

Mémoire de Maîtrise en médecine No 5636

Dysfonction énergétique cérébrale après traumatisme crânien sévère: prévalence et impact pronostique

(Cerebral energetic dysfunction after severe traumatic brain
injury: prevalence and prognostic impact)

Etudiante

Tiffany Goedecke

Tuteur

Prof. Mauro Oddo, médecin-chef
Service de Médecine Intensive Adulte, CHUV

Experte

Prof. Jocelyne Bloch, médecin-adjoint
Service de neurochirurgie, CHUV

Lausanne, le 10 décembre 2018

Remerciements

Par ces quelques lignes, je souhaiterais remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont soutenue ainsi que toutes celles qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire de maîtrise.

Mes remerciements vont d'abord à mon tuteur, le Professeur Mauro Oddo qui a accepté de m'intégrer dans l'équipe de recherche du Service de Médecine Intensive Adulte (SMIA) du CHUV le temps de ce projet, me faisant ainsi découvrir tout un monde que je ne connaissais pas. Je le remercie d'avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions et d'avoir été disponible afin de m'apporter des suggestions d'amélioration.

Un grand merci à la Professeure Jocelyne Bloch qui a accepté d'être l'experte de ce travail et qui grâce à ses commentaires éclairés a permis d'en parfaire l'écriture.

J'aimerais aussi exprimer ma gratitude envers la Doctoresse Daria Solari médecin-assistante de recherche, qui m'a apporté son aide durant toute la phase de traitement des données. Merci également à Adriano Bernini Doctorant en biologie, pour son immense contribution qui a permis de tirer le maximum des informations récoltées et ainsi approfondir les résultats de ce travail.

Merci à toute l'équipe infirmière de recherche du SMIA et particulièrement à John-Paul Miroz pour la récolte et la mise à disposition des données.

Et pour terminer, un merci tout particulier à mon conjoint Lucien Gfeller pour son soutien indéfectible ainsi que ses précieux conseils qui ont permis l'élaboration du texte qui va suivre.

Résumé

Introduction : Le traumatisme crânien sévère est une pathologie fréquente pour laquelle il n'existe pas encore de traitement pharmacologique, la prise en charge étant basée sur un soutien limitant les agressions cérébrales secondaires. Le monitoring cérébral multimodal permet d'effectuer une prise en charge individualisée précoce visant à optimiser la perfusion/oxygénation cérébrales et contrôler les agresseurs secondaires d'origine systémique. La circulation cérébrale est monitorée par un capteur de pression intracrânienne (PIC), la perfusion/oxygénation par oxymétrie tissulaire cérébrale (PbtO₂). Le développement de la microdialyse cérébrale (CMD) permet une compréhension plus fine de la physiopathologie post-traumatique ainsi que des perturbations du métabolisme énergétique cellulaire grâce notamment à la mesure du rapport lactate/pyruvate (LPR) qui met en évidence un état de dysfonction énergétique non ischémique lié à une hyperglycolyse compensatoire et une dysfonction mitochondriale, rendant la phosphorylation oxydative impossible.

Objectifs : Le but de ce travail est d'estimer la prévalence des épisodes de LPR élevé dans la phase aigüe post-traumatique, d'en déterminer l'étiologie ainsi que décrire l'impact pronostique et la récupération fonctionnelle des patients qui présentent un LPR élevé.

Méthodologie : Cette étude de cohorte observationnelle a inclus des patients admis dans le Service de Médecine Intensive Adulte du CHUV suite à un traumatisme crânien sévère (échelle de Glasgow <9 avec lésions au CT-cérébral) ayant bénéficié d'un monitoring intracérébral multimodal incluant PIC, PbtO₂ et CMD pendant au moins 5 jours (n=108). A la phase aigüe (0-48h et 0-120h) après l'admission, nous avons identifié les épisodes d'anomalies physiopathologiques selon des seuils définis (LPR>35 = dysfonction énergétique, PIC>20mmHg = hypertension intracrânienne, PbtO₂<20mmHg = hypoxie cérébrale), mesuré leur prévalence et durée, puis le pourcentage d'heures passé en zone pathologique. Nous avons ensuite examiné pour le LPR, la PIC et PbtO₂, l'impact de la *charge pathologique* sur le pronostic fonctionnel à 6 mois (Glasgow Outcome Score ; n= 83).

Résultats : Les résultats principaux montrent que sur les 5 premiers jours de monitoring, la dysfonction énergétique cérébrale (LPR>35) est fréquente, s'observant chez plus de 80% des patients. Les épisodes de LPR élevé surviennent indépendamment d'une élévation de la PIC et de la PbtO₂, ce qui signifie qu'ils ne peuvent être diagnostiqués qu'avec la CMD. La dysfonction énergétique et l'hypoxie cérébrales sont associées à un pronostic défavorable. Après ajustement pour d'autres déterminants pronostiques (âge, score de Marshall, score Apache II), seule l'hypoxie cérébrale est significativement associée à un pronostic défavorable. Finalement, à aucun moment (0-48 h et 0-120h) l'hypertension intracrânienne n'est associée au pronostic neurologique à long terme.

Conclusion : Le monitoring combiné du LPR et de la PbtO₂ permet d'identifier de nouveaux déterminants physiopathologiques tels que dysfonction énergétique et l'hypoxie cérébrale qui sont indépendantes du monitoring de la PIC et ont un impact significatif sur le pronostic à long terme. Il reste à déterminer si des stratégies thérapeutiques ciblées visant à normaliser le LPR pourraient améliorer la prise en charge et le pronostic après un traumatisme crânien sévère.

Mots-clefs : *traumatisme crânien sévère ; microdialyse cérébrale ; rapport lactate/pyruvate ; dysfonction énergétique*

TABLE DES MATIERES

1. Introduction.....	1
1.1 Généralités.....	1
1.2 Métabolisme énergétique cérébral.....	1
1.3 Lésions secondaires à un traumatisme crânien sévère.....	4
1.3.1 Généralités.....	4
1.3.2 Physiopathologie des lésions secondaires.....	4
1.3.3 Monitoring de la circulation et oxygénation cérébrales.....	5
1.3.4 Principes de prise en charge du traumatisme crânien sévère.....	5
1.4 Dysfonction énergétique après un traumatisme crânien sévère.....	6
1.5 Monitoring du métabolisme énergétique cérébral.....	7
1.5.1 Généralités.....	7
1.5.2 Microdialyse cérébrale (CMD).....	8
2 Hypothèses et plus values escomptées.....	11
2.1 Hypothèses.....	11
2.2 Plus values escomptées.....	11
2.3 Objectifs.....	11
3 Méthodologie.....	12
3.1 Type et cadre de l'étude.....	12
3.2 Population analysée.....	12
3.3 Monitoring cérébral multimodal.....	12
3.4 Récolte et traitement des données.....	12
3.5 Analyse statistique.....	14
4 Résultats.....	15
4.1 Flow chart.....	15
4.2 Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.....	15

4.3	Prévalence des épisodes pathologiques	16
4.4	Charge pathologique et étiologie de l'élévation du rapport lactate/pyruvate.....	17
4.5	Pronostic fonctionnel à 6 mois (Glasgow Outcome Score).....	18
5	Discussion.....	21
5.3	Prévalence et étiologie de l'élévation du rapport lactate/pyruvate	21
5.4	Association avec le pronostic fonctionnel à 6 mois.....	21
5.5	Perspectives	21
6	Conclusion	22
7	Références.....	23

1. Introduction

1.1 Généralités

Le traumatisme crânien est un défi majeur de santé publique. Environ 50% de la population mondiale aura au moins un traumatisme crânien au cours de sa vie. « Tout âge confondu, il représente 30-40% des décès par blessures et restera la cause la plus importante d'invalidité due à une maladie neurologique jusqu'en 2030 » (1). « Le traumatisme crânien sévère est défini par un coma avec une échelle de Glasgow inférieure à 9 » (2). L'épidémiologie est en train de changer en raison du vieillissement de la population. Ainsi, le nombre de personnes âgées souffrant de traumatisme crânien sévère augmente, principalement en raison des chutes. Celui-ci entraîne des handicaps fonctionnels et cognitifs importants et il n'existe actuellement pas de traitement spécifique. En effet, c'est une pathologie complexe et hétérogène qui nécessite une prise en charge individualisée (1). Le monitoring intracérébral multimodal (capteurs de pression intracrânienne, pression d'oxygène cérébrale, microdialyse cérébrale) a été développé dans ce but (3). Il permet de recueillir des informations précieuses sur la circulation cérébrale, l'oxygénation tissulaire et le métabolisme énergétique cellulaire dans la phase aiguë du traumatisme crânien afin de guider les stratégies thérapeutiques.

1.2 Métabolisme énergétique cérébral

Le cerveau ne représente que 2% du poids corporel mais consomme 25% du glucose et 20% de l'oxygène nécessaire au fonctionnement de l'organisme (4). En conditions basales, le glucose constitue donc sa principale source d'énergie. Bien que les cellules gliales soient plus nombreuses, ce sont les neurones qui utilisent la majorité de l'énergie produite, essentiellement pour la transmission neuronale et le maintien du gradient ionique transmembranaire.

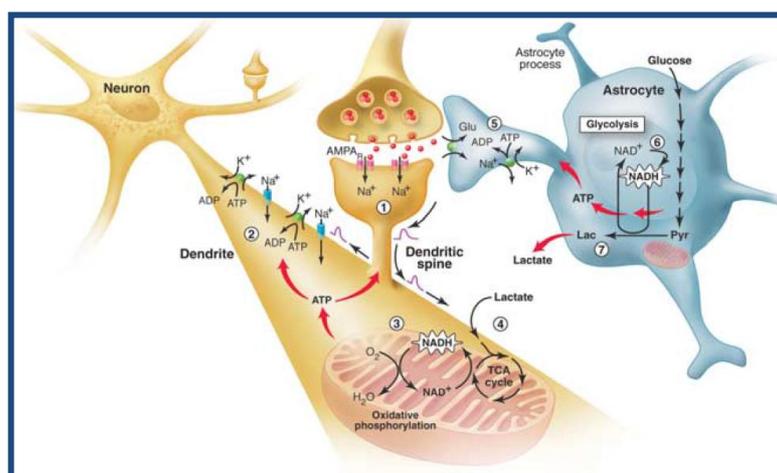


Figure 1 : Pellerin L, Magistretti PJ. Sweet Sixteen for ANLS. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Jul;32(7):1152–66.

En effet, le glutamate libéré dans la fente synaptique se fixe sur les récepteurs post-synaptiques et induit un potentiel exciteur. La dépolarisation se propage et provoque l'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants causant une entrée massive de sodium dans le neurone. Afin de rétablir le gradient ionique, la pompe Na^+/K^+ ATPase est activée ce qui demande de l'énergie et donc de l'ATP (5). Après diffusion facilitée dans le neurone à travers la barrière-hémato encéphalique (BHE) par le transporteur GLUT3 selon un gradient de concentration (6), le glucose est métabolisé en pyruvate par la voie de la glycolyse aérobie, puis en CO_2 et H_2O par la phosphorylation oxydative (7) qui est la voie métabolique utilisée de façon préférentielle par les neurones et responsable de la production de la majorité de l'ATP (cf. Figure 2). Le glutamate va également être recapté par les astrocytes en même temps que du sodium, activant la Na^+/K^+ ATPase et conduisant à une stimulation de la glycolyse aérobie astrocytaire (cf. Figure 1). Le métabolisme glycolytique est préféré par les astrocytes car il permet une production rapide d'ATP nécessaire à la régulation de la concentration synaptique de glutamate (cf. Figure 2).

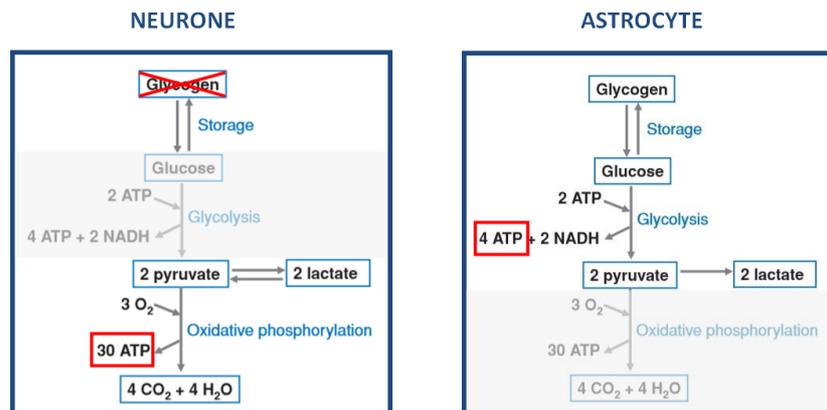


Figure 2 : adapté selon : Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging. Annu Rev Neurosci. 2006;29:449–476.

Etant donné que les neurones utilisent la majorité de l'énergie totale consommée par le cerveau et que l'activité oxydative est la plus efficace, lorsque l'activation neuronale augmente, les substrats énergétiques vont être transférés des astrocytes aux neurones (8). Ceci s'explique notamment par le fait que les neurones ne disposent pas de réserves de glycogène qui se trouve seulement dans les astrocytes. Ils vont donc faire appel à d'autres substrats comme le lactate qui constitue le « substrat alternatif » principal. Le lactate provient de la circulation (néoglucogénèse hépatique, muscle) ou alors est produit par l'astrocyte à partir de glucose issu de la glycogénolyse. Par la voie de la glycolyse aérobie, le glucose est alors transformé en pyruvate ce qui mène à une augmentation du NADH intracellulaire changeant l'état d'oxydoréduction cellulaire. La transformation du pyruvate en lactate par la lactate déshydrogénase (LDH_5) permet de retrouver l'équilibre.

Cette utilisation du glucose est typique des astrocytes et favorise la conversion du pyruvate en lactate au lieu de l'utiliser dans le cycle de Krebs. Ceci permet de produire du lactate malgré la présence d'oxygène (8). Le lactate est ensuite transféré au neurone qui va le transformer en pyruvate grâce à la LDH₁. Le pyruvate rejoint la phosphorylation oxydative pour la formation d'ATP (9). En conditions normales, il existe ainsi un équilibre entre la production du lactate et son élimination (10). Cette collaboration entre le neurone et l'astrocyte est appelé « Astrocyte-neurone lactate shuttle » (cf. Figure 3) (11).

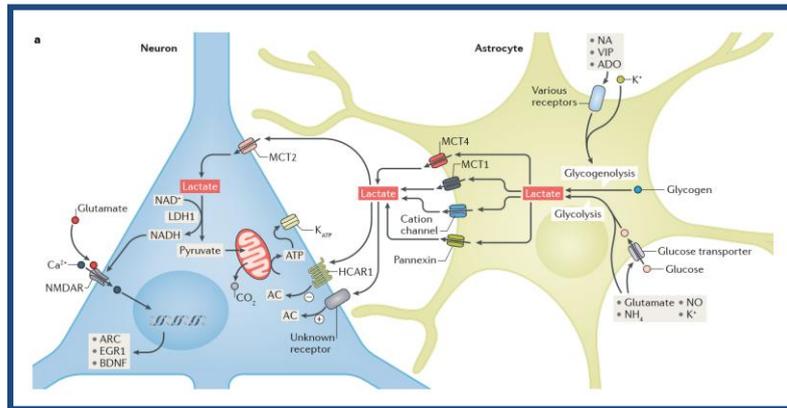


Figure 3 : adapté selon : Magistretti PJ, Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. *Nat Rev Neurosci.* 2018 Mar 8;19(4):235–49.

Lorsque l'activité neuronale augmente, on assiste donc à une importante glycolyse astrocytaire dont le lactate produit est utilisé par les neurones comme substrat énergétique. Le changement de l'état d'oxydoréduction cellulaire (NADH/NAD⁺) ainsi que l'augmentation du rapport lactate/pyruvate (LPR) plasmatique entraîne alors une majoration du débit sanguin cérébral (DSC) (7). De façon intéressante, lorsque l'activité neuronale est accrue, le DSC augmente plus que la consommation d'oxygène. Ceci est expliqué par le fait que la glycolyse aérobie fonctionne à un niveau supérieur à celui nécessaire pour la phosphorylation oxydative. On parle alors de « découplage métabolique » (cf. Figure 4) (7).

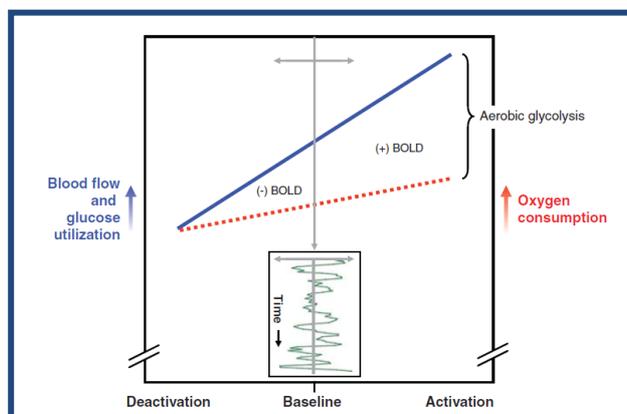


Figure 4 : adapté selon : Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:449–476.

1.3 Lésions secondaires à un traumatisme crânien sévère

1.3.1 Généralités

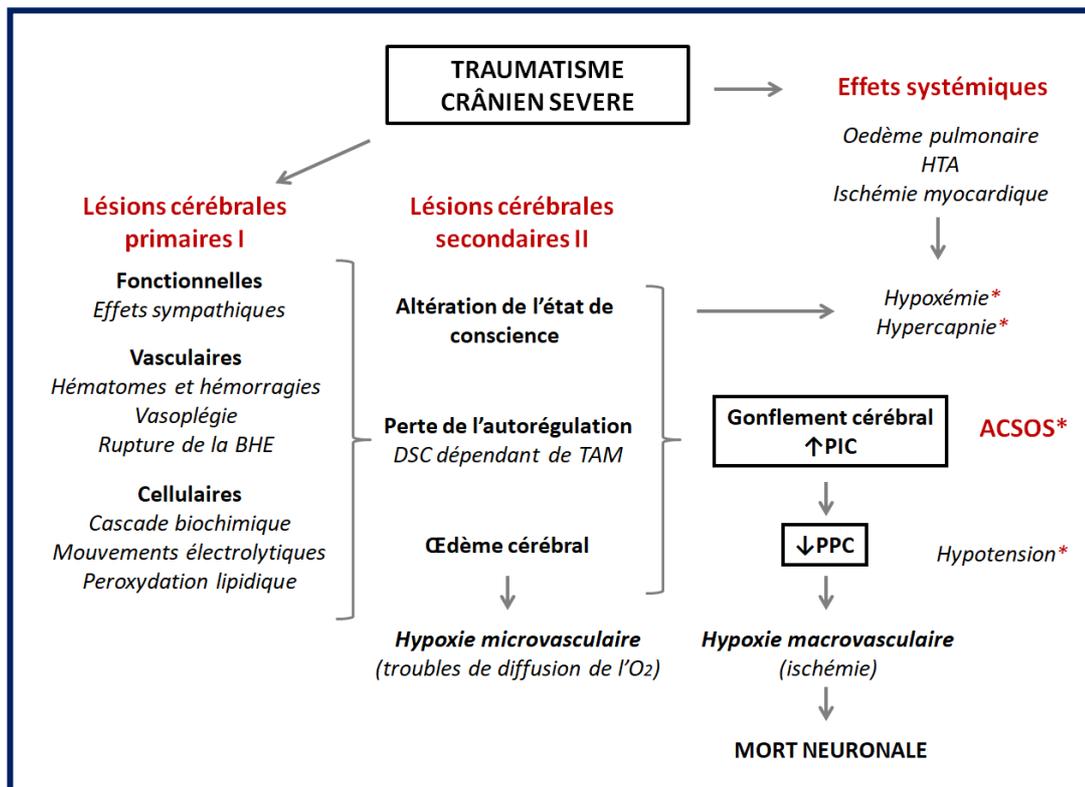


Figure 5: adapté selon: Riegel B. Réanimation du traumatisme crânien grave [Internet]. 2011 Oct [cited 2018 Mar 11]; CHRU Lille. Available from: https://www.google.ch/search?ei=Mr_dW5jYF4XQswGi6ILQCg&q=campus.neurochirurgie.fr

Les lésions cérébrales secondaires représentent l'ensemble des mécanismes physiopathologiques intracérébraux et systémiques (Agression Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique (ACSOS)) qui surviennent après l'atteinte cérébrale primaire (3). Ces lésions secondaires peuvent amplifier la lésion cérébrale initiale et de ce fait péjorer le pronostic du patient.

1.3.2 Physiopathologie des lésions secondaires

Le déterminant majeur des lésions cérébrales secondaires est l'œdème cérébral qui résulte d'une part d'un mécanisme cytotoxique en raison d'une perturbation de la fonction de la Na⁺/K⁺ ATPase et l'entrée d'eau dans les cellules. D'autre part, les lésions vasculaires causent une rupture de la BHE, une fuite de plasma dans l'espace extracellulaire et la formation d'un œdème vasogénique. L'œdème cérébral entraîne alors une augmentation exponentielle de la pression intracrânienne (PIC) avec pour conséquence une diminution de la pression de perfusion cérébrale (PPC) et une hypoxie neuronale par ischémie. La présence d'agressions systémiques (ACSOS) comme une hypotension contribuent à la péjoration de l'ischémie (cf. Figure 5).

En condition normale, l'autorégulation cérébrale permet de maintenir un DSC constant malgré des variations de tension artérielle moyenne (TAM), ceci grâce à une modification des résistances vasculaires ($DSC = PPC \times RV$) (12). Or chez le patient traumatisé crânien, cette autorégulation peut être perturbée suite à des lésions vasculaires, le DSC devient alors dépendant de la PPC et donc de la TAM, exposant le cerveau lésé à un risque plus élevé d'ischémie (3).

1.3.3 *Monitoring de la circulation et oxygénation cérébrales*

Le monitoring invasif de la PIC grâce à un capteur intraparenchymateux permet de faire une première évaluation de l'état circulatoire cérébral global et est indiqué pour tous les patients avec une échelle de Glasgow inférieure à 9 et présentant des signes d'hypertension intra-crânienne (HTIC) au CT-cérébral selon le score de Marshall (3). A partir de la mesure de la PIC, il est possible de calculer la PPC (TAM-PIC). En revanche, il ne permet pas de détecter de façon sensible les épisodes d'ischémie régionale, raison pour laquelle il est souvent combiné à un capteur de pression tissulaire en oxygène (PbtiO₂) qui mesure localement les apports en oxygène. « La PbtiO₂ est un reflet du contenu tissulaire en oxygène représenté par la différence entre la quantité d'oxygène ayant traversé la BHE et celle utilisée par le métabolisme » (10). La mesure simultanée de la PIC et de la PbtiO₂ permet de mieux évaluer les troubles de la perfusion et de l'oxygénation et d'optimiser les cibles individuelles de PPC (12).

1.3.4 *Principes de prise en charge du traumatisme crânien sévère*

Il n'existe pas de traitement spécifique du traumatisme crânien, la prise en charge est dès lors basée sur le traitement des lésions cérébrales secondaires (13). La stratégie thérapeutique initiale « classique » vise en premier lieu la diminution de l'œdème cérébral et l'HTIC (définie par une PIC > 20 mmHg) par le biais d'un traitement multifactoriel (sédation/analgésie, osmothérapie, hyperventilation modérée) (2).

Par ailleurs, malgré une bonne perfusion cérébrale, il existe des atteintes microvasculaires qui contribuent à l'hypoxie cérébrale. En effet, l'œdème cérébral concerne également les pieds astrocytaires au niveau de la BHE ce qui va engendrer des troubles de la diffusion de l'oxygène. On rencontre également une altération du métabolisme oxydatif et une mauvaise utilisation de l'oxygène en raison d'une dysfonction mitochondriale (10).

1.4 Dysfonction énergétique après un traumatisme crânien sévère

Lors du traumatisme crânien, on assiste à des modifications du métabolisme énergétique cellulaire entraînant une augmentation du lactate cérébral. L'atteinte cérébrale induit une cascade d'événements biochimiques et mouvements électrolytiques ce qui augmente les besoins en énergie nécessaires au rétablissement de l'équilibre ionique.

Si la pression de perfusion cérébrale n'est pas suffisante, il n'y aura plus assez d'oxygène et de glucose pour répondre aux besoins. On observe alors une augmentation de l'extraction de l'oxygène ainsi qu'une densité plus importante de transporteurs GLUT1 et GLUT3, ceci afin d'optimiser le transport de glucose (10). Grâce à la production de catécholamines, de glucagon et de cortisol lié au stress, on va avoir une stimulation de la lipolyse et de la protéolyse ce qui va fournir un substrat pour la néoglucogenèse au foie et donc augmenter le glucose disponible pour le cerveau. La diminution de l'utilisation périphérique du glucose par insulino-résistance va également dans ce sens, moyennant l'installation d'une hyperglycémie (6). Lorsque ces mécanismes compensatoires sont dépassés, le manque d'oxygène au niveau neuronal va empêcher le pyruvate d'entrer dans la phosphorylation oxydative. Il va donc y avoir une activation de la glycolyse anaérobie au sein des astrocytes à partir des réserves de glycogène. Le lactate produit va s'accumuler dans l'espace extracellulaire causant une augmentation du LPR (14). La part liée au métabolisme anaérobie dans le contexte ischémique ne représente qu'une petite partie du lactate produit.

En effet, il semblerait que la majorité du lactate soit produit en présence d'oxygène et de glucose (15). Le premier mécanisme est une hyperglycolyse aérobie astrocytaire compensatoire. En effet, l'atteinte cérébrale va produire un relargage excessif de glutamate ce qui entraîne un afflux massif de calcium et sodium dans les cellules. Afin de maintenir l'équilibre ionique, la pompe Na^+/K^+ ATPase va être activée ce qui va nécessiter beaucoup d'énergie. Se met alors en place une hyperglycolyse astrocytaire générant une augmentation transitoire du lactate utile comme substrat supplémentaire aux neurones (cf. Figure 6) (14).

Un autre mécanisme expliquant un taux de lactate élevé serait une « crise métabolique ». Elle aurait pour origine une dysfonction mitochondriale rendant impossible l'utilisation de l'oxygène dans la phosphorylation oxydative (14). En effet, lors de l'afflux de calcium dans les cellules, celui-ci est séquestré dans les mitochondries afin de maintenir l'homéostasie. Le stress calcique va entraîner l'ouverture d'un pore mitochondrial membranaire (mPTP), augmentant ainsi sa perméabilité. S'ensuit une dépolarisation de la membrane rendant impossible l'utilisation de l'oxygène au travers de la phosphorylation oxydative et un arrêt de la production d'ATP. De l'eau va également entrer dans la mitochondrie péjorant son fonctionnement (10).

En réponse à cela, les astrocytes vont activer la glycolyse aérobie augmentant le lactate extracellulaire. L'ensemble de ces phénomènes de dysfonction énergétique semble donc plutôt être de nature non-ischémique.

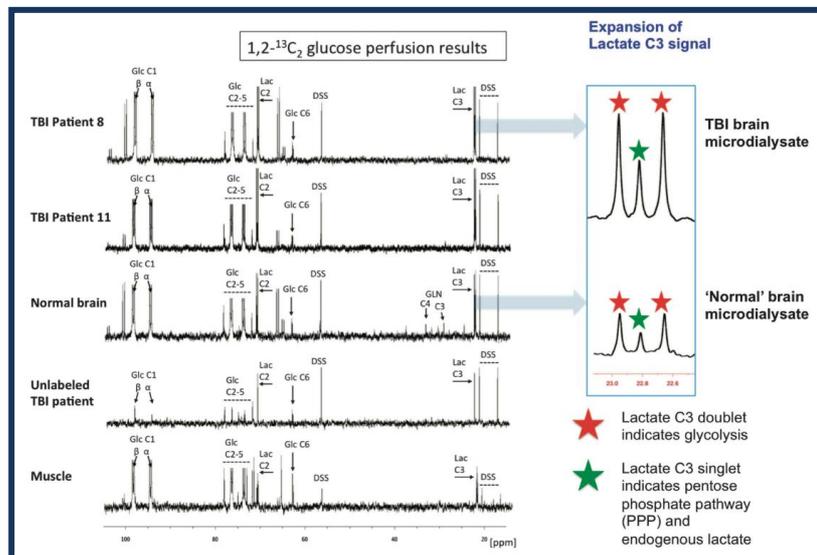


Figure 6 : Carpenter KLH, Jalloh I, Hutchinson PJ. Glycolysis and the significance of lactate in traumatic brain injury. *Front Neurosci* [Internet]. 2015 Apr 8 [cited 2018 Jun 19];9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2015.00112/abstract>

1.5 Monitoring du métabolisme énergétique cérébral

1.5.1 Généralités

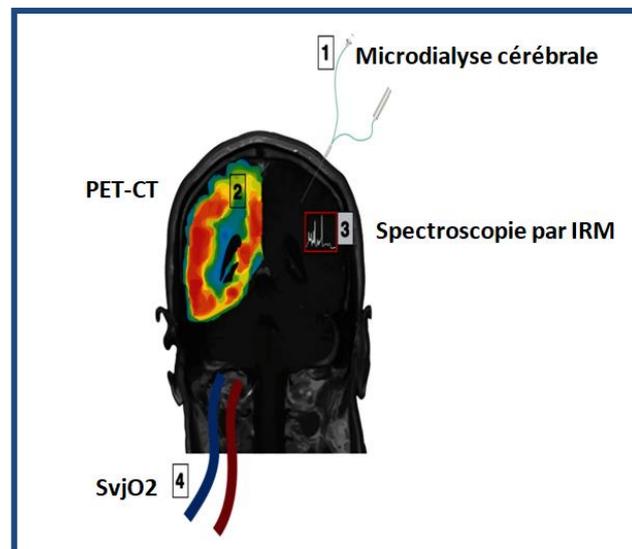


Figure 7 : adapté selon : Jalloh I, Carpenter KLH, Helmy A, Carpenter TA, Menon DK, Hutchinson PJ. Glucose metabolism following human traumatic brain injury: methods of assessment and pathophysiological findings. *Metab Brain Dis*. 2015 Jun;30(3):615–32.

Il existe différentes méthodes afin de monitorer le métabolisme cérébral. La spectroscopie par IRM permet d'identifier les molécules impliquées dans le métabolisme cérébral dans des localisations définies, mais une quantification précise de ces métabolites est difficile (10). Le PET-CT permet quant à lui d'avoir un reflet du transport cellulaire du glucose, ceci grâce à un traceur marqué qui est ensuite capté au niveau cérébral puis phosphorylé par l'hexokinase au cours de la glycolyse (10). La mesure de la saturation jugulaire en oxygène ($SvjO_2$) identifie une éventuelle baisse du DSC caractérisé par une augmentation de la différence artériovoineuse en oxygène en raison d'une augmentation de l'extraction au niveau cérébral (16). La limite de cette technique est qu'elle ne permet pas de détecter les changements métaboliques entre les différentes zones du cerveau.

1.5.2 Microdialyse cérébrale (CMD)

La surveillance des paramètres comme la PIC et $PbtiO_2$ est importante car permet de rendre compte de la circulation cérébrale ainsi que l'oxygénation tissulaire. En revanche, elle ne donne pas d'information sur le métabolisme énergétique cellulaire. Or en identifiant les altérations métaboliques qui surviennent après un traumatisme crânien, cela permettrait d'individualiser et affiner les stratégies de traitement et ainsi potentiellement améliorer le pronostic du patient (17). Le cathéter de microdialyse est inséré chirurgicalement en même temps que le cathéter PIC/ $PbtiO_2$ dans le parenchyme cérébral. Pour les traumatismes crâniens, il est positionné dans le lobe frontal non dominant ou du côté des lésions maximales après repérage préalable au CT-cérébral (17).

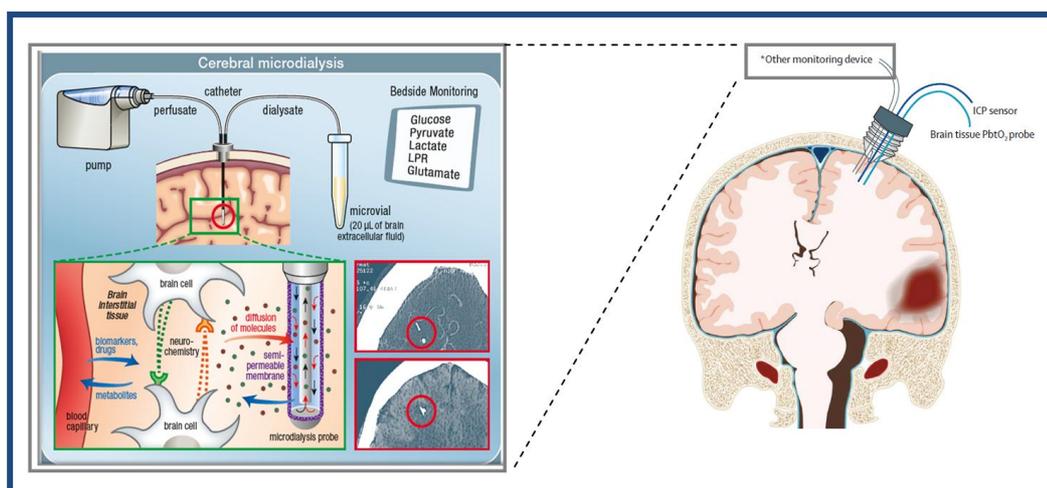


Figure 8 : Oddo M, Hutchinson PJ. Understanding and monitoring brain injury: the role of cerebral microdialysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017 Dec 23 [cited 2018 May 15]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-017-5031-6>

Le cathéter est composé de deux tubes. Le tube externe est alimenté par une solution de perfusion dont la composition est similaire à celle du liquide céphalo-rachidien (LCR). Son extrémité est pourvue d'une membrane semi-perméable qui permet la diffusion bidirectionnelle des molécules selon un gradient de concentration. Le « perfusé » va alors se transformer en « microdialysat » représentatif de la composition du milieu extracellulaire cérébral. Environ 20µL sont prélevés toutes les heures par le tube interne puis analysés au lit du malade par l'appareil de microdialyse (cf. Figure 8). Ce dispositif permet de suivre la concentration des différents marqueurs métaboliques comme le glucose, le pyruvate, le lactate, le glutamate ou encore le glycérol (cf. Figure 9) (17).

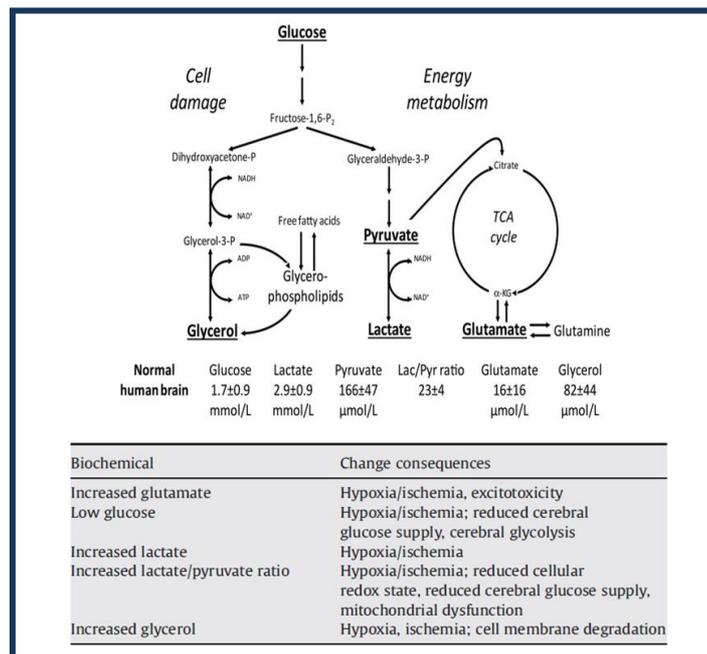


Figure 9 : McAdoo DJ, Wu P. Microdialysis in central nervous system disorders and their treatment. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008 Aug;90(2):282–96.

En clinique, c'est le glucose cérébral ainsi que le rapport lactate/pyruvate (LPR) qui sont essentiellement utilisés pour guider les stratégies thérapeutiques. Ces données issues de la microdialyse doivent également être mises en relation avec la PIC et la PbtO₂.

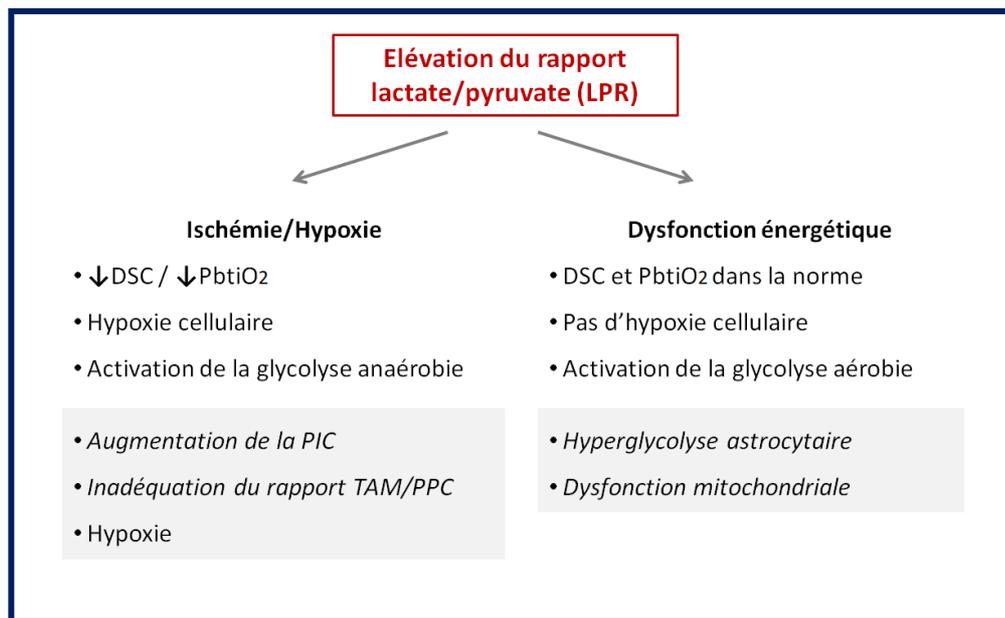


Figure 10 : adapté selon : Carteron L, Bouzat P, Oddo M. Cerebral Microdialysis Monitoring to Improve Individualized Neurointensive Care Therapy: An Update of Recent Clinical Data. *Front Neurol* [Internet]. 2017 Nov 13 [cited 2018 Sep 30];8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2017.00601/ful>

En cas de diminution du DSC ou de l'oxygénation, on assiste à une augmentation du LPR et du lactate associé à une altération des valeurs de PIC, PPC ou PbtiO₂. On peut également avoir un LPR augmenté alors même que la PPC et la PbtiO₂ sont dans la norme. En effet, ceci peut s'expliquer par une hyperglycolyse ou une dysfonction mitochondriale (cf. Figure 10) (18).

2 Hypothèses et plus values escomptées

2.1 Hypothèses

- Les épisodes de LPR élevé seraient fréquents après un traumatisme crânien sévère.
- Ils interviendraient le plus souvent en l'absence d'ischémie ou hypoxie et seraient donc indétectables sans la microdialyse cérébrale.
- La caractérisation de l'étiologie de l'élévation du LPR permettrait une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques des lésions cérébrales secondaires.
- La présence d'épisodes de LPR élevé aurait un impact clinique et pronostique.

2.2 Plus values escomptées

Actuellement, il n'existe pas de traitement spécifique du traumatisme crânien qui est une pathologie complexe et hétérogène et qui nécessite une prise en charge individualisée (1). Le monitoring cérébral multimodal a donc été développé dans ce but. Malgré l'utilisation étendue de la microdialyse dans les unités de soins intensifs, la technique est en développement et son utilité clinique doit encore être prouvée (19). La plus value principale de cette étude est de mettre en relation les données neurophysiologiques (PIC et Pbt_iO₂) avec celles de la microdialyse afin d'évaluer les causes menant à l'augmentation du rapport lactate/pyruvate chez les patients traumatisés crânien sévère ainsi que son impact clinique et pronostique. L'association avec les résultats fonctionnels a été explorée uniquement dans des cohortes limitées et aucune n'a étudié en détails les mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Cette étude y est donc dédiée. S'il s'avère que le devenir du patient est en partie dépendant de certains patterns d'élévation du rapport lactate/pyruvate qui resteraient indétectables sans la microdialyse cérébrale, ceci permettrait d'une part de prouver son utilité clinique, mais surtout de mieux cibler nos interventions thérapeutiques et ainsi offrir un traitement personnalisé.

2.3 Objectifs

Cette étude a pour buts:

- Estimer la prévalence des épisodes de LPR élevé durant les premières 48h et 120h de monitoring.
- Déterminer l'étiologie de ces épisodes de LPR élevé en les mettant en relation avec les données neurophysiologiques (PIC et Pbt_iO₂).
- Décrire l'impact pronostique et la récupération fonctionnelle des patients qui présentent des épisodes de LPR élevé.

3 Méthodologie

3.1 Type et cadre de l'étude

Cette étude de cohorte observationnelle a pour but d'analyser des données sous forme codée, collectées de routine dans le Service de Médecine Intensive Adulte (SMIA) du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), à partir du dossier médical informatisé qui représente les standards de prise en charge. L'autorisation de réutilisation sans consentement des informations médicales à des fins de recherche a été accordée par la Commission d'éthique et de recherche clinique de Lausanne.

3.2 Population analysée

L'étude concerne des patients de plus de 18ans admis dans le SMIA du CHUV entre janvier 2010 et juin 2016 puis inclus dans la cohorte LS-TBI suite à un traumatisme crânien sévère (Echelle de Glasgow <9).

3.3 Monitoring cérébral multimodal

Les patients ont été pris en charge conformément aux recommandations pour la pratique clinique du CHUV. Ainsi ceux qui présentaient des lésions cérébrales sévères associées à un risque important d'HTIC ont bénéficié d'un monitoring multimodal invasif et continu (à la minute) de la PIC (Codman®) et de la PbtO₂ (Licox®, Integra Neurosciences) grâce à un dispositif inséré dans le lobe frontal. Un troisième cathéter de microdialyse cérébrale (CMA® microdialyse) a permis la mesure (horaire) de la concentration de plusieurs métabolites cérébraux (glutamate, glycérol, lactate, pyruvate, glucose).

3.4 Récolte et traitement des données

Les données neurophysiologiques (PbtO₂, TAM, PIC, PPC) ont été enregistrées par un système de recueil d'informations cliniques informatisé (Metavision®) tandis que les échantillons de microdialyse ont été récupérés dans des microvettes et analysés au lit du patient par un analyseur de cinétique enzymatique (analyseur ISCUS flex®), puis reportées automatiquement dans le logiciel Metavision® (pour LPR et glucose). Ces données ont ensuite été tablées dans des fichiers Excel®. Les valeurs aberrantes ont été exclues manuellement. Une table Excel® a ensuite été créée recensant tous les patients sous monitoring multimodal depuis au moins 24h. Pour chaque patient, les données démographiques (âge, sexe, scores de sévérité, échelle de Glasgow (GCS) à l'admission, durée du séjour aux soins intensifs, status mort/vivant à la sortie de l'hôpital, pronostic fonctionnel à 6mois (GOS), nombre d'échantillons de glucose et LPR) ont été récoltées. Sur les 48 premières heures puis 120 heures après l'admission aux soins intensifs, les épisodes d'élévation du LPR (valeur seuil de LPR>35 = High LPR (HLPR)) ont été relevés. Sur ces mêmes tranches horaires ont été recensés les épisodes (\geq 5 minutes consécutives) de PIC élevée (HICP=PIC>20mmHg) et d'hypoxie cérébrale (BH=PbtO₂<20mmHg). Ces épisodes sont considérés comme étant « pathologiques ».

Sur la base de cela, nous avons d'abord estimé la prévalence des différents épisodes pathologiques, en d'autres termes le pourcentage de patients qui en ont présenté au moins un durant les 48 et 120 premières heures de monitoring. Ensuite, grâce au logiciel MATLAB®, la durée totale des différents épisodes pathologiques a pu être calculée puis rapportée à la durée totale de monitoring, permettant ainsi de définir le pourcentage total d'heures de monitoring passé en « zone pathologique » ce qui constitue *la charge pathologique* (cf. Figure 11).

48h			
<i>J1 (heures)</i>	<i>PIC (mmHg)</i>	<i>PbtiO₂ (mmHg)</i>	<i>LPR</i>
00 : 01	22	30	
00 : 02	21	30	
00 : 03	21	32	
00 : 04	23	27	
00 : 05	23	25	38
00 : 06	21	25	
00 : 07	23	23	
00 : 08	20	26	
00 : 09	22	23	
	12	23	
	10	23	
	10	34	
	10	18	
	11	18	
12 : 05	13	18	36
	14	19	
	11	19	
	10	15	
	9	16	
	8	15	
23 : 05	13	15	40
<i>J2 (heures)</i>			
00 : 40	10	18	
00 : 41	10	18	
00 : 42	11	18	
00 : 43	13	19	
00 : 44	14	19	
00 : 45	11	15	37
	10	16	
	9	15	
	8	23	
	11	23	
	10	23	
	9	34	
23 : 59	8	18	
<i>Temps passé en « zone pathologique »</i>	9min	20min	4h

Figure 11 : Traitement des données : dans cet exemple fictif illustrant les 48 premières heures de monitoring d'un patient, on relève 4 épisodes de LPR élevé ce qui correspond à 4h. Le temps passé en présence d'une hypertension intra-crânienne est de 9min et le temps passé en hypoxie cérébrale est de 20min.

3.5 Analyse statistique

Nous avons d'abord procédé à une analyse univariée en observant la présence ou non d'une association avec les autres variables durant l'heure précédant l'épisode de LPR élevé (cf. Figure 12) ainsi que la relation avec le pronostic fonctionnel à 6 mois. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel JMP13®. Étant donné la distribution non normale des variables, celles-ci ont été présentées sous la forme de médianes et intervalles interquartiles (25-75%). Les comparaisons entre les variables ont été analysées avec le test de Wilcoxon pour les variables continues et le test de Fischer pour les variables catégorielles. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme étant significative. Pour finir, nous avons effectué une analyse multivariée par régression logistique (incluant toutes les variables avec un $p < 0,20$ à l'analyse univariée ; maximum de 5 variables), en utilisant le logiciel STATA®.

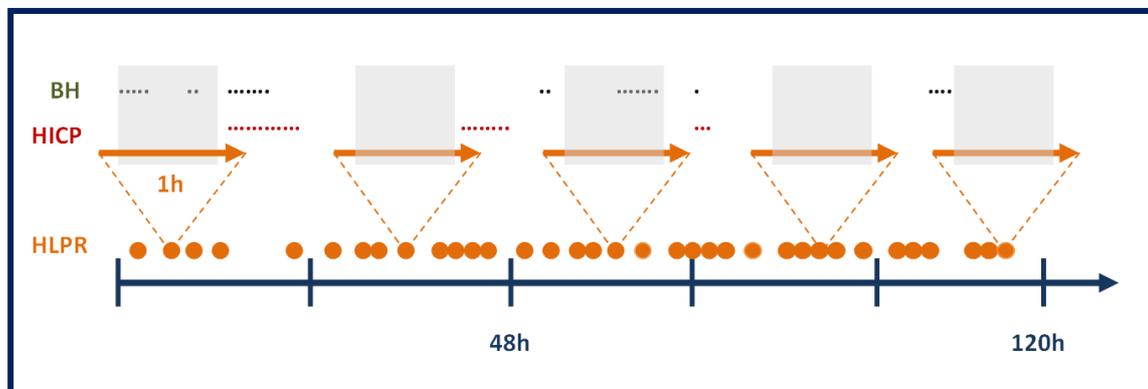


Figure 12 : Analyse statistique: dans cet exemple, si l'on regarde l'heure (60min) qui précède le 2^{ème} épisode de LPR élevé (HLPR), on remarque qu'il est associé à une hypoxie cérébrale (BH).

4 Résultats

4.1 Flow chart

Cette étude est basée sur un total de 154 patients admis dans le SMIA du CHUV entre janvier 2010 et juin 2016, inclus dans la cohorte LS-TBI suite à un traumatisme crânien sévère (GCS<9). 108 patients ont bénéficié d'un monitoring multimodal complet avec les 3 moniteurs (PIC, PbtO₂ et microdialyse cérébrale), dont 105 ont eu un suivi fonctionnel à 6 mois (GOS). De ceux-ci, 83 patients ont des données de monitoring complètes pendant 5 jours consécutifs (120h).

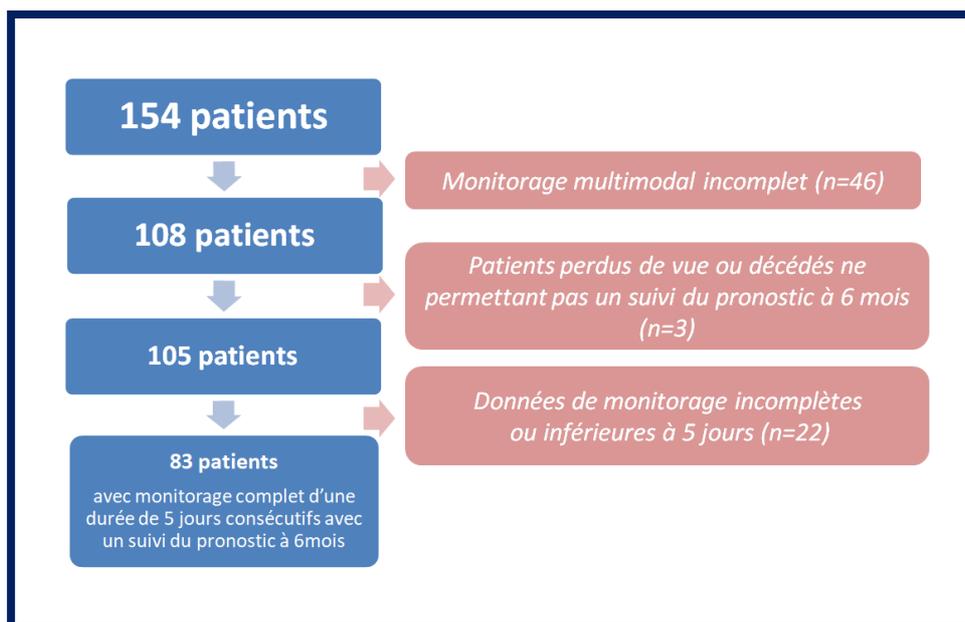


Figure 13 : Flow chart

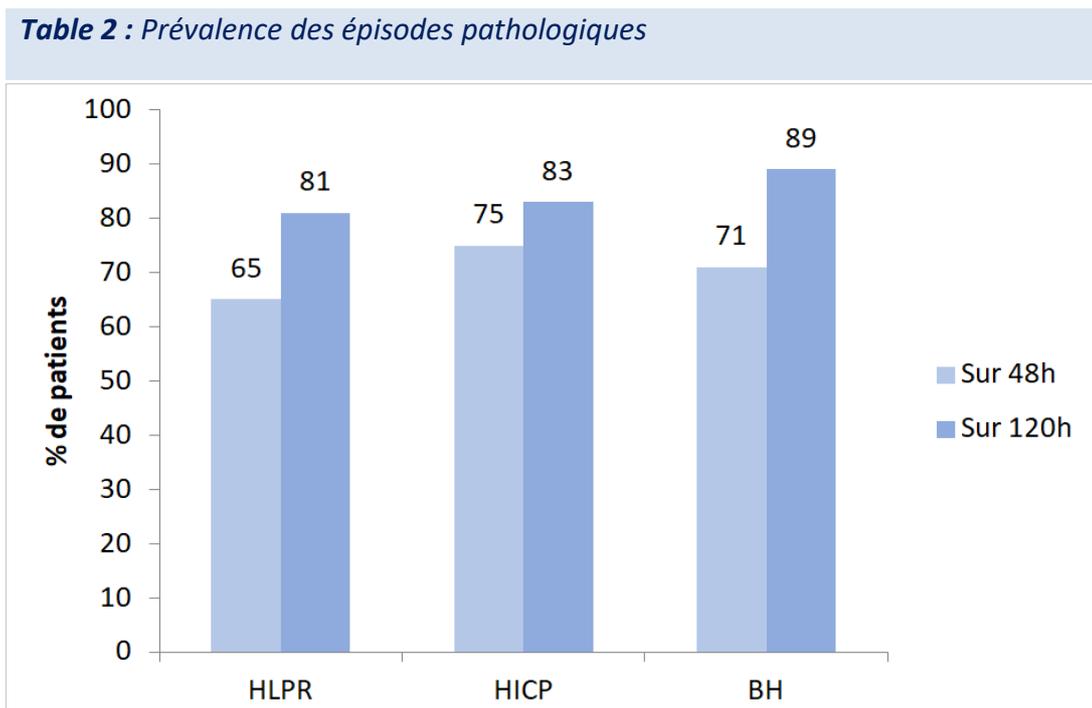
4.2 Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

Table 1: Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

Nombre de patients avec monitoring multimodal complet (n)	108
Age (années)	47 (28-61)
Sexe (%)	
Homme	69
Femme	31
Score Apache II	21 (15-25)
Glasgow Coma Scale (GCS) à l'admission	3 (3-4)
Score de Marshall	2 (2-4)
Glasgow Outcome Score (GOS) à 6mois (%)	
Pronostic favorable (GOS 4-5)	45
Pronostic défavorable (GOS 1-3)	55
Durée du séjour aux soins intensifs (jours)	12 (7-19)
Durée de monitoring (jours)	5 (3-7)

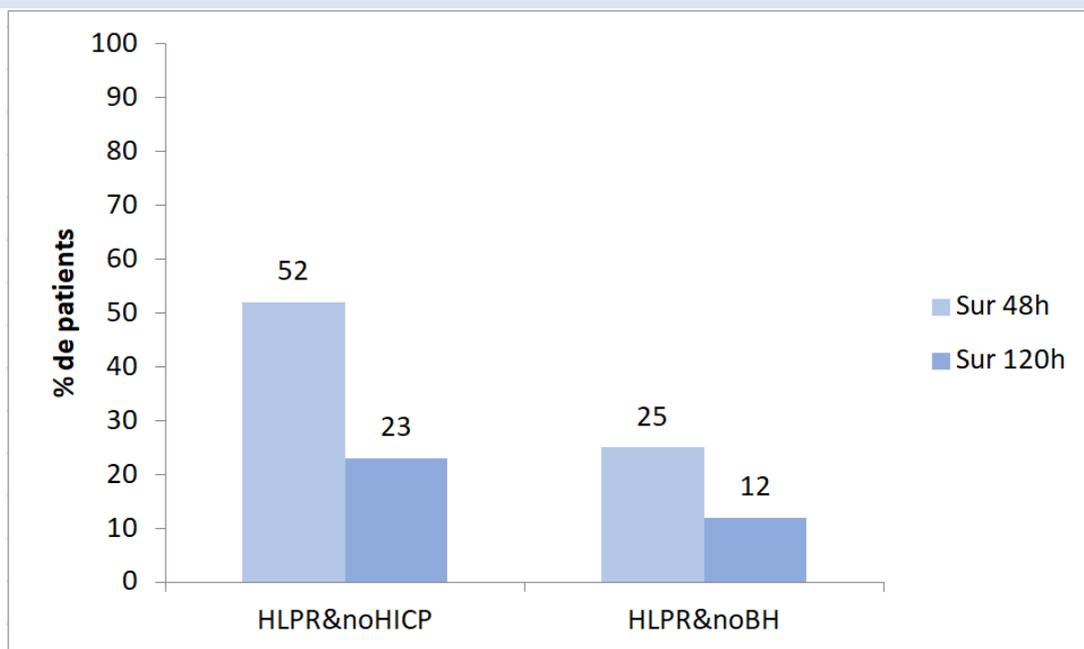
Les résultats montrent que la cohorte étudiée est représentative de la population touchée par cette pathologie sévère, soit une médiane de 69% d'hommes d'une quarantaine d'année. La durée d'hospitalisation est de 12 jours dont 5 jours de monitoring. Les patients sont dans le coma et présentent des lésions intracrâniennes au CT-cérébral (score de Marshall ≥ 2). La mortalité prédite à l'admission est estimée à 40% (score Apache II à 21), avec un pronostic favorable dans environ la moitié des cas.

4.3 Prévalence des épisodes pathologiques



Si l'on regarde la prévalence des différents épisodes pathologiques que sont un rapport lactate/pyruvate élevé (HLPR), l'hypertension intracrânienne (HICP) et l'hypoxie cérébrale (BH), on voit que sur les premières 48 heures de monitoring, l'hypertension intracrânienne (75%) et l'hypoxie (71%) sont plus fréquentes que l'élévation du rapport lactate/pyruvate (65%). Après les premières 48h, le nombre de patients qui présentent un rapport lactate/pyruvate élevé augmente (81%) et s'équilibre avec l'hypertension intracrânienne et l'hypoxie.

Table 3 : Prévalence du rapport lactate/pyruvate élevé seul



Dans les 48 premières heures, 52% des patients ont un rapport lactate/pyruvate élevé sans hypertension intracrânienne associée.

4.4 Charge pathologique et étiologie de l'élévation du rapport lactate/pyruvate

Table 4 : Charge pathologique et étiologie de l'élévation du rapport lactate/pyruvate (%)

	0-48h	0-120h
Rapport lactate/pyruvate élevé (HLPR)	20 (2-43)	20 (4-42)
Hypertension intracrânienne (HICP)	12 (2-35)	19 (6-50)
Hypoxie cérébrale (BH)	11 (0-43)	17 (4-39)
HLPR+HICP	0 (0-8)	0 (0-11)
HLPR+BH	0 (0-11)	2 (0-13)

Si l'on regarde le pourcentage du temps de monitoring passé en zone pathologique (« charge pathologique »), sur les 5 jours de monitoring, les patients passent en médiane 20% du temps avec un rapport lactate/pyruvate élevé, 19% en ischémie et 17% en hypoxie cérébrale. Il est intéressant de noter que l'élévation du rapport lactate/pyruvate survient le plus souvent isolément puisqu'elle n'est associée à l'hypoxie que 2% du temps.

4.5 Pronostic fonctionnel à 6 mois (Glasgow Outcome Score)

Table 4: Pronostic fonctionnel à 6 mois (Glasgow Outcome Score ; 4-5 favorable ; 1-3 défavorable)

		GOS 4-5 (n= 47)	GOS 1-3 (n= 58)	Valeur de p
VARIABLES DEMOGRAPHIQUES	Age (années)	36 (24-53)	52 (35-73)	0.0017*
	Sexe (%)			0.77
	Hommes	30	39	
	Femmes	14	16	
	Glasgow Coma Scale à l'admission	3 (3-3)	3 (3-4)	0.75
	Score Apache II	20 (15-26)	21 (14-23)	0.29
	Score de Marshall	2 (2-3) (n=38)	3 (2-5) (n=43)	0.0031*
RAPPORT L/P CEREBRAL (% heures de monitoring)	0-48h :	n=32	n=49	
	LPR élevé (HLPR)	8 (0-29)	29 (3-55)	0.077
	HLPR+HICP simultané	0 (0-4)	0 (0-12)	0.72
	HLPR+BH simultané	0 (0-3)	3 (0-22)	0.0231*
	0-120h :	n=33	n=50	
	LPR élevé (HLPR)	8 (2-24)	26 (12-51)	0.0220*
	HLPR+HICP simultané	0 (0-11)	1 (0-12)	0.56
	HLPR+BH simultané	1 (0-4)	4 (0-22)	0.0181*
PIC PBO ₂ (% heures de monitoring)	0-48h :	n=36	n=44	
	Hypertension intracrânienne (HICP)	11 (1-32)	13 (1-38)	0.83
	Hypoxie cérébrale (BH)	3 (0-17)	26 (5-60)	0.0032*
	0-120h :	n=36		
	Hypertension intracrânienne (HICP)	18 (7-50)	19 (5-54) n=45	0.63
	Hypoxie cérébrale (BH)	8 (2-25)	27 (11-49) n=46	0.0042*

Sur les 48h premières heures de monitoring cérébral, les patients qui présentent une élévation du rapport lactate/pyruvate liée à une hypoxie cérébrale ont un moins bon pronostic fonctionnel ($p=0.0231$) même si cette association n'est présente que 3% du temps de monitoring. L'hypoxie seule est également associée significativement ($p=0.0032$) à un mauvais pronostic. En revanche, il n'y a pas d'association avec l'hypertension intracrânienne (cf. Figure 14).

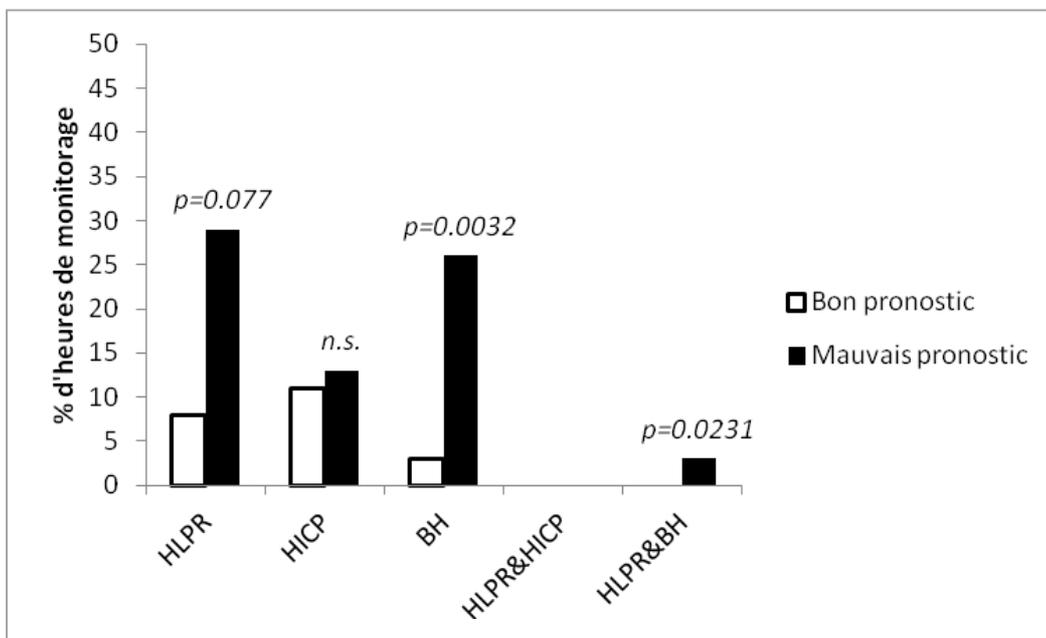


Figure 14 : Association avec le pronostic fonctionnel à 6mois (sur 48h)

Sur les 5 jours de monitoring, une élévation isolée du rapport lactate/pyruvate est significativement associée à un mauvais pronostic fonctionnel à 6mois ($p=0.0220$). Lorsqu'elle est liée à une hypoxie cérébrale le pronostic est moins bon ($p=0.0181$). L'hypoxie seule est également associée à un mauvais pronostic ($p=0.0042$). En revanche, il n'y a pas d'association avec l'hypertension intracrânienne (cf. Figure 15).

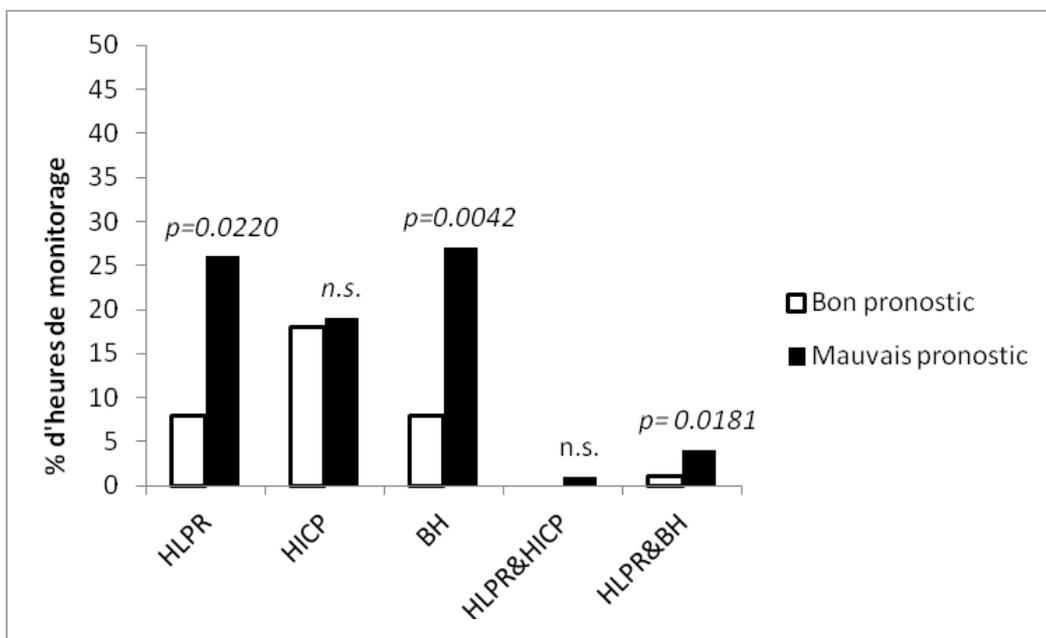


Figure 15 : Association avec le pronostic fonctionnel à 6mois (sur 120h)

Table 5 : Pronostic fonctionnel à 6 mois ajusté pour l'âge, les scores Marshall et Apache II

	Odds Ratio	P> z	Intervalle de confiance 95%
Age	0.9	0.355	0.93 ; 1.02
Score de Marshall	0.53	0.034	0.29 ; 0.95
Score Apache II	1.05	0.417	0.93 ; 1.18
LPR élevé (HLPR)	0.99	0.377	0.96 ; 1.01
Hypoxie cérébrale (BH)	0.97	0.048	0.93 ; 0.99

Après ajustement pour l'âge, les scores de Marshall et Apache II, l'hypoxie cérébrale reste significativement associée au pronostic fonctionnel à 6mois mais pas l'élévation du rapport lactate/pyruvate (p=0.048).

5 Discussion

5.3 Prévalence et étiologie de l'élévation du rapport lactate/pyruvate

Sur 5 jours de monitoring, 81% des patients, essentiellement des hommes d'une quarantaine d'année dans un état clinique sévère, présentent au moins un épisode de LPR élevé et chaque patient passe en médiane 20% du temps avec un LPR élevé. Il est important de constater que ceci survient le plus souvent isolément. En effet, la survenue simultanée d'un LPR élevé et d'une hypoxie ou hypertension intracrânienne est rare ce qui signifie que « if you do not monitor it, you don't see it ». Ceci veut dire aussi que l'élévation du LPR dans la phase aigüe d'un traumatisme crânien sévère n'est la plupart du temps pas liée à une hypoxie ou une ischémie, mais plutôt à une dysfonction énergétique expliquée soit par une hyperglycolyse astrocytaire compensatoire soit une dysfonction mitochondriale rendant impossible la production d'énergie par le biais de la phosphorylation oxydative.

5.4 Association avec le pronostic fonctionnel à 6 mois

Les patients qui présentent une élévation isolée du LPR dans les 5 premiers jours après le traumatisme crânien, une hypoxie dans les premières 48 heures ou une association des deux ont un moins bon pronostic fonctionnel à 6 mois. En revanche, l'hypertension intracrânienne n'est jamais associée à un LPR élevé et n'a pas d'influence sur le pronostic. Après ajustement pour l'âge, le Marshall et l'Apache II score, l'hypoxie cérébrale reste associée au pronostic de façon significative, mais pas l'élévation du rapport lactate/pyruvate. Ceci signifie que le monitoring du LPR mais surtout de la $PbtO_2$ est fondamental, plus que celui de la PIC afin d'orienter et personnaliser les interventions thérapeutiques.

5.5 Perspectives

Grâce à la microdialyse et le monitoring du LPR, il serait possible d'identifier les patients qui pourraient bénéficier de traitements ciblés comme les découpleurs membranaires (4-trifluoroéthoxy phénylhydrazone (FCCP)), les biocarburants alternatifs (lactate, corps cétoniques), les antioxydants (n-acétyl-cystéine) ou les inhibiteurs du pore membranaire mPTP (Ciclosporine A) (cf. Figure 16) (20).

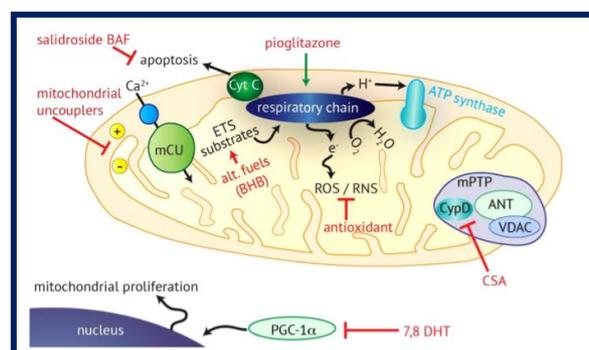


Figure 16 : Yonutas HM, Vekaria HJ, Sullivan PG. Mitochondrial specific therapeutic targets following brain injury. *Brain Res.* 2016 Jun;1640:77–93.

6 Conclusion

En conclusion, le traumatisme crânien sévère est une pathologie fréquente et très hétérogène qui entraîne souvent un handicap à long terme et qui nécessite un traitement sur mesure. Les résultats de cette étude montrent qu'avoir un rapport lactate/pyruvate élevé dans la phase aigüe du traumatisme crânien est fréquent et associé à une mauvaise récupération fonctionnelle. De plus, celui-ci se manifeste souvent sans hypertension intracrânienne ou hypoxie cérébrale ce qui veut dire que sans la microdialyse cérébrale, ces épisodes resteraient indétectables. L'hypoxie cérébrale est fréquente après un traumatisme crânien et également liée à un mauvais pronostic alors que l'hypertension intracrânienne n'y joue aucun rôle. Ces données suggèrent donc que des altérations à l'échelle tissulaire (PbtiO₂) et cellulaire (LPR) sont des déterminants importants pour le pronostic et la récupération fonctionnelle des patients atteints de traumatismes crâniens. Le monitoring intracérébral et plus précisément le suivi combiné du LPR et de la PbtiO₂ est informatif, indépendamment de la PIC et permettrait de cibler les interventions thérapeutiques et ainsi offrir un traitement adapté à chaque patient.

7 Références

1. Maas AI, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017;
2. Oddo M, Gasche Y. Prise en charge du traumatisme cranio-cérébral sévère. *Rev Med Suisse.* 2009;12(229):2506.
3. Ltaief Z, Ben-Hamouda N, Suys T. Neuromonitorage après. *Rev Med Suisse.* 2014;10:2350–5.
4. La Schiazza R, Lamari F, Foglietti MJ, Hainque B, Bernard M, Beaudoux JL. Métabolisme énergétique cellulaire du tissu cérébral: spécificités métaboliques des tumeurs gliales. In: *Annales de Biologie Clinique.* 2008. p. 131–141.
5. Pellerin L, Magistretti PJ. Sweet Sixteen for ANLS. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Jul;32(7):1152–66.
6. Blayau C. Influence du contrôle glycémique sur le pronostic chez les traumatisés crâniens graves [Internet]. [Académie de Paris]; 2010 [cited 2017 Nov 9]. Available from: <http://docplayer.fr/3487492-Influence-du-controle-glycemique-sur-le-pronostic-chez-les-traumatisses-craniens-graves.html>
7. Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:449–476.
8. Magistretti PJ, Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. *Nat Rev Neurosci.* 2018 Mar 8;19(4):235–49.
9. Magistretti P, Pellerin L. Mécanismes cellulaires du métabolisme énergétique cérébral : implications pour l'imagerie fonctionnelle. *médecine/sciences.* 1999;15(4):451.
10. Millet A. Métabolisme cérébral au décours d'un traumatisme crânien diffus; impact de trois thérapeutiques: érythropoïétine, mannitol, lactate de sodium [Internet]. Grenoble Alpes; 2018 [cited 2018 Sep 28]. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01693068/document>
11. Patet C, Quintard H, Suys T, Bloch J, Daniel RT, Pellerin L, et al. Neuroenergetic Response to Prolonged Cerebral Glucose Depletion after Severe Brain Injury and the Role of Lactate. *J Neurotrauma.* 2015 Oct 15;32(20):1560–6.
12. Ben Hamouda N, Oddo M. Prise en charge du traumatisme crânien cérébral grave. *Réanimation.* 2013 Jan;22(S2):479–87.
13. Schoettker et al. Prise en charge des traumatismes crâniens en médecine pré-hospitalière : pourquoi et comment. *Rev Med Suisse [Internet].* 2001 [cited 2018 Sep 29];3(21643). Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2363/21643>

14. Carre E, Ogier M, Boret H, Montcriol A, Bourdon L, Jean-Jacques R. Metabolic Crisis in Severely Head-Injured Patients: Is Ischemia Just the Tip of the Iceberg? *Front Neurol* [Internet]. 2013 [cited 2018 Sep 30];4. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2013.00146/abstract>
15. Sala N, Suys T, Zerlauth J-B, Bouzat P, Messerer M, Bloch J, et al. Cerebral Extracellular Lactate Increase is Predominantly Nonischemic in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Nov;33(11):1815–22.
16. Mrozek S, Srairi M, Geeraerts T. Traumatisme crânien grave à la phase aiguë. *J Eur Urgences Réanimation*. 2017 Oct;29(3):241–54.
17. Oddo M, Hutchinson PJ. Understanding and monitoring brain injury: the role of cerebral microdialysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017 Dec 23 [cited 2018 May 15]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-017-5031-6>
18. Carteron L, Bouzat P, Oddo M. Cerebral Microdialysis Monitoring to Improve Individualized Neurointensive Care Therapy: An Update of Recent Clinical Data. *Front Neurol* [Internet]. 2017 Nov 13 [cited 2018 Sep 30];8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2017.00601/full>
19. Zeiler FA, Thelin EP, Helmy A, Czosnyka M, Hutchinson PJA, Menon DK. A systematic review of cerebral microdialysis and outcomes in TBI: relationships to patient functional outcome, neurophysiologic measures, and tissue outcome. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Dec;159(12):2245–73.
20. Yonutas HM, Vekaria HJ, Sullivan PG. Mitochondrial specific therapeutic targets following brain injury. *Brain Res*. 2016 Jun;1640:77–93.