



HAL
open science

Effets neurocomportementaux du lactate de sodium molaire dans un modèle animal de traumatisme crânien diffus

Thibaud Crespy

► **To cite this version:**

Thibaud Crespy. Effets neurocomportementaux du lactate de sodium molaire dans un modèle animal de traumatisme crânien diffus. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-03087215

HAL Id: dumas-03087215

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03087215>

Submitted on 23 Dec 2020

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 SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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>

 <p>Secteur Santé UNIVERSITÉ Grenoble Alpes</p>	<p>UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE</p>
--	--

Année 2018

N°

**Effets neurocomportementaux du lactate de sodium molaire dans
un modèle animal de traumatisme crânien diffus**

THÈSE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Par Thibaud CRESPIY

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE
LE 4 MAI 2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury et directeur de thèse :

M. le Professeur Jean-François PAYEN DE LA GARANDERIE

Membres :

M. le Professeur Pierre BOUZAT

M. le Docteur Olivier DETANTE

M. le Docteur Emmanuel BARBIER

Mme le Docteur Anne MILLET

*. *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 : Pr. Patrice MORAND

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
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
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
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
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
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	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
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
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
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
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
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	MC LEER 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
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
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	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
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	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
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

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale



Cette thèse a été réalisée à l'Institut des Neurosciences de Grenoble dans l'équipe Barbier, INSERM U1216 : Neuro-imagerie Fonctionnelle et Perfusion Cérébrale.

Ce projet a reçu le soutien financier de la fondation des "Gueules Cassées", ainsi qu'une bourse Année-Recherche 2016-2017 de l'UFR de Médecine de l'Université Grenoble-Alpes.



Sommaire

Remerciements	8
Abréviations	13
Abstract (English)	14
I Introduction.....	15
❖ Le traumatisme crânien.....	15
❖ Œdème cérébral et hypoxie cérébrale.....	16
❖ Intérêt du Lactate de sodium	17
❖ Objectifs	19
II Méthodes	20
❖ Groupes d'animaux utilisés	20
❖ Modèle expérimental.....	21
❖ Intervention.....	21
❖ Analyse IRM.....	22
❖ Réveil	23
❖ Tests Neurocomportementaux	23
❖ Analyse statistique	25
III Résultats.....	26
❖ Analyse de l'œdème cérébral post-traumatique en IRM : delta ADC.....	27
❖ Analyse de la survie et du poids	29
❖ Analyse du réveil	29
❖ Analyse du Test du retrait de l'adhésif.....	31
❖ Analyse du Radial Maze.....	32
❖ Corrélation entre les tests neurocomportementaux et l'œdème cérébral	34
IV Discussion.....	35
Conclusion	42
Bibliographie	44
Serment d'Hippocrate	50

Remerciements

Aux membres du jury :

- A monsieur le professeur Jean-François Payen pour m'avoir proposé ce sujet fort intéressant et guidé lors de sa réalisation. Merci de me faire l'honneur de diriger ce travail et de présider ce jury. Je vous remercie aussi pour ces 6 années d'internat, pour votre encadrement, votre implication et votre enseignement au quotidien lors des nombreux cours et visites en réanimation.

- A monsieur le professeur Pierre Bouzat pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse et de juger ce travail avec toute ton expertise dans le traumatisme crânien et le lactate de sodium. Merci pour tes conseils et ton encadrement en stage au bloc des urgences, mais aussi pour les gardes et les pizzas partagées.

- A monsieur le docteur Olivier Detante, merci beaucoup d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et d'apporter le point de vue d'un neurologue sur la thématique du traumatisme crânien. Je vous remercie aussi pour votre implication au sein de l'équipe de recherche fondamentale du GIN.

- A monsieur le docteur Emmanuel Barbier pour m'avoir accueilli dans ton équipe et pour toute l'aide que tu m'as apporté dans ce projet. Merci pour tes relectures et corrections, notamment en Anglais. J'ai vraiment passé une année recherche formidable au sein de cette équipe soudée et dynamique. Encore merci.

- A madame le docteur Anne Millet, merci de faire partie de ce jury et de m'avoir conseillé et aidé lors de la réalisation de ce travail. Merci pour m'avoir appris les bases des logiciels de statistiques, entre autres choses. Merci également pour ton encadrement dans le stage de réanimation pédiatrique où tu as su me montrer ta passion du métier.

Equipe Barbier GIN :

- Nora Collomb pour ton aide précieuse dans mes expérimentations et pour m'avoir permis de faire cette étude en aveugle du traitement alloué. J'ai vraiment aimé passer cette année en ta compagnie.
- Sébastien Carnicella pour m'avoir coaché pour les tests comportementaux et leur mise en pratique. Merci pour tes conseils.
- Vasile Stupar pour m'avoir formé à l'utilisation de l'IRM et avoir toujours été présent lorsqu'un problème se présentait. Heureusement que tu étais là quand il a fallu reconstruire tout l'appareil à traumatisme crânien.
- Benjamin Lemasson pour m'avoir appris l'utilisation de MIA et l'analyse des données IRM.
- Blandine Rebeille et Jules Grezes pour m'avoir montré les premiers traumatismes crâniens et conseillé pour mon protocole de recherche. Merci aussi à Jules pour tout ce que tu m'as appris en garde de RPC.
- Les animaliers, notamment Sylvain, pour leur aide et leurs conseils.
- Les stagiaires M2 et thésards de l'équipe pour la bonne ambiance et toutes les bières qu'on a partagées ensemble : Ligia, Lydiane, Felana, Ahmed. Mathieu (super partenaire de squash), Emma, François, Ivy, Roxanne, Alex vous êtes devenus de vrais amis sur qui on peut compter.
- Toute l'équipe BARBIER, pour leur accueil et leur sympathie.

CHU Grenoble-Alpes - Collègues et Amis :

- Je voudrai remercier toutes les équipes médicales et paramédicales des stages dans lesquels je suis passé et qui ont grandement contribué à ce que je suis aujourd'hui, sur le plan professionnel et humain, avec notamment les équipes de réa neurochir, réanimation Annecy, réanimation pédiatrique, réanimation médicale. Mais aussi les équipes d'anesthésie d'orthopédie Nord, de l'HCE (maternité et pédiatrie), ORL, bloc cardiaque, bloc digestif et bien sûr la clinique mutualiste, où j'ai découvert l'anesthésie. Je tiens particulièrement à remercier les infirmiers et médecins de RPC (Pierre L, Dominique F, Jérôme H, Marie-Christine H, Philippe D, Adrien

C, Thibault T, Florian G) qui m'ont conforté dans mon envie de faire de la réanimation traumatologique.

- A tous les médecins qui m'ont tant appris au cours de mon internat : Stephane Bouvier, Jerome Schweitzer, Pascal Amardeil, Gilles Francony, Marc Vinclair, Bashar Oummahan, Léon Nkashama, Michel Muller, Yves Pra, Olivier Carles, Thomas Descarpentries, Agnes Bonadona, Clemence Millet, Rebecca Hamidfar, Sabine Bergeret et les autres anesthésistes de la mat, Johanne Prothet, Damien Bedague, Marion Berthet, Julien Brun, Olivier Vincent ... entre autres.

- A tous mes co-internes de promo, pour les moments partagés au WE d'intégration, aux cours de DES et lors des apéros : Professeur Godon ou Alex pour les intimes (un vrai plaisir d'avoir fait ta connaissance, aux nombreuses soirées bières/jeux qu'on continuera à partager, avec Claudine), Baptiste (ton humour aura bien égayé les stages passés ensemble), Guillaume (un super co-interne en RNC, merci de m'avoir appris la définition du mot sport à Grenoble), Manon (j'espère que la chance te sourira à Annecy), Laura, Marine (des supers moments passés ensemble), Jérôme et Jennifer (le sympathique couple de Lyonnais, promis je ne parlerai plus de la salade ...), Romain G (dommage que tu nous quittes pour la Bretagne), Audrey et Flora (les super sportives), Julie et Diego (qui nous ont rejoints après).

- A mes co-internes de RPC : Romain L (merci pour le crespys de transport qui est malheureusement resté gravé), Stephane (merci pour ce stage en RPC et la bonne ambiance qui y régnait), Damien (pour les bons moments en RPC et autour d'une bière) ; à mes co-internes de Réa Annecy : Caroline S, Mehdi et Lara (pour ce stage génial à Annecy que j'ai vécu avec vous et dont je me souviendrai toujours, merci les petits schtroumpfs) ; à mes co-internes de réa med (Joris, Stephanie, Quentin, Aurélie, Margaux, Morgane et Guillaume) qui m'ont permis de survivre à ce stage et même d'y passer un super semestre ; à mes co-internes de réa ped (Sophie, Blandine, Charlotte, Cécile) qui m'ont fait aimer la pédiatrie ; à mes co-internes du DCA (Baptiste, Florence, Stéphanie) ; à « mes internes » de RPC (Sarah S, Anais, Théo, Anne Gaëlle + JB, Joris encore) ; à Benjamin (content que tu aies décidé de venir faire ton interchu à Grenoble pour te connaître).

- Aux plus anciens, qui donnent envie de faire de l'anesthésie – réanimation et qui m'ont appris tellement de choses : Adrien, Jules, Pierre-Henry, Perrine, Clothilde, Yvonick, TTB, Caro ...

- A Valériane, Sarah ... merci pour tous les rocks que l'on a dansés.

- Aux co-internes d'anesth des autres promos : Manue F (qui m'a convaincu de choisir Grenoble à l'internat), Clémence, Delphine, Pier-Luigi, Maxime (merci de poursuivre ce travail, bon courage avec tes rats), Emmanuelle L (quasiment de notre promo), Barthélemy, Thibault B (un de mes nombreux homonymes en anesth), Rémi et Juliette, Eloise, Quentin, Adeline, Solange, Samuel, Felix, Manu M, Cécile, Pierre, Simon, Arnaud, Cédric, Valentin, Virgile, Sarah A, Aurore, Ludo ; aux plus jeunes, qu'il me tarde de mieux connaître et à tous les autres que j'aurais pu oublier.

Amis :

- Anaëlle, il me faudrait plus d'une page pour te remercier pour tout ce que tu m'as apporté dans la vie ces 15 dernières années ; surtout ne change pas, merci pour tous les moments qu'on continuera à partager, avec Vincent et petit Tom.

- Audrey, merci pour ton amitié et pour tous ces séjours parisiens.

- A Manu et Sarah, rencontrés en P2, merci d'être toujours présents pour toutes les soirées, nouvel an, ski, rando, parapente, wake surf ... et tout ce qu'on pourra continuer à faire ensemble.

- A Anais, Ben et Morgane, pour les nombreuses soirées sushi avant le squash ; à Aude, pour toutes les bonnes bouteilles de vin qu'on a bues ensemble.

- A Geoffrey, merci d'être toujours présent depuis la maternelle.

- A Noelle et Fanny (et maintenant Mathieu, Paul, Sergiu et Catalina), merci pour tous les moments passés ensemble depuis le début des études de médecine, pour toutes ces vacances en Espagne, en Islande...

- A Sophie et Mathieu, merci pour tous ces bons moments passés ensemble, ces soirées jeux, ces vacances à New York ...

Famille :

- Maman, merci pour tout ce que tu as fait pour moi, merci de m'avoir soutenu tout au long de ma vie. C'est vraiment grâce à toi si je suis médecin aujourd'hui. Je ne te le dis jamais mais je t'aime.

- A Brigitte, Sylvie, Dany (mes 2èmes Mamans), merci pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis ma naissance. Si j'en suis arrivé là, c'est aussi grâce à vous.

- A Elyane (Tartine), merci pour toutes les parties de squash qui ont permis de me défouler pendant mes études.

- A ma marraine, Nathalie, pour m'avoir transmis ta passion du cinéma, entre autres choses ; merci aussi à Blandine, Franck, Alessandro, Sophie, Damien, Julien, Simon qui ont toujours été là pour moi. A ma filleule préférée, Léa, je suis fier d'être ton parrain.

- A mes cousins et cousines, oncles et tantes, pour tous les moments que nous avons passés ensemble et le bonheur qu'ils m'ont procuré. Merci à Sylvia pour toutes ces vacances que nous avons partagées, à Tata Gisèle (ma tante préférée), et à Valérie et Antoine pour m'avoir hébergé un nombre incalculable de fois à Lyon. Merci aussi à Anthony, Caroline, Elena, Manon pour faire le déplacement depuis l'Alsace pour venir me voir.

- A mes grands parents qui ne sont malheureusement plus là (Mémé, j'aurais aimé que tu sois là pour ma thèse) et à Tati et Tonton, presque des grands parents.

- A Alexis, ses parents Claudine et Philippe, Alexandra, Justine et David, et mes neveux Zoé et Lucas, merci pour tout. Merci à Jean Claude et Martine pour votre accueil lors de mon M2 à Paris.

Merci à toi Alexis, pour me supporter au quotidien, heureusement que tu es toujours là pour moi. Merci pour tout ce que nous continuerons à vivre ensemble.

- A tous ceux que j'aurais pu oublier, si vous êtes là c'est que vous comptez pour moi.

Abréviations

ACSOS : Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique

ADC : Coefficient de diffusion apparent de l'eau

EtCO₂ : Pression partielle en CO₂ expiré

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

IOT : Intubation oro-trachéale

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IVSE : Intraveineux à la seringue électrique

J3, J7, J14 : Troisième, septième et quatorzième jour

LSH : Lactate de sodium hypertonique

PIC : Pression intracrânienne

ROI : Région d'intérêt (Region of interest)

Saline : Sérum salé isotonique (placebo)

TC : Traumatisme crânien

VVP : voie veineuse périphérique

Hypertonic sodium lactate attenuates cognitive deficits following traumatic brain injury

Introduction: Traumatic brain injury (TBI) is a major health issue with high mortality and long term neurological sequelae. Developing neuroprotective therapies that improve the prognosis is a challenge. Hypertonic sodium lactate (HSL) treatment is emerging as a promising option for brain injury.

Our objective is to evaluate the post-traumatic administration of HSL on behavioral deficits.

Methods: Four groups of rats (n= 10 rats per group) were studied. TBI-Lactate and TBI-Saline received a continuous infusion of HSL and Saline respectively, during two hours, thirty minutes after "impact acceleration " TBI. Similarly, two Sham-operated groups with no TBI insult received either Saline or HSL. We measured cerebral edema by 7T MRI two hours after TBI, then the animals were woken up. Cognitive deficits were determined using an adhesive removal test and a Radial Maze test 7 and 14 days after TBI.

Results: Among all groups, only one TBI-Saline rat died on Day 1. TBI-Lactate rats showed a trend towards reduced brain edema compared to TBI-Saline rats. TBI-saline rats remained 99 [73 - 134] s in the maze versus 176 [127 - 300] s for the TBI-Lactate group on Day 7 (p=0.04). Note that 40% of TBI-Saline rats did not pass the Radial Maze test on Day 7 and received the highest duration as score (300 s), while all TBI-Lactate animals succeeded. TBI-Lactate rats removed the 2 adhesives from their forelimbs faster than TBI-Saline rats, both on Day 7 (p=0.03) and Day 14 (p=0.02).

Conclusion: Acute administration of hypertonic sodium lactate attenuates cognitive deficits 7 and 14 days after TBI and could be used as a neuroprotective drug for traumatic brain injured humans.

I Introduction

❖ Le traumatisme crânien

Le traumatisme crânien (TC) est un enjeu majeur de santé publique puisqu'il s'agit d'une pathologie fréquente, avec une incidence de 250/100 000 par an, en Europe (1), et qui touche le sujet jeune. Il représente une des premières causes de décès et d'invalidité chez l'adulte jeune (2). Une étude plus récente montre que le traumatisme crânien est responsable de 259 années de vie perdues pour 100 000 habitants en Europe (3).

La mortalité après un traumatisme crânien grave, défini par un score de Glasgow inférieur ou égal à 8 sur 15, est lourde et peut atteindre 40 à 50%. Seulement 20% des patients n'auront pas de séquelles à long terme et retourneront à une vie antérieure normale (4).

Deux types de lésions cérébrales post-traumatiques coexistent : les lésions primaires et secondaires. Les lésions primaires surviennent initialement et sont soit focales (hématomes extraduraux ou sous duraux, hématomes intra parenchymateux ou contusions hémorragiques), soit diffuses. Ces dernières correspondent à des lésions du cytosquelette axonal causées par des phénomènes de décélération responsables du cisaillement des fibres axonales, le plus souvent à la jonction entre la substance blanche et la substance grise. Les lésions secondaires correspondent à une extension ischémique des lésions primaires. En effet à la suite d'un TC, survient une cascade excito-toxique à l'origine d'un œdème cérébral, d'une dégénérescence axonale ainsi que d'une démyélinisation des fibres, affectant la diffusion de l'eau le long de la microstructure nerveuse.

Actuellement, la prise en charge des patients ayant subi un TC repose sur des thérapeutiques purement symptomatiques. Ces dernières visent à contrôler les Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique (ACSOS), la pression intracrânienne (PIC) et à maintenir une pression de perfusion cérébrale optimale.

❖ Œdème cérébral et hypoxie cérébrale

L'œdème cérébral est de deux types : vasogénique et cellulaire. L'œdème vasogénique est dû à une rupture de la barrière hémato-encéphalique avec une issue d'eau du secteur plasmatique vers le secteur interstitiel (5). L'œdème cellulaire correspond à une accumulation d'eau intracellulaire, liée à une augmentation de la perméabilité membranaire des astrocytes et des neurones, au niveau des pieds astrocytaires en regard des capillaires (6). Cet œdème survient lors d'un TC provoquant des lésions axonales diffuses (7). La mesure de l'œdème cérébral s'effectue en Imagerie par résonance magnétique (IRM) grâce à l'imagerie de diffusion qui permet d'étudier les mouvements browniens des protons, principalement contenus dans les molécules d'eau. La présence des protéines et des membranes cellulaires gêne ces mouvements aléatoires. En cas d'œdème cérébral cellulaire, la diminution de quantité d'eau dans l'espace interstitiel lié à l'œdème cellulaire entraîne une diminution des mouvements browniens de l'eau extracellulaire, elle-même responsable d'un hyper signal en diffusion et d'une baisse du Coefficient de Diffusion Apparent (ADC). A l'inverse dans l'œdème vasogénique, la diffusion des molécules d'eau est augmentée ainsi que l'ADC (8).

L'hypoxie cérébrale post-traumatique correspond à un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène. C'est un facteur indépendant de mortalité (9). Cette hypoxie peut être secondaire à un défaut d'apport en oxygène, dans le cadre d'une altération du débit sanguin cérébral, ou à un trouble de l'extraction en oxygène. L'œdème cérébral peut être responsable de ce défaut de diffusion de l'oxygène, par compression mécanique des microcapillaires (10). L'hypoxie cérébrale peut également être secondaire à une augmentation des besoins énergétiques, dans le cadre de la crise métabolique survenant dans les suites du traumatisme (11). Ainsi, le maintien d'une oxygénation cérébrale est un des points clés de la réanimation des traumatisés crâniens pour prévenir et limiter les lésions secondaires ischémiques irréversibles.

❖ Intérêt du Lactate de sodium

A la suite d'un traumatisme crânien, survient aussi une véritable crise métabolique (11).

Bien que le glucose représente le substrat énergétique essentiel pour le fonctionnement cérébral, d'autres substrats sont également capables d'être utilisés par le cerveau, comme le lactate (12,13). Les phénomènes ischémiques ou hypoxiques faisant suite à une agression cérébrale traumatique peuvent être responsables d'une élévation de lactate endogène (lactate ischémique). Cependant, dans une population de patients victimes de TC graves, *Sala et al.* ont démontré qu'une élévation du lactate endogène se produisait malgré l'absence de tout phénomène hypoxique ou ischémique (lactate non ischémique) (14). Cette élévation serait la conséquence d'une glycolyse cérébrale, confirmée par l'augmentation du taux extracellulaire de pyruvate, dans le cadre du couplage métabolique neurone-glie. La production endogène de lactate constituerait même un substrat énergétique préférentiel du cerveau traumatisé (15,16).

Ainsi, à la suite d'un TC expérimental, une élévation du lactate extracellulaire est retrouvée sans lésion ischémique en spectroscopie (hyperglycolyse astrocytaire). L'importance de l'accumulation extracellulaire de cette ressource énergétique semble corrélée à l'importance des lésions (17). De plus, il a été montré qu'une administration de lactate exogène peut entrer dans les cellules cérébrales de patients victimes de TC pour être utilisée comme source d'énergie via le cycle de Krebs (18,19). L'expression des transporteurs MCT 2, qui permettent l'entrée du lactate dans le neurone, est augmentée après TC (20).

Plusieurs travaux expérimentaux ont suggéré l'intérêt neuroprotecteur d'une administration post-traumatique de lactate exogène. Dans des modèles expérimentaux de TC, une perfusion de lactate a entraîné une amélioration des performances cognitives post-traumatiques (21,22). Chez des patients atteints de TC grave, le lactate de sodium a permis une amélioration de l'hémodynamique cérébrale et une diminution de la PIC (23). Il a également montré une

efficacité au moins équivalente au mannitol, traitement osmotique de référence (à charge osmolaire égale), dans le traitement des épisodes d'hypertension intracrânienne (24). Dans une autre étude chez des patients traumatisés crâniens, avec utilisation d'une microdialyse cérébrale, l'administration de lactate de sodium exogène permettait d'observer une modulation de la dysfonction métabolique cérébrale post-traumatique avec une amélioration de la biodisponibilité des substrats énergétiques de base (Glucose, pyruvate) et une diminution de la PIC (25). Ceci suggère le bénéfice probable d'une administration de lactate exogène sur le métabolisme cérébral lorsque les ressources énergétiques de ce dernier sont dépassées à la suite d'un TC. Enfin, il existe une probable action vasculaire du lactate. Une vasodilatation artérielle cérébrale médiée par les astrocytes pourrait modifier le tonus microvasculaire (26) et améliorer le débit sanguin cérébral.

Les mécanismes d'action du lactate de sodium hypertonique sont donc probablement multiples : vasculaire, cellulaire et métabolique.

Dans l'équipe Barbier, à l'Institut des Neurosciences de Grenoble, nous étudions depuis des années l'effet de médicaments neuroprotecteurs, dans un modèle de traumatisme cérébral diffus : œdème, oxygénation, circulation, métabolisme cérébral. Ce travail prolonge celui mené précédemment par Anne Millet et al. (BJA, in press). Il a montré un effet bénéfique du lactate de sodium sur l'oxygénation cérébrale post traumatique, avec réduction de l'œdème cérébral associé à un effet vasodilatateur, sur une analyse IRM jusqu'à la 4ème heure post-traumatique, chez des rats traités par lactate de sodium hypertonique. Après traitement, on a constaté aussi une amélioration de la dysfonction mitochondriale morphologique et fonctionnelle post traumatique, avec une baisse du taux de lactate endogène intracellulaire, traduisant une meilleure utilisation des substrats métaboliques par les mitochondries. Cette étude doit être

poursuivie afin de s'assurer que les modifications IRM et mitochondriales entraînent bien une amélioration des performances cognitives chez les rats traumatisés et traités par lactate de sodium.

❖ Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de comparer les effets du lactate de sodium molaire et du sérum salé isotonique dans un modèle d'œdème cérébral diffus post-traumatique chez le rat. Les critères de jugement principaux seront comportementaux et porteront sur l'analyse des performances neurocognitives jusqu'à 2 semaines après le traumatisme crânien. Les critères de jugement secondaires porteront sur les délais de réveil et de récupération des principaux réflexes et le taux de mortalité. Cette analyse neurocomportementale sera complétée par une analyse IRM, afin d'évaluer l'œdème cérébral.

Notre hypothèse est que l'injection de lactate exogène permettrait d'améliorer les performances neurocognitives des rats traumatisés traités.

II Méthodes

❖ Groupes d'animaux utilisés

Le protocole a eu lieu au sein de l'équipe 5 Barbier de l'Institut des Neurosciences de Grenoble de Janvier à Septembre 2017.

L'espèce animale est le rat Wistar mâle (350-500g). Les animaux sont répartis de manière aléatoire en 4 groupes de 10 animaux chacun :

- Groupe Sham Saline : rats non traumatisés recevant une injection continue de sérum physiologique (n=10).
- Groupe Sham Lactate : rats non traumatisés recevant une injection continue de lactate de sodium molaire (n=10).
- Groupe TC Saline : rats traumatisés recevant une injection continue de sérum physiologique (n=10).
- Groupe TC Lactate : rats traumatisés recevant une injection continue de lactate de sodium molaire (n=10).

Les rats sont numérotés et choisis de manière complètement aléatoire au fil des expérimentations. Une liste de randomisation par bloc est générée informatiquement pour déterminer dans lequel des 4 groupes se trouvera le rat. L'administration du traitement est effectuée en aveugle complet. Pour cela une personne extérieure à l'étude prépare les seringues de traitement (Saline ou Lactate) selon la liste de randomisation. Il n'y a aucune possibilité de différencier les deux traitements. Seul le groupe Sham ou TC est connu lors de l'expérimentation. L'aveugle est maintenu tout au long de l'étude et des tests comportementaux, jusqu'à l'analyse des résultats finaux.

❖ **Modèle expérimental**

Le protocole est réalisé dans le respect des règles éthiques de l'expérimentation animale, après avis favorable du comité d'éthique (référence 2017030614362942 du 08/03/2017). Le modèle de TC est celui de "l'impact-accélération", responsable d'un œdème cérébral diffus dès la première heure après le TC, sans fracture du crâne ni contusion hémorragique. Ce modèle a été validé au sein de l'équipe par des scores histologiques de lésion cérébrale et par une altération de l'atteinte neurocomportementale chez les animaux survivants.

Sous anesthésie générale par Isoflurane (Fraction inhalée 5% pour l'induction puis 2% pour l'entretien), le rat est intubé (lame pédiatrique Miller 0 et Cathéter 14G), ventilé mécaniquement (respirateur SAR-830/P CWE, Ardmore, PA) puis équipé d'une voie veineuse périphérique sur la queue (Cathéter 24G). La saturation en oxygène, la fraction de CO₂ expiré (End Tidal CO₂ : etCO₂) et la température corporelle (sonde rectale) sont monitorées en continu. Le maintien de la température corporelle à $36 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ est assuré par un dispositif de réchauffement externe (berceau avec circuit d'eau chaude). L'animal anesthésié est placé en décubitus ventral sur un berceau de mousse semi-rigide. Une masse de 500g est lâchée de 1,5m de haut à l'intérieur d'un tube en plexiglas et provoque le TC via une pastille de laiton collée entre les sutures lambda et bregma, après incision du scalp et mise à nue de la table externe par résection du périoste. La masse rebondit sur la pastille et la tête fait alors un mouvement de flexion-extension à l'origine de lésions axonales diffuses et d'un œdème cérébral réactionnel (Figure 1).

❖ **Intervention**

L'injection des molécules se fait sous forme de débit continu de 0,8 ml/Kg/H IVSE (intraveineux à la seringue électrique) sur 2 heures, 30 minutes après le TC, par voie périphérique. Le lactate de sodium 11% (2000 mOsm/l) est administré à la dose de 3,2 mOsm/Kg soit 1.6 ml/Kg sur 2h (pur). Le sérum physiologique est administré au même débit (308 mOsm/L).

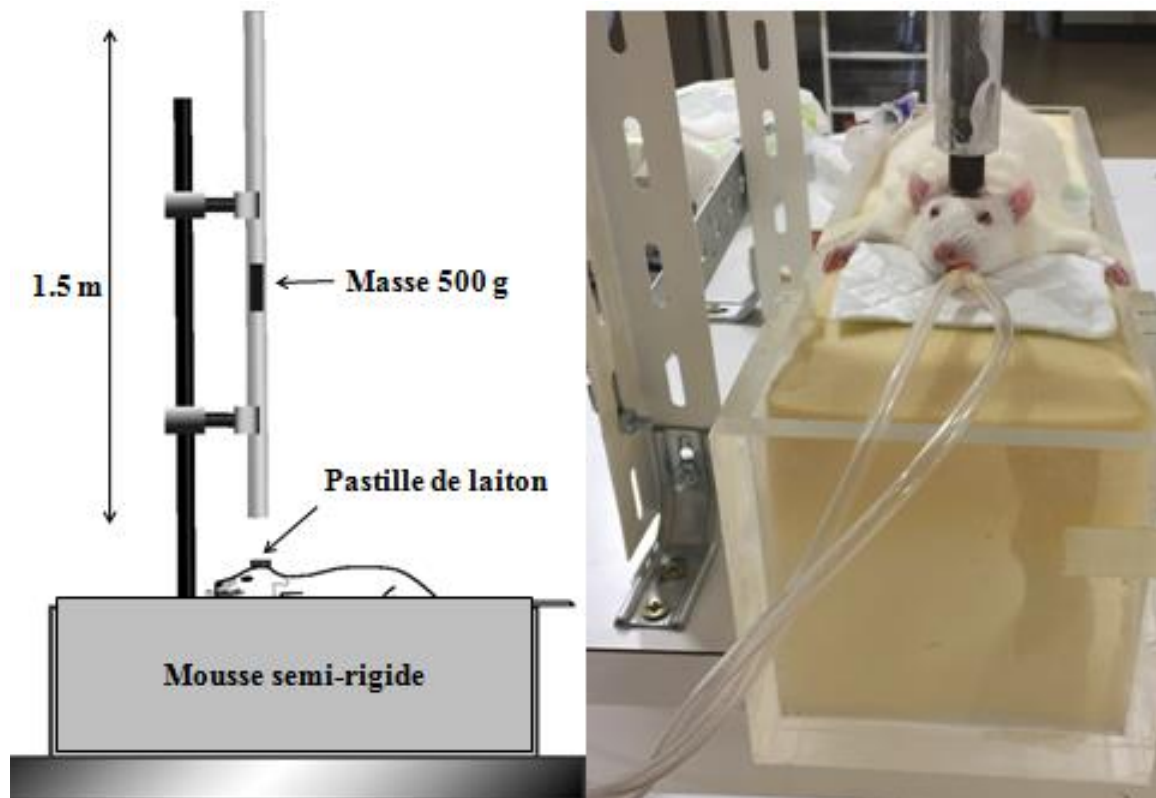


Figure 1: Schéma du modèle expérimental du traumatisme crânien "impact-accélération"

❖ Analyse IRM

Sur la plateforme IRMage, l'acquisition des images est réalisée dans un aimant horizontal de 7 Teslas (Bruker Biospec 47/40 USR AV III, Bruker BioSpin, Wissembourg, France) avant le traumatisme (pré), pour avoir une image de référence, puis à 15 min (H+15min) et à 2h30 (H+150min) du TC, ou horaire équivalent pour les rats Sham. Cette analyse précoce IRM permet de quantifier l'œdème cérébral sur une séquence de diffusion avec étude de l'ADC.

L'analyse des images IRM est effectuée à l'aide du logiciel Matlab® (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) avec le programme, développé au laboratoire : Image_Analyses_module. Pour chaque rat, un recalage rigide des images acquises à chaque temps est effectué entre chacun des temps (avant le TC, 15min et 150min après), de manière à ce que les coupes se correspondent anatomiquement entre elles, malgré la mobilisation de l'animal dans l'IRM entre les séquences et le changement de la position de référence. Pour chaque rat, une région d'intérêt

(ROI / region of interest) est tracée manuellement (cortex et caudoputamen) sur 3 coupes anatomiques successives en excluant les ventricules et le corps calleux. Grâce au recalage anatomique, la ROI était appliquée aux autres temps, sur les séquences d'ADC. Les ROI étaient ainsi, pour chaque rat, identiques à tous les temps et pour toutes les séquences. Pour un rat, une coupe, un temps et une séquence donnée, il était obtenu une valeur moyenne du paramètre considéré à travers les voxels de la ROI.

Nous avons aussi réalisé une analyse complémentaire, sur un échantillon plus réduit de rats, pour évaluer la variation d'ADC, et donc l'évolution de l'œdème cérébral, à J7, chez les rats traumatisés. Cette analyse reprend les mêmes principes que ceux précédemment cités.

❖ Réveil

A la fin de ce suivi post-traumatique ou équivalent, l'anesthésie générale est arrêtée, après injection intrapéritonéale de 20 mg de Paracétamol. On évalue les délais de récupération des principaux réflexes suivants : réflexe cornéen, retrait de la patte au pincement, tonus de la tête, auto-extubation et retournement sur le ventre (le rat étant placé sur le dos pendant toute la durée du réveil). Les animaux décédés avant la phase de réveil sont exclus. Les rats sont ensuite remis en animalerie avec eau et nourriture ad libitum selon un cycle lumière/veille régulé. Ils sont évalués et pesés quotidiennement, dans le respect des règles éthiques.

❖ Tests Neurocomportementaux

Avant le TC, les rats sont préconditionnés quotidiennement pour les différents tests comportementaux, après une phase d'habituation à l'expérimentateur. Pendant les 2 semaines de préconditionnement, ils subissent une restriction alimentaire (3 croquettes par jour en moyenne, soit 12g, adapté quotidiennement pour limiter la perte de poids à maximum 15% du poids de base), afin d'avoir une motivation suffisante à la recherche de nourriture. S'ils ne réussissent pas à faire le labyrinthe en moins de 5 min ou qu'ils entrent à nouveau dans un bras déjà visité plus de 3 fois à la fin de la période de préconditionnement, ils sont exclus de l'étude.

Les tests neurocomportementaux effectués, afin de tester les différentes fonctions du cerveau altérées par le traumatisme, sont les suivants :

- Le Test du retrait de l'adhésif (Adhesive Removal Test) qui reflète la négligence somatomotrice (27). On mesure la rapidité avec laquelle l'animal effectue une tâche simple par le retrait d'un scotch (1 x 1 cm) sur chacune des 2 pattes avant. Les rats sont préconditionnés 3 jours pour ce test. Il est réalisé aux 3^{ème} (J3), 7^{ème} (J7) et 14^{ème} jour (J14). La durée maximale du test est de 120 secondes. On chronomètre le temps que met l'animal à retirer les 2 adhésifs collés sur ses 2 pattes avant.

- Une analyse neurocognitive par test du Radial Maze, bien décrit dans la littérature (28,29). Il teste l'orientation spatiale et la mémoire. Il s'agit d'un labyrinthe en plastique noir surélevé à 1 m du sol, avec une plateforme centrale de 35 cm de diamètre et 8 bras de 70cm de long et 10 cm de large, avec un récipient caché au bout contenant une récompense sucrée (Sucrose Tablet 45 mg, TestDiet, USA). L'observateur est placé à 1 m du labyrinthe et la salle contient de nombreux indices visuels fixes. Ce test s'effectue en mesurant le délai d'atteinte des 8 bras, avec consommation de la récompense, le rat étant placé initialement au centre du labyrinthe. On compte aussi le nombre d'erreurs : nombre de réentrées dans un bras déjà visité et nombre de bras jamais visités. Le test s'arrête lorsque le rat a visité les 8 bras ou que 5 minutes se sont écoulées. Les rats sont préconditionnés pendant 2 semaines, en continu, pour ce test. Il est réalisé à J7, qui correspond à la phase aigüe, et J14 pour le début de la phase chronique. Les paramètres recueillis sont le temps pour visiter les 8 bras ainsi que le nombre d'erreurs totales commises pendant ce délai.

A chaque fois, les rats sont restreints en nourriture dans les 2 jours précédant le test, à visée motivationnelle. A la fin des tests, au 14^{ème} jour, les rats sont euthanasiés (Figure 2).

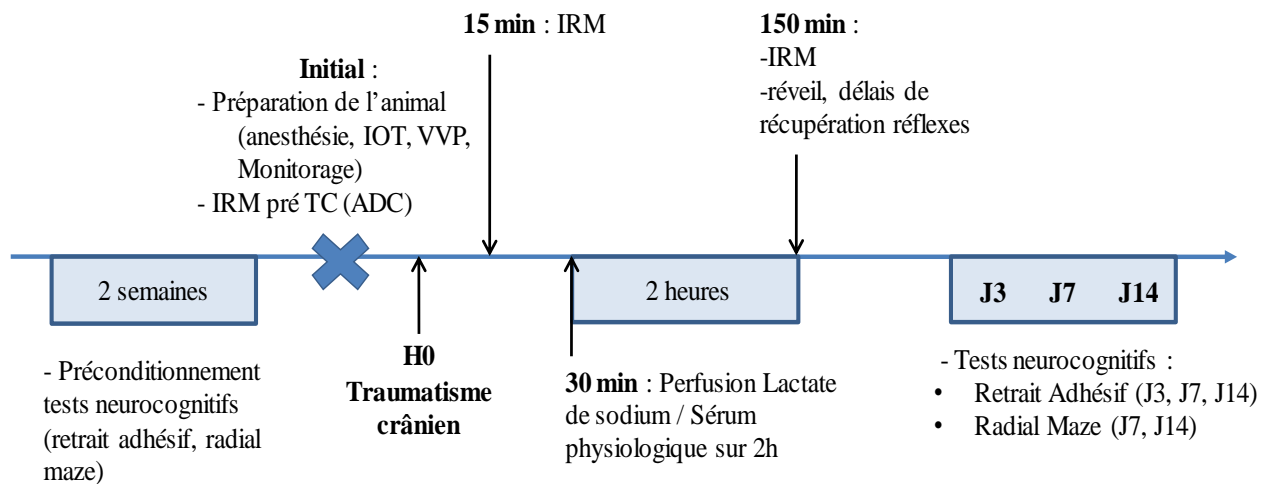


Figure 2 : Schéma simplifié du déroulement de l'étude. IOT : Intubation oro-trachéale, VVP : voie veineuse périphérique, ADC : coefficient de diffusion apparent de l'eau.

❖ Analyse statistique

Les données sont exprimées en médiane avec l'intervalle interquartile [1er - 3ème quartile] dans le texte et les figures. Tous les tests statistiques sont réalisés à l'aide du logiciel Statview® (StatView SE program, SAS Institute, Cary, NC, USA).

Nous avons choisi un test statistique non paramétrique car les données de comportement ne suivent pas une distribution normale et les échantillons sont trop petits. Le test non paramétrique d'analyse de la variance de Kruskal-Wallis est utilisé en premier. En cas de différence significative entre les groupes, un U-test de Mann-Whitney est alors effectué, avec correction de Bonferroni pour comparaisons multiples. Les tests statistiques sont faits avec un risque alpha de 5%.

Les résultats de la corrélation de Pearson sont donnés avec un intervalle de confiance à 95% (IC95%).

III Résultats

Cinquante-quatre animaux ont été inclus dans le protocole expérimental et 13 rats ont été exclus, dont 3 décédés après le traumatisme crânien. Les rats décédés à la phase post-traumatique immédiate représentent 13% des rats traumatisés. Quarante et un rats ont été analysés mais un rat a été euthanasié précocement dans le groupe Saline. Quarante rats ont donc été analysés en comportement, répartis en 4 groupes : 10 Sham Saline, 10 Sham Lactate, 10 TC Saline et 10 TC Lactate (Figure 3).

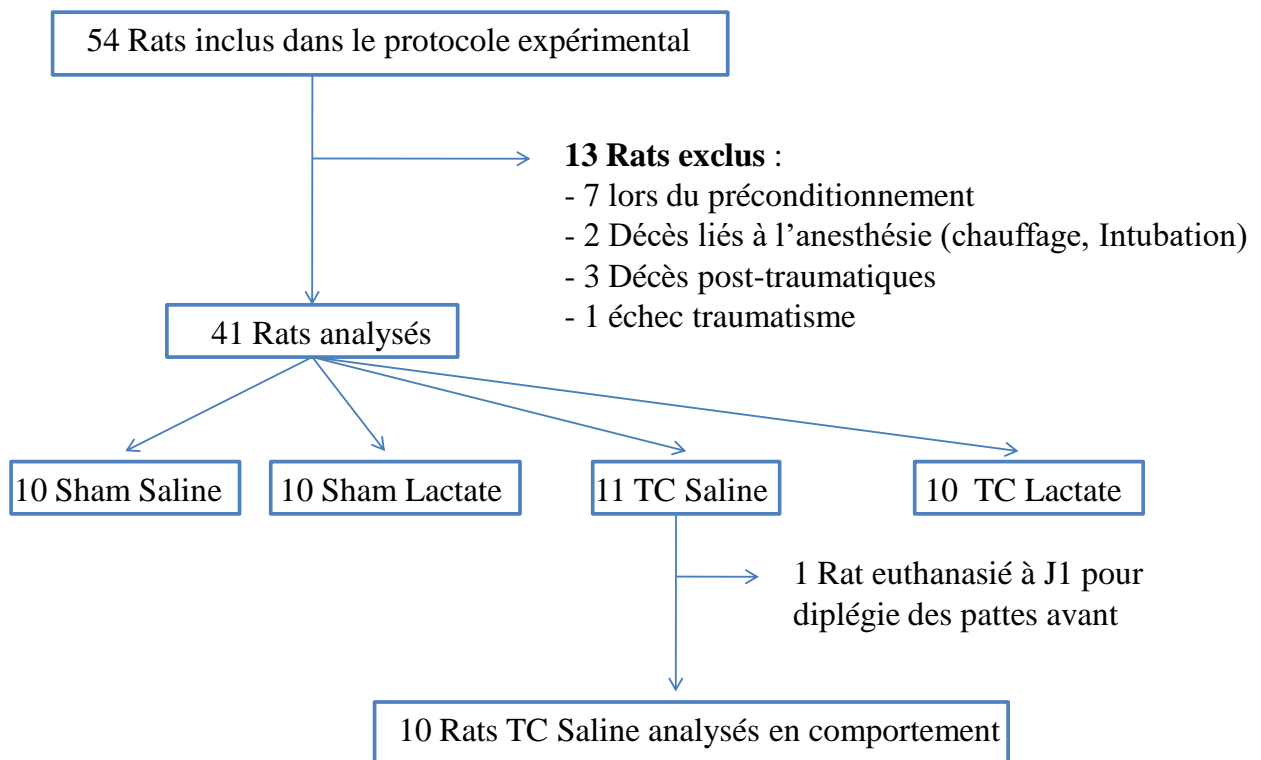


Figure 3: Diagramme de flux

Les paramètres physiologiques (âge, poids, etCO₂, température), recueillis le jour du traumatisme et pendant le suivi IRM, ne sont pas différents entre les 4 groupes, de même que la durée d'anesthésie et les résultats obtenus pendant le préconditionnement (Tableau 1).

	Sham Saline	Sham Lactate	TC Saline	TC Lactate	p
Poids (g)	415 [402-431]	414 [394-443]	436 [420-456]	438 [413-454]	0.303
Température (°C)	35.7 [33-36.2]	36.1 [35.8-36.5]	35.7 [35.5-36]	36.1 [35.6-36.5]	0.882
etCO ₂ (mmHg)	31 [31-36]	31 [31-36]	31 [31-31]	31 [31-33]	0.937
Durée anesthésie (min)	208 [203-214]	204 [200-207]	203 [199-211]	202 [199-212]	0.650
Temps réussite radial maze en préconditionnement (s)	107 [89-116]	79 [66-104]	84 [65-106]	66 [61-80]	0.199

Tableau 1 : Principaux paramètres des différents groupes. Le poids, la température et l'etCO₂ sont recueillis le jour du TC.

Les données sont exprimées en médiane [1er-3ème quartile], p est obtenu par un test de Kruskal-Wallis comparant les 4 groupes. etCO₂ = pression partielle en CO₂ expiré.

❖ Analyse de l'œdème cérébral post-traumatique en IRM : delta ADC

Après le traumatisme crânien, on assiste à une augmentation précoce de l'ADC, dans les 2 groupes traumatisés, dès l'IRM réalisée à 15 min. Il n'y a pas de différence de variation de l'ADC entre ces 2 groupes traumatisés, avant administration du traitement ; ce qui traduit un traumatisme crânien équivalent. Dans les 2 groupes Sham, la variation de l'ADC est minime (Figures 4 et 5).

La variation d'ADC entre l'IRM réalisée avant le TC (pré) et celle réalisée 2h30 après (H+150min), c'est à dire à la fin de l'injection du traitement, est statistiquement significative lorsque l'on compare les 2 groupes traumatisés aux 2 groupes Sham (p=0.04). La variation d'ADC est plus importante dans le groupe TC saline à 8.5 [0.6 - 15] % versus 3.6 [-2.9 - 8.2] % dans le groupe TC Lactate, mais non significative (p=0.17). Avec l'administration de lactate de sodium hypertonique, on assiste à une diminution de l'ADC. Avec le placebo, l'ADC continue son ascension chez les rats traumatisés. Le lactate permet donc de stabiliser la valeur de l'ADC, traduisant une diminution de l'œdème vasogénique, alors qu'avec le sérum physiologique ce dernier continue d'augmenter.

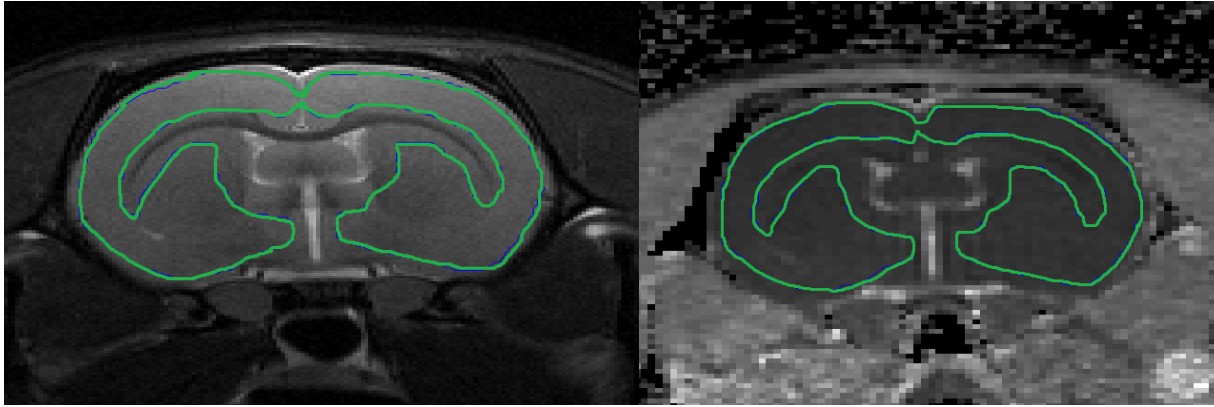


Figure 4: IRM avant TC avec séquence anatomique (à gauche) et séquence de diffusion (à droite). La ROI est dessinée en vert.

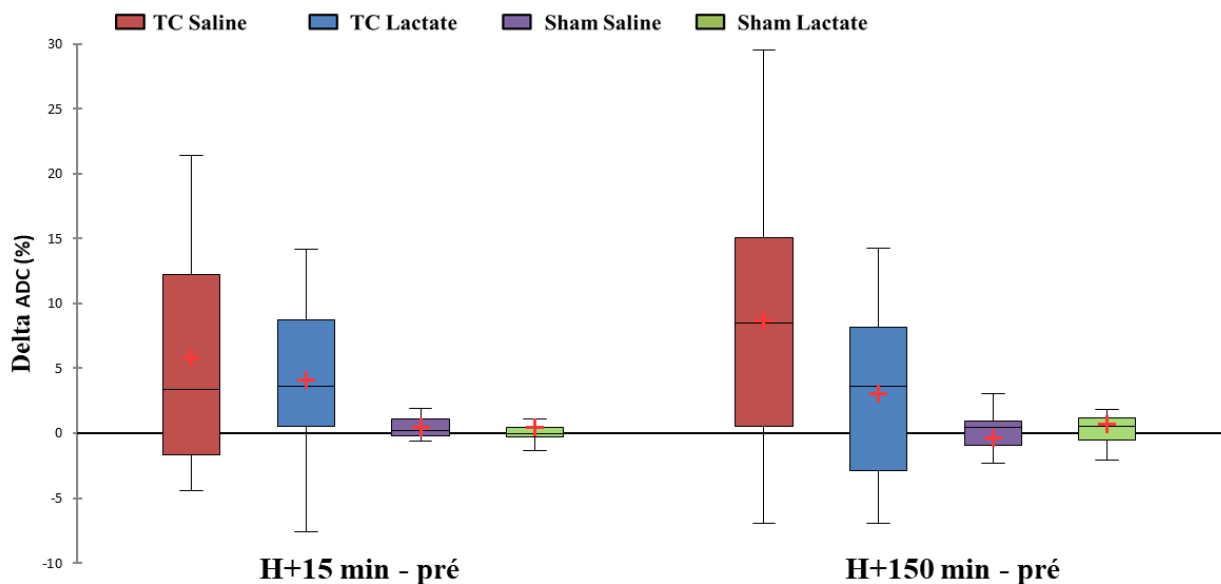


Figure 5 : Variation de l'ADC présentée sous forme de Delta entre l'IRM précédant le traumatisme et celle réalisée 15 minutes après (H+15min -pré), et entre celle précédant le traumatisme et celle réalisée 2h30 après (H+150min - pré) pour chacun des 4 groupes (TC Saline, TC Lactate, Sham Saline, Sham Lactate). Les résultats sont exprimés en pourcentage de variation par rapport à la valeur initiale. Le Box plot montre la médiane, les 1er - 3ème quartiles (boîte) et les 10ème - 90ème percentiles (moustache) + représente la moyenne.

Six rats supplémentaires (3 TC Lactate et 3 TC Saline) ont été analysés en IRM au 7^{ème} jour, dans une analyse complémentaire.

La variation d'ADC entre l'IRM réalisée avant le TC et celle réalisée au 7^{ème} jour était de - 11.5 [-13.1 ; -9.2] % dans le groupe TC Saline contre - 2.4 [-4.1 ; 0.4] % dans le groupe TC Lactate. Malgré un effectif réduit, cette différence était significative avec $p = 0.049$. Le lactate permettrait donc de diminuer l'œdème cérébral vasogénique à la phase précoce mais aussi de diminuer l'œdème cellulaire à une phase plus tardive.

❖ Analyse de la survie et du poids

Un rat est mort dans le groupe TC Saline versus aucun dans les autres groupes. Il s'agit d'un point limite : Ce rat a été euthanasié pour raison éthique devant une diplégie des pattes avant avec rétraction spastique, l'empêchant de se nourrir et d'effectuer les tests comportementaux.

La Perte de poids est similaire dans les 2 groupes traumatisés à J1 avec - 6.6 [-9.2 ; -4.8] % dans le groupe TC Saline et - 6.9 [-8.29 ; -6.14] % dans le groupe TC Lactate ($p = 0.73$) ; ainsi qu'à J7 avec respectivement - 7.8 [-8.3 ; -7.3] % et - 7.6 [-11.7 ; -5.5] % ($p = 0.87$). Les groupes Sham ont perdu significativement moins de poids que les TC à J1 - 2.7 [-3.6 ; -1.9] % et à J7 - 4.1 [-6.2 ; -2.8] %. Il n'y a pas de différence entre les 2 groupes Sham.

❖ Analyse du réveil

Il y a une différence significative pour la durée de récupération de tous les principaux réflexes entre les groupes traumatisés et les groupes Sham ($p < 0.05$) mais aucune différence significative n'est retrouvée entre les traumatisés Lactate et les traumatisés Saline ($p = 0.18$ pour le délai de retrait de la patte). De même, il n'y a pas de différence significative entre les groupes Sham Lactate et Sham Saline (Figure 6).

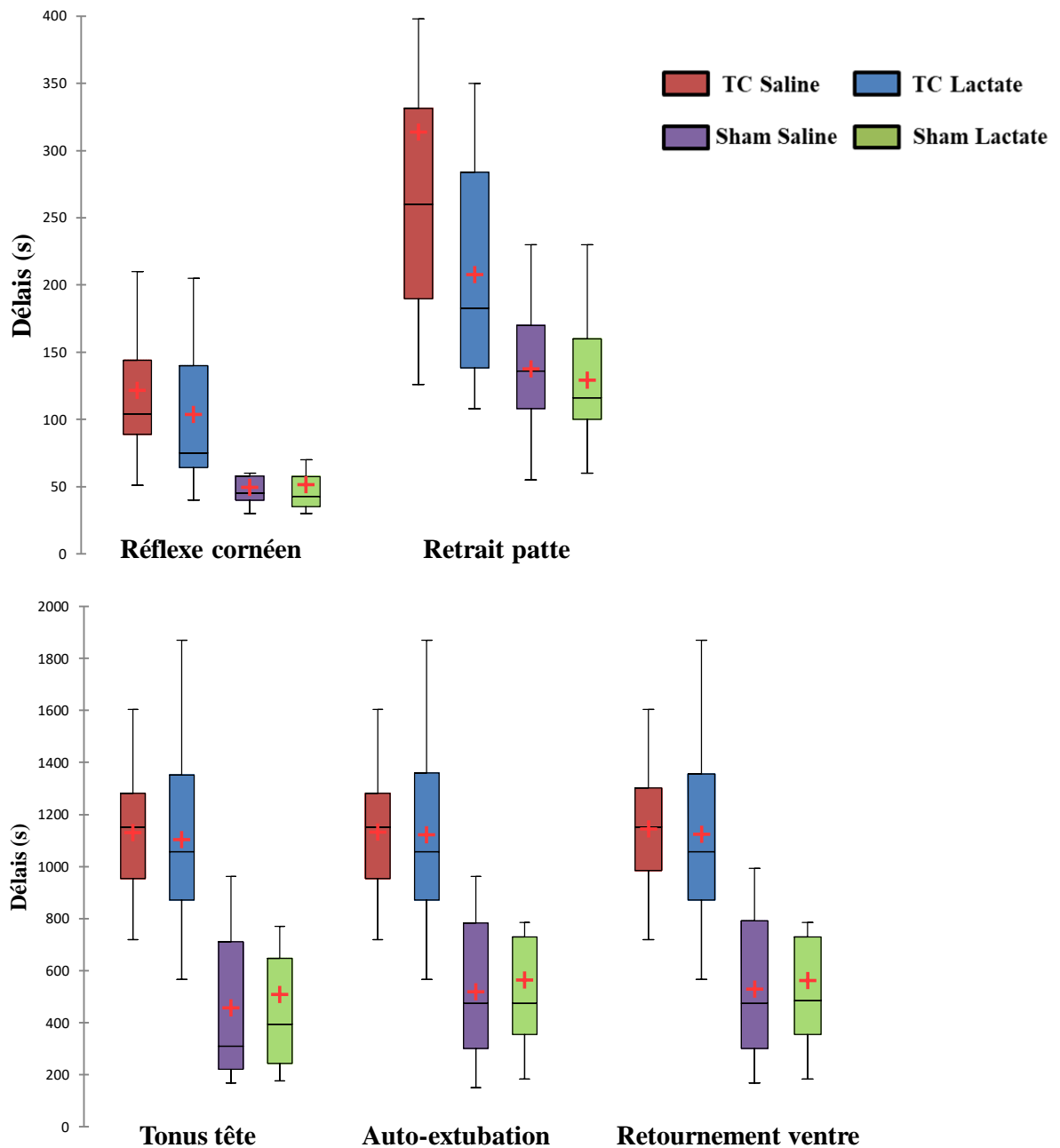


Figure 6 : Délais (en secondes) de récupération des réflexes neurologiques après traumatisme (ou équivalent pour les groupes Sham) pour les 4 groupes TC Saline, TC Lactate, Sham Saline et Sham Lactate. Le Box plot montre la médiane, les 1er - 3ème quartiles (boite) et les 10ème - 90ème percentiles (moustache) + représente la moyenne

❖ Analyse du Test du retrait de l'adhésif

Les rats du groupe TC Lactate sont plus rapides pour retirer les scotchs de leurs 2 pattes avant par rapport à ceux du groupe TC Saline de manière significative à J7 ($p=0.03$) avec un délai de retrait de 6 [5 - 9] s pour le groupe TC Lactate et de 13 [8 - 17] s pour le groupe TC Saline; ainsi qu'à J14 ($p=0.02$) avec respectivement 5 [5 - 9] s et 11 [8 - 26] s. Ces résultats ne sont pas significatifs à J3 ($p=0.09$) avec un délai cependant bien abaissé à 19 [11 - 51] s dans le groupe TC Lactate versus 100 [23 - 120] s dans le groupe TC Saline. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes Sham, ni entre le groupe TC Lactate et les 2 groupes Sham (Figure 7).

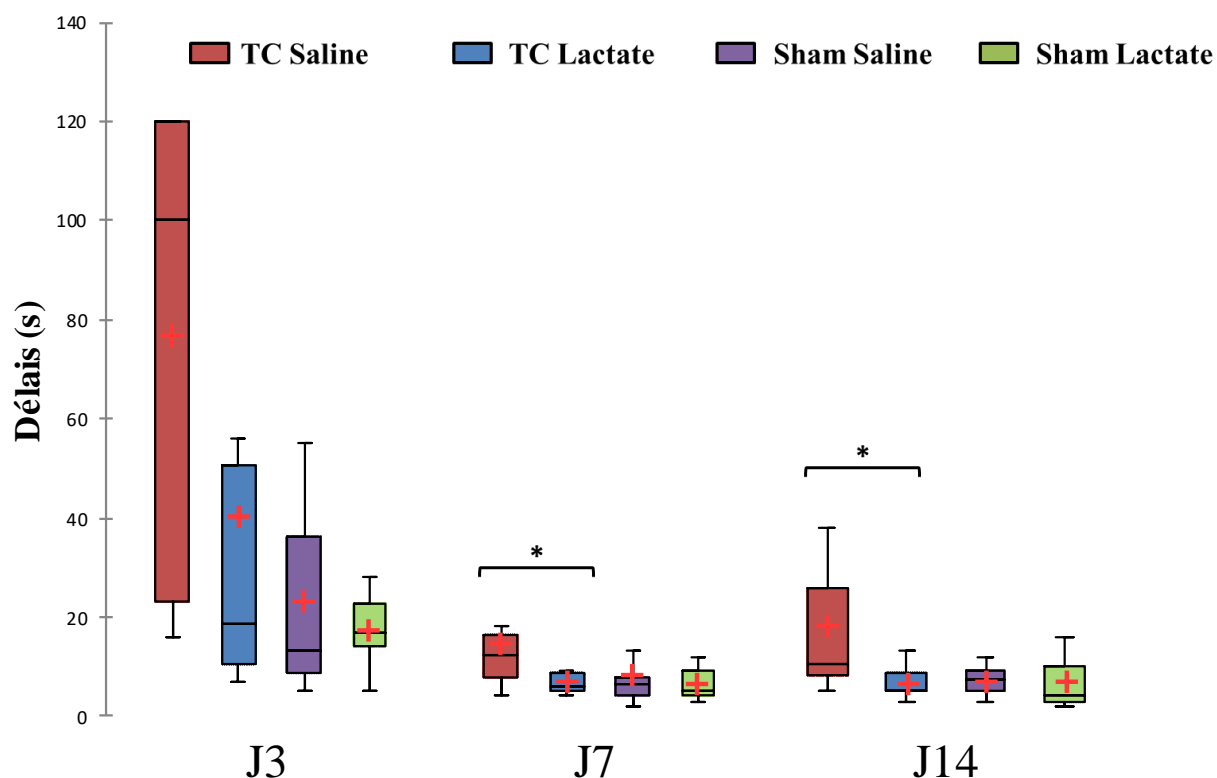


Figure 7 : Délais (en secondes) pour retirer l'adhésif des 2 pattes avant au 3ème, 7ème et 14ème jour après traumatisme dans les groupes TC Saline, TC Lactate, Sham Saline et Sham Lactate. Le Box plot montre la médiane, les 1er - 3ème quartiles (boite) et les 10ème - 90ème percentiles (moustache) + représente la moyenne * $p<0.05$.

❖ Analyse du Radial Maze

Quatre rats traumatisés sur 10 (40%) traités par du sérum physiologique n'ont pas réussi à terminer le labyrinthe dans les 5 minutes à J7 versus aucun dans les 3 autres groupes, notamment dans le groupe TC lactate. Ces rats qui ont échoué ont reçu la plus grande durée comme score (300 s).

Au 7ème jour, les rats TC Lactate ont mis 99 [73 - 134] s et fait 2 [0-3] erreurs alors que les rats TC Saline ont mis 176 [127 - 300] s et fait 5 [2 - 6] erreurs. Cette différence de temps est significative avec $p= 0.04$. Il n'y a en revanche pas de différence significative en nombre d'erreurs entre les 2 groupes traumatisés ($p=0.09$).

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes Sham et le groupe TC Lactate alors qu'il existe une différence significative entre les 2 groupes Sham et le groupe TC Saline en ce qui concerne la durée et le nombre d'erreurs ($p<0.05$).

Au 14ème jour, la différence de délai n'est plus significative ($p=0.11$) avec une médiane de 74 [69 - 119] s et 1 [0 - 2] erreur pour le groupe TC Lactate versus 129 [99 - 188] s et 1 [0 - 3] erreur pour le groupe TC Saline (Figures 8).

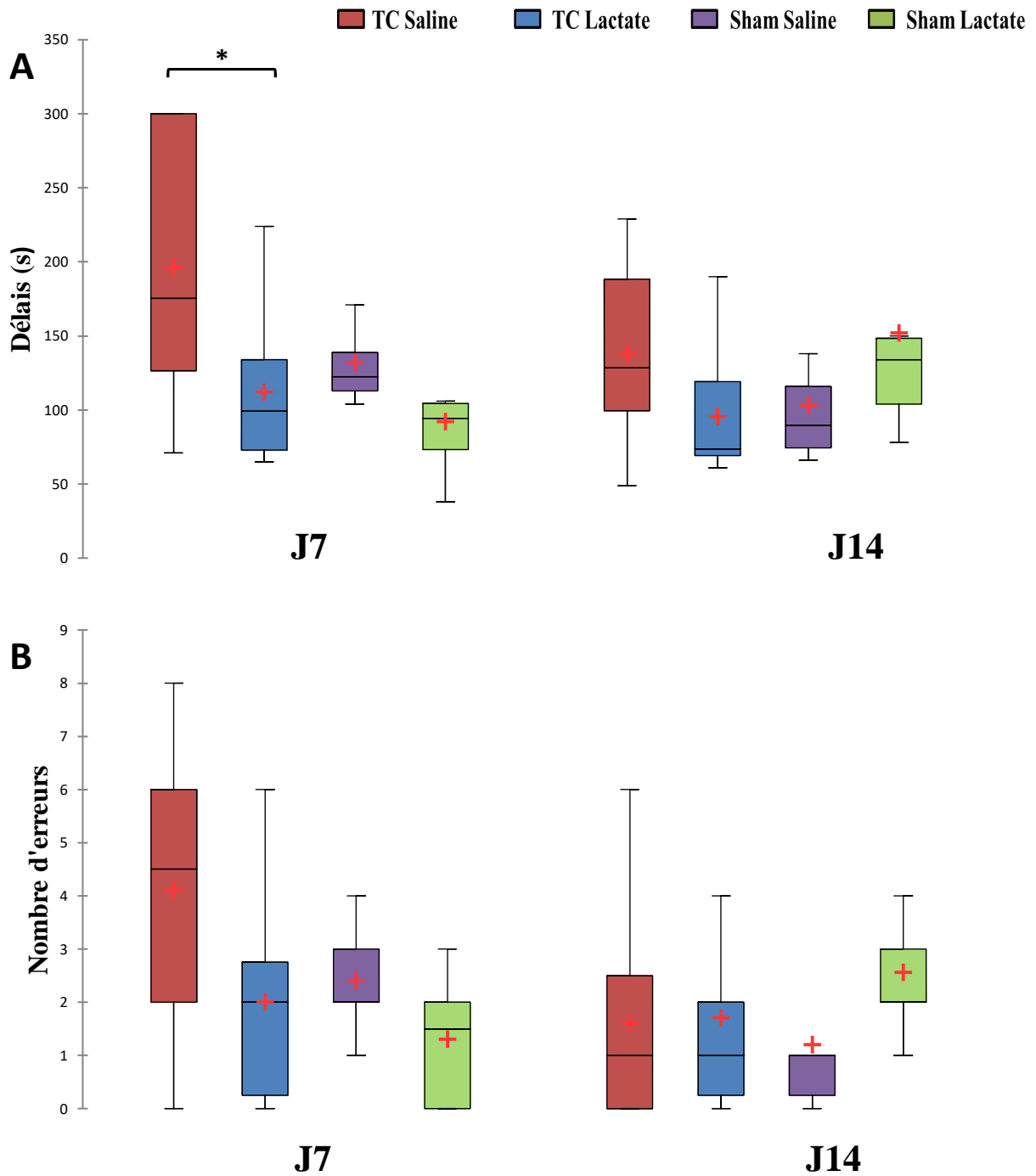


Figure 8 : Délais (en secondes) **A** et Nombre d'erreurs totales **B** lors de la réalisation du radial maze au 7ème (J7) et 14ème jour (J14) après le traumatisme dans les groupes TC Saline, TC lactate, Sham Saline et Sham Lactate. Le Box plot montre la médiane, les 1er - 3ème quartiles (boîte) et les 10ème - 90ème percentiles (moustache) + représente la moyenne. * $p < 0.05$

❖ Corrélation entre les tests neurocomportementaux et l'œdème cérébral

Afin de savoir s'il existait une corrélation entre l'importance de l'œdème cérébral, et les performances neurocognitives des rats traumatisés, nous avons réalisés une corrélation de Pearson reprenant les données de tous les rats traumatisés crâniens, Saline et Lactate. L'œdème cérébral était évalué par la variation d'ADC entre l'IRM réalisée avant le traumatisme et celle réalisée à H+150 min (Figure 9).

La corrélation de Pearson est statistiquement significative en ce qui concerne le délai de réalisation du Radial Maze à J7 : $\rho = 0.76$ IC95% [0.42 ; 0.91] ($p < 0.001$).

Elle est aussi statistiquement significative pour le Test du retrait de l'adhésif, réalisé au 7^{ème} jour : $\rho = 0.75$ IC95% [0.40 ; 0.91] ($p < 0.001$).

Plus la variation d'ADC est importante, moins les rats réussissent le Radial Maze et le Test du retrait de l'adhésif à J7.

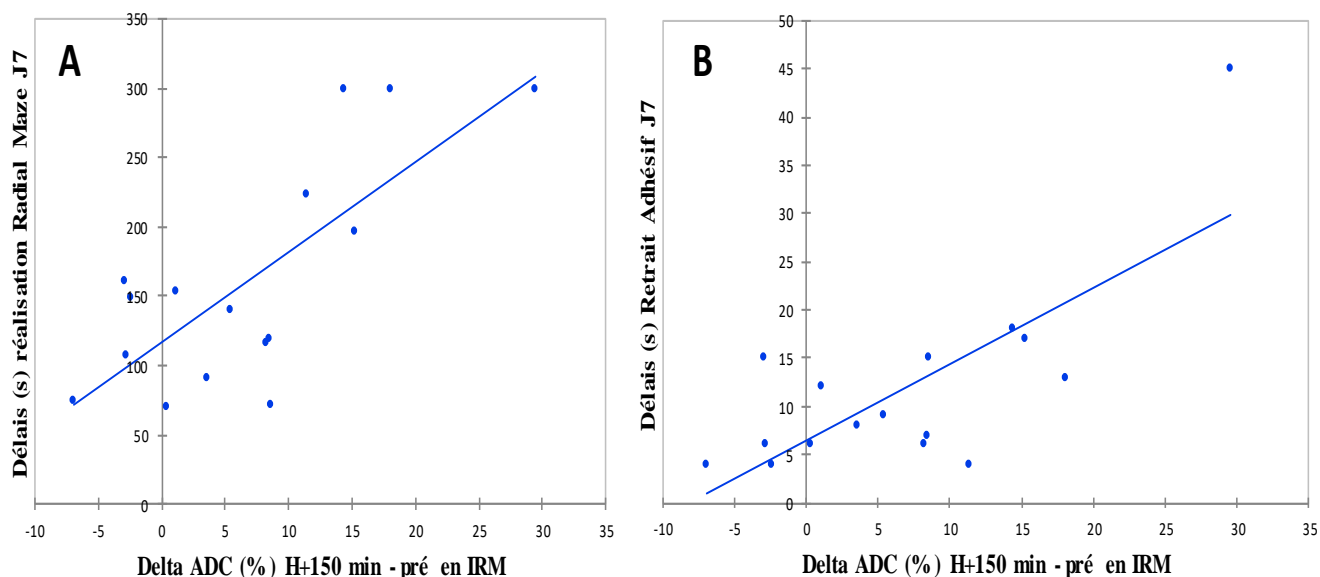


Figure 8 : Corrélation de Pearson entre le délai de réalisation du radial maze à J7 (A) ou le délai de retrait du scotch sur les 2 pattes avant (B) et la variation d'ADC entre l'IRM précédant le traumatisme et celle réalisée 150 min après, chez l'ensemble des rats traumatisés (TC Lactate et TC Saline).

IV Discussion

Résultats principaux et perspectives :

Le lactate de sodium hypertonique apparaît comme une thérapeutique neuroprotectrice prometteuse. En effet, il améliore de manière significative les performances neurocognitives des rats traités après un traumatisme crânien à court terme (test du retrait de l'adhésif et labyrinthe radial). Ces effets se retrouvent même à plus long terme (14 jours), de manière significative sur le test du scotch. L'amélioration des tests cognitifs est probablement liée à une baisse de l'œdème cérébral observée en IRM (moindre variation d'ADC) chez les rats traumatisés et traités par du lactate de sodium. La corrélation entre la variation d'ADC et la réussite aux tests neurocomportementaux corrobore bien cela.

Même si les résultats ne sont pas toujours significatifs, en raison notamment d'une grande variabilité individuelle lors de la réalisation des tests de comportement, le lactate de sodium semble réellement améliorer les performances neurocognitives et la survie après TC. En effet, nous avons eu une faible mortalité post-traumatique mais le seul rat décédé se trouvait dans le groupe TC Saline. Enfin 40% des rats traumatisés traités par placebo n'ont pas réussi à refaire le labyrinthe dans les 5 minutes imparties au 7^{ème} jour contre 0% dans le groupe traumatisé traité par du lactate de sodium. Les résultats neurocomportementaux des rats TC Lactate et ceux des rats n'ayant pas subi de traumatisme cérébral (groupes Sham) sont très proches pour les deux tests réalisés.

Tous les tests et le recueil de données sont réalisés en aveugle du traitement alloué, ce qui constitue un point fort indéniable de cette étude. Les rats sont randomisés aléatoirement dans les différents groupes. Ceci réduit considérablement les biais. L'autre intérêt de cette étude est l'utilisation d'un critère clinique fort sur l'intérêt du lactate de sodium après un traumatisme

crânien. En effet, même s'il existe déjà des études utilisant le lactate chez l'homme, aucune n'a encore montré un impact sur le devenir neurologique des patients traités.

Nous avons choisi d'évaluer les performances cognitives des rats avec le test du scotch (Adhesive removal test) et le labyrinthe radial (Radial Maze). Ce dernier teste, selon les modalités de réalisation, les mémoires de travail (working memory) et de référence (reference memory). Ici, nous avons principalement travaillé sur la mémoire de travail à court terme. Mais c'est surtout cette mémoire de travail qui est altérée après un TC (30). De plus, le préconditionnement et les tests sont plus simples et reproductibles. Le Radial Maze reste un test imparfait car il nécessite une restriction en nourriture avec des cages individuelles, et constitue ainsi une source de stress pouvant perturber les tests. Le Morris Water Maze s'affranchit de cette restriction mais son utilisation n'était pas possible dans notre laboratoire. Le Radial Maze reste néanmoins un test neurocomportemental fiable et très utilisé dans la littérature, comparable au Morris Water Maze (31). Le test du retrait de l'adhésif, quant à lui, permet de mettre en évidence un déficit sensitif, moteur ou une négligence.

Il n'y a pas de différence de poids entre les 2 groupes traumatisés. La différence dans la réussite des tests neurocomportementaux ne peut donc pas être liée à une potentielle déshydratation ou dénutrition. En plus, les rats ont tous été restreints en nourriture avant la pesée du 7^{ème} jour. Une différence sur les délais de réveil entre les 2 groupes traumatisés était attendue mais n'a pas été observée. Nous pouvons donc supposer qu'un réveil plus rapide après un traumatisme n'est pas lié à une meilleure réussite aux tests neurocomportementaux.

Enfin, en ce qui concerne les données IRM, le lactate de sodium molaire stabilise la valeur de l'ADC et évite ainsi l'augmentation naturelle de l'ADC observée avec le sérum physiologique à la phase précoce du TC. Ceci traduirait une diminution de l'œdème vasogénique après TC. Le lactate, de par son effet hypertonique, diminuerait l'extravasation plasmatique d'eau libre à travers les capillaires cérébraux. Il existe aussi probablement un rôle métabolique du lactate de sodium. Il serait intéressant de poursuivre ces expérimentations avec un groupe de rat traumatisé recevant du sérum salé hypertonique pour distinguer l'effet hypertonique du lactate de sodium de ses effets métaboliques, que ce soit au niveau comportemental comme au niveau de l'imagerie, avec des cartes d'œdème et d'oxygénation cérébrale.

De plus, après un TC l'évolution naturelle de l'ADC est d'augmenter dans la première heure puis de rapidement diminuer jusqu'à atteindre un minimum autour du 7ème jour (32). L'œdème vasogénique initial laisse rapidement la place à un œdème cellulaire persistant. Il serait donc plus intéressant d'évaluer l'œdème cérébral à ce délai, juste après la réalisation des tests comportementaux. Initialement, nous avons préféré nous abstenir de réaliser une IRM à J7 en raison du risque anesthésique, chez des rats traumatisés récemment, et du risque de perturber les résultats des tests comportementaux. Mais devant une faible mortalité et une récupération correcte des fonctions supérieures, nous avons testé cela sur 6 rats traumatisés (3 TC Saline et 3 TC Lactate) et la variation d'ADC observée était plus importante qu'à la phase précoce. De plus les résultats étaient significatifs, malgré le faible effectif, en faveur du lactate de sodium. Celui-ci stabilise l'ADC à J7 et réduit donc l'œdème cellulaire. Des effectifs plus importants sont à prévoir lors de prochaines expérimentations. La variation d'ADC à J7 pourrait potentiellement constituer un facteur pronostic après un traumatisme crânien.

Validité extrinsèque :

Ces résultats s'inscrivent dans la suite logique de l'étude précédemment menée dans notre laboratoire par Anne Millet et al. (BJA, in press). Il a été montré que le lactate de sodium molaire diminuait l'œdème cérébral et améliorait l'oxygénation cérébrale à la phase précoce d'un traumatisme crânien en comparaison à du sérum salé isotonique. L'administration de lactate de sodium hypertonique diminuait la dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale et l'accumulation post-traumatique de lactate intracellulaire endogène, traduisant une meilleure utilisation des substrats métaboliques par la mitochondrie. Les mitochondries paraissaient aussi moins lésées en microscopie électronique. Ces éléments expliquent certainement l'amélioration du devenir neurologique des animaux traités et la meilleure réalisation des tests neurocomportementaux. Notre étude vient donc compléter les résultats précédents, en montrant que les modifications IRM et structurelles ont un impact sur le pronostic neurologique des animaux traités.

Ces données sont aussi comparables aux résultats expérimentaux de différentes études. Sur un modèle de traumatisme crânien différent, unilatéral par fluid percussion, *Holloway et al.* et *Rice et al.* ont montré que le lactate de sodium molaire améliorait les performances des rats lors de la réalisation du Morris Water Maze du 11^{ème} au 14^{ème} jour post-traumatique (21,22). Notre étude actuelle, en plus de rajouter une analyse IRM, utilise le modèle de l'impact accélération. Ce dernier permet d'obtenir des lésions axonales diffuses sur l'ensemble du cerveau, plus proche des TC observés chez l'homme en pratique clinique (33,34). Les doses de lactate que nous avons utilisées sont aussi un peu plus importantes, comparables à celles des essais thérapeutiques humains.

Rôle du lactate :

De nombreuses preuves étayent l'hypothèse selon laquelle le lactate de sodium serait bénéfique après un traumatisme crânien. En effet, le lactate de sodium molaire présente plusieurs effets cérébraux. Par ses effets hypertoniques, il améliore l'hémodynamique cérébrale avec diminution de la PIC et diminution de l'œdème cérébral (23,24,25). Il a aussi montré une amélioration de la microcirculation (35) et un effet vasodilatateur (36). Enfin le lactate de sodium présente des propriétés métaboliques puisqu'il est un élément central de la navette lactate astrocyte-neurone. Il ne serait pas seulement un substrat énergétique mais aussi une molécule signal et de régulation du glucose dans la circulation cérébrale (37). Certains auteurs parlent même de lactormone (38). L'étude de *Bouzat et al.* (25) met en évidence une amélioration du métabolisme énergétique cérébral à la suite d'une administration de lactate exogène chez des patients traumatisés crâniens. En microdialyse cérébrale, on observe ainsi une augmentation significative des concentrations de lactate, pyruvate et glucose, ainsi qu'une diminution du glutamate, de façon parallèle à une diminution de la PIC. Le traitement par lactate de sodium, à la phase précoce du TC, épargnerait le glucose et permettrait donc de réduire cette crise énergétique aux effets délétères. Le glucose épargné pourrait être redirigé vers la voie du pentose phosphate (Pentose Phosphate Pathway) pour protéger le cerveau contre le stress oxydatif. La baisse du glutamate extracellulaire par recapture astrocytaire et transformation en glutamine favoriserait aussi la transmission synaptique (39,40)

Glenn et al. (41) montre que le lactate sanguin, via la néoglucogénèse, est le principal précurseur du glucose. Ainsi la contribution du lactate à la production de glucose dans le sang passe de 15% chez les sujets contrôles à 67% chez les patients victimes d'un TC.

Cependant, *Dienel* (42) explique que la navette lactate astrocyte-neurone est un modèle simple mais incompatible avec les résultats de nombreuses études. De plus, une crise métabolique non ischémique survient fréquemment après un TC, par dysfonction mitochondriale. Celle-ci peut restreindre l'oxydation du lactate. L'accumulation extracellulaire du lactate, par dysfonction mitochondriale, serait même un facteur de mauvais pronostic (17). Le traitement par pyruvate exogène pourrait être une alternative au lactate car il ne nécessite pas de navette redox.

Notre étude présente plusieurs limites :

Une des principales limites est la faible mortalité immédiate après TC (13%). Le traumatisme n'était peut-être pas assez fort, d'autant plus que nous avons changé la mousse et l'appareil permettant de réaliser le TC récemment car ils étaient trop vétustes (Il s'agit toujours de la même masse avec la même hauteur de chute et peu de frottements). La mortalité à la phase précoce d'un traumatisme crânien grave chez l'homme est souvent supérieure à 30%. Cependant, avec une mortalité plus élevée, on pourrait s'attendre à une différence encore plus importante entre les TC Lactate et Saline. De plus, nous avons eu peu de mortalité ou de déficits neurologiques dans les jours suivants le traumatisme. Un seul rat dans le groupe TC placebo a dû être euthanasié en raison d'une diplégie des pattes avant l'empêchant de se nourrir et de s'hydrater. Il n'y a eu aucune séquelle identifiée dans le groupe TC lactate.

L'Isoflurane utilisé pour l'anesthésie peut altérer les performances des différents tests (43). Ce gaz halogéné a une action directe vasodilatatrice artérielle et altère la vasoréactivité au CO₂ ainsi que l'autorégulation du débit sanguin cérébral. Dans notre étude, nous avons utilisé 2 groupes Sham anesthésiés pendant la même durée et avec la même concentration d'Isoflurane. Ces rats avaient de meilleures performances dans le labyrinthe que les rats traumatisés traités

par du sérum physiologique. Il est cependant vrai que leurs performances étaient moins bonnes que lors du préconditionnement ; ce qui pourrait bien montrer un effet de l'anesthésie sur les performances neurocognitives à court terme.

Enfin, le lactate est administré IVSE sur 2h, soit près de 0.8 mmol de lactate au total par rat. Il s'agit d'une dose importante mais nous ne savons pas quelle est la dose effective dans le cerveau ; le lactate pouvant être utilisé par d'autres organes comme le cœur ou le foie. L'augmentation de la lactatémie a cependant bien été vérifiée dans une étude précédemment menée.

En conclusion, l'administration de lactate de sodium molaire dans les suites d'un traumatisme crânien permet d'améliorer les performances neurocognitives des rats traités jusqu'au 14^{ème} jour post-traumatique. Les mécanismes sont probablement multiples : hypertonique et anti-œdémateux mais aussi vasculaire et métabolique. L'utilisation du lactate de sodium hypertonique chez l'homme apparaît ainsi comme une thérapie prometteuse.

Conclusion

THÈSE SOUTENUE PAR : Thibaud CRESPY

TITRE :

EFFETS NEUROCOMPORTEMENTAUX DU LACTATE DE SODIUM MOLLAIRE DANS UN MODELE ANIMAL DE TRAUMATISME CRANIEN DIFFUS

CONCLUSION :

Le Traumatisme Crânien (TC) est un problème majeur de santé publique, touchant l'adulte jeune et responsable d'une mortalité et de séquelles importantes. Le Lactate de Sodium Hypertonique (LSH) apparaît comme un traitement neuroprotecteur prometteur, par ses effets hypertonique et métabolique. Notre objectif est d'évaluer les effets neurocomportementaux d'une administration post-traumatique de LSH dans un modèle animal de traumatisme crânien diffus.



Quatre groupes de rats (n=10) étaient étudiés. Les rats TC-Lactate et TC-Saline recevaient pendant 2 heures une injection continue de LSH ou de sérum physiologique, respectivement, 30 minutes après un TC par "impact acceleration". De même, deux groupes Sham sans TC recevaient les mêmes thérapeutiques. L'œdème cérébral était mesuré en IRM 7 T à la fin de l'injection, juste avant le réveil des rats. Le déficit cognitif était évalué par le Test du retrait de l'adhésif et le Radial Maze aux 7^{ème} et 14^{ème} jours.

Parmi tous les groupes, un seul rat est mort dans le groupe TC-Saline le 1^{er} jour. On note une tendance, non significative, à la baisse de l'œdème cérébral vasogénique dans le groupe TC-Lactate comparé au groupe TC-Saline. 40% des rats TC-Saline n'ont pas réussi le Radial Maze au 7^{ème} jour (ils ont donc reçu le score maximal de 300s) contre aucun dans les autres groupes. Les rats du groupe TC-Saline ont mis 99 [73-134] s versus 176 [127-300] s dans le groupe TC-Lactate (p=0.04). Les rats TC-Lactate ont retiré les 2 scotchs de leurs pattes avant plus vite que dans le groupe TC-Saline au 7^{ème} (p=0.03) et au 14^{ème} jour (p=0.02).

L'administration de Lactate de sodium hypertonique dans les suites d'un traumatisme crânien diffus permet d'améliorer les performances neurocognitives des rats traités jusqu'au quatorzième jour post-traumatique. Les mécanismes sont probablement multiples : hypertonique et anti-œdémateux mais aussi vasculaire et métabolique. Cette molécule présenterait donc un grand intérêt en thérapeutique humaine pour traiter, à la phase précoce, les patients victimes d'un traumatisme crânien.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 11/04/2018

LE DOYEN DE L'UFR DE MÉDECINE	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE JURY DE MÉDECINE
	
Pr. Patrice MORAND	Pr. Jean-François PAYEN

Bibliographie

1. Peeters W, Van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, Maas AI. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe. *Acta Neurochirurgica* 157, no. 10 (2015): 1683–96.
2. Langlois J.A., W. Rutland-Brown, M.M. Wald, The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview *J Head Trauma Rehabil*, 2006. 21(5): p. 375-8
3. Marek M., Plancikova D., Maas A., et al. Years of Life Lost due to Traumatic Brain Injury in Europe: A Cross-Sectional Analysis of 16 Countries. *PLoS Medicine* 14, no. 7 (July 2017): e1002331. doi:10.1371/journal.pmed.1002331.
4. Vigue, B. and C. Ract (2014). Treatments and outcome, the point in head trauma. *Ann Fr Anesth Reanim* 33(2): 110-114.
5. Payen JF, Fauvage B, Falcon D, Lavagne P. Brain oedema following blood-brain barrier disruption: mechanisms and diagnosis. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2003Mar;22(3):220-5
6. Bouzat P, Millet A, Boue Y, et al. Changes in brain tissue oxygenation after treatment of diffuse traumatic brain injury by erythropoietin. *Crit Care Med* 41(5): 1316-24, 2013
7. Marmarou A, Signoretti S, Fatouros PP, et al. Predominance of cellular edema in traumatic brain swelling in patients with severe head injuries. *J Neurosurg* 104(5): 720–30, 2006.
8. Barzó P, Marmarou A, Fatouros P, Hayasaki K, Corwin F. Contribution of vasogenic and cellular edema to traumatic brain swelling measured by diffusion-weighted imaging. *J Neurosurg*. 1997 Dec;87(6):900–7.

9. Oddo M, Levine JM, Mackenzie L et al. Brain hypoxia is associated with short-term outcome after severe traumatic brain injury independently of intracranial hypertension and low cerebral perfusion pressure. *Neurosurgery* 69: 1037-45, 2011.
10. Menon DK, Coles JP, Gupta AK, et al. Diffusion limited oxygen delivery following head injury. *Crit Care Med* 32(6): 1384–90, 2004.
11. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 25(6): 763-774, 2005.
12. Schurr, A., C.A. West, B.M. Rigor, Lactate-supported synaptic function in the rat hippocampal slice preparation. *Science*, 1988. 240(4857): p. 1326-8.
13. Smith D., Pernet A., Hallett WA, et al. Lactate: A Preferred Fuel for Human Brain Metabolism in Vivo. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 23, no. 6 (June 2003): 658–64.
14. Sala, N, Suys T, Zerlauth JB et al., Cerebral extracellular lactate increase is predominantly nonischemic in patients with severe traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013. 33(11): p. 1815-22.
15. Bouzat, P. and M. Oddo, Lactate and the injured brain: friend or foe? *Curr Opin Crit Care*, 2014. 20(2): p. 133-40.
16. Patet C, Quintard H, Suys T, Bloch J, Daniel RT, et al. Neuroenergetic Response to Prolonged Cerebral Glucose Depletion after Severe Brain Injury and the Role of Lactate. *Journal of Neurotrauma* 32, n° 20 (15 octobre 2015): 1560-66.
17. Lama, S., et al., Lactate storm marks cerebral metabolism following brain trauma. *J Biol Chem*, 2014. 289(29): p. 20200-8.

18. Meierhans, R., Brandi G, Fasshauer M, Sommerfeld J, Schüpbach R, et al Arterial Lactate above 2 MM Is Associated with Increased Brain Lactate and Decreased Brain Glucose in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Minerva Anestesiologica* 78, n° 2 (2012): 185-93.
19. Gallagher, Clare N., Keri L. H. Carpenter, et al. The Human Brain Utilizes Lactate via the Tricarboxylic Acid Cycle: A ¹³C-Labelled Microdialysis and High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance Study. *Brain: A Journal of Neurology* 132, n° Pt 10 (octobre 2009): 2839-49.
20. Prins, M. L., C. C. Giza. Induction of Monocarboxylate Transporter 2 Expression and Ketone Transport Following Traumatic Brain Injury in Juvenile and Adult Rats. *Developmental Neuroscience* 28, n° 4-5 (2006): 447-56.
21. Holloway, R., et al., Effect of lactate therapy upon cognitive deficits after traumatic brain injury in the rat. *Acta Neurochir (Wien)*, 2007. 149(9): p. 919-27; discussion 927.
22. Rice, AC, Zsoldos R, Chen T et al., Lactate administration attenuates cognitive deficits following traumatic brain injury. *Brain Res*, 2002. 928(1-2): p. 156-9.
23. Ichai C, Payen JF, Orban JC et al., Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*, 2013. 39(8): p. 1413-22.
24. Ichai C, Armando G, Orban J-C, Berthier F, Rami L, Samat-Long C, et al. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med*. 2009 Mar;35(3):471–9.
25. Bouzat, P., et al., Cerebral metabolic effects of exogenous lactate supplementation on the injured human brain. *Intensive Care Med*, 2014. 40(3): p. 412-21.

26. Gordon GRJ, Choi HB, Rungta RL, Ellis-Davies GCR, MacVicar BA. Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles. *Nature*. 2008 Dec 11;456(7223):745-9
27. Schallert, T., M. Upchurch, R. E. Wilcox, and D. M. Vaughn. Posture-Independent Sensorimotor Analysis of Inter-Hemispheric Receptor Asymmetries in Neostriatum. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 18, no. 5 (May 1983): 753–59.
28. Olton D. S., Samuelson R. J. Remembrance of places passed: spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*. 1976;2(2):97–116.
29. Nelson BS., Black KL, and Daniel JM. Circulating Estradiol Regulates Brain-Derived Estradiol via Actions at GnRH Receptors to Impact Memory in Ovariectomized Rats. *eNeuro* 3, no. 6 (December 2016). doi:10.1523/ENEURO.0321-16.2016.
30. Sebastian V, Diallo A, Ling DS, Serrano.PA. Robust Training Attenuates TBI-Induced Deficits in Reference and Working Memory on the Radial 8-Arm Maze. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 7 (2013): 38
31. Wenk, Gary L. Assessment of Spatial Memory Using the Radial Arm Maze and Morris Water Maze. *Current Protocols in Neuroscience Chapter 8* (May 2004): Unit 8.5A.
32. Barzó, P., A. Marmarou, P. Fatouros, K. Hayasaki, and F. Corwin. Biphasic Pathophysiological Response of Vasogenic and Cellular Edema in Traumatic Brain Swelling. *Acta Neurochirurgica. Supplement* 70 (1997): 119–22.
33. Johnson, Victoria E., David F. Meaney, D. Kacy Cullen, Douglas H. Smith. Animal Models of Traumatic Brain Injury. *Handbook of Clinical Neurology* 127 (2015): 115.
34. O'Connor, William T., Aoife Smyth, Michael D. Gilchrist. Animal Models of Traumatic Brain Injury: A Critical Evaluation. *Pharmacology & Therapeutics* 130, no. 2 (May 2011): 106–13.

35. Duburcq T, Favory R, Mathieu D, Hubert T, Mangalaboyi J, et al. Hypertonic Sodium Lactate Improves Fluid Balance and Hemodynamics in Porcine Endotoxic Shock. *Critical Care (London, England)* 18, no. 4 (August 14, 2014): 467.
36. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA.. Glial and Neuronal Control of Brain Blood Flow. *Nature* 468, no. 7321 (November 11, 2010): 232–43.
37. Patet C, Suys T, Carteron L, Oddo MCerebral Lactate Metabolism After Traumatic Brain Injury. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 16, no. 4 (April 2016): 31.
38. Gladden, L. Bruce. Current Trends in Lactate Metabolism: Introduction. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 40, no. 3 (March 2008): 475–76.
39. Jalloh I, Helmy A, Shannon R, Gallagher C, et al Lactate Uptake by the Injured Human Brain: Evidence from an Arteriovenous Gradient and Cerebral Microdialysis Study. *Journal of Neurotrauma* 30, n° 24 (15 décembre 2013): 2031-37.
40. Dusick JR., Glenn TC, Lee WN, Vespa PM, Kelly DF, et al. Increased Pentose Phosphate Pathway Flux after Clinical Traumatic Brain Injury: A [1,2-13C2]Glucose Labeling Study in Humans. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 27, n° 9 (septembre 2007): 1593-1602.
41. Glenn TC, Martin NA, McArthur DL, Hovda DA, Vespa P, Johnson ML, Horning MA, Brooks GA. Endogenous Nutritive Support after Traumatic Brain Injury: Peripheral Lactate Production for Glucose Supply via Gluconeogenesis. *Journal of Neurotrauma* 32, no. 11 (June 1, 2015): 811–19.

42. Diener Gerald A. Lactate Shuttling and Lactate Use as Fuel after Traumatic Brain Injury: Metabolic Considerations. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 34, no. 11 (November 2014): 1736–48.
43. Tanino M, Kobayashi M, Sasaki T, Takata K, Takeda Y, Mizobuchi S, Morita K, Nagai T, Morimatsu H. Isoflurane Induces Transient Impairment of Retention of Spatial Working Memory in Rats. *Acta Medica Okayama* 70, no. 6 (December 2016): 455–60..



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.

Admis 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.

Respectueux et reconnaissant 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 couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Effets neurocomportementaux du lactate de sodium molaire dans un modèle animal de traumatisme crânien diffus

RÉSUMÉ :

Introduction : Le Traumatisme Crânien (TC) est un problème majeur de santé publique, responsable d'une mortalité et de séquelles importantes. Le Lactate de Sodium Hypertonique (LSH) serait un traitement neuroprotecteur prometteur, par ses effets hypertonique et métabolique. Notre objectif est d'évaluer les effets neurocomportementaux d'une administration post-traumatique de LSH.

Méthodes : Quatre groupes de rats (n=10) étaient étudiés. Les rats TC-Lactate et TC-Saline recevaient pendant 2 heures une injection continue de LSH ou de sérum physiologique, respectivement, 30 minutes après un TC par "impact acceleration". De même, deux groupes Sham sans TC recevaient les mêmes thérapeutiques. L'œdème cérébral était mesuré en IRM 7 T à la fin de l'injection, juste avant le réveil des rats. Le déficit cognitif était évalué par le Test du retrait de l'adhésif et le Radial maze aux 7ème et 14ème jours.

Résultats : Parmi tous les groupes, un seul rat est mort dans le groupe TC-Saline le 1er jour. On note une tendance à la baisse de l'œdème cérébral vasogénique dans le groupe TC-Lactate comparé au groupe TC-Saline. 40% des rats TC-Saline n'ont pas réussi le Radial Maze au 7ème jour (en 300s) contre aucun dans les autres groupes. Ils ont mis 176 [127 - 300] s versus 99 [73 - 134] s dans le groupe TC-Lactate ($p=0.04$). Les rats TC-Lactate ont retiré les 2 adhésifs de leurs pattes avant plus vite que dans le groupe TC-Saline au 7ème ($p=0.03$) et au 14ème jour ($p=0.02$).

Conclusion : L'administration de Lactate de sodium hypertonique améliore les performances neurocognitives des rats traités jusqu'au 14ème jour post-traumatique et pourrait devenir une nouvelle thérapeutique utile après un TC chez l'homme.

MOTS CLÉS :

- Traumatisme crânien
- Œdème cérébral
- Lactate de sodium hypertonique
- Neuroprotection
- Tests neurocomportementaux
- Modèle animal