

Reçu le :
23 septembre 2009
Accepté le :
17 octobre 2009
Disponible en ligne
9 février 2010

Hypothermie contrôlée du nouveau-né à terme après asphyxie périnatale[☆]

V. Meau-Petit^{a*,v}, A. Tasseau^r, F. Lebail^b, A. Ayachi^g, I. Layouni^c, J. Patkai^d, A. Gaudin^e, C. Huon^f, J.-L. Chabernaud^h, F. Dugelayⁱ, E. Kermorvant-Duchemin^d, N. Lodé^j, S. Ducrocq^{t,u}, C. Boithias^k, H. Péjoan^l, C. Boissinot^m, B. Harveyⁿ, K. Othmani^o, P. Bolot^p, A.-I. Vermersch^q, V. Zupan-Simunek^s

^a Service de réanimation néonatale et pédiatrique, hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75012 Paris, France

^b Service de réanimation néonatale, hôpital Louise-Michel, centre hospitalier Sud Francilien, rue du Pont-Amar, 91080 Courcouronnes, France

^c Service de réanimation néonatale, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 40, avenue de Verdun, 94000 Créteil, France

^d Service de réanimation néonatale, groupe hospitalier Cochin-Port-Royal, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

^e Service de réanimation néonatale, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^f Service de réanimation néonatale, hôpital Louis-Mourier, 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes, France

^g SMUR pédiatrique (samu 93), hôpital Avicenne-Bobigny, 125, rue de Stalingrad 93009 Bobigny, France

^h SMUR pédiatrique (samu 92), hôpital Antoine-Béclère, 157, rue Porte-de-Trivaux, 92140 Clamart, France

ⁱ Service de réanimation néonatale, hôpital du Kremlin-Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

^j SMUR pédiatrique Robert-Debré (samu 75), hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^k Maternité, hôpital du Kremlin-Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

^l Maternité, hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy, France

^m Maternité, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

ⁿ Maternité, centre hospitalier des 4 Villes, 3, place Silly, 92210 Saint-Cloud, France

^o Service de réanimation néonatale, centre hospitalier André Grégoire, 56, boulevard Boissière, 93100 Montreuil-sous-Bois, France

^p Service de réanimation néonatale, hôpital Delafontaine, 2, rue Docteur-Delafontaine, BP 279, 93205 Saint-Denis cedex, France

^q Centre d'explorations fonctionnelles, hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75012 Paris, France

^r Service de réanimation néonatale, institut de puériculture, 26, boulevard Brune, 75014 Paris, France

^s Service de réanimation néonatale, hôpital Antoine-Béclère, 157, rue Porte-de-Trivaux, 92140 Clamart, France

^t Centre d'investigation clinique Necker-Cochin, hôpital Necker-Enfants malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

^u Groupe hospitalier Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, site hôpital Tarnier, 89, rue d'Assas, 75006 Paris, France

^v Université Paris Descartes, France

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

1. Introduction

L'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) du nouveau-né à terme secondaire à une asphyxie périnatale est une cause

[☆] Travail collaboratif régional réalisé par le groupe Hypothermie Île-de-France, sous l'égide du GEN-IF.

* Auteur correspondant.

e-mail : virginie.meau-petit@trs.aphp.fr

importante de décès (23 % des 4 millions de décès néonataux annuels) [1,2] et de séquelles neurodéveloppementales (20 % des cas d'infirmité motrice cérébrale [IMC] de l'enfant à terme) [2]. Elle survient chez 2 nouveau-nés pour 1000 naissances vivantes. Des études animales puis humaines ont montré qu'une réduction de la température centrale de 3 à 4 °C pouvait améliorer le devenir de ces nouveau-nés en exerçant un effet neuroprotecteur. L'objectif de l'hypothermie contrôlée est d'améliorer le devenir à long terme des nouveau-nés ayant une EAI périnatale.

2. L'encéphalopathie anoxo-ischémique néonatale et rôle de l'hypothermie

2.1. Physiopathologie

L'asphyxie néonatale sévère entraîne une carence énergétique cérébrale d'évolution triphasique. Pendant la phase hypoxique initiale, surviennent une nécrose neuronale, une acidose lactique cérébrale (secondaire à l'arrêt du métabolisme oxydatif) et une altération du transport ionique membranaire [3–5]. La réoxygénation cérébrale obtenue après la réanimation permet de rétablir le métabolisme énergétique oxydatif (reperfusion). Une troisième phase de déficit énergétique retardé – survenant 6 à 24 h après la naissance – est caractérisée par une dysfonction mitochondriale avec baisse importante des phosphates cérébraux à haute énergie (ATP, phosphocréatine). Cette carence énergétique est associée à une augmentation des neurotransmetteurs neuroexcitateurs (glutamate), une augmentation des radicaux libres dérivés de l'oxygène et du monoxyde d'azote (NO) et une augmentation de médiateurs de l'inflammation. Tous ces facteurs entraînent une apoptose et une nécrose neuronale et gliale. Chez les nouveau-nés, la sévérité de cette troisième phase est corrélée à la survie et au devenir neurodéveloppemental à 1 an et à 4 ans [6–9]. L'objectif de l'hypothermie est de réduire la sévérité de cette troisième phase d'apoptose neuronale [9–15]. Les études animales ont montré que l'hypothermie contrôlée débutée peu après une naissance compliquée d'anoxo-ischémie, préservait le métabolisme cérébral énergétique : maintien des phosphates à haute énergie, diminution de l'excrétion du glutamate, diminution de la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène et du NO. Elle inhibe

ainsi la cascade apoptotique. Enfin, l'hypothermie réduit la sévérité et l'étendue des lésions neuropathologiques corticales, thalamiques et hippocampiques observées après une hypoxo-ischémie périnatale [15,16].

2.2. Études cliniques

2.2.1. Chez l'adulte

Chez l'adulte, l'hypothermie contrôlée est actuellement recommandée lors de la réanimation post-arrêt cardiaque, car elle améliore le devenir neurologique à court terme [17,18].

2.2.2. Chez le nouveau-né

Quatre études randomisées contrôlées multicentriques ont montré un effet bénéfique de l'hypothermie contrôlée (33,5–34 °C) sur la survie et le devenir neurologique à 12–22 mois pour les nouveau-nés ayant souffert d'une anoxo-ischémie périnatale. Le nombre nécessaire de patients à traiter pour avoir un bénéfice chez un nouveau-né mis en hypothermie était de 6. Les résultats de ces études sont résumés dans le [tableau 1](#) [19–22]. Deux techniques d'hypothermie ont été étudiées : l'hypothermie corporelle totale (33,5 °C) et l'hypothermie cérébrale sélective avec hypothermie systémique modérée (34–35 °C). Les deux techniques ont démontré un effet bénéfique de l'hypothermie, principalement chez ceux qui avaient une encéphalopathie initiale modérée.

3. Critères d'inclusion en hypothermie

Tous les critères (A, B, C, D, E, F) sont nécessaires :

- A. naissance dans un contexte d'asphyxie périnatale ;
- B. AG $\geq$ 36 SA ;
- C. PN $>$ 1800 g ;
- D. âge post-natal $\leq$ H6 ;
- E. état à la naissance : au moins 1 des critères suivants :
 - acidose métabolique majeure à la naissance : PH $\leq$ 7 ou base déficit $\geq$ 16 mmol/l ou lactates $\geq$ 11 mmol/l [23] au cours de la première heure de vie (cordon, capillaire, veineux, artériel),
 - OU en l'absence de documentation biologique de l'acidose métabolique :
 - Apgar $\leq$ 5 à 10 min de vie,

Tableau 1

Résultats des études randomisées contrôlées multicentriques incluant en hypothermie des nouveau-nés ayant souffert d'une asphyxie périnatale et suivis au moins jusqu'à l'âge de 12 mois.

Nom de l'étude	Nombre d'inclusions	Objectif principal	Résultats
Cool cap [19]	218	Décès ou handicap sévère à 18 mois	RR 0,82 ; 95 % IC 0,66–1,02 ^a
Eicher et al. [20]	65	Décès ou handicap sévère à 12 mois	RR 0,62 ; 95 % IC 0,41–0,92
NICHD [21]	208	Décès ou handicap à 18 mois	RR 0,73 ; 95 % IC 0,56–0,95
TOBY [22]	236	Survie sans séquelle neurologique à 18 mois	RR 1,5 ; 95 % IC 1,1–2,1

^a Effet bénéfique significatif de l'hypothermie pour les nouveau-nés ayant une encéphalopathie modérée (OR 0,47 ; 95 % IC 0,26–0,87) versus encéphalopathie sévère (OR 1,8 ; 95 % IC 0,49–6,4).

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

Figure 1. Examen neurologique normal et signes cliniques d'encéphalopathie modérée ou sévère, adaptée de la classification de Sarnat et Sarnat [24].

- OU nécessité d'une réanimation ventilatoire à la naissance (intubation ou ventilation au masque), poursuivie à 10 min de vie ;

F. signes d'EAI : chaque fois que possible, un EEG d'amplitude (aEEG ou CFM) ou un EEG 8 dérivation sera réalisé afin d'augmenter la spécificité des signes neurologiques d'EAI, surtout en cas d'examen neurologique « limite », ou si l'enfant a été sédaté avant évaluation :

- si un aEEG ou un EEG peut être réalisé et interprété avant le début de l'hypothermie, la présence des signes cliniques neurologiques suivants et d'anomalies à l'EEG sont nécessaires :
 - signes cliniques :
 - altération de la conscience (léthargie, stupeur, coma),
 - ET un item parmi les 6 répertoriés dans la [fig. 1](#) ;
 - anomalies recherchées à l'aEEG ou à l'EEG (étude TOBY) [22] :
 - aEEG : tracé de fond modérément altéré (limite supérieure du voltage > 10 μ V, limite inférieure du voltage < 5 μ V) ; activité très déprimée (limite supérieure du voltage < 10 μ V) ; crises convulsives

avec tracé de fond normal ; activité critique permanente ;

- EEG 8 dérivation : tracé péjoratif (tracé inactif, paroxystique, ou pauvre enrichi en ondes thêta) ; tracé intermédiaire (tracé discontinu) ; activité critique ;

- en l'absence d'aEEG ou d'EEG interprétés avant début de l'hypothermie (étude NICHD [21]) : critères cliniques :
 - altération de la conscience (léthargie, stupeur, coma),
 - ET deux items parmi les 6 répertoriés dans la [fig. 1](#).

4. Prise en charge initiale en salle de naissance

Décision de transfert immédiat de tous les enfants encore intubés et ventilés à M10 (ne pas extuber) (cf. [Annexe 1](#)).

La ventilation spontanée n'est pas une contre-indication à la mise en hypothermie.

En l'absence ou en attente du transfert, le monitoring et la surveillance de ces nouveau-nés comprendront :

- cardiorespiratoire :
 - monitoring hémodynamique : FC, TRC, PA si possible (avec matériel adapté),

- monitoring continu de la saturation préductale (main droite),
- pas d'oxygène si $\text{SaO}_2 > 90\%$ [25],
- si possible, récupérer un gaz du sang au cordon et/ou mesure de l'acide lactique en capillaire,
- si intubation et ventilation : éviter l'hyperventilation en raison des dangers de l'hypocapnie [26] (éviter des pressions inspiratoires et une fréquence respiratoire trop élevées, éviter l'expansion thoracique excessive) ;
- thermique :
 - mettre une sonde thermique cutanée,
 - éviter toute hyperthermie et garder une température cutanée entre 35 et 36 °C ;
- métabolique :
 - glycémie capillaire entre M30 et H1,
 - corriger sans attendre une hypoglycémie ;
- neurologique :
 - première évaluation à la naissance (cf. feuille d'examen initial en [Annexe 2](#)),
 - réévaluation entre H1 et H2,
 - éviter les stimulations nociceptives et veiller au confort de l'enfant (perfusion après dextrose, éviter toute lumière excessive. . .) ;
- thérapeutiques à éviter :
 - éviter toute administration systématique de médicament, en particulier :
 - pas d'anticonvulsivant systématique,
 - pas d'antibiotique systématique.

NB : envoyer le placenta en anatomopathologie ; récupérer le rythme cardiaque fœtal.

5. Transport

La température cutanée pendant le transport devra être maintenue entre 35 et 36 °C. Une hypothermie passive ou active ne pourra être débutée qu'en présence d'un monitoring précis et continu de la température centrale (rectale ou œsophagienne) [27] :

- le monitoring continu de la SpO_2 et des PO_2/PCO_2 transcutanées visera à éviter toute hyperoxie et hypocapnie ;
- le confort (limitation des secousses, du bruit et des vibrations) et le calme de l'enfant seront recherchés ;
- une analgésie par une solution sucrée sera si besoin utilisée ;
- les informations données aux parents avant le transport seront très prudentes.

6. Prise en charge à l'arrivée dans le service réalisant l'hypothermie

Elle comporte :

- un traitement prioritaire d'une détresse vitale surajoutée ;
 - une vérification des critères d'inclusion et examen neurologique ;
 - une vérification de l'absence de contre-indications :
 - anomalie congénitale majeure ou tout syndrome incluant une dysgénésie cérébrale,
 - diagnostic anténatal de pathologie métabolique ou neurologique,
 - chirurgie nécessaire pendant les 3 premiers jours de vie,
 - collapsus non contrôlé,
 - syndrome hémorragique non contrôlé.
- NB : la ventilation spontanée n'est pas une contre-indication à la mise en hypothermie ;
- l'information des parents dès que possible.

7. Mise en hypothermie

L'objectif est de maintenir une température centrale entre 33,5 et 34 °C pendant 72 h.

L'hypothermie doit débuter le plus tôt possible avant H6. Avant inclusion, toute hyperthermie supérieure à 37 °C doit être évitée :

- mesure de la température :
 - monitoring continu par sonde rectale ou œsophagienne,
 - la sonde rectale doit être insérée 2 à 3 cm dans le rectum et sécurisée sur la cuisse,
 - la position de la sonde thermique doit être vérifiée régulièrement ;
- refroidissement avec matelas : principes ;
 - éteindre la table chauffante,
 - en mode manuel, réglage initial du matelas à 33 °C puis ajuster selon température du bébé (limites habituelles : 32–36 °C),
 - prudence à l'induction quand la température du nouveau-né franchit 34 °C (risque de chute rapide en dessous de 32 °C),
 - ne pas refroidir le nouveau-né avec de la glace ou de l'eau froide provenant du réfrigérateur,
 - régler les alarmes de température entre 33 et 34,5 °C ;
- réchauffement très progressif à H72 du début de l'hypothermie :
 - risques d'hypotension et de convulsions si le réchauffement est trop rapide,
 - viser +0,5 °C/h maximum, soit au minimum sur 6 h,
 - faire des paliers en cas de réchauffement trop rapide,
 - attention à l'hyperthermie en fin de réchauffement et dans les jours qui suivent,
 - l'objectif est d'atteindre une température cutanée stable entre 36 et 36,5 °C ;

- effets secondaires de l'hypothermie :
 - aucun effet secondaire majeur n'a été rapporté dans les études cliniques. Seuls des effets secondaires mineurs sans conséquence à long terme ont été rapportés :
 - hémodynamique : bradycardie $< 100/\text{min}$. Pas de dysfonction myocardique, ni de trouble du rythme liés à l'hypothermie,
 - hématologique : thrombopénie et baisse du TP,
 - métabolique : hypokaliémie modérée,
 - respiratoire : augmentation des besoins en oxygène, HTAP,
 - cutané : escarres, hypodermes.

8. Gestion d'un nouveau-né en hypothermie

- conditionnement :
 - pose d'une voie veineuse centrale,
 - pose d'une sonde thermique rectale ou œsophagienne,
 - monitorages cardiorespiratoire et thermique continus,
 - matelas gel (points d'appui et risques d'escarres) ;
- apports hydroélectrolytiques :
 - restriction hydrique, à adapter à la diurèse et à la fonction rénale, souvent altérée,
 - pas de NaCl, pas de KCl à jo,
 - surveillance glycémique rapprochée (risques d'hypo/hyperglycémie) ;
- prise en charge ventilatoire :
 - l'hypothermie peut entraîner une HTAP nécessitant parfois du NO,
 - les gaz doivent être humidifiés et réchauffés normalement,
 - attention aux sécrétions trachéales souvent plus épaisses en hypothermie,
 - éviter l'hyperoxie si oxygénothérapie,
 - la capnie mesurée à 37°C surestime la capnie prélevée à 34°C d'environ 4 % par degré centigrade de température : si l'analyseur des GDS ne corrige pas les valeurs des gaz en fonction de la température du patient, accepter des valeurs normales de capnie plus élevées, entre 41 et 51 mmHg [27]. Éviter l'alcalose respiratoire [26]. Le pH et la PaO_2 sont peu modifiés par l'hypothermie ;
- prise en charge hémodynamique :
 - une diminution de la fréquence cardiaque est constante en hypothermie,
 - un bas débit systémique avec hypotension artérielle peut nécessiter une évaluation hémodynamique échographique et doit être pris en charge selon le protocole du service ;
- limiter le stress du nouveau-né, sédation-analgésie :
 - limiter les stimulations nociceptives, les nuisances sonores et la lumière vive,
 - analgésie systématique par morphiniques,
 - attention au risque de toxicité liée à l'accumulation de la morphine en cas d'insuffisance rénale,
 - sédation supplémentaire si nécessaire, selon le protocole du service,
 - prudence chez les enfants non ventilés ;
- convulsions confirmées à l'EEG :
 - la prise en charge est celle des convulsions néonatales en dehors du contexte d'hypothermie et doit suivre le protocole du service,
 - réévaluer la clinique et l'EEG toutes les 4 à 6 h avant de rajouter une dose ou un autre médicament,
 - penser à surveiller les dosages de médicaments (barbitémie, phénytoïnémie), car l'hypothermie modifie le métabolisme de certains médicaments ;
- infections :
 - l'hypothermie n'augmente pas le risque infectieux. Le risque infectieux est géré selon le protocole habituel du service, en évitant autant que possible les antibiotiques néphrotoxiques (aminosides) ou hépatotoxiques ;
- alimentation :
 - repos digestif ou alimentation prudente en maintien des fonctions digestives.

9. Monitoring et investigations

- monitoring :
 - continu : fréquence cardiaque, SaO_2 , fréquence respiratoire, température centrale,
 - toutes les 3 à 6 h : pression artérielle, diurèse, température cutanée, score de douleur, état cutané des points d'appui, conscience, mouvements anormaux, glycémie capillaire ;
- investigations :
 - dosages sanguins : hémogramme, GDS, lactates, hémostase, bilan hépatique (transaminases), créatinine, ionogramme sanguin jusqu'à normalisation. Dosages médicamenteux si nécessaires,
 - EEG : avant H12 si possible et entre H12 et H24. Enregistrement EEG continu si possible sinon réalisé une fois par jour jusqu'à la remise en normothermie, puis selon l'évolution. À surveiller jusqu'à normalisation,
 - CFM (aEEG) : le plus tôt possible, suivi d'un monitoring continu. Lecture simple par le médecin de garde (tracé de fond et convulsions). À réinterpréter secondairement par un spécialiste,
 - IRM cérébrale systématique : si possible dès j3-j5 avec séquences de diffusion. Dans tous les cas, il reste

- indispensable de réaliser une IRM vers j10 (IRM de référence),
 - évaluation clinique : quotidienne, vers j7-j10 et à la sortie ;
- suivi :
 - prévoir un suivi spécialisé prolongé à la sortie dans le cadre du réseau (CAMSP, neurologue...) quels que soient les résultats des investigations paracliniques.

- tenue impeccable du dossier médical (contexte médico-légal fréquent) ;
- examens médicaux et neurologiques notés dans le dossier ;
- registre de suivi des patients ;
- donner une information aux parents.

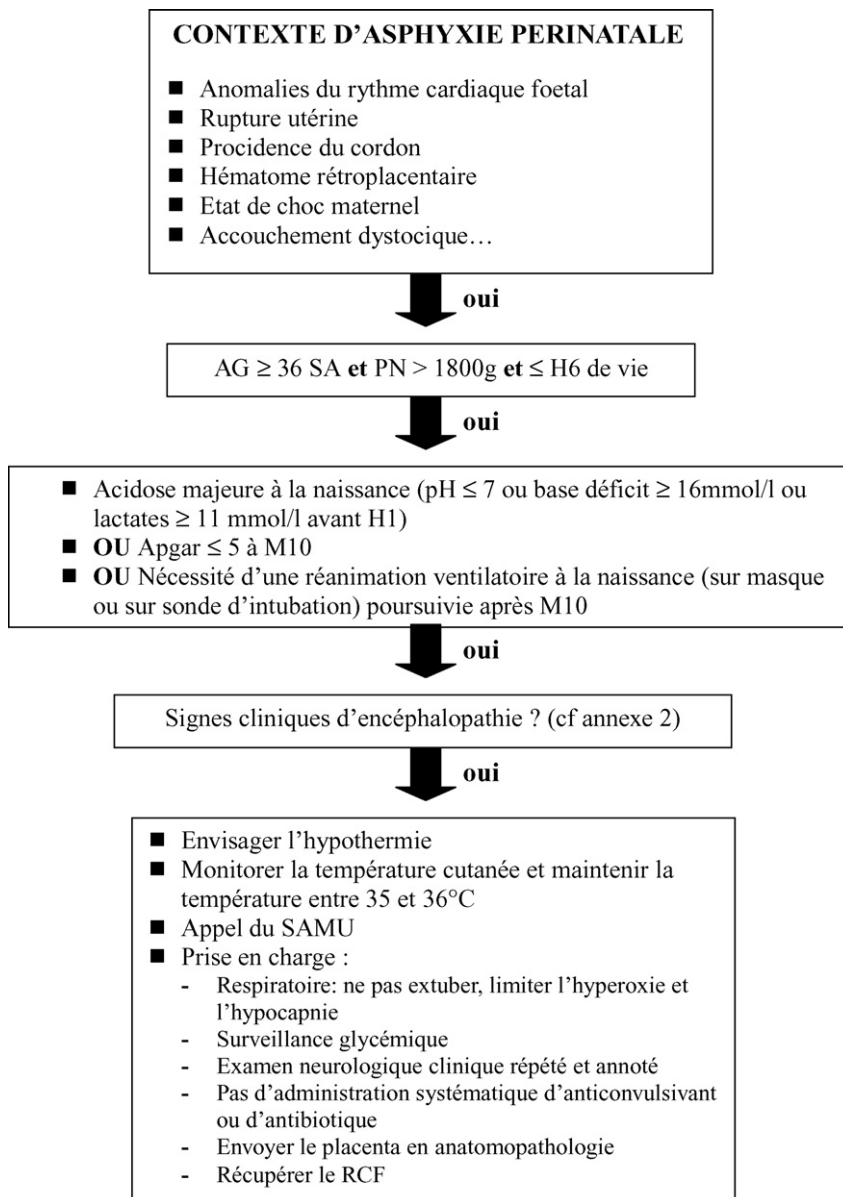
10. Autres considérations

Les points suivants sont aussi à considérer :

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont pas transmis de conflit d'intérêt.

Annexe 1. Asphyxie périnatale et hypothermie contrôlée : arbre décisionnel en salle de naissance



Annexe 2. Examen neurologique initial des nouveau-nés à terme nés dans un contexte d'asphyxie périnatale

Etiquette de l'enfant

Date :

Examineur :

Entourer les cases

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

- examen de la fontanelle :
- mesure du PC :
- autres symptômes :

Conclusion :

Références

- [1] Lawn JE, Cousens S, Zupan J. Four million neonatal deaths: when? Where? Why?. *Lancet* 2005;365(9462):891-900.
- [2] Robertson CM, Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health* 2006;11(5):278-82.
- [3] Siesjo BK, Katsura K, Kristian T. The biochemical basis of cerebral ischemic damage. *J Neurosurg Anesthesiol* 1995;7(1):47-52.
- [4] Siesjo BK. Cell damage in the brain: a speculative synthesis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1984;313:57-91.
- [5] Blumberg RM, Cady EB, Wigglesworth JS, et al. Relation between delayed impairment of cerebral energy metabolism and infarction following transient focal hypoxia-ischaemia in the developing brain. *Exp Brain Res* 1997;113(1):130-7.
- [6] Roth SC, Baudin J, Cady E, et al. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol* 1997;39(11):718-25.
- [7] Amess PN, Penrice J, Wylezinska M, et al. Early brain proton magnetic resonance spectroscopy and neonatal neurology related to neurodevelopmental outcome at 1 year in term infants after presumed hypoxic-ischaemic brain injury. *Dev Med Child Neurol* 1999;41(7):436-45.
- [8] Roth SC, Edwards AD, Cady EB, et al. Relation between cerebral oxidative metabolism following birth asphyxia, and neurodevelopmental outcome and brain growth at one year. *Dev Med Child Neurol* 1992;34(4):285-95.
- [9] Nakashima K, Todd MM. Effects of hypothermia on the rate of excitatory amino acid release after ischemic depolarization. *Stroke* 1996;27(5):913-8.
- [10] Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, et al. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of post-traumatic hypothermia. *J Neurochem* 1995;65(4):1704-11.
- [11] Amess PN, Penrice J, Cady EB, et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia reduces the delayed rise in cerebral lactate in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1997;41(6):803-8.
- [12] Edwards AD, Yue X, Squier MV, et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischaemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;217(3):1193-9.
- [13] Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, et al. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22(1):21-8.
- [14] Zhu C, Wang X, Cheng X, et al. Post-ischemic hypothermia-induced tissue protection and diminished apoptosis after neonatal cerebral hypoxia-ischemia. *Brain Res* 2004;996(1):67-75.
- [15] Colbourne F, Corbett D, Zhao Z, et al. Prolonged but delayed postischemic hypothermia: a long-term outcome study in the rat middle cerebral artery occlusion model. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20(12):1702-8.
- [16] Bona E, Hagberg H, Loberg EM, et al. Protective effects of moderate hypothermia after neonatal hypoxia-ischemia: short- and long-term outcome. *Pediatr Res* 1998;43(6):738-45.
- [17] Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346(8):549-56.
- [18] Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003;57(3):231-5.
- [19] Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365(9460):663-70.
- [20] Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 2005;32(1):11-7.
- [21] Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353(15):1574-84.
- [22] Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361(14):1349-58.
- [23] Da Silva S, Hennebert N, Denis R, et al. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr* 2000;89(3):320-3.
- [24] Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976;33(10):696-705.
- [25] Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, et al. Resuscitation of newborn infants with 21 % or 100 % oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2008;94(3):176-82.
- [26] Schuchmann S, Schmitz D, Rivera C, et al. Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat Med* 2006;12(7):817-23.
- [27] Thoresen M. Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: adverse effects and their prevention. *Clin Perinatol* 2008;35(4):749-63 [vii].