. *Circulation*, 134(20), 1546-1556. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.021793>
- Mc, D. R., Evans, F. T., Weise, V. K. et Patrick, R. W. (1959, Mar). Effect of morphine and nalorphine on plasma hydrocortisone levels in man. *J Pharmacol Exp Ther*, 125(3), 241-247.
- McAdams, R. M., Pak, D., Lalovic, B., Phillips, B. et Shen, D. D. (2020). Dexmedetomidine Pharmacokinetics in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Receiving Hypothermia. *Anesthesiol Res Pract*, 2020, 2582965. <https://doi.org/10.1155/2020/2582965>
- McBride, M. C., Laroia, N. et Guillet, R. (2000, Aug 22). Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology*, 55(4), 506-513. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.4.506>
- McCann, M. E., de Graaff, J. C., Dorris, L., Disma, N., Withington, D., Bell, G., Grobler, A., Stargatt, R., Hunt, R. W., Sheppard, S. J., Marmor, J., Giribaldi, G., Bellinger, D. C., Hartmann, P. L., Hardy, P., Frawley, G., Izzo, F., von Ungern Sternberg, B. S., Lynn, A., Wilton, N., Mueller, M., Polaner, D. M., Absalom, A. R., Szmuk, P., Morton, N., Berde, C., Soriano, S. et Davidson, A. J. (2019, Feb 16). Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet*, 393(10172), 664-677. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32485-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32485-1)
- McCullough, J. N., Zhang, N., Reich, D. L., Juvonen, T. S., Klein, J. J., Spielvogel, D., Ergin, M. A. et Griep, R. B. (1999, Jun). Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg*, 67(6), 1895-1899; discussion 1919-1821. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)00441-5](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)00441-5)

- McCusker, C. G., Doherty, N. N., Molloy, B., Casey, F., Rooney, N., Mulholland, C., Sands, A., Craig, B. et Stewart, M. (2007, Feb). Determinants of neuropsychological and behavioural outcomes in early childhood survivors of congenital heart disease. *Arch Dis Child*, 92(2), 137-141. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.092320>
- McCusker, C. G., Doherty, N. N., Molloy, B., Rooney, N., Mulholland, C., Sands, A., Craig, B., Stewart, M. et Casey, F. (2010, Jan). A controlled trial of early interventions to promote maternal adjustment and development in infants born with severe congenital heart disease. *Child Care Health Dev*, 36(1), 110-117. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2009.01026.x>
- McGrath, E., Wypij, D., Rappaport, L. A., Newburger, J. W. et Bellinger, D. C. (2004, Nov). Prediction of IQ and achievement at age 8 years from neurodevelopmental status at age 1 year in children with D-transposition of the great arteries. *Pediatrics*, 114(5), e572-576. <https://doi.org/10.1542/peds.2003-0983-L>
- McPherson, C., Haslam, M., Pineda, R., Rogers, C., Neil, J. J. et Inder, T. E. (2015). Brain Injury and Development in Preterm Infants Exposed to Fentanyl. *Annals of Pharmacotherapy*, 49(12), 1291-1297. <https://doi.org/10.1177/1060028015606732>
- McQuillen, P. S., Goff, D. A. et Licht, D. J. (2010, Aug 1). Effects of congenital heart disease on brain development. *Prog Pediatr Cardiol*, 29(2), 79-85. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2010.06.011>
- McQuillen, P. S., Hamrick, S. E., Perez, M. J., Barkovich, A. J., Glidden, D. V., Karl, T. R., Teitel, D. et Miller, S. P. (2006, Jan 17). Balloon atrial septostomy is associated with preoperative stroke in neonates with transposition of the great arteries. *Circulation*, 113(2), 280-285. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.566752>
- McQuillen, P. S. et Miller, S. P. (2010, Jan). Congenital heart disease and brain development. *Ann N Y Acad Sci*, 1184, 68-86. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05116.x>
- Menache, C. C., Bourgeois, B. F. et Volpe, J. J. (2002, Aug). Prognostic value of neonatal discontinuous EEG. *Pediatr Neurol*, 27(2), 93-101.

- Ment, L. R., Vohr, B., Allan, W., Katz, K. H., Schneider, K. C., Westerveld, M., Duncan, C. C. et Makuch, R. W. (2003, Feb 12). Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants. *Jama*, 289(6), 705-711. <https://doi.org/10.1001/jama.289.6.705>
- Meuldermans, W. E., Hurkmans, R. M. et Heykants, J. J. (1982, May). Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 257(1), 4-19.
- Milde, L. N., Milde, J. H. et Gallagher, W. J. (1990, Feb). Effects of sufentanil on cerebral circulation and metabolism in dogs. *Anesth Analg*, 70(2), 138-146. <https://doi.org/10.1213/00000539-199002000-00002>
- Miller, G., Egli, K. D., Contant, C., Baylen, B. G. et Myers, J. L. (1995, Jul). Postoperative neurologic complications after open heart surgery on young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 149(7), 764-768. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1995.02170200054008>
- Miller, S. P., Cozzio, C. C., Goldstein, R. B., Ferriero, D. M., Partridge, J. C., Vigneron, D. B. et Barkovich, A. J. (2003, Sep). Comparing the diagnosis of white matter injury in premature newborns with serial MR imaging and transfontanel ultrasonography findings. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24(8), 1661-1669.
- Miller, S. P., McQuillen, P. S., Hamrick, S., Xu, D., Glidden, D. V., Charlton, N., Karl, T., Azakie, A., Ferriero, D. M., Barkovich, A. J. et Vigneron, D. B. (2007, Nov 8). Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med*, 357(19), 1928-1938. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067393>
- Miller, S. P., Ramaswamy, V., Michelson, D., Barkovich, A. J., Holshouser, B., Wycliffe, N., Glidden, D. V., Deming, D., Partridge, J. C., Wu, Y. W., Ashwal, S. et Ferriero, D. M. (2005, Apr). Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr*, 146(4), 453-460. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.026>
- Mitrovic, I., Margeta-Mitrovic, M., Bader, S., Stoffel, M., Jan, L. Y. et Basbaum, A. I. (2003). Contribution of GIRK2-mediated postsynaptic signaling to opiate and α -adrenergic analgesia and analgesic sex differences. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1), 271-276. <https://doi.org/10.1073/pnas.0136822100>

- Moore, T., Johnson, S., Haider, S., Hennessy, E. et Marlow, N. (2012, Apr). Relationship between test scores using the second and third editions of the Bayley Scales in extremely preterm children. *J Pediatr*, 160(4), 553-558. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.047>
- Mukhtar, A. M., Obayah, E. M. et Hassona, A. M. (2006, Jul). The use of dexmedetomidine in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg*, 103(1), 52-56, table of contents. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000217204.92904.76>
- Mulkey, S. B., Swearingen, C. J., Melguizo, M. S., Schmitz, M. L., Ou, X., Ramakrishnaiah, R. H., Glasier, C. M., Bradley Schaefer, G. et Bhutta, A. T. (2013). Multi-tiered analysis of brain injury in neonates with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*, 34(8), 1772-1784. <https://doi.org/10.1007/s00246-013-0712-6>
- Mulkey, S. B., Yap, V. L., Bai, S., Ramakrishnaiah, R. H., Glasier, C. M., Bornemeier, R. A., Schmitz, M. L. et Bhutta, A. T. (2015, Jun). Amplitude-integrated EEG in newborns with critical congenital heart disease predicts preoperative brain magnetic resonance imaging findings. *Pediatr Neurol*, 52(6), 599-605. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.02.026>
- Murray, D. M., Boylan, G. B., Ryan, C. A. et Connolly, S. (2009, Sep). Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics*, 124(3), e459-467. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2190>
- Mussatto, K. A., Hoffmann, R., Hoffman, G., Tweddell, J. S., Bear, L., Cao, Y., Tanem, J. et Brosig, C. (2015, Aug 25). Risk Factors for Abnormal Developmental Trajectories in Young Children With Congenital Heart Disease. *Circulation*, 132(8), 755-761. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.014521>
- Mussatto, K. A., Hoffmann, R. G., Hoffman, G. M., Tweddell, J. S., Bear, L., Cao, Y. et Brosig, C. (2014, Mar). Risk and prevalence of developmental delay in young children with congenital heart disease. *Pediatrics*, 133(3), e570-577. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2309>
- Naguib, A. N., Tobias, J. D., Hall, M. W., Cismowski, M. J., Miao, Y., Barry, N., Preston, T., Galantowicz, M. et Hoffman, T. M. (2013, Jun). The role of different anesthetic techniques in altering the stress response during cardiac surgery in children: a prospective, double-

- blinded, and randomized study. *Pediatr Crit Care Med*, 14(5), 481-490.
<https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31828a742c>
- Naguib, A. N., Winch, P. D., Tobias, J. D., Yeates, K. O., Miao, Y., Galantowicz, M. et Hoffman, T. M. (2015, Jan). Neurodevelopmental outcome after cardiac surgery utilizing cardiopulmonary bypass in children. *Saudi J Anaesth*, 9(1), 12-18.
<https://doi.org/10.4103/1658-354x.146255>
- Naldan M, T. A. (2019). Neuroprotective Effect of Midazolam Low Dose against Glutamate Toxicity Induced to Olfactory, Cortex and Cerebellum Neurons Culture: In vitro Study. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 8(1).
- Nash, K. B., Bonifacio, S. L., Glass, H. C., Sullivan, J. E., Barkovich, A. J., Ferriero, D. M. et Cilio, M. R. (2011, Feb 8). Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neurology*, 76(6), 556-562.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820af91a>
- Newburger, J. W., Jonas, R. A., Wernovsky, G., Wypij, D., Hickey, P. R., Kuban, K. C., Farrell, D. M., Holmes, G. L., Helmers, S. L., Constantinou, J., Carrazana, E., Barlow, J. K., Walsh, A. Z., Lucius, K. C., Share, J. C., Wessel, D. L., Hanley, F. L., Mayer, J. E., Costaneda, A. R., Ware, J. H. et et al. (1993, Oct 7). A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *N Engl J Med*, 329(15), 1057-1064.
<https://doi.org/10.1056/nejm199310073291501>
- Newburger, J. W., Sleeper, L. A., Bellinger, D. C., Goldberg, C. S., Tabbutt, S., Lu, M., Mussatto, K. A., Williams, I. A., Gustafson, K. E., Mital, S., Pike, N., Sood, E., Mahle, W. T., Cooper, D. S., Dunbar-Masterson, C., Krawczeski, C. D., Lewis, A., Menon, S. C., Pemberton, V. L., Ravishankar, C., Atz, T. W., Ohye, R. G. et Gaynor, J. W. (2012). Early Developmental Outcome in Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome and Related Anomalies. *Circulation*, 125(17), 2081-2091.
<https://doi.org/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.064113>
- Newman, M. F., Kirchner, J. L., Phillips-Bute, B., Gaver, V., Grocott, H., Jones, R. H., Mark, D. B., Reves, J. G. et Blumenthal, J. A. (2001, Feb 8). Longitudinal assessment of neurocognitive

- function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 344(6), 395-402.
<https://doi.org/10.1056/nejm200102083440601>
- Nguyen The Tich, S., Vecchierini, M. F., Debillon, T. et Pereon, Y. (2003, Jan). Effects of sufentanil on electroencephalogram in very and extremely preterm neonates. *Pediatrics*, 111(1), 123-128. <https://doi.org/10.1542/peds.111.1.123>
- Niemegeers, C. J., Schellekens, K. H., Van Bever, W. F. et Janssen, P. A. (1976). Sufentanil, a very potent and extremely safe intravenous morphine-like compound in mice, rats and dogs. *Arzneimittelforschung*, 26(8), 1551-1556.
- Nishiyama, T., Matsukawa, T. et Hanaoka, K. (1999, Sep). Acute phase histopathological study of spinally administered midazolam in cats. *Anesth Analg*, 89(3), 717-720.
<https://doi.org/10.1097/00000539-199909000-00035>
- Noppers, I., Olofsen, E., Niesters, M., Aarts, L., Mooren, R., Dahan, A., Kharasch, E. et Sarton, E. (2011, Jun). Effect of rifampicin on S-ketamine and S-norketamine plasma concentrations in healthy volunteers after intravenous S-ketamine administration. *Anesthesiology*, 114(6), 1435-1445. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318218a881>
- Nordeen, E. J., Nordeen, K. W., Sengelaub, D. R. et Arnold, A. P. (1985, Aug 16). Androgens prevent normally occurring cell death in a sexually dimorphic spinal nucleus. *Science*, 229(4714), 671-673. <https://doi.org/10.1126/science.4023706>
- O'Shea, T. M., Joseph, R. M., Allred, E. N., Taylor, H. G., Leviton, A., Heeren, T., Douglass, L. M., Frazier, J. A., Jara, H. et Kuban, K. C. K. (2018, Jul). Accuracy of the Bayley-II mental development index at 2 years as a predictor of cognitive impairment at school age among children born extremely preterm. *J Perinatol*, 38(7), 908-916.
<https://doi.org/10.1038/s41372-017-0020-8>
- Obeid, R. et Tsuchida, T. N. (2016, Oct). Treatment Effects on Neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol*, 33(5), 376-381. <https://doi.org/10.1097/wnp.0000000000000300>
- Oga, K., Kojima, T., Matsuura, M., Nagashima, M., Kato, J., Saeki, S. et Ogawa, S. (2002, Aug). Effects of low-dose ketamine on neuropathic pain: An electroencephalogram-electrooculogram/behavioral study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 56(4), 355-363.
<https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2002.01023.x>

- Olkkola, K. T., Hamunen, K. et Maunuksela, E. L. (1995, May). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics in infants and children. *Clin Pharmacokinet*, 28(5), 385-404. <https://doi.org/10.2165/00003088-199528050-00004>
- Orsini, A. J., Leef, K. H., Costarino, A., Dettorre, M. D. et Stefano, J. L. (1996, Jul). Routine use of fentanyl infusions for pain and stress reduction in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*, 129(1), 140-145. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70201-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70201-9)
- Ortinou, C. M., Rollins, C. K., Gholipour, A., Yun, H. J., Marshall, M., Gagoski, B., Afacan, O., Friedman, K., Tworetzky, W., Warfield, S. K., Newburger, J. W., Inder, T. E., Grant, P. E. et Im, K. (2019, Jul 22). Early-Emerging Sulcal Patterns Are Atypical in Fetuses with Congenital Heart Disease. *Cereb Cortex*, 29(8), 3605-3616. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy235>
- Osborne, R. J., Joel, S. P. et Slevin, M. L. (1986, Jun 14). Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 292(6535), 1548-1549. <https://doi.org/10.1136/bmj.292.6535.1548>
- Paparella, D., Yau, T. M. et Young, E. (2002, Feb). Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*, 21(2), 232-244. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(01\)01099-5](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(01)01099-5)
- Passaroni, A. C., Silva, M. A. d. M. et Yoshida, W. B. (2015, Mar-Apr). Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, 30(2), 235-245. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20150021>
- Pathan, H. et Williams, J. (2012, Feb). Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain*, 6(1), 11-16. <https://doi.org/10.1177/2049463712438493>
- Paul, D., Standifer, K. M., Inturrisi, C. E. et Pasternak, G. W. (1989, Nov). Pharmacological characterization of morphine-6 beta-glucuronide, a very potent morphine metabolite. *J Pharmacol Exp Ther*, 251(2), 477-483.
- Pearce, W. (2006, Feb). Hypoxic regulation of the fetal cerebral circulation. *J Appl Physiol* (1985), 100(2), 731-738. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00990.2005>

- Pearson, B. Z. et Fernández, S. C. (1994). Patterns of Interaction in the Lexical Growth in Two Languages of Bilingual Infants and Toddlers. *Language Learning*, 44(4), 617-653. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1467-1770.1994.tb00633.x>
- Peng, S., Zhang, Y., Wang, H., Ren, B. et Zhang, J. (2011, 2011/10/01). Anesthetic ketamine counteracts repetitive mechanical stress-induced learning and memory impairment in developing mice. *Molecular Biology Reports*, 38(7), 4347-4351. <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0561-9>
- Peng, S., Zhang, Y., Wang, H., Ren, B. et Zhang, J. (2011, Oct). Anesthetic ketamine counteracts repetitive mechanical stress-induced learning and memory impairment in developing mice. *Mol Biol Rep*, 38(7), 4347-4351. <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0561-9>
- Perez-Zoghbi, J. F., Zhu, W., Grafe, M. R. et Brambrink, A. M. (2017, Sep 1). Dexmedetomidine-mediated neuroprotection against sevoflurane-induced neurotoxicity extends to several brain regions in neonatal rats. *Br J Anaesth*, 119(3), 506-516. <https://doi.org/10.1093/bja/aex222>
- Perlman, J. M., McMenemy, J. B. et Volpe, J. J. (1983, Jul 28). Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med*, 309(4), 204-209. <https://doi.org/10.1056/nejm198307283090402>
- Peyre, H., Bernard, J. Y., Forhan, A., Charles, M. A., De Agostini, M., Heude, B. et Ramus, F. (2014). Predicting changes in language skills between 2 and 3 years in the EDEN mother-child cohort. *PeerJ*, 2, e335. <https://doi.org/10.7717/peerj.335>
- Peyvandi, S., De Santiago, V., Chakkarapani, E., Chau, V., Campbell, A., Poskitt, K. J., Xu, D., Barkovich, A. J., Miller, S. et McQuillen, P. (2016, Apr). Association of Prenatal Diagnosis of Critical Congenital Heart Disease With Postnatal Brain Development and the Risk of Brain Injury. *JAMA Pediatr*, 170(4), e154450. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.4450>
- Peyvandi, S., Latal, B., Miller, S. P. et McQuillen, P. S. (2019, Jan 15). The neonatal brain in critical congenital heart disease: Insights and future directions. *Neuroimage*, 185, 776-782. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.045>

- Piek, J. P., Dawson, L., Smith, L. M. et Gasson, N. (2008, Oct). The role of early fine and gross motor development on later motor and cognitive ability. *Hum Mov Sci*, 27(5), 668-681. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2007.11.002>
- Pierpont, M. E., Basson, C. T., Benson, D. W., Jr., Gelb, B. D., Giglia, T. M., Goldmuntz, E., McGee, G., Sable, C. A., Srivastava, D. et Webb, C. L. (2007, Jun 12). Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*, 115(23), 3015-3038. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.183056>
- Potharst, E. S., Houtzager, B. A., van Sonderen, L., Tamminga, P., Kok, J. H., Last, B. F. et van Wassenaer, A. G. (2012, Mar). Prediction of cognitive abilities at the age of 5 years using developmental follow-up assessments at the age of 2 and 3 years in very preterm children. *Dev Med Child Neurol*, 54(3), 240-246. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04181.x>
- Proescholdt, M., Heimann, A. et Kempfski, O. (2001, Jun 22). Neuroprotection of S(+) ketamine isomer in global forebrain ischemia. *Brain Res*, 904(2), 245-251. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02465-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02465-9)
- Prsa, M., Sun, L., van Amerom, J., Yoo, S. J., Grosse-Wortmann, L., Jaeggi, E., Macgowan, C. et Seed, M. (2014, Jul). Reference ranges of blood flow in the major vessels of the normal human fetal circulation at term by phase-contrast magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*, 7(4), 663-670. <https://doi.org/10.1161/circimaging.113.001859>
- Pugsley, W., Klinger, L., Paschalis, C., Treasure, T., Harrison, M. et Newman, S. (1994, Jul). The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke*, 25(7), 1393-1399. <https://doi.org/10.1161/01.str.25.7.1393>
- Purdon, P. L., Sampson, A., Pavone, K. J. et Brown, E. N. (2015, Oct). Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology*, 123(4), 937-960. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000000841>
- Pypendop, B. H. et Ilkiw, J. E. (2005, Dec). Pharmacokinetics of ketamine and its metabolite, norketamine, after intravenous administration of a bolus of ketamine to isoflurane-

- anesthetized dogs. *Am J Vet Res*, 66(12), 2034-2038.
<https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.2034>
- Qiu, J., Zhao, L., Yang, Y., Zhang, J.-h., Feng, Y. et Cheng, R. (2019, 2019/11/17). Effects of fentanyl for pain control and neuroprotection in very preterm newborns on mechanical ventilation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(22), 3734-3740.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1471593>
- Ranieri, V. M., Suter, P. M., Tortorella, C., De Tullio, R., Dayer, J. M., Brienza, A., Bruno, F. et Slutsky, A. S. (1999, Jul 7). Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*, 282(1), 54-61. <https://doi.org/10.1001/jama.282.1.54>
- Rappaport, L. A., Wypij, D., Bellinger, D. C., Helmers, S. L., Holmes, G. L., Barnes, P. D., Wernovsky, G., Kuban, K. C., Jonas, R. A. et Newburger, J. W. (1998, Mar 3). Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. Boston Circulatory Arrest Study Group. *Circulation*, 97(8), 773-779. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.8.773>
- Rappaport, L. A., Wypij, D., Bellinger, D. C., Helmers, S. L., Holmes, G. L., Barnes, P. D., Wernovsky, G., Kuban, K. C. K., Jonas, R. A. et Newburger, J. W. (1998). Relation of Seizures After Cardiac Surgery in Early Infancy to Neurodevelopmental Outcome. *Circulation*, 97(8), 773-779. <https://doi.org/doi:10.1161/01.CIR.97.8.773>
- Rastan, A. J., Walther, T., Alam, N. A., Daehnert, I., Borger, M. A., Mohr, F. W., Janousek, J. et Kostelka, M. (2008). Moderate versus deep hypothermia for the arterial switch operation — experience with 100 consecutive patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 33(4), 619-625. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.12.031>
- Ravishankar, C., Zak, V., Williams, I. A., Bellinger, D. C., Gaynor, J. W., Ghanayem, N. S., Krawczeski, C. D., Licht, D. J., Mahony, L., Newburger, J. W., Pemberton, V. L., Williams, R. V., Sananes, R., Cook, A. L., Atz, T., Khaikin, S. et Hsu, D. T. (2013, Feb). Association of impaired linear growth and worse neurodevelopmental outcome in infants with single ventricle physiology: a report from the pediatric heart network infant single ventricle trial. *J Pediatr*, 162(2), 250-256.e252. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.07.048>

- Rebeyka, I. M., Coles, J. G., Wilson, G. J., Watanabe, T., Taylor, M. J., Adler, S. F., Mickle, D. A. G., Romaschin, A. D., Ujc, H., Burrows, F. A., Williams, W. G., Trusler, G. A. et Kielmanowicz, S. (1987, 1987/04/01/). The Effect of Low-Flow Cardiopulmonary Bypass on Cerebral Function: An Experimental and Clinical Study. *Ann Thorac Surg*, 43(4), 391-396. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)62812-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)62812-3)
- Reddy, P., Liu, W.-S., Port, D., Gillmor, S. et Stanley, T. H. (1980, 1980/07/01). Comparison of haemodynamic effects of anaesthetic doses of alphaprodine and sulfentanil in the dog. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, 27(4), 345-350. <https://doi.org/10.1007/BF03007455>
- Reeker, W., Werner, C., Möllenberg, O., Mielke, L. et Kochs, E. (2000, Jun). High-dose S(+)-ketamine improves neurological outcome following incomplete cerebral ischemia in rats. *Can J Anaesth*, 47(6), 572-578. <https://doi.org/10.1007/bf03018950>
- Reier, C. E., George, J. M. et Kilman, J. W. (1973, Nov-Dec). Cortisol and growth hormone response to surgical stress during morphine anesthesia. *Anesth Analg*, 52(6), 1003-1010.
- Reilly, S., Wake, M., Ukoumunne, O. C., Bavin, E., Prior, M., Cini, E., Conway, L., Eadie, P. et Bretherton, L. (2010, Dec). Predicting language outcomes at 4 years of age: findings from Early Language in Victoria Study. *Pediatrics*, 126(6), e1530-1537. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0254>
- Ren, X., Ma, H. et Zuo, Z. (2016, Jun). Dexmedetomidine Postconditioning Reduces Brain Injury after Brain Hypoxia-Ischemia in Neonatal Rats. *J Neuroimmune Pharmacol*, 11(2), 238-247. <https://doi.org/10.1007/s11481-016-9658-9>
- Rivera, C., Voipio, J., Payne, J. A., Ruusuvuori, E., Lahtinen, H., Lamsa, K., Pirvola, U., Saarma, M. et Kaila, K. (1999, Jan 21). The K⁺/Cl⁻ co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature*, 397(6716), 251-255. <https://doi.org/10.1038/16697>
- Roberts, G., Anderson, P. J. et Doyle, L. W. (2010, Oct). The stability of the diagnosis of developmental disability between ages 2 and 8 in a geographic cohort of very preterm children born in 1997. *Arch Dis Child*, 95(10), 786-790. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.160283>

- Roberts, J. E., Burchinal, M. et Durham, M. (1999, Jan-Feb). Parents' report of vocabulary and grammatical development of African American preschoolers: child and environmental associations. *Child Dev*, 70(1), 92-106. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00008>
- Robertson, C. M. T., Joffe, A. R., Sauve, R. S., Rebeyka, I. M., Phillipos, E. Z., Dyck, J. D., Harder, J. R. et Western Canadian Complex Pediatric Therapies Project Follow-Up, G. (2004, 2004/01//). Outcomes from an interprovincial program of newborn open heart surgery. *J Pediatr*, 144(1), 86-92. <https://doi.org/10.1016/j.ipeds.2003.09.048>
- Rohit, M. et Shrivastava, S. (2018, 2018/06/01). Acyanotic and Cyanotic Congenital Heart Diseases. *The Indian Journal of Pediatrics*, 85(6), 454-460. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2454-6>
- Romberg, R., Olofsen, E., Sarton, E., den Hartigh, J., Taschner, Peter E. M. et Dahan, A. (2004). Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Morphine-6-glucuronide-induced Analgesia in Healthy Volunteers: Absence of Sex Differences. *Anesthesiology*, 100(1), 120-133. <https://doi.org/10.1097/00000542-200401000-00021>
- Rosenberg, M. et Lisman, S. R. (1986, Jul). Major seizure after fentanyl administration: two case reports. *J Oral Maxillofac Surg*, 44(7), 577-579. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(86\)80102-1](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(86)80102-1)
- Rosenblatt, B. (1999, 1999/03/01/). Monitoring the central nervous system in children with congenital heart defects: Clinical neurophysiological techniques. *Semin Pediatr Neurol*, 6(1), 27-31. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1071-9091\(99\)80044-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1071-9091(99)80044-8)
- Rosenthal, G. L. (1996, Mar 1). Patterns of prenatal growth among infants with cardiovascular malformations: possible fetal hemodynamic effects. *Am J Epidemiol*, 143(5), 505-513. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008771>
- Rosow, C. E., Moss, J., Philbin, D. M. et Savarese, J. J. (1982, Feb). Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology*, 56(2), 93-96. <https://doi.org/10.1097/00000542-198202000-00003>
- Rosow, C. E., Philbin, D. M., Keegan, C. R. et Moss, J. (1984, May). Hemodynamics and histamine release during induction with sufentanil or fentanyl. *Anesthesiology*, 60(5), 489-491. <https://doi.org/10.1097/00000542-198405000-00020>

- Rothstein, S., Simkins, T. et Nunez, J. L. (2008, Apr 9). Response to neonatal anesthesia: effect of sex on anatomical and behavioral outcome. *Neuroscience*, 152(4), 959-969. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.027>
- Rovnaghi, C. R., Garg, S., Hall, R. W., Bhutta, A. T. et Anand, K. J. (2008, Aug 7). Ketamine analgesia for inflammatory pain in neonatal rats: a factorial randomized trial examining long-term effects. *Behav Brain Funct*, 4, 35. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-4-35>
- Roytblat, L., Talmor, D., Rachinsky, M., Greemberg, L., Pekar, A., Appelbaum, A., Gurman, G. M., Shapira, Y. et Duvdenani, A. (1998, Aug). Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 87(2), 266-271. <https://doi.org/10.1097/00000539-199808000-00006>
- Rudolph, A. M. (2016, Aug). Impaired cerebral development in fetuses with congenital cardiovascular malformations: Is it the result of inadequate glucose supply? *Pediatr Res*, 80(2), 172-177. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.65>
- Saarenmaa, E., Neuvonen, P. J., Rosenberg, P. et Fellman, V. (2000, Aug). Morphine clearance and effects in newborn infants in relation to gestational age. *Clin Pharmacol Ther*, 68(2), 160-166. <https://doi.org/10.1067/mcp.2000.108947>
- Sabir, H., Dingley, J., Scull-Brown, E., Chakkarapani, E. et Thoresen, M. (2018). Fentanyl Induces Cerebellar Internal Granular Cell Layer Apoptosis in Healthy Newborn Pigs. *Front Neurol*, 9, 294. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00294>
- Saletu, B., Saletu, M., Brown, M., Stern, J., Sletten, I. et Ulett, G. (1975). Hypno-analgesia and acupuncture analgesia: a neurophysiological reality? *Neuropsychobiology*, 1(4), 218-242. <https://doi.org/10.1159/000117497>
- Sanders, R. D., Xu, J., Shu, Y., Januszewski, A., Halder, S., Fidalgo, A., Sun, P., Hossain, M., Ma, D. et Maze, M. (2009, May). Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology*, 110(5), 1077-1085. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819daedd>
- Sanz, J. H., Berl, M. M., Armour, A. C., Wang, J., Cheng, Y. I. et Donofrio, M. T. (2017, Mar). Prevalence and pattern of executive dysfunction in school age children with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*, 12(2), 202-209. <https://doi.org/10.1111/chd.12427>

- Saraswat, V. (2015, Sep). Effects of anaesthesia techniques and drugs on pulmonary function. *Indian J Anaesth*, 59(9), 557-564. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.165850>
- Sarton, E., Olofsen, E., Romberg, R., den Hartigh, J., Kest, B., Nieuwenhuijs, D., Burm, A., Teppema, L. et Dahan, A. (2000). Sex Differences in Morphine Analgesia: An Experimental Study in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*, 93(5), 1245-1254. <https://doi.org/10.1097/00000542-200011000-00018>
- Sasaki Russell, J. M., Chinn, G. A., Maharjan, D., Eichbaum, Y. et Sall, J. W. (2019, Apr). Female rats are more vulnerable to lasting cognitive impairment after isoflurane exposure on postnatal day 4 than 7. *Br J Anaesth*, 122(4), 490-499. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.12.008>
- Scallet, A. C., Schmued, L. C., Slikker, W., Jr., Grunberg, N., Faustino, P. J., Davis, H., Lester, D., Pine, P. S., Sistare, F. et Hanig, J. P. (2004, Oct). Developmental neurotoxicity of ketamine: morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons. *Toxicol Sci*, 81(2), 364-370. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh224>
- Schellen, C., Ernst, S., Gruber, G. M., Mlczoch, E., Weber, M., Brugger, P. C., Ulm, B., Langs, G., Salzer-Muhar, U., Prayer, D. et Kasprian, G. (2015, Sep). Fetal MRI detects early alterations of brain development in Tetralogy of Fallot. *Am J Obstet Gynecol*, 213(3), 392.e391-397. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.046>
- Schleich, J.-M., Abdulla, T., Summers, R. et Houyel, L. (2013, 2013/11/01/). An overview of cardiac morphogenesis. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 106(11), 612-623. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.acvd.2013.07.001>
- Schmidt, F. L. (1971). The Relative Efficiency of Regression and Simple Unit Predictor Weights in Applied Differential Psychology. *Educational and Psychological Measurement*, 31(3), 699-714. <https://doi.org/10.1177/001316447103100310>
- Schmitt, B., Finckh, B., Christen, S., Lykkesfeldt, J., Schmid, E. R., Bauersfeld, U., Critelli, H., Hajnal, B. L., Gessler, P. et Molinari, L. (2005, Oct). Electroencephalographic changes after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: is slow wave activity unfavorable? *Pediatr Res*, 58(4), 771-778. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000180554.16652.4e>

- Schoeffler, P., Auroy, P., Bazin, J. E., Taxi, J. et Woda, A. (1991, Nov-Dec). Subarachnoid midazolam: histologic study in rats and report of its effect on chronic pain in humans. *Reg Anesth*, 16(6), 329-332.
- Schoeler, M., Loetscher, P. D., Rossaint, R., Fahlenkamp, A. V., Eberhardt, G., Rex, S., Weis, J. et Coburn, M. (2012, Apr 11). Dexmedetomidine is neuroprotective in an in vitro model for traumatic brain injury. *BMC Neurol*, 12, 20. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-20>
- Schüttler, J., Stanski, D. R., White, P. F., Trevor, A. J., Horai, Y., Verotta, D. et Sheiner, L. B. (1987, 1987/06/01). Pharmacodynamic modeling of the EEG effects of ketamine and its enantiomers in man. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 15(3), 241-253. <https://doi.org/10.1007/BF01066320>
- Schwartz, L. I., Twite, M., Gulack, B., Hill, K., Kim, S. et Vener, D. F. (2016, Sep). The Perioperative Use of Dexmedetomidine in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease: An Analysis from the Congenital Cardiac Anesthesia Society-Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Disease Database. *Anesth Analg*, 123(3), 715-721. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000001314>
- Seatriz, J. V. et Hammer, R. P., Jr. (1993). Effects of opiates on neuronal development in the rat cerebral cortex. *Brain Res Bull*, 30(5-6), 523-527. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(93\)90078-p](https://doi.org/10.1016/0361-9230(93)90078-p)
- Sebel, P. S. et Bovil, J. G. (1982, Feb). Cardiovascular effects of sufentanil anesthesia. *Anesth Analg*, 61(2), 115-119.
- Sebel, P. S., Bovill, J. G., Schellekens, A. P. et Hawker, C. D. (1981, Sep). Hormonal responses to high-dose fentanyl anaesthesia. A study in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 53(9), 941-948. <https://doi.org/10.1093/bja/53.9.941>
- Sebel, P. S., Bovill, J. G., Wauquier, A. et Rog, P. (1981, Sep). Effects of high-dose fentanyl anesthesia on the electroencephalogram. *Anesthesiology*, 55(3), 203-211. <https://doi.org/10.1097/0000542-198109000-00004>
- Selton, D. et André, M. (1997, Oct). Prognosis of hypoxic-ischaemic encephalopathy in full-term newborns--value of neonatal electroencephalography. *Neuropediatrics*, 28(5), 276-280. <https://doi.org/10.1055/s-2007-973714>

- Sendasgupta, C., Makhija, N., Kiran, U., Choudhary, S. K., Lakshmy, R. et Das, S. N. (2009, Jan-Jun). Caudal epidural sufentanil and bupivacaine decreases stress response in paediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*, 12(1), 27-33. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.45010>
- Sengelaub, D. R. et Arnold, A. P. (1986, Jun). Development and loss of early projections in a sexually dimorphic rat spinal nucleus. *J Neurosci*, 6(6), 1613-1620. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.06-06-01613.1986>
- Sessler, C. N., Grap, M. J. et Ramsay, M. A. (2008). Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit Care*, 12 Suppl 3(Suppl 3), S2. <https://doi.org/10.1186/cc6148>
- Shaked, G., Czeiger, D., Dukhno, O., Levy, I., Artru, A. A., Shapira, Y. et Douvdevani, A. (2004, Aug). Ketamine improves survival and suppresses IL-6 and TNFalpha production in a model of Gram-negative bacterial sepsis in rats. *Resuscitation*, 62(2), 237-242. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2004.02.015>
- Shellhaas, R. A., Chang, T., Tsuchida, T., Scher, M. S., Riviello, J. J., Abend, N. S., Nguyen, S., Wusthoff, C. J. et Clancy, R. R. (2011, Dec). The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol*, 28(6), 611-617. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31823e96d7>
- Shu, L., Li, T., Han, S., Ji, F., Pan, C., Zhang, B. et Li, J. (2012, Jan). Inhibition of neuron-specific CREB dephosphorylation is involved in propofol and ketamine-induced neuroprotection against cerebral ischemic injuries of mice. *Neurochem Res*, 37(1), 49-58. <https://doi.org/10.1007/s11064-011-0582-3>
- Shu, Y., Zhou, Z., Wan, Y., Sanders, R. D., Li, M., Pac-Soo, C. K., Maze, M. et Ma, D. (2012, Feb). Nociceptive stimuli enhance anesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain. *Neurobiol Dis*, 45(2), 743-750. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.10.021>
- Sifringer, M., von Haefen, C., Krain, M., Paeschke, N., Bendix, I., Buhner, C., Spies, C. D. et Endesfelder, S. (2015). Neuroprotective effect of dexmedetomidine on hyperoxia-induced toxicity in the neonatal rat brain. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 530371. <https://doi.org/10.1155/2015/530371>

- Simons, S. H., van Dijk, M., van Lingen, R. A., Roofthoof, D., Duivenvoorden, H. J., Jongeneel, N., Bunkers, C., Smink, E., Anand, K. J., van den Anker, J. N. et Tibboel, D. (2003, Nov 12). Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. *Jama*, 290(18), 2419-2427. <https://doi.org/10.1001/jama.290.18.2419>
- Sinner, B. et Graf, B. M. (2008). Ketamine. *Handb Exp Pharmacol*, (182), 313-333. https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9_15
- Sinz, E. H., Kofke, W. A. et Garman, R. H. (2000, Dec). Phenytoin, midazolam, and naloxone protect against fentanyl-induced brain damage in rats. *Anesth Analg*, 91(6), 1443-1449. <https://doi.org/10.1097/00000539-200012000-00027>
- Slikker, W., Jr., Zou, X., Hotchkiss, C. E., Divine, R. L., Sadovova, N., Twaddle, N. C., Doerge, D. R., Scallet, A. C., Patterson, T. A., Hanig, J. P., Paule, M. G. et Wang, C. (2007, Jul). Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. *Toxicol Sci*, 98(1), 145-158. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm084>
- Sloan, T. B. (1998, May). Anesthetic effects on electrophysiologic recordings. *J Clin Neurophysiol*, 15(3), 217-226. <https://doi.org/10.1097/00004691-199805000-00005>
- Smith, G. C., Gutovich, J., Smyser, C., Pineda, R., Newnham, C., Tjoeng, T. H., Vavasseur, C., Wallendorf, M., Neil, J. et Inder, T. (2011, Oct). Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. *Ann Neurol*, 70(4), 541-549. <https://doi.org/10.1002/ana.22545>
- Smith, N. T., Dec-Silver, H., Sanford, T. J., Westover, C. J., Quinn, M. L., Klein, F. et Davis, D. A. (1984). EEGs during High-Dose Fentanyl-, Sufentanil-, or Morphine-Oxygen Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 63(4), 386-393. https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/1984/04000/EEGs_during_High_Dose_Fentanyl_,_Sufentanil_,_or.2.a_spx
- Smith, N. T., Westover, C. J., Quinn, M., Benthuyzen, J. L., Dec Silver, H. et Sanford, T. J. (1985, 1985/10/01). An electroencephalographic comparison of alfentanil with other narcotics and with thiopental. *Journal of Clinical Monitoring*, 1(4), 236-244. <https://doi.org/10.1007/BF02832817>

- Soto, C. B., Olude, O., Hoffmann, R. G., Bear, L., Chin, A., Dasgupta, M. et Mussatto, K. (2011, Sep-Oct). Implementation of a routine developmental follow-up program for children with congenital heart disease: early results. *Congenit Heart Dis*, 6(5), 451-460. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2011.00546.x>
- South, S. M., Wright, A. W., Lau, M., Mather, L. E. et Smith, M. T. (2001, Apr). Sex-related differences in antinociception and tolerance development following chronic intravenous infusion of morphine in the rat: modulatory role of testosterone via morphine clearance. *J Pharmacol Exp Ther*, 297(1), 446-457.
- Steinhorn, R., McPherson, C., Anderson, P. J., Neil, J., Doyle, L. W. et Inder, T. (2015, May). Neonatal morphine exposure in very preterm infants-cerebral development and outcomes. *J Pediatr*, 166(5), 1200-1207.e1204. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.02.012>
- Study, R. E. et Barker, J. L. (1982, Apr 16). Cellular mechanisms of benzodiazepine action. *Jama*, 247(15), 2147-2151.
- Su, F., Gastonguay, M. R., Nicolson, S. C., DiLiberto, M., Ocampo-Pelland, A. et Zuppa, A. F. (2016, May). Dexmedetomidine Pharmacology in Neonates and Infants After Open Heart Surgery. *Anesth Analg*, 122(5), 1556-1566. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000000869>
- Su, F., Nicolson, S. C. et Zuppa, A. F. (2013). A dose-response study of dexmedetomidine administered as the primary sedative in infants following open heart surgery. *Pediatr Crit Care Med*, 14(5), 499-507. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31828a8800>
- Sun, L., Macgowan, C. K., Sled, J. G., Yoo, S. J., Manlhiot, C., Porayette, P., Grosse-Wortmann, L., Jaeggi, E., McCrindle, B. W., Kingdom, J., Hickey, E., Miller, S. et Seed, M. (2015, Apr 14). Reduced fetal cerebral oxygen consumption is associated with smaller brain size in fetuses with congenital heart disease. *Circulation*, 131(15), 1313-1323. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.013051>
- Sun, L. S., Li, G., Miller, T. L., Salorio, C., Byrne, M. W., Bellinger, D. C., Ing, C., Park, R., Radcliffe, J., Hays, S. R., DiMaggio, C. J., Cooper, T. J., Rauh, V., Maxwell, L. G., Youn, A. et McGowan, F. X. (2016, Jun 7). Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age

- 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. *Jama*, 315(21), 2312-2320. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6967>
- Sun, Y., Lu, Y., Huang, Y. et Jiang, H. (2014, Aug). Is dexmedetomidine superior to midazolam as a premedication in children? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr Anaesth*, 24(8), 863-874. <https://doi.org/10.1111/pan.12391>
- Sungur Ulke, Z., Kartal, U., Orhan Sungur, M., Camci, E. et Tugrul, M. (2008, Aug). Comparison of sevoflurane and ketamine for anesthetic induction in children with congenital heart disease. *Paediatr Anaesth*, 18(8), 715-721. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2008.02637.x>
- Svensson, B. A., Welin, M., Gordh, T., Jr. et Westman, J. (1995, Sep-Oct). Chronic subarachnoid midazolam (Dormicum) in the rat. Morphologic evidence of spinal cord neurotoxicity. *Reg Anesth*, 20(5), 426-434.
- Takahashi, Y., Ueno, K., Ninomiya, Y., Eguchi, T., Nomura, Y. et Kawano, Y. (2016, Aug). Potential risk factors for dexmedetomidine withdrawal seizures in infants after surgery for congenital heart disease. *Brain Dev*, 38(7), 648-653. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.02.003>
- Tan, J. A. et Ho, K. M. (2010, Jun). Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med*, 36(6), 926-939. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1877-6>
- Taniguchi, T., Kurita, A., Kobayashi, K., Yamamoto, K. et Inaba, H. (2008). Dose- and time-related effects of dexmedetomidine on mortality and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *J Anesth*, 22(3), 221-228. <https://doi.org/10.1007/s00540-008-0611-9>
- Teixeira, J. M., Fisk, N. M. et Glover, V. (1999, Jan 16). Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. *Bmj*, 318(7177), 153-157. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7177.153>
- Terrando, N., Monaco, C., Ma, D., Foxwell, B. M. J., Feldmann, M. et Maze, M. (2010). Tumor necrosis factor- α triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline.

Proceedings of the National Academy of Sciences, 107(47), 20518-20522.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1014557107>

Thal, D. J., O'Hanlon, L., Clemmons, M. et Fralin, L. (1999). Validity of a Parent Report Measure of Vocabulary and Syntax for Preschool Children With Language Impairment. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 42(2), 482-496.
<https://doi.org/doi:10.1044/jslhr.4202.482>

Thiene, G. et Frescura, C. (2010, 2010/09/01/). Anatomical and pathophysiological classification of congenital heart disease. *Cardiovascular Pathology*, 19(5), 259-274.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.carpath.2010.02.006>

Tibboel, D., Anand, K. J. et van den Anker, J. N. (2005, Apr). The pharmacological treatment of neonatal pain. *Semin Fetal Neonatal Med*, 10(2), 195-205.
<https://doi.org/10.1016/j.siny.2004.11.002>

Tobias, J. D. et Chrysostomou, C. (2013, Apr). Dexmedetomidine: antiarrhythmic effects in the pediatric cardiac patient. *Pediatr Cardiol*, 34(4), 779-785.
<https://doi.org/10.1007/s00246-013-0659-7>

Tobias, J. D., Gupta, P., Naguib, A. et Yates, A. R. (2011, Dec). Dexmedetomidine: applications for the pediatric patient with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*, 32(8), 1075-1087.
<https://doi.org/10.1007/s00246-011-0092-8>

Toet, M. C., Flinterman, A., Laar, I. v. d., Vries, J. W. d., Bennink, G. B. W. E., Uiterwaal, C. S. P. M. et Bel, F. v. (2005, 2005/09//). Cerebral oxygen saturation and electrical brain activity before, during, and up to 36 hours after arterial switch procedure in neonates without pre-existing brain damage: its relationship to neurodevelopmental outcome. *Experimental brain research*, 165(3), 343-350. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2300-3>

Tokuda, K., Dell, K. A., Izumi, Y. et Zorumski, C. F. (2010). Midazolam Inhibits Hippocampal Long-Term Potentiation and Learning through Dual Central and Peripheral Benzodiazepine Receptor Activation and Neurosteroidogenesis. *The Journal of Neuroscience*, 30(50), 16788. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4101-10.2010>

- Tommasino, C., Maekawa, T., Shapiro, H. M., Keifer-Goodman, J. et Kohlenberger, R. W. (1984, Apr). Fentanyl-induced seizures activate subcortical brain metabolism. *Anesthesiology*, 60(4), 283-290. <https://doi.org/10.1097/00000542-198404000-00003>
- Toner, I. (1997). EEG changes during cardiopulmonary bypass surgery and postoperative neuropsychological deficit: the effect of bubble and membrane oxygenators. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 11(2), 312-319. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(96\)01009-3](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(96)01009-3)
- Treasure, T., Naftel, D. C., Conger, K. A., Garcia, J. H., Kirklin, J. W. et Blackstone, E. H. (1983, 1983/11/01/). The effect of hypothermic circulatory arrest time on cerebral function, morphology, and biochemistry: An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 86(5), 761-770. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)39098-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)39098-1)
- Tsuchida, T. N., Wusthoff, C. J., Shellhaas, R. A., Abend, N. S., Hahn, C. D., Sullivan, J. E., Nguyen, S., Weinstein, S., Scher, M. S., Riviello, J. J. et Clancy, R. R. (2013, Apr). 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. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182872b24>
- Tuğrul, M., Camci, E., Pembeci, K., Telci, L. et Akpir, K. (2000, Oct). Ketamine infusion versus isoflurane for the maintenance of anesthesia in the prebypass period in children with tetralogy of Fallot. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 14(5), 557-561. <https://doi.org/10.1053/jcan.2000.9448>
- Ullah, N., Ullah, I., Lee, H. Y., Naseer, M. I., Seok, P. M., Ahmed, J. et Kim, M. O. (2012, 2012/05/01). Protective Function of Nicotinamide Against Ketamine-induced Apoptotic Neurodegeneration in the Infant Rat Brain. *Journal of Molecular Neuroscience*, 47(1), 67-75. <https://doi.org/10.1007/s12031-011-9685-1>
- Valer, G., Khoschsorur, G. A., Almdahl, S. M., Esterbauer, H. et Vaage, J. (1994). Lipid peroxidation in open-heart surgery. *Perfusion*, 9(4), 277-283. <https://doi.org/10.1177/026765919400900406>

- van den Bosch, G. E., White, T., El Marroun, H., Simons, S. H., van der Lugt, A., van der Geest, J. N., Tibboel, D. et van Dijk, M. (2015). Prematurity, Opioid Exposure and Neonatal Pain: Do They Affect the Developing Brain? *Neonatology*, 108(1), 8-15. <https://doi.org/10.1159/000376566>
- van der Linden, J., Astudillo, R., Ekroth, R., Scallan, M. et Lincoln, C. (1993, 1993/12/01/). Cerebral lactate release after circulatory arrest but not after low flow in pediatric heart operations. *Ann Thorac Surg*, 56(6), 1485-1489. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0003-4975\(93\)90736-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0003-4975(93)90736-2)
- van Leuven, K., Groenendaal, F., Toet, M. C., Schobben, A. F., Bos, S. A., de Vries, L. S. et Rademaker, C. M. (2004, Sep). Midazolam and amplitude-integrated EEG in asphyxiated full-term neonates. *Acta Paediatr*, 93(9), 1221-1227.
- Visootsak, J., Mahle, W. T., Kirshbom, P. M., Huddleston, L., Caron-Besch, M., Ransom, A. et Sherman, S. L. (2011, Nov). Neurodevelopmental outcomes in children with Down syndrome and congenital heart defects. *Am J Med Genet A*, 155a(11), 2688-2691. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34252>
- Vlides, P. E., Bel-Bahar, T., Lee, U., Li, D., Kim, H., Janke, E., Tarnal, V., Pichurko, A. B., McKinney, A. M., Kunkler, B. S., Picton, P. et Mashour, G. A. (2017, Jul). Neurophysiologic Correlates of Ketamine Sedation and Anesthesia: A High-density Electroencephalography Study in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*, 127(1), 58-69. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000001671>
- Vrijmoet-Wiersma, C. M., Ottenkamp, J., van Roozendaal, M., Grootenhuis, M. A. et Koopman, H. M. (2009, Dec). A multicentric study of disease-related stress, and perceived vulnerability, in parents of children with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*, 19(6), 608-614. <https://doi.org/10.1017/s1047951109991831>
- Wan, S., LeClerc, J. L. et Vincent, J. L. (1997, Sep). Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*, 112(3), 676-692. <https://doi.org/10.1378/chest.112.3.676>
- Wan, Y., Xu, J., Ma, D., Zeng, Y., Cibelli, M. et Maze, M. (2007, Mar). Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the

- hippocampus. *Anesthesiology*, 106(3), 436-443. <https://doi.org/10.1097/00000542-200703000-00007>
- Wang, X. (2006). Neuroprotective effects and mechanisms of fentanyl preconditioning against brain ischemia. *Critical Care*, 10(Suppl 1), P446-P446. <https://doi.org/10.1186/cc4793>
- Warner, D. O., Zaccariello, M. J., Katusic, S. K., Schroeder, D. R., Hanson, A. C., Schulte, P. J., Buenvenida, S. L., Gleich, S. J., Wilder, R. T., Sprung, J., Hu, D., Voigt, R. G., Paule, M. G., Chelonis, J. J. et Flick, R. P. (2018, Jul). Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *Anesthesiology*, 129(1), 89-105. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002232>
- Warnes, C. A., Liberthson, R., Danielson, G. K., Dore, A., Harris, L., Hoffman, J. I., Somerville, J., Williams, R. G. et Webb, G. D. (2001, Apr). Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol*, 37(5), 1170-1175. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01272-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01272-4)
- Warren, O. J., Smith, A. J., Alexiou, C., Rogers, P. L., Jawad, N., Vincent, C., Darzi, A. W. et Athanasiou, T. (2009, Apr). The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1--mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 23(2), 223-231. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2008.08.007>
- Wauquier, A., Bovill, J. G. et Sebel, P. S. (1984). Electroencephalographic Effects of Fentanyl-, Sufentanil- and Alfentanil Anaesthesia in Man. *Neuropsychobiology*, 11(3), 203-206. <https://doi.org/10.1159/000118078>
- Way, W. L., Costley, E. C. et Leongway, E. (1965, Jul-Aug). Respiratory sensitivity of the newborn infant to meperidine and morphine *Clin Pharmacol Ther*, 6, 454-461. <https://doi.org/10.1002/cpt196564454>
- Wei, X., Zhou, C., Ou, Y. et Qu, Q. (2019). Administration of surgical anesthetic dexmedetomidine improves cognitive and neurological function in infants with congenital heart disease. Dans.
- Wertheim, D. F. P., Eaton, D. G. M., Oozer, R. C., Connell, J. A., Dubowitz, L. M. S., Dubowitz, V., Willetts, R. et Wootton, R. (1991). A new system for cotside display and analysis of the

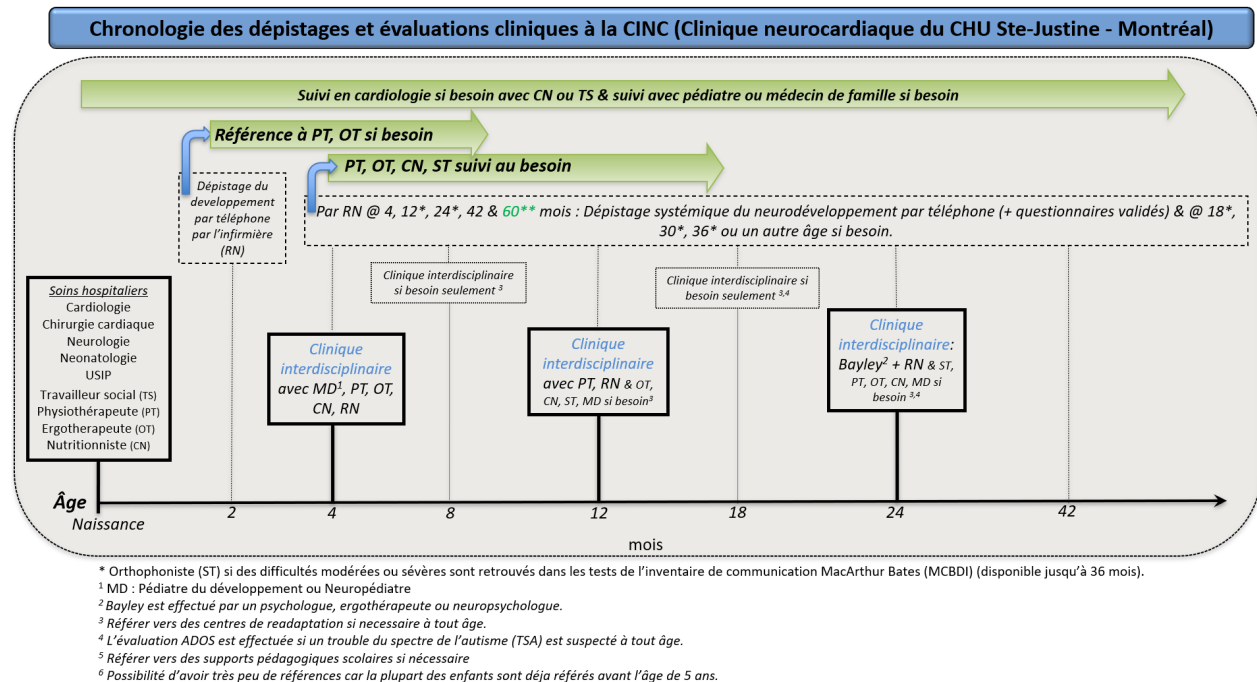
- preterm neonatal electroencephalogram *Developmental Medicine & Child Neurology*, 33(12), 1080-1086. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1991.tb14830.x>
- Wood, C. M., Rushforth, J. A., Hartley, R., Dean, H., Wild, J. et Levene, M. I. (1998, Jul). Randomised double blind trial of morphine versus diamorphine for sedation of preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 79(1), F34-39. <https://doi.org/10.1136/fn.79.1.f34>
- Wray, J. et Sensky, T. (2001, Jun). Congenital heart disease and cardiac surgery in childhood: effects on cognitive function and academic ability. *Heart*, 85(6), 687-691. <https://doi.org/10.1136/heart.85.6.687>
- Wypij, D., Newburger, J. W., Rappaport, L. A., duPlessis, A. J., Jonas, R. A., Wernovsky, G., Lin, M. et Bellinger, D. C. (2003, Nov). The effect of duration of deep hypothermic circulatory arrest in infant heart surgery on late neurodevelopment: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126(5), 1397-1403. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(03\)00940-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)00940-1)
- Xu, C., Tan, S., Zhang, J., Seubert, C. N., Gravenstein, N., Sumners, C., Vasilopoulos, T. et Martynyuk, A. E. (2015, Oct). Anesthesia with sevoflurane in neonatal rats: Developmental neuroendocrine abnormalities and alleviating effects of the corticosteroid and Cl(-) importer antagonists. *Psychoneuroendocrinology*, 60, 173-181. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.016>
- Yan, J. et Jiang, H. (2014, Apr). Dual effects of ketamine: neurotoxicity versus neuroprotection in anesthesia for the developing brain. *J Neurosurg Anesthesiol*, 26(2), 155-160. <https://doi.org/10.1097/ana.0000000000000027>
- Yan, J., Li, Y. R., Zhang, Y., Lu, Y. et Jiang, H. (2014, Oct). Repeated exposure to anesthetic ketamine can negatively impact neurodevelopment in infants: a prospective preliminary clinical study. *J Child Neurol*, 29(10), 1333-1338. <https://doi.org/10.1177/0883073813517508>
- Yang, S. H., Perez, E., Cutright, J., Liu, R., He, Z., Day, A. L. et Simpkins, J. W. (2002, Jan). Testosterone increases neurotoxicity of glutamate in vitro and ischemia-reperfusion injury in an animal model. *J Appl Physiol* (1985), 92(1), 195-201. <https://doi.org/10.1152/jappl.2002.92.1.195>

- Yao, Y., Qian, B., Lin, Y., Wu, W., Ye, H. et Chen, Y. (2015, May). Intranasal dexmedetomidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for laryngeal mask airway insertion and emergence delirium in children: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Paediatr Anaesth*, 25(5), 492-498. <https://doi.org/10.1111/pan.12574>
- Young, C., Jevtovic-Todorovic, V., Qin, Y. Q., Tenkova, T., Wang, H., Labruyere, J. et Olney, J. W. (2005, Sep). Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol*, 146(2), 189-197. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706301>
- Young, G. B. et da Silva, O. P. (2000, Nov). Effects of morphine on the electroencephalograms of neonates: a prospective, observational study. *Clin Neurophysiol*, 111(11), 1955-1960. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00433-8](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00433-8)
- Yuan, S.-M. et Jing, H. (2009, 2009/06/01/). Palliative procedures for congenital heart defects. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 102(6), 549-557. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.acvd.2009.04.011>
- Yue, X., Lu, M., Lancaster, T., Cao, P., Honda, S., Staufenbiel, M., Harada, N., Zhong, Z., Shen, Y. et Li, R. (2005, Dec 27). Brain estrogen deficiency accelerates Abeta plaque formation in an Alzheimer's disease animal model. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(52), 19198-19203. <https://doi.org/10.1073/pnas.0505203102>
- Zamora, C., Sams, C., Cornea, E. A., Yuan, Z., Smith, J. K. et Gilmore, J. H. (2021, Jan). Subdural Hemorrhage in Asymptomatic Neonates: Neurodevelopmental Outcomes and MRI Findings at 2 Years. *Radiology*, 298(1), 173-179. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201857>
- Zeltser, I., Jarvik, G. P., Bernbaum, J., Wernovsky, G., Nord, A. S., Gerdes, M., Zackai, E., Clancy, R., Nicolson, S. C., Spray, T. L. et Gaynor, J. W. (2008, Jan). Genetic factors are important determinants of neurodevelopmental outcome after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 135(1), 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.04.074>
- Zhang, K., Li, M., Peng, X.-C., Wang, L.-S., Dong, A.-P., Shen, S.-W. et Wang, R. (2015, Spring). The Protective Effects of Sufentanil Pretreatment on Rat Brains under the State of

- Cardiopulmonary Bypass. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 14(2), 559-566. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25901164>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4403073/>
- Zhang, K., Peng, X., Li, M., Wang, L. et Li, D.-z. (2013). Sufentanil pre-dosage induces protection against acute focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *BioTechnology: An Indian Journal*, 8.
- Zhang, W., Zhang, J. Q., Meng, F. M. et Xue, F. S. (2016, Oct). Dexmedetomidine protects against lung ischemia-reperfusion injury by the PI3K/Akt/HIF-1 α signaling pathway. *J Anesth*, 30(5), 826-833. <https://doi.org/10.1007/s00540-016-2214-1>
- Zhang, Z., Ferretti, V., Güntan, İ., Moro, A., Steinberg, E. A., Ye, Z., Zecharia, A. Y., Yu, X., Vyssotski, A. L., Brickley, S. G., Yustos, R., Pillidge, Z. E., Harding, E. C., Wisden, W. et Franks, N. P. (2015, Apr). Neuronal ensembles sufficient for recovery sleep and the sedative actions of α 2 adrenergic agonists. *Nat Neurosci*, 18(4), 553-561. <https://doi.org/10.1038/nn.3957>
- Zilberstein, G., Levy, R., Rachinsky, M., Fisher, A., Greemberg, L., Shapira, Y., Appelbaum, A. et Roytblat, L. (2002, Sep). Ketamine attenuates neutrophil activation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 95(3), 531-536, table of contents. <https://doi.org/10.1097/00000539-200209000-00005>
- Zou, X., Patterson, T. A., Divine, R. L., Sadovova, N., Zhang, X., Hanig, J. P., Paule, M. G., Slikker, W., Jr. et Wang, C. (2009, Nov). Prolonged exposure to ketamine increases neurodegeneration in the developing monkey brain. *Int J Dev Neurosci*, 27(7), 727-731. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2009.06.010>
- Zou, X., Patterson, T. A., Sadovova, N., Twaddle, N. C., Doerge, D. R., Zhang, X., Fu, X., Hanig, J. P., Paule, M. G., Slikker, W. et Wang, C. (2009, Mar). Potential neurotoxicity of ketamine in the developing rat brain. *Toxicol Sci*, 108(1), 149-158. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn270>
- Zwicker, J. G., Miller, S. P., Grunau, R. E., Chau, V., Brant, R., Studholme, C., Liu, M., Synnes, A., Poskitt, K. J., Stiver, M. L. et Tam, E. W. (2016, May). Smaller Cerebellar Growth and Poorer Neurodevelopmental Outcomes in Very Preterm Infants Exposed to Neonatal Morphine. *J Pediatr*, 172, 81-87.e82. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.12.024>

Annexe 1 – Chronologie des évaluations

neurodéveloppementales à la clinique CINC du CHU-SJ chez les nourrissons atteints de cardiopathie congénitale.



Légende: CINC: Clinique d'investigation neuro-cardiaque; CHU-SJ: Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine; USIP: Unité des soins intensifs pédiatriques; TS: Travailleur social; PT : Physiothérapeute; OT: Ergothérapeute; CN: nutritionniste; RN: Infirmière; ST: Orthophoniste; MD: Pédiatre du neurodéveloppement ou neuropédiatre; Bayley : Bayley Scales of Infant Development; MCBDI: MacArthur-Bates Communicative Development Inventories; TSA: Trouble du spectre de l'autisme; ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule.