



HAL
open science

Impact de l'optimisation du débit cardiaque sur le débit sanguin cérébral chez le patient traumatisé crânien grave : étude "DébiTC"

Perrine Boucheix

► To cite this version:

Perrine Boucheix. Impact de l'optimisation du débit cardiaque sur le débit sanguin cérébral chez le patient traumatisé crânien grave : étude "DébiTC". Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01218741

HAL Id: dumas-01218741

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01218741v1>

Submitted on 21 Oct 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2015

N°

**IMPACT DE L'OPTIMISATION DU DEBIT CARDIAQUE SUR LE DEBIT SANGUIN
CEREBRAL CHEZ LE PATIENT TRAUMATISE CRANIEN GRAVE :**

ETUDE « DEBITC »

THESE PRESENTEE
POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

PERRINE BOUCHEIX

Née le 20 Décembre 1984 à Chenôve (21)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

LE 25 SEPTEMBRE 2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

PRESIDENT DU JURY : M. le Professeur Jean-François PAYEN

DIRECTEUR DE THESE : M. le Docteur Gilles FRANCONY

MEMBRES DU JURY : M. le Professeur Pierre ALBALADEJO

M. le Docteur Pierre BOUZAT

M. le Docteur Bashar OUMMAHAN

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2015

N°

**IMPACT DE L'OPTIMISATION DU DEBIT CARDIAQUE SUR LE DEBIT SANGUIN
CEREBRAL CHEZ LE PATIENT TRAUMATISE CRANIEN GRAVE :**

ETUDE « DEBITC »

THESE PRESENTEE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

PERRINE BOUCHEIX

Née le 20 Décembre 1984 à Chenôve (21)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

LE 25 SEPTEMBRE 2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

PRESIDENT DU JURY : M. le Professeur Jean-François PAYEN

DIRECTEUR DE THESE : M. le Docteur Gilles FRANCONY

MEMBRES DU JURY : M. le Professeur Pierre ALBALADEJO

M. le Docteur Pierre BOUZAT

M. le Docteur Bashar OUMMAHAN

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|--------------|-------------------------------|---|
| PU-PH | ALBALADEJO Pierre | Anesthésiologie réanimation |
| PU-PH | APEL Florent | Ophthalmologie |
| PU-PH | ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine | chirurgie générale |
| PU-PH | BALOSSO Jacques | Radiothérapie |
| PU-PH | BARRET Luc | Médecine légale et droit de la santé |
| PU-PH | BENHAMOU Pierre Yves | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | BERGER François | Biologie cellulaire |
| PU-PH | BETTEGA Georges | Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie |
| MCU-PH | BIDART-COUTTON Marie | Biologie cellulaire |
| MCU-PH | BOISSET Sandrine | Agents infectieux |
| PU-PH | BONAZ Bruno | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |
| MCU-PH | BONNETERRE Vincent | Médecine et santé au travail |
| PU-PH | BOSSON Jean-Luc | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | BOTTARI Serge | Biologie cellulaire |
| PU-PH | BOUGEROL Thierry | Psychiatrie d'adultes |
| PU-PH | BOUILLET Laurence | Médecine interne |
| MCU-PH | BOUZAT Pierre | Réanimation |
| PU-PH | BRAMBILLA Christian | Pneumologie |
| PU-PH | BRAMBILLA Elisabeth | Anatomie et cytologie pathologiques |
| MCU-PH | BRENIER-PINCHART Marie Pierre | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | BRICAULT Ivan | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | BRICHON Pierre-Yves | Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire |
| MCU-PH | BRIOT Raphaël | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| PU-PH | CAHN Jean-Yves | Hématologie |
| MCU-PH | CALLANAN-WILSON Mary | Hématologie, transfusion |
| PU-PH | CARPENTIER Françoise | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| PU-PH | CARPENTIER Patrick | Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire |
| PU-PH | CESBRON Jean-Yves | Immunologie |
| PU-PH | CHABARDES Stephan | Neurochirurgie |

| | | |
|--------|--------------------------------|--|
| PU-PH | CHABRE Olivier | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | CHAFFANJON Philippe | Anatomie |
| PU-PH | CHAVANON Olivier | Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire |
| PU-PH | CHIQUET Christophe | Ophthalmologie |
| PU-PH | CINQUIN Philippe | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | COHEN Olivier | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | COUTURIER Pascal | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| PU-PH | CRACOWSKI Jean-Luc | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| PU-PH | DE GAUDEMARIS Régis | Médecine et santé au travail |
| PU-PH | DEBILLON Thierry | Pédiatrie |
| MCU-PH | DECAENS Thomas | Gastro-entérologie, Hépatologie |
| PU-PH | DEMATTEIS Maurice | Addictologie |
| PU-PH | DEMONGEOT Jacques | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | DERANSART Colin | Physiologie |
| PU-PH | DESCOTES Jean-Luc | Urologie |
| MCU-PH | DETANTE Olivier | Neurologie |
| MCU-PH | DIETERICH Klaus | Génétique et procréation |
| MCU-PH | DOUTRELEAU Stéphane | Physiologie |
| MCU-PH | DUMESTRE-PERARD Chantal | Immunologie |
| PU-PH | EPAULARD Olivier | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| PU-PH | ESTEVE François | Biophysique et médecine nucléaire |
| MCU-PH | EYSSERIC Hélène | Médecine légale et droit de la santé |
| PU-PH | FAGRET Daniel | Biophysique et médecine nucléaire |
| PU-PH | FAUCHERON Jean-Luc | chirurgie générale |
| MCU-PH | FAURE Julien | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | FERRETTI Gilbert | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | FEUERSTEIN Claude | Physiologie |
| PU-PH | FONTAINE Éric | Nutrition |
| PU-PH | FRANCOIS Patrice | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | GARBAN Frédéric | Hématologie, transfusion |
| PU-PH | GAUDIN Philippe | Rhumatologie |
| PU-PH | GAVAZZI Gaétan | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| PU-PH | GAY Emmanuel | Neurochirurgie |
| MCU-PH | GILLOIS Pierre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | GODFRAIND Catherine | Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique) |
| MCU-PH | GRAND Sylvie | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | GRIFFET Jacques | Chirurgie infantile |
| MCU-PH | GUZUN Rita | Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique |
| PU-PH | HALIMI Serge | Nutrition |
| PU-PH | HENNEBICQ Sylviane | Génétique et procréation |

| | | |
|--------|---|--|
| PU-PH | HOFFMANN Pascale | Gynécologie obstétrique |
| PU-PH | HOMMEL Marc | Neurologie |
| PU-PH | JOUK Pierre-Simon | Génétique |
| PU-PH | JUVIN Robert | Rhumatologie |
| PU-PH | KAHANE Philippe | Physiologie |
| PU-PH | KRACK Paul | Neurologie |
| PU-PH | KRAINIK Alexandre | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | LABARERE José | Epidémiologie ; Eco. de la Santé |
| PU-PH | LANTUEJOUL Sylvie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| MCU-PH | LAPORTE François | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCU-PH | LARDY Bernard | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCU-PH | LARRAT Sylvie | Bactériologie, virologie |
| MCU-PH | LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine | Physiologie |
| PU-PH | LECCIA Marie-Thérèse | Dermato-vénérologie |
| PU-PH | LEROUX Dominique | Génétique |
| PU-PH | LEROY Vincent | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |
| PU-PH | LETOUBLON Christian | chirurgie générale |
| PU-PH | LEVY Patrick | Physiologie |
| MCU-PH | LONG Jean-Alexandre | Urologie |
| PU-PH | MACHECOURT Jacques | Cardiologie |
| PU-PH | MAGNE Jean-Luc | Chirurgie vasculaire |
| MCU-PH | MAIGNAN Maxime | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| PU-PH | MAITRE Anne | Médecine et santé au travail |
| MCU-PH | MALLARET Marie-Reine | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MCU-PH | MARLU Raphaël | Hématologie, transfusion |
| MCU-PH | MAUBON Danièle | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | MAURIN Max | Bactériologie - virologie |
| MCU-PH | MCLEER Anne | Cytologie et histologie |
| PU-PH | MERLOZ Philippe | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PU-PH | MORAND Patrice | Bactériologie - virologie |
| PU-PH | MOREAU-GAUDRY Alexandre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | MORO Elena | Neurologie |
| PU-PH | MORO-SIBILOT Denis | Pneumologie |
| MCU-PH | MOUCHET Patrick | Physiologie |
| PU-PH | MOUSSEAU Mireille | Cancérologie |
| PU-PH | MOUTET François | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie |
| MCU-PH | PACLET Marie-Hélène | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | PALOMBI Olivier | Anatomie |
| PU-PH | PARK Sophie | Hémato - transfusion |
| PU-PH | PASSAGGIA Jean-Guy | Anatomie |
| PU-PH | PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François | Anesthésiologie réanimation |
| MCU-PH | PAYSANT François | Médecine légale et droit de la santé |

| | | |
|--------|-------------------------------|--|
| MCU-PH | PELLETIER Laurent | Biologie cellulaire |
| PU-PH | PELLOUX Hervé | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | PEPIN Jean-Louis | Physiologie |
| PU-PH | PERENNOU Dominique | Médecine physique et de réadaptation |
| PU-PH | PERNOD Gilles | Médecine vasculaire |
| PU-PH | PIOLAT Christian | Chirurgie infantile |
| PU-PH | PISON Christophe | Pneumologie |
| PU-PH | PLANTAZ Dominique | Pédiatrie |
| PU-PH | POLACK Benoît | Hématologie |
| PU-PH | POLOSAN Mircea | Psychiatrie d'adultes |
| PU-PH | PONS Jean-Claude | Gynécologie obstétrique |
| PU-PH | RAMBEAUD Jacques | Urologie |
| MCU-PH | RAY Pierre | Génétique |
| PU-PH | REYT Émile | Oto-rhino-laryngologie |
| MCU-PH | RIALLE Vincent | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | RIGHINI Christian | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | ROMANET J. Paul | Ophthalmologie |
| MCU-PH | ROUSTIT Matthieu | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie |
| MCU-PH | ROUX-BUISSON Nathalie | Biochimie, toxicologie et pharmacologie |
| PU-PH | SARAGAGLIA Dominique | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| MCU-PH | SATRE Véronique | Génétique |
| PU-PH | SAUDOU Frédéric | Biologie Cellulaire |
| PU-PH | SCHMERBER Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | SCHWEBEL-CANALI Carole | Réanimation médicale |
| PU-PH | SCOLAN Virginie | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | SEIGNEURIN Arnaud | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | STAHL Jean-Paul | Maladies infectieuses, maladies tropicales |
| PU-PH | STANKE Françoise | Pharmacologie fondamentale |
| MCU-PH | STASIA Marie-José | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | TAMISIER Renaud | Physiologie |
| PU-PH | TONETTI Jérôme | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PU-PH | TOUSSAINT Bertrand | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | VANZETTO Gérald | Cardiologie |
| PU-PH | VUILLEZ Jean-Philippe | Biophysique et médecine nucléaire |
| PU-PH | WEIL Georges | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | ZAOUI Philippe | Néphrologie |
| PU-PH | ZARSKI Jean-Pierre | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |

REMERCIEMENTS AU JURY

A Monsieur le Professeur Jean-François Payen,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury et de m'avoir accordé votre confiance pendant toutes ces années d'internat. Merci d'avoir suscité mon intérêt pour la recherche et d'avoir pu faciliter mon accès à l'Institut des Neurosciences. Je souhaitais vous remercier tout particulièrement pour avoir su rester disponible malgré un surcroît de travail évident lié à vos fonctions et pour votre écoute.

A Monsieur le Professeur Pierre Albaladejo,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, et pour votre enseignement tout au long de mon internat. Merci pour votre compagnonnage au bloc cardiaque et sur le plan universitaire depuis 6 ans, pour votre esprit de clarté et de synthèse. Merci pour votre humanité.

Au Docteur Gilles Francony,

Comment te remercier en quelques mots ? Tu fais partie de ces gens qui m'ont marquée pendant ma formation et qui donnent un sens à notre métier parfois difficile. Sois remercié de ce que tu m'as appris en neuroréanimation, pour ainsi dire quasiment tout ! Je te suis profondément reconnaissante de m'accueillir dans votre équipe en Novembre.

Au Docteur Pierre Bouzat,

Merci de m'avoir accompagnée dès le début de mon internat, depuis les gardes à tes côtés en RPC (tu ne t'en souviens probablement pas, mais tu m'as laissée admirative un fameux dimanche soir de 2010 devant une pose d'ECMO chambre 1 !), ensuite pour tes précieux conseils et relectures de dossiers d'année recherche puis de figures de rats, et enfin maintenant au bloc des urgences ! Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Au Docteur Bashar Oummahan,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Il est tellement agréable de travailler avec toi ! Sois remercié pour ton attitude si calme quand tout va mal ! Je suis ravie de travailler à tes côtés dès Novembre.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| ABREVIATIONS UTILISEES | 17 |
| RESUME | 20 |
| ABSTRACT | 22 |
| I - INTRODUCTION : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE | 24 |
| A- LE TRAUMATISME CRANIEN | 24 |
| 1 - EPIDEMIOLOGIE | 24 |
| 2 - PHYSIOPATHOLOGIE DU TRAUMATISME CRANIEN | 25 |
| 2.1 Lésions primaires | 25 |
| 2.2 Lésions secondaires | 25 |
| 3- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FORMATION DE L'EDEME CEREBRAL | 26 |
| B - LE DEBIT SANGUIN CEREBRAL | 28 |
| 1 - CONSOMMATION ENERGETIQUE CEREBRALE | 28 |
| 2 - RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES | 28 |
| 2.1 Anatomie de la vascularisation artérielle cérébrale | 28 |
| 2.2 Compartiments intracérébraux | 29 |
| 3- DETERMINANTS DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL | 30 |
| 3.1 Couplage débit – métabolisme | 31 |
| 3.2 Autorégulation cérébrale | 33 |
| 3.3 Vasoréactivité au CO ₂ | 34 |
| 3.4 Rôle de la PaO ₂ | 38 |
| 3.5 Influence de la température | 38 |
| 3.6 Hématocrite | 39 |
| 4- EVOLUTION DU DSC A LA PHASE AIGUE DU TC | 40 |
| 5- QUEL NIVEAU DE PPC A LA PHASE PRECOCE DU TC GRAVE ? | 41 |
| 5.1 Concept de Rosner | 41 |
| 5.2 Concept de Lund | 42 |
| 5.3 Un concept moderne : PPC sur mesure | 43 |
| 5.4 Le doppler transcrânien | 44 |
| 5.5 Pression tissulaire cérébrale en oxygène (PtiO ₂) | 47 |
| 5.6 Monitoring multimodal | 47 |
| 5.7 Prise en charge du traumatisé crânien grave | 48 |

| | |
|--|-----------|
| C – LE DEBIT CARDIAQUE | 50 |
| 1- DETERMINANTS DU DEBIT CARDIAQUE | 50 |
| 2- EFFETS DES AMINES VASOPRESSIVES | 51 |
| 2.1 Noradrénaline | 51 |
| 2.2 Dobutamine | 52 |
| 3- METHODES DE MESURE DU DEBIT CARDIAQUE | 52 |
| 3.1 Echographie cardiaque | 54 |
| 3.2 Thermodilution transpulmonaire | 55 |
| 4- TRAUMATISME CRANIEN ET EFFETS DES CATECHOLAMINES | 56 |
| 5- TRAUMATISME CRANIEN ET MODIFICATIONS HEMODYNAMIQUES | 57 |
| 6- TRAUMATISME CRANIEN ET DYSFONCTION MYOCARDIQUE | 59 |
| | |
| D – LE DEBIT SANGUIN RENAL | 60 |
| | |
| E – INTERACTION ENTRE LE DEBIT CARDIAQUE ET LE DEBIT SANGUIN CEREBRAL | 65 |
| 1- CHEZ LES PATIENTS EN BAS DEBIT CARDIAQUE | 65 |
| 2- EN PHYSIOLOGIE DE L’EFFORT | 68 |
| 3- CHEZ LE SUJET SAIN | 72 |
| 4- CHEZ LE CEREBROLESE | 74 |
| 4.1 Etudes menées dans l’hémorragie sous arachnoïdienne | 74 |
| 4.2 Travaux conduits dans l’AVC ischémique | 76 |
| 5- CHEZ LES PATIENTS TRAUMATISES CRANIENS | 77 |
| | |
| II - ETUDE DEBITC | 84 |
| <hr/> | |
| JUSTIFICATION DE CE TRAVAIL | 84 |
| OBJECTIF PRINCIPAL ET CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL | 84 |
| OBJECTIFS SECONDAIRES ET CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES | 85 |
| | |
| MATERIEL ET METHODES | 86 |
| <hr/> | |
| 1 – CONSIDERATIONS ETHIQUES | 86 |
| 2 – CARACTERISTIQUES DES SUJETS | 86 |
| 2.1 CRITERES D’INCLUSION | 86 |
| 2.2 CRITERES D’EXCLUSION | 87 |
| 2.3 CRITERES DE SORTIE D’ETUDE | 88 |
| 2.4 MODALITES DE RECRUTEMENT DES SUJETS | 88 |
| 3 – DEROULEMENT DE L’ETUDE : PROTOCOLE | 89 |
| 4 – VARIABLES RECUEILLIES | 93 |
| 4.1 ETUDE DE LA POPULATION GENERALE | 93 |
| 4.2 ETUDE DE L’HEMODYNAMIQUE CEREBRALE | 93 |
| 4.3 ETUDE DE L’HEMODYNAMIQUE SYSTEMIQUE ET RENALE | 94 |
| 4.4 PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES | 97 |
| 4.5 EXTRACTION ET SYNCHRONISATION DES DONNEES | 97 |
| 5- ANALYSE STATISTIQUE DES PARAMETRES MESURES | 98 |
| 5.1 CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRE | 98 |
| 5.2 STRATEGIE D'ANALYSE DES DONNEES | 99 |

| | |
|---|------------|
| RESULTATS | 101 |
| 1. PREAMBULE A LA PRESENTATION DES RESULTATS | 101 |
| 2. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE | 101 |
| 2.1 RECRUTEMENT DES SUJETS | 101 |
| 2.2 CARACTERISTIQUES DES SUJETS INCLUS | 104 |
| 2.3 CONTROLE DES ACSOS ET DES PARAMETRES BIOLOGIQUES. | 105 |
| 3. DONNEES DU MONITORAGE CEREBRAL ET SYSTEMIQUE | 107 |
| 3.1 DONNEES DU MONITORAGE CEREBRAL | 107 |
| 3.2 DONNEES DU MONITORAGE HEMODYNAMIQUE SYSTEMIQUE | 109 |
| 3.3 POSOLOGIES D'AMINES EMPLOYEES | 109 |
| 3.4 EVOLUTION DES DIFFERENTS PARAMETRES CHEZ CHACUN DES QUATRE PATIENTS | 110 |
| Evolution du débit sanguin cérébral et de l'enregistrement multimodal | 110 |
| Evolution hémodynamique systémique | 113 |
| 3.5 DONNEES INDIVIDUELLES | 116 |
| 3.6 EXEMPLES DES CONSEQUENCES DE L'ELEVATION DU DEBIT CARDIAQUE SUR LES DONNEES DU MONITORAGE CEREBRAL MULTIMODAL | 120 |
| 4. DONNEES DE L'ECHOCARDIOGRAPHIE TRANS-THORACIQUE | 121 |
| 5. DONNEES DE L'ETUDE RENALE | 123 |
| 6. EVOLUTION | 126 |
| DISCUSSION | 128 |
| 1- SYNTHESE DES PRINCIPAUX RESULTATS | 128 |
| 2- DISCUSSION DES RESULTATS | 129 |
| 3- CONFRONTATION A LA LITTERATURE | 131 |
| 4- DISCUSSION DES LIMITES PRESENTEES PAR CETTE ETUDE | 136 |
| 4.1 DEFAUT DE RECRUTEMENT DES SUJETS | 136 |
| 4.2 ELEVATION DE LA VELOCITE MOYENNE ET PRESSION ARTERIELLE DIASTOLIQUE | 137 |
| 4.3 VARIABILITE DE LA REPOSE HEMODYNAMIQUE ET CEREBRALE SOUS DOBUTAMINE | 139 |
| 4.4 LIMITES DANS L'INTERPRETATION DES DONNEES DU PATIENT 3 | 140 |
| 4.5 ANALYSE DU DEBIT CARDIAQUE ET DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL. | 141 |
| CONCLUSION | 144 |
| ANNEXES | 148 |
| BIBLIOGRAPHIE | 176 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE | 182 |
| REMERCIEMENTS | 184 |

ABREVIATIONS UTILISEES

| | |
|--------------------|---|
| APACHE 2 | Acute physiological and chronic health evaluation |
| ATP | Adénosine triphosphate |
| BHE | Barrière hémato-encéphalique |
| CCVG | Chambre de chasse du ventricule gauche |
| CMR _{glu} | Consommation cérébrale en glucose |
| CMRO ₂ | Consommation cérébrale en oxygène |
| CRS-R | Coma recovery scale revised |
| DavO ₂ | Différence artério-veineuse en oxygène |
| DC | Débit cardiaque |
| DSC | Débit sanguin cérébral |
| DTC | Doppler transcrânien |
| EEG | Electroencéphalogramme |
| EtCO ₂ | End-tidal CO ₂ ou CO ₂ expiré |
| FC | Fréquence cardiaque |
| FeVG | Fraction d'éjection du ventricule gauche |
| GCS | Glasgow coma scale |
| GOSE | Glasgow outcome scale extended |
| HED | Hématome extradural |
| HSA | Hémorragie sous arachnoïdienne |
| HSD | Hématome sous dural |
| HTIC | Hypertension intracrânienne |
| IC | Index cardiaque |
| IGS 2 | Indice de gravité simplifié |
| IP | Index de pulsatilité |
| IR | Index de résistivité ou Index de Pourcelot |
| ISS | Injury severity score |
| ITV | Intégrale temps vitesse |
| LCR | Liquide céphalo-rachidien |
| mmHg | Millimètre de mercure |
| NIRS | Spectroscopie de proche infrarouge (Near-infrared spectroscopy) |
| OC | Œdème cérébral |
| PaCO ₂ | Pression artérielle partielle en CO ₂ |
| PAD | Pression artérielle diastolique |
| PAM | Pression artérielle moyenne |
| PaO ₂ | Pression artérielle partielle en oxygène |
| PAS | Pression artérielle systolique |
| PIC | Pression intracrânienne |
| PP | Pression pulsée |
| PPC | Pression de perfusion cérébrale |
| PtiO ₂ | Pression tissulaire cérébrale en oxygène |
| PVC | Pression veineuse centrale |

| | |
|-------------------|--|
| RASS | Richmond agitation-sedation scale |
| rSO ₂ | Saturation cérébrale régionale en oxygène mesurée par NIRS |
| RVS (i) | Résistances vasculaires systémiques (indexées) |
| SaO ₂ | Saturation artérielle en oxygène |
| SPECT scan | Single photon emission computed tomography scanner |
| SvjO ₂ | Saturation veineuse jugulaire interne en oxygène |
| TC | Traumatisme crânien |
| TEP | Tomographie par émission de positrons |
| VES (i) | Volume d'éjection systolique (indexé) |
| Vs, Vm, Vd | Vitesse systolique, moyenne, diastolique |
| VSC | Volume sanguin cérébral |
| VVE | Variation du volume d'éjection |

RESUME

Le maintien du débit sanguin cérébral (DSC) est une priorité après un traumatisme crânien (TC) grave afin de lutter contre les lésions ischémiques secondaires. Pour optimiser le DSC après un TC grave, nous avons formulé l'hypothèse qu'une augmentation du débit cardiaque (DC) pourrait accroître le DSC chez ces patients fréquemment porteurs d'altérations myocardiques à la phase aigue. En 2013 débutait une étude prospective randomisée, contrôlée en groupes croisés visant à élever le DC par un inotrope positif, à PAM, PPC et EtCO₂ constantes, chez les sujets en bas débit cérébral. Après accord du comité d'éthique, les patients recevaient successivement un traitement par noradrénaline puis par dobutamine, par ordre d'attribution randomisé. Le DC était enregistré en continu par thermodilution transpulmonaire et échocardiographie et le DSC par un monitoring multimodal associant doppler transcrânien (DTC) et oxygénation cérébrale (PtiO₂). A ce jour, 4 patients ont été inclus, d'âge moyen 39 ans, et présentant un score de Glasgow à 7. A l'état basal, la Vm (DTC) était en moyenne de 43,8 cm/s, pour une PAM à 80 mmHg et un index cardiaque (IC) à 3,7 L/min/m². L'augmentation de la PAM à 95 mmHg par la noradrénaline objectivait une augmentation du DSC sur le DTC mise en évidence par l'augmentation de la Vm à 54,9 cm/s, pour un IC à 3,6 L/min/m². Sous dobutamine, à PAM identique, les patients présentaient une Vm à 56,7 cm/s et un IC à 5,3 L/min/m². Une corrélation entre l'élévation de l'IC, la pression pulsée et l'IP semblait mise en évidence sur ces premiers résultats intermédiaires, demandant cependant à être confirmés après inclusion des 20 patients tel que prévu au protocole de l'étude DébiTC, puis validés sur une cohorte multicentrique de grand effectif.

Mots clés : traumatisme crânien grave, débit sanguin cérébral, débit cardiaque, doppler transcrânien, pression tissulaire en oxygène, index de pulsatilité.

ABSTRACT

Maintaining cerebral blood flow (CBF) is fundamental after severe traumatic brain injury (TBI) in order to avoid secondary ischemic lesions. To optimize CBF after severe TBI, we hypothesized that an increase in cardiac output (CO) may increase CBF in these patients with frequent myocardial dysfunction. In 2013, a prospective randomized controlled study with cross over groups took place in order to raise CO by a positive inotropic, with constant mean arterial pressure (MAP), cerebral perfusion pressure (CPP) and EtCO₂ in patients with low CBF. After approval of ethics committee, patients were successively treated with norepinephrine and dobutamine, with randomized order allocation. CO was recorded continuously by transpulmonary thermodilution and echocardiography and CBF by a multimodal monitoring combining transcranial doppler (TCD) and cerebral oxygenation (PbO₂). Four patients were included, with a mean age of 39 years, and a coma Glasgow score at 7. At baseline, mean velocity (TCD) was 43.8 cm/s, MAP was 80 mmHg and cardiac index (CI) was 3.7 L/min /m². Increasing MAP at 95 mmHg by norepinephrine resulted in an increased in CBF (TCD mean velocity at 54.9 cm/s, for CI at 3.6 L/min/m²). At the same MAP, patients treated with dobutamine had a mean velocity (TCD) at 56.7 cm/s and CI was 5.3 L/min/m². A correlation between CI, pulse pressure and pulsatility index (in TCD) seemed highlighted on these first results, however these findings need to be confirmed after inclusion of 20 patients as defined in the study protocol and then validated in a large multicenter cohort.

Key words : severe traumatic brain injury, cerebral blood flow, cardiac output, transcranial doppler, PbO₂, pulsatility index

I - INTRODUCTION : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

A- LE TRAUMATISME CRANIEN

1 - Epidémiologie

L'incidence des accidents sévères à l'origine des traumatismes crâniens (TC) demeure élevée : en 2012, les TC représentaient toujours la première cause de mortalité traumatique dans le monde [1, 2]. Bien que la véritable épidémiologie des TC graves reste difficile à évaluer [3], dans les pays industrialisés, elle est comprise entre 556 et 790 cas pour 100 000 habitants et par an. De plus, le TC est responsable de la principale cause de handicap prolongé chez les patients jeunes [4]. Le pronostic reste sombre, avec une mortalité estimée à 52% en France. La morbidité des survivants est également lourde, avec d'importantes séquelles neurologiques invalidantes, pouvant aller jusqu'à un état végétatif permanent. On estime qu'uniquement 20% des patients n'auront pas de séquelles neurologiques [5] et que seuls 10 à 20% des patients reprendront leur activité professionnelle à un an [6]. Ainsi, le TC reste à ce jour, une pathologie dévastatrice en terme de morbi-mortalité responsable d'une perte d'autonomie en lien avec un TC modéré à sévère chez 2% de la population adulte.

Ainsi, la prise en charge du traumatisme crânien est un véritable enjeu de santé publique, le coût économique atteignant 80 milliards de dollars par an aux USA [7].

Les résultats insatisfaisants concernant le devenir des patients imposent le développement de recherche clinique en neuro-traumatologie afin d'améliorer la compréhension de la physiopathologie à la phase précoce du TC pour réduire les séquelles et espérer une récupération neuronale rapide.

2 - Physiopathologie du traumatisme crânien

Il existe deux types de lésions après un TC : les lésions primaires et secondaires.

2.1 *Lésions primaires*

Les lésions cérébrales primaires sont la conséquence immédiate du TC, engendrées par l'impact sur le parenchyme cérébral au moment de l'accident, et peuvent être focales et/ou diffuses. **Les lésions focales** sont retrouvées dans une ou plusieurs zones anatomiques du cerveau, et peuvent être responsables de déficits cliniques systématisés : elles associent des fractures du crâne, des hématomes extra-parenchymateux (sous- ou extra-duraux) et intra-parenchymateux (ou contusions hémorragiques). Leur volume peut engager le pronostic vital, lorsqu'il est trop important, de même que leur localisation si celle-ci concerne des zones vitales du cerveau (tronc cérébral).

Les lésions diffuses sont fréquemment induites par des phénomènes de cisaillement, lors de décélération violentes. Elles sont responsables d'altérations structurelles du cytosquelette des axones à la jonction entre la substance blanche et la substance grise produisant des lésions axonales diffuses. Leurs manifestations cliniques sont variables, et peuvent aller jusqu'à l'état de conscience minimale ou à l'état végétatif permanent.

2.2 *Lésions secondaires*

Aux lésions primaires, qu'elles soient focales ou diffuses, se surajoutent pendant les heures et les jours qui suivront le TC des lésions dites secondaires. Ces dernières peuvent être **d'origine systémique** (liées à des facteurs tels que l'hypotension artérielle, l'hypoxie, des troubles hydro-ioniques) ou **d'origine centrale**, pouvant alors associer comitialité, hypertension intracrânienne ou être à l'origine de la formation d'un œdème cérébral (OC).

Les lésions secondaires, induites par l'œdème cérébral mènent à une cascade ischémique ayant des conséquences bien établies en terme de morbi-mortalité. En effet, l'œdème est responsable d'une augmentation de la pression intracrânienne (PIC) par augmentation du contenu en eau intra-cérébral, et par là même du volume du cerveau. Ceci génère une hypertension intracrânienne (HTIC), ayant pour effet de limiter la perfusion cérébrale, par compression cellulaire et vasculaire. Les cellules mal perfusées souffrent donc d'ischémie, favorisant de ce fait un cercle vicieux qui entraîne lui même la formation supplémentaire d'œdème cérébral. Celui-ci compromet ainsi encore plus la perfusion, avec une majoration des phénomènes ischémiques, et l'apparition de dommages neurologiques irréversibles.

A l'extrême, l'augmentation du volume cérébral au sein d'une boîte crânienne inextensible associée à un parenchyme cérébral peu compliant devient source d'engagement cérébral, contribuant alors à l'apparition de modifications rapides et d'un tableau clinique irréversible.

3- Physiopathologie de la formation de l'œdème cérébral

La physiopathologie de cet OC demeure encore mal comprise, toutefois il semble exister, et souvent coexister, trois types d'OC.

L'œdème cellulaire (anciennement appelé œdème cytotoxique) correspond à l'issue d'eau provenant des vaisseaux sanguins à travers l'endothélium, la barrière hémato-encéphalique restant intacte et l'œdème s'accumulant majoritairement dans les pieds astrocytaires [8] (Fig.1).

L'œdème vasogénique se forme suite à la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique conduisant à une accumulation d'eau dans le tissu interstitiel [9].

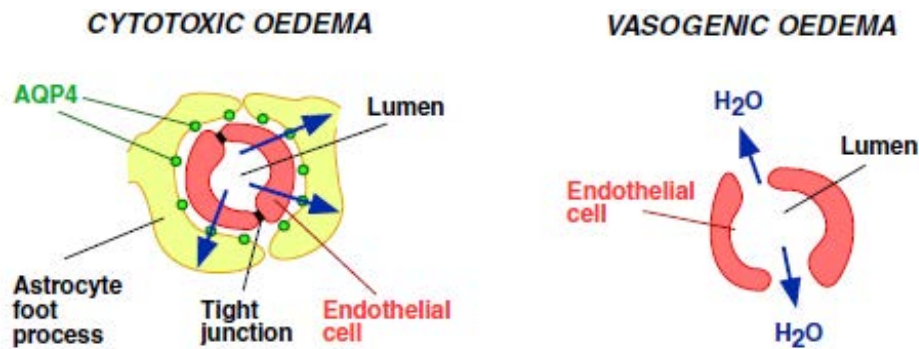


Fig. 1 Illustration des deux principaux mécanismes de formation de l'œdème cérébral. D'après Saadoun [10].

L'excès d'eau est éliminé du cerveau vers le liquide céphalorachidien et les ventricules via la glie et les cellules épendymaires ainsi que vers le sang à travers la barrière hémato-encéphalique. L'importance de l'œdème fait augmenter la pression intracrânienne.

Il existe alors une accumulation d'eau intracellulaire par augmentation de la perméabilité au sodium et au potassium au niveau membranaire, dans les astrocytes et les neurones. Le glutamate, qui est libéré dans le milieu extracellulaire lors d'une agression, majore l'OC en créant une excito-toxicité.

Enfin, la barrière hémato-encéphalique, lorsqu'elle est intacte, se comporte comme une membrane osmotique, à travers laquelle les mouvements d'eau suivent le gradient ionique. Cependant, il existe une adaptation des cellules cérébrales en fonction des variations de l'osmolarité, qui peut générer un **œdème osmotique** en cas d'agression cérébrale.

A ce jour, il n'existe aucun traitement étiologique de l'OC, et la prise en charge du TC repose sur un contrôle symptomatique de la PIC, pour limiter l'HTIC et l'apparition de lésions secondaires (sédation profonde, traitement des agressions cérébrales d'origine systémique, osmothérapie, voire chirurgie décompressive par craniectomie ou évacuation d'hématomes).

B - LE DEBIT SANGUIN CEREBRAL

1 - Consommation énergétique cérébrale

Bien que l'encéphale représente seulement 2% du poids du corps, il est responsable de 20% de la consommation totale de l'organisme en oxygène ($CMRO_2$: 5mL/min/100g) et 25% de la consommation corporelle de glucose (CMR_{glu} : 31 μ mol/min/100g). Le débit sanguin cérébral recrute 15 à 20% du débit cardiaque au repos soit en moyenne 750 mL/min [11]. Les normes établies pour les valeurs du débit sanguin cérébral (DSC) sont de 50 à 60 mL/min/100g de parenchyme cérébral. Dès le seuil de 40 mL/min/100g apparaît une diminution de la synthèse protéique couplée à des anomalies sur l'électroencéphalogramme (EEG). Le seuil d'ischémie critique générant un infarctus est de 18 à 20 mL/min/100g, on observe dès lors une diminution de l'ATP (Adénosine TriPhosphate) et une augmentation des concentrations de calcium et de potassium [12]. Le glucose est le seul substrat énergétique du cerveau en l'absence de jeune prolongé, ce dernier ne disposant pas de réserve.

2 - Rappels anatomiques et physiopathologiques

2.1 Anatomie de la vascularisation artérielle cérébrale

L'encéphale est vascularisé par deux artères carotides internes et deux artères vertébrales. Chaque carotide contribue à hauteur de 40% au débit sanguin cérébral et le tronc basilaire pour 20%. Après leur entrée à la base du crâne, l'artère carotide interne se divise en artère cérébrale antérieure et artère cérébrale moyenne. Le tronc basilaire donne naissance aux artères cérébrales postérieures (Fig. 2). Ces artères forment un cercle anastomotique à la base du crâne nommé polygone de Willis : ce dernier permet une suppléance de vascularisation. Cependant, il existe de nombreuses variations anatomiques et ce polygone n'est fonctionnel et complet que chez 20 à 50% de la population. Il existe également un réseau à la périphérie du

cerveau, formé par les artérioles piales richement anastomosées aux artérioles corticales, ainsi que des anastomoses entre le réseau artériel carotidien interne et externe, via l'artère ophtalmique et les artères faciales.

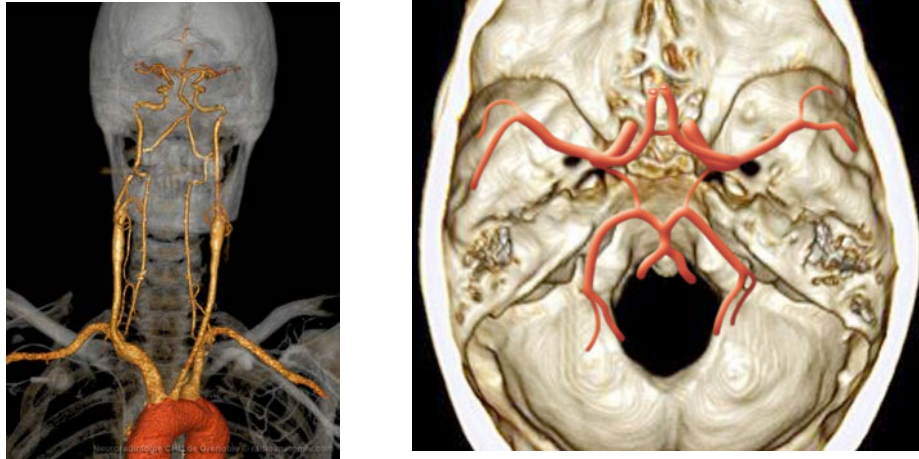


Fig. 2 Anatomie de la vascularisation cérébrale. D'après le site *Radioanatomie.com* de la clinique universitaire de neuroradiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble (2008).

2.2 Compartiments intracérébraux

L'encéphale est contenu au sein de la cavité ostéoméningée, rigide et inextensible, et possède une faible capacité d'adaptation à un néo-volume ajouté. Selon l'équation dite de Monroe-Kelly, le contenu intracrânien peut être divisé en 3 compartiments distincts, dont la somme est une constante : le parenchyme cérébral pour 80%, le liquide céphalo-rachidien (LCR) pour 15% et le système vasculaire pour 5%, ce dernier se divisant entre le compartiment artériel et veineux. Le volume sanguin cérébral représente 4,2 mL/100g de tissu (soit environ 50 mL pour un encéphale de 1200g) et est constitué en majorité par le système veineux. Ce dernier détient un rôle capacitif majeur et est le siège de l'adaptation du cerveau à un surplus volumique. Le volume physiologique du LCR est de l'ordre de 140 mL chez l'adulte sain [11].

En cas d'apparition d'un néo-volume intracrânien (hématome intracérébral, hydrocéphalie, traumatisme crânien, processus expansif, hémorragie méningée..) on assiste donc à une élévation de la pression intracrânienne (PIC), tel qu'illustré sur la Fig. 3, et à la diminution critique de la pression de perfusion cérébrale (PPC), cette dernière étant le différentiel entre la pression artérielle moyenne (PAM) et la pression intracrânienne.

$$PPC = PAM - PIC$$

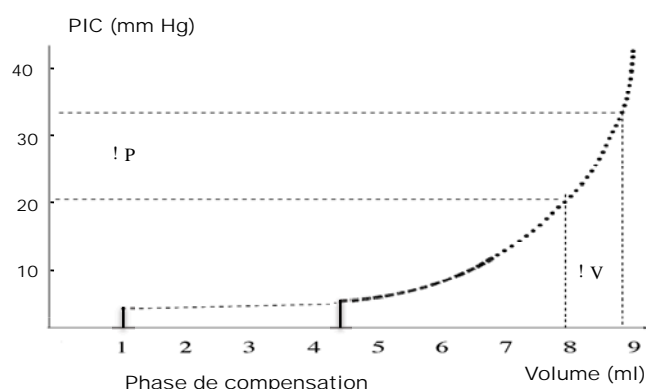


Fig. 3 Diagramme théorique de la relation entre la pression et le volume intracérébral : courbe de Langfitt [13]. Au-delà de 15 mmHg, une même augmentation de volume génère une augmentation exponentielle bien plus importante de la pression intracrânienne (phase de décompensation).

La valeur normale de la PIC chez l'adulte en position de décubitus n'excède pas 10 à 15 mmHg, elle oscille de 3 à 7 mmHg chez l'enfant et se situe entre 1,5 et 4 mmHg chez le nourrisson. Le seuil d'HTIC est défini pour une pression intracrânienne supérieure à 20 mmHg dans la plupart des études. La gravité de l'HTIC et son retentissement sur la perfusion cérébrale dépendent de la valeur, mais également de la durée d'élévation de la PIC.

3- Déterminants du débit sanguin cérébral

Le débit sanguin cérébral (DSC) évolue avec l'âge : il est moins important chez le nourrisson (25 mL/min/100g), augmente pour atteindre son apogée chez l'enfant environ à

l'âge de 10 ans (100 mL/min/100g) puis se stabilise chez l'adulte aux alentours de 50 mL/min/100g. Il décroît ensuite progressivement avec l'âge, et on estime ainsi qu'après 60 ans, le DSC se voit réduit de 3 mL/min par an [14]. Cependant lorsqu'il est rapporté au poids cérébral, le DSC reste constant, demeurant ainsi adapté en permanence aux besoins métaboliques et cellulaires. Le DSC est régulé grâce à des mécanismes physiopathologiques très fins et plusieurs facteurs peuvent influencer sur ce dernier.

3.1 Couplage débit – métabolisme

La barrière hémato encéphalique (BHE) est une vaste surface d'échange de 12 m² contenue dans seulement 1,2 mL, constituée d'astrocytes qui tapissent la surface de l'endothélium vasculaire et permettent un couplage neurovasculaire, siège des échanges indispensables pour délivrer l'énergie aux neurones (Fig. 4).

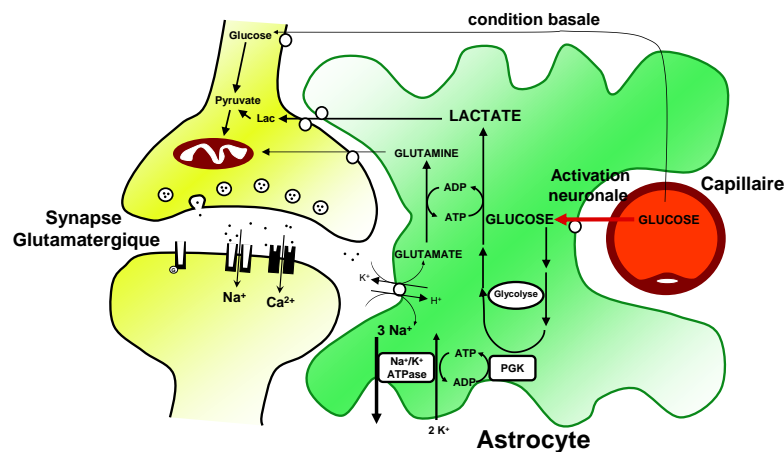


Fig. 4 Modèle de coopération neurone – astrocyte : couplage de l'activité synaptique avec l'utilisation du glucose. D'après Magistretti et al [15]. Lac Lactate, PGK Phosphoglycerate kinase, ATP Adénosine triphosphate, ADP adénosine diphosphate

Le métabolisme cérébral peut être évalué par la consommation cérébrale en oxygène ($CMRO_2$) ou la consommation de glucose ($CMRglu$).

Lorsque le métabolisme cérébral chute, on observe une diminution concomitante du DSC. Par exemple, ce métabolisme est diminué pendant le sommeil et augmenté en cas de convulsions. A l'inverse, si la consommation cérébrale en oxygène s'élève, le DSC doit augmenter instantanément de façon adaptée (avec une marge de sécurité), grâce à une vasodilatation artérielle [16]. Fox avait ainsi montré que lors de l'activation cérébrale physiologique, le DSC s'élevait de 30% alors que la $CMRO_2$ n'augmentait que de 5% [17] (Fig. 5).

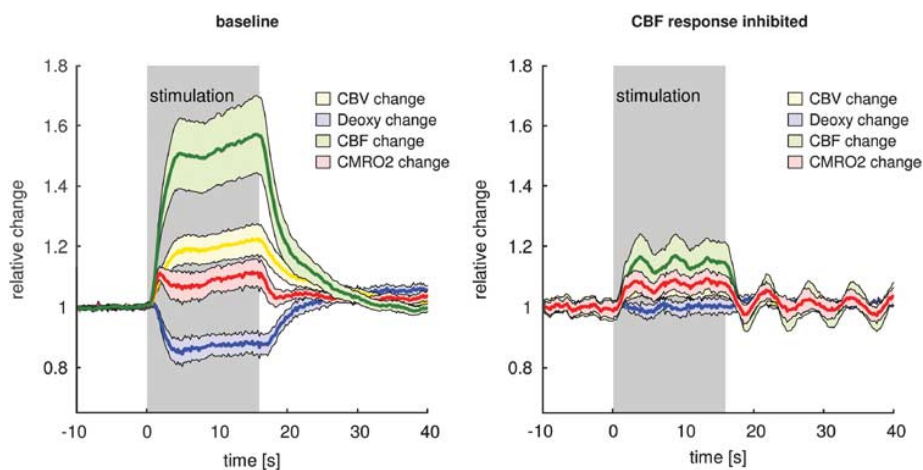


Fig. 5 Elévation du DSC suite à une augmentation de la $CMRO_2$ en réponse à une stimulation cérébrale. D'après Leithner et al [16]. CBV Volume sanguin cérébral, CBF Débit sanguin cérébral, $CMRO_2$ Consommation cérébrale en oxygène, deoxy Déoxyhémoglobine.

Cette augmentation du DSC, en apparence disproportionnée en regard de la $CMRO_2$ (initialement qualifiée de découplage du métabolisme énergétique), est en réalité nécessaire et adaptée à l'augmentation de la demande métabolique [18].

3.2 Autorégulation cérébrale

Les artérioles cérébrales piémériennes sont le siège de l'autorégulation cérébrale : il s'agit de vaisseaux de 100 à 200 μm de diamètre. L'autorégulation permet le maintien d'un débit cérébral constant, et ce malgré des variations de la pression artérielle grâce à la modification des résistances artérielles dans un système non passif (Fig. 6). Lorsque la pression augmente, on assiste à une vasoconstriction des artérioles grâce à la présence de récepteurs à l'étirement capables de reconnaître les modifications de la pression transmurale.

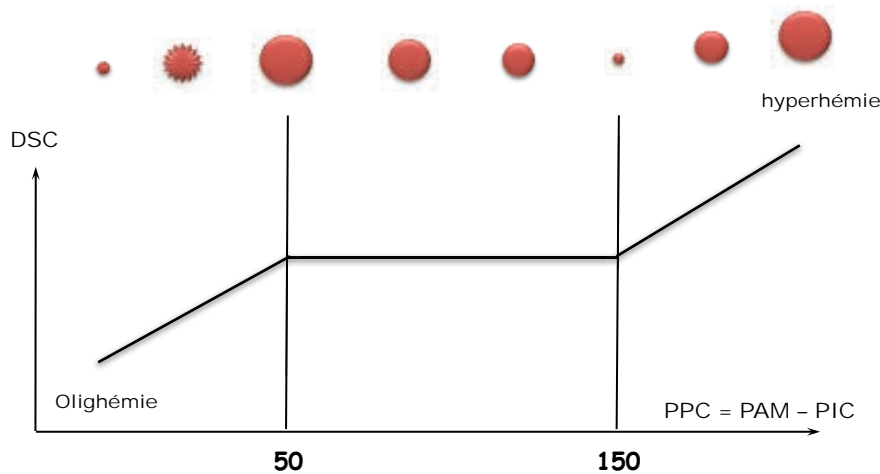


Fig. 6 Autorégulation cérébrale en pression : schéma de l'autorégulation cérébrale, représentant la variation du débit sanguin cérébral (DSC) en fonction de la pression de perfusion cérébrale (PPC), et les modifications des résistances vasculaires cérébrales concomitantes figurées par le diamètre artériolaire. D'après Vigué et Ract [19].

Ce phénomène de vasoconstriction entraîne une réduction du volume sanguin cérébral de 0,015 mL/100g par mmHg de variation de pression, elle-même à l'origine d'une diminution de la PIC. Cette régulation s'organise pour des valeurs de pression de perfusion cérébrale comprises entre 60 et 150 mmHg [20]. En dehors de ces valeurs, le DSC évolue proportionnellement à la PPC. Lorsque la PPC chute en deçà de 50 mmHg, la vasodilatation des artérioles est déjà maximale et le DSC décroît, entraînant une ischémie critique. De plus,

il existe une hiérarchisation du niveau de recrutement artériolaire corrélée au niveau de PPC. Schématiquement, plus la PPC s'abaisse, plus les artérioles de petit diamètre sont recrutées [18]. A contrario, lorsque la PPC s'élève au delà de la borne supérieure du plateau d'autorégulation, la vasodilatation devient passive et apparaît un œdème dit vasogénique, délétère.

Néanmoins, il existe une variabilité interindividuelle concernant ces limites de PPC encadrant le plateau d'autorégulation maintenant constant le DSC, liée à l'hypertension artérielle, l'activité sympathique, la présence d'un traumatisme crânien, etc. En pratique, il conviendra de déterminer ce niveau d'autorégulation pour chaque patient afin d'optimiser le niveau de PPC.

Les variations des résistances vasculaires cérébrales (RVC), finement corrélées à celles de la PPC afin de maintenir le DSC constant, peuvent être synthétisées par la formule suivante :

$$DSC = \frac{PPC}{RVC}$$

En revanche, l'augmentation persistante de la PIC en réponse à une élévation de la PAM, pour des valeurs de PPC comprises entre 50 et 150 mmHg, signe l'absence d'autorégulation.

3.3 Vasoréactivité au CO₂

Dès les années 1930, les travaux de Wolff et Lennox avaient permis de mettre en évidence l'influence du dioxyde de carbone (CO₂) sur la vasoréactivité cérébrale : si l'hypocapnie réduit le diamètre des vaisseaux cérébraux, l'hypercapnie entraîne une vasodilatation [21]. On estime qu'une augmentation de la pression artérielle partielle en dioxyde de carbone (PaCO₂) de 1 mmHg s'accompagne d'une élévation du DSC de 3 à 5% en accroissant le volume sanguin cérébral (VSC) de 0,05 mL/100g chez le sujet sain (Fig. 7). Ce

phénomène est linéaire entre 20 et 90 mmHg, et particulièrement précoce (la réaction débute en moins d'une minute et est maximale à 5 minutes).

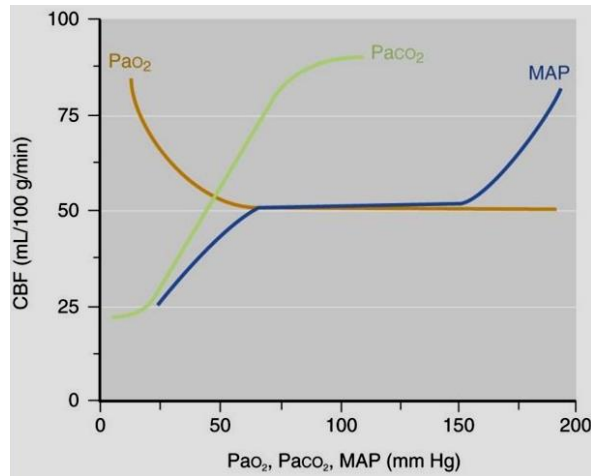


Fig. 7 Effets du CO₂, de l'oxygène et de la PAM sur le DSC. D'après Miller [22].

CBF Débit sanguin cérébral, PaO₂ Pression artérielle en oxygène, PaCO₂ Pression artérielle en dioxyde de carbone, MAP Pression artérielle moyenne

Les modifications du diamètre du vaisseau ne dépendent en réalité pas du CO₂ lui-même mais de la concentration en ions H⁺, et donc du pH du LCR et du milieu interstitiel dont la régulation est fine [18]. Le CO₂ est une molécule de petite taille, facilement diffusible, qui traverse la barrière hémato-encéphalique, contrairement aux ions HCO₃⁻ transformés en CO₂ par l'anhydrase carbonique. Cependant, les effets du CO₂ sur le tonus vasculaire cérébral ne sont que transitoires puisque l'anhydrase carbonique normalise le pH du LCR en cas de modifications chroniques de la capnie.

Le CO₂ est ainsi un puissant modulateur du débit sanguin cérébral, mais également de l'autorégulation : on observe un net raccourcissement du plateau d'autorégulation avec l'élévation de la PaCO₂ (Fig. 8). La vasodilatation hypercapnique limite les capacités de vasodilatation supplémentaire lors de la diminution de la PPC. A l'inverse, à l'extrémité supérieure du plateau d'autorégulation, les vaisseaux dilatés par l'hypercapnie augmentent moins leurs résistances pour pallier à l'élévation, cette fois, de la PPC.

En résumé, l'hypercapnie rend plus étroit le plateau d'autorégulation cérébrale. D'autre part, le niveau de PAM joue également un rôle sur la vasoréactivité au CO₂ : l'hypotension artérielle réduit cette réponse, et elle est abolie en cas d'hypotension artérielle profonde.

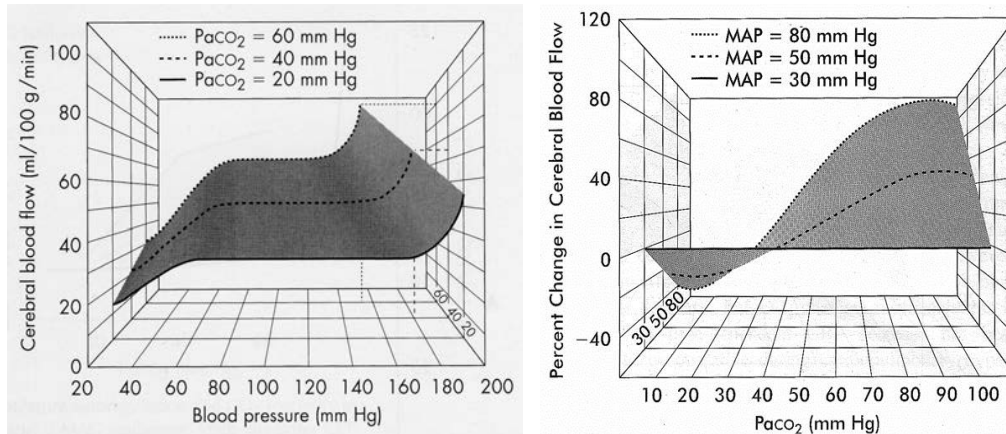


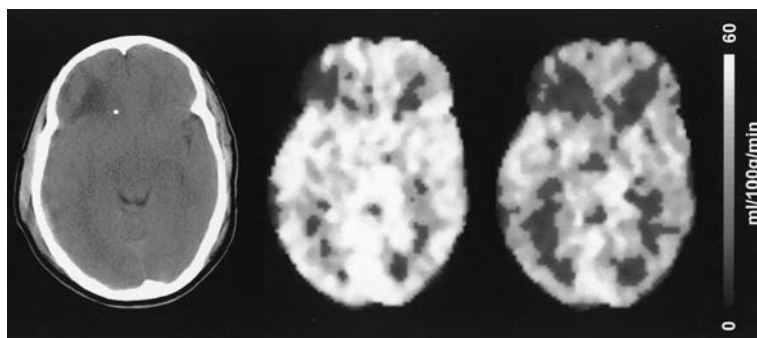
Fig. 8a Influence de la PaCO₂ sur le débit sanguin cérébral : l'hypercapnie déplace les limites inférieures et supérieures du plateau d'autorégulation (gauche) **Fig. 8b** Influence de la PAM sur la réponse au CO₂ modifiant le DSC (droite).

CBF Débit sanguin cérébral, PaCO₂ Pression artérielle en dioxyde de carbone, MAP Pression artérielle moyenne

La vasoconstriction puissante induite par l'hypocapnie peut s'avérer dangereuse et silencieuse en clinique, responsable d'une ischémie cérébrale aux conséquences irréversibles. On parle alors de couplage non métabolique : le débit sanguin cérébral se trouve réduit par la vasoconstriction des artères cérébrales sans diminution de la demande métabolique.

Coles (2002) a souligné les dangers de l'hyperventilation en mettant en évidence la survenue d'une ischémie silencieuse [23]. Dans une population constituée de 33 patients victimes d'un TC dans les 7 jours précédents et de 14 volontaires sains, la PaCO₂ était significativement réduite de 36 ± 1 à 29 ± 1 mmHg. Sournoisement, les effets bénéfiques concernaient les seuls paramètres aisément visibles en clinique: l'hypocapnie entraînait une réduction significative de la PIC et une ascension de la PPC respectivement de 19,5 à 16,5 mmHg et de 77 à 83

mmHg. Cependant les effets habituellement masqués et délétères de la vasoconstriction hypocapnique étaient révélés par une diminution globale du DSC de 31 ± 1 à 23 ± 1 mL/min/100g, ainsi qu'une altération de la perfusion régionale (dévoilée par une augmentation du nombre de zones hypoperfusées pour lesquelles le DSC était inférieur au seuil critique de 10 mL/min/100g). La SvjO₂ était également réduite de 72 à 60 % (Fig. 9).



| | | |
|------------------------------|---------|---------|
| PaCO ₂ | 35 mmHg | 26 mmHg |
| PIC | 21 mmHg | 17 mmHg |
| PPC | 74 mmHg | 76 mmHg |
| SvjO ₂ | 70% | 58% |
| Volume régions hypoperfusées | 141 mL | 428 mL |

Fig. 9 Illustration des effets délétères de l'hyperventilation. D'après Coles et al [23]. Imagerie d'un patient de 31 ans à 7 jours d'un TC. A gauche, tomodensitométrie cérébrale révélant une contusion œdémateuse frontale droite ainsi qu'un hématome sous dural pariétal droit minime. Au milieu et à droite, tomographie par émission de positrons permettant la mesure du DSC. Les voxels dans lesquels ont été relevé un DSC inférieur au seuil d'ischémie critique de 10 mL/min/100g sont représentés en noir, et étaient multipliés par 3 lors de la diminution de la PaCO₂ de 9 mmHg seulement.

PaCO₂ Pression artérielle en CO₂, PIC Pression intracrânienne, PPC Pression de perfusion cérébrale, SvjO₂ Saturation veineuse jugulaire en oxygène

La réactivité au CO₂ et l'autorégulation peuvent être altérées chez le patient cérébrolésé. La perturbation de l'autorégulation, fréquente, n'a pas de valeur pronostique chez ces patients. En revanche l'altération de la réponse au CO₂, plus rare, est un argument en faveur d'un pronostic défavorable.

3.4 Rôle de la PaO₂

La relation entre la pression partielle en oxygène et le DSC n'est pas linéaire. Une vasodilatation artériolaire hypoxique est observée seulement pour des valeurs de pression artérielle partielle en oxygène (PaO₂) effondrées inférieures à 60 mmHg, s'accompagnant alors d'une élévation du DSC (Fig. 7) [22].

En situation d'hypoxie sévère, pour des valeurs de PaO₂ à 40 mmHg, le DSC peut augmenter jusqu'à 140%, dans le but de rétablir un apport d'oxygène adéquat pour le fonctionnement cellulaire cérébral. Cette élévation du DSC survient pour des valeurs de SaO₂ inférieures à 90% soit en cas de PaO₂ inférieure à 58 mmHg [24, 25]. En pratique, ce phénomène influe rarement lors de la prise en charge des patients cérébrolésés dont la PaO₂ est très généralement supérieure à cette valeur. L'hyperoxie en revanche ne semble pas avoir de conséquence sur le DSC pour les valeurs habituelles physiologiques.

3.5 Influence de la température

Le DSC et le métabolisme énergétique diminuent de manière proportionnelle à la température cérébrale. La CMRO₂ se voit ainsi réduite de près de 7% par chute d'un degré de température, et s'abaisse respectivement à 50% et 85% aux températures de 30°C et 20°C. Une température inférieure à 20°C permet ainsi de réaliser certaines interventions chirurgicales en arrêt circulatoire sans séquelle neurologique compte tenu du métabolisme énergétique extrêmement réduit pendant une durée brève.

D'autre part, en hypothermie, la solubilité du CO₂ se voit augmentée par rapport à la température corporelle de 37°C et la PaCO₂ diminue avec la température. Ainsi en hypothermie à 34°C, la PaCO₂ mesurée à 40 mmHg à 37°C est en réalité à 35 mmHg, induisant une diminution du DSC de 20% [11]. De plus, la chute du métabolisme en

hypothermie réduit la production physiologique de CO₂. Dans une étude associant 4 périodes consécutives de normocapnie-normothermie, hypocapnie-normothermie, hypocapnie-hypothermie, normocapnie-hypothermie, Vigué et al. (2000) avaient montré une décroissance de la PIC similaire que l'hypocapnie soit induite par une hyperventilation ou bien la résultante de l'hypothermie seule [26]. Dans une étude animale impliquant 15 chiens anesthésiés, placés en hypothermie à 18°C, Cook et al. se sont intéressés à la gestion du CO₂ à cette température [27]. Un premier groupe d'animaux bénéficiaient d'une prise en charge dite « pH-stat » avec une analyse de la normocapnie effectuée sur la gazométrie à la température corrigée de 18°C. Les gaz du sang du groupe « α -stat » étaient analysés à la température ambiante de 37°C, sans correction. Le DSC mesuré chez les chiens bénéficiant de la technique « pH-stat » avec analyse du CO₂ à la température corrigée de 18°C était significativement supérieur (38 versus 20 mL/min/100g dans le groupe « α -stat »), à CMRO₂, PAM, PIC, débit cardiaque, température et hématicrite constants.

Ainsi, la manière dont la PaCO₂ est mesurée en hypothermie joue un rôle majeur sur le DSC. C'est pourquoi il convient d'analyser la PaCO₂ à température corrigée en neuro-réanimation, afin de ne pas générer d'ischémie par une vasoconstriction hypocapnique méconnue.

3.6 Hématocrite

Toute chute de l'hématocrite entraîne une augmentation du DSC par diminution de la viscosité sanguine et diminution de la CaO₂. Ce phénomène reste cependant mineur dès lors que l'hématocrite est supérieur à 30 – 33%.

Une étude récente s'intéressant aux cibles d'hémoglobine chez les TC n'avait pas réussi à mettre en évidence d'amélioration du pronostic neurologique pour un seuil à 10 g/L versus 7 g/L [28].

4- Evolution du DSC à la phase aigue du TC

A la phase aigue d'un TC, apparaissent des modifications du DSC : il existe une hyperglycolyse précoce avec une libération massive de glutamate, principal neuromédiateur excitateur cérébral, responsables d'une élévation de la $CMRO_2$ et $CMRglu$ [29]. Cependant ces dernières ne s'accompagnent pas d'une augmentation du DSC en conséquence, mais au contraire d'un découplage avec une diminution du DSC [30].

Selon Martin et al., on peut définir 3 phases hémodynamiques distinctes pendant les deux premières semaines suivant le TC : une phase d'hypoperfusion immédiate à J0, suivie d'une période d'hyperhémie de J1 à J3 puis une phase dite de vasospasme survenant entre J4 et J15 [31] (Fig. 10).

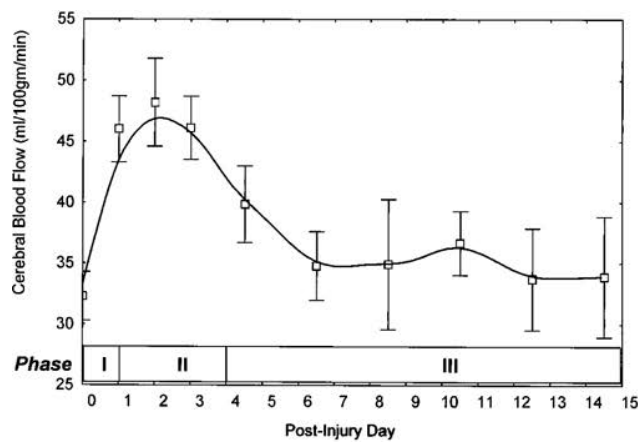


Fig. 10 Illustration de l'évolution du DSC à la phase aigue du TC. D'après Martin et al [31], 125 patients victimes d'un TC grave ont été inclus afin de mesurer le DSC par une technique d'analyse des courbes de clairance après injection intraveineuse de ^{133}Xe . Trois phases étaient identifiées avec des variations du DSC :

| | | |
|---------|----------|--------------------------------------|
| Phase 1 | J0 | DSC moyen $32,3 \pm 2$ mL/min/100g |
| Phase 2 | J1 - J3 | DSC moyen $46,8 \pm 3$ mL/min/100g |
| Phase 3 | J4 - J15 | DSC moyen $35,7 \pm 3,8$ mL/min/100g |

On observe une phase d'oligémie précoce, contribuant ainsi à l'extension des lésions initiales. Ces constatations étaient confirmées par Bouma et al., lors de la mesure précoce du DSC dans les 6 premières heures suivant le TC à $22,5 \text{ mL/min/100g} \pm 5,2$ chez 186 patients [32]. S'ensuit classiquement une phase d'hyperhémie inconstante et de durée variable.

5- Quel niveau de PPC à la phase précoce du TC grave ?

Ces dernières années, plusieurs auteurs se sont penchés sur l'optimisation du niveau de PPC à appliquer après un traumatisme crânien. Ces données expliquent les modifications successives des recommandations.

5.1 *Concept de Rosner*

La théorie de Rosner, développée au début des années 1990, suggère le maintien d'une PPC supérieure à 70 mmHg en présupposant d'une autorégulation conservée. En effet, le concept est basé sur le principe de l'autorégulation. La réduction de la PPC engendrée par le TC favoriserait l'auto-entretien d'une cascade vasodilatatrice délétère. L'objectif était donc de déplacer le niveau de PAM vers la droite du plateau d'autorégulation en maintenant une PPC haute (par le biais de vasoconstricteurs au besoin) afin de prévenir le risque d'ischémie secondaire et de contrôler la PIC [33, 34] (Fig. 11).

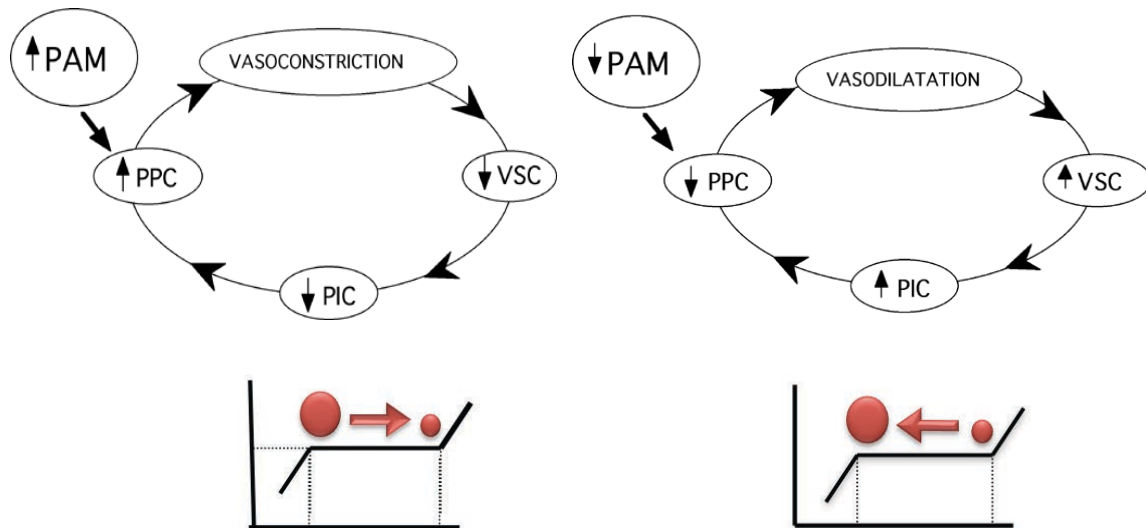


Fig. 11 Cascades vasoconstrictrice bénéfique et vasodilatatrice délétère. D'après Rosner et al [33].

PAM Pression artérielle moyenne, PPC Pression de perfusion cérébrale, VSC Volume sanguin cérébral, PIC Pression intracrânienne.

5.2 Concept de Lund

Quelques années plus tard, la théorie de Lund proposait des cibles de PPC plus basses (supérieures à 50 – 60 mmHg), plus adaptées aux patients présentant une rupture de la BHE ou victimes d'une perte de l'autorégulation cérébrale. En effet, l'altération de la barrière hémato-encéphalique induite par le TC offre une perméabilité accrue aux molécules de petite taille, et des hauts niveau de PPC majorent la formation de l'œdème vasogénique.

Le concept de Lund était basé sur la prévention et la minimisation de la formation de l'œdème vasogénique en réduisant la pression de filtration transcapillaire (Fig. 12).

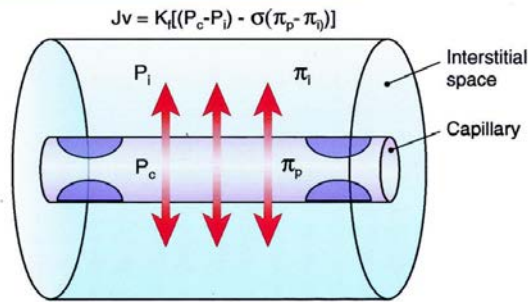


Fig. 12 Bases physiologiques schématisées de la théorie de Lund.

Cette thérapie basée sur les volumes extracellulaires a pu être analysée [35] dans une étude prospective incluant 2 groupes (traitement « historique » basé sur la PIC et traitement interventionnel). La pression intracapillaire était réduite par une combinaison associant la diminution progressive de la PPC dans le groupe interventionnel grâce à l'administration de métoprolol et clonidine, ainsi qu'une vasoconstriction précapillaire effectuée à l'aide de faibles doses de thiopental et dihydroergotamine. La pression oncotique était maintenue grâce à une perfusion d'albumine en normovolémie. Les auteurs concluaient à une diminution significative de la mortalité (8% de décès) et de l'incapacité (13% de séquelles graves) par rapport aux thérapies habituelles.

5.3 Un concept moderne : PPC sur mesure

A la lumière des différentes théories sus citées, un concept plus moderne de « PPC sur mesure » a fait son apparition ces dernières années. L'objectif est de titrer la PPC pour chaque patient afin de définir le niveau de PAM optimal individuel, ce dernier pouvant varier pour un même patient au cours du séjour en réanimation. De même, la thérapeutique est adaptée en fonction de la conservation ou non de l'autorégulation, ainsi que de la rupture ou non de la BHE. Pour aider le clinicien à fixer un niveau de PPC, le doppler transcrânien constitue un

outil simple, fiable et non invasif au lit du patient afin d'évaluer le DSC. La PPC cible est alors celle pour laquelle le DSC est normalisé avec la PAM la plus basse possible, pour se situer à gauche du plateau d'autorégulation, au delà de la borne inférieure (incluant une marge de sécurité). Une PPC trop faible expose au risque de bas DSC (responsable de lésions ischémiques secondaires). A l'inverse, une PPC trop haute majore le risque d'œdème vasogénique engendrant également des lésions ischémiques irréversibles.

Ces dernières années, le développement du monitoring multimodal des patients traumatisés crâniens a souligné la variabilité ainsi que l'hétérogénéité des profils hémodynamiques cérébraux rencontrés et a mis en exergue la nécessité d'individualiser le niveau de PAM souhaité pour chaque sujet.

5.4 Le doppler transcrânien

La barrière osseuse de la boîte crânienne peut être franchie à travers des fenêtres anatomiques temporales, trans-orbitaires et trans-foraminale permettant d'approcher le débit sanguin cérébral par un flux de doppler pulsé. La circulation cérébrale est une circulation protégée et régulée à faible résistance, le flux y est continu systolique et diastolique, par opposition à d'autres circulations de l'organisme au sein desquelles la perfusion est exclusivement systolique (Fig. 13).

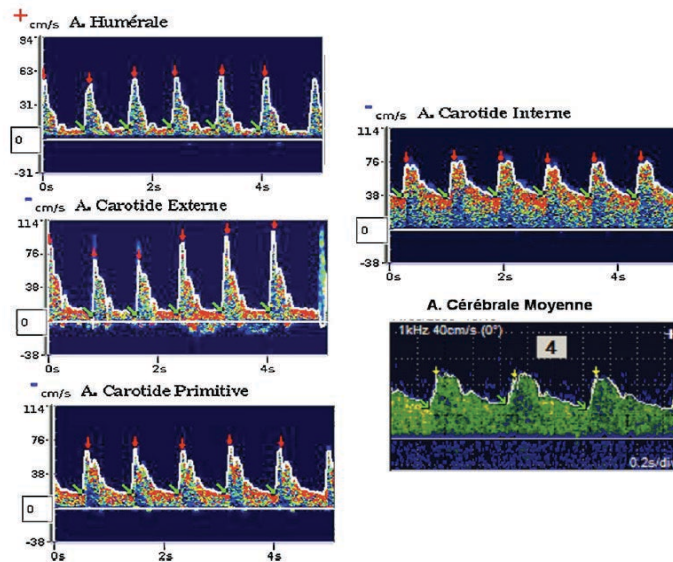


Fig. 13 Illustration de l'augmentation progressive de la part diastolique de la perfusion depuis la circulation humérale périphérique à la circulation cérébrale en doppler pulsé.

Les vitesses en doppler rapportent les vitesses systolique (V_s), moyenne (V_m) et diastolique (V_d). Deux indices peuvent être calculés, permettant de s'affranchir de l'angle d'insonation :

L'index de pulsatilité (IP) ou index de Gosling :

$$IP = \frac{V_s - V_d}{V_m}$$

L'index de résistivité (IR) ou index de Pourcelot :

$$IR = \frac{V_s - V_d}{V_s}$$

La V_s et la V_d sont mesurées, en revanche la V_m , l'IP et l'IR sont des paramètres calculés.

Des valeurs normales ont été établies (Tab. 1). Les nombreux facteurs précédemment développés influençant le DSC modifient également ces vitesses.

| Artère | Profondeur (mm) | Moyenne | Diastolique | Systolique | IR | IP |
|--------|-----------------|---------|-------------|------------|---------|-------------|
| ACM | 40-55 | 62 ± 12 | 45 ± 10 | 90 ± 16 | 0,4-0,7 | 0,90 ± 0,24 |
| ACA | 60-75 | 50 ± 13 | 35 ± 10 | 71 ± 18 | | 0,83 ± 0,17 |
| ACP | 55-80 | 37 ± 10 | 26 ± 7 | 53 ± 11 | | 0,88 ± 0,20 |
| TB | 85-100 | 39 ± 9 | 31 ± 9 | 52 ± 9 | | |

ACM : artère cérébrale moyenne ; ACA : artère cérébrale antérieure ; ACP : artère cérébrale postérieure ; TB : Tronc basilaire ; IR : index de résistance ; IP : index de pulsativité

Tab. 1 Vitesses circulatoires et index de pulsativité : valeurs normales chez l'adulte sain. D'après [18].

Le DSC est classiquement évalué par la mesure des vitesses sur la portion proximale de l'artère cérébrale moyenne (ACM), artère assurant près de 80% du débit hémisphérique cérébral, par la fenêtre temporale à une profondeur comprise entre 40 et 55 mm. L'interprétation des variations de vitesses repose sur le raisonnement selon lequel à diamètre constant, les variations de vitesses sont proportionnelles aux variations de débit. On comprend implicitement les limites de cet outil pour approcher le DSC, le diamètre artériel n'étant pas une constante absolue en pathologie.

L'intérêt du DTC dans la stratégie de prise en charge des traumatisés crâniens graves a été mis en évidence dans une étude incluant 24 patients conduite par Ract et al [36]. La réalisation du DTC permettait tout d'abord de détecter les patients à risque d'hypoperfusion cérébrale. Puis chez ces mêmes patients, une thérapie basée sur le doppler transcrânien permettait de restaurer un DSC satisfaisant et de lutter contre l'aggravation de lésions ischémiques secondaires.

5.5 Pression tissulaire cérébrale en oxygène (PtiO₂)

La PtiO₂, mesurée par une fibre placée au sein du parenchyme cérébral, reflète l'apport en oxygène dans le milieu interstitiel. Elle s'élève lorsque la PaO₂ s'élève mais est également étroitement corrélée aux variations du DSC. En cas de vasodilatation locale occasionnant une augmentation du DSC focal, la PtiO₂ augmente également. Inversement, en cas de vasoconstriction liée à une hyperventilation, le chiffre chute précocement. Le seuil d'ischémie cérébrale monitoré par cette technique se situe aux alentours de 15 mmHg (entre 10 et 20 mmHg en fonction des études), pour une valeur normale chez le sujet sain aux alentours de 35 mmHg [37]. Afin de s'affranchir du rôle de la PaO₂, l'utilisation du rapport PtiO₂/PaO₂ a été proposé en traumatologie crânienne, le seuil ischémique étant alors fixé en-deçà de 0,15. Stiefel a montré en 2005, sur la base d'un protocole intégrant les données de PIC et de PPC mais ciblé sur les variations de PtiO₂ chez le TC grave, une diminution significative de la mortalité (à 25% dans le groupe PtiO₂ vs 44% dans le groupe conventionnel) [38]. L'objectif de PtiO₂ était alors fixé au delà de 25 mmHg.

5.6 Monitorage multimodal

Ajouté au monitorage « standard » constitué de la pression artérielle sanglante, l'EtCO₂, un saturomètre et cardioscope, les traumatisés crâniens bénéficient d'un monitorage multiple et continu.

La surveillance clinique s'intègre ainsi au sein d'un monitorage multimodal pour chaque patient. Celui-ci associe un capteur de PIC, l'approche du DSC par le DTC (en connaissance des limites de la méthode), la surveillance de l'oxygénation cérébrale et du métabolisme par une fibre de PtiO₂ (Pression tissulaire cérébrale en oxygène), ou par la SvjO₂ (Saturation veineuse jugulaire en oxygène) ou encore par la microdialyse cérébrale. Sont plus rarement

proposés en routine l'enregistrement continu de l'EEG afin de détecter des crises comitiales, la mesure de la protéine S100-β, ou encore la mesure de la rSO₂ (Saturation régionale cérébrale en oxygène) par la technologie de NIRS (Near infrared spectroscopy, ou spectroscopie dans le proche infra rouge).

5.7 Prise en charge du traumatisé crânien grave

La prise en charge du patient victime d'un traumatisme crânien grave a fait l'objet de recommandations françaises, en 1999 par la Société Française d'Anesthésie Réanimation [39] et américaines en 2007, par la Brain Trauma Foundation [40].

Ces recommandations proposent une prise en charge précoce associant une sédation profonde (essentiellement par benzodiazépines et morphino-mimétiques en continu), sous ventilation mécanique. La gêne au retour veineux jugulaire devra être évitée, et la position du patient nécessitera une inclinaison du tronc jusqu'à 30°. Il conviendra de corriger précocement un trouble de l'hémostase éventuel.

Un contrôle thermique strict devra assurer une température centrale inférieure à 38 °C. La glycémie sera régulée entre 6 et 10 mmol/L, et la natrémie entre 135 et 150 mmol/L. La gazométrie artérielle objectivera une normoxie stricte ($\text{PaO}_2 \geq 60$ mmHg) ainsi qu'une normocapnie avec une cible de PaCO_2 entre 35 et 40 mmHg. L'anémie sera corrigée en cas d'HTIC avec un objectif d'hémoglobine fixé à 10 g/L.

L'objectif de PPC initial sera initié entre 50 et 70 mmHg avant adaptation secondaire. Pour ce faire, on s'assurera préalablement d'une normovolémie. Le traitement associera également au besoin une prophylaxie anti-comitiale.

En dehors des indications neurochirurgicales à la phase précoce du TC, un drainage contrôlé

du LCR pourra être proposé en cas d'HTIC.

En cas d'HTIC réfractaire, définie par une élévation incontrôlée de la PIC pendant une période prolongée malgré le respect des mesures précédentes, pourront être proposées : l'osmothérapie, le traitement par barbituriques, l'induction d'une hypothermie modérée, une hyperventilation prudente et mesurée ou encore une craniectomie décompressive.

C – LE DEBIT CARDIAQUE

1- Déterminants du débit cardiaque

Le débit cardiaque correspond au produit de la fréquence cardiaque (FC) par le volume d'éjection systolique (VES). Ce dernier dépend lui-même des conditions de précharge, de l'inotropisme cardiaque ainsi que de la postcharge cardiaque.

1.1 Précharge

La précharge dépend du retour veineux ainsi que de la compliance ventriculaire et du péricarde. Le retour veineux, inversement proportionnel à la pression dans l'oreillette droite, dépend de la volémie, du tonus veineux, de la pression extra-murale intra-thoracique (autour de la veine cave supérieure) ou intra-abdominale (autour de la veine cave inférieure) et également du débit cardiaque lui même (le système fonctionnant en série, une élévation du débit cardiaque entraîne une augmentation du retour veineux).

1.2 Inotropisme cardiaque

L'inotropisme cardiaque peut être évalué par une mesure de la contractilité myocardique. Cette dernière correspond à la pente de la courbe d'élastance maximale, lors de la contraction isovolumétrique du cycle cardiaque. Elle peut également être appréciée en échographie cardiaque.

1.3 Postcharge

La postcharge dépend essentiellement des résistances vasculaires. Ces dernières représentent une gêne à l'écoulement en périphérie et imposent un écoulement laminaire, ainsi qu'une faible viscosité.

Les résistances vasculaires peuvent être appréciées selon la loi de Poiseuille par la formule suivante :

$$RVS = \frac{PAM - PVC}{DC} \times 79,9$$

RVS Résistances vasculaires systémiques (en dynes.s.cm⁻⁵), PAM Pression artérielle moyenne (en mmHg), PVC Pression veineuse centrale (en mmHg), DC Débit cardiaque (en L/min)

Outre ces résistances vasculaires, la postcharge dépend également de la contrainte exercée au sein de la paroi myocardique pendant la durée de la systole, de l'élasticité artérielle et de l'impédance aortique.

Pour résumer, le débit cardiaque est régulé essentiellement par 4 facteurs : la fréquence cardiaque, la précharge (volémie), la contractilité myocardique, la postcharge (les résistances vasculaires systémiques).

2- Effets des amines vasopressives

2.1 *Noradrénaline*

La noradrénaline, ou norépinéphrine, est un puissant sympathomimétique agoniste adrénergique agissant sur les récepteurs alpha du système nerveux autonome. L'élévation de la pression artérielle dont elle est responsable repose essentiellement sur une augmentation des résistances vasculaires périphériques entraînant la plus importante vasoconstriction artérielle (action α_1). Pour une moindre part, l'augmentation de la PAM est également médiée par une vasoconstriction veineuse, générant un « effet remplissage » induit par une augmentation du retour veineux. Son action permet de lutter contre la vasoplégie et d'élever ainsi la pression artérielle. Elle est responsable d'une élévation de la consommation

myocardique en oxygène en raison d'une élévation de la postcharge sans augmentation du débit cardiaque concomitant.

2.2 Dobutamine

La dobutamine est également un sympathomimétique agoniste adrénergique mais son action est située au niveau des récepteurs β du système nerveux. L'effet β_1 siégeant sur le myocarde est responsable de l'effet chronotrope tachycardisant, bathmotrope, dromotrope et inotrope positif. L'augmentation du débit cardiaque est médiée par une élévation du volume d'éjection systolique et de la fréquence cardiaque. S'y associe un effet β_2 responsable d'une vasodilatation périphérique, par diminution de la postcharge du ventricule gauche, dose dépendant.

3- Méthodes de mesure du débit cardiaque

Le débit cardiaque est finement régulé et en permanence adapté aux besoins physiologiques. Il est difficile de déterminer *a priori* une valeur de débit cardiaque normale, ce dernier étant différent chez chacun des patients, et corrélé adaptativement à l'activité du sujet ou à la réponse physiologique à l'agression amenant le patient en réanimation. Si nous devons néanmoins le chiffrer, l'index cardiaque (correspondant à la mesure du débit cardiaque indexée à la surface corporelle) est de 5 L/min/m² chez l'enfant de 5 ans, puis décroît progressivement (Fig. 14). Chez l'adulte sain, la norme se situe aux alentours de 3 L/min/m².

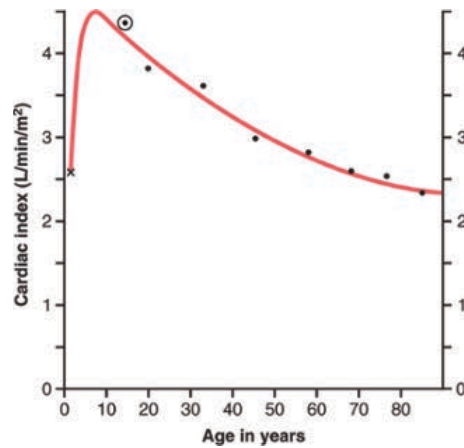


Fig. 14 Evolution du débit cardiaque physiologique en fonction de l'âge. D'après Guyton [41].

L'objectif de la prise en charge hémodynamique consiste à déterminer le débit cardiaque idéal de chaque patient et d'agir sur les déterminants respectifs de ce dernier afin de l'optimiser (correction de la volémie pour la précharge, de la contractilité, ou des résistances vasculaires systémiques pour la postcharge).

Il existe plusieurs méthodes de mesure du débit cardiaque répondant à différentes techniques. La thermodilution artérielle pulmonaire s'imposera comme le gold standard de la mesure du débit cardiaque. Celle-ci répond au principe de Fick appliqué à la dilution d'un indicateur thermique entre l'oreillette droite et l'artère pulmonaire, le débit étant ensuite donné par la formule de Stewart et Hamilton [42]. Plusieurs appareils utilisant la thermodilution transpulmonaire cette fois, seront développés durant la dernière décennie.

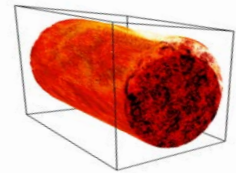
3.1 Echographie cardiaque

L'échographie cardiaque constitue une autre approche permettant l'évaluation non invasive du débit cardiaque.

Comme développé précédemment, le débit cardiaque correspond au produit de la fréquence cardiaque par le volume d'éjection systolique. Ce dernier peut être évalué par le volume de la colonne de sang passant par la chambre de chasse du ventricule gauche via la valve aortique à chaque systole [43]. L'échographie (Fig. 15) permet donc une approche de la mesure du débit cardiaque grâce aux formules suivantes :

$$DC = VES \times FC$$

$$VES = \text{surface CCVG} \times \text{ITV sous aortique}$$



DC Débit cardiaque (en L/min), VES Volume d'éjection systolique (en cm³), FC Fréquence cardiaque (en bpm, battements par minute), Surface de la CCVG Chambre de chasse du ventricule gauche (en cm²), ITV Intégrale temps vitesse (en cm)

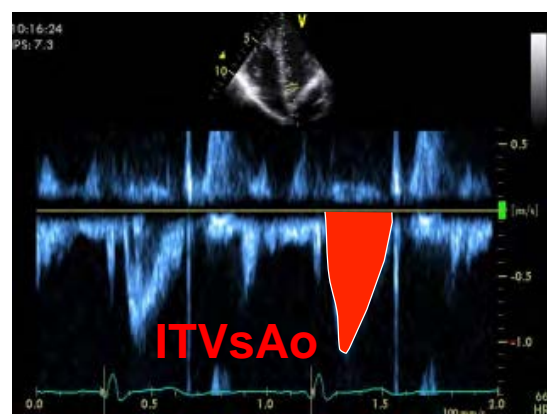
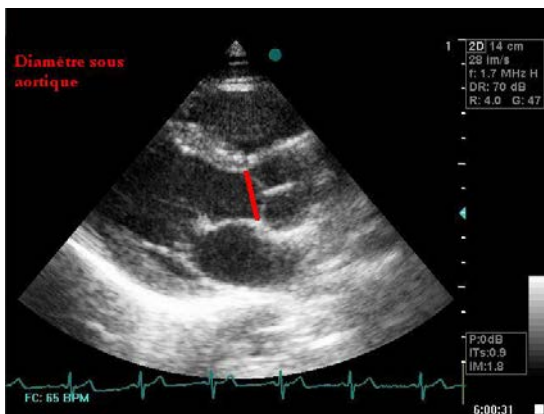


Fig. 15 Evaluation du débit cardiaque en échographie trans-thoracique.

La taille de la chambre de chasse du ventricule gauche (r) est mesurée en coupe parasternale grand axe, valve aortique ouverte. La surface de la CCVG est ensuite calculée par l'équation : Surface CCVG = Πr^2 . L'ITV sous aortique, quant à elle, est mesurée en coupe apicale 5 cavités, avec un alignement parfait au dessus du flux aortique, en doppler pulsé.

3.2 Thermodilution transpulmonaire

L'appareil VolumeView/EV 1000™ system (Edwards Lifesciences, Irvine CA, USA), nouvellement développé en 2010, utilise la thermodilution transpulmonaire pour l'évaluation continue du débit cardiaque, par analogie à la technique de thermodilution artérielle pulmonaire de Swan-Ganz datant de 1970 [42]. Des calculs volumétriques permettent la mesure de la précharge, la postcharge, la contractilité cardiaque et de l'eau pulmonaire.

Un bolus de sérum physiologique à la température de 4°C est administré au niveau de la veine cave supérieure. L'analyse de ce dernier est effectuée dans l'artère fémorale. La modification de l'indicateur thermique après passage transpulmonaire et le calcul de la recirculation permettent d'établir la mesure du débit cardiaque en analysant l'aire sous la courbe ainsi formée, grâce à l'équation de Stewart Hamilton :

$$DC = \frac{(T_s - T_i) \times V_i \times K}{\int_0^{\infty} \Delta T_s dt}$$

DC Débit cardiaque, Ts Température du sang, Ti Température de l'injectat, Vi Volume de l'injectat, K constante.

Le dispositif VolumeView/EV 1000™ évalue également des paramètres de volémie afin d'obtenir un remplissage optimal. L'objectif consiste à éviter un remplissage inapproprié, ainsi que les complications de l'hypervolémie (délivrance en oxygène aux tissus inadéquate, œdème interstitiel, œdème du tube digestif ou d'autres organes, etc.) ou de l'hypovolémie (ischémie digestive, rénale ou d'autres tissus, etc.)[44]. Or, pour adapter la volémie au débit cardiaque, les indices tels que la pression artérielle ou la fréquence cardiaque sont souvent trop peu sensibles. Une des aides afin de guider le remplissage vasculaire apportée par le VolumeView/EV 1000™ est représentée par le SVV (Stroke volume variation) ou VVE dans sa traduction française (Variation du volume d'éjection). Cet indice de précharge dépendance, résultant de l'interaction cœur – poumons est dépendant de la volémie, sensible et spécifique.

Le patient est défini tel qu'en euvoémie si le VVE est inférieur au seuil de 13% et à l'inverse, précharge dépendant si ce dernier est supérieur à 13% [45-47]. A l'instar du delta-PP décrit par l'équipe de Teboul, le VVE est utilisable en dehors des situations d'invalidité connues du VVE telles que l'arythmie cardiaque, la ventilation spontanée, l'ouverture thoracique, la tamponnade, la défaillance cardiaque droite ou les situations d'interdépendance ventriculaire [48].

4- Traumatisme crânien et effets des catécholamines

Les données sur les effets cérébraux des catécholamines après un traumatisme crânien grave sont à la fois difficiles à interpréter et à comparer. En 2008, l'équipe de Pfister a conduit une revue de la littérature humaine et animale [49]. L'influence de l'usage spécifique d'une catécholamine pour augmenter la pression de perfusion cérébrale sur le devenir neurologique n'a pas encore été étudiée ni validée. Au sein des modèles animaux, la dopamine, la phényléphrine et la noradrénaline semblent toutes augmenter le débit sanguin cérébral [50]. Les données suggèrent des résultats plus prévisibles chez l'homme avec l'utilisation de noradrénaline, celle-ci étant associée à une amélioration de la restauration de l'oxygénation tissulaire globale et régionale [51].

Dans la littérature, l'utilisation de la dopamine a pu être décrite par rapport à l'usage de noradrénaline. Associée à une augmentation de l'œdème cérébral, un des désavantages présentés par la dopamine chez les patients victimes d'un traumatisme crânien grave tient en sa capacité à supprimer les concentrations hormonales circulantes de la plupart des axes de la tige pituitaire antérieure, cortisol excepté [52, 53].

Les données concernant l'emploi de noradrénaline sont rares et n'ont pas réussi à mettre en évidence d'amélioration de l'oxygénation tissulaire cérébrale malgré l'élévation de la pression de perfusion cérébrale. A ce jour, les études suggèrent que la noradrénaline semble être la

catécholamine de choix afin de restaurer ou maintenir une perfusion cérébrale adéquate. Cependant, ces données restent insuffisantes pour formuler une quelconque recommandation.

5- Traumatisme crânien et modifications hémodynamiques

La survenue de lésions cérébrales secondaires au décours du traumatisme crânien grave influence le pronostic des patients. Or, à la phase aiguë du TC, une dysfonction circulatoire a été mise en évidence, pouvant être à l'origine d'anomalies hémodynamiques systémiques ayant un retentissement non nul sur la circulation cérébrale.

Dès 1999, Velmahos et al. ont souligné l'importance du débit cardiaque. Ce dernier était corrélé à la survie dans une population de traumatisés crâniens graves, chez qui les paramètres hémodynamiques étaient analysés de façon invasive en continu pendant 96 heures après la survenue de l'accident [54] (Fig. 16). Les auteurs arrivaient à la conclusion frappante qu'un index cardiaque préservé au delà de 4 L/min/m^2 était associé à la survie dans une cohorte de 59 patients.

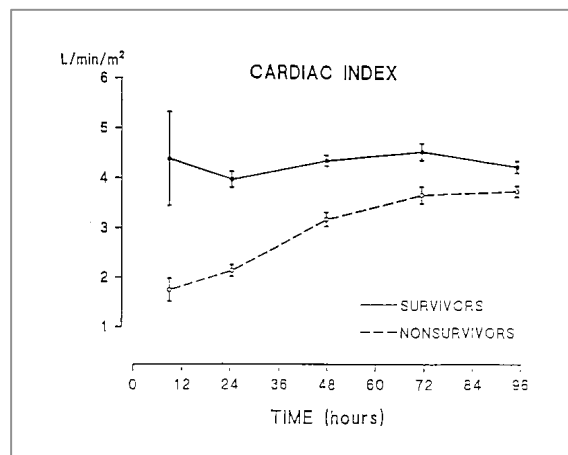


Fig. 16 Evolution de l'index cardiaque mesuré par la technique de thermodilution par cathéter de Swan-Ganz chez une population de 59 patients traumatisés crâniens graves durant 96 heures après le traumatisme. D'après Velmahos et al [54].

Quelques années plus tard, l'équipe Japonaise de Tamaki confirmait l'existence d'une défaillance circulatoire non négligeable à la phase aiguë du traumatisme crânien grave isolé. Quinze patients traumatisés crâniens graves étaient inclus précocement près d'une heure après l'accident et recevaient un remplissage vasculaire par une solution de Ringer acétate à la posologie de 10 à 30 mL/kg/h, sans catécholamine. L'exploration hémodynamique invasive chez ces patients grâce un cathéter dans l'artère pulmonaire révélait un index cardiaque effondré (en moyenne à 1,73 L/min/m²) chez plus de la moitié des patients étudiés, et associé à une hypotension artérielle (PAM à 40 mmHg). Les auteurs avançaient l'hypothèse d'une probable dysfonction myocardique secondaire au TC responsable de l'hypotension artérielle marquée dans ce dernier groupe de patients [55].

Ces données ont été encore confirmées plus récemment par l'équipe de Nicholls et al. dans une étude s'intéressant à discriminer les paramètres hémodynamiques des patients TC en faveur d'une évolution préjudiciable. Les auteurs associaient un index cardiaque bas, une vasoconstriction périphérique et une chute de la délivrance tissulaire en oxygène à une évolution fatale vers le décès et incitaient en conclusion à la prise en compte du débit cardiaque et des paramètres d'oxygénation tissulaire comme témoins de réanimation à la phase aiguë de la prise en charge du TC grave.

Enfin, tel que décrit dans l'étude Doloréa, le rôle ajouté par la sédation majorant la défaillance hémodynamique chez le TC grave ne doit pas être négligé [56].

6- Traumatisme crânien et dysfonction myocardique

Confirmant la dysfonction myocardique à la phase initiale du TC, l'équipe américaine de Prathep et al. réalisait une étude rétrospective en 2014 étudiant des sujets victimes d'un traumatisme crânien grave isolé, et ayant bénéficié d'une échographie cardiaque dans les 15 premiers jours suivant l'accident [57]. Dans cette cohorte de 139 patients, pourtant dénués d'antécédent cardiaque préalable, 22,3% des patients présentaient une échographie anormale. Plus de 12% des patients se voyaient découvrir une fraction d'éjection du ventricule gauche (FeVG) altérée, évaluée à $43 \% \pm 8$, et 17,5% d'entre eux étaient porteurs d'anomalies de la cinétique segmentaire. Une échographie anormale était alors indépendamment associée à la mortalité (OR 9,6 [2,3 – 40,2] $p = 0,002$).

D – LE DEBIT SANGUIN RENAL

Le diagnostic de dysfonction rénale aigue reposait jusqu'à récemment sur l'altération du débit urinaire et sur l'élévation de la créatininémie sanguine. Cette dernière s'élève pourtant de façon retardée par rapport à l'agression rénale et n'est parfois atteinte que plusieurs jours après la dégradation de la filtration glomérulaire. L'oligurie initiale peut être rapidement réversible après correction de la défaillance hémodynamique. Ainsi, ces deux marqueurs fonctionnels rénaux, créatininémie et diurèse, ne permettent pas le diagnostic précoce et spécifique d'une agression rénale.

Le doppler rénal permet de décrire de façon non invasive les modifications précoces de l'hémodynamique intra-rénale, puisqu'il existe prématurément une vasoconstriction intense des artères rénales dans la nécrose tubulaire aigue. L'utilisation, ainsi que l'évaluation, du doppler rénal a été initialement proposée chez les patients en choc septique [58]. Une revue récente de la littérature propose d'étendre son usage chez les patients de réanimation afin de détecter précocement toute défaillance rénale aigue [59].

Le rein et les artères lobaires sont repérés en doppler couleur, puis un doppler pulsé permet d'enregistrer les vitesses et le flux sanguin rénal (Fig. 17).

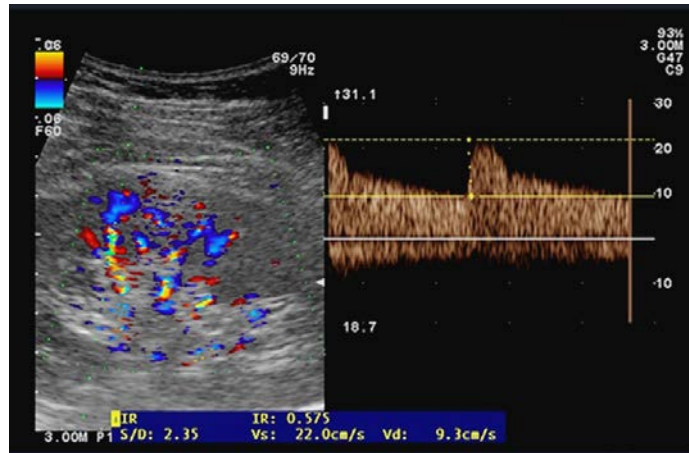


Fig. 17 Réalisation du doppler rénal sur une artère lobaire. D'après Lerolle et al [60].

L'index de résistance vasculaire rénal (IR), peut alors être calculé suivant la formule :

$$IR = \frac{\text{Pic de vitesse systolique} - \text{vitesse télédiastolique}}{\text{Pic de vitesse systolique}}$$

La mesure doit être moyennée sur 5 cycles et sur les 2 reins [60]. La valeur usuelle chez le sujet sain est d'environ $0,6 \pm 0,1$ [61]. La valeur de l'IR a été étudiée dans l'insuffisance rénale aiguë afin de différencier l'insuffisance rénale d'origine fonctionnelle ou organique, ainsi que la récupération de la fonction rénale. Dans une étude s'intéressant à la fonction rénale durant les 24 premières heures suivant le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë, il a été observé qu'un IR supérieur à 0,7 permettait de prédire une insuffisance rénale prolongée organique alors qu'un index inférieur à 0,7 était associé à une insuffisance rénale fonctionnelle rapidement réversible [62]. L'équipe de Darmon et al., a révélé des observations similaires de réversibilité dans une étude menée en 2011 [63], avec un IR mesuré à 0,71 chez les patients sans pathologie rénale ou porteurs d'une insuffisance rénale transitoire, par opposition aux sujets victimes d'une insuffisance rénale prolongée chez lesquels l'IR était mesuré à 0,82 ($p < 0,0001$).

Dans une étude s'intéressant aux patients en choc septique, l'IR était mesuré grâce au doppler rénal le premier et le cinquième jour [58]. La sévérité de l'atteinte rénale était classée au cinquième jour selon les critères RIFLE [64]. L'IR à J1 était significativement plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale importante à J5, classée au stade « injury » ou « failure » de la classification RIFLE. L'analyse de la courbe ROC mettait en évidence qu'un IR > 0,74 à J1 avait une sensibilité de 78 % et une spécificité de 77 % pour prédire la présence d'une dysfonction rénale à J5 (« injury » ou « failure »). Ces résultats confirment l'intérêt potentiel de l'IR comme marqueur précoce.

Au plan physiopathologique, une relation inverse entre la PAM au moment de la réalisation du doppler rénal et l'IR était mise en évidence. De façon intéressante, cette relation PAM/IR était en accord avec la vasoconstriction physiologique de l'artériole efférente rénale dans les situations d'hypoperfusion (Fig. 18).

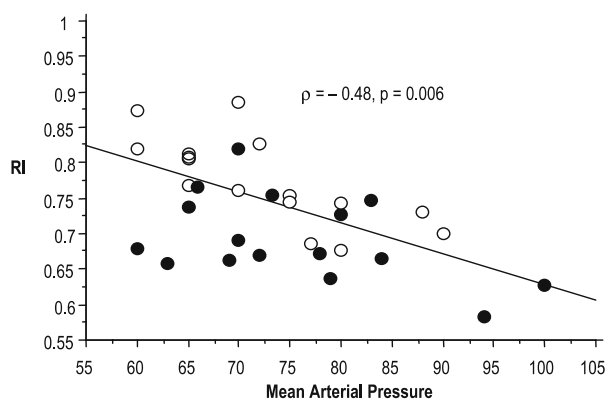


Fig. 18 Relation entre la pression artérielle moyenne (mean arterial pressure) et l'index de résistance (RI) chez des patients examinés à la prise en charge d'un choc septique. Les patients ayant des critères d'insuffisance rénale sévère à J5 se projettent préférentiellement au-dessus de la droite de régression obtenue avec les valeurs de pression et d'IR à J1 (ronds blancs) alors que les patients indemnes de ces critères (ronds noirs) se projettent en dessous. D'après Lerolle et al [58].

D'autres facteurs physiologiques ont été identifiés tels que des déterminants de l'IR : la compliance vasculaire, les résistances vasculaires, le débit sanguin rénal, la fréquence

cardiaque, la pression pulsée systémique, la PaO₂, la PaCO₂ ainsi que l'âge du patient [59, 65].

Plus récemment, l'IR a été utilisé pour évaluer l'impact de l'administration de faibles doses de dopamine sur la perfusion rénale [66]. Quarante patients ont été randomisés dans une étude en cross-over, incluant des sujets atteints d'insuffisance rénale aigue et des sujets indemnes. L'administration de dopamine à la posologie de 2 µg/kg/min entraînait une diminution de l'IR chez les sujets dépourvus d'insuffisance rénale de 0,65 à 0,70, ainsi qu'une diminution de l'IP (index de pulsatilité) de 1,20 à 1,07 ($p < 0,01$), et ce, à PAM constante. L'effet inverse était observé chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale avec une élévation de l'IR et de l'IP. Par ailleurs, une très bonne corrélation était retrouvée entre l'IR et l'IP.

L'augmentation graduelle de la PAM par perfusion de noradrénaline a été étudiée chez 11 patients en choc septique en titrant progressivement la PAM de 65 à 75 puis 85 mmHg [67]. L'élévation de 65 à 75 mmHg de la PAM par la noradrénaline était associée à une augmentation du débit urinaire et à une diminution significative de l'IR de 0.75 ± 0.07 à 0.71 ± 0.06 (Fig. 19).

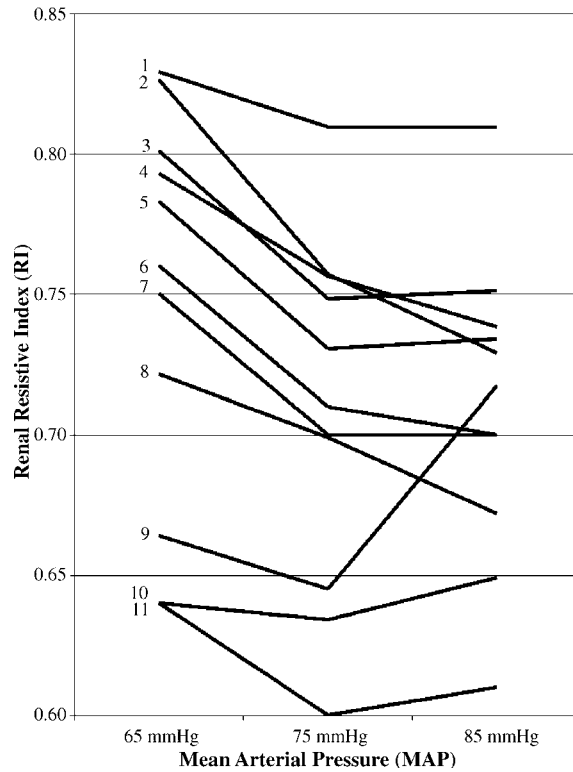


Fig. 19 Profils individuels de variation de l'index de résistance rénal moyen (RI) chez 11 patients en choc septique, concomitant de l'élévation progressive de la PAM par noradrénaline de 65 à 75 puis 85 mmHg.

$p = 0,003$ pour PAM 65 à 75 mmHg, NS pour PAM 75 à 85 mmHg. D'après Derudder [67].

A la lumière de ces données, nous avons souhaité nous intéresser à l'évolution de l'IR et de l'IP lors des variations de débit cardiaque, à PAM constante, afin d'étudier les modifications de débit sanguin rénal, en parallèle aux variations du débit sanguin cérébral induites par la noradrénaline et la dobutamine dans notre population.

E – INTERACTION ENTRE LE DEBIT CARDIAQUE ET LE DEBIT SANGUIN CEREBRAL

Anatomiquement, à l'exception des gros vaisseaux de la base du crâne, la circulation cérébrale est dépourvue de récepteurs adrénergiques, rendant ainsi la barrière hémato-encéphalique « imperméable » aux catécholamines. Le tonus vasculaire est donc, de façon directe, indépendant du système nerveux sympathique. Néanmoins, l'action des catécholamines joue un rôle crucial sur le débit sanguin cérébral, de façon indirecte, via leur action sur le système vasculaire extracrânien en augmentant le niveau de PAM et donc de PPC.

Classiquement, en physiologie, la circulation cérébrale a été décrite comme indépendante du débit cardiaque mais seulement PAM dépendante. Cependant, ces dernières années, plusieurs équipes se sont intéressées à l'étude de la relation entre l'hémodynamique systémique et cérébrale incluant l'étude du débit cardiaque.

1- Chez les patients en bas débit cardiaque

Afin de déterminer la relation existante entre le débit cardiaque et le débit sanguin cérébral, on peut tout d'abord s'intéresser aux patients chez lesquels l'index cardiaque est altéré. Gruhn a étudié le débit sanguin cérébral chez des patients en bas débit cardiaque, en attente de transplantation, chez qui l'examen clinique suggérait des troubles neurologiques. Le DSC était évalué à la fois par l'estimation des vitesses dans l'artère cérébrale moyenne en doppler transcrânien et par la mesure en SPECT scan (Single photon emission computed tomography scan) par injection d'un traceur au ¹³³Xénon. Le DSC était alors diminué de 31% par rapport à une population témoin de même âge, et ce dernier se voyait restauré après la greffe, mettant ainsi en évidence le caractère inadéquat de la perfusion cérébrale, mais réversible, en cas d'altération sévère du débit cardiaque, et ce, malgré une PAM longtemps préservée [68] (Fig. 20).

En 2006, Massaro et al. confirmaient cette restauration du débit sanguin cérébral après transplantation cardiaque, chez une population de patients en insuffisance cardiaque congestive réfractaire, en mettant en évidence une augmentation de la vélocité moyenne enregistrée en doppler transcârien sur l'artère sylvienne de 53% après la greffe ainsi qu'une normalisation du tracé de DTC [69] (Fig. 21).

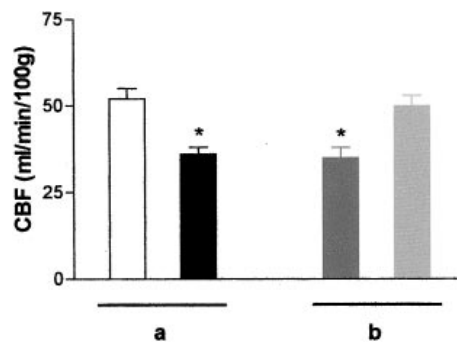


Fig. 20 Evolution du débit sanguin cérébral (CBF) mesuré en SPECT scan par injection d'un traceur au ¹³³Xénon chez une population de patients en défaillance cardiaque chronique. D'après Gruhn et al [68].

(a) droite : patients insuffisants cardiaques chroniques (n=12)

(a) gauche : patients témoins appariés sur l'âge (n=12) **p* < 0.05

(b) gauche : patients insuffisants cardiaques chroniques avant transplantation cardiaque (n=5)

(b) droite : patients insuffisants cardiaques chroniques après transplantation cardiaque à un mois (n=5) **p* < 0.05

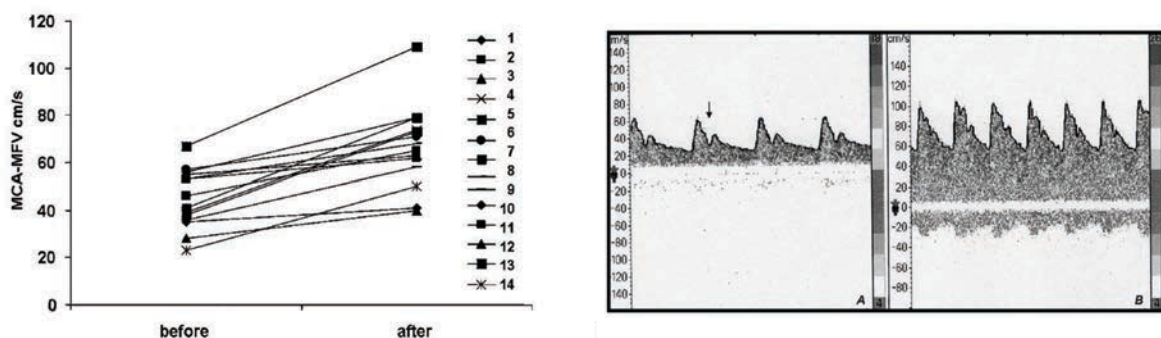


Fig. 21 Elévation de la vitesse moyenne de l'artère cérébrale moyenne et normalisation du signal de doppler transcârien (en cm/sec) avant et après transplantation cardiaque chez 14 patients. Normalisation de l'aspect de la courbe de DTC, disparition de l'onde dicrote après transplantation et restauration d'un débit cardiaque adéquat. D'après Massaro et al. [69]

Ces données pourraient aussi être attestées par l'étude de Georgiadis suggérant une altération de la vasoréactivité de l'artère cérébrale moyenne en réponse à l'hypercapnie, en cas d'insuffisance cardiaque, corrélée à l'altération du débit cardiaque [70]. Celles-ci viennent renforcer les études plus anciennes attestant de la diminution des vitesses mesurées en doppler transcrânien sur l'ACM corrélées à la chute de l'index cardiaque [71] (Fig. 22).

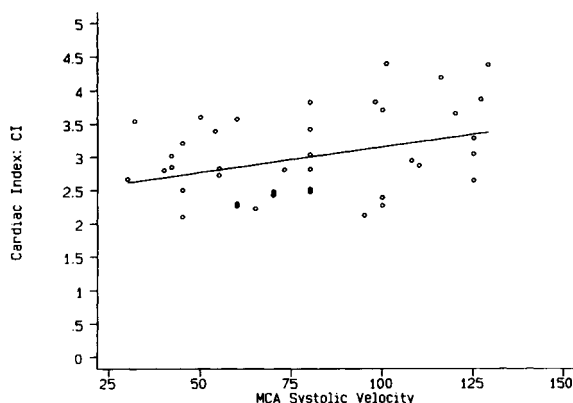


Fig. 22 Relation entre l'index cardiaque et la vitesse systolique de l'artère cérébrale moyenne mesurée dans une série prospective de 43 patients, en post opératoire de chirurgie cardiaque. $R = 0,36$ $p = 0,018$. D'après Saha et al [71].

CI (Index cardiaque) en $L/min/m^2$ (mesuré par une méthode de thermodilution), Vitesse systolique ACM (Artère cérébrale moyenne) en cm/sec (mesurée en doppler transcrânien).

Pour résumer, les patients présentant un index cardiaque effondré, en raison d'une cardiopathie chronique, sont également porteurs d'un bas débit sanguin cérébral. La normalisation du DC par la transplantation cardiaque restaure le DSC de façon concomitante. Ainsi, la littérature met en évidence une relation linéaire entre la diminution du débit sanguin cérébral et l'altération du débit cardiaque, et ce malgré une pression artérielle systémique conservée.

2- En physiologie de l'effort

Inversement, on peut s'intéresser aux sujets ayant un débit cardiaque augmenté, dans le cadre de l'exercice physique par exemple. En 1998, Ide et al. ont conduit une étude physiologique chez 9 volontaires sains, soumis à l'effort physique sur un cyclo-ergomètre, et ont mis en évidence l'augmentation conjointe du débit cardiaque et du débit sanguin cérébral à l'exercice sans interférence de la PAM et de la PaCO₂. La réduction du débit cardiaque par l'administration d'un β -bloquant (le métoprolol) avait un effet direct sur le débit sanguin cérébral en diminuant l'augmentation des vitesses au DTC de 22% à 12% enregistrées à l'effort alors que blocage β_1 sélectif n'avait pas d'effet propre sur les vaisseaux cérébraux [72] (Fig. 23).

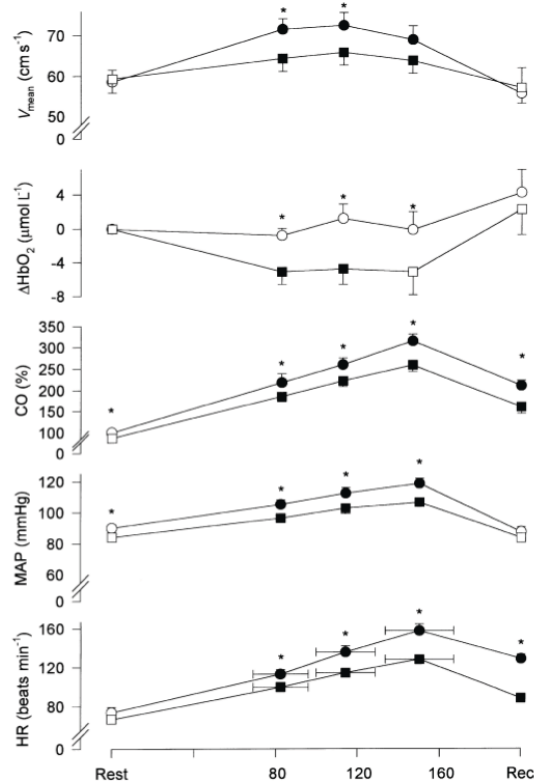


Fig. 23 Enregistrement au repos, à l'effort (cyclo-ergomètre) et lors de la récupération chez des volontaires sains témoins (cercles) et après injection de métoprolol (carrés) de la vélocité moyenne de l'artère cérébrale sylvienne (V_{mean} , n=9), de l'oxyhémoglobine mesurée en proche infrarouge (ΔHbO_2 , n=5), du débit cardiaque (CO, n=5), de la pression artérielle moyenne (MAP, n=8), et de la fréquence cardiaque (HR, n=8). $p < 0,05$. D'après Ide et al [72].

L'augmentation du débit sanguin cérébral mesuré par la vitesse moyenne de l'ACM n'était pas affectée par le blocage β_1 -adrénergique durant un effort de contraction de la main isolée, l'augmentation nécessaire du débit cardiaque pour cet exercice minime étant imperceptible. Ogoh, en 2005, retrouvait ce même lien en faisant varier le débit cardiaque à l'effort et au repos ainsi que la volémie, et ce, en maintenant une PAM et PaCO₂ constantes [73]. Les 7 volontaires sains soumis à l'effort voyaient leur volémie augmentée par une perfusion d'albumine à 25%, ou bien diminuée par l'application d'une pression négative sur les membres inférieurs. L'évolution des vitesses enregistrées sur l'artère cérébrale moyenne, directement liée à celle du débit cardiaque, suggérait alors que les modifications observées sur le débit sanguin cérébral étaient indépendantes de l'autorégulation cérébrale ou de la PaCO₂ mais assurément régulées par le débit cardiaque et la volémie.

La même équipe, en 2007, étudiait dans un modèle complexe d'analyse linéaire dynamique les modifications du débit cardiaque, de la PAM, des vitesses dans l'artère cérébrale moyenne. L'étude incluait l'analyse de l'arc baroréflexe carotido-cardiaque, au repos puis à l'effort avec une modulation de ces paramètres sous traitement β -bloquant cardiosélectif par métoprolol [74]. Pour une étude dynamique de la relation entre pression et débit, les auteurs ont mené une analyse spectrale et un calcul de fonction de transfert permettant de modéliser les modifications relatives du débit cardiaque et du débit sanguin cérébral induites par l'exercice et le traitement β -bloquant. Bien que non significative, les auteurs soulignaient une tendance à la diminution sous métoprolol de l'augmentation de la vitesse moyenne sur l'artère sylvienne à l'effort en analyse spectrale (Tab. 2, Fig. 24). Le gain de la fonction de transfert associant la vitesse moyenne de l'ACM en DTC et le débit cardiaque était diminué sous métoprolol.

| | Control | | | Metoprolol | | |
|---|-----------|------------|-------------|------------|------------|--------------|
| | Rest | MOD EX | HEAVY EX | Rest | MOD EX | HEAVY EX |
| SBP (mmHg) | 127 ± 4 | 168 ± 3* | 182 ± 3*† | 117 ± 4‡ | 137 ± 3*‡ | 163 ± 4*†‡ |
| DBP (mmHg) | 72 ± 3 | 75 ± 3 | 82 ± 3*† | 68 ± 3‡ | 69 ± 2‡ | 78 ± 3*†‡ |
| MAP (mmHg) | 92 ± 4 | 104 ± 2* | 115 ± 2*† | 85 ± 3‡ | 93 ± 2*‡ | 109 ± 3*†‡ |
| HR (bpm) | 66 ± 3 | 130 ± 2* | 171 ± 4*† | 67 ± 3 | 117 ± 3*‡ | 153 ± 3*†‡ |
| ΔSV (%) | 0 ± 0 | 40 ± 3* | 46 ± 4* | -6 ± 2 | 35 ± 3* | 45 ± 3*† |
| ΔQ (%) | 0 ± 0 | 182 ± 20* | 276 ± 17*† | -5 ± 2 | 146 ± 20*‡ | 235 ± 17*†‡ |
| MCA V_{mean} (cm s ⁻¹) | 60 ± 2 | 75 ± 4* | 67 ± 4* | 52 ± 3‡ | 59 ± 4*‡ | 56 ± 4*‡ |
| PaCO ₂ (kPa) | 5.2 ± 0.2 | 5.7 ± 0.2* | 5.4 ± 0.2 | 5.1 ± 0.1 | 5.4 ± 0.1 | 5.1 ± 0.1 |
| La (mmol L ⁻¹) | 0.7 ± 0.1 | 3.3 ± 0.9* | 5.5 ± 0.6*† | 1.0 ± 1.0 | 1.9 ± 0.3‡ | 4.0 ± 0.4*†‡ |

Values are mean ± SE.

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; HR, heart rate; ΔSV, percentage change in stroke volume from the control rest value; ΔQ, percentage change in cardiac output from the control rest value; MCA V_{mean} , middle cerebral artery mean blood flow velocity; PaCO₂, arterial CO₂ tension; La, arterial blood lactate concentration.

*Different from rest ($P < 0.05$).

†Different from MOD EX ($P < 0.05$).

‡Different from control ($P < 0.05$).

Tab. 2 Evolution de la gazométrie artérielle, de la vitesse moyenne dans l'artère sylvienne (MCA V_{mean}) et des variables cardiovasculaires au repos et à l'exercice modéré (MOD EX) puis intense (HEAVY EX), avant et après administration de métoprolol. D'après Ogoh, 2007 [74].

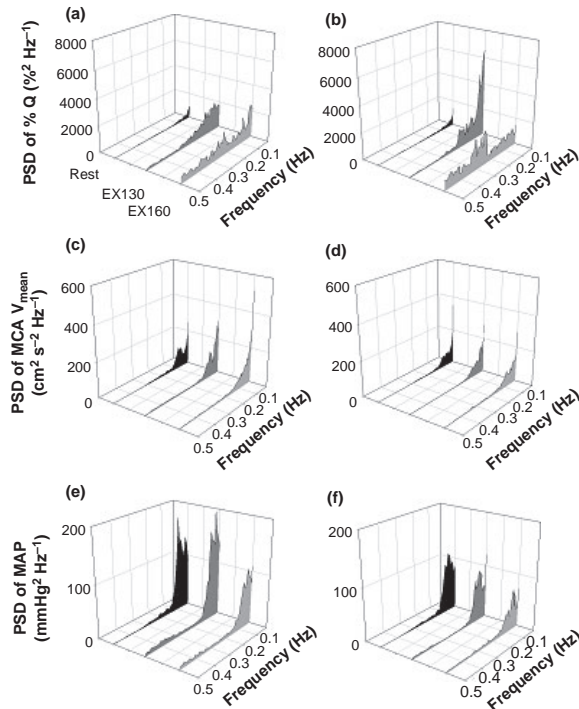


Fig. 24 Modélisation dynamique de l'évolution du débit cardiaque (*a et b*), de la vitesse moyenne sur l'artère sylvienne en DTC (*c et d*) et de la pression artérielle moyenne (*e et f*). Densité spectrale de puissance des modifications de chacun des paramètres. Etude au repos (REST), à l'exercice modéré (EX 130 ou MOD EX, soit jusqu'à une fréquence cardiaque de 130 bpm) et à l'exercice intense (EX 160 ou HEAVY EX, soit jusqu'à 160 bpm), sans (*a, c et e*) et avec métoprolol (*b, d et f*). D'après Ogoh et al [74].

Enfin, plus récemment, la revue de la littérature de Seifert s'intéressant à l'influence du système nerveux autonome sur la régulation du débit sanguin cérébral à l'exercice chez l'homme synthétisait ces données et conduisait aux mêmes constatations [75].

L'augmentation normale d'environ 20% de la vitesse enregistrée sur l'ACM pendant l'exercice était réduite de moitié par blocage bêta-adrénergique (métoprolol ou propranolol) et abolie par le blocage des récepteurs cholinergiques (par glycopyrrolate). Inversement une stimulation α -adrénergique augmentait ces vitesses moyennes [76-81] (Fig. 25).

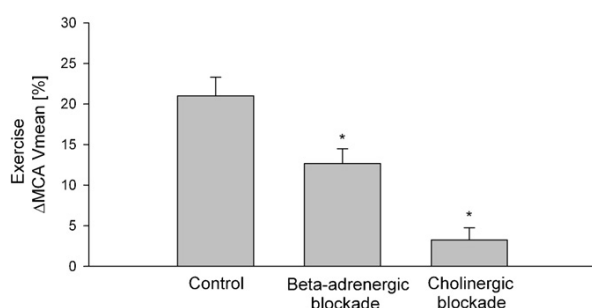


Fig. 25 Effets du blocage β -adrénergique (par métoprolol et/ou propranolol) et du blocage cholinergique (par glycopyrrolate) sur l'augmentation induite par l'exercice de la vitesse moyenne de l'artère sylvienne. Revue et synthèse de la littérature de Seifert, 2011 [75].

Moyennes \pm écart-type. $p < 0,05$ par rapport au groupe contrôle.

Pour synthétiser la littérature à l'effort physique, une augmentation conjointe du débit cardiaque et du débit sanguin cérébral était observée lors de l'exercice physique. L'augmentation induite de la volémie ou une stimulation α -adrénergique contribuait à élever le DC et le DSC. A l'inverse, le blocage β -adrénergique réduisait le débit cardiaque ainsi que le débit sanguin cérébral.

3- Chez le sujet sain

Les études complémentaires portant sur l'analyse de l'influence sympathique sur le débit sanguin cérébral consistent en l'administration d'agents sympathomimétiques au repos chez le volontaire sain. Ainsi, en faisant varier cette fois non pas le débit cardiaque, mais la PAM isolément, Brassard retrouvait en 2009 une diminution de la vitesse moyenne enregistrée sur l'ACM après perfusion de noradrénaline chez 9 patients, laquelle entraînait une élévation de la PAM dose dépendante, à débit cardiaque constant [82] (Fig. 26). De même les paramètres d'oxygénation cérébrale mesurés se voyaient diminués : rSO_2 (mesurée par NIRS) et $SvjO_2$ (oxygénation du lobe frontal mesurée en spectroscopie de proche infrarouge et saturation veineuse jugulaire interne en oxygène). La diminution de l'oxygénation cérébrale pouvait être interprétée comme étant liée à l'élévation probable de la $CMRO_2$ induite par l'élévation de la PPC, à apports constants, le débit cardiaque n'étant pas augmenté.

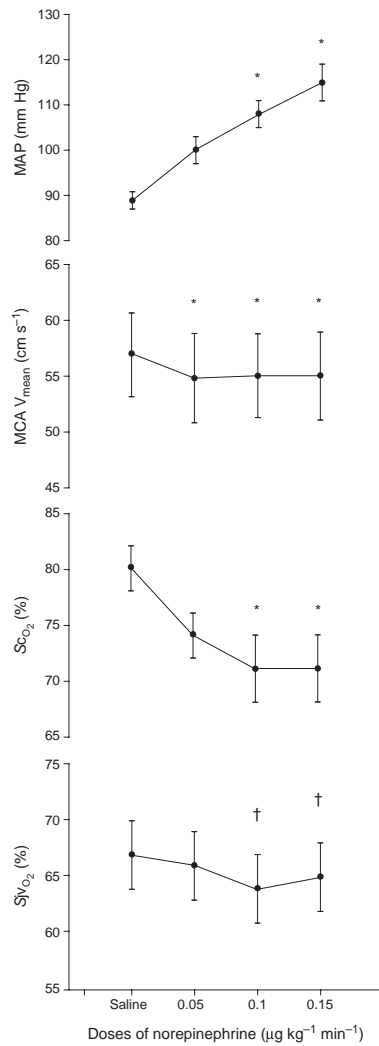


Fig. 26 Evolution de la pression artérielle moyenne (*MAP*), de la vitesse moyenne de l'artère sylvienne (*MCAV_{mean}*), de l'oxygénation du lobe frontal (*ScO₂* ou *rSO₂*) et de la saturation veineuse jugulaire en oxygène (*SjvO₂*) après administration de doses croissantes de la noradrénaline. * $p < 0,05$ † $p < 0,01$ versus sérum physiologique. D'après Brassard et al [82].

A l'inverse, Seifert ne retrouvait pas d'altération de la vitesse moyenne sur l'ACM après perfusion d'adrénaline (cette fois possédant une action β adrénergique) chez des volontaires sains au repos [83]. L'administration d'éphédrine (à la fois α et β mimétique) après induction de l'anesthésie générale responsable d'une hypotension artérielle, maintenait une oxygénation cérébrale satisfaisante, potentiellement en lien avec une augmentation du débit cardiaque, contrairement à la phényléphrine [84].

Pour résumer, les volontaires sains soumis à la perfusion d'amines sympathomimétiques voyaient leur débit sanguin cérébral maintenu et leur oxygénation cérébrale conservée, sous condition d'une stimulation β adrénergique responsable d'une élévation du débit cardiaque associée à l'élévation de la PAM. A l'inverse, une stimulation α mimétique isolée faisant croître la PAM était responsable d'une chute du DSC à débit cardiaque constant.

4- Chez le cérébrolésé

4.1 Etudes menées dans l'hémorragie sous arachnoïdienne

Plusieurs travaux conduits dans le domaine du traitement du vasospasme après hémorragie méningée par rupture d'anévrisme utilisent la dobutamine pour lever le vasospasme, à pression artérielle constante.

Dans l'étude menée par Mutoh, 7 patients victimes d'une hémorragie sous arachnoïdienne recevaient de la dobutamine (à la posologie initiale de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, la dose étant ensuite incrémentée par paliers de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). L'augmentation du débit cardiaque en réponse à la dobutamine était suivie d'une augmentation de la saturation cérébrale régionale en oxygène mesurée par NIRS ($r\text{SO}_2$) et d'une amélioration clinique des symptômes de vasospasme initiaux [85]. Une corrélation forte était établie entre l'élévation du débit cardiaque induit par l'ajout de dobutamine et l'augmentation de la $r\text{SO}_2$ (Fig. 27). En conséquence, le pronostic fonctionnel neurologique s'en voyait amélioré.

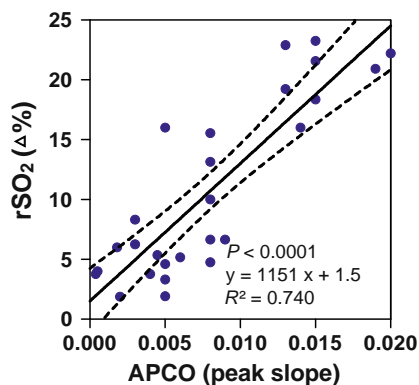


Fig. 27 Relation entre la pente de l'augmentation du débit cardiaque en réponse à l'administration de dobutamine (APCO) et la saturation cérébrale régionale en oxygène mesurée en spectroscopie de proche infrarouge (rSO_2) d'après Mutoh [85].

Joseph avait retrouvé quelques années auparavant les mêmes résultats dans une étude chez des patients traités par dobutamine afin de lutter contre un vasospasme survenant également après une hémorragie sous arachnoïdienne [86]. Le débit sanguin cérébral mesuré par tomодensitométrie au Xénon était significativement amélioré (24,8 à 35,4 mL/min/100g) chez les patients traités par dobutamine chez lesquels on observait une augmentation de l'index cardiaque (4,1 à 6 L/min/m²) en réponse au traitement, sans élévation associée de la PAM.

Une récente étude française randomisée s'est intéressée à la prévention de la survenue d'un vasospasme chez 35 patients hospitalisés en réanimation pour la prise en charge d'une hémorragie méningée [87]. Les patients recevaient respectivement un traitement par noradrénaline seule (pour un objectif de PAM \geq 100 mmHg) ou par dobutamine (pour un objectif d'augmentation de 25% de l'index cardiaque, plus ou moins associée à la noradrénaline pour une cible de PPC \geq 60 mmHg). Les auteurs ont conclu à l'absence de différence concernant l'incidence de survenue d'un vasospasme radiologique dans les 14 jours suivant l'hémorragie sous arachnoïdienne dans chacun des groupes (28% dans le groupe dobutamine versus 27% dans le groupe noradrénaline). Au delà des faibles effectifs observés pouvant expliquer l'absence de différence (5 sujets atteints de vasospasme dans chacun des

groupes), l'impact respectif de l'élévation de l'index cardiaque ou de la PAM restait cependant difficile à évaluer dans le groupe des patients traités par dobutamine, puisque la PAM augmentait de façon concomitante avec le débit cardiaque. En revanche, la durée de séjour et de durée ventilation mécanique se révélait significativement réduite dans le groupe dobutamine.

4.2 Travaux conduits dans l'AVC ischémique

L'influence de la contractilité myocardique sur le débit sanguin cérébral était également mise en évidence dans une étude s'intéressant aux patients victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique constitué ou d'un accident ischémique transitoire. Wira et al. ont ainsi montré qu'une proportion significative de patients atteints d'AVC ischémique avaient une contractilité myocardique anormale. Chez ces patients porteurs de facteurs de risque cardiovasculaires, près d'un quart avaient une fraction d'éjection du ventricule gauche (FeVG) altérée. Le groupe de patients ayant une FeVG supérieure à 50% avaient des vitesses mesurées dans l'artère carotide interne préservées par rapport aux patients porteurs d'une dysfonction myocardique associée (à $57 \text{ cm/sec} \pm 20$ versus $46 \text{ cm/sec} \pm 18$) [88].

Pour synthétiser, les travaux menés chez les patients victimes d'un vasospasme au décours d'une hémorragie méningée montrent une amélioration du débit sanguin cérébral après traitement par dobutamine, associée à une élévation de l'index cardiaque, à PAM constante. Ces constatations se sont accompagnées d'une augmentation de l'oxygénation cérébrale et d'une régression des déficits cliniques. Pour conforter l'intérêt d'un traitement inotrope tel que la dobutamine chez les patients cérébrolésés, la littérature s'intéressant à la contractilité

myocardique après la survenue d'un AVC ischémique objectivait une altération de la FeVG associée à un retentissement sur le DSC.

5- Chez les patients traumatisés crâniens

Le rôle du débit cardiaque sur le débit sanguin cérébral chez le patient traumatisé crânien fait l'objet d'une controverse dans la littérature depuis de nombreuses années. Il y a plus de 25 ans, dans une étude concernant 35 patients traumatisés crâniens, Bouma et al. s'étaient déjà intéressés à la corrélation entre le DSC et le débit cardiaque [89]. Les auteurs avaient remarqué l'augmentation du débit sanguin cérébral induite par le remplissage vasculaire dans certaines régions ischémiques cérébrales, phénomène initialement décrit pour le traitement du vasospasme après hémorragie sous arachnoïdienne [90]. La question soulevée à l'époque par les auteurs était la suivante : l'augmentation du débit sanguin cérébral était-elle attribuable à l'élévation du débit cardiaque ou bien à la diminution de la viscosité sanguine conférée par le remplissage vasculaire ? Afin d'y répondre, Bouma et al. ont réalisé 135 mesures chez 35 patients traumatisés crâniens graves en manipulant le débit sanguin cérébral (mesuré par une technique d'inhalation ou d'injection de $^{133}\text{Xénon}$), le débit cardiaque (étudié par la technique de thermodilution par un cathéter de Swan-Ganz) et la viscosité sanguine en utilisant de la phényléphrine (agoniste α -adrénergique), du triméthaphan (Arfonad®, antihypertenseur anticholinergique) et du mannitol. Malheureusement, le DC n'ayant varié que de l'ordre de 20 %, ceci a conduit les auteurs à conclure à l'absence d'impact du DC sur le DSC. Cependant, dans la conception de l'étude, les auteurs n'avaient pas prévu de manipuler le débit cardiaque à PAM constante : la modulation de ce dernier était soumise aux variations de la PAM induites par la phényléphrine ou le triméthaphan. Néanmoins, ces mêmes auteurs concluaient tout de même paradoxalement à l'importance du monitoring du débit cardiaque lors de la prise en charge de patients traumatisés crâniens graves et de la

nécessité de maintenir ce dernier dans les limites de la normale, voire légèrement augmenté (Tab. 3, Fig. 28).

| Blood Pressure Autoregulation | Time of Study | Phenylephrine | | Arfonad | | Mannitol | |
|-------------------------------|---------------|---------------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|
| | | Intact | Defective | Intact | Defective | Intact | Defective |
| no. of cases | | 26 | 18 | 7 | 2 | 22 | 6 |
| MABP (mm Hg) | predrug | 96 ± 12 | 92 ± 10 | 111 ± 10 | 108 ± 13 | 101 ± 14 | 94 ± 9 |
| | postdrug | 127 ± 14 | 123 ± 8 | 86 ± 7 | 77 ± 9 | 100 ± 15 | 90 ± 11 |
| ICP (mm Hg) | predrug | 18 ± 10 | 18 ± 5 | 18 ± 3 | 16 ± 2 | 18 ± 7 | 17 ± 3 |
| | postdrug | 20 ± 15 | 16 ± 6‡ | 21 ± 4 | 18 ± 1 | 13 ± 6† | 16 ± 4 |
| cardiac output (% change) | | +7 ± 31 | +15 ± 21† | -10 ± 13 | +22 ± 6 | +17 ± 40 | +1 ± 9 |
| CBF (ml/100 gm/min) | predrug | 36 ± 11 | 21 ± 6 | 41 ± 8 | 66 ± 3 | 37 ± 11 | 20 ± 5 |
| | postdrug | 35 ± 10 | 32 ± 8 | 40 ± 8 | 46 ± 1 | 37 ± 13 | 27 ± 8 |
| CBF % change | | -1 ± 12 | +53 ± 20§ | -2 ± 8 | -31 ± 1 | 0 ± 21 | +40 ± 34§ |

* Measurements of mean arterial blood pressure (MABP), mean intracranial pressure (ICP), cardiac output (percent change), and cerebral blood flow (CBF) are given before and after drug administration. Values are means ± standard deviations. Arfonad = trimethaphan camsylate.

† Significant change from baseline value ($p < 0.01$).

‡ Significant change from baseline value ($p < 0.05$).

§ Significantly different compared to intact autoregulation ($p < 0.05$).

Tab. 3 Effets de la phényléphrine, du triméthaphan (Arfonad®) et du mannitol sur la pression artérielle moyenne (MABP), la pression intracrânienne (ICP) et le débit sanguin cérébral (CBF) dans une population de 35 patients traumatisés crâniens graves. D'après Bouma et al [89].

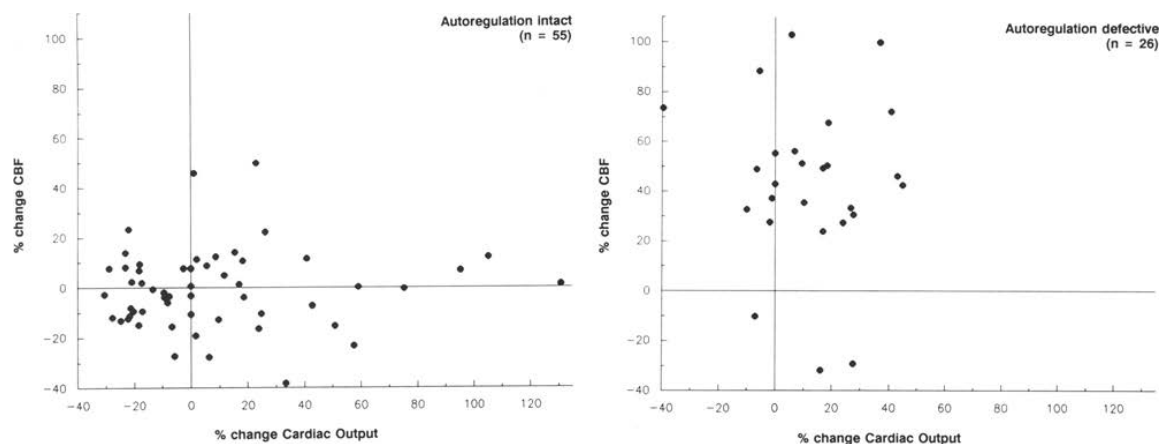


Fig. 28 Variations du débit sanguin cérébral (CBF) en pourcentage par rapport aux modifications observées du débit cardiaque (cardiac output), chez les patients avec une autorégulation intacte (à gauche) ou altérée (à droite). Chaque point reflète la comparaison des résultats d'une mesure répétée avec la valeur de référence, obtenue moins de 4 heures auparavant. D'après Bouma et al [89].

En 2001, Ract et Vigué ont mené une étude prospective incluant 19 patients traumatisés crâniens graves en groupes croisés afin de comparer l'impact sur le débit sanguin cérébral de

l'usage de dopamine et de noradrénaline, à PAM constante [91]. Cette étude mettait en évidence l'augmentation de la PIC chez les patients traités par dopamine. Malheureusement, les patients avaient un débit cardiaque identique dans les deux groupes et les traumatisés crâniens traités par dopamine ne voyaient pas d'élévation de leur débit aortique mesuré en doppler trans-œsophagien. Malgré une tendance à l'augmentation de la SvjO₂ et de la vitesse moyenne mesurée en doppler transcrânien dans le groupe dopamine par rapport au groupe noradrénaline, aucun de ces paramètres n'arrivait au seuil de significativité pour la raison sus citée (Tab. 4, Fig. 29). De plus, l'étude s'inscrit avec une objectif de PAM et non de CPP. Or les modifications de la PIC dans le groupe dopamine n'en font pas une comparaison à PPC constante.

| | Group 1 (n = 9) | | Group 2 (n = 10) | |
|--------------------------|-----------------|----------------------|---------------------|-----------------------|
| | DA → | NE | NE → | DA |
| Dose (µg/kg per minute) | 11.1 ± 6.2 | 0.49 ± 0.6 | 0.17 ± 0.08 | 16.9 ± 7.8 |
| PaCO ₂ (mmHg) | 40 ± 7 | 39 ± 7 | 34 ± 5 ^a | 36 ± 6 |
| MAP (mmHg) | 92 ± 12 | 92 ± 12 | 101 ± 11 | 99 ± 9 |
| HR (bpm) | 100 ± 24 | 91 ± 19 ^b | 92 ± 15 | 134 ± 26 ^b |
| AO (l/min) | 5.1 ± 2.4 | 4.1 ± 1.8 | 5.7 ± 1.9 | 6.4 ± 3.2 |
| ICP (mmHg) | 26 ± 11 | 23 ± 11 ^b | 31 ± 9 | 39 ± 13 ^b |
| CPP (mmHg) | 66 ± 14 | 69 ± 15 ^b | 70 ± 8 | 61 ± 12 ^b |
| Vm (cm/s) | 69 ± 25 | 67 ± 24 | 65 ± 18 | 73 ± 20 |
| SjvO ₂ (%) | 74 ± 9 | 71 ± 7 | 73 ± 8 | 77 ± 8 |

^a $P < 0.05$ NE group 2 vs DA group 1 compared with the unpaired Student's *t*-test

^b $P < 0.05$ NE vs DA within each group compared with the paired Student's *t*-test

Tab. 4 Evolution des paramètres hémodynamiques : pression artérielle moyenne (MAP), fréquence cardiaque (FC), débit aortique (Ao) et des paramètres cérébraux : pression intracrânienne (ICP), pression de perfusion cérébrale (CPP), vitesse moyenne de l'artère cérébrale moyenne (Vm) et saturation veineuse jugulaire cérébrale en oxygène (SjvO₂) chez les patients traités par dopamine (groupe DA) ou noradrénaline (groupe NE).

Moyenne ± écart type. D'après Ract et Vigué [91].

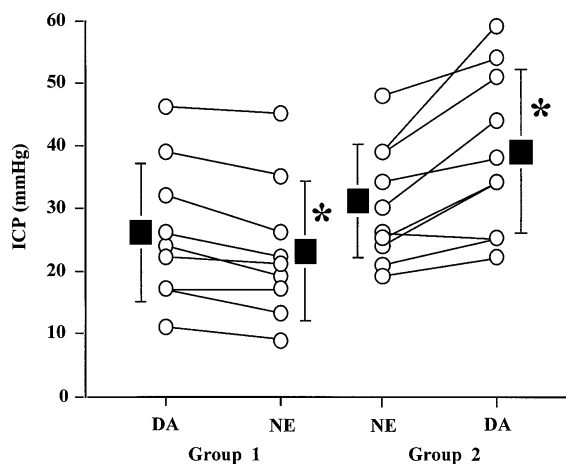


Fig. 29 Variations individuelles de la pression intracrânienne (ICP) chez les patients traités par dopamine (groupe DA) ou noradrénaline (groupe NE). En noir : moyenne \pm écart type. * groupe 1, $p = 0.0024$ * groupe 2, $p = 0.0025$. D'après Ract et Vigué [91].

Enfin, plus récemment, l'équipe de Steiner a mené une étude de conception similaire. Il s'agissait d'un essai randomisé prospectif en groupes croisés, étudiant l'impact de la dopamine ou de la noradrénaline chez 10 sujets traumatisés crâniens [92]. La PPC était progressivement augmentée par paliers de 20 minutes dans chacun des deux groupes, de 65 mmHg à 75 mmHg puis 85 mmHg. Les auteurs montraient une augmentation du débit sanguin cérébral, estimé par la vitesse moyenne au doppler transcrânien, dans le groupe noradrénaline en lien avec l'augmentation de la PPC de 65 mmHg à 75 mmHg puis 85 mmHg (V_m respectivement à $57,5 \pm 19,9$ cm/sec, $61,3 \pm 22$ cm/sec, puis $68,4 \pm 24,8$ cm/sec). En revanche, dans le groupe dopamine, les auteurs concluaient à une variabilité plus importante des mesures et ne montraient pas de différence significative entre les groupes dopamine et noradrénaline. Cependant, le débit cardiaque n'était pas contrôlé et monitoré de façon systématique à chacune des étapes du protocole (Tab. 5, Fig. 30).

| | Dose | CPP | MAP | ICP | CVR | CI | Paco ₂ |
|------|------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|-------------------|
| NE 1 | 0.1 ± 0.1 | 66.1 ± 3.6 | 81.7 ± 4.5 | 15.6 ± 3.9 | 1.27 ± 0.41 | 3.7 ± 0.6 | 34.0 ± 2.7 |
| DA 1 | 6.4 ± 5.5 | 65.7 ± 3.2 | 83.6 ± 4.3 | 17.1 ± 3.8 | 1.17 ± 0.39 | 4.8 ± 1.1 | 33.4 ± 3.2 |
| NE 2 | NA | 76.6 ± 3.3 | 92.5 ± 4.1 | 15.9 ± 3.6 | 1.39 ± 0.46 | NA | 34.1 ± 2.6 |
| DA 2 | NA | 76.6 ± 3.3 | 94.1 ± 4.7 | 16.5 ± 4.6 | 1.31 ± 0.47 | NA | 34.6 ± 2.8 |
| NE 3 | 0.2 ± 0.1 | 87.1 ± 3.7 | 102.4 ± 2.8 | 15.9 ± 3.2 | 1.42 ± 0.52 | 3.7 ± 0.5 | 33.7 ± 1.3 |
| DA 3 | 10.9 ± 9.1 | 88.3 ± 3.7 | 103.7 ± 2.6 | 15.1 ± 4.0 | 1.44 ± 0.51 | 5.6 ± 1.9 | 34.5 ± 2.9 |

Tab. 5 Evolution des paramètres physiologiques chez les patients traités par dopamine (groupe DA) et noradrénaline (groupe NE) lors de l'augmentation de la pression de perfusion cérébrale de 65 mmHg à 75 mmHg puis 85 mmHg. Moyennes ± écart type, d'après Steiner et al [92].

Dose d'amines (en µg/kg/min), pression de perfusion cérébrale (CPP) en mmHg, pression artérielle moyenne (MAP) en mmHg, pression intracrânienne (ICP) en mmHg, résistances cérébrales (CVR) estimées par le rapport entre la pression de perfusion cérébrale et la vitesse moyenne au doppler transcrânien en unités arbitraires, index cardiaque (CI) en L/min/m², pression artérielle en CO₂ (PaCO₂) en mmHg.

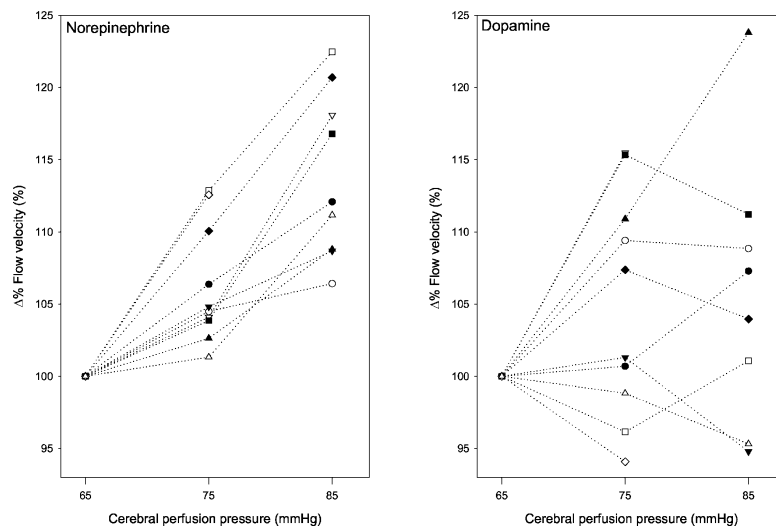


Fig. 30 Variations de la vitesse moyenne mesurée en doppler transcrânien (Vm) en fonction de l'augmentation de la pression de perfusion cérébrale pour chacun des patients : données individuelles pour chacun des groupes (noradrénaline à gauche et dopamine à droite). Des symboles identiques ont été utilisés pour chacun des patients, données exprimées en pourcentage de changement de la Vm enregistrée par rapport aux données acquises avec une PPC à 65 mmHg. D'après Steiner et al [92].

De nombreux auteurs se sont ainsi attachés récemment à objectiver l'impact du débit cardiaque sur le débit sanguin cérébral, en physiologie mais également pour des pathologies diverses intéressant le cérébrolésé.

En résumé, à la lumière de la lecture de ces études, et des données contradictoires avancées, il semblerait qu'aucune d'entre elles n'ait pu, à ce jour, répondre précisément à la question posée. La conception d'un essai idéal permettant de s'intéresser à l'impact du débit cardiaque chez le traumatisé crânien grave devrait inclure l'usage des catécholamines habituellement employées en pratique clinique pour élever la pression artérielle (soit la noradrénaline et la dobutamine), à PAM et PaCO₂ constantes dans chacun des groupes, lors d'un essai randomisé contrôlé en cross over. Dans cet essai, le débit cardiaque serait finement régulé et plus élevé dans le groupe traité par dobutamine, sans différence de pression de perfusion intracrânienne.

Pour synthétiser cette première partie, nous concluons qu'afin d'améliorer la perfusion cérébrale chez le cérébro-lésé, deux possibilités s'offrent ainsi au clinicien : optimiser la pression de perfusion cérébrale (prérequis indispensable), ou augmenter les facteurs systémiques du débit sanguin cérébral tels que la contractilité myocardique ou la volémie.

II - ETUDE DEBITC

JUSTIFICATION DE CE TRAVAIL

A notre connaissance, à ce jour, aucune étude prospective randomisée ne s'est intéressée à la relation entre le débit cardiaque et le débit sanguin cérébral chez le traumatisé crânien grave, en modulant le débit cardiaque seul, à PPC et PAM constantes, par administration de dobutamine et noradrénaline.

Cette étude de preuve de concept représentait un essai à petite échelle conduit dans une population de patients bien définie. L'objectif de ce travail était de tester la pertinence de l'hypothèse d'une relation liant le débit cardiaque au débit sanguin cérébral.

Objectif principal et critère de jugement principal

Objectif principal :

L'objectif principal de cette étude visait à mesurer l'impact sur le débit sanguin cérébral d'une augmentation du débit cardiaque chez le patient traumatisé crânien grave, par introduction de dobutamine, et ce, à PPC, PAM et PaCO₂ constantes.

Nous formulons l'hypothèse que la restauration d'un débit cardiaque adéquat grâce à l'utilisation d'inotropes positifs (doses modérées de dobutamine) pourrait améliorer la perfusion et l'oxygénation cérébrale chez les patients TC chez lesquels le débit sanguin cérébral est menacé.

Critère de jugement principal :

Nous utilisons un critère d'échographie doppler reflétant le débit sanguin cérébral : l'élévation de la vitesse moyenne (Vm ACM) mesurée en doppler transcrânien sur l'artère

cérébrale moyenne chez les patients TC graves recevant de la dobutamine (par rapport à ces mêmes patients n'en recevant pas), mesurée 30 minutes après l'initiation du traitement et ce, à pression de perfusion cérébrale (PPC) constante. La valeur retenue était la moyenne des Vm enregistrées en continu, après équilibre, pendant les 10 dernières minutes avant l'arrêt de la dobutamine.

Objectifs secondaires et critères de jugement secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- L'amélioration de l'oxygénation cérébrale en lien avec l'augmentation du débit sanguin cérébral (par augmentation du débit cardiaque) ;
- La mesure du débit sanguin rénal pour distinguer les patients ayant une hypoperfusion cérébrale d'origine systémique (bas débit sanguin rénal) de ceux ayant une oligémie d'origine cérébrale (débit sanguin rénal normal).

Les critères de jugement secondaire étaient :

- La mesure de la pression tissulaire en oxygène cérébrale (PtiO₂) et du rapport PtiO₂/PaO₂ ;
- Les doses requises de dobutamine pour maintenir le même niveau de PPC qu'avec la noradrénaline seule (en µg/kg/min) ;
- Les modifications du débit cardiaque et des autres paramètres cardio-circulatoires induites par la dobutamine et la manipulation du débit cardiaque ;
- L'index de résistivité (IR) et l'index de pulsativité (IP) mesurés en doppler rénal 30 minutes après chaque traitement et la corrélation avec les mesures faites au doppler transcrânien.

MATERIEL ET METHODES

1 – CONSIDERATIONS ETHIQUES

Le protocole de l'étude a été soumis pour avis au Comité de protection des personnes (CPP) Sud Est V et accepté en date du 25/09/2013 (Annexe 1). Nous avons également obtenu l'approbation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour débiter la recherche le 27/09/2103 (Annexe 2). Enfin, cette étude a été déclarée sur le registre international des essais cliniques en cours, ClinicalTrials, en date du 18/12/2013 (NCT02019810).

Les patients n'étant pas en mesure de consentir à cette recherche lors de l'inclusion, l'accord de leur représentant légal était recherché avant toute procédure (formulaire de consentement en Annexe 3). Si aucun proche ou personne de confiance n'était présent, le patient était alors inclus en procédure d'urgence, après avis d'un médecin extérieur à l'étude (Annexe 4). Dans le cas d'une inclusion en urgence, les proches du patient en étaient informés et dès lors que le patient lui-même était en état de consentir, son assentiment était secondairement recherché ainsi que celui de son représentant (Annexes 5 à 7).

2 – CARACTERISTIQUES DES SUJETS

2.1 Critères d'inclusion

Les sujets éligibles à l'inclusion dans l'étude DébiTC répondaient à chacun des critères suivants :

- TC grave avec profil olighémique, soit un bas débit sanguin cérébral

(l'existence d'une olighémie était définie soit par des vélocités mesurées au doppler transcrânien (DTC) telles que : $V_d < 30$ cm/seconde et/ou $V_m < 45$ cm/seconde, soit par une $P_{tiO_2} < 15$ mmHg) ;

- TC fermé ;
- TC isolé ou polytraumatisme incluant un TC (sauf choc hémorragique sévère) ;
- Age compris entre 18 et 65 ans ;
- Personne affiliée à la sécurité sociale ou bénéficiaire régime équivalent.

Aucun critère de délai entre l'inclusion et l'heure du TC, ni aucun score de Glasgow restrictif n'avait été volontairement colligés de façon à ne pas négliger les patients s'aggravant secondairement, ce phénomène survenant parfois dans les 48 à 72 heures suivant l'accident.

2.2 Critères d'exclusion

Ne pouvaient être inclus les sujets présentant au moins un des critères suivants :

- Hypertension intracrânienne (HTIC) instable nécessitant un traitement chirurgical en urgence (HTIC temporaire avant pose de dérivation ventriculaire externe, bloc opératoire, etc.) ;
- Craniectomie ;
- HTIC hors TC (hémorragie sous arachnoïdienne, etc.) ;
- Absence d'autorégulation ;
- Insuffisance cardiaque chronique ;
- Insuffisance rénale chronique ;
- État de choc hémorragique ;
- HTIC avec hyperhémie au DTC, ou traitement par thiopental ;
- Hypersensibilité à l'un des traitements ou aux sulfites ;

- Patient moribond ;
- Refus de consentement des proches ;
- Grossesse, âge inférieur à 18 ans, ou supérieur à 65 ans ;
- Patients privés de leur liberté judiciaire.

2.3 Critères de sortie d'étude

Les patients étaient exclus de l'étude dans les circonstances suivantes :

- Indication de chirurgie urgente pendant l'étude ;
- Aggravation neurologique justifiant un transfert en radiologie pour une imagerie cérébrale en urgence pendant l'étude ;
- Nécessité de réalisation d'une osmothérapie pendant l'étude ;
- Instabilité hémodynamique ou respiratoire majeure ;
- Toute modification thérapeutique et/ou de soins infirmiers en dehors de ceux prévus par le protocole ;
- Retrait du consentement des proches ou du patient.

2.4 Modalités de recrutement des sujets

Les patients étaient inclus dans l'étude durant leur hospitalisation, après leur admission en unité de réanimation au CHU de Grenoble (Réanimation neurochirurgicale ou Réanimation polyvalente) et après avoir été identifiés et pris en charge au déchocage du CHU de Grenoble.

3 – DEROULEMENT DE L'ETUDE : PROTOCOLE

Il s'agissait d'un essai clinique thérapeutique, d'efficacité, de phase III, prospectif, monocentrique, randomisé en cross over, en ouvert, en groupes croisés (Fig. 31 et 32).

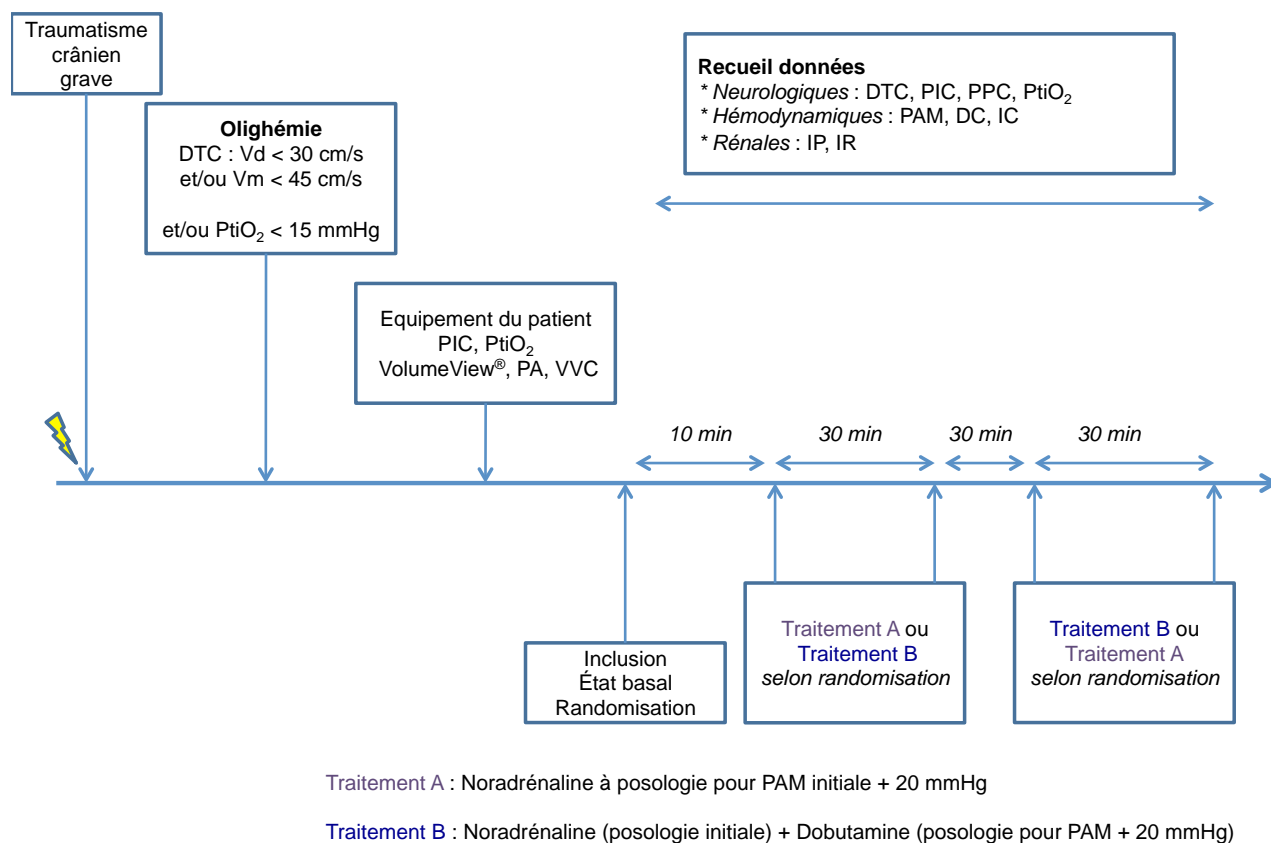


Fig. 31 Déroulement expérimental de l'étude DébiTC

DTC Doppler transcrânien, PIC Pression intracrânienne, PtiO₂ Pression tissulaire en oxygène, PPC Pression de perfusion cérébrale, PAM Pression artérielle moyenne, DC Débit cardiaque, IC Index cardiaque, IP Index de pulsativité, IR Index de résistivité, PA Pression artérielle sanglante, VVC Voie veineuse centrale.

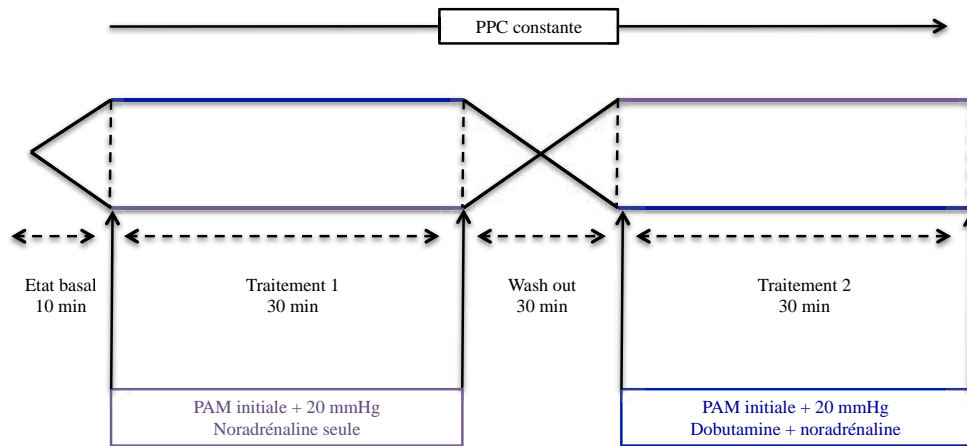


Fig. 32 Schéma méthodologique du déroulement du cross over entre les 2 groupes randomisés

Les patients étaient inclus pour un enregistrement multimodal d'une durée de 100 minutes. Après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, les patients étaient randomisés par allocation aléatoire (réalisée par des enveloppes de randomisation, issues d'une liste constituée par tirage au sort simple sans strate, établie *a priori*). En effet, le protocole intégrait une randomisation en cross over et un tirage au sort de l'ordre des traitements était instauré afin de s'affranchir des biais de sélection et de confusion.

Après inclusion et enregistrement des paramètres dits « d'état basal » pendant 10 minutes, les patients recevaient ensuite un traitement A puis B (noradrénaline seule puis noradrénaline et dobutamine) ou un traitement B puis A (noradrénaline et dobutamine puis noradrénaline seule) selon l'ordre de randomisation qui leur était alloué. Certains patients étaient déjà préalablement traités par des amines vasoactives telle que la noradrénaline avant leur inclusion dans l'étude, l'état basal était alors relevé dans ces conditions. Chaque période de traitement avait une durée de 30 minutes, entrecoupée par une période d'élimination des traitements soit un « wash-out » de 30 minutes (correspondant à une durée 7 fois supérieure à la demi-vie de ces molécules). Il était estimé que les 10 dernières minutes de chacune de ces

phases reflétaient l'équilibre atteint de stabilisation hémodynamique et représentaient ainsi les valeurs retenues pour les critères de jugement principal et secondaires.

Un test visant à s'assurer d'une autorégulation conservée était préalablement réalisé à l'inclusion. La volémie était normalisée avant le début de l'étude sur les données du monitoring hémodynamique.

Une fois le patient éligible pour participer à l'étude, les seringues d'amines et de sédation étaient changées afin d'éviter un relais et toute déstabilisation éventuelle per étude. L'ensemble des appareils de monitoring étaient alors vérifiés et calibrés. Le casque de DTC était repositionné afin d'optimiser le signal, la calibration de la thermodilution transpulmonaire était effectuée juste avant l'inclusion sur le moniteur VolumeView™. L'ensemble de ces paramètres n'étaient plus modifiés par la suite et étroitement surveillés afin d'obtenir les mesures les plus reproductibles possibles.

Pendant les 10 premières minutes d'enregistrement correspondant à l'état basal du patient, la PAM était notée. Pendant les phases de traitement, débutait ensuite une titration progressive de la PPC, associant un objectif d'élévation de la PAM de + 20 mmHg par rapport à l'état basal pour le groupe de traitement par noradrénaline et pour le groupe traité conjointement par noradrénaline et dobutamine. Les posologies des amines précédemment citées étaient donc adaptées et finement titrées pour atteindre cette cible, sans toutefois quitter le plateau d'autorégulation propre à chaque patient et préalablement délimité. Ce travail s'inscrivait dans des conditions de PPC constante entre les groupes noradrénaline seule versus noradrénaline + dobutamine, avec une PAM augmentée de 20 mmHg dans chacun des groupes par rapport à l'état basal à l'inclusion.

A la fin de l'enregistrement et de l'étude, la suite de la prise en charge hémodynamique du patient était laissée à la discrétion du clinicien en charge du patient après l'avoir informé des conséquences observées sur le monitoring cérébral continu lors des modifications d'amines.

En parallèle, les mesures générales habituelles recommandées pour la prise en charge des patients TC graves étaient respectées pendant l'étude [39, 40]. Nous observions un maintien strict des paramètres suivants :

- Le niveau de sédation était adapté pour inhiber tous les stimuli nociceptifs et pour adapter la ventilation mécanique aux objectifs ci-dessous (par midazolam et sufentanil en continu en première intention), correspondant à une analgésie sédation thérapeutique profonde avec un objectif de RASS à -5 (Richmond agitation sedation scale, Annexe 8) [93] ;
- Obtention d'une normoxie stricte ($\text{PaO}_2 \geq 60$ mmHg) ;
- Contrôle d'une PaCO_2 normale entre 35 et 40 mmHg ;
- Confirmation continue par l' EtCO_2 adapté selon le gradient entre le CO_2 expiré et artériel pour obtenir les cibles précédentes de PaCO_2 ;
- Lutte contre tout épisode d'hypotension artérielle, contrôle strict de la pression artérielle invasive ;
- Respect d'un drainage jugulaire adéquat sans compression ni gêne au retour veineux (position de la tête optimale, surélevée de 30°) ;
- Contrôle strict de la natrémie (maintenue entre 140 et 145 mmol/L) et de l'osmolarité plasmatique ;
- Correction de troubles de la coagulation éventuels ;
- Maintien d'un taux d'hémoglobine adéquat ;
- Lutte contre l'hyperthermie et contrôle thermique strict ;
- Contrôle glycémique régulier.

4 – VARIABLES RECUEILLIES

4.1 Etude de la population générale

Etaient recueillis après la randomisation l'âge du patient, le sexe, le poids, la taille, le score de Glasgow initial, le score de Glasgow moteur (dernières valeurs disponibles avant anesthésie générale), le type d'accident ayant occasionné le traumatisme crânien, les lésions scannographiques objectivées à l'admission ainsi que les lésions extra-crâniennes induites par le traumatisme. Nous collignons également les antécédents du patient le cas échéant, le délai entre le TC et l'inclusion ainsi que différents score de gravité en réanimation (ISS Injury severity score, IGS 2 Indice de gravité simplifié, APACHE 2 Acute physiological and chronic health evaluation, Annexe 9).

4.2 Etude de l'hémodynamique cérébrale

Le monitoring du débit sanguin cérébral était assuré par le doppler transcrânien, enregistré en continu grâce à un casque (doppler transcrânien digital 2D Looki™, Atys Médical) permettant d'obtenir les vitesses mesurées au niveau de l'artère cérébrale moyenne (vélocités systoliques, moyennes, diastoliques ainsi que l'index de pulsatilité cérébral). Après une évaluation bilatérale, en cas d'asymétrie le coté retenu pour l'enregistrement était le plus oligohémique. En parallèle, le monitoring multimodal neurologique associait un capteur de PIC intraparenchymateux (Codman™ ou Sophysa™), et si possible la mesure de l'oxygénation cérébrale par une fibre de PtiO₂ (Licox™, Integra). Les données de PIC, PPC et PtiO₂ étaient également analysées en continu.

4.3 Etude de l'hémodynamique systémique et rénale

Le débit cardiaque était mesuré en continu par le moniteur VolumeView/EV 1000™ System (Edwards Lifesciences, Irvine CA, USA), permettant d'obtenir en continu les valeurs de débit et d'index cardiaque grâce à un algorithme ainsi que des données volumétriques grâce à une technique de thermodilution transpulmonaire (VESi Volume d'éjection systolique indexé, VVE Variation du volume d'éjection, RVSi Résistances vasculaires systémiques indexées).

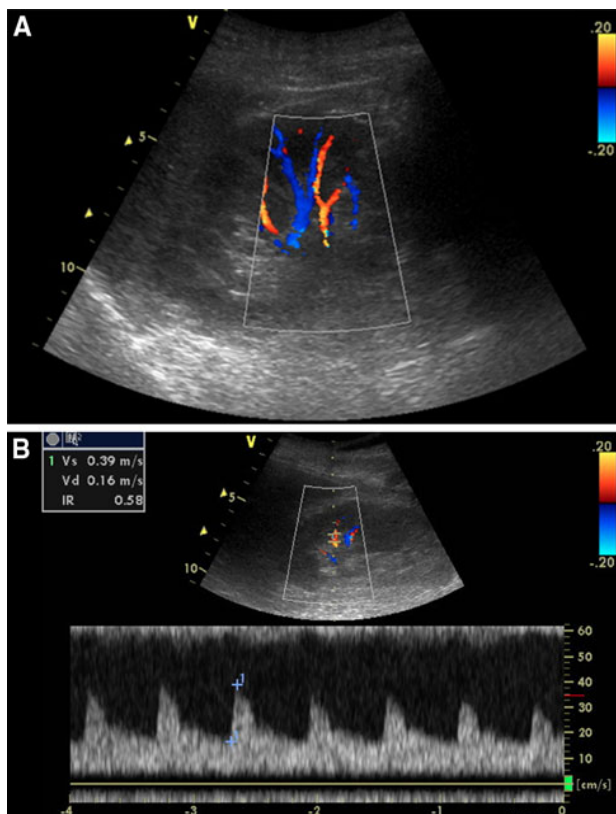
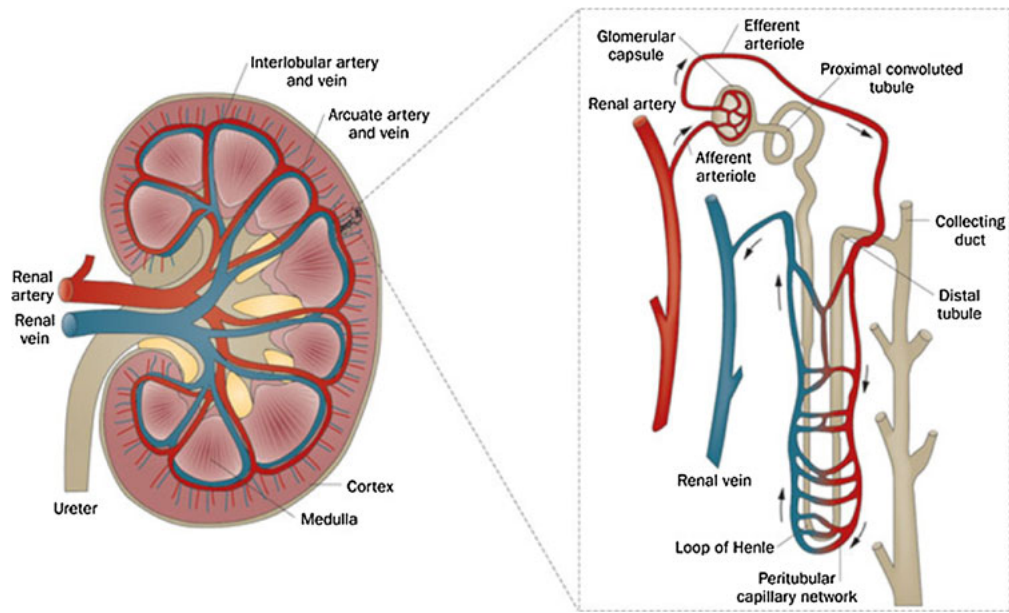
Les données de pressions artérielles systoliques, diastoliques, moyennes, étaient mesurées en continu par un cathéter artériel invasif fémoral et la fréquence cardiaque grâce à un électrocardioscope. Etaient également analysés en continu la température centrale, les valeurs d'EtCO₂ et la pression veineuse centrale (PVC), mesurée à l'aide d'une voie veineuse centrale 3 lumières positionnée en territoire cave supérieur.

Seules les données obtenues en échographie étaient colligées de façon discontinue : une échographie cardiaque trans-thoracique et un doppler rénal étaient réalisés de façon répétée lors de l'inclusion, à l'initiation et à la fin de chaque phase de traitement. Les données étaient recueillies sur l'appareil CompactXtreme Ultrasound system CX 50™, Philips Healthcare, associant l'utilisation d'une sonde sectorielle S5-1 (1 à 5 MHz) pour l'échographie cardiaque et une sonde convexe C5-1 (1 à 5 MHz) pour l'échographie rénale.

L'échographie cardiaque trans-thoracique colligeait pour chaque patient, et à chaque étape de traitement, une mesure du débit cardiaque. Cette dernière était évaluée par l'intégrale temps-vitesse sous aortique (en coupe apicale 5 cavités) pendant la systole, de la surface de la chambre de chasse du ventricule gauche sous aortique (en coupe parasternale grand axe) et de la fréquence cardiaque. Etaient également relevées la fonction contractile du ventricule

gauche et sa fraction d'éjection (FeVG) évaluée visuellement sur les différentes incidences ainsi que selon la formule de Teicholz en coupe parasternale grand axe, en l'absence de contre-indication à son emploi [94-96]. Enfin, l'examen comprenait la recherche d'une valvulopathie ou d'une cardiopathie éventuelle.

L'évaluation rénale associait une mesure doppler des vitesses systoliques, moyennes et diastoliques d'une artère interlobaire ou arquée, associée aux index de pulsatilité (IP) et de résistivité (IR) rénaux, telles que décrites par Schnell et al. et présentées dans la figure 33 [59].



Results of a renal colour-Doppler ultrasonography showing renal vascularisation (a). RI measurement using pulsed wave Doppler (b)

Ten-step process to measure Doppler-based renal resistive index (RI)

- Step 1 Use (if available) a convex transducer dedicated to abdominal exploration
- Step 2 Obtain a B-mode kidney longitudinal scan in a postero-lateral approach
- Step 3 Identify intra-renal vessels using colour-Doppler
- Step 4 Localize an interlobar or arcuate artery
- Step 5 Set pulsed wave Doppler as follows:
Smallest Doppler gate (2–5 mm)
Lowest pulse repetition frequency without aliasing
Highest gain without background noise
- Step 6 Obtain 3–5 consecutive similar-appearing waveforms
- Step 7 Measure peak systolic and minimum diastolic velocities
- Step 8 Compute RI for each waveforms
- Step 9 Average 3–5 measures to obtain definitive RI value
- Step 10 Check the controlateral kidney

Fig. 33 Réalisation du doppler rénal en réanimation. D'après Schnell et al. [59]

4.4 Prélèvements biologiques

Au plan biologique, une gazométrie artérielle était réalisée lors de l'inclusion et à chaque étape de traitement. La mesure des gaz du sang était corrigée au laboratoire en fonction de la température centrale du patient. L'hémoglobine, la natrémie, l'urée et la créatininémie étaient également relevées à l'inclusion ainsi que la troponine et la glycémie plasmatique.

4.5 Extraction et synchronisation des données

Les données du monitoring cérébral enregistrées par le doppler transcrânien étaient extraites avec une fréquence d'échantillonnage correspondant à une donnée par seconde. Les données hémodynamiques issues du moniteur de débit cardiaque VolumeView™ contenaient une donnée toutes les 20 secondes. Enfin, les données issues du scope, retranscrites de façon automatique dans un logiciel informatique de réanimation, Réasic® (General Electric Medical Systems) puis accessibles grâce à DocManager®, étaient relevées toutes les 120 secondes pendant la durée de l'enregistrement soit 100 minutes. Une illustration de la situation expérimentale est présentée Figure 34.

Une synchronisation lors du début de l'enregistrement était réalisée pour chacun des supports, puis la fréquence d'échantillonnage était harmonisée afin d'obtenir un tableur commun des différents paramètres à corrélérer (un exemple est fourni en Annexe 10).



Fig. 34 Enregistrement multimodal au lit du patient lors du déroulement de l'étude en réanimation neurochirurgicale au CHU de Grenoble.

5- ANALYSE STATISTIQUE DES PARAMETRES MESURES

5.1 Calcul du nombre de sujets nécessaire

Le calcul était basé au préalable sur les données d'une étude pilote interventionnelle antérieure réalisée en réanimation neurochirurgicale au CHU de Grenoble [97]. Cette dernière avait permis d'estimer sur une population identique de traumatisés crâniens graves la vitesse moyenne en DTC à 35 cm/seconde avec un écart-type de 9,8.

Pour démontrer une différence de vitesse moyenne entre traitements de 20%, correspondant à une valeur de 7 cm/seconde, il avait été estimé nécessaire d'inclure un effectif total de 18 patients pour une puissance de 80% et un risque alpha de 5% en situation de test bilatéral.

Compte tenu de potentielles données manquantes, l'effectif avait été porté à 20 patients au total, soit 10 patients recevant le traitement A puis B et 10 patients recevant le traitement B puis A, de façon aléatoire.

5.2 Stratégie d'analyse des données

Statistiques descriptives :

Les paramètres quantitatifs pour lesquels la normalité est admise seront décrits par la moyenne +/- l'écart-type. Ils seront exprimés en médiane et [25ème ; 75ème] percentiles lorsque la normalité est rejetée. Les paramètres qualitatifs seront exprimés en effectif et pourcentage. Le seuil statistique (α) retenu pour considérer une différence comme statistiquement significative est p inférieur ou égal à 0,05.

Analyse du critère principal (soit l'élévation de la Vm mesurée au doppler transcrânien) :

Conformément à la procédure d'analyse des données d'essai en cross-over, le critère principal sera testé par une analyse de la variance (ANOVA) pour essai croisé (commande `pkcross` avec le logiciel Stata®), avec interprétation de l'effet traitement. Cette méthode permettra également d'étudier les effets séquence, période et carryover. Ces effets ne devront pas être significatifs pour valider l'utilisation de cet essai croisé. Dans le cas contraire, seule la première mesure par patient sera utilisée, cette mesure n'étant pas biaisée par les effets séquence, période et carryover. Les analyses statistiques seront conduites en aveugle du traitement.

RESULTATS

1. PREAMBULE A LA PRESENTATION DES RESULTATS

Ce travail de thèse constitue une analyse intermédiaire au sein de l'étude DébiTC, actuellement en cours, le nombre de sujets nécessaires à l'essai n'étant pas encore atteint à ce jour. Compte tenu du faible effectif de patients inclus, nous présenterons les résultats sans réaliser l'analyse statistique prévue pour la fin de l'étude et nous proposons d'exposer les profils de données recueillis pour chaque patient en nous intéressant surtout à l'évolutivité des différents paramètres étudiés. Nous ne souhaitons nullement tirer de conclusion significative à ce stade de l'étude. Ainsi, aucun des résultats discutés ci-dessous ne doit inciter à une quelconque interprétation statistique ou modification de pratique, s'agissant seulement de tendances à cette étape. En parallèle de cette analyse intermédiaire, l'étude DébiTC se poursuit actuellement.

2. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

2.1 Recrutement des sujets

Entre le 1^{er} Octobre 2013 et le 30 Juin 2015, 139 patients ont été hospitalisés au CHU de Grenoble pour la prise en charge d'un TC, tous critères confondus. Les patients étaient admis via le service du déchocage ou celui des urgences, ou plus rarement orientés d'emblée vers l'unité d'hospitalisation (services de réanimation polyvalente, réanimation neurochirurgicale ou unités de soins continus au sein du pôle anesthésie réanimation). Les investigateurs de l'étude étaient alertés de la présence d'un patient présentant un TC par un appel téléphonique de la part du clinicien de l'unité du déchocage ou de réanimation.

La Figure 35 décrit l'organigramme de recrutement des patients : 45 patients présentaient un TC grave.

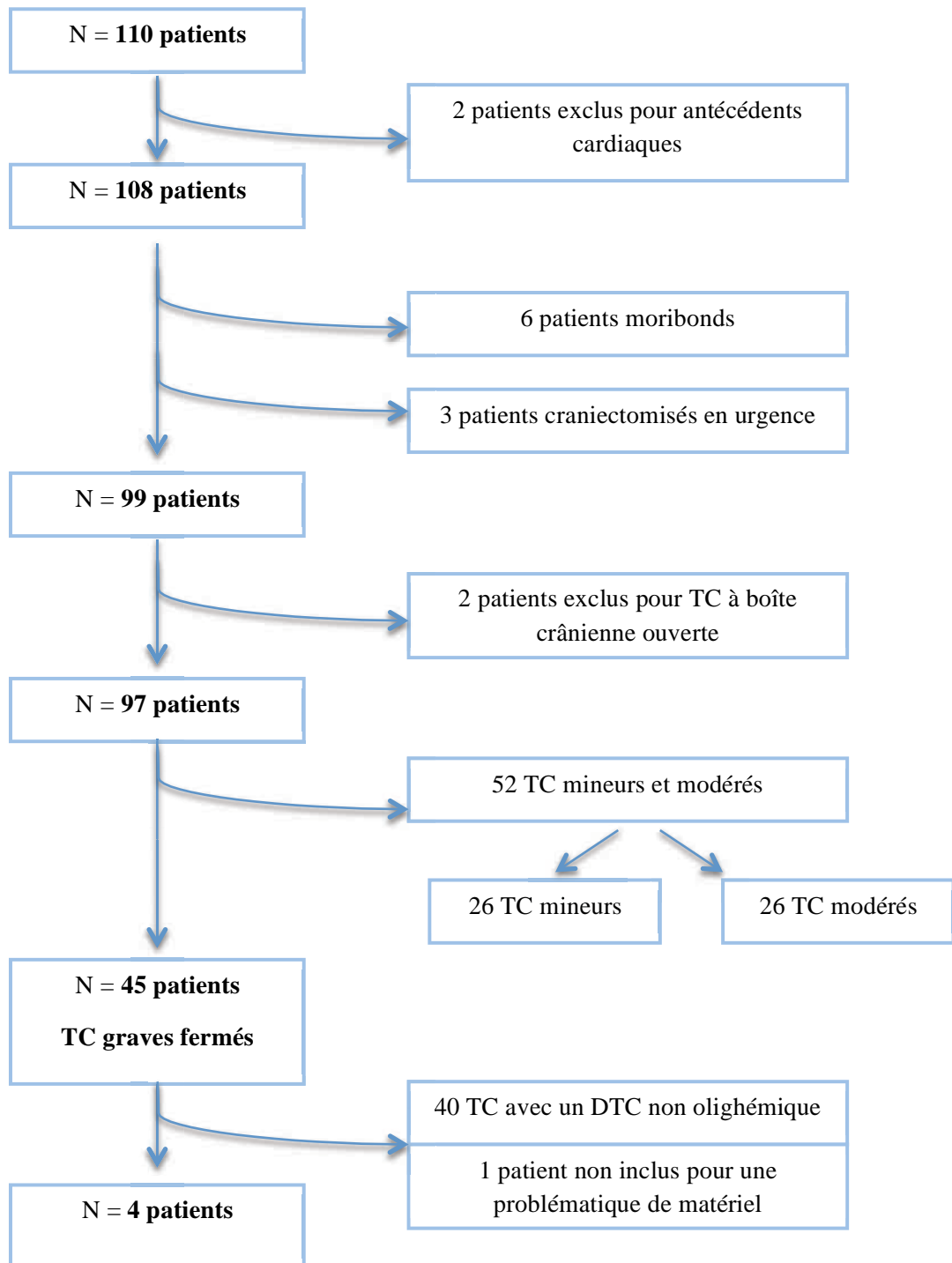


Fig. 35 Flow chart et screening des TC hospitalisés au CHU de Grenoble entre le 01/10/2013 et le 30/06/2015.

Tableau 6 Caractéristiques de la population étudiée.

| | Age (ans) | Sexe H/F | Poids – Taille – Surface corporelle | Antécédents personnels | Mécanisme du TC | Délai entre le TC et l'inclusion | GCS initial – GCS moteur | Lésions cérébrales | Lésions extra-crâniennes | ISS | IGS 2 | Apache II |
|-----------|-----------|----------|--|--------------------------|---|----------------------------------|--------------------------|---|---|-----|-------|-----------|
| Patient 1 | 62 | F | 70 kgs 175 cms 1.77 m ² | Diabète insulino-réquant | Chute dans les escaliers | 115 h | 7 - 5 | HSD convexité droite, effet de masse, contusion temporale droite, dissection carotide interne droite extra-crânienne | Fracture du maxillaire, Fracture de l'orbite gauche, Fracture du fémur gauche déplacée, Fracture de la branche ischio-pubienne gauche, Fracture du pouce droit | 38 | 47 | 16 |
| Patient 2 | 23 | M | 90 kgs 180 cms 2.1 m ² | aucun | Accident de travail : chute de 4 mètres | 33 h | 8 - 5 | HED droit, contusion de contre coup pariétale gauche, HSA diffuse | Fracture du rocher droit, Fracture de l'orbite droite, Fracture du maxillaire, Fracture de la clavicule droite, Fracture des 7è 8è 9è côtes avec hémopneumothorax droit, contusion pulmonaire, inhalation | 38 | 37 | 15 |
| Patient 3 | 26 | M | 80 kgs 180 cms 2.0 m ² | aucun | Accident de ski - avalanché | 8 h | 3 - 1 | Pétéchies multiples, lésions axonales diffuses, hémorragie intraventriculaire, HSA diffuse, pétéchie dans le tronc cérébral | Fracture du rocher, Fracture du toit de l'orbite, Fracture de l'os zygomatique, Fracture du sinus sphénoïde | 29 | 48 | 25 |
| Patient 4 | 45 | M | 85 kgs 185 cms 2.09 m ² | Sd dépressif | Rixe | 175 h | 10 - 5 | HED gauche, contusion frontale droite, temporale droite, temporale gauche, HSA | Fracture du rocher gauche, pneumolabyrinthe, hémotympan, Fracture de l'os temporal | 34 | 37 | 14 |

TC traumatisme crânien, GCS Glasgow coma scale (GCS initial évalué avant sédation), HSD Hématome sous dural, HED Hématome extradural, HSA Hémorragie sous arachnoïdienne, ISS Injury severity score, IGS 2 Indice de gravité simplifié, APACHE 2 Acute physiological and chronic health evaluation.

2.2 Caractéristiques des sujets inclus

Quatre patients ont pu être inclus entre Octobre 2014 et Juin 2015 : un patient était hospitalisé en réanimation polyvalente et 3 en réanimation neurochirurgicale. Cette cohorte, dont l'âge moyen était de 39 ans, était constituée à 75% d'hommes (sex ratio H/F à 3/1). Le score de Glasgow initial était de 7 avec un score moteur moyen à 4 (Tab. 6). Le score ISS (Injury severity score) moyen était de 35, le score Apache II (Acute physiological and chronic health evaluation) de 17,5 et l'IGS 2 (Indice de gravité simplifié) à 42. Deux patients ont présenté un épisode de mydriase bilatérale régressive sous osmothérapie lors de la prise en charge initiale. Trois patients ont nécessité une prise en charge neurochirurgicale d'évacuation intracrânienne en urgence à la prise en charge initiale. Aucun patient n'a présenté d'évènement indésirable grave nécessitant l'interruption de l'étude ou des traitements pendant la durée de l'enregistrement.

Les patients 1 et 2 ont été randomisés dans l'ordre de traitement comportant en premier la noradrénaline seule puis l'association noradrénaline et dobutamine (A puis B), les patients 3 et 4 ont bénéficié du schéma inverse (B puis A). L'ensemble des manipulations et des mesures était réalisé par le même investigateur.

2.3 Contrôle des ACSOS et des paramètres biologiques.

Avant le début de l'enregistrement, tous les paramètres susceptibles d'influer sur le débit sanguin cérébral étaient contrôlés comme précédemment décrit. Ainsi, la PaO₂ était maintenue au delà de 80 mmHg, la PaCO₂ était finement régulée, en ajustant l'EtCO₂ par rapport au gradient observé sur la gazométrie artérielle entre le CO₂ expiré et la PaCO₂ afin d'obtenir une PaCO₂ entre 35 et 42 mmHg pendant toute la durée de l'étude. Le taux d'hémoglobine était maintenu au dessus de 90 g/L. L'objectif de natrémie était fixé entre 140 et 145 mmol/L. Le niveau de PPC initial était fixé entre 50 et 70 mmHg puis titré selon chaque patient.

L'absence de contusion myocardique était vérifiée à l'anamnèse ainsi que cliniquement, puis en échographie cardiaque et biologiquement grâce à une troponine < 0,5 µg/L. L'absence d'insuffisance cardiaque chronique et d'insuffisance rénale était également un pré requis à l'inclusion. Le tableau 7 synthétise les différents paramètres biologiques relevés.

Tableau 7 Paramètres biologiques avant le début de l'enregistrement hémodynamique et cérébral des patients.

| | PaO ₂ (mmHg) | PaCO ₂ corrigée (mmHg) | EtCO ₂ (mmHg) | Δ CO ₂ (mmHg) | pH | Température centrale (°C) | Hb (g/L) | Glycémie (mmol/L) | Na ⁺ (mmol/L) | Troponine (μg/L) | Urée (mmol/L) | Créatinine (μmol/L) |
|----------------------------|----------------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------------------|----------------|----------------------|-----------------------------|---------------------|------------------|------------------------|
| Patient 1 | 96 | 34 | 23 | 11 | 7,42 | 35,6 | 99 | 15,7 | 150 | 0,31 | 4,0 | 66 |
| Patient 2 | 90 | 42 | 33 | 9 | 7,40 | 34,9 | 119 | 6,2 | 139 | 0,25 | 4,2 | 59 |
| Patient 3 | 207 | 41 | 37 | 4 | 7,34 | 34,1 | 138 | 6,6 | 145 | 0,08 | 4,6 | 80 |
| Patient 4 | 180 | 34 | 29 | 5 | 7,48 | 36,2 | 105 | 4,6 | 139 | 0 | 5,2 | 49 |
| Moyenne ± Ecart type | 143 ± 59 | 38 ± 4 | 31 ± 6 | 7 ± 3 | 7,41 ± 0,06 | 35 ± 1 | 115 ± 17 | 8,3 ± 5,0 | 143 ± 5 | 0,16 ± 0,14 | 4,5 ± 0,5 | 63,5 ± 13 |

PaO₂ Pression partielle en oxygène dans le sang artériel, PaCO₂ Pression partielle en CO₂ dans le sang artériel corrigée selon la température, EtCO₂ CO₂ expiré, Δ CO₂ gradient entre l'EtCO₂ et la PaCO₂, Température centrale en degré Celsius, Hb hémoglobine artérielle, Glycémie artérielle, Na⁺ Natrémie artérielle.

3. DONNEES DU MONITORAGE CEREBRAL ET SYSTEMIQUE

Les données cérébrales et hémodynamiques ont pu être enregistrées en totalité pendant une durée déterminée *a priori* de 100 minutes en continu (sauf pour le patient 3 chez lequel le monitoring cérébral n'a pu être que discontinu suite à un dysfonctionnement de l'appareil de doppler transcrânien survenu pendant l'étude).

3.1 Données du monitoring cérébral

Les données cérébrales et hémodynamiques ont été moyennées sur les 10 dernières minutes de chaque phase correspondant au plateau d'équilibre comme établi au préalable (10 dernières minutes de l'enregistrement de l'état basal, 10 dernières minutes après ajout de noradrénaline, 10 dernières minutes après ajout de dobutamine + noradrénaline), (Tab. 8 et 9).

Tableau 8 Evolution des paramètres d'enregistrement cérébraux.

| | Etat basal | Après noradrénaline | Après dobutamine |
|-------------------------------------|-------------|---------------------|------------------|
| Vitesse systolique (ACM) (cm/sec) | 78,5 ± 9,1 | 90,0 ± 12,1 | 109,5 ± 16,0 |
| Vitesse moyenne (ACM) (cm/sec) | 43,8 ± 6,1 | 54,9 ± 6,2 | 56,7 ± 5,0 |
| Vitesse diastolique (ACM) (cm/sec) | 26,1 ± 2,9 | 34,6 ± 8,2 | 32,2 ± 3,5 |
| IP (ACM) | 1,22 ± 0,1 | 1,02 ± 0,2 | 1,48 ± 0,3 |
| PIC (mmHg) | 17,9 ± 5,4 | 16,4 ± 5,4 | 20,4 ± 7,8 |
| PPC (mmHg) | 65,4 ± 14,9 | 83,3 ± 13,7 | 77,7 ± 20,4 |
| PAM (mmHg) | 80 ± 12 | 95 ± 8 | 95 ± 14 |
| PtiO ₂ (mmHg) | 28,9 ± 4,4 | 31,1 ± 3,5 | 33,2 ± 3,1 |
| PtiO ₂ /PaO ₂ | 0,15 ± 0,01 | 0,16 ± 0,00 | 0,17 ± 0,03 |

ACM Artère cérébrale moyenne, IP index de pulsatilité, PIC Pression intracrânienne, PPC Pression de perfusion cérébrale, PtiO₂ Pression tissulaire en oxygène intracérébrale, PaO₂ Pression partielle artérielle en oxygène. Moyenne +/- écart type.

Données concernant le critère de jugement principal :

La figure 36 montre l'évolution de la vitesse moyenne enregistrée en doppler transcrânien sur l'artère cérébrale moyenne au cours de l'enregistrement pour chacun des 4 patients ainsi qu'une moyenne sur la série.

A l'état basal, la Vm était en moyenne de $43,8 \pm 6$ cm/sec. L'augmentation de la PAM de 20 mmHg par noradrénaline entraînait son élévation à $54,9 \pm 6$ cm/sec. Le traitement par dobutamine et noradrénaline, à PPC identique, objectivait une Vm moyenne de $56,7 \pm 5$ cm/sec à la fin de l'enregistrement.

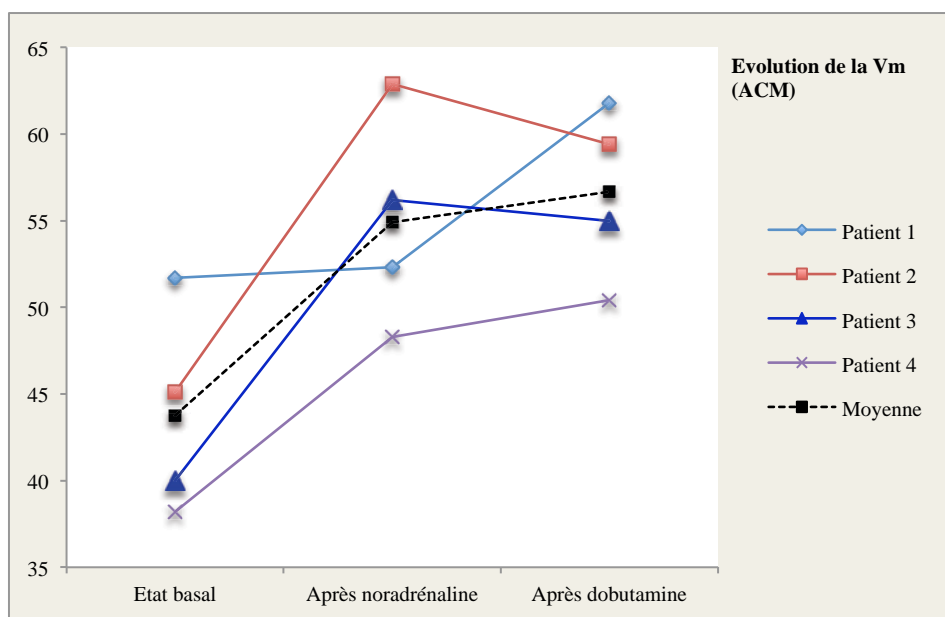


Fig. 36 Evolution de la vitesse moyenne enregistrée en continu par le doppler transcrânien pour chacun des patients. Vm Vitesse moyenne (en cm/sec)

3.2 Données du monitoring hémodynamique systémique

Les données du monitoring hémodynamique par VolumeView™ sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9 Evolution des paramètres d'enregistrement hémodynamique systémique.

| | Etat Basal | Après noradrénaline | Après dobutamine |
|---|------------|---------------------|------------------|
| PAS (mmHg) | 134 ± 28 | 157 ± 17 | 180 ± 11 |
| PAM (mmHg) | 80 ± 12 | 95 ± 8 | 95 ± 14 |
| PAD (mmHg) | 58 ± 7 | 70 ± 9 | 65 ± 10 |
| Pression pulsée (PAS – PAD en mmHg) | 76 ± 24 | 88 ± 20 | 115 ± 8 |
| IC (L/min/m ²) | 3,73 ± 1,8 | 3,67 ± 0,9 | 5,26 ± 1,5 |
| FC (bpm) | 63 ± 9 | 58 ± 8 | 87 ± 23 |
| VESi (mL/b/m ²) | 60 ± 21 | 64 ± 16 | 62 ± 16 |
| VVE (%) | 9 ± 1 | 7 ± 2 | 8 ± 3 |
| RVSi (dyne.s.m ² .cm ⁻⁵) | 1596 ± 635 | 1849 ± 535 | 1343 ± 516 |

PAS Pression artérielle systémique, PAM Pression artérielle moyenne, PAD Pression artérielle diastolique, PP Pression pulsée, IC Index cardiaque, FC Fréquence cardiaque, VESi Volume d'éjection systolique indexé, VVE Variation du volume d'éjection, RVSi Résistances vasculaires systémiques indexées. Moy Moyenne +/- SD écart type.

3.3 Posologies d'amines employées

A l'état basal, deux patients étaient traités par de la noradrénaline seule à la posologie moyenne de 0,14 µg/kg/min ± 0,14. Seul un patient recevait de la dobutamine (à la dose de 6,3 µg/kg/min) associée à la noradrénaline à ce stade (patient 3). Le patient 4 était l'unique patient de la cohorte à ne recevoir ni noradrénaline, ni dobutamine à l'état basal.

A la fin de la période de traitement par noradrénaline seule (traitement A ou B en fonction du groupe aléatoire d'ordre de randomisation), la dose moyenne de noradrénaline perfusée était de $0,24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min} \pm 0,12$. A la fin de la période de traitement associant noradrénaline et dobutamine, les doses d'amines infusées étaient respectivement de $0,20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min} \pm 0,19$ pour la noradrénaline et $5,8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min} \pm 2,4$ pour la dobutamine.

3.4 Evolution des différents paramètres chez chacun des quatre patients

Evolution du débit sanguin cérébral et de l'enregistrement multimodal

L'enregistrement des vitesses de l'artère cérébrale moyenne au DTC objective la situation d'oligémie à l'inclusion : à l'état basal, la moyenne des Vd était de $26,1 \pm 3 \text{ cm}/\text{sec}$, la Vm de $43,8 \pm 6 \text{ cm}/\text{sec}$, la Vs de $78,5 \pm 9 \text{ cm}/\text{sec}$ et l'IP était à $1,22 \pm 0,05$ (Fig. 37). Le traitement par noradrénaline et l'élévation de la PAM (de 80 à 95 mmHg) permettaient de restaurer un débit sanguin cérébral au delà des seuils normohémiques avec une Vd moyenne à $34,6 \pm 8 \text{ cm}/\text{sec}$, une Vm à $54,9 \pm 6 \text{ cm}/\text{sec}$, une Vs à $90 \pm 12 \text{ cm}/\text{sec}$ et un IP restauré à $1,02 \pm 0,2$. L'ajout de dobutamine était responsable d'une poursuite de l'élévation des vitesses, la Vd moyenne étant de $32,2 \pm 3 \text{ cm}/\text{sec}$, la Vm de $56,7 \pm 5 \text{ cm}/\text{sec}$ et la Vs de $110 \pm 16 \text{ cm}/\text{sec}$. L'IP augmentait sous dobutamine à $1,48 \pm 0,27$.

La PIC, initialement mesurée à $17,9 \pm 5,4 \text{ mmHg}$ à l'état basal, diminuait sous l'effet de l'augmentation de la PAM, par un phénomène d'autorégulation, après traitement par noradrénaline (à $16,4 \pm 5,4 \text{ mmHg}$) pour augmenter secondairement après ajout de dobutamine à $20,3 \pm 7,3 \text{ mmHg}$ (Fig. 38).

La PtiO₂ et le rapport PtiO₂/PaO₂ s'amélioreraient successivement avec respectivement à l'état basal 28,9 ± 4 mmHg et un ratio à 0,15 ± 0,01, puis sous noradrénaline une PtiO₂ à 31,1 ± 4 mmHg (rapport à 0,16 ± 0), et enfin sous dobutamine et noradrénaline, une PtiO₂ 33,2 mmHg ± 3 et un rapport PtiO₂/PaO₂ à 0,17 ± 0,03.

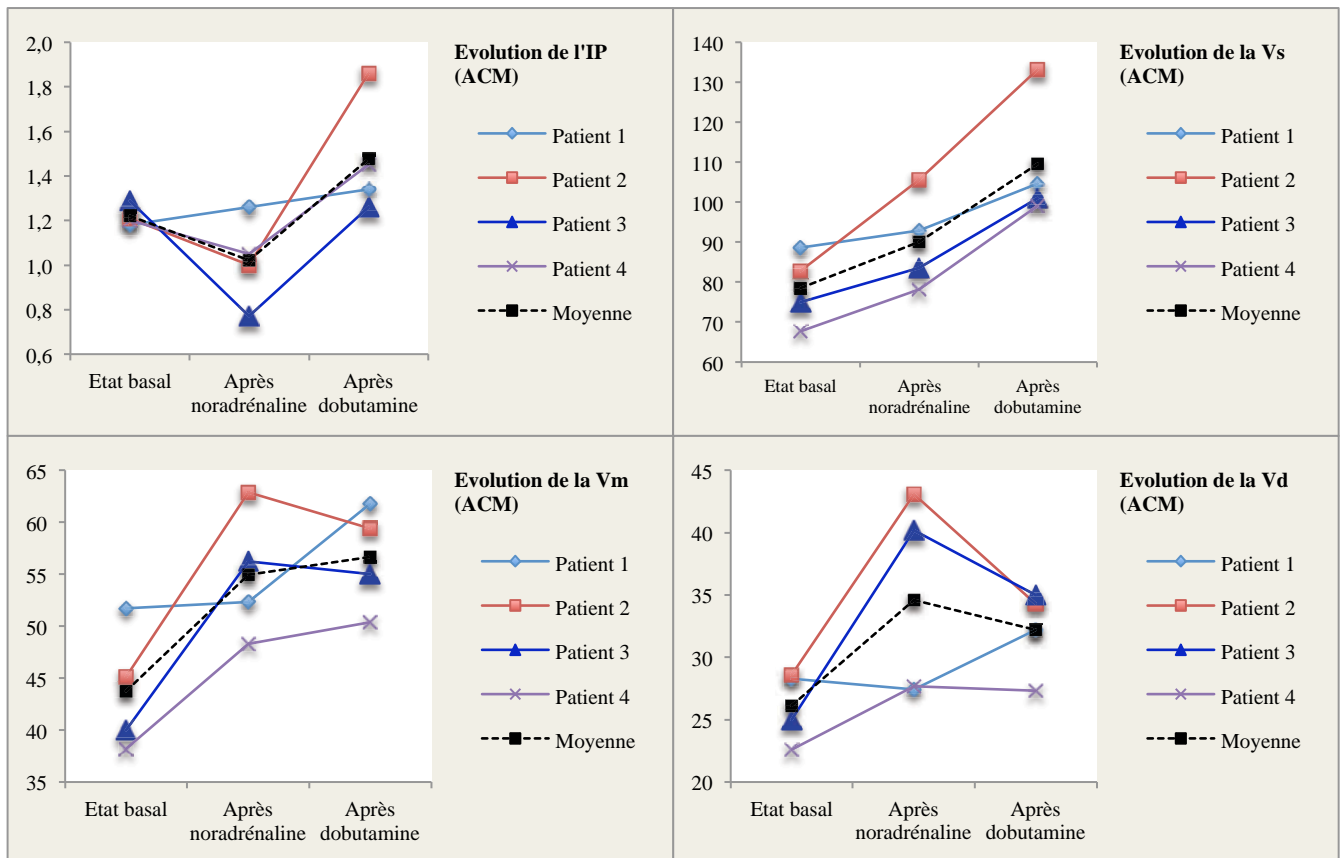


Fig. 37 Evolution des paramètres enregistrés en continu au DTC lors de l'administration successive de noradrénaline puis noradrénaline + dobutamine chez chacun des patients.

IP index de pulsativité, Vs Vitesse systolique (cm/sec), Vm Vitesse moyenne (cm/sec), Vd Vitesse diastolique (cm/sec).

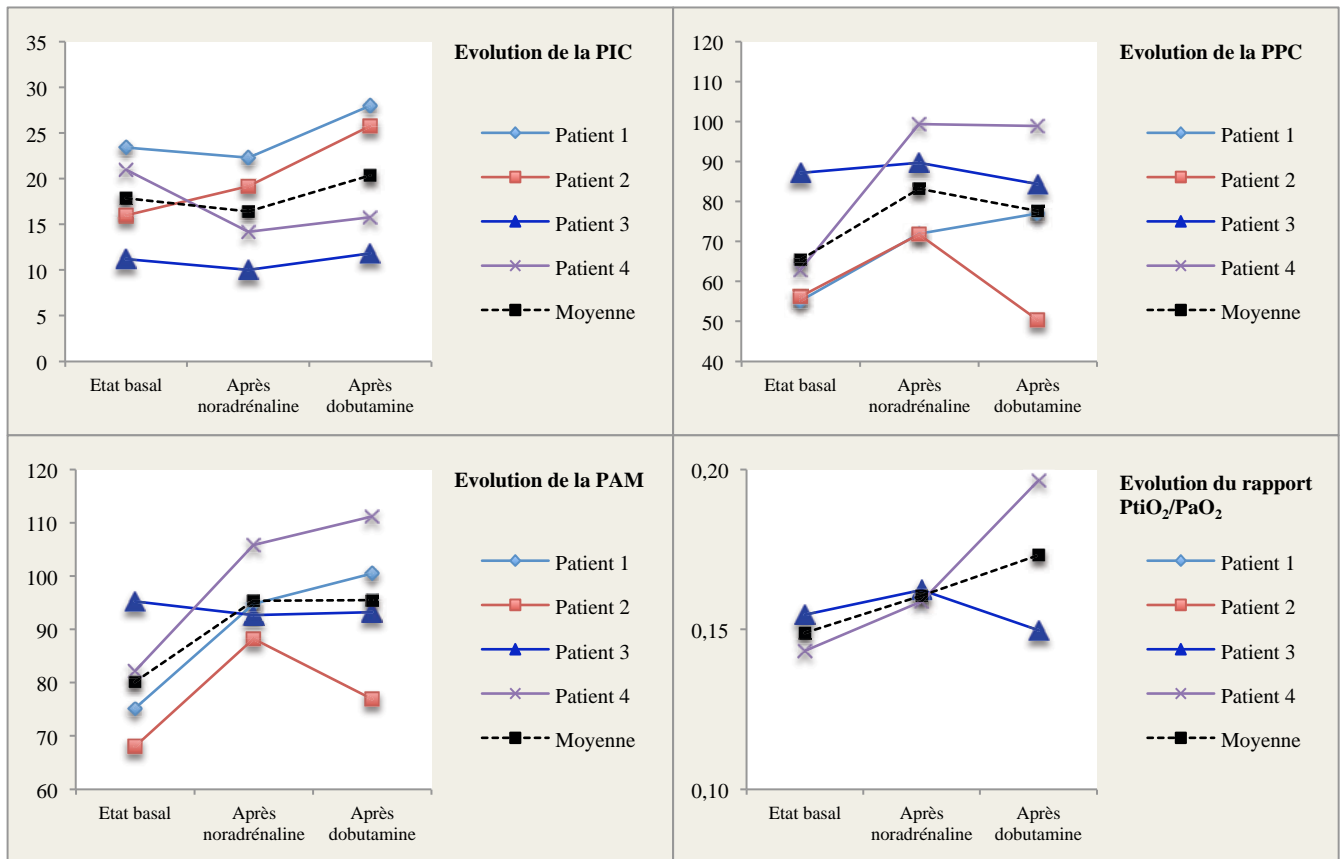


Fig. 38 Evolution des paramètres d'hémodynamique cérébrale enregistrés lors de l'administration successive de noradrénaline puis noradrénaline + dobutamine chez chacun des patients.

PIC Pression intracrânienne (mmHg), PPC Pression de perfusion cérébrale (mmHg), PAM Pression artérielle moyenne (mmHg), PtiO₂ Pression tissulaire en oxygène intracérébrale (mmHg), PaO₂ Pression partielle artérielle en oxygène (mmHg).

Evolution hémodynamique systémique

La totalité des patients a pu bénéficier d'un enregistrement hémodynamique complet tel qu'initialement décrit (Figures 39 et 40). La PAM (mesurée à $80 \text{ mmHg} \pm 11,6$ en moyenne à l'état basal) était augmentée en moyenne à $95 \text{ mmHg} \pm 7,5$ après traitement par noradrénaline et maintenue stable à $95 \text{ mmHg} \pm 14$ pendant le traitement conjoint par noradrénaline et dobutamine (afin de pouvoir comparer ces 2 phases de traitement à PPC, PAM et PaCO_2 constantes tel que précédemment développé).

L'index cardiaque et la fréquence cardiaque s'élevaient, comme attendu, après traitement par dobutamine par rapport à l'état basal (respectivement à $5,3 \pm 1,5 \text{ L/min/m}^2$ contre $3,7 \pm 1,8$ à l'état basal et $87 \text{ bpm} \pm 23$ contre 63 ± 9), ces indices n'étant que peu modifiés par la noradrénaline. La PAS voyait sa valeur à l'état basal s'élever après ajout de noradrénaline (respectivement de $134 \pm 28 \text{ mmHg}$ à $157 \pm 17 \text{ mmHg}$) et encore plus après traitement par dobutamine et noradrénaline jusqu'à $180 \pm 11 \text{ mmHg}$. Ce phénomène pouvait être expliqué par l'augmentation de l'inotropisme cardiaque induit par la dobutamine. La PAD diminuait après introduction de dobutamine ajoutée à la noradrénaline par rapport au traitement par noradrénaline seule ($65 \text{ mmHg} \pm 9,5$ versus $70 \text{ mmHg} \pm 9,3$) par effet vasodilatateur probable induit par la dobutamine.

Outre l'évolution de l'IC en continu, l'utilisation du VolumeView™ apportait des informations concernant les RVS_i. L'effet vasoconstricteur induit par la noradrénaline entraînait une augmentation attendue de ces dernières ($1849 \pm 535 \text{ dyne.s.m}^2.\text{cm}^{-5}$ versus 1596 ± 635 à l'état basal) tandis que l'effet vasodilatateur de la dobutamine conduisait à leur décroissance ($1343 \pm 516 \text{ dyne.s.m}^2.\text{cm}^{-5}$). Le VVE restait stable pendant chacune des phases de traitement ($9\% \pm 1$, $7\% \pm 2$ puis $8\% \pm 3$), restant inférieur au seuil établi de précharge dépendance à 13% et attestant de l'euvolémie [45, 47]. Le VES_i semblait peu modifié.

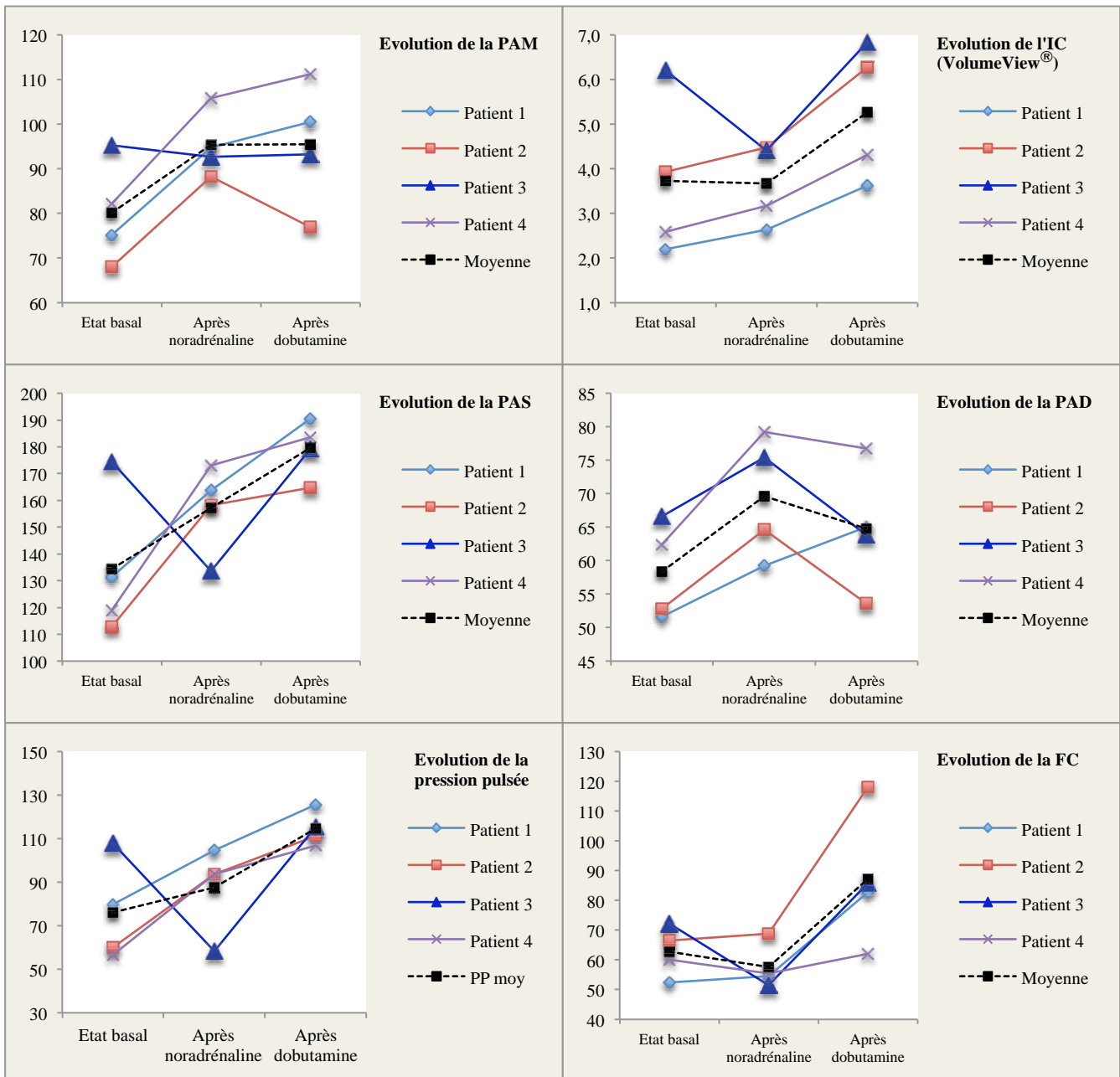


Fig. 39 Evolution des paramètres d'hémodynamique systémique enregistrés lors de l'administration successive de noradrénaline puis noradrénaline + dobutamine chez chacun des patients.

IC Index cardiaque (L/min/m²), PAS Pression artérielle systémique (mmHg), PAM Pression artérielle moyenne (mmHg), PAD Pression artérielle diastolique (mmHg), Pression pulsée (mmHg), FC Fréquence cardiaque (bpm).

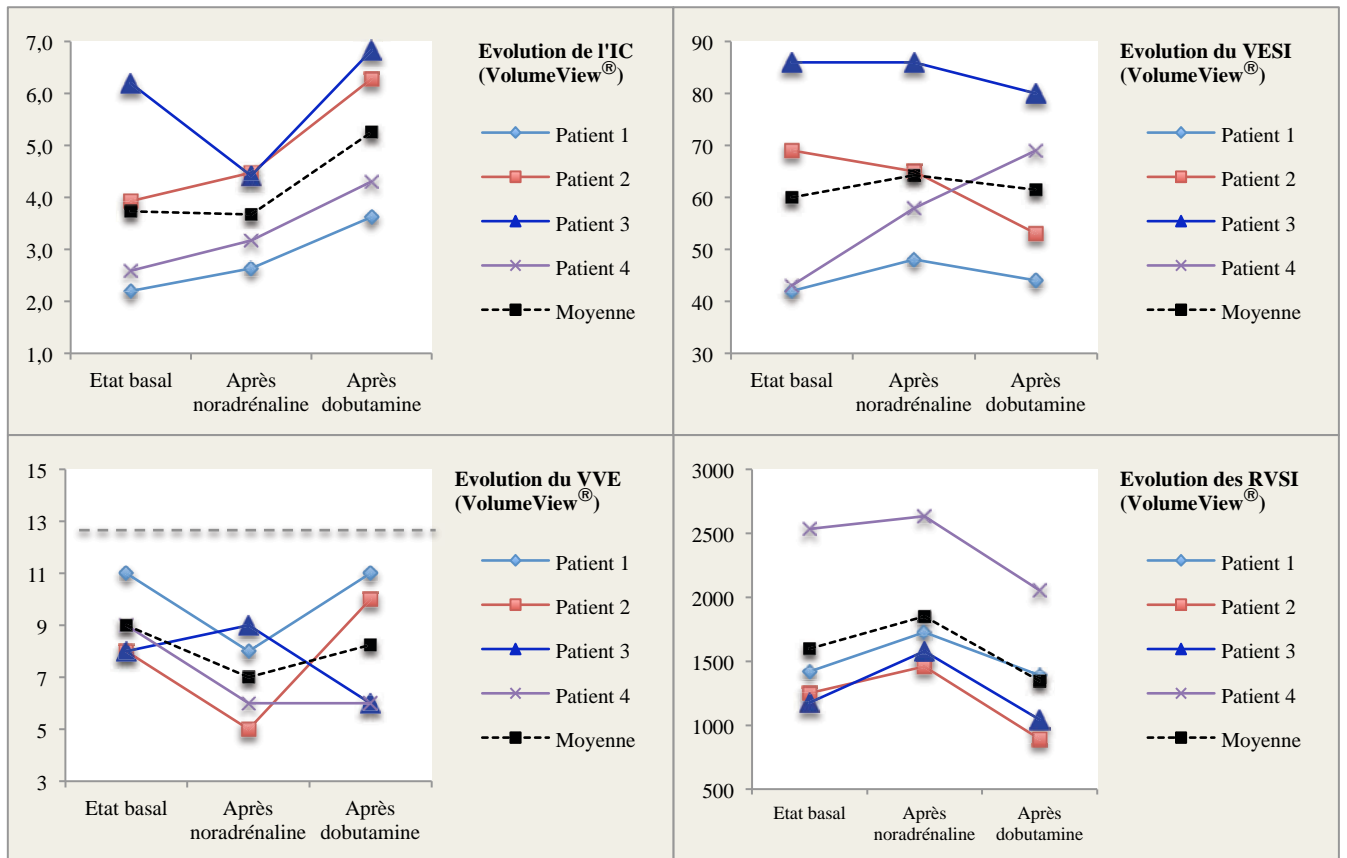


Fig. 40 Evolution des paramètres d'hémodynamique enregistrés par le moniteur de débit cardiaque VolumeView! lors de l'administration successive de noradrénaline puis noradrénaline + dobutamine chez chacun des patients.

IC Index cardiaque ($L/min/m^2$), VESi Volume d'éjection systolique indexé ($mL/b/m^2$), VVE Variation du volume d'éjection (%), RVSi Résistances vasculaires systémiques indexées ($dyne.s.m^2.cm^{-5}$).

3.5 Données individuelles

Les résultats par patient sont présentés ci-dessous, dans les figures 41 à 44.

Patient 1

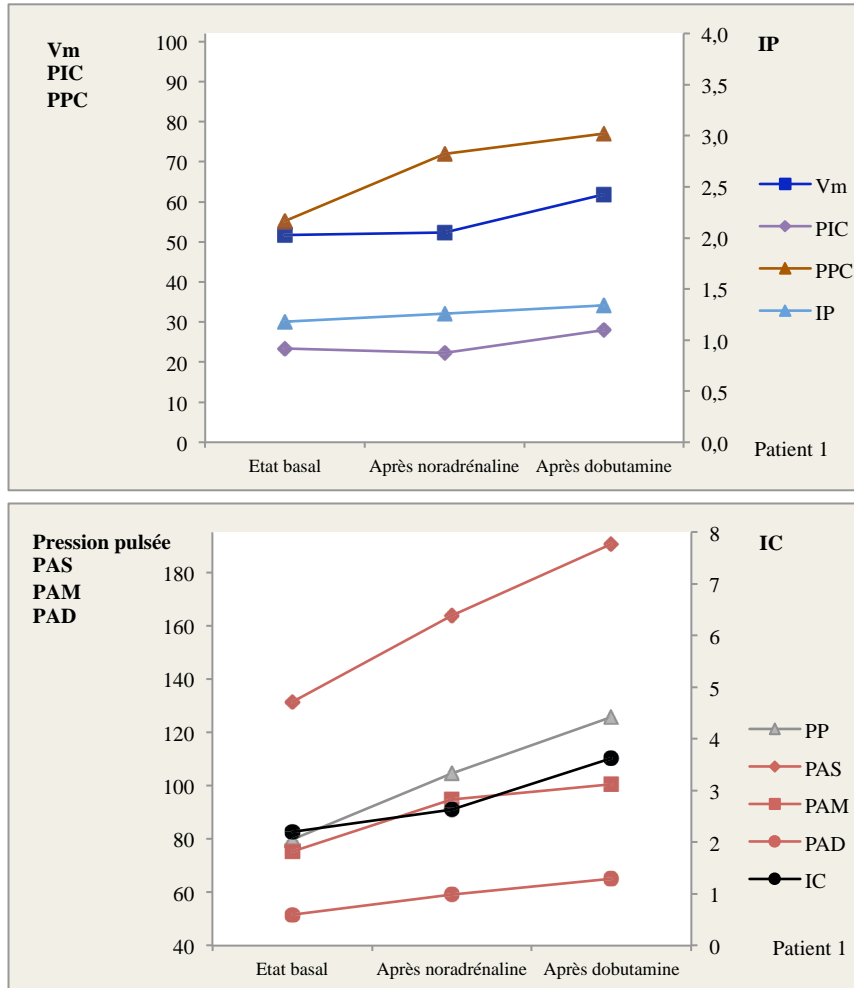


Fig. 41 Données d'hémodynamique cérébrale et systémique du patient 1 au cours de l'enregistrement des trois phases de l'étude.

Vm Vitesse moyenne (cm/sec), PIC Pression intracrânienne (mmHg), PPC Pression de perfusion cérébrale (mmHg), IP Index de pulsatilité, PP Pression pulsée (mmHg), PAS Pression artérielle systolique (mmHg), PAM Pression artérielle moyenne (mmHg), PAD Pression artérielle diastolique (mmHg), IC Index cardiaque (L/min/m²).

Patient 2

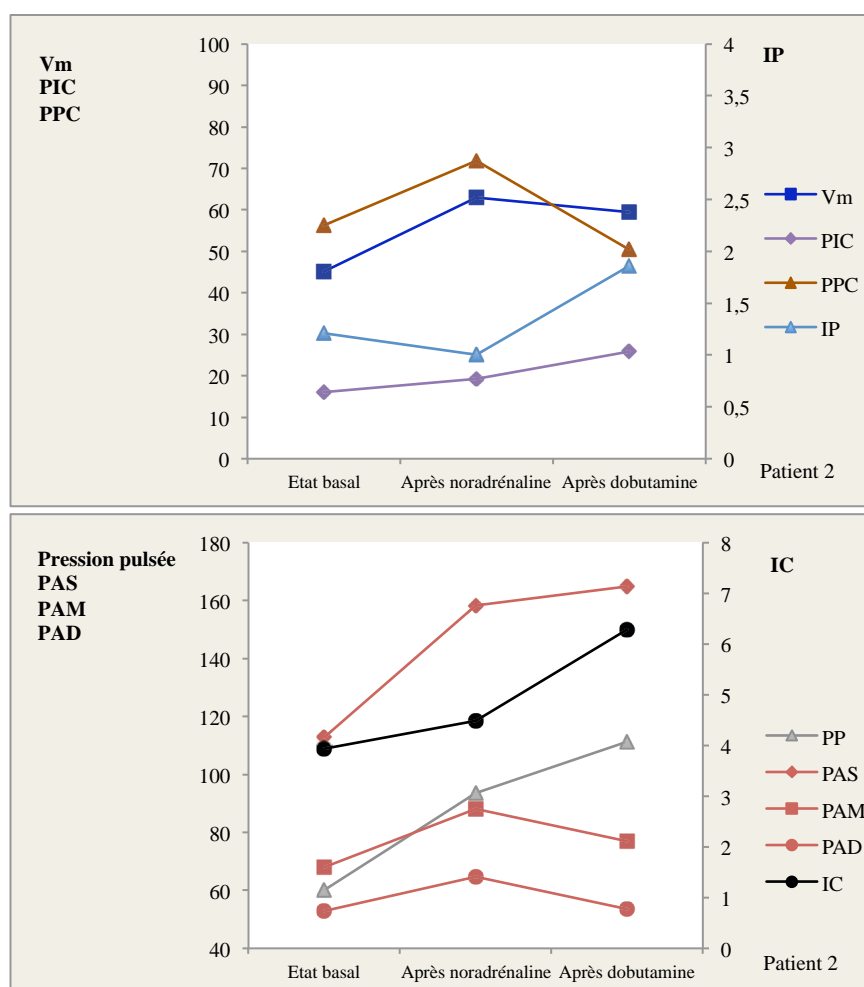


Fig. 42 Données d'hémodynamique cérébrale et systémique du patient 2 au cours de l'enregistrement des trois phases de l'étude.

Vm Vitesse moyenne (cm/sec), PIC Pression intracrânienne (mmHg), PPC Pression de perfusion cérébrale (mmHg), IP Index de pulsatilité, PP Pression pulsée (mmHg), PAS Pression artérielle systolique (mmHg), PAM Pression artérielle moyenne (mmHg), PAD Pression artérielle diastolique (mmHg), IC Index cardiaque (L/min/m²).

Patient 3

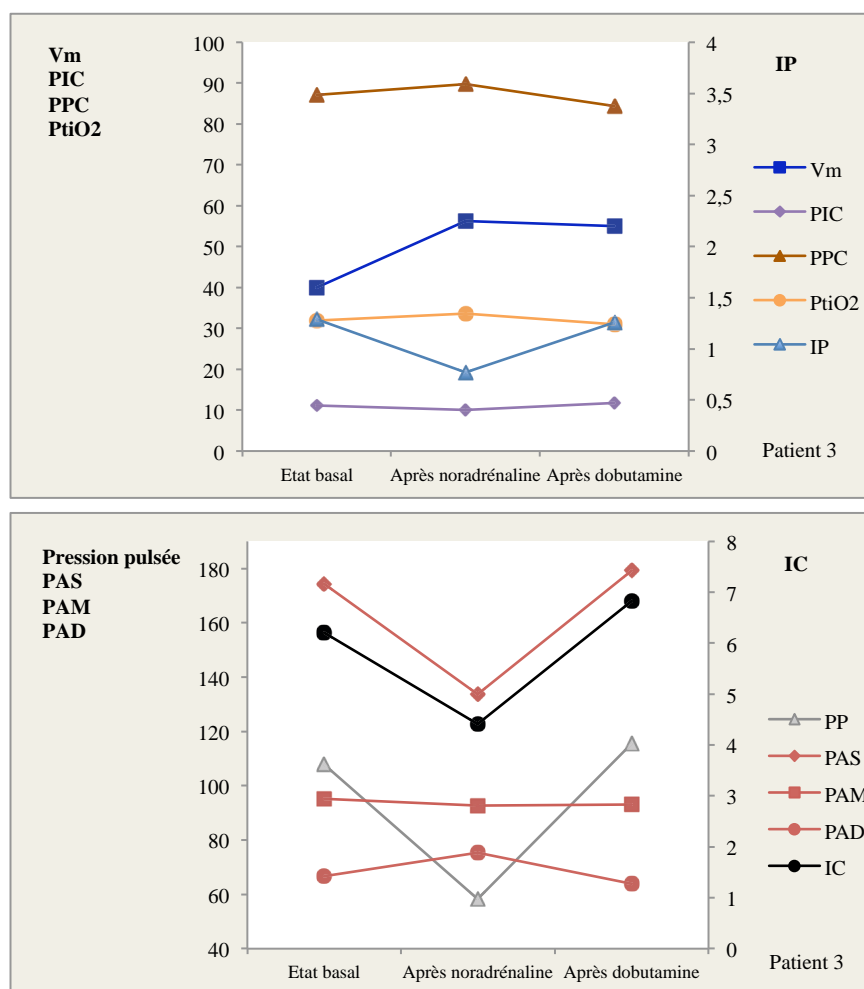


Fig. 43 Données d'hémodynamique cérébrale et systémique du patient 3 au cours de l'enregistrement des trois phases de l'étude.

Vm Vitesse moyenne (cm/sec), PIC Pression intracrânienne (mmHg), PPC Pression de perfusion cérébrale (mmHg), PtiO₂ Pression tissulaire en oxygène intracérébrale (mmHg), IP Index de pulsatilité, PP Pression pulsée (mmHg), PAS Pression artérielle systolique (mmHg), PAM Pression artérielle moyenne (mmHg), PAD Pression artérielle diastolique (mmHg), IC Index cardiaque (L/min/m²).

Patient 4

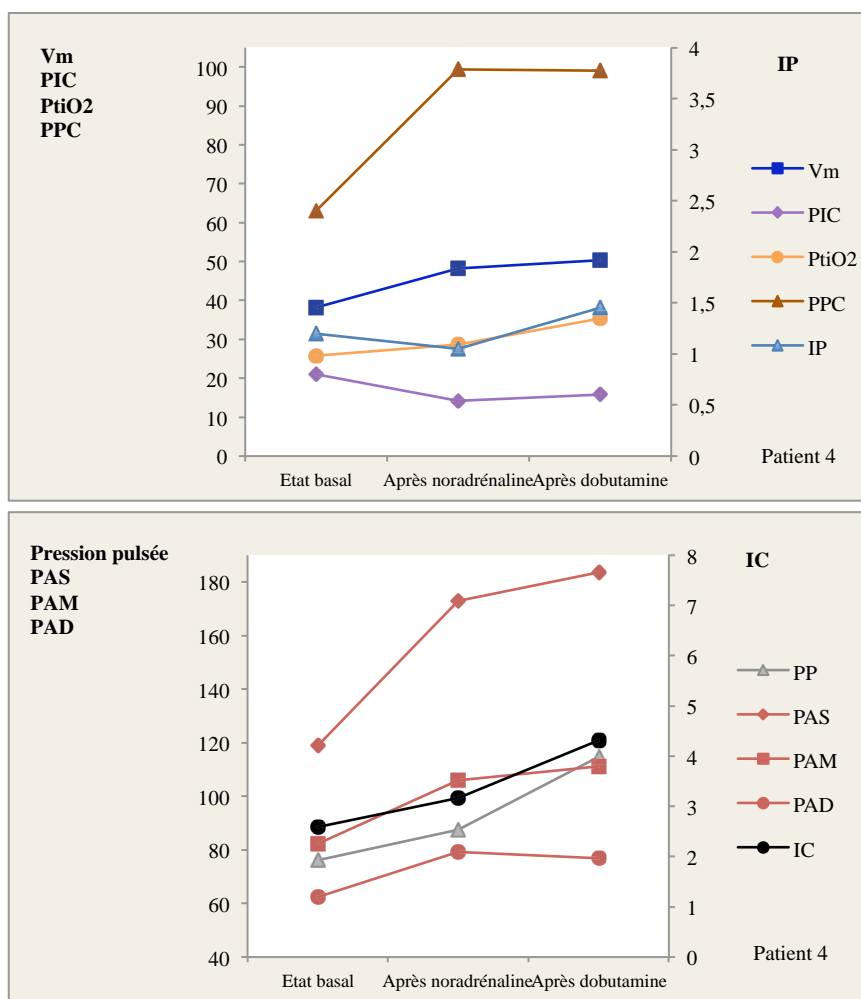


Fig. 44 Données d'hémodynamique cérébrale et systémique du patient 4 au cours de l'enregistrement des trois phases de l'étude.

Vm Vitesse moyenne (cm/sec), PIC Pression intracrânienne (mmHg), PPC Pression de perfusion cérébrale (mmHg), PtiO₂ Pression tissulaire en oxygène intracrânienne (mmHg), IP Index de pulsativité, PP Pression pulsée (mmHg), PAS Pression artérielle systolique (mmHg), PAM Pression artérielle moyenne (mmHg), PAD Pression artérielle diastolique (mmHg), IC Index cardiaque (L/min/m²).

3.6 Exemples des conséquences de l'élévation du débit cardiaque sur les données du monitoring cérébral multimodal

Prenons l'exemple du patient 4 dont les données sont synthétisées ci-dessus dans la figure 44.

Sous contrôle des ACSOS et des différents paramètres susceptibles d'influer sur le débit sanguin cérébral lors des 3 phases de traitement, la PAM est augmentée de façon volontaire d'environ 20 mmHg par rapport à l'état basal de manière à pouvoir comparer les données enregistrées pendant les 2 phases de traitement (noradrénaline seule versus noradrénaline + dobutamine) à PPC et EtCO₂ constantes. A l'inclusion la température centrale était de 36,2°C, l'hémoglobine à 105 g/L, la glycémie artérielle à 4,6 mmol/L, la natrémie plasmatique à 139 mmol/L, la PaCO₂ à 34 mmHg et la PaO₂ à 180 mmHg.

La PAM était à 82 mmHg sans amines à l'état basal, puis à 106 mmHg sous noradrénaline seule (à 0,14 µg/kg/min), puis à 111 mmHg sous dobutamine et noradrénaline (à la posologie respective de 3,9 µg/kg/min et 0,02 µg/kg/min). L'index cardiaque s'élevait successivement au cours des 3 phases de traitement (état basal, après noradrénaline seule, après dobutamine + noradrénaline) de 2,6 à 3,17 puis 4,3 L/min/m² sous dobutamine.

Ces résultats s'accompagnaient d'une augmentation des vitesses enregistrées au DTC sur l'artère cérébrale moyenne : la vitesse systolique s'élevait respectivement de 67 à 78 puis 99 cm/sec. La vitesse moyenne évoluait de 38 à 48 puis 50 cm/sec. L'IP initial s'inscrivait à 1,2 à l'état basal, puis s'abaissait à 1,05 sous noradrénaline seule et s'élevait à 1,45 avec l'association de traitement par dobutamine et noradrénaline. La PIC initialement mesurée à 21 mmHg évoluait progressivement à 14 mmHg puis 16 mmHg dans l'ordre des traitements précédents. La PtiO₂ voyait sa valeur augmenter au fur et à mesure de chacune de ces phases, passant de 25,8 mmHg (état basal) à 28,6 mmHg sous noradrénaline et enfin à 35,4 sous

dobutamine et noradrénaline. Le rapport P_{tiO_2}/P_{aO_2} était corrélé à cette augmentation passant de 0,14 à 0,16 puis 0,20.

4. DONNEES DE L'ECHOCARDIOGRAPHIE TRANS-THORACIQUE

L'échographie cardiaque trans-thoracique a pu être réalisée pour la totalité des patients. Le premier examen conduit à l'état basal permettait un recueil de paramètres initiaux statiques reproductibles pour la suite de l'étude telle que la mesure du diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche, ou permettait de déceler d'éventuelles anomalies cardiaques méconnues. Cette première échographie n'a fait état d'aucune cardiomyopathie, ni détecté aucune valvulopathie significative sur l'ensemble de la population.

La FeVG (visuelle et mesurée selon la formule de Teicholz), l'ITV sous aortique et l'estimation échographique du débit cardiaque ont pu être réalisées chez tous les patients et à chacune des phases de traitement que comportait l'étude (Figure 45).

L'index cardiaque mesuré à l'état basal à $3,1 \text{ L/min} \pm 1,1$ diminuait après noradrénaline à $2,6 \text{ L/min} \pm 0,6$ et augmentait de façon attendue après l'association dobutamine + noradrénaline à $4,8 \text{ L/min} \pm 1,3$.

L'ITV sous aortique évoluait de manière superposable avec des paramètres mesurés respectivement à l'état basal, après noradrénaline et enfin lors du traitement combiné par dobutamine + noradrénaline à $24,7 \pm 3,9 \text{ cm}$, puis $23,5 \pm 2,7 \text{ cm}$ et enfin $28,3 \pm 1,3 \text{ cm}$.

La FeVG visuelle était augmentée après ajout de dobutamine à $73,8 \% \pm 7,5$ par rapport à l'estimation à l'état basal $67,5 \% \pm 2,9$ et légèrement abaissée lors du traitement par noradrénaline seule ($66,3\% \pm 2,5$).

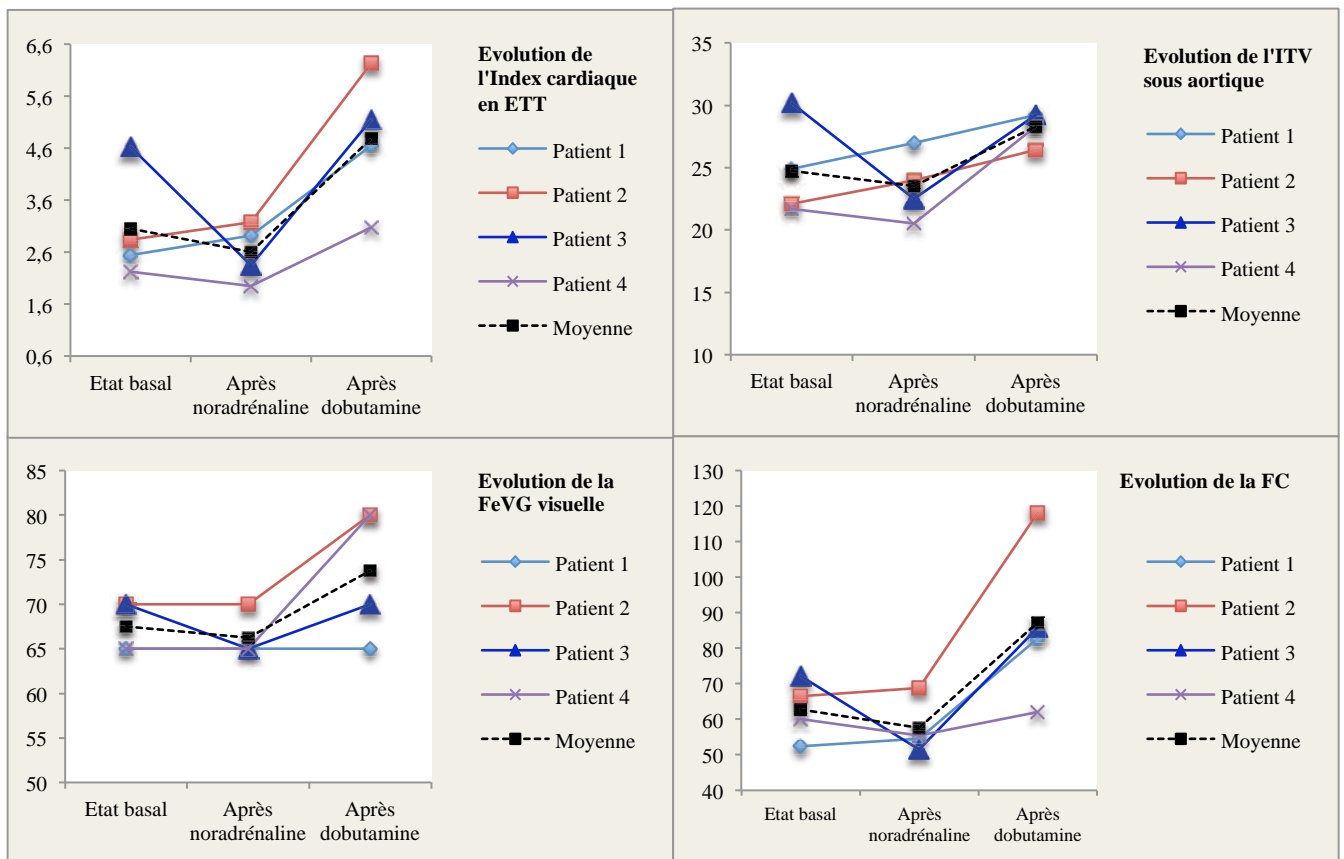


Fig. 45 Evolution des paramètres mesurés en échocardiographie trans-thoracique lors de l'administration successive de noradrénaline puis noradrénaline + dobutamine chez chacun des patients.

IC index cardiaque (en L/min/m²), ITV Intégrale temps vitesse sous aortique (en cm), FeVG Fraction d'éjection du ventricule gauche (en %), FC fréquence cardiaque (en bpm).

L'index cardiaque mesuré en échographie était légèrement sous estimé par rapport à la mesure de ce dernier par le Volumeview! (3,1 contre 3,7 L/min/m² à l'état basal, 2,6 versus 3,7 L/min/m² sous noradrénaline seule et 4,8 par rapport à 5,3 L/min/m² lors du traitement par dobutamine). Cela tient probablement au fait qu'il est aisément possible de sous estimer la taille de la chambre de chasse du ventricule gauche (dont l'erreur de mesure est ensuite élevée au carré pour le calcul du débit cardiaque), ou d'une sous estimation de l'ITV sous aortique du fait d'un alignement non optimal en échographie.

5. DONNEES DE L'ETUDE RENALE

Les patients inclus dans l'étude étaient indemnes d'insuffisance rénale préalable, ceci constituant un critère de non inclusion dans l'essai. Cliniquement, aucun patient n'a présenté d'oligurie pendant la durée de l'enregistrement : la diurèse était maintenue au delà d'1 mL/kg/h.

Au plan biologique, la fonction rénale était préservée chez tous les patients : le taux d'urée moyen dans la série était de 4,5 mmol/L \pm 0,5. La créatininémie s'élevait à 63,5 μ mol/L \pm 13 et la clairance de la créatinine moyenne selon Cockcroft était de 162 mL/min \pm 61.

En ce qui concerne la réalisation du doppler rénal :

L'échographie rénale a pu être réalisée chez chacun des 4 patients. Après vérification de l'absence d'asymétrie entre les 2 reins lors de l'enregistrement à l'état basal, seul un côté était relevé pour la suite de l'étude.

L'index de résistivité, les vitesses systoliques et diastoliques ont pu être enregistrées chez les 4 patients (Tableau 10). Malheureusement, les paramètres d'index de pulsativité et de vitesse moyenne comportent plusieurs données manquantes et en condamnent l'interprétation sur cette cohorte déjà de faible effectif. L'index de résistivité moyen était de 0,66 \pm 0,08 à l'état basal et évoluait lors du traitement par noradrénaline seule à 0,62 \pm 0,1 et à 0,68 \pm 0,05 lors du traitement combiné par noradrénaline et dobutamine (Fig. 46 et 47).

Tableau 10 Evolution des paramètres d'enregistrement hémodynamique et de doppler rénal lors de l'administration successive de noradrénaline puis noradrénaline + dobutamine chez chacun des patients.

| | Etat Basal | Après noradrénaline | Après dobutamine |
|-------------------------------------|-------------|---------------------|------------------|
| PAM (mmHg) | 80 ± 12 | 95 ± 8 | 95 ± 14 |
| IC (L/min/m ²) | 3,73 ± 1,8 | 3,67 ± 0,9 | 5,26 ± 1,5 |
| Pression pulsée (PAS – PAD en mmHg) | 76 ± 24 | 88 ± 20 | 115 ± 8 |
| Vitesse systolique (cm/sec) | 54,9 ± 11,8 | 46,7 ± 9,1 | 65,5 ± 9,9 |
| Vitesse moyenne (cm/sec) | 31,3 ± 7,6 | 26,2 ± 0,2 | 30,1 ± 0 |
| Vitesse diastolique (cm/sec) | 18,1 ± 3,4 | 17,4 ± 3,5 | 20,8 ± 1,3 |
| IR rénal | 0,66 ± 0,08 | 0,62 ± 0,1 | 0,68 ± 0,05 |

PAM Pression artérielle moyenne, IC Index cardiaque, PAS Pression artérielle systolique, PAD Pression artérielle diastolique, IR index de résistivité rénal. Moyenne +/- écart type.

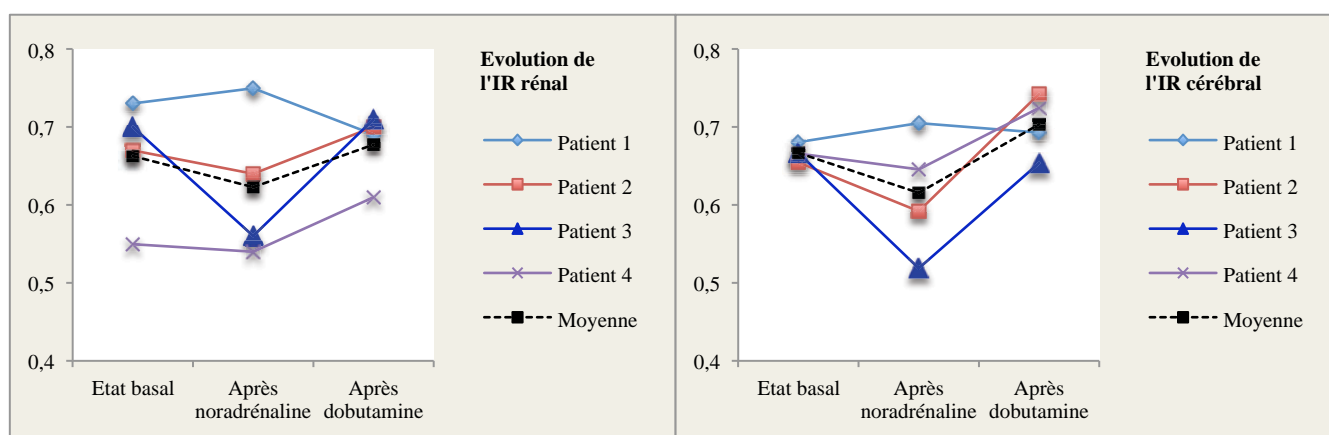


Fig. 46 Comparaison de l'évolution des index de résistivité rénaux et cérébraux chez chacun des 4 patients.

IR rénal Index de résistivité rénal, IR cérébral Index de résistivité cérébral

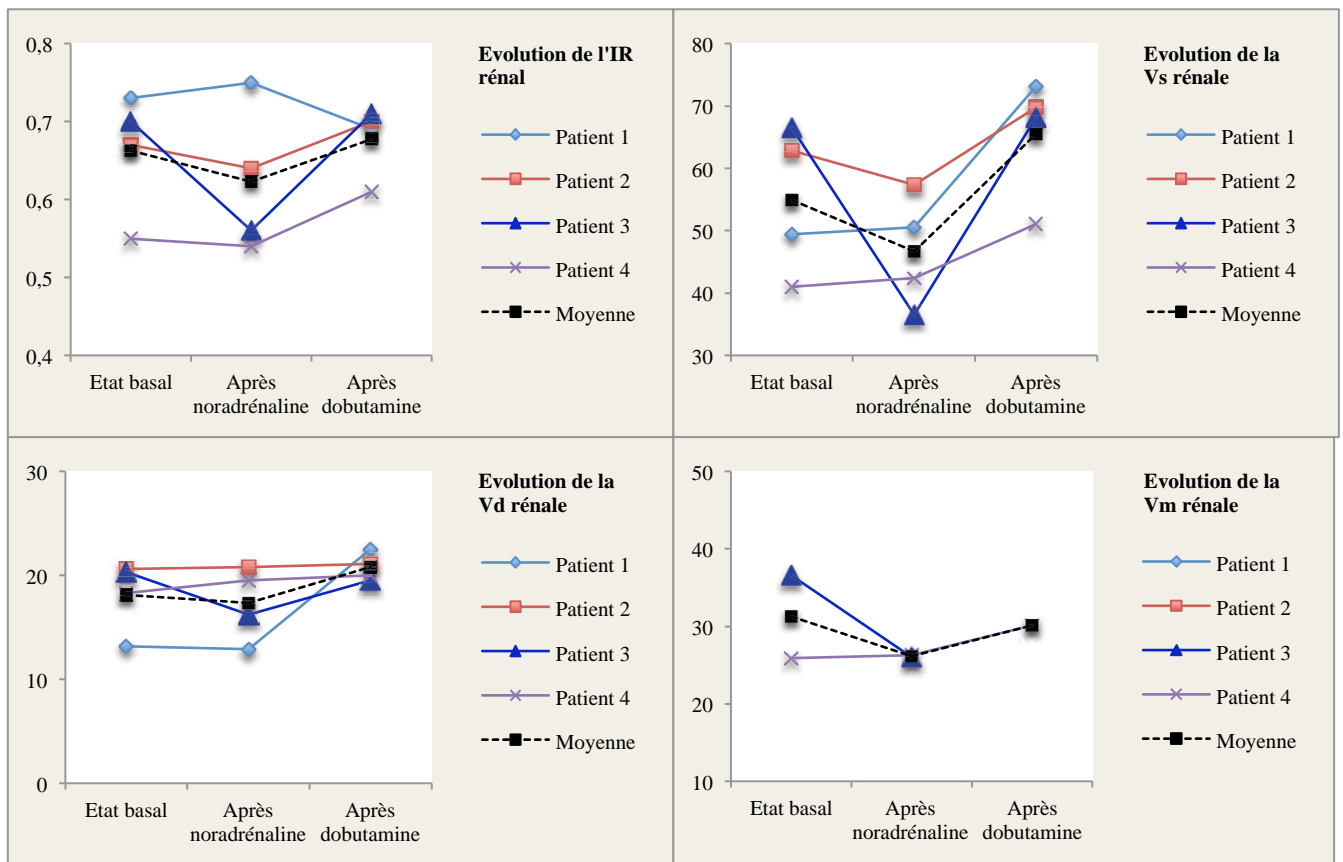


Fig. 47 Evolution des paramètres mesurés en doppler rénal lors de l'administration successive de noradrénaline puis noradrénaline + dobutamine chez chacun des patients.

IR index de résistivité, Vs Vitesse systolique (cm/sec), Vm Vitesse moyenne (cm/sec), Vd Vitesse diastolique (cm/sec).

6. EVOLUTION

Aucun patient n'est décédé dans les suites du traumatisme crânien grave. La durée de séjour moyenne en réanimation était de près d'un mois. Les patients étaient ensuite adressés en service de rééducation et présentaient des scores d'évolution post TC (Annexes 11 et 12) présentés dans le tableau 11 ci-contre.

Tableau 11 Evolution clinique des sujets inclus à la sortie de réanimation, lors de l'admission en service de rééducation et soins de suite post réanimation.

| | Durée de séjour en réanimation (jours) | Survie | GOSE à la sortie de réanimation | Echelle CRS-R à la sortie de réanimation |
|------------------|--|--------|---------------------------------|--|
| Patient 1 | 53 | Oui | 3.2 | 20 |
| Patient 2 | 12 | Oui | 3.1 | 23 |
| Patient 3 | 35 | Oui | 4 | 7 |
| Patient 4 | 16 | Oui | 3.1 | 23 |
| Moyenne \pm SD | 29 \pm 19 | | 3.2 | 18 \pm 8 |

GOSE Glasgow outcome scale extended, CRS-R Coma recovery scale revised.

DISCUSSION

1- SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX RESULTATS

Nous rappelons tout d'abord que le très faible effectif de patients inclus ne permet pas à ce jour de tirer de conclusion significative mais de relater des tendances observées. L'objectif de cette dernière partie consiste à susciter une discussion quant à l'évolution physiopathologique enregistrée en manipulant le débit sanguin cérébral et systémique.

A l'état basal, la Vm enregistrée sur l'artère cérébrale moyenne au DTC était en moyenne de 43,8 cm/sec. L'augmentation de la PAM par la noradrénaline entraînait son élévation à 54,9 cm/sec. Le traitement par dobutamine, à PPC identique, objectivait une Vm moyenne de 56,7 cm/sec associée à un index cardiaque à 5,3 L/min/m² contre 3,7 à l'état basal et 3,6 sous noradrénaline seule.

Après traitement par noradrénaline, la PIC diminuait sous l'effet de l'augmentation de la PAM. Ce fait est expliqué par un phénomène d'autorégulation après traitement. Cette dernière augmentait légèrement sous dobutamine, mais sans HTIC véritable.

L'oxygénation cérébrale observée par la PtiO₂ et le rapport PtiO₂/PaO₂ s'amélioraient successivement chez le patient 4 avec l'augmentation de la PAM sous noradrénaline puis l'augmentation du débit cardiaque par la dobutamine.

Les effets hémodynamiques systémiques observés étaient ceux attendus et reflétaient l'activité α -sympathique induite par la noradrénaline : élévation des résistances vasculaires systémiques par augmentation du tonus artériel, augmentation conjointe de la PAS, PAD et PAM. Peu d'effets sur le débit cardiaque ou la fréquence cardiaque ont été observés. Les effets β -mimétiques attendus de la dobutamine consistaient en une nette augmentation de

l'index cardiaque à $5,3 \text{ L/min/m}^2 \pm 1,5$ (contre $3,7 \pm 1,8$ à l'état basal) et de la FC, une diminution des RVS et PAD par vasodilatation, et une hausse des PAS et PAM. L'inotropisme mesuré en échographie par la FeVG semblait également supérieur sous dobutamine.

L'IP mesuré en doppler transcrânien semblait augmenter sous inotrope (en moyenne 1,48 chez les patients sous dobutamine, contre 1,22 à l'état basal et 1,02 sous noradrénaline seule). On constatait ainsi une élévation importante de l'IP sous dobutamine par rapport à la phase de traitement par noradrénaline seule, avec une PAM identique (à 95 mmHg) dans les 2 périodes.

2- DISCUSSION DES RESULTATS

D'après la définition de l'IP, comme formulée dans l'introduction,

$$IP = \frac{Vs - Vd}{Vm}$$

Il apparaît que l'élévation de ce rapport sous dobutamine ne puisse être attribué qu'à une augmentation de la différentielle entre les vitesses systolique et diastolique (puisque la vitesse moyenne, située au dénominateur, n'est pas plus basse chez les patients traités par dobutamine que dans le groupe noradrénaline seule, au contraire 57 cm/sec contre 55 cm/sec).

L'élévation de cette différentielle entre la Vs et la Vd semble être attribuable à une augmentation importante de la vitesse systolique dans le groupe dobutamine (à 110 cm/sec versus 90 cm/sec sous noradrénaline seule).

Par analogie à cette observation concernant l'hémodynamique cérébrale, il semblerait que l'on puisse étendre ce raisonnement à l'hémodynamique systémique. En effet, l'introduction de dobutamine engendre une ample élévation de la pression pulsée ou différentielle entre la

PAS et la PAD. Cette dernière était mesurée à 76 mmHg à l'état basal puis s'élevait successivement à la mise sous noradrénaline à 88 mmHg puis à 115 mmHg grâce au traitement conjoint par dobutamine et noradrénaline. Cette relation a été décrite dans la littérature : en 2006, Monnet et Teboul retrouvaient un lien entre l'élévation de la pression pulsée et l'augmentation du débit aortique mesuré au doppler œsophagien, induite par une épreuve de lever de jambe passive [98].

Ces développements nous amènent à proposer un concept introduisant la notion de « vitesse pulsée cérébrale » (correspondant à la différentielle Vs – Vd) et suggérer une corrélation avec la pression pulsée systémique (PAS – PAD) (Fig. 48).

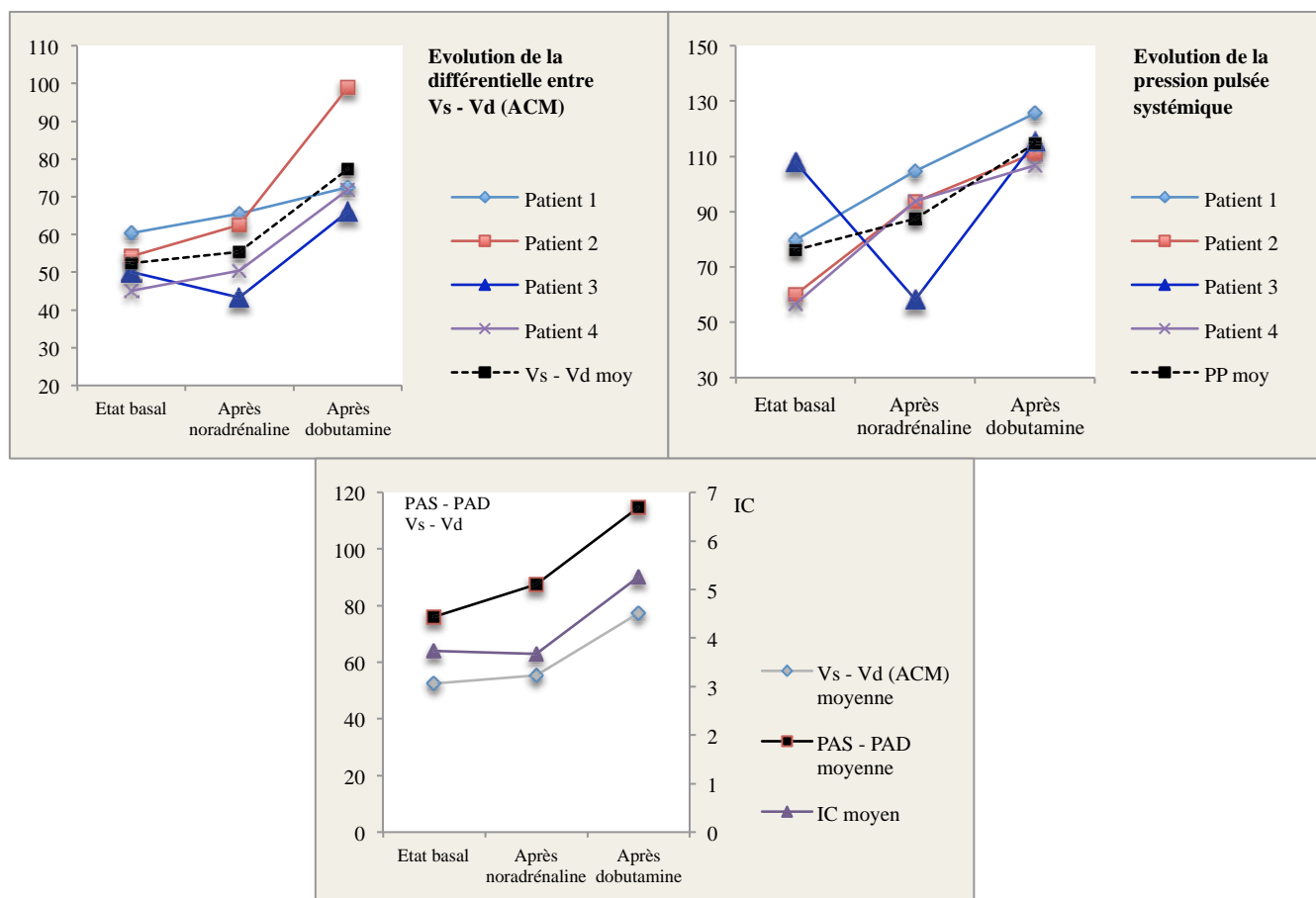


Fig. 48 Evolution concomitante de la pression pulsée systémique, de l'index cardiaque et de la différence entre les vitesses systoliques et diastoliques enregistrées en doppler transcrânien.

PAS Pression artérielle systolique (en mmHg), PAD Pression artérielle diastolique, PP Pression pulsée, Vs Vitesse systolique, Vd Vitesse diastolique, ACM Artère cérébrale moyenne, IC Index cardiaque.

3- CONFRONTATION A LA LITTERATURE

Dans la littérature, en 2012, l'équipe de Xu mettait en évidence la corrélation entre l'élévation de la pression pulsée et l'IP mesurée au DTC chez 334 volontaires sains [99] (Fig. 49).

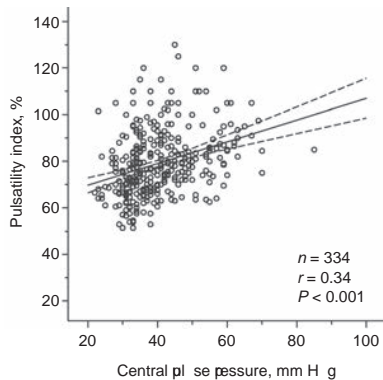


Fig. 49 Relation entre l'index de pulsatilité et la pression pulsée centrale. D'après Xu [99].

Nous n'avons pas trouvé d'étude, qui à ce jour, se serait intéressée à la différentielle entre les vitesses systolique et diastolique au doppler transcrânien corrélées à la pression pulsée systémique. L'augmentation de l'IP (ou de la différentielle entre les vitesses systoliques et diastoliques) au DTC corrélée à l'élévation de la pression pulsée et aux variations du débit cardiaque observées incite à la prudence quant à l'interprétation de l'IP en pratique clinique. Si ce dernier est dépendant du débit cardiaque, un patient admis en bas débit systémique pourrait avoir un doppler transcrânien faussement rassurant avec un IP bas, mais dont l'augmentation pourrait être démasquée en corrigeant l'index cardiaque. Cette précision concernant l'IP est à ce jour méconnue en neuro-réanimation et l'IP est trop souvent interprété isolément comme le reflet des résistances vasculaires cérébrales.

En excluant la littérature animale et en dehors du traumatisme crânien, peu d'études se sont intéressées au débit cardiaque et au débit sanguin cérébral.

Bouma et al. avaient échoué à mettre en évidence une corrélation entre ces deux paramètres il y a 25 ans [89]. Cependant, plusieurs remarques peuvent être apportées à la conception de l'étude. Tout d'abord les auteurs n'ont pas travaillé à PAM, ni PPC, ni PaCO₂ constante (la PAM variait de 77 à 127 mmHg en fonction des groupes, et il n'existait pas de contrôle répété de la PaCO₂, qui variait pourtant probablement avec les modifications induites du débit cardiaque). De plus, les auteurs avaient fait le choix surprenant de manipuler le débit cardiaque avec l'utilisation non pas de dobutamine, mais de phényléphrine, agoniste α -adrénergique dépourvu d'activité β mimétique, rendant ainsi moins simple l'élévation de ce dernier. Les variations du débit cardiaque observées dans l'étude étaient faibles, ne permettant pas de démasquer une différence. Les valeurs absolues de DC étaient méconnues, seul le pourcentage de variation du DC était indiqué. Enfin, pour conclure l'essai malgré leurs résultats, les auteurs rappelaient l'importance de monitorer le débit cardiaque chez les patients TC et suggéraient néanmoins de l'optimiser voire d'obtenir des valeurs subnormales.

Une dizaine d'année plus tard, Ract et Vigué menaient une étude comparant les effets de la dopamine versus noradrénaline dans une population de TC [91]. Les auteurs se sont attachés à réaliser ce travail à PAM constante. Malheureusement, le traitement par dopamine était associé à une élévation de la PIC, élément responsable d'une variation de la PPC entre les groupes, et ne permettant pas l'étude de l'impact du DC sur le DSC à PPC constante. De plus, le groupe de patients traités par dopamine ne voyait pas d'augmentation significative de leur débit cardiaque après traitement, ne permettant ainsi même pas l'étude de l'impact de l'élévation du DC. Enfin, les auteurs utilisaient de la dopamine afin d'augmenter le DC, et ce malgré les constatations précédemment citées dans la littérature (à type de majoration de

l'œdème cérébral et de suppression des concentrations hormonales antéhypophysaires par la dopamine) [52, 53].

Enfin, en 2004, l'équipe de Steiner réalisait la première étude à PAM, PPC et PaCO₂ constantes chez 10 patients TC comparant de nouveau la dopamine à la noradrénaline [92]. Les auteurs concluaient à une variabilité de la réponse hémodynamique cérébrale plus importante dans le groupe traité par dopamine. Le débit cardiaque n'était cependant pas contrôlé chez un tiers des patients.

Ainsi, même si plusieurs auteurs s'étaient intéressés ces dernières années à démontrer une corrélation entre débit cardiaque et débit sanguin cérébral sans y parvenir, aucune étude n'était malheureusement méthodologiquement idéale pour répondre à cette question.

Données rénales

Dans notre série, l'IR mesuré en doppler à l'état basal à 0,66 ne subissait que peu de variations au cours de l'étude, et était mesuré à 0,62 après noradrénaline puis enfin à 0,68 après dobutamine. Ces valeurs étaient inférieures aux différents seuils de 0,70 ou 0,71 et 0,74 déterminés par la littérature afin de prédire la survenue d'une insuffisance rénale organique et prolongée [58, 62, 63]. En 2011, Darmon montrait que les patients hospitalisés en réanimation dont l'IR était à 0,71 ne présentaient pas d'insuffisance rénale ou une insuffisance rénale transitoire de durée inférieure à 3 jours. Les patients atteints d'insuffisance rénale prolongée avaient un IR à 0,82 [63]. Dans notre série, aucun patient n'a présenté d'insuffisance rénale, et l'IR mesuré était bien inférieur à ce seuil.

Lerolle avait mis en évidence une corrélation entre la diminution de l'IR et l'élévation de la PAM [58]. Dans notre série, l'élévation de la PAM par la noradrénaline de 85 à 90 mmHg entraînait également une réduction de ce dernier de 0,66 à 0,62.

Nous avons émis l'hypothèse en préambule de la réalisation de cette étude qu'il pourrait être utile d'utiliser la mesure du débit sanguin rénal au doppler afin de distinguer les patients ayant une hypoperfusion cérébrale d'origine systémique (bas débit sanguin rénal) de ceux ayant une oligémie d'origine cérébrale (débit sanguin rénal normal).

A ce jour, le faible effectif de patients inclus ne permet pas de mettre en évidence un bas débit sanguin rénal dans notre série. D'autre part, il est difficile d'établir un seuil définissant le bas débit sanguin rénal en doppler en fonction des données de la littérature, celle-ci étudiant plutôt des seuils d'IR permettant de prédire la survenue d'une insuffisance rénale. Certains auteurs présentent même le doppler rénal comme un examen impuissant pour évaluer le débit sanguin rénal [100].

Par analogie avec la corrélation décrite entre la pression pulsée et les vitesses en doppler transcrânien, la circulation rénale peut également être étudiée concernant la différentielle entre les vitesses systoliques et diastoliques au doppler rénal et la pression pulsée systémique (Fig. 50).

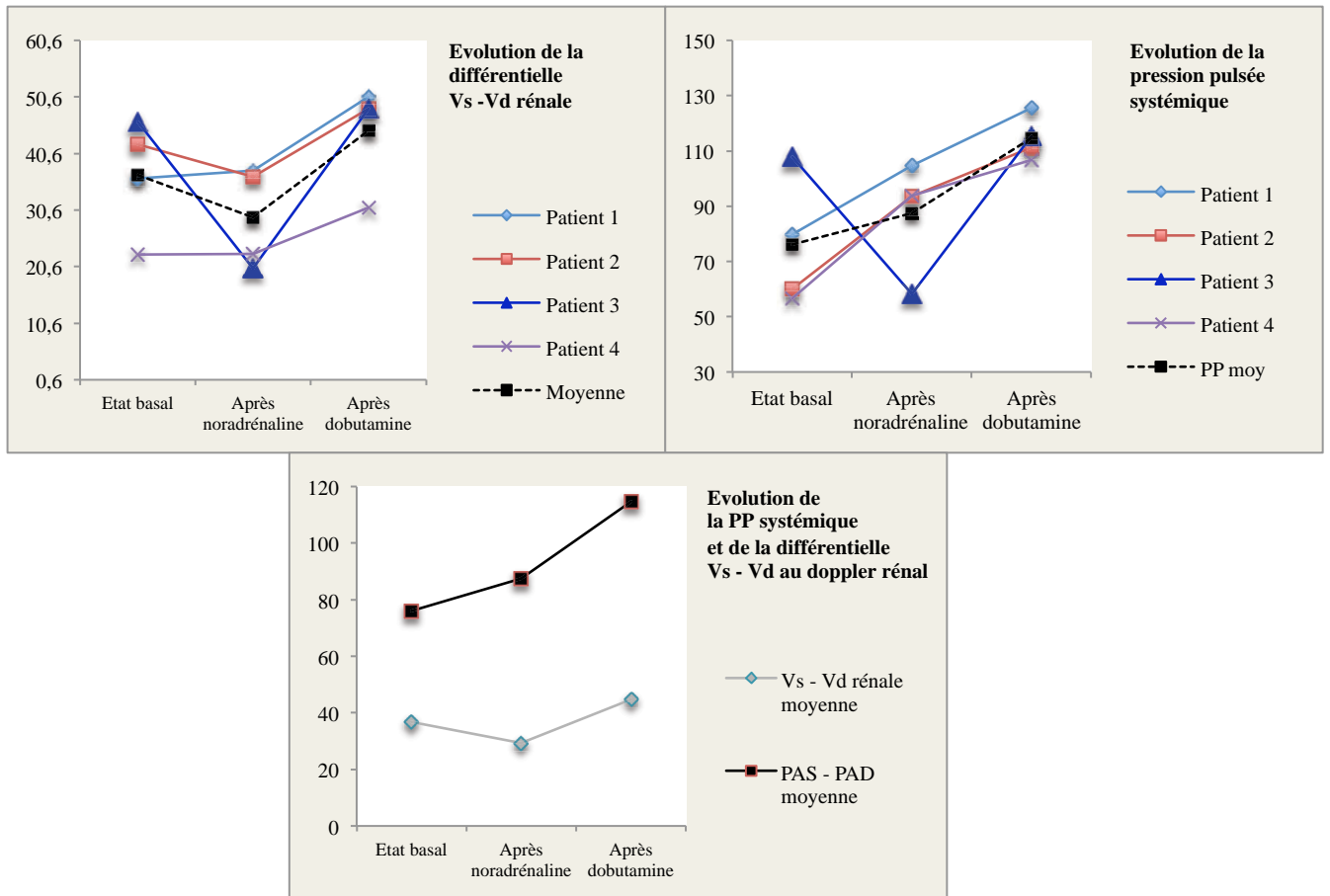


Fig. 50 Evolution concomitante de la pression pulsée systémique et de la différence entre les vitesses systoliques et diastoliques enregistrées en doppler rénal.

PAS Pression artérielle systolique (en mmHg), PAD Pression artérielle diastolique, PP Pression pulsée, Vs Vitesse systolique rénale, Vd Vitesse diastolique rénale.

La littérature sur le doppler rénal a pu mettre en évidence une relation entre l'IR et la pression pulsée systémique : l'augmentation de la pression pulsée aortique engendrait une élévation de l'IR [65].

4- DISCUSSION DES LIMITES PRESENTEES PAR CETTE ETUDE

4.1 Défaut de recrutement des sujets

Tel que décrit sur l'organigramme de recrutement des patients (Fig. 35), parmi 45 sujets porteurs d'un TC grave, seuls 4 patients ont pu être inclus sur une cohorte de 139 TC au total entre Octobre 2013 et Juin 2014.

Seuls moins de 10% des patients présentant un TC grave étaient incluables au regard des critères d'inclusion définis *a priori*. En effet, la majorité des patients ne relevaient pas de l'étude du fait de vitesses trop élevées sur le doppler transcrânien et donc non olighémiques. Les critères d'inclusion tels que définis en 2013 lors de la conception du projet associaient un TC grave avec profil olighémique au doppler transcrânien, défini par des vitesses mesurées au DTC telles que : $V_d < 20$ cm/seconde et/ou $V_m < 30$ cm/seconde ou bien une $PtiO_2 < 15$ mmHg.

Compte tenu de ces restrictions, entre Octobre 2013 et Septembre 2014, donc en 12 mois aucun patient n'avait pu être inclus dans l'étude. Plusieurs facteurs ont pu être identifiés à l'origine de ce défaut de recrutement et sont présentés ci-dessous.

Critères d'inclusion définissant l'oligémie

Premièrement, les critères d'oligémie définis, trop stricts, ne permettaient de sélectionner qu'une très petite population de patients TC et constituaient une menace importante sur le débit sanguin cérébral.

Délai d'inclusion

Deuxièmement, à ce stade de gravité, il existe des possibilités thérapeutiques de l'HTIC responsable de l'oligémie, telles que la pose d'une dérivation ventriculaire externe, la prise en charge chirurgicale évacuatrice de certaines lésions hémorragiques ou encore la réalisation

d'une craniectomie décompressive en urgence. Ces traitements permettent d'améliorer le débit sanguin cérébral rapidement et ainsi d'augmenter les vitesses de circulation au DTC. Aussi, il est méthodologiquement et éthiquement difficile de s'intéresser à une population de patients chez lesquels le DSC est menacé à un instant précis en l'enregistrant à ce moment alors qu'il existe des thérapeutiques salvatrices. Lorsque le débit sanguin cérébral est à ce point compromis, il n'est pas possible de différer ces thérapeutiques, ainsi plusieurs patients initialement éligibles à leur admission n'ont pas pu être inclus dans l'étude en raison de l'urgence à mettre en jeu des thérapeutiques visant à rétablir le DSC.

Durée d'inclusion

Enfin, la menace immédiate sur le débit sanguin cérébral est parfois de courte durée et la longueur de l'enregistrement initialement prévue dans l'étude (supérieure à 3 heures) ne permettait pas d'objectiver une olighémie si prolongée.

En conséquence, pour pallier à ces problématiques, un amendement au protocole d'étude a été déposé en Septembre 2014 et accepté par le CPP et l'ANSM sous forme de modification substantielle en date du 15 Octobre 2014. Cette dernière élargissait les critères d'inclusion d'olighémie avec des seuils définis par des vitesses mesurées au DTC telles que : $V_d < 30$ cm/seconde et/ou $V_m < 45$ cm/seconde, et prévoyait un raccourcissement de la durée d'enregistrement de l'étude à 100 minutes.

4.2 Elévation de la vitesse moyenne et pression artérielle diastolique

D'autre part, une des limites de notre étude réside dans le manque d'élévation de la vitesse moyenne au DTC sous dobutamine (par rapport au groupe noradrénaline seule). A ce propos, nous émettons l'hypothèse que la circulation cérébrale dépend schématiquement de

deux facteurs : le pic systolique et le niveau de vélocité diastolique. Or dans notre série, la chute de la PAD sous l'effet vasodilatateur induit par la dobutamine a probablement contribué à la diminution des Vd cérébrales, entraînant ainsi une diminution du débit sanguin cérébral, objectivée par l'élévation moindre de la Vm sous dobutamine. Nous pouvons illustrer cet effet sur les courbes suivantes (Fig. 51 et 52).

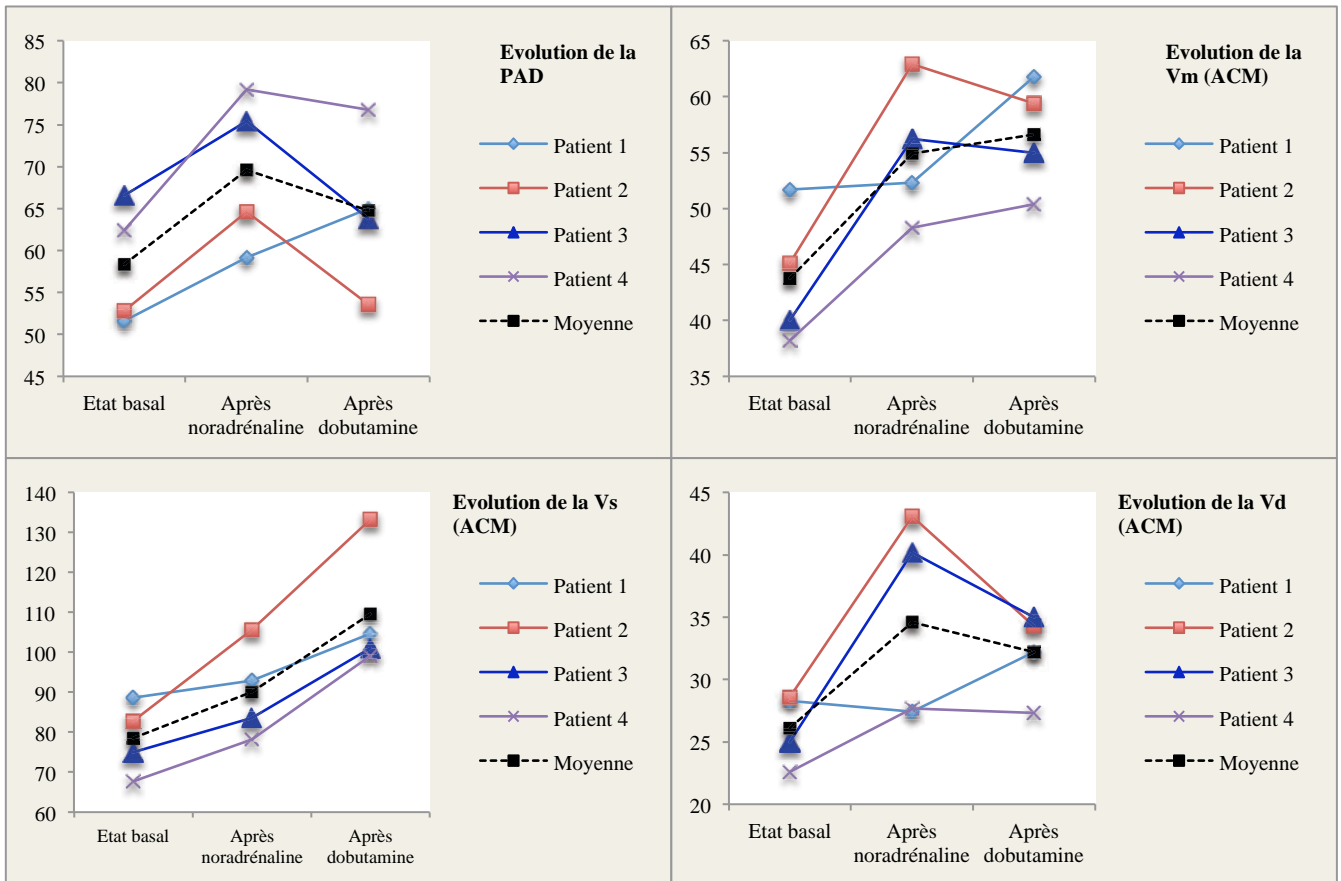


Fig. 51 Evolution conjointe de la pression artérielle diastolique et des vitesses systolique, moyenne et diastolique mesurées au doppler transcrânien.

PAD Pression artérielle moyenne (en mmHg), Vs Vitesse systolique de l'artère cérébrale moyenne au doppler transcrânien (en cm/sec), Vm Vitesse moyenne (en cm/sec), Vd Vitesse diastolique (en cm/sec).

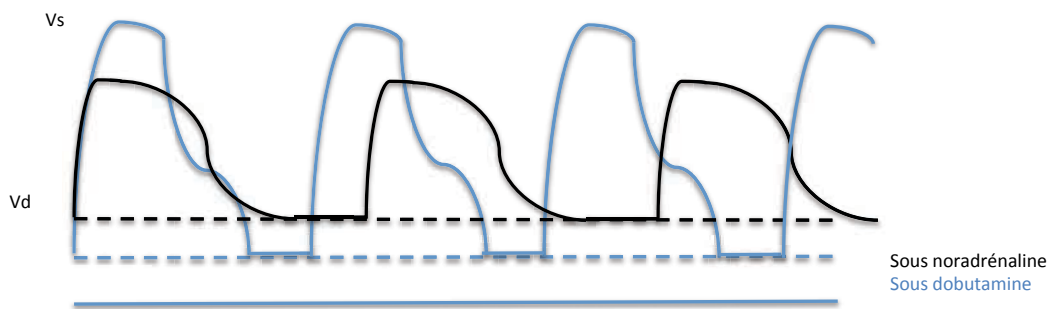


Fig. 52 Schématisation de la circulation cérébrale telle qu'observée en doppler transcrânien.

En noir sous noradrénaline seule, en bleu sous dobutamine. On observe sous dobutamine une élévation du pic systolique, une diminution des vitesses diastoliques, et une accélération de la fréquence cardiaque, modifiant ainsi l'aire sous la courbe et le débit sanguin cérébral.

Vs Vitesse systolique (en cm/sec), Vd Vitesse diastolique (en cm/sec)

4.3 Variabilité de la réponse hémodynamique et cérébrale sous dobutamine

L'objectif principal de cette étude visait à mesurer l'impact sur le débit sanguin cérébral d'une augmentation du débit cardiaque chez le patient traumatisé crânien grave, par introduction de dobutamine, à PPC, PAM et PaCO₂ constantes.

Toute la difficulté était d'obtenir et de maintenir une PPC identique et stable afin d'envisager une comparaison entre les 2 groupes. Dans notre série, la PAM est effectivement restée constante à 95 mmHg dans le groupe noradrénaline seule et le groupe dobutamine.

Cependant, comme l'avaient expérimenté Ract et Vigué en 2001, malgré une PAM constante, les modifications de PIC induisaient une variabilité de la PPC [91]. Dans notre série, à l'état basal, la PIC était mesurée à 18 mmHg. L'élévation de la PAM dans le groupe noradrénaline entraînait sa chute à 16 mmHg, pour observer une ré ascension sous dobutamine à 20 mmHg. Ainsi la PPC initialement à 65 mmHg variait à 83 mmHg puis 78 mmHg respectivement dans les groupes cités.

D'autre part, la réponse hémodynamique à l'action des amines est parfois imprévisible et ardue à équilibrer. Ainsi, malgré notre objectif initial d'élever la PAM de 20 mmHg entre l'état basal et les phases de traitement nous n'observons qu'une variation de la PAM de 80 à 95 mmHg.

Enfin, tel que décrit par Steiner ou Johnston avec la dopamine, l'augmentation de PAM ou PPC souhaitée n'était pas toujours réalisable ou prévisible [51, 92]. Nous avons également rencontré des difficultés pour obtenir la PAM souhaitée avec l'utilisation de la dobutamine. Ainsi manipuler le débit sanguin cérébral en augmentant la PPC n'est pas toujours réalisable sur commande chez tous les patients. Certains patients voyaient leur PAS croître de façon importante sans pour autant augmenter leur PAM en conséquence (exemple du patient 3) ci-dessous (Tab. 12).

4.4 Limites dans l'interprétation des données du patient 3

Tel que décrit ci-dessus, dans notre série, la variation de la pression artérielle sous dobutamine semblait moins prévisible qu'avec l'emploi de noradrénaline. Le patient 3 en est l'illustration (Tab. 12). Ce dernier était randomisé pour recevoir les traitements dans l'ordre suivant : dobutamine + noradrénaline en premier, puis noradrénaline seule (bien que ses données aient été regroupées pour être analysées dans l'ordre inverse comme pour tous les patients). A l'état basal, avant même l'inclusion, le patient était déjà traité par dobutamine et présentait une PAM élevée. Malgré une stabilité de la PAM, la PAS était bien différente en fonction de l'utilisation de dobutamine ou de noradrénaline.

Tableau 12 Evolution des paramètres hémodynamiques du patient 3 dans l'ordre de randomisation dans lesquels ce dernier les a reçus.

| | PAS (mmHg) | PAM (mmHg) | PAD (mmHg) | FC (bpm) | Posologie de Noradrénaline (en µg/kg/min) | Posologie de Dobutamine (en µg/kg/min) |
|--|---------------|---------------|---------------|-------------|---|--|
| Etat basal | 174 | 95 | 67 | 72 | 0,15 | 6,3 |
| Traitement 1 Dobutamine + noradrénaline | 179 | 93 | 64 | 86 | 0,15 | 8,3 |
| Traitement 2 Noradrénaline seule | 134 | 93 | 75 | 51 | 0,21 | 0 |

PAS Pression artérielle systolique, PAM Pression artérielle moyenne, PAD Pression artérielle diastolique, FC Fréquence cardiaque.

Ainsi, nous n'avons pas réussi à élever la PAM lors des traitements par dobutamine et noradrénaline, malgré des doses supérieures à celle de l'état initial. Ce fait contribue probablement aux faibles variations de la P_{tiO_2} au fil des groupes de traitement. Il s'agissait d'un patient avalanché, initialement hypotherme (à 34,1°C lors de l'inclusion). Cette température pouvait possiblement être en lien avec une réponse aux amines imparfaite ou responsable d'une réponse myocardique altérée ?

4.5 Analyse du débit cardiaque et du débit sanguin cérébral.

Dans notre série, les patients n'étaient pas en bas débit cardiaque à l'état basal : l'IC étant normalisé ($3,73 \pm 1,8$ L/min/m² dès l'inclusion). Les patients sous dobutamine avaient alors un débit cardiaque supra-physiologique (IC à 5,3 L/min/m²). D'autre part, l'introduction de noradrénaline élevant la PAM de 20 mmHg n'entraînait pas de chute du débit cardiaque chez nos patients. Cet élément n'est pas en faveur d'une insuffisance cardiaque, mais plutôt d'une adaptation correcte du système cardiovasculaire à l'élévation soudaine de la postcharge induite par la noradrénaline. Or, il existe probablement moins de bénéfice à étudier l'impact de l'élévation du débit cardiaque sur le débit sanguin cérébral pour ces sujets que pour une

population de patients présentant un débit cardiaque altéré à l'état basal. Et il est probablement plus difficile de mettre en évidence une différence dans ce contexte.

Dans notre population de patients, à l'inclusion le doppler transcrânien met en évidence un bas débit sanguin cérébral attendu à l'état basal : les vitesses diastoliques et moyennes sont respectivement de 26 cm/sec et 43 cm/sec, ce qui correspond à l'oligémie telle que définie par les critères d'inclusion ($V_d < 30$ cm/sec et/ou $V_m < 45$ cm/sec). La P_{tiO_2} initiale était mesurée en moyenne à 28,9 mmHg de façon concomitante, ce qui peut paraître bien au delà des seuils d'oligémie définis dans la littérature et discordant avec les données du DTC. Cependant, si nous nous intéressons au rapport P_{tiO_2}/P_{aO_2} , ce dernier était mesuré à 0,15 en moyenne à l'inclusion, ce qui correspond bien à la limite de l'oligémie. Il existe également probablement moins de bénéfice par rapport à une série de patients en franc bas débit sanguin cérébral initial.

Ainsi, pour mettre en évidence la relation entre l'augmentation du débit cardiaque et du débit sanguin cérébral, le sujet idéal devrait présenter à la fois un bas débit sanguin cérébral et un index cardiaque altéré. Cependant, les difficultés de recrutement sus citées ne permettent pas de restreindre davantage les critères d'inclusion.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Perrine Boucheix

**IMPACT DE L'OPTIMISATION DU DEBIT CARDIAQUE SUR LE DEBIT SANGUIN CEREBRAL CHEZ
LE PATIENT TRAUMATISE CRANIEN GRAVE : ETUDE « DEBITC ».**

CONCLUSION

Le maintien d'un débit sanguin cérébral (DSC) adéquat est un élément fondamental du traitement après un traumatisme crânien grave. Une diminution de ce dernier est à l'origine de lésions ischémiques secondaires grevant la morbi-mortalité et dont l'impact sur le pronostic neurologique est bien connu. A la phase aigue du TC, il existe des altérations précoces du débit cardiaque ainsi que des modifications myocardiques. Afin d'optimiser le débit sanguin cérébral au décours d'un traumatisme crânien grave, nous avons formulé l'hypothèse qu'une augmentation du débit cardiaque pourrait accroître le débit sanguin cérébral chez ces patients. Après accord du comité d'éthique, nous avons débuté en 2013 une étude prospective randomisée, contrôlée en groupes croisés visant à élever le débit cardiaque par un inotrope positif à la phase initiale de la prise en charge du TC grave en réanimation, à pression artérielle moyenne (PAM), pression de perfusion cérébrale (PPC) et EtCO₂ constantes, chez les patients pour lesquels il existe une menace sur le DSC. Après une période d'enregistrement de l'état basal, les patients recevaient successivement un traitement par noradrénaline seule et par dobutamine en association à la noradrénaline, dont l'ordre d'administration était randomisé. Le débit cardiaque était colligé en continu par une technique de thermodilution transpulmonaire, et en échocardiographie. Le débit sanguin cérébral était enregistré grâce à un monitoring multimodal associant un doppler transcrânien continu, et le recueil de l'oxygénation cérébrale par la PtiO₂. Après vérification d'une autorégulation préservée, la PAM était élevée de 20 mmHg par rapport à l'état basal dans chacun des groupes de traitement puis étroitement contrôlée afin d'obtenir une PPC constante.

Un doppler rénal permettait la mesure du débit sanguin rénal corrélé au débit sanguin cérébral mesuré au doppler transcrânien afin de distinguer une hypoperfusion cérébrale d'origine systémique d'une oligémie d'origine cérébrale.

Entre Octobre 2013 et Juin 2015, après recueil du consentement de leurs proches, quatre patients ont été inclus, dont l'âge moyen était de 39 ans, et présentant un score initial de Glasgow à 7. A l'état basal, la Vm enregistrée sur l'artère cérébrale moyenne au DTC était en moyenne de 43,8 cm/sec, associée à une PAM moyenne de 80 mmHg et un index cardiaque à 3,7 L/min/m². L'augmentation de la PAM à 95 mmHg par la noradrénaline objectivait une augmentation du débit sanguin cérébral mise en évidence par l'augmentation de la Vm à 54,9 cm/sec, concomitamment d'un IC à 3,6 L/min/m². A PAM identique, les patients traités par dobutamine présentaient respectivement une Vm de 56,7 cm/sec et un index cardiaque à 5,3 L/min/m². Une corrélation entre l'élévation de l'index cardiaque ainsi que la pression pulsée et l'IP semblait mise en évidence sur ces premiers résultats intermédiaires. Ces constatations préliminaires demandent cependant à être confirmées à la fin de l'inclusion des 20 patients tel que prévu au protocole de l'étude DébiTC, puis validés sur une cohorte multicentrique de grand effectif.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 08/09/15

Pr. Jean-Paul ROMANET
Doyen UFR Médecine
Université Joseph Fourier

LE DOYEN,
PROFESSEUR JEAN-PAUL ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE,
PROFESSEUR JEAN-FRANÇOIS PAYEN

Professeur Jean-François PAYEN
Pôle Anesthésie Réanimation
CHU GRENOBLE

ANNEXES

| | |
|---|------------|
| ANNEXE 1 - AVIS FAVORABLE DU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES. | 149 |
| ANNEXE 2 - AUTORISATION DE L'ANSM. | 151 |
| ANNEXE 3 - FORMULAIRE DE RECUEIL DU CONSENTEMENT ECLAIRE DES PROCHES DU PATIENT. | 152 |
| ANNEXE 4 - FORMULAIRE D'INCLUSION EN URGENCE. | 154 |
| ANNEXE 5 - FORMULAIRE DE RECUEIL DU CONSENTEMENT ECLAIRE DU PATIENT A POSTERIORI | 155 |
| ANNEXE 6 - LETTRE D'INFORMATION A DESTINEE DES PROCHES DU PATIENT. | 157 |
| ANNEXE 7 - LETTRE D'INFORMATION POUR LE PATIENT. | 161 |
| ANNEXE 8 : SCORE RASS RICHMOND AGITATION SEDATION SCALE | 165 |
| ANNEXE 9 - SCORE APACHE II | 166 |
| ANNEXE 10 - SYNCHRONISATION DES DONNEES : EXEMPLE DU PATIENT 2. | 167 |
| ANNEXE 11 - ECHELLE GLASGOW OUTCOME SCALE EXTENDED. | 171 |
| ANNEXE 12 - ECHELLE CRS-R (COMA RECOVERY SCALE REVISITED). | 174 |
| ANNEXE 13 - FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE. | 175 |

ANNEXE 1 - AVIS FAVORABLE DU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES.

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES Sud Est V

Grenoble le, 26/09/2013

Président :
M. Jean GRUNWALD

Vice-Président :
Dr Daniel ANGLADE

Secrétaire Général :
Dr Dominique CHARLETY

Secrétaire Général Adjoint :
Dr Joel JUGE

Site internet
<http://www.cppsudest5.fr>

Secrétariat :
cppsudEst5@chu-grenoble.fr

F. LUCZAK
N. CESTARO
04 76 76 57 83
04 76 76 51 77

Domiciliation :

 **CHU de Grenoble**
Comité de Protection des
Personnes

Adresse postale :
CS 10217
38043 GRENOBLE Cedex 9

Adresse géographique :
R.C. Haut
Hall Vercors
Bd de la Chantourne
38700 LA TRONCHE

N° SIRET : 130 016 017 00019
N°APE : 8412Z

IRB: 6705

Promoteur :
Madame H. SABBAH-GUILLAUME
Directrice de la Recherche Clinique et des
partenariats
CHU de Grenoble

42. Réf. CPP: 13-CHUG-33

Réf. Etude : 1328 - DEBITC
N° ID RCB - Réf. ANSM : 2013-003276-13

Documents fournis :

Protocole : 2.1 du 30/07/2013 et v 2.2 du 11 09 2013

Lettre d'information au patient : 2.0 du 30/07/2013 et v 2.1 du 11 09 2013

Formulaire de consentement : 2.0 du 30/07/2013 et v 2.1 du 11 09 2013

Promoteur : CHU de Grenoble

Investigateur principal : Dr Gilles FRANCONY - CHU de Grenoble

Type Recherche Biomédicale : MEDICAMENT

Objet : **Avis favorable**

Madame,

Le Président du Comité, a donné un avis **FAVORABLE**,
en date du **25 septembre 2013**, pour le protocole intitulé :

**Impact du débit cardiaque sur le débit sanguin cérébral chez le
traumatisé crânien grave**

après consultation des rapporteurs et examen par le Comité à la
séance du 04/09/2013 et du 25/09/2013

Le promoteur est le CHU de Grenoble - CS 10217 - 38043
GRENOBLE Cedex 9.

L'investigateur principal est le Dr Gilles FRANCONY - Pôle
Anesthésie-Réanimation - CHU de Grenoble - N° RPPS : 100031 348
70

Les investigateurs associés sont, au CHU de Grenoble, les suivants :

Pr Jean-François PAYEN - N° RPPS : 10002987526
Dr Pierre BOUZAT - N° RPPS : 10100077725
Dr Pierre LAVAGNE- N° RPPS : 10002987492
Dr Julien PICARD- N° RPPS : 10004390794
Dr Philippe DECLETY- N° RPPS : 10003100301
Dr Marie-Christine HERAULT - N° RPPS : 10003100483
Dr Dominique FALCON - N° RPPS : 10003106126
Dr Marie-Cécile FEVRE- N° RPPS : 10100273936
Dr Marc VINCLAIR - N° RPPS : 10003138723
Dr Charles CANET - N° RPPS : 10002992203
Dr Sébastien THOMAS - N° RPPS : 10100332906

Les personnes ayant délibéré sur le projet sont :

1er collège :

1 - Recherche biomédicale

Titulaires : Dr BONA Z Bruno

Pr CRACOWSKI Jean Luc

Suppléants : Pr BOUGEROL Thierry

Dr KUENTZ François

2 - Médecin généraliste :

Titulaire : Dr TIRARD Véronique

Suppléant : Dr FAURE Alain

3 - Pharmacien hospitalier

Suppléant : Mme CHARLETY Dominique

4 - Infirmier :

Titulaire : Mr DESSUS Christophe

Suppléant : Mme CALVINO GÜNTHER Sylvia

2ème collège :

5 - Personnes qualifiées "éthique"

Titulaire : M BOARINI Serge

Suppléant : M RIBUOT Christophe

6 - Psychologue

Titulaire : M. GRUNWALD Jean

7 - Travailleur social

Titulaire : Mme STEMPFLE Sandrine

Suppléant : Mme MAZOYER Hélène

8 - Personnes qualifiées "juridique"

Titulaire : Mme DUCKI Myriam

Suppléant : Mme BOUMAZA Assia

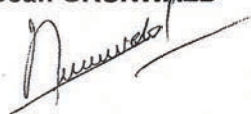
9 - Représentants d'association agréée de malades et d'usagers du système de santé

Titulaire : Mme VEYRET Chantal

Aucun membre délibérant du comité n'est affecté par un conflit d'intérêt

Je vous prie de croire, **Madame**, à l'expression de mes salutations distinguées.

Le Président,
Jean GRUNWALD



ANNEXE 2 - AUTORISATION DE L'ANSM.



**AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE
DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN**

Nombre de pages : **1**
(incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : **27 SEP. 2013**

| | | | | | |
|--|---------------|---|---|---------------------------|----------------|
| Identifiants de l'essai clinique | | | | | |
| Titre | | Impact du débit cardiaque sur le débit sanguin cérébral chez le traumatisé crânien grave. | | | |
| Promoteur | | University Hospital Grenoble | | Réf. CPP | Non disponible |
| Réf. Promoteur | 1328 (DEBITC) | N° EudraCT | 2013-003276-13 | Réf. ANSM | 131022A-21 |
| Expéditeur | | | Destinataire (demandeur : nom / société / tél.) | | |
| ANSM / Direction Produit Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie / Equipe VASC | | | Hélène SABBAH-GUILLAUME University Hospital Grenoble 04 76 76 56 09 | | |
| Dossier suivi par : Anne LAURENT / Héloïse MIGNOT Tél : 33 (0) 1 55 87 34 25 / Fax : 33 (0) 1 55 87 30 53 | | | Fax 04 76 76 52 21 | | |
| CPP destinataire en copie | | Sud-Est V (Grenoble) | | Fax 04.76.76.51.77 | Code 21 |

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, L. 1123-12 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision.

Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

Le chef de service *cardio-vasculaire, thrombose, métabolisme*
 Direction des médicaments en cardiologie,
 endocrinologie, gynécologie et urologie



Lotfi BOUDALI

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr . Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'ANSM pour information : MSI/ Réf ANSM du dossier
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : MSA/ Réf ANSM du dossier

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction
Produit Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie / Equipe VASC
au : 33 (0) 1 55 87 38 05**

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

ANNEXE 3 - FORMULAIRE DE RECUEIL DU CONSENTEMENT ECLAIRE DES PROCHES DU PATIENT.

Impact de l'optimisation du débit cardiaque sur le débit sanguin cérébral chez le traumatisé crânien grave

Titre court : DEBITC

Promoteur : CHU de Grenoble, Pavillon St Eynard, CS 10217, 38043 GRENOBLE Cedex 09, téléphone : 04 76 76 84 55, télécopie : 04 76 76 52 21

Investigateur responsable de l'étude :

Dr. Gilles FRANCONY, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Grenoble, CS 10217 38043 GRENOBLE Cedex 09, téléphone : 04 76 76 66 88, télécopie : 04 76 76 51 83

Service d'hospitalisation : Service de Réanimation neurochirurgicale ou réanimation Polyvalente Chirurgicale, CHU de Grenoble.

Les objectifs et les modalités de l'étude clinique pour laquelle la participation de mon proche a été demandée m'ont été expliqués par le Docteur

J'ai lu et compris la lettre d'information qui m'a été remise. Les bénéfices éventuels ainsi que les risques ou les désagréments encourus par mon proche m'ont été expliqués. J'ai bien compris que sa participation à cette étude a pu être décidée par le médecin qui le/la suit en réanimation du fait de l'absence de toute personne habilitée à consentir pour mon proche. J'ai le droit de refuser sa participation ou de retirer mon consentement à sa participation à tout moment sans avoir à en préciser les raisons et sans préjudice quant à la qualité des soins qui lui seront prodigués. J'en informerai alors le Docteur Les données recueillies jusqu'alors pourront être utilisés sauf si je ne le souhaite pas.

Les données qui concernent mon proche resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les médecins et collaborateurs désignés par le Docteur Gilles

Francony et, éventuellement, par des personnes mandatées par le promoteur ou les autorités de santé et soumises au secret professionnel. Les données recueillies seront anonymisées et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé ; le droit d'accès et de rectification prévu par la loi « informatique et libertés » pourra être exercé à tout moment auprès des investigateurs ou par l'intermédiaire du médecin de mon choix (article 40 de la loi 8.17 du 6 janvier 1978). Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués à la fin de l'étude (loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades) à ma demande au Dr. Francony ou au promoteur de l'étude.

Le promoteur de cette étude est le CHU de Grenoble. A ce titre, il a souscrit une assurance auprès de la SHAM, police numéro 135751. L'investigateur principal de cette étude est le Dr. Gilles FRANCONY, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble. Le Comité de Protection des Personnes Sud Est V a donné un avis favorable en date du 25/09/2013 et l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) a donné son autorisation le 27/09/2013 pour la réalisation de cette étude.

J'ai obtenu toutes les réponses à mes questions et je donne ainsi librement mon consentement pleinement éclairé pour la participation de mon proche à cette étude clinique. J'ai bien compris que si mon proche est mineur, seuls ses parents sont habilités à accepter cette participation. Le fait de signer ce document n'entraîne de ma part aucun renoncement à un quelconque de mes droits ou des droits de mon proche.

Nom et Prénom :

Nom du médecin :

Lien de parenté :

Fait à

Fait à

Le ... / ... /

Le ... / ... /

Signature :

Signature :

ANNEXE 4 - FORMULAIRE D'INCLUSION EN URGENCE.

Impact de l'optimisation du débit cardiaque sur le débit sanguin cérébral chez le traumatisé crânien grave

Titre court : DEBITC

Promoteur : CHU de Grenoble, Pavillon St Eynard, CS 10217, 38043 GRENOBLE Cedex 09, téléphone : 04 76 76 84 55, télécopie : 04 76 76 52 21

Investigateur responsable de l'étude :

Dr. Gilles FRANCONY, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Grenoble, CS 10217 38043 GRENOBLE Cedex 09, téléphone : 04 76 76 66 88, télécopie : 04 76 76 51 83

Service d'hospitalisation : Service de Réanimation neurochirurgicale ou réanimation Polyvalente Chirurgicale, CHU de Grenoble.

Je soussigné Dr..... certifie avoir inclus en urgence Mr/Mme/Mlle dans l'étude DEBITC du fait de son incapacité à consentir et de l'absence de représentants légaux.

Date de l'inclusion

Heure de l'inclusion

Nom du médecin investigateur :

Nom d'un médecin indépendant de l'étude :

Fait à

Fait à

Le ... / ... /

Le ... / ... /

Signature :

Signature :

*****NB : L'inclusion en urgence doit être documentée dans le compte-rendu médical papier ou informatique du patient*****

**ANNEXE 5 - FORMULAIRE DE RECUEIL DU CONSENTEMENT ECLAIRE DU
PATIENT A POSTERIORI.**

**Impact de l'optimisation du débit cardiaque sur le débit sanguin cérébral chez le
traumatisé crânien grave**

Titre court : DEBITC

Promoteur : CHU de Grenoble, Pavillon St Eynard, CS 10217, 38043 GRENOBLE Cedex 09, téléphone : 04 76 76 84 55, télécopie : 04 76 76 52 21

Investigateur responsable de l'étude :

Dr. Gilles FRANCONY, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Grenoble, CS 10217 38043 GRENOBLE Cedex 09, téléphone : 04 76 76 66 88, télécopie : 04 76 76 51 83

Service d'hospitalisation : Service de Réanimation neurochirurgicale ou réanimation Polyvalente Chirurgicale, CHU de Grenoble.

Les objectifs et les modalités de l'étude clinique pour laquelle ma participation a été demandée m'ont été expliqués par le Docteur

J'ai lu et compris la lettre d'information qui m'a été remise. Les bénéfices éventuels ainsi que les risques ou les désagréments que j'ai encouru ou que j'encoure dans le futur m'ont été expliqués. J'ai bien compris que ma participation à cette étude a été décidée, du fait de mon état, par le médecin qui m'a accueilli et/ ou par mes proches. J'ai le droit de maintenant refuser cette participation ou de retirer mon consentement à tout moment sans avoir à en préciser les raisons et sans préjudice quant à la qualité des soins qui me seront prodigués. J'en informerai alors le Docteur Les données recueillies jusqu'alors pourront être utilisés sauf si je ne le souhaite pas.

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les médecins et collaborateurs désignés par le Docteur Gilles Francony et, éventuellement, par des personnes mandatées par le promoteur ou les autorités de santé et

soumises au secret professionnel. Les données recueillies seront anonymisées et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé ; le droit d'accès et de rectification prévu par la loi « informatique et libertés » pourra être exercé à tout moment auprès des investigateurs ou par l'intermédiaire du médecin de mon choix (article 40 de la loi 8.17 du 6 janvier 1978). Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués à la fin de l'étude (loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades) à ma demande au Dr. Francony ou au promoteur de l'étude.

Le promoteur de cette étude est le CHU de Grenoble. A ce titre, il a souscrit une assurance auprès de la SHAM, police numéro 135751. L'investigateur principal de cette étude est le Dr. Gilles FRANCONY, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble. Le Comité de Protection des Personnes Sud Est V a donné un avis favorable en date du 25/09/2013 et l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) a donné son autorisation le 27/09/2013 pour la réalisation de cette étude.

J'ai obtenu toutes les réponses à mes questions et je donne ainsi librement mon consentement pleinement éclairé pour ma participation à cette étude clinique. Le fait de signer ce document n'entraîne de ma part aucun renoncement à un quelconque de mes droits.

Nom et Prénom du patient :

Nom du médecin :

Fait à

Fait à

Le ... / ... /

Le ... / ... /

Signature :

Signature :

ANNEXE 6 - LETTRE D'INFORMATION A DESTINEE DES PROCHES DU PATIENT.

Impact de l'optimisation du débit cardiaque sur le débit sanguin cérébral chez le traumatisé crânien grave

Titre court : DEBITC

Promoteur : CHU de Grenoble, Pavillon St Eynard, CS 10217, 38043 GRENOBLE Cedex 09, téléphone : 04 76 76 56 09, télécopie : 04 76 76 52 21

Investigateur responsable de l'étude :

Dr. Gilles FRANCONY, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Grenoble, CS 10217 38043 GRENOBLE Cedex 09, téléphone : 04 76 76 66 88

Madame, Monsieur,

Le Dr propose que votre proche participe à une recherche biomédicale organisée par le C.H.U. de Grenoble, concernant l'importance de l'optimisation du débit cardiaque pour le débit sanguin cérébral chez les patients avec un traumatisme crânien grave.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser que votre proche participe à cette recherche et vous pouvez retirer à tout moment votre consentement sans que vous ou votre proche n'encourent de responsabilité ou de préjudice de ce fait.

Si vous étiez absent au moment de l'arrivée de votre proche en réanimation, il est possible que le médecin ait pris la décision de l'inclure en urgence dans ce protocole de recherche conformément à la loi et à l'avis du comité d'éthique CPP Sud Est V. Dans ce cas, nous vous demandons si vous acceptez que votre proche continue cette recherche.

Afin d'éclairer votre décision voici des informations concernant cette recherche :

Titre identifiant la recherche : **Impact de l'optimisation du débit cardiaque sur le débit sanguin cérébral chez le traumatisé crânien grave**

Titre court : **DEBITC**

But de l'étude :

Votre proche souffre d'un traumatisme crânien grave avec hypertension intracrânienne. Cette hypertension entraîne très souvent une circulation diminuée du sang dans le cerveau (débit sanguin cérébral). Cette diminution du débit sanguin cérébral peut être responsable de phénomène secondaire négatif pour le patient (augmentation de l'hypertension intracrânienne, décès...). Il n'est pas encore bien établi si le débit sanguin cérébral chez les patients avec un traumatisme crânien grave peut être augmenté en augmentant la circulation sanguine générale (débit cardiaque) même s'il existe des éléments permettant de penser que cela est vrai. Le but de cette étude est donc de démontrer qu'une élévation du débit cardiaque du patient grâce à l'utilisation d'un médicament, la dobutamine, peut améliorer le débit sanguin cérébral chez des patients pour lequel ce dernier est menacé.

Traitements à l'étude :

Dans le cadre de sa prise en charge, votre proche aura plusieurs traitements recommandés chez le traumatisé crânien grave, incluant de la noradrénaline. Ce traitement est utilisé pour augmenter la pression artérielle et assurer que le sang s'écoule bien dans l'organisme.

La prise en charge normale des traumatisés crâniens au CHU de Grenoble implique également la perfusion de dobutamine dans le cadre d'hypertension intracrânienne. Votre proche n'aura donc pas de traitements différents de la prise en charge habituelle de sa pathologie, seule les modalités du traitement seront strictement définies par cette recherche. Soit votre proche sera perfusé pendant 30 minutes avec de la noradrénaline puis pendant 30 minutes avec de la noradrénaline plus de la dobutamine, soit le contraire. L'ordre d'attribution des traitements sera défini au hasard avec 50% de chance de tomber dans chaque cas.

Votre proche aura les mêmes examens biologiques que tous traumatisés crâniens et aura une surveillance accrue de sa fonction cérébrale pendant les 100 minutes que dureront la

recherche, 30 minutes pour chaque traitement et 30 minutes d'attente entre les deux. Pendant les 30 minutes d'attente, votre proche aura le même traitement qu'avant de débiter la recherche. Si son état venait à s'aggraver pendant ces 30 minutes, la recherche serait immédiatement interrompue et le traitement optimal administré.

Une question annexe de cette recherche est de vérifier l'impact de la circulation sanguine générale sur la circulation sanguine dans les reins. A cet effet une surveillance accrue de la fonction rénale sera effectuée à l'aide d'un instrument d'échographie non invasif.

Un examen médical préalable à l'étude sera réalisé. Les résultats de cet examen vous seront communiqués directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix.

Durée de l'étude :

Votre proche sera inclus dans l'étude pour une durée de 100 minutes.

Il ne pourra pas se prêter à une autre recherche biomédicale durant sa participation à l'étude DEBITC. A l'issue de cette étude et si vous le souhaitez, votre proche aura le droit de participer à une autre recherche.

Bénéfices :

Votre proche ne bénéficiera pas d'un traitement particulier puisque les traitements à l'étude sont classiquement utilisés en réanimation. Toutefois, il bénéficiera d'une surveillance accrue de sa fonction cérébrale et de sa fonction rénale pendant 100 minutes.

Contraintes et risques :

De la même façon, parce que les médicaments utilisés sont ceux utilisés en routine en réanimation, il n'existe pas de sur-risque à participer à cette étude. Aucun frais supplémentaire ne sera facturé du fait de la participation de votre proche à l'étude.

Protection des personnes :

Cette recherche biomédicale a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes le 25/09/2013 et a été autorisée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament le 27/09/2013.

Le CHU de Grenoble a pris toutes les dispositions prévues par la loi sur la protection des personnes (contrat d'assurance SHAM n°137751; 18, rue Edouard Rochet, 69372 Lyon Cedex 08).

Un exemplaire de cette fiche d'information vous est destiné.

Pour participer à cette recherche, votre proche doit être affilié à un régime de sécurité sociale.

A l'issue de cette recherche vous et votre proche pourrez être informés de ses résultats globaux en joignant le Dr Gilles Francony dans le service de Neuroréanimation du CHU de Grenoble.

Confidentialité des données de votre proche :

Dans le cadre de cette recherche biomédicale, un traitement des données personnelles de votre proche va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. A cette fin, les données médicales seront transmises au Promoteur de la recherche. Ces données seront rendues anonymes par un numéro de code et les initiales de votre proche. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou à d'autres entités du CHU de Grenoble. Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales de votre proche en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui le suit dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information. Si vous êtes d'accord pour que votre proche participe à cette recherche, nous vous invitons à signer le formulaire de consentement. Si votre proche est mineur, seuls ses parents sont habilités à accepter sa participation.

ANNEXE 7 - LETTRE D'INFORMATION POUR LE PATIENT.

Impact de l'optimisation du débit cardiaque sur le débit sanguin cérébral chez le traumatisé crânien grave

Titre court : DEBITC

Promoteur : CHU de Grenoble, Pavillon St Eynard, CS 10217, 38043 GRENOBLE Cedex 09, téléphone : 04 76 76 56 09, télécopie : 04 76 76 52 21

Investigateur responsable de l'étude :

Dr. Gilles FRANCONY, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Grenoble, CS 10217 38043 GRENOBLE Cedex 09, téléphone : 04 76 76 66 88

Madame, Monsieur,

Le Dr propose que vous participiez à une recherche biomédicale organisée par le C.H.U. de Grenoble, concernant l'importance de l'optimisation du débit cardiaque pour le débit sanguin cérébral chez les patients avec un traumatisme crânien grave.

Lors de votre arrivée en réanimation, votre état ne permettait pas de recueillir votre consentement pour participer à cette recherche. Conformément à la loi et à l'avis du comité d'éthique CPP Sud Est V, le médecin qui vous a accueilli et/ou vos proches ont pris la décision de vous faire participer à cette recherche.

Vous êtes maintenant libre d'accepter ou de refuser de continuer à participer à cette recherche et vous pouvez retirer à tout moment votre consentement sans que vous n'encouriez de responsabilité ou de préjudice de ce fait. Votre consentement consiste essentiellement à accepter l'utilisation des données recueillies pour la recherche vous concernant.

Afin d'éclairer votre décision voici des informations concernant cette recherche :

Titre identifiant la recherche : **Impact de l'optimisation du débit cardiaque sur le débit sanguin cérébral chez le traumatisé crânien grave**

Titre court : **DEBITC**

But de l'étude :

En arrivant en réanimation, vous souffriez d'un traumatisme crânien grave avec hypertension intracrânienne. Cette hypertension entraîne très souvent une circulation diminuée du sang dans le cerveau (débit sanguin cérébral). Cette diminution du débit sanguin cérébral peut être responsable de phénomène secondaire négatif pour le patient (augmentation de l'hypertension intracrânienne, décès...). Il n'est pas encore bien établi si le débit sanguin cérébral chez les patients avec un traumatisme crânien grave peut être augmenté en augmentant la circulation sanguine générale (débit cardiaque) même s'il existe des éléments permettant de penser que cela est vrai. Le but de cette étude est donc de démontrer qu'une élévation du débit cardiaque du patient grâce à l'utilisation d'un médicament, la dobutamine, peut améliorer le débit sanguin cérébral chez des patients pour lequel ce dernier est menacé.

Traitements à l'étude :

Dans le cadre de votre prise en charge, vous avez reçu plusieurs traitements recommandés chez le traumatisé crânien grave, incluant de la noradrénaline. Ce traitement est utilisé pour augmenter la pression artérielle et assurer que le sang s'écoule bien dans l'organisme. La prise en charge normale des traumatisés crâniens au CHU de Grenoble implique également la perfusion de dobutamine dans le cadre d'hypertension intracrânienne. Vous avez donc uniquement reçu des différents habituels dans la prise en charge de votre pathologie, seules les modalités du traitement ont été strictement définies par cette recherche. Soit vous avez été perfusé pendant 30 minutes avec de la noradrénaline puis pendant 30 minutes avec de la noradrénaline plus de la dobutamine, soit le contraire. L'ordre d'attribution des traitements a été défini au hasard avec 50% de chance de tomber dans chaque cas.

Vous avez eu les mêmes examens biologiques que tous traumatisés crâniens ainsi qu'une surveillance accrue de votre fonction cérébrale pendant les 100 minutes qu'ont duré la recherche, 30 minutes pour chaque traitement et 30 minutes d'attente entre les deux. Pendant

les 30 minutes d'attente, vous avez reçu le même traitement qu'avant de débiter la recherche.

Une question annexe de cette recherche est de vérifier l'impact de la circulation sanguine générale sur la circulation sanguine dans les reins. A cet effet une surveillance accrue de la fonction rénale a été effectuée à l'aide d'un instrument d'échographie non invasif.

Un examen médical préalable à l'étude a été réalisé. Les résultats de cet examen vous seront communiqués directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix.

Durée de l'étude :

Vous avez été inclus dans l'étude pour une durée de 100 minutes.

Vous n'avez pas pu participer à une autre recherche biomédicale durant votre participation à l'étude DEBITC. Vous avez maintenant le droit de participer à une autre recherche si vous le souhaitez.

Bénéfices :

Vous n'avez pas bénéficié de traitement particulier puisque les traitements à l'étude sont classiquement utilisés en réanimation. Toutefois, vous avez bénéficié d'une surveillance accrue de votre fonction cérébrale et de votre fonction rénale pendant 100 minutes.

Contraintes et risques :

De la même façon, parce que les médicaments utilisés sont ceux utilisés en routine en réanimation, il n'existait pas de sur-risque à participer à cette étude. Aucun frais supplémentaire ne sera facturé du fait de votre participation à l'étude.

Protection des personnes :

Cette recherche biomédicale a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes le 25/09/2013 et a été autorisée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament le 27/09/2013.

Le CHU de Grenoble a pris toutes les dispositions prévues par la loi sur la protection des personnes (contrat d'assurance SHAM n°137751; 18, rue Edouard Rochet, 69372 Lyon Cedex 08).

Un exemplaire de cette fiche d'information vous est destiné.

Pour participer à cette recherche, vous devez être affilié à un régime de sécurité sociale.

A l'issue de cette recherche vous pourrez être informé de ses résultats globaux en joignant le Dr Gilles Francony dans le service de Neuroréanimation du CHU de Grenoble.

Confidentialité des données vous concernant :

Dans le cadre de cette recherche biomédicale, un traitement de vos données personnelles est mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. A cette fin, les données médicales sont transmises au Promoteur de la recherche. Ces données sont rendues anonymes par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou à d'autres entités du CHU de Grenoble. Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales de votre proche en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information. Si vous êtes d'accord pour participer à cette recherche, nous vous invitons à signer le formulaire de consentement.

ANNEXE 8 : SCORE RASS RICHMOND AGITATION SEDATION SCALE

| | | |
|-----|-------------------------------------|---|
| + 4 | Combatif | Combatif, danger immédiat envers l'équipe. |
| + 3 | Très agité | Tire, arrache tuyaux ou cathéters et/ou agressif envers l'équipe. |
| + 2 | Agité | Mouvements fréquents sans but précis et/ou désadaptation au respirateur |
| + 1 | Ne tiens pas en place | Anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressif. |
| 0 | Éveillé et calme | |
| - 1 | Somnolent | Pas complètement éveillé, mais reste éveillé avec contact visuel à l'appel (> 10s). |
| - 2 | Diminution légère de la vigilance | Reste éveillé brièvement avec contact visuel à l'appel (< 10s). |
| - 3 | Diminution modérée de la vigilance | N'importe quel mouvement à l'appel (ex. : ouverture des yeux), mais pas de contact visuel. |
| - 4 | Diminution profonde de la vigilance | Aucun mouvement à l'appel, n'importe quel mouvement à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum). |
| - 5 | Non réveillable | Aucun mouvement, ni à l'appel, ni à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum). |

Le Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) permet une évaluation précise en réanimation chez un patient intubé, ventilé : il s'agit d'une cotation symétrique, avec des valeurs positives pour l'agitation, et des valeurs négatives pour le niveau de conscience autour d'un point 0 correspondant à un patient calme et éveillé. [93]

ANNEXE 9 - SCORE APACHE II

| PHYSIOLOGIC VARIABLE | High Abnormal Range | | | | | Low Abnormal Range | | | | | APS Scores |
|---|---------------------|-------------|------------|-------------|----------------------|-------------------------|-------------|-------------------------|----------------------|--|------------|
| | + 4 | + 3 | + 2 | + 1 | 0 | +1 | +2 | +3 | +4 | | |
| Temperature – rectal (°C) | ≥ 41 | 39 – 40.9 | | 38.5 – 38.9 | 36 – 38.4 | 34 – 35.9 | 32 – 33.9 | 30 – 31.9 | ≤ 29.9 | | |
| Mean arterial pressure – mmHg | ≥ 160 | 130 – 159 | 110 – 129 | | 70 – 109 | | 50 – 69 | | ≤ 49 | | |
| Heart rate (ventricular response) | ≥ 180 | 140 – 179 | 110 – 139 | | 70 – 109 | | 55 – 69 | 40 – 54 | ≤ 39 | | |
| Respiratory rate (non-ventilated or ventilated) | ≥ 50 | 35 – 49 | | 25 – 34 | 12 – 24 | 10 – 11 | 6 – 9 | | ≤ 5 | | |
| Oxygenation: A - aDO ₂ or PaO ₂ (mmHg) | > 500 | 350 – 499 | 200 – 349 | | < 200 | | | | | | |
| a. if FIO ₂ ≥ 0.5 record A - aDO ₂ | | | | | PO ₂ > 70 | PO ₂ 61 – 71 | | PO ₂ 55 – 60 | PO ₂ < 55 | | |
| b. if FIO ₂ < 0.5 record only PaO ₂ | | | | | | | | | | | |
| Arterial pH | ≥ 7.7 | 7.6 – 7.69 | | 7.5 – 7.59 | 7.33 – 7.49 | | 7.25 – 7.32 | 7.15 – 7.24 | < 7.15 | | |
| Serum sodium (mMol/L) | ≥ 180 | 160 – 179 | 155 – 159 | 150 – 154 | 130 – 149 | | 120 – 129 | 111 – 119 | ≤ 110 | | |
| Serum potassium (mMol/L) | ≥ 7 | 6 – 6.9 | | 5.5 – 5.9 | 3.5 – 5.4 | 3 – 3.4 | 2.5 – 2.9 | | ≤ 2.5 | | |
| Serum creatinine (mMol/L) (double point score for acute renal failure) | ≥ 0.300 | 0.171-0.299 | 0.121-0.17 | | 0.05-0.12 | | < 0.05 | | | | |
| Haematocrit (%) | ≥ 60 | | 50 – 59.9 | 46 – 49.9 | 30 – 45.9 | | 20 – 29.9 | | < 20 | | |
| White blood count (total/mm ³) (in 1,000s) | ≥ 40 | | 20 – 39.9 | 15 – 19.9 | 3 – 14.9 | | 1 – 2.9 | | < 1 | | |
| Glasgow Coma Score (GCS) (Score = 15 minus actual GCS) | | | | | | | | | | | |
| Serum HCO ₃ (venous – mMol/L) (Only use this if no ABGs available) | ≥ 52 | 41 – 51.9 | | 32 – 40.9 | 22 – 31.9 | | 18 – 21.9 | 15 – 17.9 | < 15 | | |

#Acute renal failure: "If abnormal serum creatinine values reflect acute renal failure as opposed to chronic renal failure then the points assigned to the creatinine values should be doubled. Acute renal failure is defined as any creatinine value that is not within the normal range designated by the APACHE II system." Thus for the purposes of this study if your patient has any points for an increased creatinine and they are not documented to have chronic renal failure then the creatinine points should be doubled.

| B. AGE POINTS | | C. CHRONIC HEALTH POINTS | |
|--------------------------------|--------|---|--|
| Age (yrs) | Points | If patient has history of severe organ system insufficiency or is immuno-compromised, assign points as follows: | DEFINITIONS: Organ insufficiency or immuno-compromised state must have been evident prior to this hospital admission and conform to the following criteria: |
| <input type="checkbox"/> ≤ 44 | 0 | <input type="checkbox"/> a. for non-operative or emergency post-operative patients | LIVER Biopsy proven cirrhosis & documented portal hypertension (PH); episodes of upper GI bleeding due to PH; or prior episodes of hepatic failure/encephalopathy/coma |
| <input type="checkbox"/> 45–54 | 2 | | RENAL Receiving chronic dialysis |
| <input type="checkbox"/> 55–64 | 3 | <input type="checkbox"/> b. for elective post-operative patients | CARDIOVASCULAR New York Heart Association Class IV |
| <input type="checkbox"/> 65–74 | 5 | | RESPIRATORY Chronic restrictive, obstructive or vascular disease resulting in severe exercise restriction (i.e. unable to climb stairs, perform household duties) or documented chronic hypoxia, hypercapnia, 2 ^o polycythemia, severe pulmonary hypertension (>40mmHg) or respiratory dependency |
| <input type="checkbox"/> ≥ 75 | 6 | | IMMUNOCOMPROMISED Patient has received therapy that suppresses resistance to infection, eg. immuno-suppression, chemotherapy, radiotherapy, long term or recent high dose steroids, or has a disease sufficiently advanced to suppress resistance to infection (eg leukaemia, lymphoma, AIDS) |
| APACHE II SCORE - a sum of: | | A. APS points = _____ | B. Age points = _____ |
| | | C. Chronic Health points = _____ | |
| | | Sum of A + B + C = _____ (0 to 71) | |

For intubated patients use verbal scoring column allocated

| Best Verbal Response | "Verbal" Intubated | Best Motor Response | Best Eye Opening |
|----------------------|--------------------|---------------------|------------------|
| 5 Orientated | 5 Orientated | 6 Obeys | 4 Spontaneous |
| 4 Confused | 3 In Between | 5 Localises | 3 To Command |
| 3 Inappropriate | 1 No Response | 4 Flexion – Withd. | 2 To Pain |
| 2 Incomprehensible | | 3 Flexion – Decort. | 1 No Response |
| 1 No Response | | 2 Extension | |
| | | 1 No Response | |

ANNEXE 10 – SYNCHRONISATION DES DONNEES : EXEMPLE DU PATIENT 2.

Données hémodynamiques (fréquence d'échantillonnage : 1 données / 20 secondes)

| Heure | Phase | DC | IC | VES | VESI | VVE | RVS | RVSI | FC | PAM |
|----------|-------------|-----|-----|-----|------|-----|------|------|----|-----|
| 18:10:12 | Baseline | 8,5 | 4,1 | 126 | 60 | 8 | 586 | 1232 | 67 | 69 |
| 18:10:32 | | 8,4 | 4 | 125 | 60 | 7 | 586 | 1232 | 67 | 70 |
| 18:10:52 | | 8,4 | 4 | 125 | 60 | 7 | 619 | 1299 | 67 | 70 |
| 18:11:12 | | 8,3 | 3,9 | 125 | 60 | 7 | 622 | 1306 | 66 | 70 |
| 18:11:32 | | 8,3 | 4 | 125 | 59 | 7 | 620 | 1303 | 67 | 70 |
| 18:11:52 | | 8,2 | 3,9 | 126 | 60 | 8 | 612 | 1284 | 65 | 69 |
| 18:12:12 | | 8,2 | 3,9 | 127 | 60 | 8 | 600 | 1261 | 65 | 68 |
| 18:12:32 | | 8,3 | 4 | 127 | 60 | 8 | 581 | 1220 | 65 | 66 |
| 18:12:52 | | 8,3 | 4 | 124 | 59 | 8 | 593 | 1220 | 67 | 68 |
| 18:13:12 | | 8,3 | 3,9 | 123 | 59 | 8 | 595 | 1250 | 67 | 68 |
| 18:13:32 | | 8,3 | 3,9 | 125 | 59 | 8 | 591 | 1241 | 66 | 67 |
| 18:13:52 | | 8,2 | 3,9 | 123 | 59 | 8 | 594 | 1248 | 67 | 67 |
| 18:14:12 | | 8,3 | 4 | 123 | 58 | 8 | 597 | 1254 | 68 | 68 |
| 18:14:32 | | 8,2 | 3,9 | 123 | 59 | 8 | 596 | 1252 | 67 | 68 |
| 18:14:52 | | 8,3 | 4 | 124 | 59 | 8 | 589 | 1238 | 68 | 68 |
| 18:15:12 | 8,2 | 3,9 | 125 | 59 | 7 | 584 | 1226 | 66 | 66 | |
| 18:15:32 | 8,1 | 3,9 | 124 | 59 | 7 | 601 | 1263 | 66 | 67 | |
| 18:15:52 | 8,1 | 3,9 | 121 | 58 | 7 | 620 | 1302 | 67 | 69 | |
| 18:16:12 | 8,1 | 3,9 | 121 | 58 | 7 | 625 | 1312 | 67 | 69 | |
| 18:16:32 | 8,1 | 3,9 | 122 | 58 | 7 | 619 | 1300 | 67 | 69 | |
| 18:16:52 | 8,1 | 3,9 | 124 | 59 | 8 | 599 | 1257 | 66 | 68 | |
| 18:17:12 | 8,2 | 3,9 | 122 | 58 | 8 | 595 | 1250 | 67 | 68 | |
| 18:17:32 | 8,2 | 3,9 | 123 | 59 | 8 | 595 | 1249 | 66 | 68 | |
| 18:17:52 | 8,1 | 3,9 | 123 | 59 | 8 | 600 | 1260 | 66 | 68 | |
| 18:18:12 | 8,2 | 3,9 | 123 | 59 | 7 | 584 | 1226 | 66 | 67 | |
| 18:18:32 | 8,2 | 3,9 | 124 | 59 | 8 | 581 | 1221 | 66 | 67 | |
| 18:18:52 | 8,2 | 3,9 | 123 | 59 | 8 | 578 | 1213 | 66 | 67 | |
| 18:19:12 | 8,2 | 3,9 | 123 | 59 | 8 | 577 | 1212 | 67 | 67 | |
| 18:19:32 | 8,2 | 3,9 | 123 | 59 | 7 | 581 | 1221 | 67 | 68 | |
| 18:19:52 | 8,2 | 3,9 | 126 | 60 | 7 | 570 | 1198 | 65 | 67 | |
| 18:20:12 | Début ttt 1 | 8,3 | 3,9 | 125 | 59 | 7 | 556 | 1169 | 66 | 66 |
| 18:20:32 | | 8,2 | 3,9 | 125 | 59 | 8 | 572 | 1200 | 66 | 67 |
| 18:20:52 | | 8,2 | 3,9 | 123 | 59 | 7 | 571 | 1199 | 67 | 66 |
| 18:21:12 | | 8,1 | 3,8 | 122 | 58 | 7 | 601 | 1262 | 66 | 68 |
| 18:21:32 | | 8 | 3,8 | 121 | 57 | 8 | 631 | 1324 | 66 | 70 |
| 18:21:52 | | 8 | 3,8 | 123 | 58 | 8 | 612 | 1286 | 66 | 68 |
| 18:22:12 | | 8,1 | 3,8 | 122 | 58 | 8 | 607 | 1275 | 66 | 68 |
| 18:22:32 | | 8,1 | 3,9 | 122 | 58 | 8 | 602 | 1265 | 66 | 68 |
| 18:22:52 | | 8 | 3,8 | 122 | 58 | 8 | 611 | 1284 | 66 | 68 |
| 18:23:12 | | 7,9 | 3,8 | 120 | 57 | 7 | 652 | 1370 | 66 | 71 |
| 18:23:32 | | 7,8 | 3,7 | 118 | 56 | 8 | 684 | 1436 | 66 | 73 |
| 18:23:52 | | 7,8 | 3,7 | 119 | 57 | 7 | 693 | 1455 | 65 | 74 |
| 18:24:12 | | 7,7 | 3,7 | 119 | 57 | 7 | 715 | 1502 | 65 | 75 |
| 18:24:32 | | 7,7 | 3,7 | 119 | 57 | 7 | 719 | 1509 | 65 | 76 |
| 18:24:52 | | 7,8 | 3,7 | 119 | 57 | 7 | 721 | 1515 | 66 | 77 |
| 18:25:12 | 7,9 | 3,8 | 121 | 57 | 6 | 719 | 1510 | 65 | 78 | |
| 18:25:32 | 7,9 | 3,8 | 122 | 58 | 6 | 724 | 1520 | 65 | 78 | |
| 18:25:52 | 8 | 3,8 | 124 | 59 | 6 | 742 | 1559 | 64 | 79 | |

DC débit cardiaque (L/min), IC Index cardiaque (L/min/m²), VES Volume d'éjection systolique (mL/b), VESi Volume d'éjection systolique indexé (mL/b/m²), VVE Variation du volume d'éjection (%), RVS Résistances vasculaires systémiques (dyne.s.cm⁻⁵), RVSi Résistances vasculaires systémiques indexées (dyne.s.m².cm⁻⁵), FC Fréquence cardiaque (bpm), PAM Pression artérielle moyenne (mmHg).

Données issues de l'enregistrement électrocardioscopique – patient 2

(fréquence d'échantillonnage : 1 données / 120 secondes)

| | PAD | PAM | PAS | PIC | PPC |
|------------------|-------|--------|--------|-------|--------|
| 22/01/2015 18:10 | 54,00 | 71,00 | 98,00 | 16,00 | 56,00 |
| 22/01/2015 18:12 | 54,00 | 74,00 | 119,00 | 17,00 | 57,00 |
| 22/01/2015 18:14 | 52,00 | 71,00 | 115,00 | 16,00 | 55,00 |
| 22/01/2015 18:16 | 52,00 | 72,00 | 116,00 | 16,00 | 56,00 |
| 22/01/2015 18:18 | 52,00 | 72,00 | 116,00 | 15,00 | 57,00 |
| 22/01/2015 18:20 | 51,00 | 71,00 | 114,00 | 16,00 | 55,00 |
| 22/01/2015 18:22 | 52,00 | 72,00 | 116,00 | 15,00 | 57,00 |
| 22/01/2015 18:24 | 57,00 | 77,00 | 120,00 | 16,00 | 61,00 |
| 22/01/2015 18:26 | 60,00 | 82,00 | 130,00 | 13,00 | 68,00 |
| 22/01/2015 18:28 | 66,00 | 89,00 | 141,00 | 13,00 | 76,00 |
| 22/01/2015 18:30 | 68,00 | 93,00 | 151,00 | 12,00 | 81,00 |
| 22/01/2015 18:32 | 71,00 | 97,00 | 156,00 | 14,00 | 84,00 |
| 22/01/2015 18:34 | 70,00 | 97,00 | 160,00 | 15,00 | 82,00 |
| 22/01/2015 18:36 | 69,00 | 95,00 | 160,00 | 18,00 | 78,00 |
| 22/01/2015 18:37 | 68,00 | 95,00 | 162,00 | 21,00 | 73,00 |
| 22/01/2015 18:39 | 67,00 | 94,00 | 160,00 | 19,00 | 73,00 |
| 22/01/2015 18:41 | 66,00 | 92,00 | 159,00 | 20,00 | 74,00 |
| 22/01/2015 18:43 | 65,00 | 92,00 | 160,00 | 19,00 | 73,00 |
| 22/01/2015 18:45 | 64,00 | 90,00 | 157,00 | 21,00 | 69,00 |
| 22/01/2015 18:47 | 64,00 | 91,00 | 158,00 | 19,00 | 71,00 |
| 22/01/2015 18:49 | 64,00 | 90,00 | 157,00 | 17,00 | 72,00 |
| 22/01/2015 18:51 | 62,00 | 87,00 | 154,00 | 15,00 | 71,00 |
| 22/01/2015 18:53 | 59,00 | 83,00 | 149,00 | 18,00 | 65,00 |
| 22/01/2015 18:55 | 56,00 | 79,00 | 141,00 | 18,00 | 62,00 |
| 22/01/2015 18:57 | 54,00 | 77,00 | 137,00 | 18,00 | 57,00 |
| 22/01/2015 18:59 | 51,00 | 73,00 | 130,00 | 17,00 | 56,00 |
| 22/01/2015 19:01 | 52,00 | 74,00 | 128,00 | 17,00 | 58,00 |
| 22/01/2015 19:03 | 53,00 | 74,00 | 128,00 | 15,00 | 59,00 |
| 22/01/2015 19:05 | 52,00 | 73,00 | 126,00 | 16,00 | 57,00 |
| 22/01/2015 19:07 | 53,00 | 75,00 | 127,00 | 15,00 | 59,00 |
| 22/01/2015 19:09 | 53,00 | 75,00 | 126,00 | 16,00 | 59,00 |
| 22/01/2015 19:11 | 52,00 | 74,00 | 125,00 | 15,00 | 59,00 |
| 22/01/2015 19:13 | 57,00 | 78,00 | 128,00 | 15,00 | 62,00 |
| 22/01/2015 19:15 | 64,00 | 89,00 | 145,00 | 12,00 | 77,00 |
| 22/01/2015 19:17 | 76,00 | 104,00 | 166,00 | 11,00 | 93,00 |
| 22/01/2015 19:19 | 91,00 | 128,00 | 225,00 | 11,00 | 117,00 |
| 22/01/2015 19:21 | 86,00 | 123,00 | 228,00 | 13,00 | 107,00 |
| 22/01/2015 19:23 | 67,00 | 97,00 | 198,00 | 14,00 | 84,00 |
| 22/01/2015 19:25 | 60,00 | 89,00 | 186,00 | 20,00 | 69,00 |
| 22/01/2015 19:27 | 55,00 | 82,00 | 173,00 | 23,00 | 61,00 |
| 22/01/2015 19:29 | 56,00 | 83,00 | 173,00 | 26,00 | 58,00 |
| 22/01/2015 19:31 | 57,00 | 84,00 | 176,00 | 25,00 | 59,00 |
| 22/01/2015 19:33 | 57,00 | 83,00 | 175,00 | 25,00 | 57,00 |
| 22/01/2015 19:35 | 51,00 | 73,00 | 163,00 | 24,00 | 49,00 |
| 22/01/2015 19:37 | 51,00 | 73,00 | 161,00 | 26,00 | 48,00 |
| 22/01/2015 19:39 | 51,00 | 73,00 | 159,00 | 26,00 | 46,00 |
| 22/01/2015 19:41 | 58,00 | 81,00 | 166,00 | 28,00 | 52,00 |
| 22/01/2015 19:43 | 56,00 | 80,00 | 168,00 | 26,00 | 54,00 |
| 22/01/2015 19:45 | 55,00 | 78,00 | 166,00 | 26,00 | 51,00 |

PAD Pression artérielle diastolique (mmHg), PAM Pression artérielle moyenne (mmHg), PAS Pression artérielle systolique (mmHg), PIC Pression intracrânienne (mmHg), PPC Pression de perfusion cérébrale (mmHg).

Données cérébrales – patient 2 (fréquence d'échantillonnage : 1 donnée / seconde)

| trend_time(s) | IP | Vs | Vm | Vd |
|---------------|------|-------|-------|-------|
| 1 | 1.23 | 81.05 | 44.42 | 26.37 |
| 2 | 1.27 | 80.08 | 43.11 | 25.39 |
| 3 | 1.22 | 76.17 | 40.72 | 26.37 |
| 4 | 1.24 | 76.17 | 41.08 | 25.39 |
| 5 | 1.25 | 76.17 | 39.95 | 25.39 |
| 6 | 1.24 | 76.17 | 41.05 | 25.39 |
| 7 | 1.28 | 75.19 | 40.35 | 23.44 |
| 8 | 1.33 | 76.17 | 39.59 | 22.46 |
| 9 | 1.12 | 73.24 | 41.68 | 26.37 |
| 10 | 1.29 | 73.24 | 38.71 | 23.44 |
| 11 | 0.97 | 68.36 | 43.26 | 26.37 |
| 12 | 1.15 | 73.24 | 39.88 | 27.34 |
| 13 | 1.22 | 77.15 | 41.60 | 26.37 |
| 14 | 1.04 | 69.34 | 41.18 | 26.37 |
| 15 | 1.25 | 75.19 | 39.77 | 25.39 |
| 16 | 1.07 | 71.29 | 43.02 | 25.39 |
| 17 | 1.24 | 80.08 | 43.35 | 26.37 |
| 18 | 1.06 | 70.31 | 41.42 | 26.37 |
| 19 | 1.10 | 74.22 | 43.38 | 26.37 |
| 20 | 1.10 | 75.19 | 43.49 | 27.34 |
| 21 | 1.17 | 81.05 | 45.15 | 28.32 |
| 22 | 1.19 | 79.10 | 43.48 | 27.34 |
| 23 | 1.28 | 82.03 | 43.44 | 26.37 |
| 24 | 1.14 | 79.10 | 44.57 | 28.32 |
| 25 | 1.16 | 76.17 | 42.01 | 27.34 |
| 26 | 1.13 | 74.22 | 42.50 | 26.37 |
| 27 | 1.20 | 79.10 | 43.15 | 27.34 |
| 28 | 1.16 | 77.15 | 43.78 | 26.37 |
| 29 | 1.17 | 76.17 | 42.63 | 26.37 |
| 30 | 1.13 | 76.17 | 43.13 | 27.34 |
| 31 | 1.46 | 83.01 | 42.06 | 23.44 |
| 32 | 1.22 | 79.10 | 42.56 | 28.32 |
| 33 | 1.23 | 78.12 | 42.82 | 26.37 |
| 34 | 1.19 | 76.17 | 42.55 | 25.39 |
| 35 | 1.13 | 78.12 | 44.09 | 27.34 |
| 36 | 1.41 | 86.91 | 41.63 | 28.32 |
| 37 | 1.33 | 82.03 | 41.74 | 27.34 |
| 38 | 1.11 | 73.24 | 42.36 | 26.37 |
| 39 | 1.23 | 81.05 | 43.75 | 27.34 |
| 40 | 1.05 | 73.24 | 42.80 | 28.32 |
| 41 | 1.21 | 78.12 | 41.85 | 27.34 |
| 42 | 1.21 | 77.15 | 42.04 | 26.37 |
| 43 | 1.25 | 74.22 | 42.24 | 21.48 |
| 44 | 1.22 | 78.12 | 41.76 | 27.34 |
| 45 | 1.29 | 83.01 | 43.26 | 28.32 |
| 46 | 1.11 | 75.19 | 43.83 | 26.37 |
| 47 | 1.18 | 82.03 | 44.61 | 28.32 |
| 48 | 1.18 | 80.08 | 43.87 | 29.30 |
| 49 | 1.35 | 83.98 | 41.94 | 27.34 |
| 50 | 1.25 | 83.98 | 45.16 | 28.32 |
| 51 | 1.24 | 81.05 | 44.27 | 26.37 |
| 52 | 1.39 | 86.91 | 42.98 | 27.34 |
| 53 | 1.14 | 76.17 | 42.83 | 27.34 |

IP Index de pulsativité, Vs Vitesse systolique (cm/sec), Vm Vitesse moyenne (cm/sec), Vd Vitesse diastolique (cm/sec).

Données synchrones après harmonisation de la fréquence d'échantillonnage – patient 2

| Phase | IP | Vs | Vm | Vd | DC | IC | VES | VESI | VVE | RVS | RVSI | FC | PAM | PIC | PPC | |
|----------------|-------------|---------|---------|---------|---------|-----|-----|------|-----|-----|------|------|-----|-----|-----|----|
| Debut baseline | 1,199 | 78,563 | 46,5645 | 27,589 | 8,5 | 4,1 | 126 | 60 | 8 | 586 | 1232 | 67 | 69 | 16 | 56 | |
| 18:10 | 1,2005 | 78,3185 | 43,026 | 26,904 | 8,4 | 4 | 125 | 60 | 7 | 586 | 1232 | 67 | 70 | 16 | 56 | |
| 18:10 | 1,23 | 79,588 | 43,201 | 26,7565 | 8,4 | 4 | 125 | 60 | 7 | 619 | 1299 | 67 | 70 | 16 | 56 | |
| 18:11 | 1,238 | 81,7365 | 43,847 | 27,489 | 8,3 | 3,9 | 125 | 60 | 7 | 622 | 1306 | 66 | 70 | NA | NA | |
| 18:11 | 1,2075 | 80,5165 | 44,0935 | 26,806 | 8,3 | 4 | 125 | 59 | 7 | 620 | 1303 | 67 | 70 | NA | NA | |
| 18:11 | 1,196 | 75,6825 | 41,7305 | 25,8295 | 8,2 | 3,9 | 126 | 60 | 8 | 612 | 1284 | 65 | 69 | NA | NA | |
| 18:12 | 1,187 | 77,2925 | 43,0275 | 26,2695 | 8,2 | 3,9 | 127 | 60 | 8 | 600 | 1261 | 65 | 68 | 17 | 57 | |
| 18:12 | 1,2525 | 79,1965 | 42,52 | 25,976 | 8,3 | 4 | 127 | 60 | 8 | 581 | 1220 | 65 | 66 | 17 | 57 | |
| 18:12 | 1,255 | 77,6355 | 41,765 | 25,2925 | 8,3 | 4 | 124 | 59 | 8 | 593 | 1220 | 67 | 68 | 17 | 57 | |
| 18:13 | 1,199 | 74,7535 | 41,1355 | 25,587 | 8,3 | 3,9 | 123 | 59 | 8 | 595 | 1250 | 67 | 68 | NA | NA | |
| 18:13 | 1,2305 | 76,6595 | 42,1005 | 25,2935 | 8,3 | 3,9 | 125 | 59 | 8 | 591 | 1241 | 66 | 67 | NA | NA | |
| 18:13 | 1,428 | 62,793 | 32,3565 | 17,968 | 8,2 | 3,9 | 123 | 59 | 8 | 594 | 1248 | 67 | 67 | NA | NA | |
| 18:14 | 1,165 | 86,523 | 47,6845 | 31,25 | 8,3 | 4 | 123 | 58 | 8 | 597 | 1254 | 68 | 68 | 16 | 55 | |
| 18:14 | 1,295 | 90,135 | 47,8695 | 29,4435 | 8,2 | 3,9 | 123 | 59 | 8 | 596 | 1252 | 67 | 68 | 16 | 55 | |
| 18:14 | 1,701 | 88,085 | 42,2515 | 22,754 | 8,3 | 4 | 124 | 59 | 8 | 589 | 1238 | 68 | 68 | 16 | 55 | |
| 18:15 | 1,231 | 82,1765 | 45,6465 | 28,1745 | 8,2 | 3,9 | 125 | 59 | 7 | 584 | 1226 | 66 | 66 | NA | NA | |
| 18:15 | 1,1415 | 86,8155 | 48,058 | 32,08 | 8,1 | 3,9 | 124 | 59 | 7 | 601 | 1263 | 66 | 67 | NA | NA | |
| 18:15 | 1,1285 | 85,595 | 47,886 | 31,4935 | 8,1 | 3,9 | 121 | 58 | 7 | 620 | 1302 | 67 | 69 | NA | NA | |
| 18:16 | 1,157 | 86,4255 | 47,3375 | 31,6895 | 8,1 | 3,9 | 121 | 58 | 7 | 625 | 1312 | 67 | 69 | 16 | 56 | |
| 18:16 | 1,1495 | 84,863 | 46,785 | 31,2015 | 8,1 | 3,9 | 122 | 58 | 7 | 619 | 1300 | 67 | 69 | 16 | 56 | |
| 18:16 | 1,1655 | 88,7695 | 48,49 | 32,1285 | 8,1 | 3,9 | 124 | 59 | 8 | 599 | 1257 | 66 | 68 | 16 | 56 | |
| 18:17 | 1,1895 | 84,0315 | 45,659 | 29,883 | 8,2 | 3,9 | 122 | 58 | 8 | 595 | 1250 | 67 | 68 | NA | NA | |
| 18:17 | 1,1375 | 78,5635 | 43,9885 | 28,906 | 8,2 | 3,9 | 123 | 59 | 8 | 595 | 1249 | 66 | 68 | NA | NA | |
| 18:17 | 1,03 | 81,6885 | 48,17 | 32,2265 | 8,1 | 3,9 | 123 | 59 | 8 | 600 | 1260 | 66 | 68 | NA | NA | |
| 18:18 | 1,11 | 84,618 | 48,202 | 31,298 | 8,2 | 3,9 | 123 | 59 | 7 | 584 | 1226 | 66 | 67 | 15 | 57 | |
| 18:18 | 1,1535 | 85,643 | 47,4025 | 30,9565 | 8,2 | 3,9 | 124 | 59 | 8 | 581 | 1221 | 66 | 67 | 15 | 57 | |
| 18:18 | 1,073 | 83,2995 | 48,185 | 31,641 | 8,2 | 3,9 | 123 | 59 | 8 | 578 | 1213 | 66 | 67 | 15 | 57 | |
| 18:19 | 1,1515 | 91,747 | 50,3175 | 34,1305 | 8,2 | 3,9 | 123 | 59 | 8 | 577 | 1212 | 67 | 67 | NA | NA | |
| 18:19 | 1,1405 | 89,3075 | 49,387 | 33,155 | 8,2 | 3,9 | 123 | 59 | 7 | 581 | 1221 | 67 | 68 | NA | NA | |
| 18:19 | 1,2615 | 84,569 | 45,1755 | 27,9295 | 8,2 | 3,9 | 126 | 60 | 7 | 570 | 1198 | 65 | 67 | NA | NA | |
| 18:20 | Debut ttt 1 | 1,0985 | 85,1065 | 48,377 | 31,8845 | 8,3 | 3,9 | 125 | 59 | 7 | 556 | 1169 | 66 | 66 | 16 | 55 |
| 18:20 | | 1,1955 | 93,4065 | 50,0665 | 33,8385 | 8,2 | 3,9 | 125 | 59 | 8 | 572 | 1200 | 66 | 67 | 16 | 55 |
| 18:20 | | 1,1435 | 88,232 | 49,3405 | 32,2265 | 8,2 | 3,9 | 123 | 59 | 7 | 571 | 1199 | 67 | 66 | 16 | 55 |
| 18:21 | | 1,192 | 91,894 | 49,717 | 32,666 | 8,1 | 3,8 | 122 | 58 | 7 | 601 | 1262 | 66 | 68 | NA | NA |
| 18:21 | | 1,285 | 92,871 | 48,657 | 30,761 | 8 | 3,8 | 121 | 57 | 8 | 631 | 1324 | 66 | 70 | NA | NA |
| 18:21 | | 1,137 | 79,6375 | 45,143 | 29,101 | 8 | 3,8 | 123 | 58 | 8 | 612 | 1286 | 66 | 68 | NA | NA |
| 18:22 | | 1,146 | 89,6485 | 49,551 | 32,764 | 8,1 | 3,8 | 122 | 58 | 8 | 607 | 1275 | 66 | 68 | 15 | 57 |
| 18:22 | | 1,1925 | 89,2575 | 48,2815 | 31,787 | 8,1 | 3,9 | 122 | 58 | 8 | 602 | 1265 | 66 | 68 | 15 | 57 |
| 18:22 | | 1,1505 | 88,8175 | 48,943 | 32,618 | 8 | 3,8 | 122 | 58 | 8 | 611 | 1284 | 66 | 68 | 15 | 57 |

IP Index de pulsativité, Vs Vitesse systolique (cm/sec), Vm Vitesse moyenne (cm/sec), Vd Vitesse diastolique (cm/sec), DC débit cardiaque (L/min), IC Index cardiaque (L/min/m²), VES Volume d'éjection systolique (mL/b), VESi Volume d'éjection systolique indexé (mL/b/m²), VVE Variation du volume d'éjection (%), RVS Résistances vasculaires systémiques (dyne.s.cm⁻⁵), RVSi Résistances vasculaires systémiques indexées (dyne.s.m².cm⁻⁵), FC Fréquence cardiaque (bpm), PAM Pression artérielle moyenne (mmHg).

ANNEXE 11 - ECHELLE GLASGOW OUTCOME SCALE EXTENDED.

| Entretien structuré pour l'Échelle de devenir de Glasgow étendue (GOSE) | |
|---|---|
| Date de l'examen : | |
| Date de naissance : | (ans) Date de l'accident : Sexe : <input type="radio"/> M <input type="radio"/> F |
| Age lors de l'accident : | Délai depuis l'accident : |
| Interlocuteur : Patient seul : ___; Parent/Ami/Référent seul : ___; Patient + Parent/Ami/ Référent: ___ | |
| Examineur : | Résultat : |
| CONSCIENCE | |
| 1 Le sujet est-il capable de répondre aux ordres simples ou de dire un mot ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non (4) |
| INDEPENDANCE AU DOMICILE | |
| 2a Le sujet est-il capable de se prendre en charge à domicile, sans aide, pendant 24 H. si nécessaire ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| <small>Pour répondre "Oui" le sujet doit être capable de se prendre en charge dans les différentes activités de la vie quotidienne pendant 24 H. si nécessaire, même si en ce moment ce n'est pas le cas. Ceci comprend la capacité à planifier et à mener à bien les activités suivantes : toilette, habillage, préparation d'un repas pour soi-même, réponse au téléphone et résolution des problèmes domestiques mineurs. Le sujet doit être capable d'exécuter ces activités sans incitation ni rappel et peut être laissé seul durant la nuit. Si vous avez répondu "Oui", ne répondez pas à la question 2b.</small> | |
| 2b Le sujet est-il capable de se prendre en charge à domicile, sans aide, pendant 8 H. si nécessaire ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non (3.1) (3.2) |
| <small>Pour répondre "Oui" le sujet doit être capable de se prendre en charge dans les différentes activités de la vie quotidienne pendant au moins 8 H durant la journée si nécessaire, même si en ce moment ce n'est pas le cas.</small> | |
| 2c Avant le traumatisme le sujet était-il capable de se prendre en charge ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| INDEPENDANCE EN DEHORS DU DOMICILE | |
| 3a Le sujet est-il capable de faire ses courses sans aide ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non (3.1) |
| <small>Ceci inclut la capacité de planifier les achats, de les payer, et de se comporter de façon appropriée en public. Si le sujet ne fait pas habituellement ses courses, répondre à la question comme s'il avait à les faire.</small> | |
| 3b Avant le traumatisme le sujet était-il capable de faire ses courses sans aide ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| 4a Le sujet est-il capable de se déplacer dans la localité sans aide ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non (3.1) |
| <small>Le sujet peut conduire, utiliser les transports en commun ou prendre un taxi (le commander par téléphone, donner les instructions au chauffeur).</small> | |
| 4b Avant le traumatisme, le sujet était-il capable de se déplacer dans la localité sans aide ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| Page 1 sur 3 | |
| <small>Entretien structuré pour l'échelle de devenir de Glasgow étendue (GOSE). Copyright Patrick Fayol - 2004 d'après Structured interviews for the GOS and GOSE Lindlay Wilson, Laura Pettigrew, Graham Teasdale 1998.</small> | |

Entretien structuré pour l'Échelle de devenir de Glasgow étendue (GOSE)

TRAVAIL

5a Le sujet est-il capable actuellement de travailler à son niveau antérieur ?

Oui Non

Si le sujet était à la recherche d'un travail avant le traumatisme, répondre "Oui" si le traumatisme n'a pas affecté ses chances d'obtenir un travail ou le niveau de travail qu'il pouvait espérer.
Si le sujet était étudiant avant le traumatisme, répondre "Oui" si sa capacité à suivre des études n'a pas été affectée.
Si vous avez répondu "Oui", ne répondez pas à la question 5b.

5b Importance de la restriction du travail : 1) réduction de la capacité de travail

2) uniquement capable de travailler en milieu protégé ou dans un travail non compétitif
ou incapable de travailler

1 2
(2.1) (2.2)

5c Avant le traumatisme, le sujet avait-il un travail ou était-il à la recherche d'un emploi (répondre "Oui") ou ni l'un ni l'autre (répondre "Non") ?

Oui Non

VIE SOCIALE ET LOISIRS

6a Le sujet est-il capable de poursuivre des relations sociales régulières et d'avoir des activités de loisirs en dehors du domicile ?

Oui Non

Si le sujet n'a pas repris toutes ses activités de loisirs, mais qu'il n'est pas gêné par des difficultés physiques ou mentales, répondre "Oui".

S'il a arrêté ses activités en raison d'un manque d'intérêt ou de motivation répondre "Non".

Si vous avez répondu "Oui", ne répondez pas à la question 6b.

6b Importance de la restriction des activités sociales ou de loisirs : par rapport à avant le traumatisme

- 1) participe un peu moins : moins de deux fois moins souvent
- 2) participe beaucoup moins : plus de deux fois moins souvent
- 3) participe rarement, pour ne pas dire jamais

1 2 3
(1.2) (2.1) (2.2)

6c Avant le traumatisme le sujet prenait-il part à des activités sociales régulières et à des activités de loisirs en dehors du domicile ?

Oui Non

FAMILLE ET AMIS

7a Y-a-t-il eu des problèmes psychologiques ayant conduit à des ruptures familiales ou amicales toujours présentes actuellement ?

Oui Non

Les modifications typiques de la personnalité post-traumatique sont : l'impulsivité, l'irritabilité, l'anxiété, l'indifférence à autrui, les changements d'humeur, la dépression et le comportement irresponsable ou enfantin.
Si vous avez répondu "Non", ne répondez pas à la question 7b.

7b Importance des ruptures ou des tensions :

- 1) occasionnelles : moins d'une fois par semaine
- 2) fréquentes : une fois par semaine ou plus mais tolérable
- 3) constantes : quotidiennes et intolérables.

1 2 3
(1.2) (2.1) (2.2)

7c Avant le traumatisme y avait-il des problèmes avec la famille ou les amis ? Si tel était le cas mais si ces problèmes se sont aggravés de façon marquée, répondre quand même "Non".

Oui Non

REPRISE D'UNE VIE NORMALE

8a Existe-t-il actuellement d'autres problèmes dus au traumatisme et qui affectent la vie quotidienne ?

Oui Non

Les autres problèmes typiquement rapportés après un traumatisme crânien sont : céphalées, vertiges, fatigue, sensibilité au bruit ou à la lumière, ralentissement, manque de mémoire et difficultés de concentration.

(1.2) (1.1)

8b Existait-il des problèmes du même ordre avant le traumatisme ? Si tel était le cas mais si ces problèmes se sont aggravés de façon marquée, répondre quand même "Non".

Oui Non

Nom :

Date de l'examen :

GOSE :

Page 2 sur 3

Entretien structuré pour l'Échelle de devenir de Glasgow étendue (GOSE)

Épilepsie : Depuis le traumatisme le sujet a-t-il présenté des crises d'épilepsie ? oui non
Lui a-t-on dit qu'il risquait de faire des crises d'épilepsie ? oui non

Quel est le facteur le plus important du devenir ?

le traumatisme crânien : _____ un traumatisme non crânien ou une maladie : _____ un mélange des deux : _____

Cotation : le score global du patient est basé sur l'indication de la catégorie de devenir la moins bonne. Reportez-vous aux recommandations pour de plus amples informations concernant la passation de l'entretien et la cotation.

Bonne récupération :

Niveau supérieur 1.1

Niveau inférieur 1.2

Handicap modéré :

Niveau supérieur 2.1

Niveau inférieur 2.2

Handicap sévère :

Niveau supérieur 3.1

Niveau inférieur 3.2

État végétatif persistant 4

(Décès) 5

ANNEXE 12 - ECHELLE CRS-R (COMA RECOVERY SCALE REVISITED).

| ÉCHELLE JFK DE RÉCUPÉRATION DU COMA | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--------|--|--|--|--|
| VERSION REVUE FRANÇAISE ©2004 | | | | | | | | | |
| Formulaire de rapport | | | | | | | | | |
| Patient : | | | | | Date : | | | | |
| FONCTION AUDITIVE | | | | | | | | | |
| 4 – Mouvement systématique sur demande* | | | | | | | | | |
| 3 – Mouvement reproductible sur demande* | | | | | | | | | |
| 2 – Localisation de sons | | | | | | | | | |
| 1 – Réflexe de sursaut au bruit | | | | | | | | | |
| 0 – Néant | | | | | | | | | |
| FONCTION VISUELLE | | | | | | | | | |
| 5 – Reconnaissance des objets* | | | | | | | | | |
| 4 – Localisation des objets: atteinte* | | | | | | | | | |
| 3 – Poursuite visuelle* | | | | | | | | | |
| 2 – Fixation* | | | | | | | | | |
| 1 – Réflexe de clignement à la menace | | | | | | | | | |
| 0 – Néant | | | | | | | | | |
| FONCTION MOTRICE | | | | | | | | | |
| 6 – Utilisation fonctionnelle des objets ⁺ | | | | | | | | | |
| 5 – Réaction motrice automatique* | | | | | | | | | |
| 4 – Manipulation d'objets* | | | | | | | | | |
| 3 – Localisation des stimulations nocives* | | | | | | | | | |
| 2 – Flexion en retrait | | | | | | | | | |
| 1 – Posture anormale stéréotypée | | | | | | | | | |
| 0 – Néant/Flaccidité | | | | | | | | | |
| FONCTION OROMOTRICE/VERBALE | | | | | | | | | |
| 3 – Verbalisation intelligible* | | | | | | | | | |
| 2 – Vocalisation/Mouvements oraux | | | | | | | | | |
| 1 – Réflexes oraux | | | | | | | | | |
| 0 – Néant | | | | | | | | | |
| COMMUNICATION | | | | | | | | | |
| 2 – Fonctionnelle: exacte ⁺ | | | | | | | | | |
| 1 – Non fonctionnelle: intentionnelle* | | | | | | | | | |
| 0 – Néant | | | | | | | | | |
| ÉVEIL | | | | | | | | | |
| 3 – Attention | | | | | | | | | |
| 2 – Ouverture des yeux sans stimulation | | | | | | | | | |
| 1 – Ouverture des yeux avec stimulation | | | | | | | | | |
| 0 – Aucun éveil | | | | | | | | | |
| SCORE TOTAL | | | | | | | | | |

Indique l'émergence de l'état de conscience minimale⁺

Indique un état de conscience minimale*

ANNEXE 13 - FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE.

| | | |
|--|--|---|
|  <p>CHU GRENOBLE</p> | <p>RAPPORT D'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE</p> <p>Médicament</p> <p>CRPV-FOR-001</p> | <p>CRPV-Direction de la Recherche CHU de Grenoble Pavillon E 38 043 Grenoble cedex 09 Tel : 04 76 76 51 45 Fax : 04 76 76 56 55</p> |
|--|--|---|

A faxer au 04 76 76 56 55 ou à transmettre par mail à vigilance-essaiscliniques@chu-grenoble.fr

| | |
|--|---|
| BRD/RC n° : | Titre de l'étude : DEBITC |
| Eudract n° : | |
| Nom et N° du centre : | |
| Rapport initial : <input type="checkbox"/> | Rapport de suivi : <input type="checkbox"/> |
| N° base Safety : (réservé PV : n° de suivi | |

| | |
|---|---|
| <p>1) Informations sur le patient :</p> <p>Date d'inclusion :</p> <p>N° unique d'inclusion :</p> <p>Bras de traitement (si applicable) :</p> <p>Initiales du sujet : _ _ / _ _</p> <p>Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Date de naissance :</p> <p>Poids :kg Taille :cm</p> | <p>2) Antécédents significatifs (médicaux, chirurgicaux, allergie connus)</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> |
|---|---|

| | |
|--|---|
| <p>3) Evènement indésirable *: (description, symptômes et diagnostic retenu)</p> <p>Date de début :</p> <p>Description :</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>Diagnostic retenu :</p> <p>Intensité de l'évènement (entourer) : légère / modérée / sévère</p> <p>Durée de l'évènement (du point de vue clinique) :</p> <p>Evènement attendu <input type="checkbox"/> inattendu <input type="checkbox"/></p> <p>Evolution :</p> <p><input type="checkbox"/> Amélioration en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Résolution (sans séquelle <input type="checkbox"/>, avec séquelles <input type="checkbox"/> : Date de résolution.....</p> <p><input type="checkbox"/> Sans changement</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnu</p> | <p>Gravité de l'évènement :</p> <p>Effet grave depuis le :</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital.</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation : Du au</p> <p><input type="checkbox"/> Séquelles ou invalidité. Préciser :</p> <p><input type="checkbox"/> Médicalement significatif.</p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie congénitale. Préciser :</p> <p><input type="checkbox"/> Décès. Date du Décès :</p> <p>Précisez la (les) cause(s) du décès :</p> <p>.....</p> |
|--|---|

4) Médicaments : Noter tous les médicaments (expérimentaux et concomitants) pris par le patient avant la survenue de l'évènement. Ne pas noter les médicaments pris pour corriger les évènements indésirables.
Si applicable : Levée d'aveugle : Oui Non

| Nom (préciser les spécialités) Voie d'administration | Posologie | Indication | Date de début (heure) | Date de fin (heure) | Actions prises | Imputabilité |
|---|-----------|------------|-----------------------|---------------------|----------------|---|
| Noradrénaline Mylan | | | | | | <input type="checkbox"/> Effet lié <input type="checkbox"/> Non lié <input type="checkbox"/> Ne peut conclure |
| Dobutamine Panpharma | | | | | | <input type="checkbox"/> Effet lié <input type="checkbox"/> Non lié <input type="checkbox"/> Ne peut conclure |
| Autres : | | | | | | <input type="checkbox"/> Effet lié <input type="checkbox"/> Non lié <input type="checkbox"/> Ne peut conclure |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> Effet lié <input type="checkbox"/> Non lié <input type="checkbox"/> Ne peut conclure |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> Effet lié <input type="checkbox"/> Non lié <input type="checkbox"/> Ne peut conclure |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> Effet lié <input type="checkbox"/> Non lié <input type="checkbox"/> Ne peut conclure |

L'évènement est-il réapparu après administration d'un traitement ? Oui Non
Si oui, de quel(s) traitement (s) s'agit-il ?

| | |
|--|--|
| <p>5) Conclusion : Selon l'investigateur, l'évènement indésirable semble plutôt lié :</p> <p><input type="checkbox"/> aux traitement(s) de l'essai</p> <p><input type="checkbox"/> autre(s) traitement(s) concomitant(s)</p> <p><input type="checkbox"/> au protocole de l'essai (en dehors traitement à l'essai) : Préciser :</p> <p>.....</p> <p><input type="checkbox"/> à la progression de la maladie</p> <p><input type="checkbox"/> autre(s) maladie(s) concomitante(s) : Préciser :</p> <p><input type="checkbox"/> autre(s) Préciser :</p> | <p>6) Auteur de la déclaration :</p> <p>Investigateur <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/></p> <p>Nom du déclarant :</p> <p>Tel /Fax :</p> <p>Mail :</p> <p>Date et signature de l'investigateur :</p> |
|--|--|

* Joindre le(s) compte-rendu(s) d'hospitalisation et examens biologiques

BIBLIOGRAPHIE

1. Murray, C.J., et al., Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012. 380(9859): p. 2197-223.
2. Lozano, R., et al., Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012. 380(9859): p. 2095-128.
3. Tagliaferri, F., et al., A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*, 2006. 148(3): p. 255-68; discussion 268.
4. Leibson, C.L., et al., Incidence of traumatic brain injury across the full disease spectrum: a population-based medical record review study. *Epidemiology*, 2011. 22(6): p. 836-44.
5. McArthur, D.L., D.J. Chute, and J.P. Villablanca, Moderate and severe traumatic brain injury: epidemiologic, imaging and neuropathologic perspectives. *Brain Pathol*, 2004. 14(2): p. 185-94.
6. Jourdan, C., et al., Predictive factors for 1-year outcome of a cohort of patients with severe traumatic brain injury (TBI): results from the Paris-TBI study. *Brain Inj*, 2013. 27(9): p. 1000-7.
7. Manley, G.T. and A.I. Maas, Traumatic brain injury: an international knowledge-based approach. *Jama*, 2013. 310(5): p. 473-4.
8. Marmarou, A., et al., Predominance of cellular edema in traumatic brain swelling in patients with severe head injuries. *J Neurosurg*, 2006. 104(5): p. 720-30.
9. Payen, J.F., et al., Brain oedema following blood-brain barrier disruption: mechanisms and diagnosis. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2003. 22(3): p. 220-5.
10. Saadoun, S. and M.C. Papadopoulos, Aquaporin-4 in brain and spinal cord oedema. *Neuroscience*, 2010. 168(4): p. 1036-46.
11. Velly, L. and N. Bruder, *Traité d'anesthésie et de réanimation, 4ème édition sous la direction d'O. Fourcade. Chapitre physiologie cérébrale*. 2014.
12. Bandera, E., et al., Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*, 2006. 37(5): p. 1334-9.
13. Langfitt, T.W., N.F. Kassell, and J.D. Weinstein, Cerebral blood flow with intracranial hypertension. *Neurology*, 1965. 15: p. 761-73.
14. Vernooij, M.W., et al., Total cerebral blood flow and total brain perfusion in the general population: the Rotterdam Scan Study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008. 28(2): p. 412-9.
15. Magistretti, P.J. and L. Pellerin, Astrocytes Couple Synaptic Activity to Glucose Utilization in the Brain. *News Physiol Sci*, 1999. 14: p. 177-182.
16. Leithner, C., et al., Pharmacological uncoupling of activation induced increases in CBF and CMRO2. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010. 30(2): p. 311-22.
17. Fox, P.T. and M.E. Raichle, Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986. 83(4): p. 1140-4.
18. Ter Minassian, A., et al., Le point sur la réanimation neurochirurgicale. Chapitre métabolisme et circulation cérébrale : modifications liées à l'agression cérébrale. Chapitre surveillance de la circulation cérébrale par doppler transcrânien en réanimation neurochirurgicale. 2007.
19. Vigué, B. and C. Ract, *Monitoring cérébral du traumatisé crânien*, in *Conférence d'actualisation de la SFAR*. 1998. p. 383-397.
20. Paulson, O.B., S. Strandgaard, and L. Edvinsson, Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 1990. 2(2): p. 161-92.
21. Wolff, H.L., WG, Cerebral circulation XII. The effects on pial vessels of variations in the oxygen and carbon dioxide content of the blood. *Arch Neurol Psychiatry*, 1930. 23: p. 1097-1120.

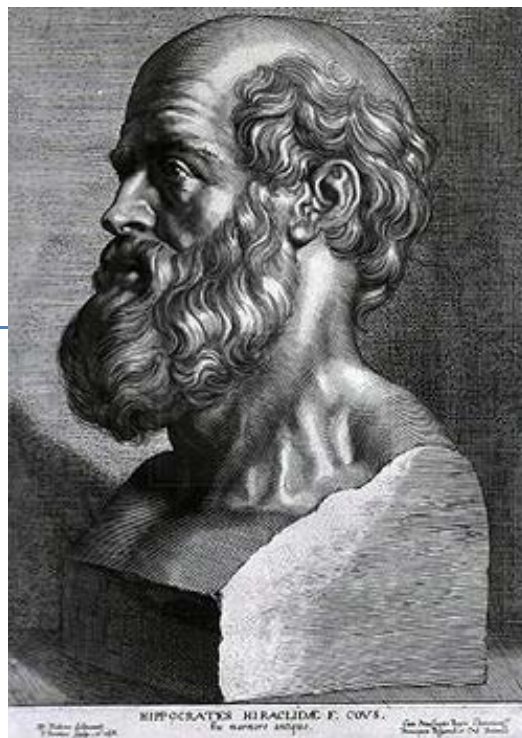
22. Miller, R., *Miller's anesthesia* 7th edition. 2009: Elsevier
23. Coles, J.P., et al., Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: clinical relevance and monitoring correlates. *Crit Care Med*, 2002. 30(9): p. 1950-9.
24. Shapiro, W., et al., Cerebrovascular response to acute hypocapnic and eucapnic hypoxia in normal man. *J Clin Invest*, 1970. 49(12): p. 2362-8.
25. Gupta, A.K., et al., Thresholds for hypoxic cerebral vasodilation in volunteers. *Anesth Analg*, 1997. 85(4): p. 817-20.
26. Vigue, B., et al., Relationship between intracranial pressure, mild hypothermia and temperature-corrected PaCO₂ in patients with traumatic brain injury. *Intensive Care Med*, 2000. 26(6): p. 722-8.
27. Cook, D.J., et al., Carbon dioxide management and the cerebral response to hemodilution during hypothermic cardiopulmonary bypass in dogs. *Ann Thorac Surg*, 2001. 72(4): p. 1331-5.
28. Robertson, C.S., et al., Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Jama*, 2014. 312(1): p. 36-47.
29. Bergsneider, M., et al., Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg*, 1997. 86(2): p. 241-51.
30. Ginsberg, M.D., et al., Uncoupling of local cerebral glucose metabolism and blood flow after acute fluid-percussion injury in rats. *Am J Physiol*, 1997. 272(6 Pt 2): p. H2859-68.
31. Martin, N.A., et al., Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg*, 1997. 87(1): p. 9-19.
32. Bouma, G.J., et al., Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg*, 1991. 75(5): p. 685-93.
33. Rosner, M.J. and S. Daughton, Cerebral perfusion pressure management in head injury. *J Trauma*, 1990. 30(8): p. 933-40; discussion 940-1.
34. Rosner, M.J., S.D. Rosner, and A.H. Johnson, Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg*, 1995. 83(6): p. 949-62.
35. Eker, C., et al., Improved outcome after severe head injury with a new therapy based on principles for brain volume regulation and preserved microcirculation. *Crit Care Med*, 1998. 26(11): p. 1881-6.
36. Ract, C., et al., Transcranial Doppler ultrasound goal-directed therapy for the early management of severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*, 2007. 33(4): p. 645-51.
37. Nortje, J. and A.K. Gupta, The role of tissue oxygen monitoring in patients with acute brain injury. *Br J Anaesth*, 2006. 97(1): p. 95-106.
38. Stiefel, M.F., et al., Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg*, 2005. 103(5): p. 805-11.
39. Management of severe head injuries in the early stage. Recommendations. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1999. 18(1): p. 15-22.
40. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2007. 24 Suppl 1: p. S1-106.
41. Guyton, A.C., *Précis de physiologie médicale*, 2ème édition. 2003.
42. Swan, H.J., et al., Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med*, 1970. 283(9): p. 447-51.
43. Lalani, A.V. and S.J. Lee, Echocardiographic measurement of cardiac output using the mitral valve and aortic root echo. *Circulation*, 1976. 54(5): p. 738-43.
44. Bellamy, M.C., Wet, dry or something else? *Br J Anaesth*, 2006. 97(6): p. 755-7.
45. Bendjelid, K., et al., Validation of a new transpulmonary thermodilution system to assess global end-diastolic volume and extravascular lung water. *Crit Care*, 2010. 14(6): p. R209.

46. Bendjelid, K., et al., Performance of a new pulse contour method for continuous cardiac output monitoring: validation in critically ill patients. *Br J Anaesth*, 2013. 111(4): p. 573-9.
47. Kiefer, N., et al., Clinical validation of a new thermodilution system for the assessment of cardiac output and volumetric parameters. *Crit Care*, 2012. 16(3): p. R98.
48. Michard, F., et al., Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 159(3): p. 935-9.
49. Pfister, D., S.P. Strebel, and L.A. Steiner, Effects of catecholamines on cerebral blood vessels in patients with traumatic brain injury. *Eur J Anaesthesiol Suppl*, 2008. 42: p. 98-103.
50. Kroppenstedt, S.N., et al., Norepinephrine is superior to dopamine in increasing cortical perfusion following controlled cortical impact injury in rats. *Acta Neurochir Suppl*, 2002. 81: p. 225-7.
51. Johnston, A.J., et al., Effect of cerebral perfusion pressure augmentation with dopamine and norepinephrine on global and focal brain oxygenation after traumatic brain injury. *Intensive Care Med*, 2004. 30(5): p. 791-7.
52. Beaumont, A., et al., The effects of dopamine on edema formation in two models of traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl*, 2000. 76: p. 147-51.
53. Van den Berghe, G. and F. de Zegher, Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med*, 1996. 24(9): p. 1580-90.
54. Velmahos, G.C., et al., Physiologic monitoring of circulatory dysfunction in patients with severe head injuries. *World J Surg*, 1999. 23(1): p. 54-8.
55. Tamaki, T., et al., Cardiopulmonary haemodynamic changes after severe head injury. *Br J Neurosurg*, 2004. 18(2): p. 158-63.
56. Payen, J.F., et al., Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology*, 2007. 106(4): p. 687-95; quiz 891-2.
57. Prathep, S., et al., Preliminary report on cardiac dysfunction after isolated traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 2014. 42(1): p. 142-7.
58. Lerolle, N., et al., Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med*, 2006. 32(10): p. 1553-9.
59. Schnell, D. and M. Darmon, Renal Doppler to assess renal perfusion in the critically ill: a reappraisal. *Intensive Care Med*, 2012. 38(11): p. 1751-60.
60. Lerolle, N., Value of renal Doppler-based renal resistive index in septic shock patients. *Réanimation*, 2009. 18(8): p. 708-713.
61. Tublin, M.E., R.O. Bude, and J.F. Platt, Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR Am J Roentgenol*, 2003. 180(4): p. 885-92.
62. Platt, J.F., J.M. Rubin, and J.H. Ellis, Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology*, 1991. 179(2): p. 419-23.
63. Darmon, M., et al., Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 2011. 37(1): p. 68-76.
64. Bellomo, R., et al., Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*, 2004. 8(4): p. R204-12.
65. Tublin, M.E., F.N. Tessler, and M.E. Murphy, Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology*, 1999. 213(1): p. 258-64.
66. Lauschke, A., et al., 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int*, 2006. 69(9): p. 1669-74.
67. Derudder, S., et al., Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med*, 2007. 33(9): p. 1557-62.

68. Gruhn, N., et al., Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke*, 2001. 32(11): p. 2530-3.
69. Massaro, A.R., et al., Transcranial Doppler assessment of cerebral blood flow: effect of cardiac transplantation. *Neurology*, 2006. 66(1): p. 124-6.
70. Georgiadis, D., et al., Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure. *Eur Heart J*, 2000. 21(5): p. 407-13.
71. Saha, M., et al., The impact of cardiac index on cerebral hemodynamics. *Stroke*, 1993. 24(11): p. 1686-90.
72. Ide, K., et al., Middle cerebral artery blood velocity depends on cardiac output during exercise with a large muscle mass. *Acta Physiol Scand*, 1998. 162(1): p. 13-20.
73. Ogoh, S., et al., The effect of changes in cardiac output on middle cerebral artery mean blood velocity at rest and during exercise. *J Physiol*, 2005. 569(Pt 2): p. 697-704.
74. Ogoh, S., et al., Dynamic blood pressure control and middle cerebral artery mean blood velocity variability at rest and during exercise in humans. *Acta Physiol (Oxf)*, 2007. 191(1): p. 3-14.
75. Seifert, T. and N.H. Secher, Sympathetic influence on cerebral blood flow and metabolism during exercise in humans. *Prog Neurobiol*, 2011. 95(3): p. 406-26.
76. Ide, K., et al., Middle cerebral artery blood velocity during exercise with beta-1 adrenergic and unilateral stellate ganglion blockade in humans. *Acta Physiol Scand*, 2000. 170(1): p. 33-8.
77. Dalsgaard, M.K., et al., Cerebral carbohydrate cost of physical exertion in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004. 287(3): p. R534-40.
78. Gam, C.M., et al., Maintained cerebral metabolic ratio during exercise in patients with beta-adrenergic blockade. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2009. 29(6): p. 420-6.
79. Larsen, T.S., et al., Non-selective beta-adrenergic blockade prevents reduction of the cerebral metabolic ratio during exhaustive exercise in humans. *J Physiol*, 2008. 586(Pt 11): p. 2807-15.
80. Seifert, T., et al., Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010. 298(2): p. R372-7.
81. Seifert, T., et al., Glycopyrrolate abolishes the exercise-induced increase in cerebral perfusion in humans. *Exp Physiol*, 2010. 95(10): p. 1016-25.
82. Brassard, P., T. Seifert, and N.H. Secher, Is cerebral oxygenation negatively affected by infusion of norepinephrine in healthy subjects? *Br J Anaesth*, 2009. 102(6): p. 800-5.
83. Seifert, T.S., et al., Cerebral non-oxidative carbohydrate consumption in humans driven by adrenaline. *J Physiol*, 2009. 587(Pt 1): p. 285-93.
84. Nissen, P., et al., Phenylephrine but not ephedrine reduces frontal lobe oxygenation following anesthesia-induced hypotension. *Neurocrit Care*, 2010. 12(1): p. 17-23.
85. Mutoh, T., et al., Continuous cardiac output and near-infrared spectroscopy monitoring to assist in management of symptomatic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2010. 13(3): p. 331-8.
86. Joseph, M., et al., Increases in cardiac output can reverse flow deficits from vasospasm independent of blood pressure: a study using xenon computed tomographic measurement of cerebral blood flow. *Neurosurgery*, 2003. 53(5): p. 1044-51; discussion 1051-2.
87. Rondeau, N., et al., Dobutamine-induced high cardiac index did not prevent vasospasm in subarachnoid hemorrhage patients: a randomized controlled pilot study. *Neurocrit Care*, 2012. 17(2): p. 183-90.
88. Wira, C.R., 3rd, et al., The impact of cardiac contractility on cerebral blood flow in ischemia. *West J Emerg Med*, 2011. 12(2): p. 227-32.
89. Bouma, G.J. and J.P. Muizelaar, Relationship between cardiac output and cerebral blood flow in patients with intact and with impaired autoregulation. *J Neurosurg*, 1990. 73(3): p. 368-74.

90. Kassell, N.F., et al., Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery*, 1982. 11(3): p. 337-43.
91. Ract, C. and B. Vigue, Comparison of the cerebral effects of dopamine and norepinephrine in severely head-injured patients. *Intensive Care Med*, 2001. 27(1): p. 101-6.
92. Steiner, L.A., et al., Direct comparison of cerebrovascular effects of norepinephrine and dopamine in head-injured patients. *Crit Care Med*, 2004. 32(4): p. 1049-54.
93. Sessler, C.N., et al., The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166(10): p. 1338-44.
94. Akinboboye, O., et al., Visual estimation of ejection fraction by two-dimensional echocardiography: the learning curve. *Clin Cardiol*, 1995. 18(12): p. 726-9.
95. Sievers, B., et al., Visual estimation versus quantitative assessment of left ventricular ejection fraction: a comparison by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Am Heart J*, 2005. 150(4): p. 737-42.
96. Urbanowicz, J.H., et al., Comparison of transesophageal echocardiographic and scintigraphic estimates of left ventricular end-diastolic volume index and ejection fraction in patients following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*, 1990. 72(4): p. 607-12.
97. Gergelé, L., Impact d'une augmentation du débit cardiaque sur le débit sanguin cérébral chez le traumatisé crânien grave. 2007, Lyon 1 - Université Claude Bernard.
98. Monnet, X., et al., Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*, 2006. 34(5): p. 1402-7.
99. Xu, T.Y., et al., Blood flow pattern in the middle cerebral artery in relation to indices of arterial stiffness in the systemic circulation. *Am J Hypertens*, 2012. 25(3): p. 319-24.
100. Wan, L., et al., An assessment of the accuracy of renal blood flow estimation by Doppler ultrasound. *Intensive Care Med*, 2008. 34(8): p. 1503-10.

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A mes maîtres d'internat, et aux équipes médicales et paramédicales pendant les différents stages qui ont marqué ma formation depuis 6 ans à vos côtés. J'ai appris de vous tous, et c'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui, merci !

A l'équipe de Réanimation Polyvalente Chirurgicale, que de souvenirs ! Et pas des moindres, j'en ai dans toutes les chambres et pas seulement des catastrophes ! Beaucoup de fous rires et de désespoir entre une Blackemore qui ne veut pas descendre, des chocs hémorragiques en veux-tu en voilà, une coupure de courant prolongée la nuit de Noël (qui ventilera à la main tous les patients ? Branchez les BAVU !) Vous m'avez accompagnée dans de nombreuses situations, hilarantes pour certaines et pas drôles du tout pour d'autres dans une réa à feu et à sang et je ne suis pas prête de vous oublier ! Merci aux formidables infirmier(e)s pour tous vos trucs et astuces enseignés, désolée pour ces poses de voies centrales interminables, ces PA « gougnées », ces retours de scanners emmêlés et ces entrées pas cadrées. Merci à Philippe, Pierre, Marie-Christine, Julien, Jérôme, Christophe et Dominique pour votre enseignement et votre patience devant le bronx à la relève...

A l'équipe de Réanimation Neurochirurgicale, c'est à vos côtés que j'ai fait mes premiers pas, seule en garde. Merci aux infirmier(e)s pour leur patience à la 8^{ème} entrée et aux aides soignant(e)s d'être inlassablement venus m'accompagner au scanner au minimum 4 fois par nuit !

Mention spéciale pour mes futurs collègues,

Merci à Marie Cécile d'être si discrète et muette,

Merci à Marc pour tous ces moments partagés en gardes depuis 6 ans, et ton calme rassurant,

Merci à Bashar pour ta gentillesse,

Merci à Gilles d'être ce que tu es,

Merci à François, pour ton accueil enthousiaste, si tu n'étais pas là il faudrait t'inventer,

Merci à Charles pour ton stéthoscope en or,

Merci à Cloclo d'être là, surtout la veille au soir pour le SOS informatique,

Merci à Marie, Holger et Manuela,

Merci à Erick N, Eric DB et Sandrine D pour leur bonne humeur !

A l'équipe de Réanimation de Chambéry, Michel, Jean-Marc, Alexis, Mattéo, Catherine, Philippe, Bernard et Stéphanie, pour m'avoir fait découvrir la réanimation médicale dans la bonne humeur.

A l'équipe de Réanimation d'Annecy, Michel S, Michel M, Julie, Renaud, Albrice, Serge, PAC, David, Sam, Didier, Etienne, pour votre accueil et votre enthousiasme à nous faire aimer la médecine, toujours avec le sourire et un petit goût de chocolat !

A l'équipe de Réanimation Cardiovasculaire et thoracique et du bloc cardiaque, Michel, Géraldine, Daniel, les Amélie, Lulu, Damien, Marine, Sylvaine, les Myriam, Joël, Mr Albaladejo, Maria-Rosa pour votre enseignement. Un grand merci pour ces petits thés en salle de détente du bloc (thés du matin, potins) et au 9è (goûter du soir, espoir), qui ont adouci toutes ces ECMO et sternotomies !

A l'équipe d'Anesthésie du bloc de l'hôpital d'Annecy, pour mes premiers pas en anesthésie.

A l'équipe de Réanimation pédiatrique, Isabelle W, Valérie, Amélie, Armelle, Claire, François C, Anne, pour m'avoir fait découvrir et surtout aimer votre spécialité.

A l'équipe d'Anesthésie à la maternité, Christine, Dominique, Ana, Sabine, Hélène, Françoise, merci d'avoir démystifié l'anesthésie obstétricale, et pour votre compagnonnage quotidien.

A l'équipe du déchocage et du bloc des urgences, Pierre, Julien, Karine, Seb, Françoise, Yvo pour votre encadrement et précieux conseils lors de mon stage. Merci aux infirmières de bloc et aux merveilleuses IADES qui rendent cet endroit un peu plus magique à 04h du matin (et aux merveilleux IADES aussi, fais pas la tête Réglisse). C'est un peu grâce à vous tous si on arrive à sourire quand même, alors qu'à minuit il y a encore 3 décho, une greffe hépatique, le cardiaque qui tourne et que le patient t'insulte de « narvalo ».

A l'équipe d'Anesthésie pédiatrique, Noémie, Isa, Thomas, Mariel, Chantal, Jérôme, Pascal, Olivier, Blandine, Marion, pour avoir presque réussi à me faire douter de mon choix pour l'avenir. Le monde merveilleux des Bisounours me manque déjà, qui sait ? Peut être un jour ?

A tous les anesthésistes que j'ai pu rencontrer au cours de ma formation, en chirurgie vasculaire, thoracique, digestive, de la main et ailleurs... et à tous les IADES. Vous m'avez appris l'anesthésie chacun à votre manière, et nombre de vos phrases resteront gravées (« un

choc hémorragique, ça se remplit avec du rouge, ça s'endort avec du rouge » ; « un jour, un patient, une idée »)

Aux secrétaires du PAR, Corinne M. et Corinne D'E., Jocelyne (alias Speedy Gonzales je confirme), Stéphanie, Angéline, Sandrine F., Véronique C., et Sandrine D. Vous êtes des deuxièmes Mamans qui sortent les internes de toutes les situations !

Aux infirmières des salles de réveil, à l'HCE ou à Michallon (Le post op ? Tu ne vas pas me croire, je suis en train de le faire !)

Aux manip radio, qui ont si souvent dû interrompre le scanner et sortir le patient. Pour votre patience, merci ! (et même quand c'était le branle-bas de combat pour une simple électrode décollée !)

Aux ARCs du PAR, Pauline, Pauline et Samia (et parfois un pauvre malheureux stagiaire) ! Arbalètes mais pas des flèches ;-). Pour vos bavardages dans notre bureau des internes (j'insiste ;-). Ne changez rien, si on ne vous avait pas, il faudrait vous inventer ... Pour les rappels téléphoniques des patients en oubliant de raccrocher et surtout pour les petits mots d'Inès.

A Kristina, pour ton aide statistique et méthodologique précieuse. Notre collaboration ne fait que commencer !

A Lydia Oujamaa, pour l'évaluation des scores GOSE et CRS, merci !

A l'équipe du CESAR, pour tous ces moments passés ensemble à déguiser Vincent et trouver une idée lumineuse pour enregistrer une Fast écho positive sur l'un d'entre nous. Merci à Adrien, pour ton ascite naturelle qui a pu faire office d'hémopéritoine.

A Carole Saunier, merci pour ton enseignement précieux en échographie cardiaque, je me remémore souvent tes bonnes paroles surtout quand je ne suis pas vraiment parfaitement alignée ou encore pour ce foutu doppler veineux pulmonaire...

A Carole Schwebel, merci pour ton précieux soutien pour l'organisation des conférences d'internat, et pour ton investissement dans la formation des étudiants en médecine. L'année prochaine, les externes non Grenoblois n'ont qu'à bien se tenir !

A l'équipe 5 de l'Institut des Neurosciences pour votre accueil chaleureux pendant cette année de découverte de la Science ! Merci à Marie-Claude, Emmanuel, Benjamin, Emmanuelle, Blandine, Vasile, Hervé, Chantal, Georges, Anne, et une mention spéciale pour Super Régine sans qui bon nombre de manips auraient mal terminé...

A mes co-internes et collègues,

A mes co-internes devenus chefs depuis tout ce temps !

Vous m'avez si bien accueillie il y a 6 ans ! Initiation aux apéros du lundi, découverte d'un gîte sans chauffage au col de Porte le temps d'un WE d'intégration mémorable ! Lulu, Bardoune, Amélie B (tu vas nous manquer !) Amélie H, Christine, Luc, Yvo, TTB, Thomas D, Julien L, Sylvain I, Seb T....

A mes co-internes préférées et amies ! Pour les soirées filles, pour la brebis du Village, pour le semi-marathon de Beaune en chien de traîneau, pour le barbecue en camion au Semnoz et tant d'autres, merci ! **Merci à Manue**, la seule fille à m'avoir offert une rose avec un cœur (toujours au Village), Dalida et l'ensemble de la chanson française se joignent à moi pour souligner tes talents et te remercier pour tous ces bons moments. **A Lara**, princesse bleue au cœur sur la main, toujours là pour les bons comme les mauvais plans, **à Dédé Hamburger** et ses blagues politiquement et pédiatriquement incorrectes, **à Zézette** pour nous faire mourir de rire, **à Caro** pour m'avoir initié à ton vocabulaire abo, **à Clémence** pour ta bonne humeur, **à Anne-Laure**, pour avoir supporté tout ça le temps d'un week-end. Merci pour votre amitié, nos débriefings de lendemain de garde difficile chez Pain et Cie, nos fous-rires qui ont adouci ces dernières années à l'hôpital et ailleurs ! La Boîte à Sardines n'a qu'à bien se tenir, I'm back !

A mes co-internes de promo, PHM (copilote de canoë pour descendre l'Ardèche avec les impétrants, la combinaison en lycra te va si bien), Myriam (ma co-interne puis ma chef au cardiaque, ce fut un plaisir Mimi), Jules (profites bien de Tahiti !), Adrien T, Adrien C (pour avoir complété notre club des nains et pour tous ces souvenirs partagés depuis une rangée de caleçons scotchés au mur de l'internat et une interminable soirée devant ta porte)

A mes autres co-internes, Romain L., Thibaud C, Camille, Aurore, Cyrielle, Emilie M., Olivier V., Raiko, Florence J, Madgalena, Slavi, Zied, Thomas M, Arnaud, Célia, Johanna, Baptiste D, Pier Luigi, Romain Z, Guillaume, Flora, Clément, Florian, Alex G, Juliette P, Jérôme, Jennifer, Audrey...

A tous les internes avec qui j'ai partagé mes gardes en RPC, joyeux compagnons de galères au scanner, en Sierra, le tout dans la bonne humeur : merci !

A Alban, mon duo de choc pour l'organisation des confs de la fac !

A mes amis Grenoblois,

A mes deux DM, rayons de soleil de cet internat, et ce n'est pas prêt de s'arrêter ! Deux alliées toujours à mes côtés, pour rigoler, mais pas que ! De La Tronche à La tranche Sur Ta Mère, vous êtes toujours là mes girls !

A Fanny, FF, inséparables depuis notre rencontre, quelle complicité précieuse ! Quelques lignes ne suffiraient pas à décrire notre amitié que rien ne pourrait briser, que tu sois happée dans la boue d'un lac de montagne, accroupie à l'ombre des baobabs de Morondava ou pendant nos péripéties en taxi brousse (Tiens, un enfant... mais pourquoi ils mettent cette boîte sur le toit ? Pousse toi il y a une chèvre). Nos soirées à refaire le monde ne sont pas terminées. Longue vie à Fabcheix !

A Marion Bertouille, fidèle compagne de route depuis 6 ans ! Pour ton matelas en Ardèche, pour la Berthite aigue mémorable à l'internat, pour notre semestre ensemble à Chambéry, parce que je ne me lasserai jamais de te voir chercher ton téléphone et tes clés. Parce qu'on se comprend tellement bien, parce que tu me connais par cœur, pour ton écoute, merci ma biche d'être là tout simplement.

Merci à **Sylvain** de nous supporter quand on est ensemble !

A ma Cloclo, mon binôme de massacre de rats, et pour bien d'autres choses ! On ne sépare par une équipe qui gagne ! Pour nos (rares..) apéros ... ;-) pour tes clés aux objets trouvés, et pour tes pantalons de lin en Janvier. Ca va être tellement agréable de travailler à tes côtés ! Une pensée pour Loulou et pour Simon !

A Destors, depuis ce semestre en coloc' si sympa, jusqu'au sommets de Serre Che en passant par l'incontournable Lac de Larrey ! Merci pour tous ces moments, pour les petits potins, pour ton goût de la pleine nature (pour ce que tu sais). A notre week-end Berlinois à venir.

A Dodo, camarade assidue et photo reporter sur What's App à tes heures perdues. C'est toujours un plaisir de passer du temps avec toi, pour les apéros et petits repas sympas chez vous, et à notre prestation mémorable en tête de bateau en rafting. **A Anna**.

A Junet (pour ton pantalon décédé au Caliente pour tous les WE d'inté qui ont suivi), à **Fab** pour notre complicité ces dernières années, pour toutes nos rigolades depuis l'internat et la coloc' où on avait tellement chaud, à **Sylvain**, pour ces souvenirs depuis notre rencontre à l'internat.

A Mathilde et Louf, mes voisins d'internat, pour ces souvenirs depuis les Paillottes à l'île d'Aix à l'apéro chez Franck au coucher du soleil. **A Ambroise, à Anne V**.

A Mehdi (non, mais elle va retrouver du poil de la b(ê)te... ou presque !), **Mylène et Johanna**, pour ce semestre à Annecy. Mention spéciale pour Jo et nos discussions animées sur la transplantation autour de ton Limoncello. Ce semestre fût un plaisir grâce à toi ! Mais, il existe plusieurs curares ??

A mes amis Dijonnais et d'avant, loin des yeux mais pas du cœur !

A la tribu Dijonnaise depuis plus de 10 ans maintenant, pour nos retrouvailles fantastiques et notre amitié intacte malgré la distance. Depuis le Flann' au Jamboré des ramblas de Barcelone, dans une piscine Espagnole en passant par un bar Londonien ou encore un Blue Lagoon, les souvenirs ne se comptent plus !

A Phiphi (une petite canette avion ?), **Camille** (pour nos souvenirs à coté d'un mobile home à l'Isle sur la Sorgue) et le petit **Pierre, Caro et Francky** (aie aie aie le jacuzzi d'une villa Italienne), **Popo et Pierre** (devenus maison d'hôtes parisienne), **Martine** (vous reprendrez bien un peu de soupe champenoise ?) et **Michel-Michel-Michel** (ton lit t'attend toujours à l'internat, c'est écrit !). Allez, ce soir, un petit déguisement ?

Sans oublier, **les Georges**, compagnes d'externat ! Sans vous ça n'aurait pas été pareil ! On ne compte plus les fous rires mémorables ...

A Béa pour ton sourire, ta bonne humeur, ta spontanéité dans les décibels et cette « patate » que nous avons partagée pendant les moments moins drôles ! Pour cet externat d'anthologie partagé en ta compagnie, et tous ces souvenirs. **A TP**, qui t'accompagne depuis tout ce temps !

A Vialatte, pour ton rire communicatif, pour ta joie de vivre, pour cette pancarte de Nuits Saint G. une nuit de préparation du WEI ! Pour tous ces souvenirs depuis ... 1999 (aie !). **A Mallow**.

A Steph, Georges S. pour les bulles de savon au travers d'une fenêtre de Lisbonne !

Fanny et JB, depuis la première année de médecine et l'amphi Bataillon ! Il est bien loin ce temps mais pas notre amitié ! A quand le prochain week-end ensemble (un petit apéro sur une terrasse Marseillaise ?)

Marion et Flora K., le temps passe mais les souvenirs restent intacts, vous me manquez.

Pierre Emmanuel et Delphine, un duo de choc, nos retrouvailles sont toujours un plaisir, de la Meije, à l'Indonésie en passant par le Lux !

A TomTom pour avoir égayé bon nombre de soirées d'externat, et être toujours présent des années plus tard !

A Ewa, pour notre amitié si précieuse par delà les distances.

A ma famille,

Papa et Maman, merci pour votre amour et votre inconditionnel soutien pour tous les projets entrepris depuis mon enfance. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est bien grâce à vous. Vous êtes le socle sur lequel tout repose. Merci Maman, petite souris qui corrige les fautes des thèses et mémoires. Merci d'avoir assuré la logistique de ces longues années d'études et rendu tout ça réalisable. Merci Papa, pour ces SOS relectures et tes conseils avisés. Merci pour ton soutien infaillible depuis toutes ces années.

A Corentin, à notre complicité, à nos chamailleries, tiens toi bien XW 96, XZ 95 te salue ! Juste parce que c'est toi, et qu'à 2 c'est drôlement plus sympa ! Pour notre langage rien qu'à nous, avec la tête pleine de souvenirs.

A la tribu Niveau étendue, c'est toujours un plaisir de vous revoir, vous êtes l'exemple d'une famille unie. A Christian N, Danièle, Chrystelle, David, Manon, Alexandre, Patrick, Monique, J.Jo, Nadège, Etienne, Pacôme, Ambroise, Cédric, Sara, Salomé, Romane, Sidonie, Joshua, Nolwenn, Ali, Esma, Majid, Ismail, Daniel, Angela, Benoît, Hugo, Marie, Christian B, Bernard, Alexis, Angélique, Noah, Enzo, Arnaud, Angélique, Nolan. A Mamie.

A la famille Boucheix, Caro, Steph, Baptiste, Tiphaine, Lise, Camille, Philippe, Aude, Marie, J. Louis, Charles, Lucie et Grégoire.

A Grand-père. A Grand-mère, pour nos confidences à Ronce et ailleurs. Tu es éternelle, je pense à toi. Cette thèse t'est dédiée aujourd'hui.

A ma belle famille, Marc, Pascale, Isa, Fabrice, Simon, pour votre accueil chaleureux.

A Ben,

Pour tous ces moments de bonheur en ta compagnie, plaisir intact depuis tout ce temps, ici ou sur les 5 continents du monde entier. Pour ta présence et ton soutien sans faille, merci.

A notre avenir.

**IMPACT DE L'OPTIMISATION DU DÉBIT CARDIAQUE SUR LE DÉBIT SANGUIN
CÉRÉBRAL CHEZ LE PATIENT TRAUMATISÉ CRANIEN GRAVE :**

ÉTUDE « DEBITC »

Thèse présentée pour l'obtention du Doctorat en Médecine

Par Perrine Boucheix

Faculté de Médecine de Grenoble, le 25 Septembre 2015

Le maintien du débit sanguin cérébral (DSC) est une priorité après un traumatisme crânien (TC) grave afin de lutter contre les lésions ischémiques secondaires. Pour optimiser le DSC après un TC grave, nous avons formulé l'hypothèse qu'une augmentation du débit cardiaque (DC) pourrait accroître le DSC chez ces patients fréquemment porteurs d'altérations myocardiques à la phase aiguë. En 2013 débutait une étude prospective randomisée, contrôlée en groupes croisés visant à élever le DC par un inotrope positif, à PAM, PPC et EtCO₂ constantes, chez les sujets en bas débit cérébral. Après accord du comité d'éthique, les patients recevaient successivement un traitement par noradrénaline puis par dobutamine, par ordre d'attribution randomisé. Le DC était enregistré en continu par thermodilution transpulmonaire et échocardiographie et le DSC par un monitoring multimodal associant doppler transcrânien (DTC) et oxygénation cérébrale (PtiO₂). A ce jour, 4 patients ont été inclus, d'âge moyen 39 ans, et présentant un score de Glasgow à 7. A l'état basal, la Vm (DTC) était en moyenne de 43,8 cm/s, pour une PAM à 80 mmHg et un index cardiaque (IC) à 3,7 L/min/m². L'augmentation de la PAM à 95 mmHg par la noradrénaline objectivait une augmentation du DSC sur le DTC mise en évidence par l'augmentation de la Vm à 54,9 cm/s, pour un IC à 3,6 L/min/m². Sous dobutamine, à PAM identique, les patients présentaient une Vm à 56,7 cm/s et un IC à 5,3 L/min/m². Une corrélation entre l'élévation de l'IC, la pression pulsée et l'IP semblait mise en évidence sur ces premiers résultats intermédiaires, demandant cependant à être confirmés après inclusion des 20 patients tel que prévu au protocole de l'étude DébiTC, puis validés sur une cohorte multicentrique de grand effectif.

Mots clés : traumatisme crânien grave, débit sanguin cérébral, débit cardiaque, doppler transcrânien, pression tissulaire en oxygène, index de pulsatilité.