

Université de Montréal

Association entre l'hypoglycémie et hyperglycémie néonatales et l'activité cérébrale dans une population de nouveau-nés avec encéphalopathie hypoxique-ischémique

Par
Laurence Petitpas, 20104415

Mémoire
présenté en vue de l'obtention de la maîtrise (M.Sc)
sous la direction d'Anne Gallagher, Ph.D., neuropsychologue,
et la co-direction d'Elana Pinchfsky, MDCM, M.Sc, FRCPC

Février 2023

© Laurence Petitpas, 2023

Ce mémoire intitulé

Association entre l'hypoglycémie et hyperglycémie néonatales et l'activité cérébrale dans une population de nouveau-nés avec encéphalopathie hypoxique-ischémique

Présenté par

Laurence Petitpas

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Sarah Lippé, PhD.

Président-rapporteur

Anne Gallagher, PhD.

Directrice de recherche

Elana Pinchefsky, MDCM, M.Sc., FRCPC

Co-directrice

Sophie Tremblay, MD, M.Sc., FRCPC

Membre du jury

Résumé et mots-clés

Contexte théorique : L'encéphalopathie hypoxique ischémique (EHI) est une condition du nouveau-né dans laquelle les mécanismes des variables métaboliques ne sont pas totalement compris. Cette population est particulièrement à risque d'hypo- ou d'hyperglycémie néonatales (HHN). Devant le manque de données sur le fonctionnement métabolique à la suite d'une EHI, cette étude vise à déterminer l'association entre une HHN et l'activité cérébrale mesurée par électroencéphalographie (EEG). **Méthodologie :** 49 participants avec EHI ont été recrutés au CHU Sainte-Justine peu après leur naissance. Ils ont été monitorés en continu à l'aide de l'EEG et des segments d'intérêt se retrouvant dans les 48 premières heures de vie ont été analysés. L'anormalité de l'activité cérébrale est déterminée selon une analyse quantitative du niveau de discontinuité caractérisée par une proportion de faibles amplitudes (seuils de 25, 15, 12,5, 10 et 7,5 μV) dans le tracé EEG. Les données de glycémie ont été recueillies de façon intermittente par le biais de prises de sang et de glucomètres de chevet. Les participants ont été répartis en 4 groupes : normoglycémie, hyperglycémie, hypoglycémie et glycémie variable (hypo- et hyper-). **Résultats :** L'analyse de covariation non-paramétrique a relevé une différence significative entre les ratios de discontinuité pour le seuil de 15 μV ($F = 3,070$ $p = 0,037$). Les analyses de comparaisons appariées ont montré une différence positive entre le groupe VARIABLE et le groupe contrôle (NORMO-) pour tous les seuils ainsi qu'une différence positive entre le groupe HYPER- et le groupe contrôle pour 4 des 5 seuils (25, 15, 12,5 et 7,5 μV). Aucune différence n'a été relevé entre le groupe HYPO- et le groupe contrôle pour tous les seuils. **Conclusions :** La variabilité glycémique et l'hyperglycémie seule ont été montrées comme étant associées à une activité cérébrale altérée caractérisée par un tracé de plus faible amplitude mesurée avec l'EEG.

Mots clés : Encéphalopathie hypoxique ischémique (EHI), asphyxie néonatale, électroencéphalographie (EEG), glycémie, variabilité glycémique, neurodéveloppement

Abstract and key words

Background: Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is a newborn condition in which the underlying mechanisms still require further understanding. This clinical population is particularly prone to neonatal hypo- and hyperglycemia (NHH). Given the need to improve our understanding of metabolic functioning following HIE, this study aims to determine the association of NHH on the brain's background electrophysiological activity measured by electroencephalography (EEG).

Methodology: Forty-nine newborns with HIE were recruited at Sainte-Justine University Hospital Center. Continuous EEG monitoring was started as soon as possible and segments of interest in the first 48h of life were analyzed. Brain activity was quantitatively assessed according to an index of discontinuity characterized by the proportion of low EEG amplitudes per segment (< 25, 15, 12.5, 10 and 7.5 μ V cutoffs). Glucose measurements were intermittently collected using blood samples and bedside glucometers and were retrospectively retrieved from medical charts. Participants were separated in 4 groups : normoglycemia, hyperglycemia, hypoglycemia and both (hyper- and hypo-). **Results:** The non-parametric covariance analyses revealed a significant difference between the discontinuity index for the 15 μ V threshold ($F = 3.070$ $p = 0.037$). The pairwise comparisons showed a positive difference between the group BOTH and the control group (NORMO-) for every thresholds, the labile glucose group having a higher discontinuity index. A similar difference was found between the HYPERGLYCEMIA group and the control group for 4 out 5 thresholds (25, 15, 12.5 and 7.5 μ V). No difference was found between the HYPOGLYCEMIA group and the control group. **Conclusion:** An abnormal glycemic profile, particularly glucose lability and hyperglycemia alone, were shown to be associated with abnormal brain activity characterized by a higher discontinuity index on the EEG.

Key words : Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE), neonatal asphyxia, electroencephalogram (EEG), glycemia, glycemic variability, neurodevelopment

Table des matières

Résumé et mots-clés	iii
Abstract and key words	v
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures.....	x
Liste des abréviations	xi
Remerciements	xii
CHAPITRE 1	1
1.1 Position du problème	1
1.2 Contexte théorique.....	2
1.2.1 Encéphalopathie hypoxique ischémique (EHI)	2
1.2.1.3 Conséquences	5
1.2.2 Hypothermie thérapeutique	8
1.2.3 Hypoglycémie et hyperglycémie néonatales (HHN)	10
1.2.3.1 Description de l'hypo- et hyperglycémie néonatales	10
1.2.3.2 Description de la variabilité glycémique.	11
1.2.3.3 Physiologie de l'HHN dans le contexte de l'EHI.....	11
1.2.3.4 Conséquences neurophysiologiques de l'HHN dans l'EHI.	13
1.2.4 EEG, HIE et glycémie.....	18
1.3 Objectifs et hypothèses	22
1.3.1 Objectif principal	22
1.3.2 Objectif secondaire	23
CHAPITRE 2	24
2.1 Méthodologie	24
2.1.1 Participants.....	24
2.1.1.1 Description de l'échantillon.	24
2.1.2 Procédures	25
2.1.2.1 Données démographiques et cliniques	25
2.1.2.2 Glycémie	25
2.1.2.3 EEG.	27
2.2 Analyses statistiques	31
2.2.1 Assignation des groupes.....	31
2.2.2 Procédures statistiques.	32
CHAPITRE 3	34
3.1 Résultats.....	34
3.1.1 Données démographiques et cliniques.	34
3.1.2 Proportion de dérangements glycémiques dans la cohorte.	39
3.1.3 EEG	40
CHAPITRE 4	46
4.1 Discussion.....	46

4.2 Limites	53
4.3 Futures pistes de recherche	55
4.4 Conclusion	56
RÉFÉRENCES	58
<i>Annexe A : Exemple de segmentation des heures d'EEG analysées en fonction des données de glycémie.....</i>	<i>83</i>
<i>Annexe B : Montage bipolaire de 12 canaux.....</i>	<i>84</i>

Liste des tableaux

<i>Tableau 1. Données démographiques et cliniques de la cohorte entière et des sous-groupes de normoglycémie, d'hyperglycémie, d'hypoglycémie et de glycémie variable.....</i>	<i>37</i>
<i>Tableau 2. Analyses de covariance non-paramétrique de Quade des ratios de faible amplitude selon les différents seuils établis.....</i>	<i>41</i>
<i>Tableau 3. Comparaisons appariées des ratios de faibles amplitudes des groupes expérimentaux (hyper-, hypo- et glycémie variable) au groupe contrôle (normo-).....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 4. Corrélations à mesures répétées pour les différents seuils.....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 5. Corrélations entre le ratio de discontinuité et les indices de variabilité glycémique...44</i>	

Liste des figures

<i>Figure 1. Placement des électrodes selon le montage néonatal réduit 10-20.....</i>	<i>27</i>
<i>Figure 2. Identification des périodes de hautes amplitudes.....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 3. Proportion de dérangements glycémiques dans la cohorte..</i>	<i>39</i>
<i>Figure 4. Corrélations à mesures répétées des ratios de faibles amplitudes en fonction de la concentration de glucose..</i>	<i>43</i>
<i>Figure 5. Corrélations linéaires des ratios de faibles amplitudes en fonction du coefficient de variabilité glycémique..</i>	<i>45</i>

Liste des abréviations

aEEG : amplitude-integrated electroencephalography

AG : âge gestationnel

ANCOVA : analyse de covariance

ANOVA : analyse de variance

ATP : adénosine triphosphate

AVC : accident vasculaire cérébral

BSID-III : *Bayley Scales of Infant Development*, 3^e édition

CCO : *cytochrome-c-oxidase*

CHUSJ : Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

EEG : électroencéphalogramme/électroencéphalographie

EHI : encéphalopathie hypoxique-ischémique

GOS : *Glasgow Outcome Score*

HHN : hypoglycémie et hyperglycémie néonatales

HT : hypothermie thérapeutique

IRM : imagerie par résonance magnétique

QI : quotient intellectuel

TC : trauma crânien

USIN : unité de soins intensifs néonataux

USIP : unité de soins intensifs pédiatriques

WPPSI-III : *Weschler Preschool and Primary Scale of Intelligence*, 3^e édition

Remerciements

Je désire remercier **Dre Anne Gallagher**, Ph.D., neuropsychologue et **Dre Elana Pinchefsky**, MDCM, M.Sc, FRCPC, qui m'ont étroitement épaulé tout au long de mon parcours de maîtrise en tant que directrice et co-directrice. Elles ont été d'une aide indispensable à l'accomplissement de ce mémoire. Leurs conseils et leur expertise ont été précieux et essentiels à la réalisation de ce projet de recherche.

Je tiens également à remercier **Phetsamone Vannasing**, électrophysiologiste sénior au sein du LIONlab, qui m'a non seulement grandement aidé à la réalisation des analyses des données d'électroencéphalographie, mais qui m'a également fourni un grand support moral jour après jour.

Je tiens à remercier **Julie Tremblay**, ingénieure de recherche au sein du LIONlab qui a été d'une aide précieuse à la réalisation des analyses des données d'électroencéphalographie.

Je tiens à remercier Dre **Natacha Paquette**, Ph.D., neuropsychologue et coordonnatrice de recherche au LIONlab.

Je tiens finalement à remercier **Janie Damien**, candidate au PhD-RI, ma fidèle compagne de laboratoire avec qui j'ai passé d'innombrables heures à analyser des tracés d'EEG alors que nous travaillions parallèlement sur nos projets. Ta bonne humeur et ton écoute ont rendu ces centaines d'heures de travail agréables. Merci pour tout ton support.

CHAPITRE 1

1.1 Position du problème

L'asphyxie périnatale est la deuxième cause de mortalité mondiale chez les nouveau-nés après la prématurité (Lehtonen et al., 2017). Cette complication de la naissance représente environ le quart des décès néonataux (Lee et al., 2013) et aurait une prévalence se situant entre 1 et 6/1000 nouveau-nés (De Haan et al., 2006). À la suite d'une asphyxie périnatale, un diagnostic d'encéphalopathie hypoxique ischémique (EHI) peut être émis, condition du nouveau-né caractérisée par une variété de symptômes neurologiques secondaires au manque d'oxygène subis lors de la naissance. Approximativement 20% de ces enfants en mourront et 25% devront vivre avec de graves séquelles neurodéveloppementales (Jacobs et al., 2013) comme une paralysie cérébrale, une déficience intellectuelle, une atteinte visuelle et/ou auditive ou encore des délais de développement psychomoteur (Herrera et al., 2018 ; Malkowicz et al. 2006 ; Marlow et al., 2005). Il est donc crucial de comprendre les mécanismes aigus de cette condition et les effets que certaines variables métaboliques peuvent avoir sur d'autres, dans le but de réduire les répercussions neurologiques et métaboliques.

Les nouveau-nés avec EHI sont particulièrement à risque d'hypo- ou d'hyperglycémie néonatale (HHN). Le glucose étant de première importance pour le fonctionnement cérébral, une HHN peut avoir de graves conséquences neurologiques et neurodéveloppementales, tout spécialement chez ces enfants déjà fragilisés par l'asphyxie périnatale. L'HHN se trouve donc à être un facteur de risque potentiellement modifiable duquel il est hautement pertinent d'en connaître les effets. Toutefois, des résultats contradictoires quant aux conséquences d'une HHN

ont été rapportés dans la littérature et les mécanismes en jeu restent toujours mal compris. Cette étude se concentre donc sur les impacts d'une HHN sur l'activité cérébrale chez cette population de nouveau-nés avec une EHI. La présente étude nous fournira une meilleure compréhension des mécanismes liés au métabolisme du glucose et de son interaction avec le fonctionnement cérébral lors d'une EHI ce qui pourrait permettre, dans un autre temps, d'élaborer un protocole de soins plus optimal afin d'assurer un meilleur développement neurologique à ces enfants.

1.2 Contexte théorique

1.2.1 Encéphalopathie hypoxique ischémique (EHI)

1.2.1.1 Description.

L'EHI néonatale est une condition cérébrale du nouveau-né résultant d'une asphyxie périnatale. L'EHI est causée par une double insulte hypoxique (diminution de la concentration d'oxygène dans le sang (Volpe JJ, 2001)) et ischémique (perfusion sanguine diminuée (Volpe JJ, 2001)) qui engendre une cascade biochimique pathologique complexe menant ultimement à la mort neuronale (Allen et al., 2011 ; James et al., 2014 ; Lai et al., 2011).

Un diagnostic d'EHI est émis lorsqu'il y a évidence d'un événement hypoxique-ischémique intrapartum ou péripartum indiqué par la présence de plusieurs symptômes neurologiques, biochimiques et cliniques réunis (Canadian Paediatric Society et Lemyre, 2018) :

- a) La présence d'une acidose sévère à la naissance (pH du cordon < 7.0 ou déficit de base > -16 mmol/L ou les deux) OU

- b) Un pH de cordon ou un gaz dans la première heure de vie entre 7,01 et 7,15 ou un déficit de base entre -10 et -15,9 avec
1. Un événement sentinelle à la naissance (e.g. rupture utérine, prolapsus du cordon ombilical, décollement placentaire) ET
 2. Un score Apgar ≤ 5 à 10 min OU au moins 10 minutes de ventilation à pression positive (VPP)
- c) une encéphalopathie néonatale modérée à sévère révélée par des convulsions ou des signes d'une fonction neurologique altérée caractérisée par de la difficulté à initier et maintenir la respiration, une acuité réduite des réflexes et un tonus affaibli, un niveau de conscience anormal, une posture anormale ou un niveau d'activité significativement réduit (Antonucci et al., 2014 ; Nelson et al., 1991).

L'enfant doit rencontrer le critère a) ou b) ainsi que le critère c). D'autres caractéristiques pouvant être indicatrices d'une EHI sont un monitoring fœtal anormal cohérent avec un événement intra- ou péripartum (e.g. bradychardie) ou des défaillances systémiques multiples (multi-organes) correspondantes à une atteinte hypoxique-ischémique (e.g. hypotension, insuffisance rénale, transaminases élevées, dysfonction hépatique, thrombocytopénie) (Glass et al., 2018).

La sévérité de l'EHI sera généralement déterminée selon les critères de Sarnat et Sarnat modifiés (1976) qui prennent en considération, entre autres, le niveau de conscience, les changements dans les fonctions autonomiques, l'acuité des réflexes, la présence de convulsions, l'activité, la posture ainsi que le tonus musculaire. Ce score (Sarnat modifié) allant de 1 à 3 (1 : léger, 2 : modéré, 3 : sévère) permet également de déterminer l'éligibilité du nouveau-né à

recevoir un traitement neuroprotecteur d'hypothermie thérapeutique (Pavageau et al., 2019). Voir la section 1.2.2 *Hypothermie thérapeutique* pour plus d'information sur l'hypothermie thérapeutique.

1.2.1.2 *Pathophysiologie de l'EHI.*

Il est important de comprendre la pathophysiologie de l'EHI afin de mieux comprendre comment se créent les dommages neuronaux ainsi que les effets de cette condition au niveau du métabolisme du glucose. L'évolution dans le temps de l'EHI peut être divisée en trois phases distinctes : une première défaillance énergétique qui est suivie d'une période de latence puis d'une deuxième défaillance énergétique (Allen et al., 2011 ; Gunn, 2000; James et al., 2014 ; Lai et al., 2010; Johnston et al., 2001).

Dans un premier temps, lors de l'insulte hypoxique ischémique initiale, dû à un grand manque de ressources en oxygène, le métabolisme énergétique cérébral doit passer de l'aérobie à l'anaérobie, débutant alors une cascade biochimique neurotoxique (Vanucci et al., 1997). En effet, le passage à un métabolisme anaérobie a de multiples répercussions sur le fonctionnement cellulaire. D'abord, les réserves d'adénosine triphosphate (ATP) s'épuisent et de l'acide lactique s'accumule dans le cerveau, accompagné d'acidose, entraînant la défaillance des pompes $\text{Na}^+\text{-K}^+$ et une grande dépolarisation des membranes (Allen et al., 2011 ; James et al., 2014 ; Vanucci et al., 1997). Ceci provoque le relâchement de neurotransmetteurs excitateurs (particulièrement du glutamate) ainsi que l'accumulation de calcium dans le cytoplasme (Johnston et al., 2001). Celui-ci, à son tour, affecte l'intégrité structurale de la cellule et induit la production d'oxyde nitrique (NO) et de radicaux libres, menant ultimement à la désintégration

de la membrane et à la mort neuronale (Allen et al., 2011; Antonucci et al., 2014 ; James et al., 2014).

Lorsque la perfusion sanguine cérébrale retourne à la normale lors de la période de latence, les concentrations en ATP et le pH remonte à un niveau de base normal.

Par la suite, 6 à 48h suivant l'insulte initiale, survient la deuxième défaillance énergétique (James et al., 2014). Les mécanismes lors de cette période sont moins connus, mais semblent liés au stress oxydatif excitotoxique et à l'inflammation causés par la reperfusion et la réoxygénation survenant durant la période de latence (Allen et al., 2011, Antonucci et al., 1997 ; Lai et al., 2011; Choi & Rothman., 1990). Les mitochondries ayant été sévèrement atteintes sont dysfonctionnelles. Il y a donc continuation de la cascade neurotoxique menant à l'apoptose (mort neuronale programmée) (James et al., 2014). La durée ainsi que la sévérité de l'insulte influencent la progression de l'atteinte neuronale (James et al., 2014). Une corrélation a été démontrée entre la sévérité de la deuxième défaillance énergétique et les altérations neurodéveloppementales futures (Antonucci et al., 2014). Le traitement standard accordé aux nouveau-nés avec EHI cible donc particulièrement cette période afin d'en limiter les conséquences (Antonucci et al., 2014).

1.2.1.3 Conséquences neurodéveloppementales de l'EHI et prédicteurs du développement subséquent.

Les conséquences développementales subséquentes à l'EHI sont nombreuses et varient en sévérité. Alors que certains enfants se développeront de façon tout à fait normale, d'autres se retrouvent avec une lourde charge de troubles neurologiques et développementaux.

Le pronostic de l'enfant sera dépendant du niveau de sévérité de l'EHI (Antonucci et al., 2014). En effet, l'étendue des lésions cérébrales dépendra de la gravité et de la durée de l'asphyxie périnatale (Shroff et al., 2010). Les formes les plus légères de l'EHI sont associées à un développement neuropsychologique meilleur que les formes les plus sévères (de Vries et al., 2010) quoiqu'un développement altéré soit possible même dans le cas d'une asphyxie légère (Glass et al., 2018). Seulement une faible minorité des enfants avec une atteinte sévère auront un fonctionnement neurologique et neuropsychologique subséquent normal (Antonucci et al., 2014 ; Herrera et al., 2018). Il est donc important d'assurer un suivi à long terme de ces enfants puisque des déficits cognitifs et moteurs, ainsi que des troubles comportementaux peuvent survenir même dans les formes les plus légères de la condition (Glass et al., 2018).

Certains symptômes observables dans les jours suivant la naissance peuvent être utilisés à des fins de pronostic quant au développement subséquent de l'enfant. Les indicateurs d'un bon pronostic à l'examen clinique à la suite d'une EHI sont l'absence de signes cliniques d'encéphalopathie à 24 heures de vie ou alors la présence d'une EHI légère seulement, ainsi qu'un examen clinique normalisé au congé (Glass et al., 2011). À l'électroencéphalogramme (EEG), les indicateurs favorables sont une normalisation rapide du tracé (dans les premières 24-36h de vie), un retour rapide du cycle éveil-sommeil et s'il y a présence de convulsions, celles-ci répondent adéquatement à la médication anticonvulsivante (Glass et al., 2018). À l'imagerie par résonance magnétique (IRM), les indicateurs favorables sont une IRM normale ou alors contenant seulement une lésion focale ou encore un *pattern* de lésions des régions limitrophes (*watershed* ; contenues dans les régions des artères cérébrales antérieure-médiane et postérieure-médiane) (de Vries & Groenendaal, 2010 ; Harteman et al., 2013). À l'inverse, les

indicateurs d'un mauvais pronostic à l'examen clinique sont une réactivité minimale, stéréotypée ou encore absente persistante au-delà des premières 24-36 heures de vie (Glass et al., 2018). À l'EEG, les indicateurs défavorables sont d'abord une anormalité sévère du tracé caractérisée par une suppression des bouffées, un tracé plat (absence de tracé alternant) et une amplitude extrêmement faible (Awaal et al., 2016 ; Nash et al., 2011 ; Thoresen et al., 2010). Si elles persistent au-delà des premières 24 à 36 heures de vie, ces caractéristiques sont des prédicteurs particulièrement bons d'un développement altéré. À l'IRM, des lésions modérées à sévères, des lésions aux ganglions de la base ou au thalamus ventrolatéral (Miller et al., 2005) ainsi que l'absence de myélinisation de la partie postérieure de la capsule interne (Martinez-Biarge et al., 2011) vont tous être des indicateurs d'un pronostic défavorable.

Une revue systématique conduite par Mwaniki et al. (2012) étudiant les conséquences développementales de l'EHI à partir de 28 articles scientifiques (avec et sans traitement d'hypothermie thérapeutique) a révélé que celles-ci pouvaient se détailler comme suit : 45% des enfants ont des retards développementaux et/ou cognitifs et/ou un trouble d'apprentissage, 29% ont de la paralysie cérébrale, 26% ont des atteintes visuelles (incluant la cécité), 17% ont des troubles de développement moteur et/ou de coordination, 12% ont de l'épilepsie, 9% ont des atteintes auditives (incluant la surdité) et 1% ont des troubles de comportement. Une étude de Van Handel et al. (2010) s'est penché plus particulièrement sur les troubles comportementaux de cette population, démontrant qu'une cohorte d'enfants ayant vécu un épisode d'asphyxie périnatale entraînant une EHI présentait plus de comportements dits problématiques tels que des déficits attentionnels, des difficultés sociales, de l'anxiété, de la dépression et des troubles de la pensée comparativement à un groupe contrôle.

Le traitement standard administré aux nouveau-nés avec EHI, l'hypothermie thérapeutique (HT), vise alors à réduire les conséquences neurophysiologiques et neurodéveloppementales que cette condition peut provoquer (Montaldo et al., 2018 ; Tagin et al., 2012).

1.2.2 Hypothermie thérapeutique

1.2.2.1 Description.

L'hypothermie thérapeutique (HT) consiste en un refroidissement corporel global (*whole-body hypothermia*) ou partiel (*selective head cooling*). Lors du refroidissement corporel global, la température du nouveau-né est abaissée à 33.5°C durant une période de 72h, puis il est réchauffé à un rythme de 0.5°C/h pour une période totale de 6h (Lemyre et al., 2018). Pour être efficace et sécuritaire, ce traitement devrait être débuté dans les premières six heures suivant la naissance du nourrisson (Jia et al., 2018). C'est en effet son délai d'instauration par rapport à l'accident hypoxique ischémique qui conditionne son niveau d'efficacité (Debillon et al., 2008). Un des effets indésirables possibles de cette thérapie est l'inconfort lié au froid, raison pour laquelle souvent un traitement antalgique avec morphine est administré (Debillon et al., 2008).

1.2.2.2 Effets neuroprotecteurs et conséquences neurodéveloppementales de l'HT dans l'EHI.

Plusieurs études ont démontré les effets neuroprotecteurs de l'hypothermie thérapeutique dans un contexte d'EHI. Ce traitement aurait des effets bénéfiques aux niveaux

cellulaire et neurodéveloppemental (Azzopardi et al., 2009 ; Montaldo et al., 2018 ; Shah et al., 2010 ; Shankaran et al., 2005 ; Rutherford et al., 2010 ; Tagin et al., 2012). Ce traitement a pour but de réduire les dommages cérébraux créés lors de la deuxième défaillance énergétique en abaissant le métabolisme cérébral et de ce fait, réduisant la demande énergétique et limitant le risque de carence énergétique cellulaire (Antonucci et al., 2014 ; Debillon et al., 2008). Ceci a pour effet de réduire l'apoptose et supprime l'activation de la microglie (Antonucci et al., 2014 ; Rutherford et al., 2010). Il s'agit du seul traitement présentement administré cliniquement servant à réduire les lésions causées par la reperfusion cérébrale post-asphyxie (Lemmers et al., 2013). L'HT peut également diminuer la fréquence de convulsions, aider à stabiliser la barrière hémato-encéphalique (réduit donc les risques d'œdème cérébral) et inhiber le relâchement de glutamate et d'oxyde nitrique néfastes pour le cerveau (Antonucci et al., 2014 ; Debillon et al., 2008).

Sur le plan du neurodéveloppement, ce traitement permet de réduire le risque de mortalité ou de séquelles sévères en cas de survie (Antonucci et al., 2014). Ce type de traitement neuroprotecteur aurait un nombre de sujets à traiter (NST) se situant entre 6 et 8 (Hoehn et al., 2008). En effet, il augmente les chances de survie avec un fonctionnement neurologique normal à 18 mois (Azzopardi et al., 2009 ; Edwards et al., 2010), à 24 mois (Herrera et al., 2018) et qui se poursuit durant l'enfance (Azzopardi et al., 2014). En effet, l'étude d'Azzopardi et al. (2014) a démontré qu'à l'âge de 6 et 7 ans, il est toujours possible d'observer une différence développementale entre un groupe d'enfants ayant été traité avec une HT et un groupe d'enfants n'ayant pas reçu cette thérapie. Le groupe expérimental présentait un taux plus élevé de développement normal (45% contre 28%) ainsi qu'une réduction du risque de paralysie cérébrale

(21% contre 36%) et de survie avec séquelles modérées à sévères (22% contre 37%), en plus d'obtenir des scores de développement moteurs supérieurs.

1.2.3 Hypoglycémie et hyperglycémie néonatales (HHN)

1.2.3.1 Description de l'hypo- et hyperglycémie néonatales

À la naissance, le nourrisson doit modifier abruptement son métabolisme du glucose afin qu'il puisse opérer de façon complètement autonome (WHO, 1997). Une hypo- et/ou une hyperglycémie néonatale reflète un déséquilibre entre l'approvisionnement en glucose et son utilisation (CFN&Adamkin, 2011). Il n'y a toujours pas de consensus international quant à la définition d'une hypoglycémie et d'une hyperglycémie néonatale (CFN&Adamkin, 2011 ; WHO, 1997). Toutefois, l'hypoglycémie est souvent définie comme une concentration de glucose < 2,6 mmol/L (Adamkin et al., 2017 ; Lucas et al., 1988 ; Nadeem et al., 2011), seuil auquel les risques de déficits neurodéveloppementaux augmentent (Lucas et al., 1988). La valeur seuil fréquemment utilisée dans les études pour définir l'hyperglycémie est 8,3 mmol/L (Arsenault et al., 2012 ; Nadeem et al., 2011 ; Rozance & Hay, 2010). Une hyperglycémie sévère est souvent définie comme une concentration de glucose > 11,0 mmol/L (McCowen et al., 2001 ; Wu et al., 2016). Dans un contexte d'EHI, les dérangements glycémiques sont beaucoup plus fréquents dans les premières heures de vie puis tendent à se stabiliser par la suite (Nadeem et al., 2011).

1.2.3.2 Description de la variabilité glycémique.

La variabilité glycémique représente les variations de concentration de glucose dans le temps et constitue une mesure additionnelle de la glycémie (Brunner et al., 2012). Comme les fluctuations dans le temps ne sont pas prises en compte dans les mesures de concentration moyenne, le calcul de la variabilité glycémique dans une période donnée se trouve à être une variable supplémentaire pertinente dans un contexte où l'on étudie les associations entre le taux de glucose et certaines variables physiologiques (Brunner et al., 2012). L'écart-type représente la mesure de variabilité la plus courante et la plus facile à obtenir rendant son usage clinique simple (Siegelaar et al., 2010). Il existe également d'autres coefficients de variabilité glycémique utilisant des paramètres variant légèrement comme le *Glucose Variability Coefficient* (Egi et al., 2006) ou encore le *Glucose Lability Index* (Ali et al., 2008; Brunner et al., 2012).

1.2.3.3 Physiologie de l'HHN dans le contexte de l'EHI.

1.2.3.3.1 Hypoglycémie

L'asphyxie périnatale peut entraîner une hypoglycémie néonatale. En effet, le manque d'oxygène à la naissance peut mener à une plus grande utilisation des réserves de glucose ce qui mènera à leur épuisement (Vannucci & Vannucci, 2001). Ceci aura pour conséquence d'induire une hypoglycémie chez le nouveau-né. Le cerveau a alors besoin d'une source d'énergie alternative et se tournera vers les cétones (Zhang et al., 2013) ou encore les lactates (Costello et al., 2000). Toutefois, dans un contexte d'EHI, il est possible que la production de cétone ne soit

pas suffisante et que les niveaux de lactate soit trop bas, laissant le cerveau à risque de subir une carence énergétique (Harris et al., 2015 ; Stanley et al., 1979).

1.2.3.3.2 Hyperglycémie

L'hyperglycémie après une insulte hypoxique-ischémique peut être entraînée par des mécanismes différents de l'hypoglycémie. Elle pourrait se produire dû à un métabolisme cérébral net réduit causé par de sévères dommages cellulaires (Jensen et al., 2006) ou à une élévation des hormones de stress après une asphyxie (haut niveau de cortisol qui pourrait par ailleurs être prolongé par l'HT) (Davidson et al., 2008). L'hyperglycémie semble exacerber l'acidose intracellulaire (Anderson et al., 1999 ; Hoxworth et al., 1999 ; Siesjo et al., 1996), l'accumulation de glutamate extracellulaire (Li et al., 2000), la formation d'œdème cérébraux (Pulsinelli et al., 1982) et la perturbation de la barrière hémato-encéphalique (Dietrich et al., 1993). En effet, l'hyperglycémie semble activer différentes cascades biochimiques menant à l'altération des gènes et des fonctions protéiniques résultant en une dysfonction cellulaire et en des dommages cérébraux (Srinivasan et al., 2004). De plus, l'hyperglycémie, mais pas l'hypo-, semble interférer avec la récupération des fonctions de la membrane cellulaires et le métabolisme énergétique après l'insulte hypoxique-ischémique (Park et al., 2001). D'autres mécanismes ayant été proposé pour expliquer l'association entre l'hyperglycémie et un développement altéré inclus la dyslipidémie, la production de cytokine inflammatoire, une dysfonction endothéliale, de l'hypercoagulation et une toxicité du glucose accélérée qui mènerait à des dérangements métaboliques et à l'apoptose (Quagliaro et al., 2003 ; Van der Berghe et al., 2001).

1.2.3.4 Conséquences neurophysiologiques de l'HHN dans l'EHI.

Une HHN dans le contexte d'une EHI pourrait avoir des conséquences neurologiques et fonctionnelles néfastes sur le nouveau-né (Basu et al., 2016 ; Montaldo et al., 2020). Il a été rapporté qu'un profil glycémique anormal chez les nouveau-nés avec EHI était associé à des dommages cérébraux accrus (Basu et al., 2018). Les effets sont toutefois contradictoires selon les différentes études menées dans les dernières décennies.

1.2.3.4.1 Hypoglycémie

Une étude de Basu et al. (2009) sur l'hypoglycémie a révélé une relation négative entre la concentration de glucose et la sévérité de l'EHI, suggérant donc que l'hypoglycémie est proportionnelle aux dommages cérébraux et à l'altération du neurodéveloppement subséquent. Des dommages de la matière blanche dans les régions postérieures, les noyaux du pulvinar du thalamus et la présence d'un patron de lésions des zones limitrophes (*watershed*) sont corrélés avec l'hypoglycémie (Basu et al, 2018 ; Parmentier et al., 2022 ; Wong et al., 2013). En effet, l'hypoglycémie semble être dommageable à l'autorégulation cérébrovasculaire dans le contexte d'EHI, laissant les régions cérébrales limitrophes davantage vulnérables aux atteintes neuronales (Anwar & Vannucci. 1988 ; Siesjö et al., 1983 ; Wong et al., 2013).

1.2.3.4.2 Hyperglycémie

Une étude de Pulsinelli et al. (1982) effectuée sur des rats nouveau-nés a révélé de sévères dommages cérébraux (nécrose de la majorité des neurones du néocortex et œdème cérébral sévère) dû à l'hyperglycémie avant ou pendant une période d'ischémie. Des résultats

similaires ont été rapportés dans les études de Lin et al. (1998) et de Sheldon et al. (1992) menée sur des rats ischémiques normo- et hyperglycémiques chez qui les dommages cérébraux (lésions étendues et mort neuronale) étaient exacerbés par la présence d'hyperglycémie. Dans une population de rats nouveau-nés, l'hyperglycémie a été liée à une densité cérébrale diminuée ainsi qu'à des taux de dommages cérébraux et d'apoptose accrus (Tayman et al., 2014). D'autres études sur des rats ont plutôt montré qu'une hyperglycémie subséquente à une EHI ne contribuerait pas à des dommages neuronaux exacerbés (Callahan et al., 1990, Vannucci et al., 1996).

Dans une population de nouveau-nés avec EHI, l'hyperglycémie a été associée à des lésions cérébrales plus importantes comparativement à l'hypo- ou à la normoglycémie, notamment dans les régions du thalamus, des ganglions de la base et du tronc cérébral (Lee et al., 2021). Une étude en IRM de diffusion a montré une association entre de l'hyperglycémie dans la première journée de vie et des changements microstructuraux de la matière blanche, plus précisément une restriction de la diffusion dans les régions typiquement associées à l'EHI (matière blanche postérieure, corps calleux, thalamus, capsule interne, radiation optique) (Tam et al., 2021). Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans le groupe d'hypoglycémie, signifiant que de faibles taux de glucose dans le sang n'étaient pas associés à des changements structuraux observable par IRM de diffusion dans le cerveau (Tam et al., 2021).

1.2.3.4.3 Variabilité glycémique

Une étude en IRM a révélé des dommages cérébraux accrus dans un groupe de nouveau-nés avec EHI présentant une glycémie variable dans les premiers jours de vie comparativement

à un groupe contrôle (EHI + normoglycémie). En effet, des lésions aux ganglions de la base et un patron de lésions cérébrales globales (*global injury*) étaient plus fréquentes en présence de glucose variable (Basu et al., 2018). À l'aide de l'*amplitude-integrated EEG* (aEEG), une étude a révélé une détérioration de la fonction cérébrale globale associée à la variabilité glycémique dans une cohorte de nouveau-nés avec EHI (Pinchefskey et al., 2019). Cette grande variabilité de la glycémie semble générer plus de dérivés réactifs de l'oxygène (*reactive oxygen species*) dû à un stress oxydatif accentué causé par l'hyperglycémie (Hirsh et al., 2005 ; Van der Berghe et al., 2004), résultant en dommages cérébraux et apoptose (Brownlee et al., 2001 ; Quagliaro et al., 2003).

1.2.3.5 Conséquences neurodéveloppementales de l'HHN dans l'EHI

Basu et al. (2016) ont relevé sur une population de 214 nouveau-nés avec EHI un neurodéveloppement altéré à 18 mois lors de la présence d'une hyperglycémie et/ou d'une hypoglycémie dans les 12 premières heures de vie. Pareillement, dans une seconde cohorte d'enfants avec EHI, une évaluation neurodéveloppementale entre 18 et 24 mois a révélé une association entre des déficits modérés à sévères et une HHN dans les premiers jours de vie (Montaldo et al., 2020).

1.2.3.5.1 Hypoglycémie

Il a été rapporté qu'une hypoglycémie dans cette population pouvait être associée à un développement psychomoteur, cognitif et langagier altéré à 12 mois (Tam et al., 2012). L'étude

de Basu et al. (2016), provenant du *CoolCap Study*, a soulevé une association entre l'hypoglycémie et un développement altéré à 18 mois (mort, séquelles neurodéveloppementales modérées à sévères). Une récente étude, évaluant le développement cognitif à 5 ans et demi d'enfants ayant eu une EHI, a relevé un score de quotient intellectuel (QI) de 9 points inférieur au *Weschler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (WPPSI-III) lors de la présence d'hypoglycémie à la naissance comparativement au groupe contrôle (EHI sans épisode d'hypoglycémie) (Parmentier et al., 2022).

1.2.3.5.2 Hyperglycémie

Une étude de Chouthai et al. (2015) menée sur des nouveau-nés avec EHI, a relevé une importante association entre les séquelles neurodéveloppementales et l'hyperglycémie alors que tous les enfants de leur cohorte (100%) avec une hyperglycémie sévère (11,1 mmol/L) sont décédés ou doivent vivre avec des séquelles modérées à sévères, comparativement à 54,5% dans le groupe avec une glycémie sous 11,1 mmol/L. Dans une récente étude (Lee et al., 2021), l'hyperglycémie a été associée à des scores cognitifs et moteurs plus faibles au *Bayley Scales of Infant Development* (BSID-III) à 12 mois.

Dans des populations cliniques différentes, plusieurs études ont démontré que l'hyperglycémie est un facteur de risque important pour un état neurologique subséquent altéré (Capes et al., 2000 ; Capes et al., 2001; Chiaretti et al., 1998 ; Rovlias et al., 2000). En effet, une étude menée par Chiaretti et al. (1998) sur des enfants ayant subi une hyperglycémie post-traumatique à la suite d'un trauma crânien (TC) a révélé une corrélation négative entre la glycémie et le résultat au *Glasgow Outcome Score* (GOS). Une glycémie élevée était donc associée

à un score plus faible au GOS. La durée de l'hyperglycémie était également liée à la sévérité des déficits subséquents (mort ou séquelles sévères chez tous (100%) des enfants avec une hyperglycémie persistante au-delà de 24h après l'événement traumatique). Une étude de Srinivasan et al. (2004) menée dans une unité de soins intensifs pédiatriques (USIP) a révélé que l'hyperglycémie prolongée était liée à un taux de mortalité jusqu'à 6 fois plus élevé que chez des enfants présentant une glycémie normale. Une revue de littérature observant l'association entre le risque de mortalité et la présence d'hyperglycémie après un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique chez l'adulte a révélé que le taux élevé de glucose dans le sang était prédicteur du risque de mortalité et associé à une récupération fonctionnelle défavorable (Capes et al., 2001). Chez l'adulte avec TC, des tendances similaires ont été rapportées, l'hyperglycémie étant un prédicteur d'un pronostic défavorable et un indicateur de la sévérité de l'atteinte cérébrale (Rovlias et al., 2000).

1.2.3.5.3 Variabilité glycémique

Tout comme la présence d'une HHN, une glycémie variable a été associée à des conséquences neurodéveloppementales néfastes (Al Shafouri et al., 2015 ; Montaldo et al., 2020). En effet, des résultats plus faibles au BSID à l'âge de 2 ans ont été associés à un indice de variabilité glycémique plus élevé à la naissance après un épisode périnatal d'hypoxie-ischémie (Al Shafouri et al., 2015). La variabilité de la glycémie a également été associée à un plus haut taux de mortalité et à un séjour à une USIP plus long (Wintergest et al., 2006). Dans une cohorte d'enfants avec un très petit poids à la naissance, il a été trouvé qu'une variabilité glycémique plus grande était associée à un plus grand taux de mortalité néonatal (Fendler et al., 2012). Il a été

soulevé dans des cohortes adultes qu'un contrôle strict de la glycémie pourrait significativement réduire le taux de mortalité et la durée moyenne du séjour dans une unité de soins intensifs (jusqu'à 43%; Malmberg et al., 1997 ; Van der Berghe et al., 2001).

1.2.4 EEG, HIE et glycémie

1.2.4.1 EEG en période néonatale : caractéristiques normales et anormales du tracé

Durant la période néonatale, l'EEG présente des caractéristiques qui changent et évoluent chaque semaine dépendamment de l'âge gestationnel (AG) (Bourel-Ponchel et al., 2020 ; Lamblin et al., 1999). Cette maturation est due à l'établissement progressif des réseaux neuronaux dans le cerveau en développement (Bourel-Ponchel et al., 2020). Un cerveau immature présentera une activité discontinue comprenant des périodes de haute amplitude (bouffées) et de basse amplitude (intervalles interbouffées). Une bouffée peut être définie comme une période d'au moins 1 seconde avec une amplitude $> 25 \mu\text{V}$ alors qu'un intervalle interbouffée (IBI) est une période d'aplatissement d'au moins 2 secondes avec une amplitude $< 25 \mu\text{V}$ (Bourel-Ponchel et al., 2020 ; Tsuchida et al., 2013). Avec l'augmentation de l'âge gestationnel (AG), les périodes de discontinuité se feront de plus en plus amples, menant à un tracé alternant au terme (i.e. 40 semaines d'AG, amplitude $> 25 \mu\text{V}$) (Anderson et al., 1985 ; Connell et al., 1987 ; Goto et al., 1992 ; Lamblin et al., 1999).

Comme le tracé normal à terme ne devrait pas (ou très peu) contenir de période d'atténuation (Tsuchida et al., 2013), une proportion excessive d'activité de très faible amplitude (faible amplitude des IBI et/ou durée excessive des IBI) peut être qualifiée d'anormale et serait

corrélée à des pronostics neurodéveloppementaux défavorables (Menache et al., 2002). En d'autres termes, plus le ratio du temps d'activité discontinue sur le temps total s'approche de 1, plus l'activité cérébrale est anormale.

1.2.4.2 EEG dans le contexte d'EHI

Le patron de l'activité de fond sera bien souvent anormal chez les nouveau-nés atteints d'EHI, ce qui suggère une atteinte de l'activité cérébrale (Biagoni et al., 1999 ; De Wispelarae et al., 2019 ; Pressler et al., 2001 ; Tsuchida et al., 2013 ; Walsh et al., 2011). Les éléments de l'activité les plus souvent affectés suivant une EHI sont l'amplitude, la continuité, le cycle éveil-sommeil, les fréquences composant le tracé et la présence de convulsions (Walsh et al., 2011).

De multiples interprétations du terme « faible amplitude » ont été retrouvées dans la littérature dans un contexte d'EHI et de multiples seuils ont été définis afin de l'étudier :

- <5 μ V (Legido et al., 1991 ; Clancy and Legido, 1991)
- 5–15 μ V (Holmes et al., 1982; Finer et al., 1983)
- 10–15 μ V (Dunne et al., 2017)
- 5–20 μ V (Mariani et al., 2008; Watanabe et al., 1980)
- < 20 μ V (Biagoni et al., 2001; Tharp and Laboyrie, 1983; Azzopardi et al., 1999; El-Ayouty et al., 2007)
- 5–25 μ V (Toet et al., 2002)
- < 25 μ V (Aso et al., 1989 ; Chalia et al., 2016)
- < 30 μ V (Castro-Conde et al., 2020 ; Murray et al., 2009)
- 10–50 μ V (Zeinstra et al., 2001; Van Lieshout et al., 1995).

Dans le contexte d'une EHI, les paramètres de durée et d'amplitude de l'activité discontinue, décrivant la sévérité de la discontinuité, semblent être prédictifs du neurodéveloppement subséquent, une durée plus longue et une amplitude plus faible étant associées aux séquelles les plus sévères (Biagioni et al., 1999).

1.2.4.3 EEG et glycémie

1.2.4.3.1 Hypoglycémie et EEG

Plusieurs études chez les nouveau-nés avec hypoglycémie ont soulevé peu de différences détectables à l'EEG lors de période d'hypoglycémie. L'étude de Pinchfsky et al. (2019) sur une cohorte de nouveau-nés avec EHI n'a révélé aucune différence de l'activité cérébrale mesurée par aEEG lorsque les participants présentaient un profil hypoglycémique alors que des différences étaient notées dans le cas de l'hyperglycémie. Une étude de Harris et al. (2011) n'a révélé aucune association entre le patron d'activité à l'aEEG et l'hypoglycémie chez une cohorte de nouveau-nés. L'étude de Stenninger et al. (2001) chez des nouveau-nés de mère diabétique, a trouvé des résultats allant dans le même sens, où l'analyse de l'amplitude et de la distribution des fréquences n'étaient pas associés aux faibles concentrations de glucose. Toutefois, une étude menée sur des nouveau-nés à terme présentant de l'hypoglycémie néonatale a révélé une augmentation dans la densité des encoches frontales associées aux faibles concentrations de glucose (Moore et al., 1999).

Des études en hypoglycémie chez l'adulte ont révélé un ralentissement généralisé de l'activité cérébrale alors que l'activité cérébrale des bandes de fréquence delta et theta augmente et que celle de la bande alpha diminue (Chalew et al., 1996; Heger et al., 1996; Remvig

et al., 2012). Il a également été montré que la complexité et la cohérence du tracé diminue dans un état d'hypoglycémie (Fabris et al., 2014; Rubega et al., 2015; Rubega et al., 2016). Ce serait vers une concentration de glucose dans le sang de 2,0 mmol/L que des changements à l'EEG seraient détectables (Pramming et al., 1988), quoique plusieurs seuils aient été établis dans la littérature allant jusqu'à 4,0 mmol/L (chez l'adulte) (Howorka et al., 1996; Nguyen & Leviton, 1991; Bjørgaas et al., 1998; Tribl et al., 1996).

1.2.4.3.2 Hyperglycémie et EEG

Une association entre l'hyperglycémie et l'anormalité de l'activité cérébrale a été démontrée dans un contexte d'hypoxie-ischémie (Pinchefskey et al., 2019) pouvant suggérer un effet néfaste de l'hyperglycémie sur la santé cérébrale en exacerbant les dommages neuronaux de l'asphyxie (Leblanc et al., 1995 ; Lin et al., 1998). Il a été montré chez des enfants avec EHI que l'hyperglycémie est associée à un rythme de fond à l'EEG à amplitude intégrée plus anormal que chez des enfants avec EHI sans hyperglycémie (Pinchefskey et al., 2019). Une autre étude en EEG sur une cohorte d'enfants avec EHI a montré une association entre l'hyperglycémie et les potentiels évoqués visuels. En effet, l'amplitude de la P200 semble diminuer et les probabilités d'avoir une N300 retardée ou absente augmente plus la valeur de glucose maximale est élevée (Kamino et al., 2021). Ces potentiels évoqués sont de bons indicateurs du fonctionnement visuel, leur présence étant lié à un risque plus faible d'avoir des dommages cérébraux des régions postérieures (Kamino et al., 2021). Au contraire, lorsqu'anormaux, ces potentiels évoqués visuels ont été associés à des dommages cérébraux exacerbés à l'IRM (Kamino et al., 2021). Comme l'utilisation du glucose serait variable en fonction des régions du cerveau, étant la plus faible dans

les régions occipitales dans les premières semaines de la vie (Chugani & Phelps, 1986), on pourrait poser l'hypothèse qu'une accumulation de glucose (hyperglycémie) dans les régions postérieures pourrait avoir un effet particulièrement néfaste sur la matière blanche de ces régions et pourrait potentiellement mener à un fonctionnement anormal, c'est-à-dire à des potentiels évoqués plus faibles (P200), retardés ou absents (N300) (Alexandrou et al., 2010). Ces mêmes résultats ne sont pas retrouvés dans le cas d'hypoglycémie (Kamino et al., 2021). Dans des populations de nouveau-nés prématurés, l'hyperglycémie était associée à une discontinuité accrue du tracé à l'aEEG (Wikström et al., 2011) et à une puissance spectrale diminuée (Schumacher et al., 2014).

Il évident que l'encéphalopathie hypoxique ischémique est donc une condition du nouveau-né complexe dans laquelle certains mécanismes ne sont toujours pas totalement connus, particulièrement en ce qui a trait au métabolisme du glucose et au fonctionnement cérébral associé.

1.3 Objectifs et hypothèses

1.3.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'établir si une HHN est associée à une activité cérébrale anormale mesurée par électroencéphalographie conventionnelle (cEEG) dans une population de nouveau-nés avec une EHI. On s'intéresse particulièrement au ratio de discontinuité, c'est-à-dire à la proportion de faible amplitude dans le tracé EEG, afin de

caractériser quantitativement l'anormalité de l'activité cérébrale. Nos hypothèses sont les suivantes :

Hypothèse 1a : il existera des différences de discontinuité (mesurée avec l'EEG) entre les groupes selon l'état glycémique (normoglycémie, hypoglycémie, hyperglycémie, glycémie variable).

Hypothèse 1b : le groupe avec glycémie VARIABLE sera le groupe le plus significativement différent du groupe contrôle (NORMO-), signifiant qu'une glycémie très instable allant dans les deux extrêmes (très bas et très haut) serait associée à une activité cérébrale davantage anormale.

De plus, le groupe HYPERGLYCÉMIE sera significativement différent du groupe contrôle alors que le groupe HYPOGLYCÉMIE ne le sera pas. En effet, alors que des associations entre l'hypoglycémie, la fonction neurologique et le neurodéveloppement subséquent ont été démontrées, l'association entre l'hypoglycémie, l'amplitude du tracé et la discontinuité semblent difficilement détectable en EEG. D'autres mesures quantitatives évaluant des aspects différents du tracé (la distribution des fréquences par exemple) semblent nécessaires afin de caractériser l'évolution du tracé lors de période d'hypoglycémie.

1.3.2 Objectif secondaire

Un objectif secondaire de cette étude est d'établir s'il existe une association entre une grande variabilité de la glycémie mesurée avec des indices de variabilité glycémique (écart-type, coefficient de variabilité glycémique) et l'anormalité de l'activité cérébrale dans cette même population de nouveau-nés avec EHI. Nous posons l'hypothèse que :

Hypothèse 2 : l'activité cérébrale sera plus anormale (ratio de discontinuité plus élevé) plus la variabilité glycémique sera importante.

CHAPITRE 2

2.1 Méthodologie

2.1.1 Participants

2.1.1.1 Description de l'échantillon.

Cinquante-sept (57) participants ont été recrutés dans le cadre de ce projet de recherche prospectif entre juin 2017 et août 2021. Ces enfants ont tous été recrutés à l'unité de soins intensifs néonataux (USIN) du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine (CHUSJ) dans les heures suivant leur naissance où ils ont été transférés afin de recevoir les soins cliniques appropriés.

Les critères d'inclusion sont : a) diagnostic périnatal d'encéphalopathie hypoxique-ischémique posé dans les 6 premières heures de vie et b) traitement d'hypothermie thérapeutique suivant le protocole standard du CHUSJ. L'HT doit avoir débutée dans les six premières heures de vie selon les indications cliniques et la température corporelle globale abaissée à 33.5°C pour une période de 72h. À la suite de cette période de refroidissement, la température a graduellement été élevée de 0.5°/h pour un total de six heures de réchauffement. Les participants ont pu recevoir de faibles doses de morphine et de fentanyl afin de les garder confortables durant l'HT si l'administration était cliniquement indiquée (détresse, frissons).

Les critères d'exclusion sont : a) un poids de naissance <1800g, b) une malformation congénitale majeure, c) un trouble génétique, d) un trouble métabolique et e) un tracé EEG contenant trop d'artéfacts rendant les analyses impossibles.

De ces 57 enfants, 49 ont finalement remplis tous les critères d'exclusion et d'inclusion. Les 8 exclusions sont pour les raisons suivantes : HT non administrée, HT trop courte ou débutant trop tardivement, nombre d'heures d'enregistrement d'EEG insuffisant ou tracé comportant trop d'artéfacts ne permettant pas l'analyse, arrêt cardiorespiratoire durant l'HT, discontinuation de la participation au projet.

Ce projet de recherche a été approuvé par le Comité d'éthique du centre de recherche du CHUSJ et le consentement libre et éclairé a été obtenu par tous les parents des participants.

2.1.2 Procédures

2.1.2.1 Données démographiques et cliniques.

Des données démographiques et cliniques ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux des participants (e.g. sexe, âge maternel, âge gestationnel, taille et poids de naissance, scores Apgar, pH du cordon, score Sarnat de sévérité de l'EHI, médication administrée, etc.).

2.1.2.2 Glycémie.

Les données de glycémie intermittentes ont été recueillies par glucomètre au chevet et échantillons sanguins (biochimie et/ou gaz). Les mesures prises par échantillon sanguin ont été priorisées lors des analyses puisqu'elles sont plus robustes en termes de validité (Baig et al., 2007). Toutes les données disponibles provenant de l'hôpital de naissance du participant (dans le cas où le participant n'était pas né au CHUSJ) ainsi que du CHUSJ ont été recueillies

rétrospectivement dans les dossiers médicaux. Les nouveau-nés ont des mesures de glycémie à intervalles variables dans les premiers jours de vie. Selon le protocole clinique du CHUSJ, la glycémie est minimalement mesurée au début du refroidissement, puis aux 4h durant la première journée, par la suite, une fois par jour jusqu'au réchauffement. Si aucun signe d'hypo- ou d'hyperglycémie n'a été relevé pendant cette période, l'enfant n'a pas d'autres prises de glycémie. La fréquence, la sévérité et la variabilité des épisodes d'HHN ont été analysées. Les valeurs seuils pour déterminer s'il y a présence d'une HHN sont les suivantes : une concentration de glucose < 2,6 mmol/L pour un épisode hypoglycémique et une concentration de glucose > 8,3 mmol/L pour un épisode hyperglycémique (Abramowski et al., 2020 ; Adamkin et al., 2017). La variabilité de la glycémie durant les 48 premières heures de vie a été calculée selon deux mesures soit : l'écart-type et le coefficient de variabilité glycémique (GVC ; Egi et al., 2006). Le GVC se calcule en utilisant le produit de 100 et de l'écart-type des mesures de glucose pour un intervalle de temps donné divisé par la moyenne des valeurs de glucose pour ce même intervalle de temps.

$$GVC = \frac{Glu_{ET} * 100}{Glu_{moy}}$$

2.1.2.3 EEG.

Les électrodes AgCl ont été placées par un technicien en électroencéphalographie selon le système international néonatal réduit 10-20 de 11 électrodes (Fp1, C3, T3, O1, Fp2, C4, T4, O2, Fz, Cz et Pz) avec C3-C4 utilisée comme référence (se référer à la figure 2.1 pour la topographie des électrodes). Les enregistrements faits avec les systèmes Stellate Vita ICU ou Nihon Khoden (taux d'échantillonnage de 200 Hz) débutent selon le protocole de soins cliniques dès que possible suivant la naissance et durent généralement jusqu'à 6 heures après la fin du réchauffement, i.e. environ 90h de vie (peuvent durer plus longtemps après le réchauffement s'il y a présence de convulsions électrographiques). Les analyses EEG ont été conduites utilisant le programme *BrainVision Analyzer 2* (*Brain Vision Solutions*) et Matlab R2018b.

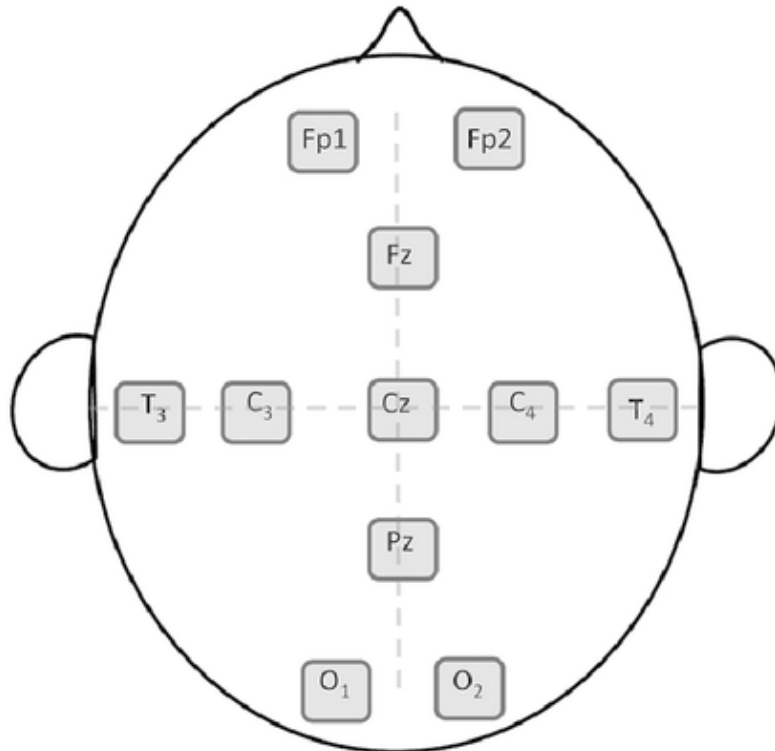


Figure 1. Placement des électrodes selon le montage néonatal réduit 10-20.

2.1.2.3.1 Segmentation des périodes d'intérêt.

Des périodes d'intérêt se retrouvant dans les premières 48 heures de vie de chaque participant ont été isolées de l'enregistrement continu. Douze heures d'enregistrement par participant étaient retenues afin de conduire les analyses de discontinuité, réparties comme suit : 6 heures la première journée de vie (0-24h) et 6 heures la deuxième journée de vie (24-48h). Certains participants n'ont toutefois pas d'enregistrement la première journée (n = 14) ou n'ont pas 6 heures complètes d'enregistrement la première journée si celui-ci a débuté tardivement (n = 7). Dans ces cas, seulement les heures disponibles étaient analysées. La cohorte possède donc en moyenne $9,8 \pm 2,8$ h analysées. Les 12 heures ont été sélectionnées en fonction des données de glycémie disponibles pour chaque participant. Différents segments étaient alors formés selon l'état glycémique de l'enfant, des heures correspondantes à chacun des états glycémiques (normoglycémie, hypoglycémie, hyperglycémie) présentées par le participant ont été retenues pour les analyses de façon équivalente [voir Annexe A : Exemple de segmentation des heures d'EEG analysées en fonction des données de glycémie]

2.1.2.3.2 Pré-traitement des données EEG.

Les données d'EEG ont d'abord été filtrées avec un filtre passe-bas de 35 Hz et un filtre passe-haut de 0.3 Hz. Les données ont été visualisées en montage bipolaire avec un total de 12 paire de canaux [voir Annexe B : Montage bipolaire de 12 canaux]. Comme le phénomène physiologique de discontinuité de l'électrogénèse est diffus et touche l'ensemble du cerveau, il était possible de conduire les analyses sur un seul canal, i.e. celui contenant le moins d'artéfacts. Les canaux centraux transversaux ont été ceux privilégiés dans la sélection du canal d'intérêt (Cz-

C3 et Cz-C4) puisqu'ils sont normalement exempts d'artéfacts musculaires et oculaires. Dans le cas où Cz était fortement artéfacté, ce sont C3-T3 ou C4-T4 qui étaient utilisés. Dans le cas où toutes ces électrodes ne pouvaient être utilisées, la période était exclue et une nouvelle segmentation était réalisée en fonction d'autres valeurs de glycémie disponible. Si l'artéfact était persistant durant l'enregistrement complet alors le participant était exclu (1). Tous les segments analysés sont exempts de périodes de convulsions électrographiques. Une détection semi-automatique des artéfacts a été faite (seuil de 150 μV) sur le canal sélectionné suivi d'une analyse visuelle pour le rejet d'artéfacts résiduels.

2.1.2.3.3 Indice de discontinuité.

Un indice de discontinuité a par la suite été calculé afin de mesurer quantitativement le niveau d'anormalité du tracé. Un algorithme permettant la détection des amplitudes faibles a été élaboré avec Matlab R2018b. Des seuils d'amplitude de 25 μV , 15 μV , 12,5 μV , 10 μV et 7,5 μV ont été utilisés afin de calculer ces ratios de discontinuité (Aso et al., 1989 ; Chalia et al., 2016; Dunne et al., 2017 ; Holmes et al., 1982; Finer et al., 1983 ; Toet et al., 2002). L'algorithme identifiait d'abord les périodes de haute amplitude. Un fenêtrage d'une seconde a été utilisé afin d'identifier ces périodes de plus haute amplitude (amplitude en valeur absolue > seuil en μV). Lorsqu'un seuil était dépassé, 500 ms avant et après étaient identifiées comme faisant partie de cette même partie d'activité continue de haute amplitude, comme illustré à la **Figure 2**. Un critère supplémentaire de durée a été implémenté afin de ne pas inclure les périodes de réductions du voltage trop courtes qui ne possèdent pas de valeur clinique en termes d'anormalité du tracé.

Ainsi, les périodes de faible amplitude de moins de 2 secondes ont été identifiées comme de l'activité normale.

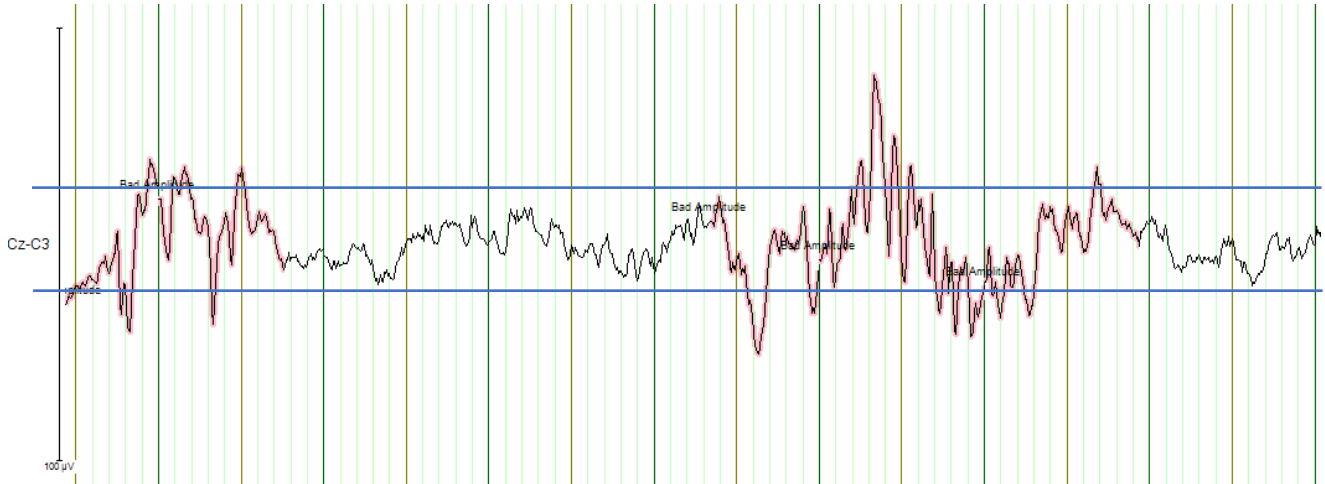


Figure 2. Identification des périodes de hautes amplitudes. Les périodes de haute en amplitude sont surlignées en rouge. La ligne bleue correspond au seuil de détection (ici 25 μV). La distance entre les lignes verticales vertes foncées représentent un intervalle de temps d'une seconde

Le ratio final de discontinuité (*LowVolt*) correspond donc au temps total de l'enregistrement (sans les périodes artéfactées ; $T_{tot-artefacts}$) moins les périodes identifiées comme étant de haute amplitude ($T_{HighVolt}$) et les courtes périodes d'aplatissement du tracé ($T_{LowVolt<2sec}$) sur le temps total d'enregistrement ($T_{tot-artefacts}$). Ce ratio nous donne alors une indication de la proportion d'activité anormale de faible amplitude sur le temps total d'enregistrement analysé pour un participant donné.

$$LowVolt = \frac{T_{tot-artefacts} - (T_{HighVolt} + T_{LowVolt<2sec})}{T_{tot-artefacts}}$$

De façon complémentaire, un ratio de faible amplitude a également été calculé pour chaque heure d'enregistrement associée à une prise de mesure de glycémie suivant la même procédure que celle décrite plus haut.

2.2 Analyses statistiques

2.2.1 Assignation des groupes.

Pour les analyses de groupes, les 49 participants ont été répartis au sein de 4 groupes selon l'état glycémique présenté durant la période des premières 48 heures de vie soit :

- 1) NORMOGLYCÉMIE (toutes les valeurs de concentrations de glucose sont comprises entre 2,6 et 8,3 mmol/L inclusivement ; n = 14)
- 2) HYPERGLYCÉMIE (au moins une valeur de glucose > 8,3 mmol/L, sans valeur de glucose < 2,6 mmol/L ; n = 21)
- 3) HYPOGLYCÉMIE (au moins une valeur de glucose < 2,6 mmol/L, sans valeur de glucose > 8,3 mmol/L ; n = 4)
- 4) VARIABLE avec hyperglycémie et hypoglycémie (au moins une valeur de glucose < 2,6 mmol/L ET au moins une valeur de glucose > 8,3 mmol/L ; n = 10)

Pour toutes les analyses de corrélations, les variables indépendantes de concentration de glucose et de variabilité glycémique (représentée par les indices d'écart-type et de GVC) sont continues et les participants ne sont pas répartis dans des groupes distincts.

2.2.2 Procédures statistiques.

2.2.2.1 Données démographiques et cliniques

Des analyses descriptives ont été effectuées sur les données sociodémographiques et cliniques afin de décrire la cohorte et des analyses de variances (ANOVA) ont été conduites afin de déterminer s'il existe des différences entre les groupes. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative, comme pour l'ensemble des autres analyses statistiques conduites.

2.2.2.2 Comparaison de groupes

Les analyses primaires consistent en une comparaison de groupes des indices de discontinuité, i.e les ratios de faible amplitude (*LowVolt*), selon l'état glycémique présenté par les participants. Les analyses de comparaison de groupes ont été effectuées avec le programme SPSS v28.0.1.0. Le test de Levene a révélé une hétérogénéité des variances, c'est-à-dire que les ratios de faible amplitude ne sont pas distribués de façon normale. Une analyse non-paramétrique de covariance (ANCOVA de Quade) a donc été utilisée afin de procéder à la comparaison des groupes pour l'ensemble des seuils établis. Des comparaisons appariées (groupe par groupe; test de Mann-Whitney) ont aussi été effectuées afin de comparer chacun des groupes expérimentaux (HYPO-, HYPER-, VARIABLE) au groupe contrôle (NORMO-). Une covariation des résultats a d'abord été faite en fonction de l'Apgar 5 min (Basu et al., 2018 ; Pinchefsky et al., 2019) comme indicateur de la sévérité de l'asphyxie. L'âge gestationnel a également été utilisé comme deuxième covariable puisque l'amplitude de l'EEG augmente en fonction de l'AG (Lamblin et al., 1999).

2.2.2.3 Corrélations à mesures répétées - glycémie

Les analyses de corrélations à mesures répétées ont été effectuées avec le programme Pingouin v0.5.2, un programme de statistiques écrit en Python 3 et basé principalement sur Pandas et NumPy. Utilisant seulement les heures contenant une prise de mesure de glycémie, une analyse de corrélation à mesures répétées a été effectuée entre les ratios de *LowVolt* et les données de glycémie y étant associées (Bakdash & Marusich, 2017). Si une même heure d'enregistrement contenait plusieurs mesures de glycémie, une moyenne de ces mesures était faite. Cette analyse permet de connaître la corrélation entre l'anormalité du tracé et la glycémie concomitante en tenant compte des mesures venant d'un même participant. Cette analyse statistique respecte alors la non-indépendance des résultats de notre étude puisqu'un même participant fournira plusieurs valeurs de ratios dépendamment du nombre de mesures de glycémie récoltées (Bakdash & Marusich, 2017). Les données ont également été ajustées en fonction des covariables d'Apgar 5 min et d'âge gestationnel.

2.2.2.4 Corrélations - indices de variabilité glycémique

Les analyses de corrélation de variabilité glycémique ont été effectuées avec le programme SPSS v28.0.1.0. Les ratios de *LowVolt* ont été corrélés aux différents indices de variabilité glycémique (écart-type, GVC) calculés avec les mesures de glycémie des 48 premières heures de vie. Cette analyse permet de connaître l'association entre l'anormalité du tracé et une glycémie de peu à très variable. Encore une fois, l'Apgar 5 min et l'âge gestationnel ont été utilisés comme covariables.

CHAPITRE 3

3.1 Résultats

3.1.1 Données démographiques et cliniques.

Les données démographiques et cliniques sont résumées au **Tableau 1**. De façon générale, il est possible d'observer une plus grande proportion de garçons que de filles dans la cohorte (63%). L'âge gestationnel moyen est de 39,2 semaines ($\pm 1,7$ semaines). Le poids de naissance moyen est de 3347,6 g ($\pm 623,8$ g), la taille moyenne à la naissance est de 51 cm ($\pm 3,5$ cm) et le périmètre crânien moyen à la naissance est de 34,0 cm ($\pm 1,9$ cm). L'Apgar 5 min moyen est de 3,7 ($\pm 1,7$) et la durée du séjour à l'hôpital de 13,1 jours ($\pm 7,6$ jours). Un peu plus de la moitié des participants (51%) ont une mère ayant souffert d'une maladie pendant la grossesse, les plus prévalentes étant l'hypothyroïdie (24%) et le diabète maternel (20%, dont 60% de celles-ci ont reçu de l'insuline). Ce sont 35% des mères de la cohorte qui ont eu une infection durant la grossesse et près de la moitié (49%) qui ont eu recourt à une médication durant la grossesse. La majorité des bébés de la cohorte (86%) sont nés dans un hôpital autre que le CHUSJ et ont par la suite été transférés dans les premières heures de vie. Un peu plus de la moitié de la cohorte (51%) a présenté des convulsions, 14 enfants (29%) présentant des convulsions cliniques seulement alors que 11 (22%) ont présenté des convulsions électrographiques ou électrocliniques.

C'est un peu moins de la moitié des enfants (22 participants, 45%) qui présentent une IRM normale (aucune anomalie structurelle) et 10 (20%) qui ont seulement une IRM légèrement (*watershed*) et aucune atteinte des ganglions de la base et du thalamus ou encore de la partie

antérieure et postérieure de la capsule interne). Ce sont 15 enfants (31%) qui présentent des anomalies modérées à l'IRM (lésion de la partie antérieure et/ou postérieure de la capsule interne, lésions des régions limitrophes (*watershed*) et 2 participants (4%) qui présentent une anomalie sévère (lésions des ganglions de la base et du thalamus ou pattern de lésions globales, décès) (Bhagat et al., 2021 ; Shankaran et al., 2012).

Les ANOVA conduites afin de comparer les groupes révèlent des différences entre les groupes pour quelques-unes des caractéristiques cliniques évaluées. D'abord, il est possible d'observer une différence entre les groupes pour la variable de durée de l'hospitalisation. Les participants du groupe VARIABLE sont ceux ayant resté le plus longtemps à l'hôpital (21,8 jours en moyenne) alors que ceux des groupes HYPER- et NORMO- sont ceux ayant été hospitalisés le moins longtemps (10,2 et 10,6 jours respectivement). Ceci pourrait être causé par le fait que la variabilité glycémique engendre une altération de la fonction endothéliale (Quagliaro et al., 2005; Piconi et al., 2006), une augmentation des dérivés réactifs de l'oxygène (Brownlee, 2001; Hirsch & Brownlee, 2005 ; Monnier et al., 2006) ou encore une mauvaise coagulation (Monnier et al., 2006) qui pourraient tous compromettre la santé du nouveau-né et résulter en une hospitalisation allongée. De plus, le groupe VARIABLE compte une plus grande proportion d'enfants de mère diabétique (50%) que les autres groupes. Il est possible que ce soit ce diabète maternel qui cause une difficulté de régulation de la glycémie à la naissance, ce qui résulte en une instabilité glycémique lors des premiers jours de vie (Jones, 2001; Persson & Hanson, 1998). En effet, l'hyperglycémie maternelle peut résulter en une hyperinsulinémie fœtale qui est associée à de la macrosomie (poids de naissance > 4000 g) et à une incidence plus grande de l'hypoglycémie (Jones, 2001). Tous les bébés macrosomes de la cohorte (4 participants) sont dans

le groupe avec glycémie variable et 3 de ces 4 enfants proviennent d'une mère avec diabète gestationnel. Il est intéressant de noter que cette macrosomie peut également contribuer à une dystocie des épaules à la naissance qui mène à l'asphyxie périnatale et pourrait potentiellement expliquer la cause de l'EHI chez ces enfants (Jones, 2001). On peut aussi noter que la fréquence d'une anomalie du cordon comme événement péripartum (circulaire serrée, procidence du cordon) est plus grande dans le groupe HYPO-. Toutefois, la très petite taille de ce groupe (n = 4) explique probablement ce résultat. Une différence est également présente entre les groupes pour les variables de traitement des dérangements glycémiques (e.g. traitement IV dextrose chez les enfants avec hypoglycémie néonatale), cela étant attendu vu l'assignation des groupes utilisée.

Tableau 1. Données démographiques et cliniques de la cohorte entière et des sous-groupes de normoglycémie, d'hyperglycémie, d'hypoglycémie et de glycémie variable.

		COHORTE ENTIÈRE		NORMOGLYCÉMIE		HYPERGLYCÉMIE		HYPOGLYCÉMIE		VARIABLE		F	p
	n	49		14		21		4		10			
Sexe	(%)	18 F	(37)	3 F	(21)	10 F	(48)	0 F	(0)	5 F	(50)	1,920	0,140
Age gestationnel (semaines)	(ET)	39,2	(1,7)	38,6	(1,5)	39,8	(1,1)	39,2	(2,2)	38,7	(2,3)	2,098	0,114
Poids naissance (g)	(ET)	3347,6	(623,8)	3126,8	(637,3)	3342,8	(381,9)	3495,0	(478,2)	3608,0	(962,9)	1,261	0,299
Taille naissance (cm)	(ET)	51,0	(3,5)	49,9	(2,8)	50,9	(2,9)	52,8	(3,2)	52,3	(5,0)	1,320	0,280
Périmètre crânien naissance (cm)	(ET)	34,0	(1,9)	33,4	(1,8)	34,6	(1,5)	33,9	(2,0)	33,9	(2,4)	1,235	0,309
Apgar 5 min	(ET)	3,7	(1,7)	3,6	(2,3)	3,4	(1,4)	4,5	(1,3)	4,0	(1,7)	0,634	0,597
Durée hospitalisation (jours)	(ET)	13,1	(7,6)	10,6	(4,7)	10,2	(5,48)	15,0	(6,7)	21,8	(9,0)	8,839	<0,001
Age maternel (années)	(ET)	31,5	(5,1)	31,0	(5,2)	32,0	(4,6)	33,5	(8,3)	30,2	(5,0)	0,529	0,664
Maladie maternelle	(%)	25	(51)	6	(43)	9	(43)	3	(75)	7	(70)	1,081	0,376
Diabète maternel	(%)	10	(20)	3	(21)	2	(10)	0	(0)	5	(50)	2,908	0,045
Hypertension artérielle	(%)	3	(6)	1	(7)	0	(0)	0	(0)	2	(20)	1,707	0,179
Hypothyroïdie	(%)	12	(24)	2	(14)	4	(19)	3	(75)	3	(30)	2,420	0,078
Trouble psychologique	(%)	8	(16)	5	(35)	1	(5)	1	(25)	1	(10)	2,262	0,094
Obésité	(%)	5	(10)	1	(7)	1	(5)	0	(0)	3	(30)	1,917	0,140
Éclampsie/pré-éclampsie	(%)	5	(10)	2	(14)	1	(5)	0	(0)	2	(20)	0,784	0,509
Infection maternelle	(%)	17	(35)	2	(14)	11	(52)	2	(50)	2	(20)	2,433	0,077
Médicamentation durant grossesse	(%)	24	(49)	7	(50)	9	(43)	3	(75)	5	(50)	0,444	0,723
Accouchement													
Autre hôpital	(%)	42	(86)	13	(93)	17	(81)	4	(100)	8	(80)	0,607	0,614
Par césarienne	(%)	21	(43)	4	(29)	9	(43)	2	(50)	6	(60)	0,789	0,506
Liquide amniotique méconial	(%)	28	(57)	9	(64)	12	(57)	3	(75)	4	(40)	0,642	0,592
pH artériel du cordon	(ET)	6,99	(0,17)	7,02	(0,16)	6,97	(0,19)	6,98	(0,20)	7,00	(0,13)	0,248	0,862
pCO2 cordon (mmHg)	(ET)	61,32	(26,85)	55,06	(26,91)	68,87	(28,92)	51,35	(23,00)	58,20	(22,69)	1,039	0,384
Excès de base cordon (mmol/L)	(ET)	15,25	(6,42)	13,40	(5,89)	16,50	(5,94)	18,73	(3,73)	13,95	(8,38)	1,177	0,329
Lactates max durant hospitalisation (mmol/L)	(ET)	10,61	(5,59)	8,66	(5,73)	11,99	(5,65)	10,43	(6,25)	10,51	(4,98)	0,996	0,404
Évènement peripartum													
Souffrance foetale	(%)	32	(65)	8	(57)	17	(81)	2	(50)	5	(50)	1,380	0,261
Dystocie des épaules	(%)	7	(14)	2	(14)	2	(10)	0	(0)	3	(30)	1,003	0,400
Décollement placentaire	(%)	5	(10)	2	(14)	1	(5)	0	(0)	2	(20)	0,784	0,509
Anomalie du cordon	(%)	5	(10)	2	(14)	1	(5)	2	(50)	0	(0)	3,367	0,027
Sarnat initial	(ET)	2,0	(0,4)	2,0	(0,4)	2,0	(0,6)	2,0	(0,0)	2,0	(0,0)	0,005	0,987
I - léger	(%)	4	(8)	1	(7)	3	(14)	0	(0)	0	(0)	0,743	0,532
II - modéré	(%)	40	(82)	12	(86)	14	(67)	4	(100)	10	(100)	2,271	0,093
III - sévère	(%)	5	(10)	1	(7)	4	(19)	0	(0)	0	(0)	1,163	0,334
Âge début HT (heures)	(ET)	5,2	(1,7)	5,8	(1,4)	4,9	(1,8)	5,4	(1,2)	5,0	(2,1)	0,933	0,433

Convulsions	(%)	25	(51)	5	(36)	10	(48)	2	(50)	8	(80)	1,618	0,198
Cliniques seulement	(%)	14	(29)	4	(29)	4	(19)	2	(50)	4	(40)	0,797	0,502
Électrographiques ou électrocliniques	(%)	11	(22)	1	(7)	6	(29)	0	(0)	4	(40)	1,805	0,160
IRM													
Normale	(%)	22	(45)	6	(43)	10	(48)	1	(25)	5	(50)	0,259	0,855
Légèrement anormale	(%)	10	(20)	5	(36)	3	(14)	1	(25)	1	(10)	1,056	0,377
Modérément anormale	(%)	15	(31)	3	(21)	6	(29)	2	(50)	4	(40)	0,546	0,654
Sévèrement anormale	(%)	2	(4)	0	(0)	2	(10)	0	(0)	0	(0)	0,902	0,448
Antiépileptiques													
Pheno seulement	(%)	30	(61)	7	(50)	11	(52)	3	(75)	9	(90)	1,797	0,161
2 ou + AEDs	(%)	14	(29)	4	(29)	3	(14)	2	(50)	5	(50)	1,800	0,161
	(%)	11	(22)	2	(14)	6	(29)	0	(0)	3	(30)	0,797	0,502
Opiodes													
Morphine seulement	(%)	48	(98)	13	(93)	21	(100)	4	(100)	10	(100)	0,824	0,487
Morphine et fentanyl	(%)	33	(67)	10	(72)	16	(76)	3	(75)	4	(40)	1,465	0,237
	(%)	15	(30)	3	(21)	5	(24)	1	(25)	6	(60)	1,757	0,169
Traitement glycémie													
IV dextrose (hypo-)	(%)	12	(25)	0	(0)	0	(0)	4	(100)	8	(80)	69,949	<,001
Insuline (hyper-)	(%)	6	(12)	0	(0)	3	(14)	0	(0)	3	(30)	1,907	0,142

3.1.2 Proportion de dérangements glycémiques dans la cohorte.

Cohorte entière, n = 49

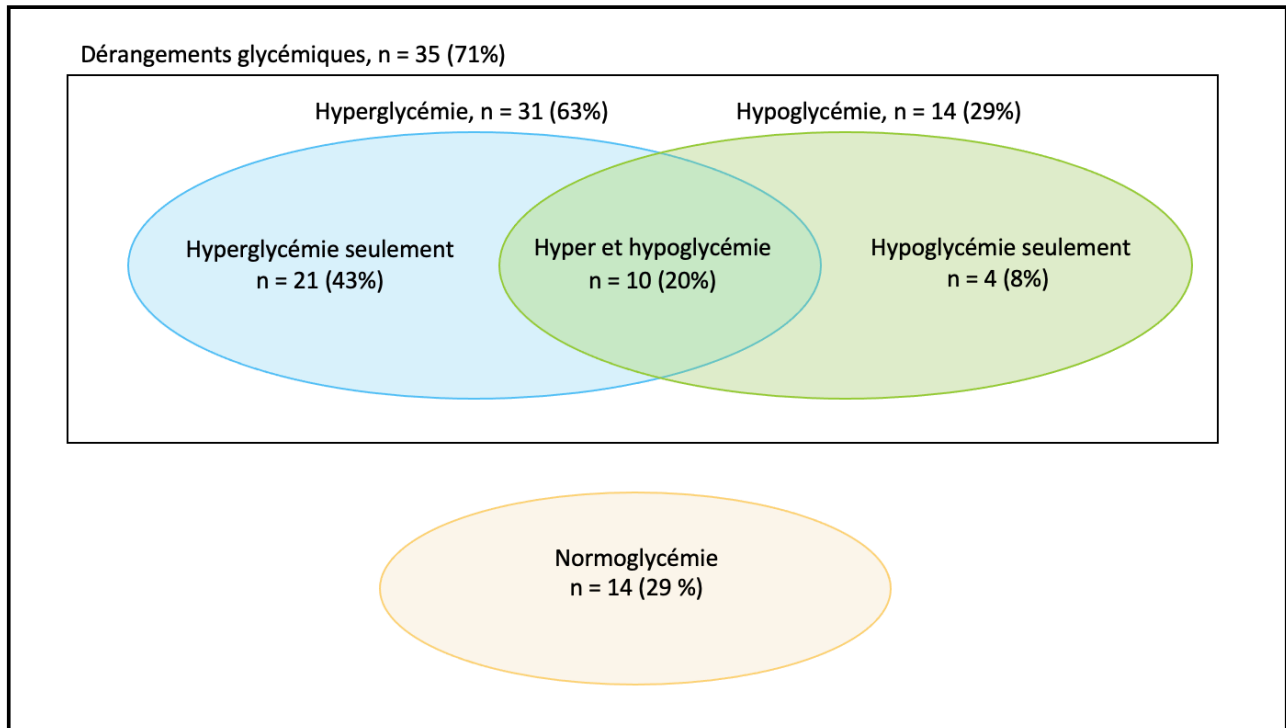


Figure 3. Proportion de dérangements glycémiques dans la cohorte. Diagramme représentant les fréquences et proportions des dérangements glycémiques au sein de la cohorte lors des deux premiers jours de vie.

La **Figure 3** présente les fréquences et proportions des dérangements glycémiques retrouvés dans la cohorte lors des 48 premières heures de vie. Des 49 participants inclus dans les analyses, 14 ont présenté une glycémie normale tout au long, représentant 29% de la cohorte. Ce sont donc 35 participants (71%) qui ont présenté des valeurs anormales de glycémie dans les 2 premières journées de vie. Parmi eux, 31 participants ont présenté des valeurs de glucose se situant au-dessus de la normale ($> 8,3$ mmol/L) alors que 14 ont présenté des valeurs de glucose se situant sous le seuil de la normale ($< 2,6$ mmol/L). De ces enfants, 10 ont présenté des valeurs de glycémie variables, se situant à la fois sous et au-dessus de la normale. Ce sont donc 21 enfants

qui présentent seulement des valeurs d'hyperglycémie et 4 enfants qui présentent seulement des valeurs d'hypoglycémie. La valeur minimale de concentration de glucose de la cohorte pour les 48 premières heures de vie est de 0,6 mmol/L alors que la valeur maximale pour cette même période est de 38,5 mmol/L.

Sur les 35 participants ayant des dérangements glycémiques, 30 ont eu des épisodes d'HHN récurrents (2 mesures ou plus). Ce sont 12 enfants qui ont eu de l'hypoglycémie récurrente alors que 26 enfants ont eu de l'hyperglycémie récurrente. On retrouve 25 participants présentant au moins une valeur d'hyperglycémie sévère ($> 11,0$ mmol/L), 17 de ceux-ci présentant une hyperglycémie sévère récurrente.

3.1.3 EEG

3.1.3.1 Comparaisons de groupes

Les analyses de covariance non-paramétrique de Quade présentées dans le **Tableau 2**, ont montré une différence significative entre les groupes pour le seuil de 15 μ V ($F = 3,070$; $p = 0,037$). Pour les 4 autres seuils (25 μ V, 12,5 μ V, 10 μ V et 7,5 μ V), les analyses de covariance n'ont pas relevé de différence significative. Toutefois, les seuils de 25 μ V, 12,5 μ V et 10 μ V frôlent la significativité ($F = 2,610$ $p = 0,063$; $F = 2,789$ $p = 0,051$; $F = 2,655$ $p = 0,060$ respectivement).

Tableau 2. Analyses de covariance non-paramétrique de Quade des ratios de faibles amplitudes (en %) selon les différents seuils établis.

Seuils	NORMOGLYCÉMIE		HYPERGLYCÉMIE		HYPOGLYCÉMIE		VARIABLE		F	p
	X ⁻	ET	X ⁻	ET	X ⁻	ET	X ⁻	ET		
25 µV	75,53	21,24	87,29	13,93	87,91	7,47	92,03	11,14	2,610	0,063
15 µV	36,99	35,53	50,91	26,26	47,45	22,52	65,31	29,77	3,070	0,037
12,5 µV	27,58	34,74	35,76	25,95	31,84	19,63	50,93	28,79	2,789	0,051
10 µV	18,67	29,16	21,18	24,14	17,22	12,86	31,41	22,77	2,655	0,060
7,5 µV	7,94	14,41	11,03	21,15	6,95	7,22	11,36	12,65	2,249	0,096

Les analyses de comparaisons appariées (test de Mann-Whitney) présentées dans le **Tableau 3**, démontrent une différence significative entre le groupe HYPER- et NORMO- pour 4 des 5 seuils utilisés (25 µV, $p = 0,040$; 15 µV, $p = 0,033$; 12,5 µV, $p = 0,041$; 7,5 µV, $p = 0,045$) et frôle la significativité pour le cinquième (10 µV, $p = 0,052$). Le groupe HYPO- n'est jamais significativement différent du groupe NORMO-. Pour le groupe VARIABLE, ce sont tous les seuils qui sont significativement différents du groupe NORMOGLYCÉMIE (25 µV, $p = 0,011$; 15 µV, $p = 0,006$; 12,5 µV, $p = 0,008$; 10 µV, $p = 0,010$ et 7,5 µV, $p = 0,025$).

En se référant au **Tableau 2** et au **Tableau 3**, la tendance se dégageant des résultats semble montrer que l'anormalité est la plus grande dans le groupe VARIABLE et ensuite dans le groupe HYPER-. De son côté, le groupe HYPO- est davantage similaire au groupe NORMO-. En effet, les moyennes de groupes montrent que pour tous les seuils, le ratio de faible amplitude est plus élevé dans les groupes VARIABLE et HYPER- que dans le groupe HYPO-.

Tableau 3. Comparaisons appariées des ratios de faibles amplitudes des groupes expérimentaux (hyper-, hypo- et glycémie variable) au groupe contrôle (normo-).

Seuils	HYPERGLYCÉMIE		HYPOGLYCÉMIE		VARIABLE	
	t	p	t	p	t	p
25 µV	-2,113	0,040	-1,043	0,303	-2,645	0,011
15 µV	-2,206	0,033	-1,355	0,182	-2,892	0,006
12,5 µV	-2,100	0,041	-1,287	0,205	-2,758	0,008
10 µV	-1,995	0,052	-1,429	0,160	-2,679	0,010
7,5 µV	-2,060	0,045	-1,456	0,152	-2,319	0,025

3.1.3.2. Analyse de corrélations à mesures répétées – glycémie

Les analyses de corrélation à mesures répétées entre la concentration de glucose moyenne et le ratio de faible amplitude associé sont résumées dans le

Tableau 4 et illustrées à la **Figure 4**. Elles démontrent une corrélation linéaire positive

Seuils	R	P	CI95%	Puissance
25 µV	0,258	0,010	[0,060 – 0,043]	0,742
15 µV	0,195	0,052	[0,0 – 0,380]	0,496
12,5 µV	0,184	0,067	[0,0 – 0,370]	0,453
10 µV	0,194	0,053	[0,0 – 0,380]	0,495
7,5 µV	0,199	0,047	[0,0 – 0,380]	0,513

significative pour les seuils de 25 µV (R = 0,258 ; p = 0,010) et de 7,5 µV (R = 0,199 ; p = 0,047).

Les seuils de 15 µV, 12,5 µV et 10 µV ne sont pas significatifs mais la tendance s'en dégageant va dans le même sens, signifiant que le ratio de faibles amplitudes augmente plus la concentration de glucose dans le sang est élevée.

Tableau 4. Corrélations à mesures répétées pour les différents seuils

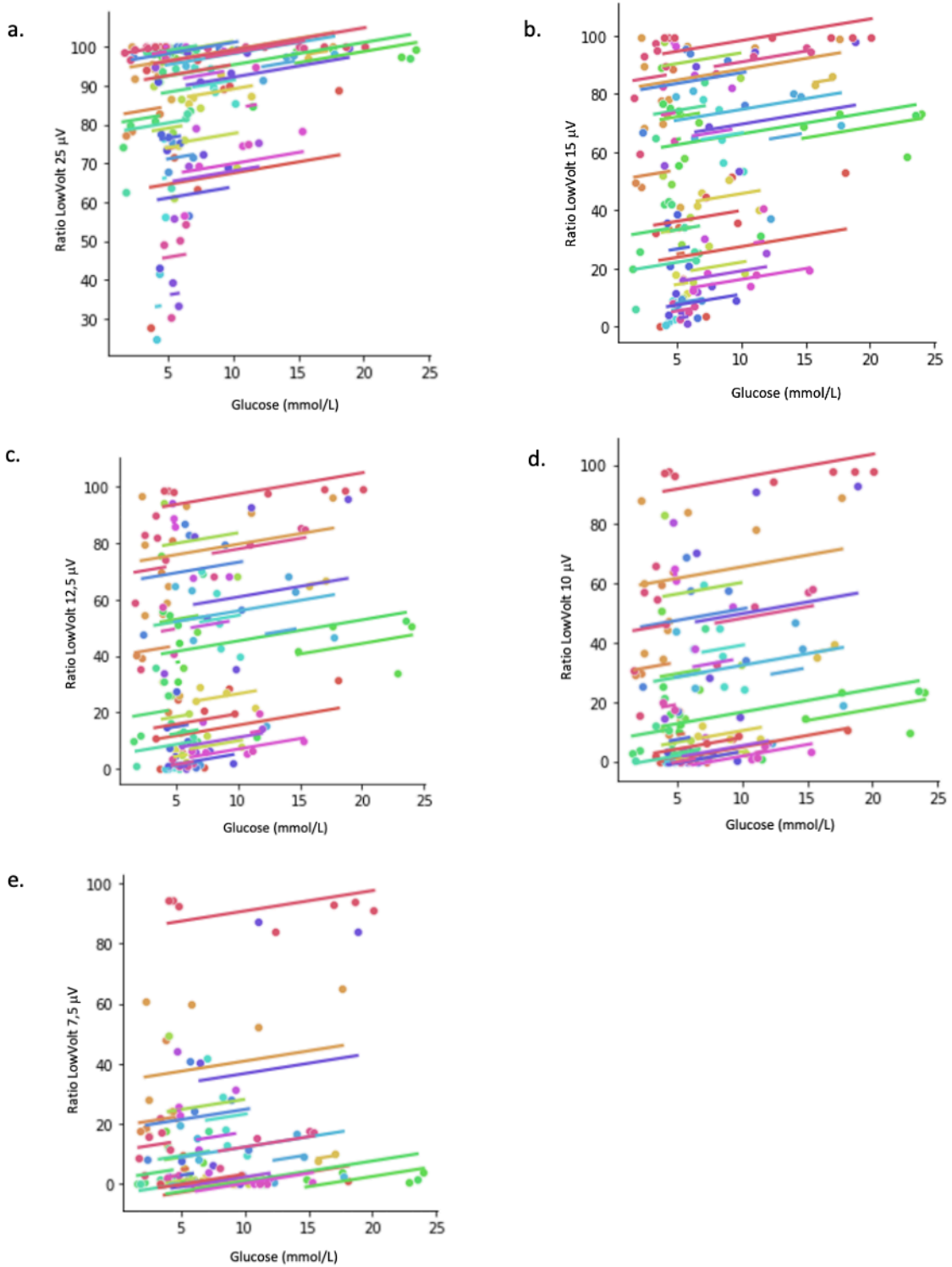


Figure 4. Corrélations à mesures répétées des ratios de faibles amplitudes en fonction de la concentration de glucose. Corrélations à mesures répétées pour le seuil de a) 25 μV , b) 15 μV , c) 12,5 μV , d) 10 μV et e) 7,5 μV . Chaque courbe représente un participant.

3.1.3.2. Analyse de corrélations – indices de variabilité glycémique

L'analyse de corrélations entre les valeurs de ratios de faible amplitude et le GVC (*Glucose Variability Coefficient*) est présenté dans le **Tableau 5** et est illustrée graphiquement à la **Figure 5**. Cette analyse a révélé un effet positif à la limite du négligeable et de l'effet faible pour le seuil de 25 μV ($R = 0,298$) quoique l'effet soit significatif ($p = 0,044$), signifiant qu'une variabilité accrue de la glycémie semble associée à une plus forte proportion de faibles amplitudes dans le tracé. Les analyses de corrélations pour les autres seuils n'ont montré aucun effet important ni significatif. Les analyses de corrélations pour l'indice de variabilité de l'écart-type ont également présenté des effets négligeables qui ne sont pas statistiquement significatifs pour l'ensemble des seuils établis.

Tableau 5. Corrélations entre le ratio de discontinuité et les indices de variabilité glycémique.

Seuils	Écart-Type		R	GVC	
	R	<i>p</i>		<i>p</i>	R ² linéaire
25 μV	0,247	0,098	0,298	0,044	0,068
15 μV	0,238	0,111	0,241	0,106	0,040
12,5 μV	0,190	0,206	0,176	0,243	0,019
10 μV	0,123	0,417	0,075	0,620	0,002
7,5 μV	0,117	0,440	0,025	0,871	1,944 ⁻⁵

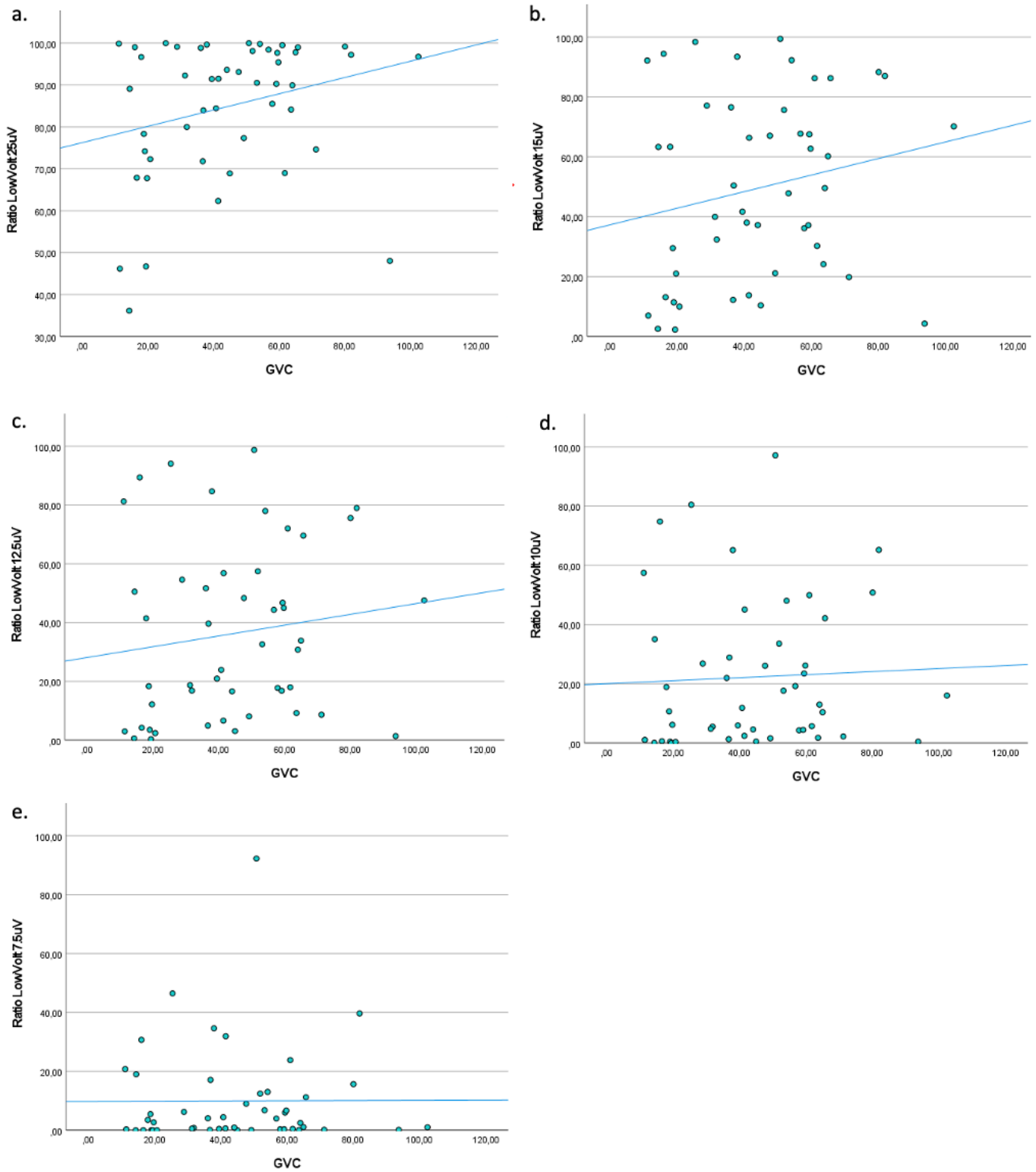


Figure 5. Corrélations linéaires des ratios de faibles amplitudes en fonction du coefficient de variabilité glycémique. Corrélations linéaires pour le seuil de a) 25 μ V b) 15 μ V c) 12,5 μ V d) 10 μ V et e) 7,5 μ V.

CHAPITRE 4

4.1 Discussion

L'objectif de cette étude était d'établir s'il existe une association entre la glycémie et l'activité cérébrale chez une cohorte d'enfants avec une encéphalopathie hypoxique ischémique. Les résultats ont démontré que les dérangements glycémiques (glycémie variable et hyperglycémie seule) sont associés à des indices quantitatifs de discontinuité plus élevés, pouvant être révélateurs d'un fonctionnement neurologique altéré.

En faisant une analyse de covariation non-paramétrique, il a été possible de relever une différence significative des ratios de faible amplitude entre les groupes pour le seuil de 15 μV ($p = 0,037$). Les résultats de l'analyse de covariance ne révèlent aucun effet significatif pour les quatre autres seuils, quoique la significativité soit presque atteinte pour les seuils de 25 μV ($p = 0,063$), de 12,5 μV ($p = 0,051$) ainsi que de 10 μV ($p = 0,060$). Cette analyse appuie l'existence d'une différence dans la discontinuité du tracé entre les états glycémiques, laissant présager qu'un ou plusieurs groupes expérimentaux diffèrent du groupe contrôle (normoglycémie). La discontinuité de l'EEG et une faible amplitude sont d'ailleurs des caractéristiques du tracé ayant été associées à un neurodéveloppement altéré dans un contexte d'EHI (Awal et al., 2016 ; Biagioni et al., 1999 ; Dunne et al., 2017). Une électrogénèse pauvre, particulièrement si elle persiste au-delà de 48h de vie, demeure un important outil de pronostic puisqu'elle constitue un prédicteur d'un neurodéveloppement affecté (Chandrasekaran et al., 2017 ; Csekő et al., 2013 ; Del Río et al., 2016 ; Spitzmiller et al., 2007).

Dû au manque de constance dans la littérature quant à l'utilisation d'un seuil caractéristique d'un tracé de faible amplitude (Aso et al., 1989; Azzopardi et al., 1999; Biagioni et al., 2001; Castro-Conde et al., 2020; Chalia et al., 2016; Clancy and Legido, 1991; Dunne et al., 2017; El-Ayouty et al., 2007; Legido et al., 1991 ; Mariani et al., 2008; Murray et al., 2009; Tharp and Laboyrie, 1983; Toet et al., 2002; Van Lieshout et al., 1995; Watanabe et al., 1980; Zeinstra et al., 2001), plusieurs seuils ont été utilisés afin de déterminer lequel de ceux-ci allait être le plus sensible aux effets étudiés. Il semblerait que le seuil de 25 μV , quoique presque significatif, subirait un effet plafond avec des scores s'approchant de 100%, puisque la majorité du tracé se retrouve sous le seuil. On verrait l'effet inverse pour le seuil 7,5 μV , où l'on observerait un effet plancher avec des scores très près de 0, alors que la majorité de l'enregistrement se retrouve au-dessus du seuil. Les seuils entre 10 et 15 μV seraient les plus révélateurs de l'effet étudié, le seuil de 15 μV étant celui avec le meilleur pouvoir de discrimination entre les groupes.

La tendance qui se dégage des comparaisons appariées montre qu'une glycémie variable, comparativement à une hypo- ou hyperglycémie seule, serait associée à l'activité cérébrale la plus discontinue. En effet, des valeurs de glucose allant sous le seuil de la normalité (< 2,6 mmol/L) ainsi qu'au-dessus de celui-ci (> 8,3 mmol/L) pour un même participant sont associées aux ratios les plus élevés de faibles amplitudes dans le tracé. Ces ratios ont été montrés significativement différents du groupe contrôle pour tous les seuils étudiés (25 μV , 15 μV , 12,5 μV , 10 μV et 7,5 μV). En se référant au **Tableau 3**, on peut observer que les ratios de faibles amplitudes sont en général environ deux fois plus grands que ceux du groupe contrôle. Il s'agit

du groupe avec les plus hauts indices de discontinuité pour l'ensemble des seuils et ce sont donc les participants avec le niveau d'anormalité le plus élevé.

Ces résultats vont dans le même sens que la littérature, montrant une anormalité accrue de l'activité à l'EEG lors de variations instables du taux du glucose. En effet, bien qu'un indice de discontinuité du tracé en lien avec la variabilité glycémique n'ait jamais été étudiée dans cette population, une autre étude a démontré une anormalité accrue de l'activité cérébrale à l'aEEG associé à la variabilité glycémique où le cycle éveil-sommeil semblait perturbé, la prévalence des convulsions augmentée et le patron de l'activité de fond dérangée (Pinchefskey et al., 2019). De plus, à l'IRM, le glucose variable a été associé aux patrons de lésions les plus sévères, alors que des lésions aux ganglions de la base et au thalamus ainsi que des patrons de lésions globales sont plus prévalentes dans un contexte de glycémie instable (Basu et al., 2018).

Il pourrait être postulé que ces résultats sont dus à un stress oxydatif accentué causé par l'hyperglycémie qui résultent en davantage de dommages cérébraux et en apoptose (Brownlee et al., 2001 ; Hirsh et al., 2005 ; Quagliaro et al., 2003; Van der Berghe et al., 2004). Les dommages cérébraux étant plus importants, l'activité électrophysiologique serait alors affectée (Watanabe et al., 1999). En effet, lors de la période aigue à la suite de lésions cérébrales, il serait possible d'observer une discontinuité plus grande du tracé EEG, un ralentissement du tracé caractérisé par une diminution des plus hautes fréquences et des amplitudes plus faibles (Watanabe et al., 1999).

L'hyperglycémie seule semblerait aussi avoir un effet sur la discontinuité de l'activité cérébrale, celui-ci serait toutefois plus modéré alors que les ratios de faibles amplitudes sont moins grands que dans le groupe avec glycémie variable. Cette différence entre le groupe HYPER

et NORMO dans l'anormalité du tracé est tout de même significative pour 4 des 5 seuils (25 μV , 15 μV , 12,5 μV et 7,5 μV) alors qu'elle atteint presque la significativité pour le dernier (10 μV ; $p = 0,052$).

L'analyse de corrélation à mesures répétées fourni une indication supplémentaire que l'hyperglycémie semble associée à l'anormalité de l'activité cérébrale alors que les corrélations linéaires sont positives et significatives pour deux des seuils étudiés (25 et 7,5 μV) alors qu'elles frôlent la significativité pour l'ensemble des seuils restants (15 μV , 12,5 μV et 10 μV). Ces résultats signifient que la proportion d'activité de faible à extrêmement faible amplitude dans le tracé augmente plus la concentration de glucose augmente, étant maximale lors de valeurs extrêmes d'hyperglycémie.

Ces résultats sont cohérents avec de récentes études ayant montré que l'hyperglycémie dans un contexte d'EHI est associée à une activité cérébrale altérée à l'EEG caractérisée par des potentiels évoqués visuels retardés ou absents (Kamino et al., 2021) ainsi que des scores du patron d'activité de fond plus faibles, un cycle éveil-sommeil altéré et des convulsions plus fréquentes (Pinchefsky et al., 2019). De plus, dans une population de nouveau-nés prématurés, une plus grande discontinuité du tracé a été associée à l'hyperglycémie (Wikstrom et al., 2011).

Une nuance peut toutefois être apportée ici, les seuils de 25 μV et 7,5 μV sont probablement les plus significatifs puisque la dispersion des ratios de faibles amplitudes est plus restreinte dû à l'effet plafond et plancher [voir **Figure 4**]. En effet, le seuil de 25 μV étant haut, la majorité de l'enregistrement se retrouve sous le seuil, les ratios de faibles amplitudes sont donc très élevés et approche le 100%. Le contraire survient dans le cas du seuil de 7,5 μV , i.e. le seuil étant trop bas, la majorité de l'enregistrement se retrouve au-dessus de celui-ci et les ratios de

faibles amplitudes approchent le 0. Il est donc nécessaire d'être prudent quant à l'interprétation de ces résultats, mais ceux-ci constituent tout de même un élément d'analyse renforçant la tendance retrouvée dans les analyses de covariance et les comparaisons appariées.

L'hypoglycémie seule serait l'état glycémique associé à l'activité cérébrale la plus similaire à la normoglycémie, les ratios n'étant jamais significativement différents du groupe contrôle. Les résultats à l'analyse de corrélation à mesures répétées semblent également indiquer que l'hypoglycémie serait associée à un indice de discontinuité plus faible alors que la relation linéaire est positive, signifiant que plus la concentration de glucose est faible, plus le ratio de faible amplitude est bas (i.e l'amplitude du tracé est plus élevée).

Alors que les risques neurodéveloppementaux semblent clairs dans le cas de l'hypoglycémie (Basu et al., 2016; Parmentier et al., 2022; Tam et al., 2012), les changements à l'EEG sont plus difficilement détectables durant la période néonatale. Ces résultats vont de pair avec ce qui a préalablement été trouvé dans d'autres études. En effet, les études de Harris et al. (2011), Steninger et al. (2001) ainsi que l'étude de Pinchefsky et al. (2019) n'ont révélé aucune différence à l'EEG entre des périodes d'hypoglycémie comparativement aux périodes de normoglycémie chez des cohortes de nouveau-nés avec et sans EHI. Des hypothèses pouvant expliquer ces résultats sont que l'analyse de la discontinuité du tracé de l'EEG n'est pas la mesure quantitative appropriée afin de caractériser et quantifier l'association entre le fonctionnement cérébral et l'hypoglycémie ou alors que les protocoles de soins cliniques en place permettent de contrôler suffisamment bien les faibles taux de glucose pour les maintenir au-dessus d'un seuil qui entraînerait la détérioration de la fonction neurologique. Il est également plausible que l'hypoglycémie et l'activité cérébrale mesurée à l'EEG ne soit pas tout simplement pas associées.

Une dernière hypothèse pouvant potentiellement expliquer ce résultat est la très petite taille du groupe HYPO- (n=4) qui ne nous permettrait pas de relever un effet pourtant présent. En effet, la proportion d'enfants présentant des valeurs de glycémie sous la normale seulement est très petite alors que l'hyperglycémie est pour sa part, très fréquente. Cette plus grande fréquence de l'hyperglycémie dans la cohorte pourrait être expliquée par différents mécanismes physiologiques. D'abord, l'EHI pourrait entraîner une hyperglycémie de stress en augmentant de façon excessive la production d'hormones contre-régulatrices (glucagon, épinéphrine, norépinéphrine et autres) et le relâchement de différentes molécules (TNF- α , interleukin-1 et interleukin-6) qui ont comme effets d'augmenter la gluconéogenèse en plus de rendre le milieu résistant à l'insuline (McCowen et al., 2001). Également, le traitement d'hypothermie thérapeutique a été associé à un glucose moyen plus élevé dans un groupe d'enfants avec EHI traités avec HT comparé à un groupe d'enfants n'ayant pas reçu ce traitement (Chouthai et al., 2015). Il a été postulé que l'hypothermie limiterait l'accès des cellules au glucose entraînant une concentration de glucose dans le sang élevée (Zhang et al., 2009). De plus, l'administration de morphine dans le contexte de l'HT, pourrait avoir un effet hyperglycémique en induisant un relâchement de glucagon important sans toutefois qu'une production suffisante d'insuline soit présente, ayant comme effet d'augmenter la concentration de glucose dans le sang (Ipp et al., 1980). La double action de l'hypothermie thérapeutique et des opioïdes administrés pourraient donc contribuer au fait que la majorité de la cohorte a présenté de l'hyperglycémie dans les deux premiers jours de vie.

Un objectif secondaire consistait en l'étude plus spécifique de l'association entre la variabilité glycémique et l'activité cérébrale. Les indices de variabilité de l'écart-type et du GVC

ont été ceux utilisés afin d'étudier cette association. Une corrélation faible positive et significative a été relevé pour le seuil de 25 μ V alors qu'aucune corrélation n'a été trouvée pour les autres seuils. Aucune corrélation n'a été trouvée entre l'écart-type et la discontinuité du tracé. Ce résultat pourrait possiblement être expliqué par le fait que les indices de variabilité ne sont pas une indication valide de la variabilité réelle de la concentration de glucose puisque les données de glycémie sont recueillies rétrospectivement dans le dossier des participants et elles sont prises de façon intermittente. On ne possède alors pas de mesures continues de la glycémie. Il est donc difficile de calculer de façon précise la variabilité glycémique de chaque participant avec les indices de variabilité (écart-type et GVC) puisque des concentrations anormales de glycémie n'ont peut-être pas été relevées par l'équipe de soins en charge des prises de mesures de glucose. Il est difficile de conclure que ces indices sont le véritable reflet de la variabilité glycémique. Le manque de précision des indices de variabilité pourrait donc expliquer ce résultat.

Néanmoins, l'ensemble de ces résultats semble pointer clairement vers l'importance du maintien d'un taux de glucose dans le sang compris dans les valeurs normales (Volpe, 2001) dans les premiers jours de vie de ces enfants. En effet, un profil glycémique anormal et une fonction neurologique altérée ont été montrés comme étant étroitement associés au neurodéveloppement des enfants atteints d'asphyxie périnatale et ayant développés une EHI. Ces enfants sont plus à risques de séquelles neurodéveloppementales comme un développement cognitif, langagier et moteur altéré en plus d'un risque de mortalité néonatale plus élevé (Basu et al., 2006; Choutai et al., 2015; Lee et al., 2021; Parmentier et al., 2022; Tam et al., 2012). Vu l'étroite relation entre les dérangements glycémiques, l'activité cérébrale et le neurodéveloppement, une étude longitudinale est en cours pour cette cohorte dans laquelle les

enfants sont évalués à 24 mois afin de déterminer leur niveau de développement cognitif, langagier et moteur avec l'outil d'évaluation développementale *Bayley Scales of Infant Development* (BSID-III).

4.2 Limites

Dans le cadre de cette étude, il y a certaines limites qui ont restreint les interprétations pouvant être faites de ces résultats. D'abord, les méthodes utilisées ne permettent pas de déterminer un lien causal entre les variables étudiées. La direction de l'effet ne peut être établie et il est seulement possible de conclure que le métabolisme de la glycémie est associé à la réponse électrophysiologique à la suite de l'insulte hypoxique ischémique. Il serait possible que l'activité cérébrale anormale soit révélatrice d'une grande sévérité de l'hypoxie ischémie et que ce soit cette activité anormale qui engendre une utilisation plus ou moins grande du glucose entraînant des dérangements glycémiques.

De plus, le groupe HYPOGLYCÉMIE, représentant les participants ayant seulement des dérangements glycémiques sous la normale ($< 2,6$ mmol/L), possède une taille de groupe ($n = 4$) considérablement plus petite que les trois autres groupes. Comme mentionné précédemment, cette petite taille du groupe HYPO- semble toutefois être révélatrice d'un effet démontrant une plus grande fréquence d'hyperglycémie (seule ou en plus de l'hypoglycémie) dans cette population et serait tributaire de plusieurs mécanismes physiologiques. La petite taille du groupe limite le pouvoir statistique et les conclusions pouvant être tirées quant aux résultats ressortant de ce groupe doivent être nuancées. Il est alors difficile de confirmer ou infirmer l'hypothèse 1b.

Malgré la petite taille du groupe HYPO-, l'assignation des groupes de cette façon était la plus pertinente à l'objectif de recherche. Empiriquement, l'hypoglycémie et l'hyperglycémie ont été montré comme ayant leur pathophysiologie propre et comme ayant des présentations cliniques différentes observables à l'EEG et à l'IRM ainsi que des trajectoires neurodéveloppementales pouvant être différentes (Basu et al., 2018 ; Chouthai et al., 2015 ; Kamino et al., 2021 ; Lee et al., 2021 ; Pinchefskey et al., 2019 ; Tam et al., 2021 ; Wikström et al., 2011 ; Wong et al., 2013). Il était alors hautement pertinent d'étudier les associations distinctes de l'hypoglycémie seule, de l'hyperglycémie seule ainsi que l'association de l'hypo- et l'hyperglycémie combinées avec l'activité cérébrale, plutôt que de regrouper tous ces participants en un groupe unique comprenant tous les types de dérangements glycémiques.

Une limite considérable de cette étude réside dans les mesures intermittentes de glycémie durant la période analysée. Considérant le fait que de longues heures séparent parfois les mesures de glycémie, il est possible que certains dérangements glycémiques n'aient pas été captés, particulièrement dans le cas de l'hypoglycémie où les dérangements glycémiques semblent de plus courte durée (Pinchefskey et al., 2019). Ce type de mesures (intermittentes dans un contexte clinique) provoque également une grande hétérogénéité entre les participants dans le nombre de mesures prises, leur fréquence, l'intervalle de temps les séparant et la technique utilisée pour les récolter (biochimie, gaz, glucomètre au chevet). Il est évident qu'une mesure continue de glycémie (avec moniteur de glucose interstitiel) aurait pu être préférable dans une étude comme celle-ci.

Une dernière limite de cette étude est la distribution non-normale des données. Des analyses statistiques non paramétriques ont dû être conduites limitant l'interprétation pouvant

être faite des résultats. Une taille d'échantillon plus grande aurait pu permettre une distribution normale et de ce fait, il aurait pu être possible de quantifier la taille de l'effet observé de façon complémentaire au seuil de significativité.

4.3 Futures pistes de recherche

De futures études sont nécessaires dans ce domaine de recherche afin d'obtenir un portrait global de l'effet de la glycémie sur le fonctionnement cérébral et le neurodéveloppement subséquent à une EHI. En EEG, il serait pertinent de connaître l'association entre d'autres mesures quantitatives de l'activité cérébrale et la glycémie, par exemple la distribution des fréquences, la durée des intervalles inter-bouffées (périodes de réduction de l'activité cérébrale entre deux périodes actives de plus haute amplitude) et la connectivité au repos. Il serait très intéressant de connaître l'effet sur la discontinuité du tracé une fois un traitement administré afin de corriger les anomalies glycémiques. Il serait également intéressant de connaître le patron d'activité de l'EEG à plus long terme afin d'évaluer la durée de l'effet et/ou de l'association des dérangements glycémiques dans les premiers jours de vie de cette population. L'évaluation neurodéveloppementale à moyen et long terme des enfants avec EHI mise en lien avec un contrôle strict de la glycémie serait également importante afin de connaître la pertinence du maintien des valeurs de glucose dans la normale.

Vu la grande proportion d'enfants de mère avec diabète gestationnel dans le groupe VARIABLE, il serait également intéressant d'étudier l'association entre celui-ci, la régulation glycémique du nouveau-né et son activité cérébrale dans une cohorte d'enfant avec EHI.

4.4 Conclusion

Les résultats obtenus dans cette étude confirment en partie les hypothèses posées. En effet, les dérangements glycémiques ont été montrés comme étant associés à une activité cérébrale altérée caractérisée par un tracé de plus faible amplitude. Plus précisément, ce sont la variabilité glycémique (présence d'hypo- et d'hyperglycémie) ainsi que l'hyperglycémie seule qui semblent être les plus fortement associés à de l'activité cérébrale anormale. Les indices de variabilité glycémiques (écart-type, GVC) ont toutefois révélé de faibles corrélations avec les ratios de faibles amplitudes, ne permettant pas de confirmer la deuxième hypothèse.

Néanmoins, les résultats de cette étude pourraient avoir d'importantes retombées cliniques, fournissant des preuves supplémentaires de l'association entre le métabolisme du glucose et l'activité cérébrale dans un contexte d'EHI. Évidemment, une étude causale serait nécessaire afin de confirmer la causalité des dérangements glycémiques sur l'activité cérébrale altérée mesurée à l'EEG.

La variabilité glycémique et l'hyperglycémie ayant été mise en lien avec un fonctionnement neurologique anormal et un neurodéveloppement altéré dans plusieurs études (Al Shafouri et al., 2015 ; Basu et al., 2016 ; Chouthai et al., 2015 ; Kamino et al., 2021 ; Pinchevsky et al., 2019 ; Tam et al., 2012), notre étude vient s'inscrire dans la même lignée de résultats empiriques pointant vers la nécessité d'un contrôle strict de la glycémie à la naissance suivant une insulte hypoxique ischémique. Cette étude permet plus précisément de connaître les effets séparés de l'hyperglycémie seule, de l'hypoglycémie seule et de la présence combinée d'hyper- et d'hypoglycémie, ce qui n'avait auparavant pas été étudié dans cette population. La glycémie étant un facteur de risque potentiellement modifiable, de futures études seraient nécessaires

afin de déterminer le protocole de soins optimal afin de préserver au mieux la fonction neurologique dans cette population.

RÉFÉRENCES

- Adamkin, D. H. (2017, February). Neonatal hypoglycemia. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 22, No. 1, pp. 36-41). WB Saunders.
- Alexandrou, G., Skiöld, B., Karlén, J., Tessma, M. K., Norman, M., Ådén, U., & Vanpée, M. (2010). Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants. *Pediatrics*, *125*(3), e584-e591.
- Ali, N. A., O'Brien Jr, J. M., Dungan, K., Phillips, G., Marsh, C. B., Lemeshow, S., ... & Preiser, J. C. (2008). Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Critical care medicine*, *36*(8), 2316
- Allen, K. A., & Brandon, D. H. (2011). Hypoxic ischemic encephalopathy: pathophysiology and experimental treatments. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, *11*(3), 125-133.
- Al Shafouri, N., Narvey, M., Srinivasan, G., Vallance, J., & Hansen, G. (2015). High glucose variability is associated with poor neurodevelopmental outcomes in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, *8*(2), 119-124.
- Anderson, C. M., Torres, F., & Faoro, A. (1985). The EEG of the early premature. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *60*(2), 95-105.
- Anderson, R. E., Tan, W. K., Martin, H. S., & Meyer, F. B. (1999). Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke*, *30*(1), 160-170.
- André, M., Lamblin, M. D., d'Allest, A. M., Curzi-Dascalova, L., Moussalli-Salefranque, F. T. S. N. T., Tich, S. N. T., ... & Plouin, P. (2010). Electroencephalography in premature and full-term

- infants. Developmental features and glossary. *Neurophysiologie clinique/Clinical neurophysiology*, 40(2), 59-124.
- Antonucci, R., Porcella, A., & Pilloni, M. D. (2014). Perinatal asphyxia in the term newborn. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*, 3(2), e030269.
- Anwar, M., & Vannucci, R. C. (1988). Autoradiographic determination of regional cerebral blood flow during hypoglycemia in newborn dogs. *Pediatric Research*, 24(1), 41-45.
- Arsenault, D., Brenn, M., Kim, S., Gura, K., Compher, C., & Simpser, E. (2012). ASPEN Clinical Guidelines: Hyperglycemia and hypoglycemia in the neonate receiving parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 36(1), 81-95.
- Aso, K., Scher, M. S., & Barmada, M. A. (1989). Neonatal electroencephalography and neuropathology. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 6(2), 103-123.
- Awal, M. A., Lai, M. M., Azemi, G., Boashash, B., & Colditz, P. B. (2016). EEG background features that predict outcome in term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy: A structured review. *Clinical Neurophysiology*, 127(1), 285-296.
- Azzopardi, D., Guarino, I., Brayshaw, C., Cowan, F., Price-Williams, D., Edwards, A. D., & Acolet, D. (1999). Prediction of neurological outcome after birth asphyxia from early continuous two-channel electroencephalography. *Early human development*, 55(2), 113-123.
- Azzopardi, D., Strohm, B., Edwards, A. D., Halliday, H., Juszczak, E., Levene, M., ... & Brocklehurst, P. (2009). Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 94(4), F260-F264.

- Baig, A., Siddiqui, I., Jabbar, A., Azam, S. I., Sabir, S., Alam, S., & Ghani, F. (2007). Comparison between bed side testing of blood glucose by glucometer vs centralized testing in a tertiary care hospital. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 19(3), 25-29.
- Bakdash, J. Z., & Marusich, L. R. (2017). Repeated measures correlation. *Frontiers in psychology*, 8, 456.
- Bale, G., Mitra, S., de Roever, I., Sokolska, M., Price, D., Bainbridge, A., ... & Robertson, N. J. (2019). Oxygen dependency of mitochondrial metabolism indicates outcome of newborn brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 39(10), 2035-2047.
- Basu, P., Som, S., Choudhuri, N., & Das, H. (2009). Contribution of the blood glucose level in perinatal asphyxia. *European journal of pediatrics*, 168(7), 833-838.
- Basu, S. K., Kaiser, J. R., Guffey, D., Minard, C. G., Guillet, R., & Gunn, A. J. (2016). Hypoglycaemia and hyperglycaemia are associated with unfavourable outcome in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: a post hoc analysis of the CoolCap Study. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 101(2), F149-F155.
- Basu, S. K., Ottolini, K., Govindan, V., Mashat, S., Vezina, G., Wang, Y., ... & Massaro, A. N. (2018). Early glycemic profile is associated with brain injury patterns on magnetic resonance imaging in hypoxic ischemic encephalopathy. *The Journal of pediatrics*, 203, 137-143
- Bhagat, I., Agarwal, P., Sarkar, A., Dechert, R., Altinok, D., & Chouthai, N. (2021). Does Severity of Brain Injury on Magnetic Resonance Imaging Predict Short-Term Outcome in Neonates Who Received Therapeutic Hypothermia?. *American Journal of Perinatology*.

- Biagioni, E., Bartalena, L., Boldrini, A., Pieri, R., & Cioni, G. (1999). Constantly discontinuous EEG patterns in full-term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Clinical neurophysiology*, 110(9), 1510-1515.
- Biagioni, E., Mercuri, E., Rutherford, M., Cowan, F., Azzopardi, D., Frisone, M. F., ... & Dubowitz, L. (2001). Combined use of electroencephalogram and magnetic resonance imaging in full-term neonates with acute encephalopathy. *Pediatrics*, 107(3), 461-468.
- Bjørngaas, M., Sand, T., Vik, T., & Jorde, R. (1998). Quantitative EEG during controlled hypoglycaemia in diabetic and non-diabetic children. *Diabetic medicine*, 15(1), 30-37.
- Bourel-Ponchel, E., Gueden, S., Hasaerts, D., Héberlé, C., Malfilâtre, G., Mony, L., ... & Lamblin, M. D. (2020). Normal EEG during the neonatal period: maturational aspects from premature to full-term newborns. *Neurophysiologie Clinique*.
- Bourque, J., Blais, J. G., & Larose, F. (2009). L'interprétation des tests d'hypothèses: p, la taille de l'effet et la puissance. *Revue des sciences de l'éducation*, 35(1), 211-226.
- Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813-820.
- Brunner, R., Adelsmayr, G., Herkner, H., Madl, C., & Holzinger, U. (2012). Glycemic variability and glucose complexity in critically ill patients: a retrospective analysis of continuous glucose monitoring data. *Critical Care*, 16, 1-9.
- Callahan, D. J., Engle, M. J., & Volpe, J. J. (1990). Hypoxic injury to developing glial cells: protective effect of high glucose. *Pediatric research*, 27(2), 186-190.

- Capes, S. E., Hunt, D., Malmberg, K., & Gerstein, H. C. (2000). Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *The Lancet*, 355(9206), 773-778.
- Capes, S. E., Hunt, D., Malmberg, K., Pathak, P., & Gerstein, H. C. (2001). Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*, 32(10), 2426-2432.
- Castro Conde, J. R., González Campo, C., González González, N. L., Reyes Millán, B., González Barrios, D., Jiménez Sosa, A., & Quintero Fuentes, I. (2020). Assessment of neonatal EEG background and neurodevelopment in full-term small for their gestational age infants. *Pediatric research*, 88(1), 91-99.
- Chalew, S. A., Sakamoto, R. N., McCarter, R., Hanukoglu, A., Kowarski, A. A., & Matjasko, J. (1989). Quantitative monitoring of brain function, vital signs, and hormonal response during acute insulin-induced hypoglycemia. *Journal of clinical monitoring*, 5(4), 229-235.
- Chalia, M., Lee, C. W., Dempsey, L. A., Edwards, A. D., Singh, H., Michell, A. W., ... & Cooper, R. J. (2016). Hemodynamic response to burst-suppressed and discontinuous electroencephalography activity in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Neurophotonics*, 3(3), 031408.
- Chandrasekaran, M., Chaban, B., Montaldo, P., & Thayyil, S. (2017). Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *Journal of Perinatology*, 37(6), 684-689.

- Chiaretti, A., De Benedictis, R., Langer, A., Di Rocco, C., Bizzarri, C., Iannelli, A., & Polidori, G. (1998). Prognostic implications of hyperglycaemia in paediatric head injury. *Child's Nervous System, 14*(9), 455-459.
- Chouthai, N. S., Sobczak, H., Khan, R., Subramanian, D., Raman, S., & Rao, R. (2015). Hyperglycemia is associated with poor outcome in newborn infants undergoing therapeutic hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Journal of neonatal-perinatal medicine, 8*(2), 125-131
- Chugani, H. T., & Phelps, M. E. (1986). Maturational changes in cerebral function in infants determined by 18FDG positron emission tomography. *Science, 231*(4740), 840-843.
- Clancy, R. R., & Legido, A. (1991). Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. *Epilepsia, 32*(1), 69-76.
- Cohen, J. (2013). Statistical power analysis for the behavioral sciences. *Routledge*.
- Committee on Fetus and Newborn, & Adamkin, D. H. (2011). Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics, 127*(3), 575–579. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3851>
- Committee on Fetus and Newborn, Committee on Obstetric practice. Use and Abuse of the Apgar Score. *Pediatrics*. 1996;98:141-2.
- Connell, J. A., Oozeer, R. C., & Dubowitz, V. (1987). Continuous 4-channel EEG monitoring: a guide to interpretation, with normal values, in preterm infants. *Neuropediatrics, 18*(03), 138-145.

- Costello, A., Pal, D., Manandhar, D., Rajbhandari, S., Land, J., & Patel, N. (2000). Neonatal hypoglycaemia in Nepal 2. Availability of alternative fuels. Archives of disease in childhood. *Fetal and neonatal edition*, 82(1), F52.
- Csekő, A. J., Bangó, M., Lakatos, P., Kárdási, J., Pusztai, L., & Szabó, M. (2013). Accuracy of amplitude-integrated electroencephalography in the prediction of neurodevelopmental outcome in asphyxiated infants receiving hypothermia treatment. *Acta Paediatrica*, 102(7), 707-711.
- Culver, J. P., Durduran, T., Furuya, D., Cheung, C., Greenberg, J. H., & Yodh, A. G. (2003). Diffuse optical tomography of cerebral blood flow, oxygenation, and metabolism in rat during focal ischemia. *Journal of cerebral blood flow & metabolism*, 23(8), 911-924
- Davidson, J. O., Fraser, M., Naylor, A. S., Roelfsema, V., Gunn, A. J., & Bennet, L. (2008). Effect of cerebral hypothermia on cortisol and adrenocorticotrophic hormone responses after umbilical cord occlusion in preterm fetal sheep. *Pediatric research*, 63(1), 51-55.
- Debillon, T., Cantagrel, S., Zupan-Simunek, V., & Gressens, P. (2008). Neuroprotection par hypothermie lors des encéphalopathies anoxo-ischémiques du nouveau-né à terme: état des connaissances. *Archives de pédiatrie*, 15(2), 157-161.
- Del Río, R., Ochoa, C., Alarcon, A., Arnáez, J., Blanco, D., & García-Alix, A. (2016). Amplitude integrated electroencephalogram as a prognostic tool in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *PloS one*, 11(11), e0165744.
- De Vries, L. S., & Groenendaal, F. (2010). Patterns of neonatal hypoxic-ischaemic brain injury. *Neuroradiology*, 52(6), 555–566. <https://doi.org/10.1007/s00234-010-0674-9>

- De Wispelaere, L. A., Ouwehand, S., Olsthoorn, M., Govaert, P., Smit, L. S., de Jonge, R. C., Lequin, M. H., Reiss, I. K. & Dudink, J. (2019). Electroencephalography and brain magnetic resonance imaging in asphyxia comparing cooled and non-cooled infants. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, 23(1), 181-190. 10.1016/j.ejpn.2018.09.001.
- Dietrich, W. D., Alonso, O., & Busto, R. (1993). Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke*, 24(1), 111-116.
- Dunne, J. M., Wertheim, D., Clarke, P., Kapellou, O., Chisholm, P., Boardman, J. P., & Shah, D. K. (2017). Automated electroencephalographic discontinuity in cooled newborns predicts cerebral MRI and neurodevelopmental outcome. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 102(1), F58-F64.
- Edwards, A. D., Brocklehurst, P., Gunn, A. J., Halliday, H., Juszczak, E., Levene, M., ... & Azzopardi, D. (2010). Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *Bmj*, 340, c363.
- Egi, M., Bellomo, R., Stachowski, E., French, C. J., & Hart, G. (2006). Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 105(2), 244-252.
- El-Ayouty, M., Abdel-Hady, H., El-Mogy, S., Zaghlol, H., El-Beltagy, M., & Aly, H. (2007). Relationship between electroencephalography and magnetic resonance imaging findings after hypoxic-ischemic encephalopathy at term. *American journal of perinatology*, 24(08), 467-473.

- Fabris, C., Sparacino, G., Sejling, A. S., Goljahani, A., Duun-Henriksen, J., Remvig, L. S., ... & Cobelli, C. (2014). Hypoglycemia-related electroencephalogram changes assessed by multiscale entropy. *Diabetes technology & therapeutics*, 16(10), 688-694.
- Fendler, W., Walenciak, J., Mlynarski, W., & Piotrowski, A. (2012). Higher glycemic variability in very low birth weight newborns is associated with greater early neonatal mortality. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(7), 1122-1126.
- Finer, N. N., Robertson, C. M., Peters, K. L., & Coward, J. H. (1983). Factors affecting outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants. *American Journal of Diseases of Children*, 137(1), 21-25.
- Flanagan, N. M., Jackson, A. J. & Hill, A. E. (2003). Visual impairment in childhood: insights from a community-based survey. *Child: Care, Health and Development*, 29(6), 493-499. 10.1046/j.1365-2214.2003.00369.x
- Franceschini, M. A., Thaker, S., Themelis, G., Krishnamoorthy, K. K., Bortfeld, H., Diamond, S. G., ... & Grant, P. E. (2007). Assessment of infant brain development with frequency-domain near-infrared spectroscopy. *Pediatric research*, 61(5), 546-551.
- Glass, H. C. (2018). Hypoxic-ischemic encephalopathy and other neonatal encephalopathies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 24(1), 57-71.
- Goto, K., Wakayama, K., Sonoda, H., & Ogawa, T. (1992). Sequential changes in electroencephalogram continuity in very premature infants. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 82(3), 197-202.

- de Haan, M., Wyatt, J. S., Roth, S., Vargha-Khadem, F., Gadian, D., & Mishkin, M. (2006). Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. *Developmental science*, 9(4), 350–358. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2006.00499>.
- Harrington, D. J., Redman, C. W., Moulden, M., & Greenwood, C. E. (2007). The long-term outcome in surviving infants with Apgar zero at 10 minutes: a systematic review of the literature and hospital-based cohort. *American journal of obstetrics and gynecology*, 196(5), 463-e1.
- Harris, D. L., Weston, P. J., Williams, C. E., Pleasants, A. B., Battin, M. R., Spooner, C. G., & Harding, J. E. (2011). Cot-side electroencephalography monitoring is not clinically useful in the detection of mild neonatal hypoglycemia. *The Journal of pediatrics*, 159(5), 755-760.
- Harris, D. L., Weston, P. J., & Harding, J. E. (2015). Lactate, rather than ketones, may provide alternative cerebral fuel in hypoglycaemic newborns. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 100(2), F161-F164.
- Harteman, J. C., Groenendaal, F., Toet, M. C., Benders, M. J., Van Haastert, I. C., Nivelstein, R. A., ... & De Vries, L. S. (2013). Diffusion-weighted imaging changes in cerebral watershed distribution following neonatal encephalopathy are not invariably associated with an adverse outcome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 55(7), 642-653.
- Heger, G., Howorka, K., Thoma, H., Tribl, G., & Zeitlhofer, J. (1996). Monitoring set-up for selection of parameters for detection of hypoglycaemia in diabetic patients. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 34(1), 69-75.

- Herrera, T. I., Edwards, L., Malcolm, W. F., Smith, P. B., Fisher, K. A., Pizoli, C., ... & Bidegain, M. (2018). Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early human development*, 125, 1-7.
- Hirsch, I. B., & Brownlee, M. (2005). Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control?. *Journal of Diabetes and its Complications*, 19(3), 178-181.
- Hoehn, T., Hansmann, G., Bühner, C., Simbruner, G., Gunn, A. J., Yager, J., ... & Thoresen, M. (2008). Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. *Resuscitation*, 78(1), 7-12.
- Holmes, G., Rowe, J., Hafford, J., Schmidt, R., Testa, M., & Zimmerman, A. (1982). Prognostic value of the electroencephalogram in neonatal asphyxia. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 53(1), 60-72.
- Howorka, K., Heger, G., Schabmann, A., Anderer, P., Tribl, G., & Zeitlhofer, J. (1996). Severe hypoglycaemia unawareness is associated with an early decrease in vigilance during hypoglycaemia. *Psychoneuroendocrinology*, 21(3), 295-312.
- Hoxworth, J. M., Xu, K., Zhou, Y., Lust, W. D., & LaManna, J. C. (1999). Cerebral metabolic profile, selective neuron loss, and survival of acute and chronic hyperglycemic rats following cardiac arrest and resuscitation. *Brain research*, 821(2), 467-479.
- Ipp, E., Schusdziarra, V., Harris, V., & Unger, R. H. (1980). Morphine-induced hyperglycemia: role of insulin and glucagon. *Endocrinology*, 107(2), 461-463.

- Jacobs, S. E., Berg, M., Hunt, R., Tarnow-Mordi, W. O., Inder, T. E., & Davis, P. G. (2013). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane database of systematic reviews*, (1).
- James, A., & Patel, V. (2014). Hypoxic ischaemic encephalopathy. *Paediatrics and Child Health*, 24(9), 385-389.
- Jensen, E. C., Bennet, L., Hunter, C. J., Power, G. C., & Gunn, A. J. (2006). Post-hypoxic hypoperfusion is associated with suppression of cerebral metabolism and increased tissue oxygenation in near-term fetal sheep. *The Journal of physiology*, 572(1), 131-139
- Jia, W., Lei, X., Dong, W., & Li, Q. (2018). Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6–12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *BMC pediatrics*, 18(1), 50.
- Jones, C. (2001). Gestational diabetes and its impact on the neonate. *Neonatal Network*, 20(6), 17-23.
- Juhl, C. B., Højlund, K., Elsborg, R., Poulsen, M. K., Selmar, P. E., Holst, J. J., ... & Beck-Nielsen, H. (2010). Automated detection of hypoglycemia-induced EEG changes recorded by subcutaneous electrodes in subjects with type 1 diabetes—the brain as a biosensor. *Diabetes research and clinical practice*, 88(1), 22-28.
- Kamino, D., Almazrooei, A., Pang, E. W., Widjaja, E., Moore, A. M., Chau, V., & Tam, E. W. (2021). Abnormalities in evoked potentials associated with abnormal glycemia and brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clinical Neurophysiology*, 132(1), 307-313.
- Kurinczuk, J. J., White-Koning, M., & Badawi, N. (2010). Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic–ischaemic encephalopathy. *Early human development*, 86(6), 329-338.

- Lai, M. C., & Yang, S. N. (2010). Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Biomedicine and biotechnology*, 2011.
- Lamblin, M. D., André, M., Challamel, M. J., Curzi-Dascalova, L., d'Allest, A. M., De Giovanni, E., ... & Vecchierini-Blineau, M. F. (1999). Électroencéphalographie du nouveau-né prématuré et à terme. Aspects maturatifs et glossaire. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 29(2), 123-219.
- Laptook, A. R., Shankaran, S., Ambalavanan, N., Carlo, W. A., McDonald, S. A., Higgins, R. D., & Das, A. (2009). Outcome of term infants using apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 124(6), 1619-1626.
- Lawn, J. E., Cousens, S., Zupan, J., & Lancet Neonatal Survival Steering Team (2005). 4 million neonatal deaths: when? Where? Why?. *Lancet (London, England)*, 365(9462), 891–900. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71048-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71048-5).
- LeBlanc, M. H., Huang, M., Vig, V., Patel, D., & Smith, E. E. (1993). Glucose affects the severity of hypoxic-ischemic brain injury in newborn pigs. *Stroke*, 24(7), 1055-1062
- Lee, A. C., Kozuki, N., Blencowe, H., Vos, T., Bahalim, A., Darmstadt, G. L., Niermeyer, S., Ellis, M., Robertson, N. J., Cousens, S., & Lawn, J. E. (2013). Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatric research*, 74 Suppl 1(Suppl 1), 50–72. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.206>.
- Lee, I. C., Yang, J. J., & Liou, Y. M. (2021). Early Blood Glucose Level Post-Admission Correlates with the Outcomes and Oxidative Stress in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Antioxidants*, 11(1), 39.

- Legido, A., Clancy, R. R., & Berman, P. H. (1991). Neurologic outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures. *Pediatrics*, 88(3), 583-596.
- Lemmers, P. M., Zwanenburg, R. J., Benders, M. J., de Vries, L. S., Groenendaal, F., van Bel, F., & Toet, M. C. (2013). Cerebral oxygenation and brain activity after perinatal asphyxia: does hypothermia change their prognostic value?. *Pediatric research*, 74(2), 180-185.
- Lemyre, B., & Chau, V. (2018). Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatrics & Child Health*, 23(4), 285-291.
- Li, P. A., Shuaib, A., Miyashita, H., He, Q. P., Siesjo, B. K., & Warner, D. S. (2000). Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia. *Stroke*, 31(1), 183-192
- Lin, B., Ginsberg, M. D., & Busto, R. (1998). Hyperglycemic exacerbation of neuronal damage following forebrain ischemia: microglial, astrocytic and endothelial alterations. *Acta neuropathologica*, 96(6), 610-620.
- Lucas, A., Morley, R., & Cole, T. (1988). Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *British medical journal*, 297(6659), 1304-1308.
- Malkowicz, D. E., Myers, G. & Leisman, G. (2006). Rehabilitation of Cortical Visual Impairment in Children. *International Journal of Neuroscience*, 116(9), 1015-1033. 10.1080/00207450600553505
- Malmberg, K. (1997). Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Bmj*, 314(7093), 1512.

- Mariani, E., Scelsa, B., Pogliani, L., Introvini, P., & Lista, G. (2008). Prognostic value of electroencephalograms in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *Pediatric neurology*, 39(5), 317-324.
- Martinez-Biarge, M., Diez-Sebastian, J., Kapellou, O., Gindner, D., Allsop, J. M., Rutherford, M. A., & Cowan, F. M. (2011). Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology*, 76(24), 2055–2061.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821f442d>
- Matterberger, C., Baik-Schneditz, N., Schwabegger, B., Schmölzer, G. M., Miledler, L., Pichler-Stachl, E., ... & Pichler, G. (2018). Blood glucose and cerebral tissue oxygenation immediately after birth—an observational study. *The Journal of pediatrics*, 200, 19-23.
- McCowen, K. C., Malhotra, A., & Bistran, B. R. (2001). Stress-induced hyperglycemia. *Critical care clinics*, 17(1), 107-124.
- McKinlay, C. J., Alsweiler, J. M., Ansell, J. M., Anstice, N. S., Chase, J. G., Gamble, G. D., ... & Signal, M. (2015). Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at 2 years. *New England Journal of Medicine*, 373(16), 1507-1518
- Menache, C. C., Bourgeois, B. F., & Volpe, J. J. (2002). Prognostic value of neonatal discontinuous EEG. *Pediatric neurology*, 27(2), 93-101.
- 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., & Ferriero, D. M. (2005). Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *The Journal of pediatrics*, 146(4), 453–460.

- Mitra, S., Bale, G., Meek, J., Uria-Avellanal, C., Robertson, N. J., & Tachtsidis, I. (2016). Relationship between cerebral oxygenation and metabolism during rewarming in newborn infants after therapeutic hypothermia following hypoxic-ischemic brain injury. In *Oxygen Transport to Tissue XXXVIII* (pp. 245-251). Springer, Cham
- Mitra, S., Bale, G., Highton, D., Gunny, R., Uria-Avellanal, C., Bainbridge, A., ... & Meek, J. (2019). Pressure passivity of cerebral mitochondrial metabolism is associated with poor outcome following perinatal hypoxic ischemic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *39*(1), 118-130.
- Mitra, S., Bale, G., Meek, J., Tachtsidis, I., & Robertson, N. J. (2020). Cerebral Near Infrared Spectroscopy Monitoring in Term Infants With Hypoxic Ischemic Encephalopathy—A Systematic Review. *Frontiers in Neurology*, *11*
- Monnier, L., Mas, E., Ginet, C., Michel, F., Villon, L., Cristol, J. P., & Colette, C. (2006). Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Jama*, *295*(14), 1681-1687.
- Montaldo, P., Lally, P. J., Oliveira, V., Swamy, R., Mendoza, J., Atreja, G., ... & Pryce, R. (2019). Therapeutic hypothermia initiated within 6 hours of birth is associated with reduced brain injury on MR biomarkers in mild hypoxic-ischaemic encephalopathy: a non-randomised cohort study. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, *104*(5), F515-F520.
- Montaldo, P., Caredda, E., Pugliese, U., Zanfardino, A., Delehaye, C., Inserra, E., ... & Iafusco, D. (2020). Continuous glucose monitoring profile during therapeutic hypothermia in encephalopathic infants with unfavorable outcome. *Pediatric Research*, *88*(2), 218-224.

- Moore, A. M., & Perlman, M. (1999). Symptomatic hypoglycemia in otherwise healthy, breastfed term newborns. *Pediatrics*, 103(4), 837-839.
- Murray, D. M., Boylan, G. B., Ryan, C. A., & Connolly, S. (2009). Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics*, 124(3), e459-e467.
- Mwaniki, M. K., Atieno, M., Lawn, J. E., & Newton, C. R. (2012). Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *The Lancet*, 379(9814), 445-452.
- Nadeem, M., Murray, D. M., Boylan, G. B., Dempsey, E. M., & Ryan, C. A. (2011). Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC pediatrics*, 11(1), 10.
- Nash, K. B., Bonifacio, S. L., Glass, H. C., Sullivan, J. E., Barkovich, A. J., Ferriero, D. M., & Cilio, M. R. (2011). Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neurology*, 76(6), 556–562.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820af91a>
- Nelson, K. B., & Leviton, A. (1991). How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia?. *American journal of diseases of children*, 145(11), 1325-1331.
- Nguyen, L. B., Nguyen, A. V., Ling, S. H., & Nguyen, H. T. (2013, July). Analyzing EEG signals under insulin-induced hypoglycemia in type 1 diabetes patients. In *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)* (pp. 1980-1983). IEEE.
- Park, W. S., Chang, Y. S., & Lee, M. (2001). Effects of hyperglycemia or hypoglycemia on brain cell membrane function and energy metabolism during the immediate reoxygenation–

- reperfusion period after acute transient global hypoxia–ischemia in the newborn piglet. *Brain research*, 901(1-2), 102-108.
- Parmentier, C. E., de Vries, L. S., van der Aa, N. E., Eijsermans, M. J., Harteman, J. C., Lequin, M. H., ... & Groenendaal, F. (2022). Hypoglycemia in Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Is Associated with Additional Brain Injury and Worse Neurodevelopmental Outcome. *The Journal of Pediatrics*.
- Pavlidis, E., Lloyd, R. O., Mathieson, S., & Boylan, G. B. (2017). A review of important electroencephalogram features for the assessment of brain maturation in premature infants. *Acta paediatrica*, 106(9), 1394-1408.
- Peng, S., Boudes, E., Tan, X., Saint-Martin, C., Shevell, M., & Wintermark, P. (2015). Does near-infrared spectroscopy identify asphyxiated newborns at risk of developing brain injury during hypothermia treatment?. *American journal of perinatology*, 32(06), 555-564
- Persson, B., & Hanson, U. (1998). Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, 21, B79.
- Piconi, L., Quagliaro, L., Assaloni, R., Da Ros, R., Maier, A., Zuodar, G., & Ceriello, A. (2006). Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 22(3), 198-203.
- Pinchevsky, E. F., Hahn, C. D., Kamino, D., Chau, V., Brant, R., Moore, A. M., & Tam, E. W. (2019). Hyperglycemia and glucose variability are associated with worse brain function and seizures in neonatal encephalopathy: a prospective cohort study. *The Journal of pediatrics*, 209, 23-32.

- Pramming, S., Thorsteinsson, B., Stigsby, B., & Binder, C. (1988). Glycaemic threshold for changes in electroencephalograms during hypoglycaemia in patients with insulin dependent diabetes. *Bmj (Clinical Research Edition)*, 296(6623), 665-667.
- Pressler, R. M., Boylan, G. B., Morton, M., Binnie, C. D., & Rennie, J. M. (2001). Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clinical neurophysiology*, 112(1), 31-37.
- Pulsinelli, W. A., Waldman, S., Rawlinson, D., & Plum, F. (1982). Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. *Neurology*, 32(11), 1239-1239.
- Quagliaro, L., Piconi, L., Assaloni, R., Martinelli, L., Motz, E., & Ceriello, A. (2003). Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD (P) H-oxidase activation. *Diabetes*, 52(11), 2795-2804.
- Remvig, L. S., Elsborg, R., Sejling, A. S., Sørensen, J. A., Snogdal, L. S., Folkestad, L., & Juhl, C. B. (2012). Hypoglycemia-related electroencephalogram changes are independent of gender, age, duration of diabetes, and awareness status in type 1 diabetes. *Journal of diabetes science and technology*, 6(6), 1337-1344.
- Rovlias, A., & Kotsou, S. (2000). The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery*, 46(2), 335-342.
- Rozance, P. J., & Hay Jr, W. W. (2010). Neonatal hyperglycemia. *NeoReviews*, 11(11), e632-e639.
- Rubega, M., Sparacino, G., Sejling, A. S., Juhl, C. B., & Cobelli, C. (2015, August). Decrease of EEG coherence during hypoglycemia in type 1 diabetic subjects. In *2015 37th Annual*

International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)
(pp. 2375-2378). IEEE.

Rubega, M., Sparacino, G., Sejling, A. S., Juhl, C. B., & Cobelli, C. (2016). Hypoglycemia-induced decrease of EEG coherence in patients with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 18(3), 178-184.

Rutherford, M., Ramenghi, L. A., Edwards, A. D., Brocklehurst, P., Halliday, H., Levene, M., ... & Azzopardi, D. (2010). Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic–ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 9(1), 39-45.

Sarnat, H. B., & Sarnat, M. S. (1976). Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Archives of neurology*, 33(10), 696-705.

Schumacher, E. M., Larsson, P. G., Pripp, A. H., & Stiris, T. A. (2014). The effect of blood glucose and pCO₂ on spectral EEG of premature infants during the first three days of life. *Neonatology*, 105(4), 297-305.

Shah, P. S. (2010, October). Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 15, No. 5, pp. 238-246). WB Saunders.

Shankaran, S., Laptook, A. R., Ehrenkranz, R. A., Tyson, J. E., McDonald, S. A., Donovan, E. F., ... & Finan, N. N. (2005). Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 353(15), 1574-1584.

Sheldon, R., Partridge, J. C., & Ferriero, D. M. (1992). Postischemic hyperglycemia is not protective to the neonatal rat brain. *Pediatric research*, 32(4), 489-493.

- Shellhaas, R. A., Thelen, B. J., Bapuraj, J. R., Burns, J. W., Swenson, A. W., Christensen, M. K., ... & Barks, J. D. (2013). Limited short-term prognostic utility of cerebral NIRS during neonatal therapeutic hypothermia. *Neurology*, *81*(3), 249-255.
- Shroff, M. M., Soares-Fernandes, J. P., Whyte, H. & Raybaud, C. (2010). MR Imaging for Diagnostic Evaluation of Encephalopathy in the Newborn. *RadioGraphics*, *30*(3), 763-780.
10.1148/rg.303095126
- Siegelaar, S. E., Holleman, F., Hoekstra, J. B., & DeVries, J. H. (2010). Glucose variability; does it matter?. *Endocrine reviews*, *31*(2), 171-182.
- Siesjö, B. K., Ingvar, M., & Pelligrino, D. (1983). Regional differences in vascular autoregulation in the rat brain in severe insulin-induced hypoglycemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *3*(4), 478-485.
- Siesjö, B. K., Katsura, K. I., Kristian, T., Li, P. A., & Siesjö, P. (1996). Molecular mechanisms of acidosis-mediated damage. In *Mechanisms of Secondary Brain Damage in Cerebral Ischemia and Trauma* (pp. 8-14). Springer, Vienna
- Spitzmiller, R. E., Phillips, T., Meinzen-Derr, J., & Hoath, S. B. (2007). Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *Journal of child neurology*, *22*(9), 1069-1078.
- Srinivasan, V., Spinella, P. C., Drott, H. R., Roth, C. L., Helfaer, M. A., & Nadkarni, V. (2004). Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine*, *5*(4), 329-336.
- Stanley, C. A., Anday, E. K., Baker, L., & Delivoria-Papadopolous, M. (1979). Metabolic fuel and hormone responses to fasting in newborn infants. *Pediatrics*, *64*(5), 613-619.

- Stenninger, E., Eriksson, E., Stigfur, A., Schollin, J., & Åman, J. (2001). Monitoring of early postnatal glucose homeostasis and cerebral function in newborn infants of diabetic mothers. A pilot study. *Early human development*, *62*(1), 23-32
- Tagin, M. A., Woolcott, C. G., Vincer, M. J., Whyte, R. K., & Stinson, D. A. (2012). Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, *166*(6), 558-566.
- Tam, E. W., Haeusslein, L. A., Bonifacio, S. L., Glass, H. C., Rogers, E. E., Jeremy, R. J., ... & Ferriero, D. M. (2012). Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *The Journal of pediatrics*, *161*(1), 88-93.
- Tam, E. W., Kamino, D., Shatil, A. S., Chau, V., Moore, A. M., Brant, R., & Widjaja, E. (2021). Hyperglycemia associated with acute brain injury in neonatal encephalopathy. *NeuroImage: Clinical*, *32*, 102835.
- Tayman, C., Yis, U., Hirfanoglu, I., Oztekin, O., Gökteş, G., & Bilgin, B. C. (2014). Effects of hyperglycemia on the developing brain in newborns. *Pediatric Neurology*, *51*(2), 239-245.
- Tharp, B. R., & Laboyrie, P. M. (1983). The incidence of EEG abnormalities and outcome of infants paralyzed with neuromuscular blocking agents. *Critical Care Medicine*, *11*(12), 926-929.
- Thoresen, M., Hellström-Westas, L., Liu, X., & de Vries, L. S. (2010). Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*, *126*(1), e131-e139.
- Toet, M. C., van der Meij, W., de Vries, L. S., Uiterwaal, C. S., & van Huffelen, K. C. (2002). Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated

- electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics*, 109(5), 772-779.
- Tribl, G., Howorka, K., Heger, G., Anderer, P., Thoma, H., & Zeitlhofer, J. (1996). EEG topography during insulin-induced hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *European neurology*, 36(5), 303-309.
- Tsuchida, T. N. (2013). EEG background patterns and prognostication of neonatal encephalopathy in the era of hypothermia. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 30(2), 122-125.
- Tsuchida, T., Wusthoff, C. J., Shellhaas, R. A., Abend, N. S., Hahn, C. D., Sullivan, J. E., ... & Clancy, R. R. (2013). ACNS standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates. *Journal of Clinical Neurophysiology*.
- Van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., ... & Bouillon, R. (2001). Intensive insulin therapy in the surgical intensive care unit. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1359-1367.
- Van den Berghe, G. (2004). How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care?. *The Journal of clinical investigation*, 114(9), 1187-1195.
- Van Handel, M., Swaab, H., de Vries, L. S., & Jongmans, M. J. (2010). Behavioral outcome in children with a history of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia. *Journal of pediatric psychology*, 35(3), 286-295.
- Van Lieshout, H. B. M., Jacobs, J. W. F. M., Rotteveel, J. J., Geven, W., & Hof, M. V. T. (1995). The prognostic value of the EEG in asphyxiated newborns. *Acta neurologica scandinavica*, 91(3), 203-207.

- Vannucci, R. C., Brucklacher, R. M., & Vannucci, S. J. (1996). The effect of hyperglycemia on cerebral metabolism during hypoxia-ischemia in the immature rat. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 16(5), 1026-1033.
- Vannucci, R. C., & Perlman, J. M. (1997). Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 100(6), 1004–1014.
<https://doi.org/10.1542/peds.100.6.1004>.
- Vannucci, R. C., & Vannucci, S. J. (2001). Hypoglycemic brain injury. *Seminars in neonatology : SN*, 6(2), 147–155. <https://doi.org/10.1053/siny.2001.0044>
- Volpe JJ. (2001). *Neurology of the newborn*. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders Company. p. 217–76.
- Walsh, B. H., Murray, D. M., & Boylan, G. B. (2011). The use of conventional EEG for the assessment of hypoxic ischaemic encephalopathy in the newborn: a review. *Clinical neurophysiology*, 122(7), 1284-1294.
- Watanabe, K., Hayakawa, F., & Okumura, A. (1999). Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain and Development*, 21(6), 361-372.
- Watanabe, K., Miyazaki, S., Hara, K., & Hakamada, S. (1980). Behavioral state cycles, background EEGs and prognosis of newborns with perinatal hypoxia. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 49(5-6), 618-625.
- Wikström, S., Lundin, F., Ley, D., Pupp, I. H., Fellman, V., Rosén, I., & Hellström-Westas, L. (2011). Carbon dioxide and glucose affect electrocortical background in extremely preterm infants. *Pediatrics*, 127(4), e1028-e1034.

- Wu, Y., Lai, W., Pei, J., Zhao, Y., Wang, Q., & Xiang, B. (2016). Hyperglycemia and its association with clinical outcomes in postsurgical neonates and small infants in the intensive care unit. *Journal of Pediatric Surgery*, 51(7), 1142-1145.
- Zeinstra, E., Fock, J. M., Begeer, J. H., van Weerden, T. W., Maurits, N. M., & Zweens, M. J. (2001). The prognostic value of serial EEG recordings following acute neonatal asphyxia in full-term infants. *European Journal of Paediatric Neurology*, 5(4), 155-160.
- Zhang, Y., Kuang, Y., Xu, K., Harris, D., Lee, Z., LaManna, J., & Puchowicz, M. A. (2013). Ketosis proportionately spares glucose utilization in brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 33(8), 1307-1311.
- Zhang, F., Wang, S., Luo, Y., Ji, X., Nemoto, E. M., & Chen, J. (2009). When hypothermia meets hypotension and hyperglycemia: the diverse effects of adenosine 5'-monophosphate on cerebral ischemia in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 29(5), 1022-1034.

Annexe A : Exemple de segmentation des heures d'EEG analysées en fonction des données de glycémie

Date, time	Type	Analyse	Resultat	Units	References	Age, hours
2019-01-12 21:46	CAP	Transport	6,2	mmol/L		2,6
2019-01-13 01:00	GAZ	GLUCOSE (Sang total)	6,2	mmol/L	2,2-3,3	5,8667
2019-01-13 05:00	GAZ	GLUCOSE (Sang total)	4,9	mmol/L	2,2-3,3	9,8667
2019-01-13 10:15	GAZ	GLUCOSE (Sang total)	4,7	mmol/L	2,2-3,3	15,1167
2019-01-13 15:00	ABBOT	GLUCOSE (Sérique)	4	mmol/L	2,2-3,3	19,8667
2019-01-14 06:40	ADBD	Mean of 2 NOVA	2,6	mmol/L	3,3-5,6	35,5333
2019-01-14 07:00	ABBOT	GLUCOSE (Sérique)	2,9	mmol/L	2,8-4,4	35,8667
2019-01-14 12:01	ADBD	GLUCOSE (Glucometre NOVA - ADBD)	2,1	mmol/L	3,3-5,6	40,8833
2019-01-14 12:59	ADBD	GLUCOSE (Glucometre NOVA - ADBD)	1,6	mmol/L	3,3-5,6	41,8500
2019-01-14 14:20	ABBOT	GLUCOSE (Sérique)	2,9	mmol/L	2,8-4,4	43,2000
2019-01-14 15:42	ADBD	GLUCOSE (Glucometre NOVA - ADBD)	2,7	mmol/L	3,3-5,6	44,5667
2019-01-14 16:45	ABBOT	GLUCOSE (Sérique)	4,3	mmol/L	2,8-4,4	45,6167

a. Première segmentation : 18-24h de vie, normoglycémie

b. Deuxième segmentation : 39-42h de vie, hypoglycémie

c. Troisième segmentation : 45-48h de vie, normoglycémie

Annexe B : Montage bipolaire de 12 canaux

