



HAL
open science

Caractérisation des facteurs associés à une augmentation de la pression tissulaire cérébrale en oxygène (ptio2) après un remplissage vasculaire chez le patient cérébrolésé

Sébastien Munck

► **To cite this version:**

Sébastien Munck. Caractérisation des facteurs associés à une augmentation de la pression tissulaire cérébrale en oxygène (ptio2) après un remplissage vasculaire chez le patient cérébrolésé. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03113950

HAL Id: dumas-03113950

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03113950>

Submitted on 18 Jan 2021

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.

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement

Le 28/10/2020

Par **Sébastien MUNCK**

Né le 19 janvier 1990 à Strasbourg (67)

Caractérisation des facteurs associés à une augmentation de la pression tissulaire cérébrale en oxygène (PtiO₂) après un remplissage vasculaire chez le patient cérébrolésé

Directrice de thèse

Madame le Docteur Delphine GEORGES

Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS

Président

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA

Juge

Monsieur le Professeur Hugues LOISEAU

Juge

Monsieur le Docteur Éric VERCHERE

Juge

Madame le Docteur Delphine GEORGES

Directrice de thèse

Remerciements

Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS, Président du jury

Tu me fais l'honneur de présider ce jury. Ce travail n'existerait pas sans toi. Merci pour ton aide et pour la confiance que tu m'as accordé. Ton investissement pour le pôle est un exemple pour nous tous. Ta capacité à fédérer une équipe soudée dans la bonne humeur m'a rapidement convaincu de vouloir en faire partie.

Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS, Rapporteur de thèse

Merci d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Nous n'avons pas eu l'occasion de travailler mais votre réputation fait l'unanimité. Votre expertise dans le domaine de la neuroréanimation a été un réel atout pour juger et améliorer ce manuscrit. Je vous remercie grandement du temps que vous y avez consacré.

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA, Membre du jury

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. C'est un honneur de vous compter parmi les membres du jury pour clôturer ma formation initiale en Anesthésie-Réanimation dont vous avez été le coordonnateur tout le long. Votre engagement pour la spécialité et son rayonnement est admirable.

Monsieur le Professeur Hugues LOISEAU, Membre du jury

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Vous voir aussi régulièrement en réanimation qu'au bloc opératoire montre votre investissement pour les patients et témoigne de votre disponibilité pour dialoguer. C'est un plaisir de continuer à travailler avec vous.

Monsieur le Docteur Éric VERCHERE, Membre du jury

Merci d'avoir accepté d'être juge de ma thèse. Ton expérience fait référence et travailler avec toi a toujours été source de nouvelles connaissances (pas seulement médicales) dans une bienveillance la plus totale. Je ne peux qu'essayer d'en faire autant.

Madame le Docteur Delphine GEORGES, Directrice de thèse

Merci pour tout car ce travail ne toucherait pas à sa fin sans toi. Ton aide m'a été indispensable que ce soit pour les inclusions ou le manuscrit. Tu as su me garder motivé quand nous étions dans une impasse. J'ai hâte de retravailler avec toi en neuroréanimation.

Remerciements personnels

Je souhaite remercier en premier lieu l'ensemble de l'équipe de la neuroréanimation, seniors, internes, paramédicaux, vous qui m'avez aidé à inclure des patients pendant plus de deux ans. Merci notamment à Hugues, pour tes conseils et ton aide précieuse pour les statistiques. Merci également à Clémentine, tu m'as été d'une grande aide dans la consultation des archives. Ce travail n'en serait pas là ce jour sans vous et il porte la patte de chacun d'entre vous. Merci !

A ma famille

A mes parents : Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Vous m'avez inspiré le désir de devenir médecin et je n'y serai jamais arrivé sans votre soutien de toute heure. Vous restez encore aujourd'hui des exemples pour moi.

A mes frères Olivier, Frédéric, Emmanuel et ma sœur Séverine : Mes 25 premières années à Strasbourg ont été si heureuses grâce à vous. Les réunions de famille font partie des moments qui me sont les plus chers.

A Marie : Merci pour ton amour, ton soutien, ta passion et ta compassion. Je ne cesse de m'enraciner dans cette région en l'explorant à tes côtés. Merci également pour ta relecture distinguée de ce manuscrit.

A tous les membres de ma famille et ceux qui s'y rapportent : merci pour votre soutien, vous m'avez tous aidé à arriver au bout de ces études.

A mes amis

A ceux qui sont loin, la distance et ma migration dans le Sud-Ouest ne nous ont pas empêché de rester amis, voire de partir en "famille" à l'autre bout du monde. Je souhaite que cela continue.

A mes amis rencontrés en Aquitaine : vous êtes géniaux, ma vie ici ne serait pas la même sans vous, particulièrement ceux des internats d'Agen et Pau.

Merci pour tous les bons moments passés ensemble. J'aurais souhaité que plus d'entre vous puissent être présents aujourd'hui.

A mes collègues et amis

A tous les membres des services qui ont participé à faire de moi le médecin que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir accueilli. Merci pour tout ce que vous avez pu m'apprendre. Et merci pour la bonne humeur rencontrée dans tous les services sans exception.

A mes co-internes. Vous ne m'avez jamais déçu. J'ai adoré travailler avec chacun d'entre vous et l'internat n'aurait jamais été aussi agréable sans vous.

A la mémoire du Docteur Armand ANDRIANAIVO, mon premier mentor.

Table des matières

I. Introduction.....	6
1. Le patient cérébrolésé et l'ischémie cérébrale.....	6
2. Le débit sanguin cérébral (DSC) et ses déterminants.....	7
a) Équation du DSC et transport en oxygène	7
b) Pression artérielle moyenne (PAM).....	7
c) Résistances vasculaires cérébrales (RVC)	8
d) Pression intracrânienne (PIC).....	11
3. Monitoring cérébral	12
a) Neuromonitorage : Pression intracrânienne (PIC).....	12
b) Neuromonitorage : Doppler transcrânien.....	12
c) Neuromonitorage : Pression tissulaire en oxygène (PtiO ₂)	13
d) Seuils ischémiques de PtiO ₂	16
4. Débit cardiaque et débit sanguin cérébral	16
5. Gestion clinique de la PtiO ₂	19
II. Objectif du travail de thèse	20
III. Matériels et Méthodes	21
IV. Discussion	36
1. Principaux résultats	36
2. Cohérence interne.....	36
3. Cohérence externe	37
4. Le remplissage vasculaire en neuroréanimation.....	40
5. Limites de l'étude.....	42
V. Conclusion.....	44
Bibliographie.....	45

Abréviations

ACM : Artère cérébrale moyenne

CMRO₂ : Consommation cérébrale en oxygène

DC : Débit cardiaque

DSC : Débit sanguin cérébral

DTC : Doppler transcrânien

HSA : Hémorragie sous-arachnoïdienne

IC : Index cardiaque

PAM : Pression artérielle moyenne

PIC : Pression intracrânienne

PaO₂ : Pression artérielle partielle en oxygène

PaCO₂ : Pression artérielle partielle en dioxyde de carbone

PPC : Pression de perfusion cérébrale

PtiO₂ : Pression partielle tissulaire en oxygène

PVc : Pression veineuse cérébrale

PVC : Pression veineuse centrale

PvjO₂ : Pression partielle veineuse jugulaire en oxygène

RPT : Résistances vasculaires périphériques totales

RVC : Résistances vasculaires cérébrales

SvjO₂ : Saturation veineuse jugulaire en oxygène

TaO₂ : Transport artériel de l'oxygène

VES : Volume d'éjection systolique

Vd : Vitesse diastolique (au Doppler transcrânien)

I. Introduction

1. Le patient cérébrolésé et l'ischémie cérébrale

Les lésions cérébrales aiguës sont une cause importante de morbi-mortalité. Parmi elles, les hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA) d'origine anévrysmale ont une incidence élevée, évaluée à 7.9 pour 100 000 personnes-années (IC 95% [6.9-9.0]) (1). La mortalité intra-hospitalière des HSA est estimée à 18%, toute gravité initiale confondue (2), et les patients survivants gardent des séquelles majeures (3). Ce sombre pronostic est principalement lié aux lésions cérébrales précoces et à l'ischémie cérébrale retardée.

Les lésions cérébrales précoces désignent les conséquences ischémiques immédiates et dans les 72 heures suivants la rupture de l'anévrysme cérébral.

L'ischémie cérébrale retardée survient au-delà des 72 premières heures. Elle est définie par un déficit neurologique focal (par exemple hémiparésie, aphasie, apraxie, hémianopsie ou hémignégligence), ou une diminution d'au moins 2 points du score de Glasgow, pour une durée d'au moins 1 heure, ne survenant pas immédiatement après l'occlusion de l'anévrysme et ne pouvant pas être attribué à une autre cause par l'évaluation clinique et paraclinique (4).

L'ischémie cérébrale retardée est régulièrement liée au phénomène de vasospasme. Cette vasoconstriction artérielle cérébrale réactionnelle peut se produire entre 3 et 21 jours après la rupture d'un anévrysme cérébral et être responsable d'une diminution du débit sanguin en aval (5).

L'ensemble des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (hypotension artérielle, hypoxémie et hyperoxie, hypercapnie et hypocapnie, hyperthermie, hyperglycémie et hypoglycémie, hyponatrémie, anémie, acidose...) favorisent ces deux mécanismes d'ischémie.

Dans tous les cas, l'ischémie est consécutive à une hypoxie cérébrale. L'objectif principal en neuroréanimation est la préservation de l'oxygénation cérébrale afin de diminuer la morbi-mortalité. La détection des situations à risque est possible grâce au monitoring cérébral multimodal qui permet de guider la thérapeutique adéquate.

2. Le débit sanguin cérébral (DSC) et ses déterminants

a) Équation du DSC et transport en oxygène

Le transport de l'oxygène (TaO_2) jusqu'à l'encéphale est réalisé par la circulation sanguine. Il dépend de 4 déterminants : l'hémoglobémie (Hb), la saturation artérielle en oxygène de l'hémoglobine (SaO_2), la pression artérielle partielle en oxygène (PaO_2) et le débit sanguin (Q) dans la zone considérée.

$$TaO_2 = Q \times CaO_2 = Q \times (1,34 \times Hb \times SaO_2 + 0,003 \times PaO_2)$$

Équation 1 : Transport en oxygène (TaO_2). Débit (Q). Contenu artériel en O_2 (CaO_2). Hémoglobine (Hb). Saturation artérielle en O_2 (SaO_2). Pression artérielle partielle en oxygène (PaO_2).

Le débit sanguin cérébral (DSC) est donc une pierre angulaire de l'oxygénation cérébrale. Il a été décrit par un modèle hémodynamique tel que (6) :

$$DSC = PPC/RVC$$

Équation 2 : Débit sanguin cérébral (DSC). Pression de perfusion cérébrale (PPC). Résistances vasculaires cérébrales (RVC).

Où :

$$PPC = PAM - PVC$$

Équation 3 : Pression de perfusion cérébrale (PPC). Pression artérielle moyenne (PAM). Pression veineuse cérébrale (PVC).

En cas d'hypertension intracrânienne, la pression veineuse cérébrale peut être remplacée par la pression intracrânienne (PIC) où celle-ci devient le principal déterminant du retour veineux cérébral (7). La relation peut être simplifiée ainsi où le DSC possède 3 déterminants majeurs :

$$DSC = (PAM - PIC)/RVC$$

Équation 4 : Débit sanguin cérébral (DSC) en neuroréanimation.

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur

Figure 1 : Déterminants du DSC et pathologies l'altérant (8).

b) Pression artérielle moyenne (PAM)

Le premier déterminant du DSC, la PAM, est majoritairement dépendante de paramètres extra-crâniens, c'est-à-dire en premier lieu du débit cardiaque (DC) et des résistances vasculaires périphériques totales (RPT) :

$$PAM = (DC \times RPT) + PVC$$

Équation 5 : Pression artérielle moyenne (PAM). Débit cardiaque (DC). Résistances vasculaires périphériques totales (RPT). Pression veineuse centrale (PVC)

Où
$$DC = VES \times FC$$

Équation 6 : Débit cardiaque (DC). Volume d'éjection systolique (VES). Fréquence cardiaque (FC).

Le volume d'éjection systolique (VES) variant en fonction de la précharge, la contractilité et la post-charge cardiaques.

La balance entre les RPT et les RVC détermine la proportion du débit cardiaque qui perfuse l'encéphale. Il faut noter que la relation entre PAM et DSC n'est pas nécessairement linéaire du fait de modifications concomitantes du tonus vasculaire des artérioles cérébrales selon le mécanisme d'autorégulation cérébrale.

c) Résistances vasculaires cérébrales (RVC)

Les résistances vasculaires cérébrales (RVC) sont régulées par de nombreux facteurs dont les principaux sont le couplage métabolique, la pression partielle artérielle en CO₂ (PaCO₂) et le système d'autorégulation cérébrale. Le site d'action principal de modifications des RVC se situe dans les artérioles cérébrales, au niveau de leur couche de muscle lisse capable de vasodilatation et vasoconstriction. Le couplage métabolique fonctionne grâce à l'action des astrocytes qui modulent une vasodilatation proportionnelle à la consommation cérébrale en oxygène (CMRO₂). Il existe une relation quasi linéaire entre la PaCO₂ et le DSC par l'action vasodilatatrice du CO₂ (9,10). L'autorégulation cérébrale désigne un mécanisme de protection du DSC par lequel une baisse de la PAM entraîne en réaction une diminution des RVC par vasodilatation afin de maintenir un DSC constant, ou à l'inverse une augmentation de la PAM entraîne une augmentation des RVC par vasoconstriction qui permet de maintenir le DSC stable. Ainsi le DSC est protégé des variations de la PAM dans une fourchette de PAM entre 50 et 150 mmHg, que l'on appelle le plateau d'autorégulation. La température corporelle modifie également les RVC par son action directe sur le muscle lisse vasculaire et de façon indirecte par l'augmentation de la CMRO₂ en cas d'hyperthermie. L'hypoxémie entraîne une vasodilatation permettant d'améliorer le transport en oxygène par augmentation du débit sanguin cérébral.

Le vasospasme artériel cérébral est une complication redoutée de l'HSA. Il est dû à une vasoconstriction focale d'une artère cérébrale majeure associée à un épaissement pariétal

entraînant une baisse du DSC en aval (5). Il est dit symptomatique lorsqu'il entraîne une hypoperfusion en aval, avec risque d'ischémie cérébrale retardée. Le traitement de première intention du vasospasme consiste à maintenir un DSC adéquat en majorant la PAM via un remplissage vasculaire et des vasopresseurs. Le traitement spécifique du vasospasme cérébral peut être local via l'angioplastie mécanique ou l'injection in situ de substances vasodilatatrices comme la Nimodipine ou la Milrinone (11–13), ou systémique par l'administration intraveineuse de Milrinone.

Figure 2 : Autorégulation cérébrale. Les lignes pointillées représentent les seuils de fonctionnement de l'autorégulation cérébrale. Les cercles rouges représentent les variations de diamètre des artères cérébrales (14).

Il faut souligner que tous ces déterminants du DSC sont interdépendants, particulièrement lorsque l'autorégulation cérébrale est conservée. Chez les patients cérébrolésés, l'altération de l'autorégulation cérébrale est fréquente. Dans l'étude de Jaeger *et al.*, la totalité des 67 patients présentaient une altération de l'autorégulation à la phase initiale d'une HSA grave. Cette altération persistait chez 62% des patients entre le 5^{ème} et 6^{ème} jour (15). Avec perte du plateau d'autorégulation, la relation entre le DSC et la PAM devient linéaire. Toute augmentation de la PAM entraîne une augmentation du DSC, exposant ainsi aux risques d'hyperhémie, de saignement et d'hypertension intracrânienne par augmentation du volume du compartiment vasculaire. A l'inverse, toute diminution de la PAM entraîne une diminution du DSC et donc un risque d'hypoxie. Cette altération chez les patients atteints d'une HSA est associée à une mortalité plus élevée (16) et une incidence plus élevée d'ischémie cérébrale retardée (17,18).

d) Pression intracrânienne (PIC)

La PIC est la pression qui règne dans la boîte crânienne inextensible divisée en 3 compartiments : un compartiment parenchymateux (tissulaire), un compartiment liquidien (liquide céphalo-spinal) et un compartiment vasculaire (sanguin). Ainsi toute augmentation volumique de l'un de ces compartiments peut entraîner une augmentation de la PIC selon la courbe de Langfitt. La première partie en plateau montre un maintien de la PIC malgré l'augmentation du volume intracrânien, possible grâce à différents mécanismes de compensation. La deuxième partie de la courbe montre une augmentation rapide de la PIC secondaire au dépassement des mécanismes de compensation. L'augmentation de la pression intracrânienne conduit à un obstacle au retour veineux par compression vasculaire. L'augmentation de la pression veineuse cérébrale entraîne alors une diminution de la PPC ($PPC = PAM - PVc$) et un risque d'hypoperfusion cérébrale.

Ainsi, l'HTIC expose non seulement au risque d'engagement cérébral mais également au risque d'ischémie cérébrale retardée par diminution du DSC par diminution de la PPC.

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur

Figure 3 : Courbe de Langfitt (19).

Un monitoring cérébral multimodal incluant les déterminants du DSC est donc essentiel à l'optimisation de celui-ci et à la prise en charge du patient cérébrolésé.

3. Monitoring cérébral

a) *Neuromonitorage : Pression intracrânienne (PIC)*

La PIC est un monitoring largement utilisé en neuro-réanimation. Sa mesure par un cathéter intraparenchymateux ou via une dérivation ventriculo-externe (DVE) permet une prise en charge guidée sur la PIC et la PPC afin d'optimiser le DSC. Ce monitoring est donc recommandé chez le patient cérébrolésé dès lors qu'il existe un risque d'hypertension intracrânienne, et tout particulièrement lorsque celle-ci n'est pas évaluable cliniquement (20).

La PIC présente néanmoins les limites d'être invasive et de n'être qu'une composante du DSC. Une PIC haute n'est qu'une manifestation tardive d'une atteinte de l'hémodynamique cérébrale ; une hypoperfusion et hypoxie cérébrale peuvent exister malgré une PIC normale (21,22). C'est pourquoi son monitoring ne procure pas de bénéfice significatif sur la survie et le handicap chez les patients traumatisés crâniens dans l'étude de Chesnut *et al.* par rapport à une prise en charge basée sur la clinique et l'imagerie cérébrale (23).

b) *Neuromonitorage : Doppler transcrânien*

La mesure de la vitesse moyenne du flux Doppler pulsé transcrânien au niveau de l'artère cérébrale moyenne (ACM) permet d'avoir une estimation du DSC. Ses variations sont corrélées aux variations du DSC chez le sujet sain (24,25) et chez le sujet cérébrolésé (26,27). Dahl *et al.* a retrouvé une corrélation positive ($r = 0.63$; $p < 0.01$) entre l'augmentation absolue du DSC par la prise d'Acétylsalicylate pour augmenter la capnie et l'augmentation de la vitesse du flux Doppler dans l'ACM chez des patients ayant une atteinte vasculaire en amont de l'ACM (28). Bishop *et al.* retrouvait également cette corrélation entre la variation du DSC hémisphérique et la variation de la vitesse Doppler mesurée au niveau de l'ACM ($r = 0.849$; $p < 0.001$) lors d'une hypercapnie (27). Néanmoins cette corrélation entre vitesse et DSC est essentiellement démontrée lors de changement du DSC via une modification de PaCO₂ alors que la corrélation est faible ou inexistante lors de la mesure de la valeur basale absolue du DSC sans variation par une intervention (27,28). Dans ces études, l'examen de référence pour l'évaluation du DSC utilisait soit une tomographie au Xenon¹³³ où la diffusion du Xenon¹³³ est proportionnelle au débit sanguin local dans les différentes régions cérébrales, soit une IRM cérébrale de perfusion (24).

Le Doppler transcrânien est recommandé pour évaluer l'hémodynamique cérébrale en l'absence de méthodes invasives (20,29), mais il présente certaines limites. En routine, il est

uniquement réalisé sur l'artère cérébrale moyenne. De ce fait, il ne donne ni d'information sur la vascularisation antérieure, ni sur l'étage sous-tentorial. Une faible hématoctrite entraîne une augmentation des vitesses mesurées alors que le transport en oxygène est d'autant plus diminué. Comme tout examen utilisant l'échographie, celui-ci est opérateur-dépendant. Enfin, c'est un monitoring discontinu à moins de bénéficier de matériel spécifique (casque avec enregistrement continu).

c) Neuromonitorage : Pression tissulaire en oxygène (PtiO₂)

L'optimisation de la perfusion cérébrale en neuroréanimation s'appuie sur un monitoring cérébral multimodal. Parmi les différentes options, la pression tissulaire en oxygène (PtiO₂) est proposée (avis d'expert) par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) chez les traumatisés crâniens graves (29). Au niveau international, le monitoring de l'oxygénation cérébrale via la PtiO₂ ou via la saturation veineuse jugulaire en oxygène (SvjO₂) est recommandé (recommandation forte, haut niveau de preuve) chez les patients cérébrolésés à risque d'ischémie ou d'hypoxie par l'ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) et la Neurocritical Care Society (13,20). Ces recommandations font suite à une diminution de la mortalité et du handicap chez le traumatisé crânien dans le cadre d'une prise en charge ciblée sur le PtiO₂ (21,30–32). La PtiO₂ pourrait également contribuer au diagnostic de vasospasme après une HSA, mais la littérature reste pauvre à ce sujet (33).

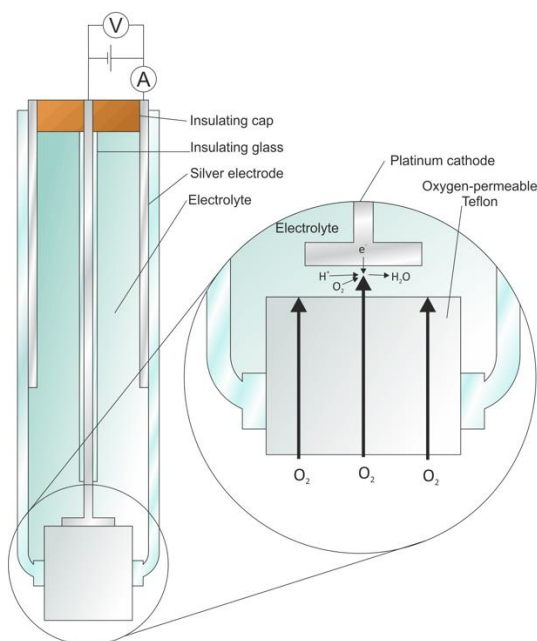
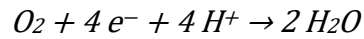


Figure 4 : Schéma d'une électrode de Clark (par Larry O'Connell)

La pression tissulaire en oxygène (PtiO₂) est mesurée via une électrode de Clark, dite « sonde à oxygène », qui transforme en courant électrique la réduction en eau du dioxygène par des électrons provenant de la cathode de l'électrode, selon la réaction suivante :



Équation 7 : Fonctionnement d'une électrode de Clark.

Le signal obtenu est alors proportionnel à la concentration en dioxygène du milieu dans lequel se trouve l'électrode. La mesure est influencée par la vitesse de diffusion du dioxygène à travers la membrane de la sonde, nécessitant une correction grâce la mesure de la température par la sonde (34).

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur

Figure 5 : Sonde de PtiO₂ insérée dans le parenchyme cérébral via un boulon.

En pratique, ce type de matériel est commercialisé sous la forme d'un cathéter de 0.5 mm de diamètre avec une mesure sur 5 mm de longueur pour le cathéter Licox[®] (Integra Lifesciences). Le cathéter est inséré dans la substance blanche sous-corticale à la manière d'une sonde de PIC, soit par l'intermédiaire d'un boulon, soit par tunnelisation en post-opératoire d'une chirurgie intracrânienne. Le bon positionnement intraparenchymateux de la sonde est vérifié soit cliniquement par un test d'hyperoxie, soit par une imagerie cérébrale qui permet également d'éliminer d'éventuelles complications comme un hématome intraparenchymateux au contact de la sonde gênant son fonctionnement ou un hématome sous-dural. Le signal obtenu se stabilise et devient interprétable environ deux heures après la pose du cathéter (35,36). La mesure de la pression partielle tissulaire en oxygène est exprimée en millimètre de mercure (mm Hg).

La signification du chiffre de PtiO₂ et ce qu'il représente est complexe. C'est une mesure de l'oxygène tissulaire cérébral, c'est-à-dire l'oxygène disponible pour la production énergétique. La PtiO₂ représente la balance entre l'oxygène délivré (transport en oxygène) et la consommation d'oxygène, influencée par la perfusion capillaire. En effet, la PtiO₂ est inversement corrélée au temps de transit moyen lors d'une TDM cérébrale de perfusion (37).

Pour rappel, l'équation du transport en oxygène (TaO_2) est la suivante :

$$TaO_2 = Q \times CaO_2 = (1,34 \times Hb \times SaO_2 + 0,003 \times PaO_2)$$

Équation 8 : Transport en oxygène (TaO_2). Débit (Q). Contenu artériel en O_2 (CaO_2). Hémoglobine (Hb). Saturation artérielle en O_2 (SaO_2). Pression artérielle partielle en O_2 (PaO_2).

La capacité de l'oxygène à diffuser dans le tissu cérébral joue également un rôle. Menon *et al.* a comparé des zones cérébrales hypoxiques ($PtiO_2$ basse) à des zones normoxiques, dont la pression veineuse en oxygène était identique. Ceci était expliqué par un trouble de la diffusion et de l'extraction de l'oxygène dans les zones lésées (38).

Rosenthal *et al.* a analysé de façon concomitante la $PtiO_2$, le DSC, la PaO_2 , les contenus artériel et veineux en oxygène, la $SvjO_2$, la pression partielle veineuse jugulaire en oxygène ($PvjO_2$) et la consommation cérébrale locale en oxygène chez des patients traumatisés crâniens lors d'épreuves successives d'hyperoxie, de majoration de la PAM et d'hyperventilation. Les résultats montraient une forte corrélation ($r = 0.89$; $p < 0.0001$) entre la $PtiO_2$ et le produit du DSC multiplié par la différence artérioveineuse cérébrale de pression partielle en oxygène, ce qui correspond à la quantité d'oxygène qui diffuse à travers la barrière hémato-encéphalique par unité de temps :

$$DSC \times (PaO_2 - PvjO_2)$$

Équation 9 : Il existe une forte corrélation entre ce terme et la $PtiO_2$.

Ceci suggère que parmi les déterminants de la $PtiO_2$, la diffusion de l'oxygène dissous dans le plasma à travers la barrière hémato-encéphalique vers le tissu cérébral joue un rôle majeur avec le DSC et la PaO_2 (39).

Ainsi chez le patient cérébrolésé, à PaO_2 constante, hémoglobinémie constante et diffusion constante, la $PtiO_2$ serait le reflet du DSC.

Ce monitoring présente l'avantage d'être continu. Il a comme principaux inconvénients d'être invasif et d'avoir une résolution spatiale limitée.

d) *Seuils ischémiques de PtiO₂*

La détermination des seuils ischémiques, c'est-à-dire la PtiO₂ minimale à partir de laquelle il existe une dysoxie cérébrale, a fait appel à de nombreuses études (40).

Van den Brink *et al.* a proposé des seuils ischémiques en fonction de leur durée : <5 mmHg pendant 30 minutes, <10 mmHg pendant 105 minutes ou <15 mmHg pendant 4 heures. Les seuils étaient déterminés par rapport au risque relatif de décès chez des traumatisés crâniens (36). De la même manière, Valadka *et al.* a déterminé un seuil d'ischémie à 15 mmHg chez des patients traumatisés crâniens où la mortalité augmentait proportionnellement au temps passé avec une PtiO₂ <15 mmHg. La mortalité augmentait également s'il existait une occurrence de PtiO₂ <6 mmHg, correspondant à une ischémie critique (41). Doppenberg *et al.*, après avoir montré une forte corrélation entre la PtiO₂ et le DSC ($r = 0.79$; $p < 0.001$) chez les traumatisés crâniens (42), a déterminé un seuil « ischémique » à 22 mmHg correspondant à un DSC <18 mL/100g/min (43). Un seuil arbitraire à 20 mmHg était ainsi proposé. Il correspond à celui utilisé dans les études cliniques, et concorde avec les autres seuils décrits ci-dessus en considérant une marge de sécurité. Il faut également prendre en compte le facteur temps (36,41) et intégrer la PtiO₂ dans un monitoring multimodal. La PtiO₂ peut détecter une dysoxie cérébrale malgré une PIC et une PPC normales (21,22). Une PtiO₂ <20 mmHg doit donc faire considérer une intervention thérapeutique (20).

4. Débit cardiaque et débit sanguin cérébral

La gestion de la précharge cardiaque est un moyen simple et accessible au clinicien pour optimiser le débit cardiaque. Le remplissage vasculaire majore le retour veineux et augmente ainsi le volume d'éjection systolique (VES) selon la loi de Frank-Starling, à condition que le patient se trouve en situation de précharge dépendance. Pour une expansion volémique de 500 mL (cristalloïdes ou colloïdes) en moins de 30 minutes (44), la réponse au remplissage est définie par une augmentation d'au moins 15% du VES ou du débit cardiaque (45) sans augmentation nécessairement de la PAM en cas de diminution des résistances vasculaires systémiques. Si le remplissage n'entraîne pas d'augmentation du débit cardiaque, le patient est dit non-répondeur ou précharge indépendant.

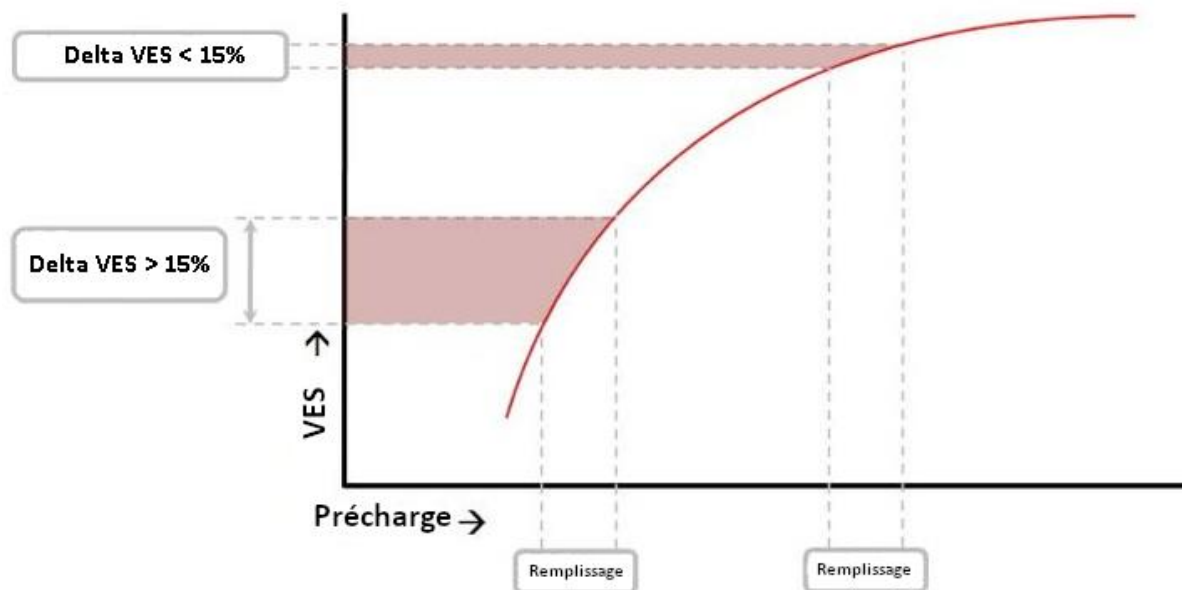


Figure 6 : Courbe de Frank-Starling.

Chez le sujet sain, l'association entre un changement ponctuel de débit cardiaque et une variation du débit sanguin cérébral a été démontrée dans plusieurs études. La diminution artificielle du débit cardiaque par une manœuvre de dépression de la partie inférieure du corps entraîne une diminution conjointe du DSC (46–48). À l'inverse, la majoration du débit cardiaque par un remplissage vasculaire de 2.8 mL/kg d'Albumine 25% (47) ou 30 mL/kg de soluté cristalloïde isotonique (48) entraîne une augmentation du DSC. Une revue de la littérature de 2015 incluant ces études a retrouvé une corrélation linéaire fiable ($R^2 = 0.89$) entre DSC et DC. Chaque modification de 1% du DC entraînait un changement de 0.35% du DSC, ainsi une augmentation d'environ 30% du DC entraînait une augmentation de 10% du DSC (49). La méthode de mesure du débit cardiaque était variée parmi ces études. Néanmoins le DSC était toujours estimé par une mesure Doppler transcrânienne. Les facteurs confondants majeurs que sont la PAM et la PaCO₂ étaient également monitorés et restaient stables.

En cas de vasospasme secondaire à une HSA, la majoration de l'index cardiaque en moyenne de 4.1 à 6 L/min/m² par la perfusion continue de Dobutamine a permis l'augmentation du DSC en moyenne de 25 à 35 mL/100g/min dans les régions ischémiques indépendamment de la PAM (50). La Milrinone semble être une piste prometteuse dans le traitement du vasospasme grâce à ses effets non-seulement vasodilatateurs mais également inotropes positifs (12).

Mutoh *et al.* a retrouvé une association entre l'altération du débit cardiaque (Index de Fonction Cardiaque < 4.2/min) et l'incidence d'ischémie cérébrale retardée (OR = 2.14, IC 95% [1.33-2.86]; p = 0.004) chez des patients atteints d'une cardiomyopathie adrénérgique après une HSA. Cette défaillance cardiaque était également associée à un handicap plus sévère à 3 mois, mesuré par un score entre 4 et 6 sur l'échelle de Rankin (OR = 1.87, IC 95% [1.06-3.29]; p = 0.02) (51). Yoneda *et al.* a montré des résultats similaires (52).

L'étude de Mullen *et al.* sur 57 patients hospitalisés pour un AVC ischémique, a montré une majoration du DSC de 17.0% (écart interquartile EI [-2.0% ; 43.1%]) après un remplissage vasculaire par 500 mL de NaCl 0.9% (53). Le débit cardiaque n'était pas monitoré, l'effet étant donc potentiellement plus important parmi les patients répondeurs au remplissage.

Chez les patients atteints d'une HSA grave, le monitoring hémodynamique par thermodilution transpulmonaire pourrait améliorer le pronostic fonctionnel en diminuant l'incidence de vasospasme et d'ischémie cérébrale secondaire (54,55). En effet, l'hypovolémie est associée à davantage d'ischémie cérébrale retardée (52) et un remplissage vasculaire peut rétablir la perfusion d'un territoire cérébral en ischémie sur un vasospasme (56).

5. Gestion clinique de la PtiO₂

Le traitement des agressions cérébrales secondaires d'origines systémique et centrale est l'axe principal de traitement d'une PtiO₂ basse. La question de la neurochirurgie doit toujours être posée. Les mesures médicales les plus fréquemment utilisées par Bohman *et al.* étaient l'optimisation respiratoire (incluant l'hyperoxie temporaire), la majoration de la PPC et l'augmentation de la sédation avec une efficacité dans deux tiers des cas (57).

Le traitement ciblé sur la PtiO₂ en plus de la PIC a été largement étudié chez les traumatisés crâniens graves (21,30–32). Ces études ont montré un bénéfice sur la mortalité et le handicap mais elles ont toutes utilisé une cohorte historique en groupe contrôle. Un essai prospectif multicentrique de phase 2 (BOOST-II) a montré une large réduction du temps d'hypoxie cérébrale dans le groupe avec un traitement ciblé sur la PtiO₂ et la PIC au lieu d'uniquement sur la PIC : 16% contre 45% du temps monitoré ($p < 0.0001$). L'optimisation hémodynamique et l'augmentation de la PPC au-delà de 70 mmHg par un remplissage vasculaire figuraient parmi les interventions thérapeutiques de première intention (58).

L'optimisation de la volémie fait partie des interventions thérapeutiques afin d'améliorer la PtiO₂ dans tous les essais cliniques avec un traitement ciblé sur la PtiO₂ (21,30–32,59). Dans cette indication, le remplissage vasculaire pourrait être efficace (60). Bohman *et al.* a constaté l'efficacité d'un remplissage vasculaire sur la PtiO₂ dans 48% des cas chez des patients admis pour une HSA mais l'intervention était réalisée dans le but d'augmenter également la PPC (61).

Le remplissage vasculaire pour améliorer la PtiO₂ a été peu évaluée dans la littérature. A notre connaissance, seule une étude a montré une association entre une réponse au remplissage et une augmentation de la PtiO₂ (62). Mais cette étude de Kurtz *et al.* n'incluait que 10 patients différents et utilisait l'Albumine 5% comme soluté de remplissage. Les autres remplissages vasculaires par cristalloïdes n'étaient pas étudiés, or l'Albumine ne fait pas partie des produits de remplissage vasculaire de première intention et son utilisation engendre un coût non-négligeable.

II. Objectif du travail de thèse

L'objectif de notre travail était d'identifier les facteurs associés à l'augmentation de la P_{tiO_2} lors d'un remplissage vasculaire de 500 mL de cristalloïdes chez des patients cérébrlésés.

L'hypothèse principale était que l'augmentation de la P_{tiO_2} lors d'un remplissage vasculaire était expliquée par l'augmentation de la pression artérielle moyenne, du débit cardiaque et du débit sanguin cérébral.

III. Matériels et Méthodes

Predictors of variations in brain tissue oxygen (PbtO₂) after intravascular volume expansion in acute brain injury

Abstract

Context: In patients with acute brain injury, upholding of cerebral blood flow (CBF) is essential to prevent cerebral ischemia. Brain tissue oxygen (PbtO₂) monitoring is recommended in patients at risk. Intravascular volume expansion is used to increase PbtO₂. The aim of our study was to explore predictors of an increase in PbtO₂ after a volume expansion.

Methods: We included patients admitted to ICU for acute brain injury, who were monitored with PbtO₂ and for whom a volume expansion was performed to optimize cardiac output or CBF. Cardiac index (CI) was measured using transpulmonary thermodilution (TPTD) or transthoracic echocardiography (TTE). Hemodynamic and cerebral datasets were collected before and after the intervention. Intervention consisted in a volume expansion (500 mL crystalloids) volume expansion over 10 minutes. An increase of 10% or more in PbtO₂ value following volume expansion was defined as significant.

Results: 56 patients were included in the analysis. 49 (87.5%) were admitted for subarachnoid hemorrhage (SAH). 26 (46%) patients had a significant increase in PbtO₂. In multivariable analysis, MAP variation following volume expansion was significantly associated with an increase in PbtO₂ of more than 10% [OR = 1.68; 95% CI: 1.01 - 2.80; p=0.0464] unlike CI variation [OR=1.32; 95% CI: 0.90 - 1.93; p=0.1572]. Transcranial Doppler measurements did not show significant influence of middle cerebral artery blood flow velocity on the increase in PbtO₂.

Conclusion: A volume expansion increases PbtO₂, mainly because of MAP increase and not because of cardiac output increase.

Keywords: PbtO₂, Brain tissue oxygen, Cerebrovascular circulation, Arterial pressure, Cardiac output, Volume expansion

Background

Acute brain injury and in particular subarachnoid hemorrhages (SAH) caused by aneurysm rupture is a major cause of morbidity and mortality [1–3]. The poor prognosis of these patients is strongly influenced by the development of cerebral ischemia which is due to a decrease in cerebral oxygenation by an alteration in cerebral blood flow (CBF). In case of aneurysmal subarachnoid hemorrhages, the main causes of ischemia are arterial vasospasm and intracranial hypertension.

Main determinants of cerebral blood flow are intracranial pressure (ICP), cerebrovascular resistances (CVR) and mean arterial pressure (MAP) which is influenced by cardiac output (CO) and systemic vascular resistances (SVR). Therefore, at constant ICP and CVR, a change in CO is correlated with a change in CBF [4–6].

Monitoring of CBF is hence essential for those patients. Several tools are available. Firstly, analysis of the mean arterial flow velocity in the middle cerebral artery (MCA) allows an estimation of the CBF [7] and is currently a reference monitoring. However, main limitation of transcranial Doppler (TCD) use is being discontinuous. In opposite, the monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen (PbtO₂) allows reliable and continuous monitoring of CBF [8] as long as arterial oxygen content (CaO₂) is constant, and is now recommended in patients at risk of cerebral ischemia [9–11].

In clinical practice, a low PbtO₂ initially leads to the control of arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂), hemoglobinemia and MAP. If, despite correction of these factors, PbtO₂ remains low, optimization of the CO by volume expansion is performed. Etiological treatment (vasospasm or intracranial hypertension) is essential at this stage of management.

Joseph *et al.* showed that in patients with cerebral vasospasm, an increase in CO by Dobutamine infusion significantly increased CBF [12]. In his study of 10 patients with SAH, Kurtz *et al.* showed that a CI (cardiac index) response after a fluid expansion of Albumin 5% (250 mL) was independently associated with an increase in PbtO₂ [13]. Recommendations for volume expansion in intensive care unit are currently based on crystalloids and not on Albumin. To our knowledge, there is no other study examining the effect of an increase in CO after fluid loading on PbtO₂.

The aim of our study is to explore predictors of an increase in PbtO₂ following 500 mL of balanced crystalloids volume expansion in patients with acute brain injury.

Methods

Patients

The present study was approved by the Institutional Review Board (Comité d’Ethique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation, IRB 00010254-2018-060). Inclusion criteria were adults admitted in the neurointensive care unit monitored by a PbtO₂ probe and cardiac output and for whom the decision to perform a volume expansion was taken by the physician because of arterial hypotension, oliguria less than 0,5 ml/kg/h, skin mottling, attempt to decrease vasopressor infusion rate (i.e in an attempt to optimize CO) or in an attempt to optimize CBF. Patient were excluded if they were younger than 18 years old or presented with unsatisfactory echogenicity for the TCD.

Hemodynamic monitoring

Patients were monitored with electrocardioscope, pulse oximetry and invasive blood pressure. Stroke volume (SV), cardiac output (CO) and cardiac index (CI) were monitored using transpulmonary thermodilution (TPTD, PiCCO™, Getinge Medical Systems, Göteborg, Sweden or EV1000™ Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) or transthoracic echocardiography (TTE, General Electric Vivid™ S70N machine, GE Healthcare, Wauwatosa, WI, USA).

Brain monitoring

Each patient had a multimodal monitoring including PbtO₂, TCD and ICP measurement. PbtO₂ probe (Licox®, REF IP1P, Integra Lifesciences) was inserted immediately for patients affected by intracranial hypertension and between day 3 to 5 for patients hospitalized for SAH in whom it was impossible to clinically monitor the occurrence of a cerebral vasospasm. The probe was inserted in the nondominant

hemisphere and the right intraparenchymal location was verified by an hyperoxia test and a brain CT-scan. PbtO₂ was monitored during 5 to 7 days. Patients were included at least 12 hours after the insertion of the probe and were treated to maintain PbtO₂ > 20 mmHg.

Intracranial pressure (ICP) was measured with an external ventricular drain (EVD) inserted for acute hydrocephalus and/or intracranial hypertension and was leveled to Monroe's foramen. Patients were treated to obtain an ICP lower than 20 mmHg.

Blood flow velocity of the middle cerebral artery (MCA) was measured manually on its first segment through the acoustic Temporal window using transcranial color-coded duplex (TCCD) sonography. Peak systolic velocity (Vs), end-diastolic velocity (Vd), pulsatility index (PI) and resistance index (RI) were recorded.

An increase of 10% or more in PbtO₂ value following volume expansion was defined as significant.

Study design

In all patients positioned in supine position (trunk elevated 30°), several measurements were performed. Hemodynamic dataset included heart rate (HR), systolic (SAP), mean (MAP) and diastolic (DAP) arterial pressure. If echocardiography was performed, operator collected following data: velocity time integral (VTI) of the aortic outflow pulsed wave Doppler, left ventricular outflow tract diameter (LVOT), left ventricular ejection fraction (LVEF), mitral E/A ratio, E/e' ratio, right ventricle systolic excursion velocity (S'). Stroke volume was calculated using 3.14 cm² for aortic valve area (AVA) and the formula $SV = AVA * VTI$. If TPTD was used, Stroke volume index (SVI), cardiac index (CI), global end-diastolic volume index (GEDVI), cardiac function index (CFI), global ejection fraction (GEF) extravascular lung water index (ELWI), pulmonary vascular permeability index (PVPI), stroke volume variation (SVV) and central venous pressure (CVP) values were collected.

Cerebral dataset included all measurements routinely collected by TCCD monitoring as known as Vs, Vd, PI and RI; PbtO₂ and ICP.

Respiratory dataset included an arterial blood gas sample with measurement of pH, arterial pressure in oxygen (PaO₂), arterial pressure in carbon dioxide (PaCO₂), bicarbonate, hemoglobin (Hb), lactate; and

ventilator settings such as tidal volume (Vt), respiratory rate (RR), inspiratory/expiratory ratio (I/E), peak pressure (PP), plateau pressure (Pplat) and positive end-tidal expiratory pressure (PEEP), inspiratory fractional of oxygen (FiO₂) and pulse oximetry (SpO₂).

All datasets were collected before (baseline) and after volume expansion (VE) except for the respiratory dataset which was collected only once. In case of TPTD use, device's calibration was performed immediately before and after VE.

Volume expansion was performed at physician's discretion and consisted in 500 ml of balanced crystalloids (Isosfundine[®]) over 10 minutes. Patient was defined as responder to VE if indexed CO (CI) increased more than 15%.

Statistical analysis

Quantitative data were described as mean (standard deviation) or median (interquartile range) as appropriate. Qualitative data were described by count (percentage). Patients were separated into 2 groups: the first group had an increase in PbtO₂ strictly greater than 10% after volume expansion, while the PbtO₂ of the second group's patients increased by 10% or less after volume expansion.

Main analysis consisted in a Logistic regression. Dependent variate was a significant increase in PbtO₂ (>10%) following volume expansion treated as categorical. Independent variates were those supposed to be related to PbtO₂ variations, according to a clinical point of view. We firstly performed univariate Logistic regression on all study variates and secondarily a multiple Logistic regression by using a stepwise method by including variates if $P < 0.05$ and excluding those if $P > 0.1$.

Results

Patients

58 non-consecutive patients were included. Two patients were excluded from analysis (one was included two times and the second had an aberrant PbtO₂ value). Main characteristics of patients are reported in Table 1. The main etiology of ICU admission was aneurysmal subarachnoid hemorrhage (n=49; 87.5%). Other etiologies were ruptured arteriovenous malformation (n=2), spontaneous intracranial hemorrhage (n=3), ischemic stroke (n=1) and traumatic brain injury (n=1). Majority of patients (62%) received norepinephrine and 25% received inotropes (vasospasm's treatment by Milrinone). 39.3% of patients were responders to volume expansion (increase in CI \geq 15%). Only one patient had an ICP superior to 20 mmHg.

Effects of volume expansion in PbtO₂

Among the 56 patients analyzed, 26 (46%) patients had an increase of more than 10% in PbtO₂ after volume expansion with 500 mL of crystalloids. Baseline hemodynamic and neuromonitoring parameters are reported in Table 2.

Results of univariate and multivariate analysis are respectively reported in Table 3 and Table 4.

In univariate analysis, there was a significant association between increase in MAP and increase in PbtO₂ (OR = 1.80; 95% CI: 1.10 - 2.94; p=0.0065) and between increase in CI and increase in PbtO₂ (OR = 1.49 ;95% CI: 1.20 - 2.22; p=0.0243). Age, gender, norepinephrine dose, PaO₂ and transcranial Doppler baseline measurements (Vd and PI) had no significant influence on the increase in PbtO₂.

In multivariable analysis, MAP variation following volume expansion was associated with an increase in PbtO₂ of more than 10% [OR = 1.68; 95% CI: 1.01 - 2.80 ;p=0.0464] unlike CI variation [OR=1.32; 95% CI: 0.90 - 1.93; p=0.1572].

Discussion

Our study suggests that, in patients with acute brain injury, the increase in PbtO₂ following volume expansion with 500 mL of crystalloids is mainly related to an increase in MAP. In addition, PbtO₂ variations were not associated with variations of transcranial Doppler measurements of middle cerebral artery blood flow velocity variations.

PbtO₂ represents the balance between oxygen delivery (arterial oxygen transport TaO₂), oxygen consumption during cerebral metabolism and tissue diffusion of oxygen [14–17]. Under stable conditions, the main determinant of PbtO₂ is probably oxygen delivery, yet at constant arterial oxygen content (CaO₂), arterial oxygen transport (TaO₂) depends on cerebral blood flow. We can therefore assume that variations in PbtO₂ depend on variations in CBF. This theory had been confirmed by several studies. In 2005, Hemphill *et al.* [18] found in 19 patients with traumatic brain injury or non-traumatic intracerebral hemorrhage, a correlation between PbtO₂ and mean transit time (MTT) measured by CT perfusion ($r=-0.50$, $p=0.017$). Valadka *et al.* had also studied the relationship between PbtO₂ and regional (rCBF) or global (gCBF) cerebral blood flow [19]: PbtO₂ varied directly according to rCBF and gCBF ($r=0.65$; $p\leq 0.001$ for both). Finally, those results were also endorsed by Doppenberg *et al.* who found a strong correlation between regional CBF and PbtO₂ in 25 patients with severe head injury ($r=0.74$; $p=0.0001$) [20].

Although cerebral perfusion pressure (CPP) is supposed to be the main determinant of CBF, we can assume that CO largely influences CBF. Indeed, several studies have established that an optimization of CO allows an increase in CBF. In their study on 7 healthy patients, Ogoh *et al.* showed a significant relationship between the increase in CBF and in CO following volume expansion with 250 ml of Albumine 5% [5]. Similarly, a literature review published in 2015 found a significant correlation between CBF and CO [21]. In both studies, CBF was determined from middle cerebral artery mean blood velocity. To our knowledge, Kurtz *et al.* was the only one to study the effect of CI on PbtO₂ after a volume expansion [13]. They showed in 10 patients with poor grade subarachnoid hemorrhage a significant association between variations in PbtO₂ and variations in MAP (adjusted

OR = 1.1; 95% CI: 1.01 – 1.19, p=0.03) which is coherent with our study. However, they also found that a positive response to volume expansion (increase in CI \geq 10% after 250 ml of Albumin 5%) significantly improved PbtO₂ (adjusted OR = 21.5; 95% CI: 1.4 – 324, p=0.03). However, the confidence interval is large, probably due to the small number of patients included in the study. It is possible that a larger number of patients might have led to a non-significant result. This would be coherent with our study in which CO was associated with an increase in PbtO₂ in univariate analysis and not anymore after adjustment. Finally, a lack of power could be responsible for the non-significant effect of CO increase on our part.

In patients with intact cerebrovascular autoregulation, with the hypothesis that PbtO₂ reflects CBF, an increase in MAP should not be responsible for a variation in PbtO₂. According to our results that patients increased PbtO₂ value because of MAP increase, we can assume that majority of our patients had a disturbance of cerebrovascular autoregulation. Indeed, the main etiology of their brain acute injury was SAH, for which one of the most frequent complications in the first few days following poor-grade SAH is disturbed cerebrovascular autoregulation. In 2007, a study including 67 patients with severe SAH revealed an impairment of cerebrovascular autoregulation in all of them, which persisted at day 5 in 62% of them. The persistent loss of autoregulation was associated with the development of delayed cerebral ischemia [22]. Several studies have shown that early impairments in cerebrovascular autoregulation after SAH are associated with vasospasm and delayed cerebral ischemia [22–29]. Impairment of cerebrovascular autoregulation potentially affects the PbtO₂ response to fluid [23,30] and might induce a greater dependence on MAP. However, we did not investigate the presence or absence of autoregulation. This is a limitation of our study.

Values of PbtO₂ between 15 and 22 mmHg were determined as the ischemia threshold in head injury patients in whom mortality increased proportionally to the time spent with PbtO₂ < 15 mmHg [31]. Doppenberg *et al.* determined an ischemic threshold at 22 mmHg, corresponding to a CBF of less than 18 mL/100g/min [32]. An arbitrary threshold at 20 mmHg has thus been proposed and recommended in the therapeutic management of cerebral hypoperfusion [10]. The mean baseline PbtO₂ value in our patients was 22.1 (\pm 5.6) mmHg. Indeed, if we consider patients with intact cerebrovascular

autoregulation, PbtO₂ would only be improved with increasing CI if CBF is low (i.e. if the baseline PbtO₂ is < 20 mmHg). In this case, the patient would be on the lower part of the autoregulation curve. The majority of patients included in our study did not present cerebral hypoperfusion, which may have altered our results.

Our study found no significant association between middle cerebral artery diastolic blood velocity variations and PbtO₂ variations following volume expansion. We can explain this result by a focal increase in CBF, not seen at TCCD. This point shows an important limit of the transcranial doppler.

Finally, another limitation of our work is a limited number of patients included. A larger study with monitoring of cerebrovascular autoregulation is necessary.

Conclusion

The present study suggests that a significant increase in PbtO₂ after a volume expansion in acute brain injury patients is mainly correlated with variations in MAP, and less with variations in CO. The greater dependence of CBF on MAP is probably explained by an impairment of cerebrovascular autoregulation.

Bibliography

1. Etminan N, Chang H-S, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019;76:588.
2. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care.* 2015;19:309.
3. van Gijn J, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain.* 2001;124:249–78.
4. Levine BD, Giller CA, Lane LD, Buckey JC, Blomqvist CG. Cerebral versus systemic hemodynamics during graded orthostatic stress in humans. *Circulation.* 1994;90:298–306.
5. Ogoh S, Brothers RM, Barnes Q, Eubank WL, Hawkins MN, Purkayastha S, et al. The effect of changes in cardiac output on middle cerebral artery mean blood velocity at rest and during exercise: MCA V_{mean} during exercise. *The Journal of Physiology.* 2005;569:697–704.
6. Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, Shibata S, Kato J, Ogawa S. Central Hypervolemia with Hemodilution Impairs Dynamic Cerebral Autoregulation: *Anesthesia & Analgesia.* 2007;105:1389–96.
7. Sorond FA, Hollenberg NK, Panych LP, Fisher NDL. Brain Blood Flow and Velocity: Correlations Between Magnetic Resonance Imaging and Transcranial Doppler Sonography. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2010;29:1017–22.
8. Dings J, Meixensberger J, Jäger A, Roosen K. Clinical Experience with 118 Brain Tissue Oxygen Partial Pressure Catheter Probes. *Neurosurgery.* 1998;43:1082–94.
9. Geeraerts T, Velly L, Abdenmour L, Asehnoune K, Audibert G, Bouzat P, et al. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce (24 premières heures). *Anesthésie & Réanimation.* 2016;2:431–53.
10. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy GM, et al. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: A statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40:1189–209.
11. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical Care Management of Patients Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society’s Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care.* 2011;15:211.
12. Kim DH, Joseph M, Ziadi S, Nates J, Dannenbaum M, Malkoff M. 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;53:1044–52.
13. Kurtz P, Helbok R, Ko S-B, Claassen J, Schmidt JM, Fernandez L, et al. Fluid responsiveness and brain tissue oxygen augmentation after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014;20:247–54.

14. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, Bratton SL, Ghajar J, McConnell Hammond FF, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. X. Brain oxygen monitoring and thresholds. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S65-70.
15. Rose JC, Neill TA, Hemphill JC. Continuous monitoring of the microcirculation in neurocritical care: an update on brain tissue oxygenation. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12:97–102.
16. Stewart C, Haitsma I, Zador Z, Hemphill JC, Morabito D, Manley G, et al. The new Licox combined brain tissue oxygen and brain temperature monitor: assessment of in vitro accuracy and clinical experience in severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2008;63:1159–64; discussion 1164-1165.
17. Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MU, Winkler D, Meixensberger J. Correlation of continuously monitored regional cerebral blood flow and brain tissue oxygen. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147:51–6; discussion 56.
18. Hemphill JC, Smith WS, Sonne DC, Morabito D, Manley GT. Relationship between brain tissue oxygen tension and CT perfusion: feasibility and initial results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:1095–100.
19. Valadka AB, Hlatky R, Furuya Y, Robertson CS. Brain Tissue PO₂: Correlation with Cerebral Blood Flow. In: Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Hutchinson P, editors. *Intracranial Pressure and Brain Biochemical Monitoring*. 2002. p. 299–301.
20. Doppenberg E. Correlations Between Brain Tissue Oxygen Tension, Carbon Dioxide Tension, pH, and Cerebral Blood Flow—A Better Way of Monitoring The Severely Injured Brain? *Surgical Neurology*. 1998;49:650–4.
21. Meng L, Hou W, Chui J, Han R, Gelb AW. Cardiac Output and Cerebral Blood Flow: The Integrated Regulation of Brain Perfusion in Adult Humans. *Anesthesiology*. 2015;123:1198–208.
22. Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M, Nagel C, Meixensberger J. Continuous Monitoring of Cerebrovascular Autoregulation After Subarachnoid Hemorrhage by Brain Tissue Oxygen Pressure Reactivity and Its Relation to Delayed Cerebral Infarction. *Stroke*. 2007;38:981–6.
23. Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MU, Meixensberger J. Clinical Significance of Impaired Cerebrovascular Autoregulation After Severe Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2012;43:2097–101.
24. Lam JMK, Smielewski P, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Predicting Delayed Ischemic Deficits after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Using a Transient Hyperemic Response Test of Cerebral Autoregulation. *Neurosurgery*. 2000;47:819–26.
25. Budohoski KP, Czosnyka M, Smielewski P, Kasprowicz M, Helmy A, Bulters D, et al. Impairment of Cerebral Autoregulation Predicts Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Observational Study. *Stroke*. 2012;43:3230–7.
26. Pickard JD, Matheson M, Patterson J, Wyper D. Prediction of late ischemic complications after cerebral aneurysm surgery by the intraoperative measurement of cerebral blood flow. *Journal of Neurosurgery*. 1980;53:305–8.

27. Lang EW, Diehl RR, Mehdorn HM. Cerebral autoregulation testing after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: The phase relationship between arterial blood pressure and cerebral blood flow velocity: *Critical Care Medicine*. 2001;29:158–63.
28. Rätsep T, Asser T. Cerebral hemodynamic impairment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as evaluated using transcranial Doppler ultrasonography: relationship to delayed cerebral ischemia and clinical outcome. *Journal of Neurosurgery*. 2001;95:393–401.
29. Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Steiner LA, Pickard JD. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:152–63.
30. Zweifel C, Castellani G, Czosnyka M, Carrera E, Brady KM, Kirkpatrick PJ, et al. Continuous assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy in adults after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010;41:1963–8.
31. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, Uzura M, Robertson CS. Relationship of brain tissue PO₂ to outcome after severe head injury: *Critical Care Medicine*. 1998;26:1576–81.
32. Döppenberger EMR, Zauner A, Watson JC, Bullock R. Determination of the Ischemic Threshold for Brain Oxygen Tension. In: Marmarou A, Bullock R, Avezaat C, Baethmann A, Becker D, Brock M, et al., editors. *Acta Neurosurg Suppl*. 1998. p. 166–9.

TABLE 1: Baseline characteristics of the study population (n = 56)

Age (years)	55 (10.5)
Sex: male / female (n)	18 / 38
BMI (kg/m ²)	26 (4.7)
SAPS II	46 (13)
Cormibidities (n)	
- Cardiovascular	
○ Ischemic or congestive heart disease	4 (7%)
○ Arterial hypertension	20 (36%)
○ Smoker	26 (46%)
- Respiratory	
○ Asthma	4 (7%)
○ Chronic obstructive pulmonary disease	4 (7%)
Type of ICU admission (n)	
- Subarachnoid hemorrhage (SAH)	49
○ WFNS I-III (good grade)	4
○ WFNS IV-V (poor grade)	45
○ Modified Fisher scale grade (mean)	4
- Brain arteriovenous malformation (AVM)	2
- Spontaneous intracranial hemorrhage (ICH)	3
- Ischemic stroke	1
- Traumatic brain injury (TBI)	1
Indication for volume expansion (n)	
- Optimize cardiac output	21 (37.5%)
- Optimize cerebral blood flow	35 (62.5%)
Mechanical ventilation (n)	55 (98%)
- FiO ₂ (%)	39 (13)
- Tidal Volume (mL/kg PBW)	7.0 (0.9)
- Positive end expiratory pressure (cm H ₂ O)	7.6 (2.7)
Hemodynamic support (n)	40 (71%)
- Norepinephrine	35 (62%)
○ Dose (ug/kg/min)	0.67 (0.62)
- Milrinone	14 (25%)
○ Dose (ug/kg/min)	1.7 (0.6)

Values are expressed as mean (SD) or number (percentage %) as appropriate.

BMI, Body Mass Index; *SAPS II*, Simplified Acute Physiologic Score II; *WFNS*, World Federation of Neurosurgical Societies grading system of SAH severity; *FiO₂*, inspired Oxygen Fraction; *PBW*, Predicted Body Weight.

TABLE 2: Baseline hemodynamic and neuromonitoring parameters

	Increase PbtO₂ > 10%	Increase PbtO₂ ≤ 10%
	<i>(n = 26)</i>	<i>(n = 30)</i>
Age (years)	54.6 (11.0)	54.5 (10.2)
PbtO₂ (mmHg)	20.0 (5.1)	23.9 (5.5)
PaO₂ (kPa)	13.1 (2.1)	13.0 (1.8)
Cardiac output (l/min)	7.6 (2.6)	7.1 (2.8)
Heart rate (bpm)	85 (18)	86 (21)
Pulsatility index	1.1 (0.3)	1.1 (0.4)
Diastolic velocity (cm/s)	51.9 (23.9)	50.3 (28.4)
Systolic velocity (cm/s)	133.4 (47.6)	121.1 (52.0)
Intracranial pressure (mmHg)	7.3 (4.7)	7.2 (6.5)

Values are expressed as mean (SD) or number of patients (n) as appropriate.

PbtO₂, Partial pressure of oxygen in brain tissue; *PaO₂*, arterial partial pressure of oxygen.

TABLE 3: Univariate regression

	OR	95% CI	p value
Age (for 1-year increase)	1.01	(0.61 - 1.67)	0.9670
Sex (Men vs women)	0.69	(0.22 - 2.15)	0.5191
Δ Vd (for 10% increase)	1.12	(0.91 - 1.39)	0.2980
Δ CI (for 10% increase)	1.49	(1.20 - 2.22)	0.0243
Δ MAP (for 10% increase)	1.80	(1.10 - 2.94)	0.0065
PaO₂ (for 1 mmHg increase)	1.02	(0.77 - 1.34)	0.8888
Vd baseline (for 1 cm/s increase)	1.00	(0.98 - 1.02)	0.8194
PI baseline (for 1 unit increase)	1.01	(0.21 - 4.84)	0.9867
Norepinephrine dose (for 1 μ g/kg/min increase)	1.02	(0.22 - 4.78)	0.9758

Δ *Vd*, delta of end-diastolic velocity; Δ *CI*, delta of cardiac index; Δ *MAP*, delta of mean arterial pressure; *PaO₂*, arterial partial pressure of oxygen; *Vd*, end-diastolic velocity; *PI*, pulsatility index.

TABLE 4: Multivariate Regression

	OR	95% CI	p value
Δ MAP (for 10 % increase)	1.68	(1.01 to 2.80)	0.0464
Δ CI (for 10 % increase)	1.32	(0.90 to 1.93)	0.1572

Δ *MAP*, delta of mean arterial pressure; Δ *CI*, delta of cardiac index.

IV. Discussion

1. Principaux résultats

Notre étude suggère que l'augmentation de la PtiO₂ par un remplissage vasculaire de 500 mL de cristalloïdes chez des patients cérébrolésés sévères hospitalisés en neuroréanimation est expliquée majoritairement par l'augmentation de la PAM. Parmi les variables étudiées, seule l'augmentation de la PAM (Δ PAM) était associée significativement à l'augmentation de la PtiO₂ en analyse multivariée. Les variations du débit cardiaque (Δ IC) et de la vitesse diastolique (Δ Vd) au DTC, cette dernière étant assimilables aux variations de DSC, n'étaient pas associées aux variations de PtiO₂.

39.3% de nos patients étaient répondeurs au remplissage sur le plan cardiaque (augmentation de l'IC >15%), ce qui est cohérent avec la littérature (45).

2. Cohérence interne

Les patients inclus dans l'étude présentaient une atteinte neurologique initiale grave, attesté par l'utilisation du monitoring invasif qu'est la PtiO₂ ainsi que les grades WNFS et Fisher des HSA. Les HSA graves sont les plus propices aux complications, à l'hypoxie cérébrale et à l'ischémie cérébrale retardée (2) ce qui en fait une population où il existe d'autant plus de marge de manœuvre pour l'amélioration de la prise en charge. Par ailleurs 25% des patients étaient traités par Milrinone systémique pour un vasospasme. La gravité des patients n'était pas uniquement neurologique, avec 98% des patients sous ventilation mécanique et 62% des patients dépendants des vasopresseurs (Noradrénaline).

L'utilisation de la thermodilution transpulmonaire a été favorisée (39 sur 56 patients) pour mesurer le débit cardiaque. Elle permet une reproductibilité fiable de la mesure chez le même patient contrairement aux biais de l'échographie cardiaque.

Les autres facteurs modifiant le DSC étaient contrôlés durant l'intervention : la ventilation n'était pas modifiée, les posologies des vasopresseurs, antihypertenseurs ou sédations restaient inchangées sauf cas extrême. Toute stimulation du patient était évitée afin de ne pas modifier les tonus sympathique et parasympathique.

3. Cohérence externe

Nous avons réalisé notre étude sur l'hypothèse initiale que la majoration du DC par un remplissage vasculaire permettrait l'augmentation du DSC et donc l'amélioration de la PtiO₂.

Il existe une physiopathologie rationnelle et des études montrant une corrélation entre le DC et le DSC chez le sujet sain (46–49). En situation pathologique, il a déjà également été montré que le DC influençait le DSC (50) mais la littérature reste divisée.

Une étude physiologique n'est pas en faveur d'une influence du DC sur le DSC, quel que soit le statut de l'autorégulation cérébrale (63). Néanmoins, il existait des biais avec une variabilité inter-individuelle très importante aux mesures thérapeutiques testées et cette étude préconisait d'optimiser le DSC via l'hémodilution par le Mannitol alors que ces mesures ont désormais été montrées délétères (64,65).

Une étude expérimentale animale sur des primates a fait varier la PAM et le débit cardiaque grâce à l'utilisation d'une circulation extra-corporelle et de drogues vasoplégiantes (66). Avec une pression artérielle conservée, le DSC l'était également quel que soit le débit de la pompe de circulation extra-corporelle, qu'il soit élevé ou bas, tandis qu'avec une pression artérielle basse, le DSC était abaissé quel que soit le débit de la pompe. Il n'existait pas de corrélation entre le débit de la pompe et le DSC. Ces résultats sont néanmoins difficiles à extrapoler d'une étude animale, utilisant de plus une circulation extra-corporelle. L'intervention consistait à abaisser la PAM, plutôt qu'un vasopresseur afin de majorer une éventuelle PAM abaissée comme en clinique, alors que la PAM était possiblement spontanément autorégulée à un niveau optimal pour la perfusion cérébrale.

La relation entre DC, PAM et DTC lors d'un remplissage vasculaire a été étudiée par Le Dorze *et al.* en utilisant 3 groupes de patients (67) : un groupe contrôle opéré d'une chirurgie orthopédique, un groupe de patients ayant un sepsis sévère ou choc septique, et un groupe de patients cérébrolésés sans inflammation systémique (traumatisme crânien ou hémorragie intracrânienne). Seul le groupe de patients septiques avaient une majoration significative des vitesses au DTC (substitut du DSC) après remplissage, or c'est dans ce groupe où la majoration de la PAM par le remplissage était la plus importante et réellement significative. Le DC et la fréquence cardiaque étaient plus élevés dans le groupe sepsis avec une PAM plus basse, témoins de l'hypovolémie relative, la vasoplégie et l'hyperkinésie cardiaque du sepsis, pouvant expliquer la meilleure réponse au remplissage. Cette étude va en faveur d'une influence prédominante de la PAM sur le DSC.

La PtiO₂ représente la balance entre l'oxygène délivré (transport en oxygène TaO₂) et la consommation d'oxygène, influencée par la perfusion capillaire (37) et par la diffusion de l'oxygène dans le parenchyme cérébral (39). Ainsi à PaO₂ constante, hémoglobémie constante et diffusion constante, une variation de PtiO₂ dépendrait d'une variation du DSC. La corrélation entre la PtiO₂ et le DSC, mesuré par tomographie au Xenon, a été montrée par Doppenberg *et al.* (42) et Valadka *et al.* où il existait une corrélation entre la PtiO₂ et les DSC global et régional (r=0.65 ; p ≤ 0,001) (68).

Trois interventions ont été testées lors d'une unique étude sur des patients atteints d'HSA avec une diminution régionale cérébrale du transport en oxygène mesuré par PET-TDM (69) : un remplissage de 15 mL/kg de cristalloïdes, une augmentation de la PAM de 25%, et la transfusion d'un concentré érythrocytaire. Ni le DSC global ni le transport global en oxygène n'ont été améliorés par aucune de ces interventions. Par contre dans les zones à risque où ils étaient initialement altérés, ils ont été améliorés de manière focale par chacune des interventions, avec une efficacité plus importante pour la transfusion, suivie de l'hypertension induite, puis du remplissage.

Notre étude ne retrouve pas d'augmentation du DSC, estimé par la vitesse diastolique au DTC, chez les patients ayant une augmentation >10% de la PtiO₂. Cette discordance peut être expliquée par le fait que le DTC est indicateur du DSC hémisphérique tandis que la PtiO₂ est indicateur plus focal du DSC. Une amélioration du DSC focal autour de la PtiO₂, qui était placée dans une zone lésée ou à risque d'ischémie, peut ne pas avoir été détectée par le DTC. La variation de la PtiO₂ sans variation de la Vd au DTC dans notre étude peut être expliquée par ce phénomène. Cette amélioration focale dans les zones à risques d'ischémie cérébrale retardée est l'effet recherché par le praticien.

Seule l'étude de Kurtz *et al.* a montré précédemment une association entre une réponse au remplissage vasculaire et l'augmentation de la PtiO₂ chez des patients hospitalisés en réanimation pour une HSA (62). 57 remplissages vasculaires par 250 mL d'Albumine 5% ont été analysés mais chez seulement 10 patients différents. Les autres remplissages vasculaires par cristalloïdes n'étaient pas étudiés. L'association entre une réponse de la PtiO₂ (définie par une augmentation d'au moins 10% de la PtiO₂) et une réponse au remplissage (définie par les auteurs par une augmentation d'au moins 10% du DC) était significative en analyse multivariée (OR=21.5 ; IC95% [1.4-324] ; p=0.03). Ces résultats diffèrent des nôtres, toutefois il est difficile d'extrapoler une conclusion à un intervalle de confiance aussi large sur 10 patients. Il

est possible qu'un effectif plus important n'eût pas montré de significativité dans cette association. En revanche, l'analyse multivariée trouvait tout de même une association entre les variations de PAM et de PtiO₂ (OR=1.1 ; IC95% [1.01-1.19] ; p=0.03), concordante avec nos résultats. L'autorégulation n'a pas été testée dans notre étude. Il est possible que la perte d'autorégulation entraîne une influence prédominante de la PAM par rapport au DC sur la PtiO₂. Enfin, la significativité de l'influence du DC sur la PtiO₂ pourrait ne pas avoir été atteinte dans notre étude du fait d'un manque de puissance.

Un essai clinique sur l'oxymétrie cérébrale utilisant un moniteur non-invasif de la saturation cérébrale en oxygène, la NIRS (Near-Infrared Spectroscopy), a étudié l'influence d'un remplissage vasculaire sur ce monitoring de l'oxygénation cérébrale lors d'une chirurgie cardiaque (70). Les résultats étaient mitigés et difficiles à interpréter : il n'y avait pas de variation d'oxymétrie cérébrale chez les patients qu'ils soient répondeurs ou non au remplissage, mais la variation de l'oxymétrie était tout de même corrélée à la variation du débit cardiaque.

La PAM est un des déterminants majeurs du débit sanguin cérébral comme l'indique la formule $DSC = PPC / RVC$. La PAM, via la PPC est donc un des paramètres les plus importants de la prise en charge du patient cérébrolésé. C'est d'autant plus valable chez les patients cérébrolésés à la phase aiguë initiale qui sont nombreux à avoir une abolition de l'autorégulation cérébrale. Ils sont alors foncièrement dépendants de la PAM pour assurer le débit sanguin cérébral.

Chez les patients atteints d'une HSA, une PPC < 70 mmHg a été associée avec davantage d'ischémie cérébrale retardée. Cette hypoperfusion était par ailleurs concomitante d'hypoxie cérébrale tissulaire mise en évidence par une PtiO₂ < 10 mmHg (71). Une seconde étude a mis en évidence qu'une PPC < 60 mmHg détectait avec une forte spécificité (96.1%) une hypoxie tissulaire cérébrale (PtiO₂ < 20 mmHg) (22). Il faut également noter que la sensibilité était très faible (16.5%), et donc que de nombreux événements d'hypoxie cérébrale survenaient en l'absence d'anomalie de la PAM ou de la PIC, ce qui souligne l'intérêt du neuromonitorage par la PtiO₂. Une PPC < 70 mmHg était le facteur le plus fréquemment associé à une PtiO₂ < 20 mmHg parmi tous les facteurs relevés dans l'étude de Rass *et al.*, incluant l'hypocapnie, l'hypoxémie, l'anémie et la fièvre (59). Schmidt *et al.* a également montré une

association similaire entre une PPC < 70 mmHg et un risque accru de PtiO₂ < 20 mmHg (OR=2.0 ; IC95% [1.2-3.3] ; p=0.007) (72).

Lorsqu'un début d'ischémie cérébrale retardée est suspecté, une tentative de sa réversion par une hypertension induite est recommandée (13). La majoration par paliers progressifs permet de titrer une PAM optimale afin de bénéficier de son effet sur la perfusion cérébrale en minimisant les effets secondaires d'une PAM élevée. En effet il ne faut pas tomber dans la dérive de viser une PAM élevée pour tous les patients car celle-ci est source de complication. Une étude rétrospective chez les traumatisés crâniens a montré une association entre PAM élevée et survenue de SDRA. Initialement deux stratégies étaient comparées, un groupe avec un traitement guidé sur la PIC avec un objectif de PAM > 70 mmHg et PPC > 50 mmHg, et un groupe avec un traitement guidé sur le DSC avec un objectif de PAM < 90 mmHg et PPC > 70 mmHg. La seconde stratégie était certes associée à de moins fréquentes désaturation veineuses jugulaires, mais elle était également associée à un risque cinq fois plus élevé de survenue de SDRA (73). Le lien de causalité n'est pas établi, mais cet essai incite à personnaliser les objectifs de PAM et de PPC au patient, à la situation et à les réévaluer quotidiennement. A la phase initiale d'une lésion cérébrale aiguë l'autorégulation est généralement altérée, et une PAM élevée peut être nécessaire pour assurer la perfusion cérébrale. Quelques jours plus tard, une certaine part d'autorégulation peut avoir été récupérée et une PAM plus modérée peut suffire à obtenir un DSC satisfaisant. La recherche de la PPC optimale pour chaque patient pourrait être guidé par le niveau de PPC auquel l'autorégulation cérébrale est la plus importante, avec l'aide de la PtiO₂ qui permet de s'assurer que cette PPC assure une oxygénation cérébrale satisfaisante (74).

4. Le remplissage vasculaire en neuroréanimation

Le remplissage vasculaire est une thérapeutique rapide et simple à mettre en œuvre par le réanimateur afin de rétablir la perfusion des organes nobles mais elle n'est pas dénuée d'effets secondaires. L'utilisation répétée de cette manœuvre peut mener à une balance hydrique fortement positive, responsable d'une augmentation de la mortalité dans le choc septique (75,76). L'accumulation de fluides dans les tissus, particulièrement rénal et pulmonaire, peut aggraver une insuffisance rénale aiguë congestive, augmenter la durée de ventilation mécanique ou être la source d'une altération de la fonction ventriculaire.

Chez les patients hospitalisés pour une hémorragie sous-arachnoïdienne, une balance hydrique positive est associée à un pronostic fonctionnel défavorable (77). Outre les effets secondaires classique de la surcharge, l'hypervolémie pourrait être délétère au niveau cérébral. L'hypervolémie a longtemps fait partie du traitement du vasospasme cérébral, inclus dans la « triple-H therapy » qui consiste à induire une hypertension, une hémodilution et une hypervolémie. Ce traitement n'est plus recommandé (13) du fait de l'absence de preuve de son efficacité dans la littérature, et c'est plus précisément l'hypervolémie et l'hémodilution qui sont décriées (64). En effet, l'hypervolémie ne prévient pas non plus l'incidence du vasospasme cérébrale et est associée à davantage de complications cardiopulmonaires (65). La physiopathologie du transport de l'oxygène pourrait notamment expliquer l'absence de gain sur l'oxygénation cérébrale lorsque le remplissage est excessif : le gain sur le débit cardiaque et sur le débit sanguin cérébral serait antagonisé par l'hémodilution, voire même serait délétère avec une diminution de l'oxygénation cérébrale par la baisse globale du transport en oxygène (78). Les effets délétères cardiopulmonaires de l'hypervolémie peuvent participer à la diminution du transport en oxygène par l'altération des échanges gazeux et des conditions de charge cardiaque. L'hypervolémie et l'hémodilution de la « triple-H therapy » n'améliorent pas la P_{tiO_2} , contrairement à l'hypertension (79).

L'hypervolémie ne bénéficie pas d'une définition précise, ce qui rend la comparaison des études délicate. De plus l'appréciation de la volémie et son contrôle sont parfois difficiles, particulièrement chez les patients cérébrolésés qui ont fréquemment des troubles hydro-électrolytiques tels que le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, le syndrome de perte de sel ou à la suite d'un traitement par osmothérapie.

De l'autre côté du spectre, l'hypovolémie est également source de complications chez le patient tout venant en réanimation. Plus spécifiquement, chez le cérébrolésé après une HSA, elle est associée à davantage d'ischémie cérébrale retardée (52). C'est pourquoi l'euvolémie est recommandée dans la prise en charge des HSA, bien qu'une unique épreuve de remplissage reste raisonnable avant l'initiation d'un traitement vasopresseur ou un traitement plus invasif d'un vasospasme (13).

Dans notre étude, le rapport bénéfice-risque d'un remplissage vasculaire était évalué pour chaque patient. La présence d'indices de surcharge vasculaire cliniques ou paracliniques (ETT, PiCCO) ou d'une problématique respiratoire (SDRA sans hypovolémie, œdème aigu pulmonaire) faisait nécessairement surseoir à un remplissage vasculaire non-pertinent. Les

patients inclus n'étaient pas nécessairement très hypovolémiques avec un volume télédiastolique globale indexé (VTDGi) moyen à 643 mL lors de la thermodilution transpulmonaire initiale.

5. Limites de l'étude

La gazométrie artérielle pour la mesure de la PaO₂ a été réalisée seulement avant le remplissage vasculaire. Une seconde gazométrie après l'intervention aurait pu permettre de suivre l'évolution de la PaO₂ qui est un déterminant de la PtiO₂ (39) et donc de voir l'évolution du rapport PtiO₂/PaO₂. Néanmoins, la PaO₂ ne devrait pas varier de façon considérable en 15 minutes en l'absence d'incident particulier. Un évènement en rapport avec le remplissage vasculaire comme un œdème aigu pulmonaire ou à l'extrême inverse la correction d'un effet basse PvO₂ se répercuterait sur le transport en oxygène et donc sur la PtiO₂, participant à la réponse à la thérapeutique que nous souhaitions évaluer.

La PtiO₂ était placée dans le lobe frontal, elle était donc représentative du DSC dans un échantillon de quelques mm³ de la substance blanche frontale (39,42), tandis que le DTC réalisé sur l'artère cérébrale moyenne était plutôt représentatif du DSC hémisphérique. Ceci peut expliquer l'absence d'association entre les variations de PtiO₂ (DSC focal) et les variations de Vd au DTC (DSC hémisphérique).

La limitation la plus importante à notre travail est de ne pas avoir testé la persistance ou la perte de l'autorégulation cérébrale chez nos patients. Or le DSC et la PtiO₂ vont varier différemment en fonction de la présence ou non d'une autorégulation cérébrale. En effet, plus l'autorégulation cérébrale est conservée, moins la PtiO₂ varie avec les modifications de PPC (80). Ceci est expliqué par la persistance du plateau d'autorégulation où la modification de la PPC n'entraîne pas de modification du DSC grâce à la vasodilatation ou vasoconstriction cérébrale (14). Malgré que nous n'ayons pas testé l'autorégulation cérébrale de nos patients, il est probable que celle-ci ait été altérée chez la majorité d'entre eux au vu de la sévérité de l'atteinte neurologique de nos patients (81). Cette altération est possiblement responsable de l'influence prédominante de la PAM sur l'augmentation de la PtiO₂ dans notre étude.

La majorité des patients inclus avaient une PtiO₂ initiale supérieure à 20 mmHg avec une moyenne à 22.1 mmHg (\pm 5.6), indiquant une oxygénation cérébrale focale satisfaisante. Or le but de cette étude était de démontrer que le remplissage vasculaire était une mesure valide pour majorer le DSC et donc la PtiO₂, ce qui est cliniquement plus intéressant en cas d'anomalie de

l'un de ces deux paramètres. La plupart de nos patients étaient admis pour une HSA. Leur prise en charge passe par la prévention de l'hypovolémie qui favorise l'ischémie cérébrale retardée (52), ce qui explique pourquoi nos patients étaient fréquemment sujets à une épreuve de remplissage vasculaire sans dysoxie cérébrale initiale. Il est possible que le gain du remplissage vasculaire sur la PtiO₂ ait été diminué du fait d'une PtiO₂ initiale normale.

La PtiO₂ n'était mesurée qu'immédiatement après la fin du remplissage vasculaire, sans suivi de son évolution à distance. Il est d'une part possible que le bénéfice ait été sous-estimé, car la médiane de temps de réponse à une thérapeutique visant à améliorer la PtiO₂ dans l'étude de Bohman *et al.* était de 40 minutes (61). Néanmoins le temps de réponse de la PtiO₂ à une variation de pression artérielle serait inférieur à 1 minute (82,83). Par ailleurs, il est également possible que le bénéfice de notre intervention ne soit que temporaire, car la durée d'efficacité d'un remplissage peut être limitée dans le temps (44,84) à cause du passage progressif du produit de remplissage dans le secteur extravasculaire. Cette hypothèse n'annule pas le bénéfice d'un remplissage vasculaire dans la mesure où celui-ci peut toujours servir à corriger rapidement une PtiO₂ dans l'attente d'investigations plus poussées et d'autres thérapeutiques.

V. Conclusion

Chez le patient cérébrolésé, un remplissage vasculaire par 500 mL de cristalloïde permet l'amélioration de l'oxygénation cérébrale mesurée par la P_{tiO_2} , principalement grâce à la majoration de la PAM. Cette influence prédominante de la PAM par rapport au débit cardiaque est probablement expliquée par l'altération de l'autorégulation cérébrale.

Le remplissage vasculaire est une mesure thérapeutique valide pour augmenter la P_{tiO_2} . Les essais cliniques prometteurs en cours avec un traitement ciblé sur la P_{tiO_2} sont BOOST-III et OxyTC.

Bibliographie

1. Etminan N, Chang H-S, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 01 2019;76(5):588-97.
2. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care [Internet].* 2015;19(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4556224/>
3. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* août 2010;41(8):e519-536.
4. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijndicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke.* oct 2010;41(10):2391-5.
5. Vajkoczy P, Horn P, Thome C, Munch E, Schmiedek P. Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* juin 2003;98(6):1227-34.
6. Ursino M, Lodi CA. A simple mathematical model of the interaction between intracranial pressure and cerebral hemodynamics. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. avr 1997;82(4):1256-69.
7. Piechnik SK, Czosnyka M, Richards HK, Whitfield PC, Pickard JD. Cerebral venous blood outflow: a theoretical model based on laboratory simulation. *Neurosurgery.* nov 2001;49(5):1214-22; discussion 1222-1223.
8. Donnelly J, Budohoski KP, Smielewski P, Czosnyka M. Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. *Crit Care Lond Engl.* 5 mai 2016;20(1):129.
9. Brian JE. Carbon Dioxide and the Cerebral Circulation. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* 1 mai 1998;88(5):1365-86.
10. Battisti-Charbonney A, Fisher J, Duffin J. The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans. *J Physiol.* 15 juin 2011;589(Pt 12):3039-48.
11. Jabbarli R, Pierscianek D, Rölz R, Darkwah Oppong M, Kaier K, Shah M, et al. Endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: More is more. *Neurology.* 30 2019;93(5):e458-66.
12. Fraticelli Amanda Tarabini, Cholley Bernard P., Losser Marie-Reine, Saint Maurice Jean-Pierre, Payen Didier. Milrinone for the Treatment of Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 1 mars 2008;39(3):893-8.
13. Diringier MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical Care Management of Patients Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care.* oct 2011;15(2):211.

14. Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 15 juin 2013;304(12):H1598-614.
15. Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M, Nagel C, Meixensberger J. Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation after subarachnoid hemorrhage by brain tissue oxygen pressure reactivity and its relation to delayed cerebral infarction. *Stroke*. mars 2007;38(3):981-6.
16. Jaeger Matthias, Soehle Martin, Schuhmann Martin U., Meixensberger Jürgen. Clinical Significance of Impaired Cerebrovascular Autoregulation After Severe Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 1 août 2012;43(8):2097-101.
17. Otite F, Mink S, Tan CO, Puri A, Zamani AA, Mehregan A, et al. Impaired cerebral autoregulation is associated with vasospasm and delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. mars 2014;45(3):677-82.
18. Budohoski KP, Czosnyka M, Smielewski P, Kasprowicz M, Helmy A, Bulters D, et al. Impairment of cerebral autoregulation predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *Stroke*. déc 2012;43(12):3230-7.
19. Pinilla G, Rubiano Escobar A, Moscote-Salazar L, Padilla-Zambrano H, Hoz S. Langfitt Curve: Importance in the Management of Patients with Neurotrauma. 1 avr 2018;5:121-2.
20. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy GM, et al. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care : a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. sept 2014;40(9):1189-209.
21. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, Garuffe AM, Guillaumondegui O, Maloney-Wilensky E, et al. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg*. nov 2005;103(5):805-11.
22. Chen HI, Stiefel MF, Oddo M, Milby AH, Maloney-Wilensky E, Frangos S, et al. Detection of cerebral compromise with multimodality monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. juill 2011;69(1):53-63; discussion 63.
23. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, et al. A Trial of Intracranial-Pressure Monitoring in Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med*. 27 déc 2012;367(26):2471-81.
24. Sorond FA, Hollenberg NK, Panych LP, Fisher ND. Brain blood flow and velocity: correlations between magnetic resonance imaging and transcranial Doppler sonography. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. juill 2010;29(7):1017-22.
25. Clark JM, Skolnick BE, Gelfand R, Farber RE, Stierheim M, Stevens WC, et al. Relationship of ¹³³Xe cerebral blood flow to middle cerebral arterial flow velocity in men at rest. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. nov 1996;16(6):1255-62.
26. Brauer P, Kochs E, Werner C, Bloom M, Policare R, Pentheny S, et al. Correlation of transcranial Doppler sonography mean flow velocity with cerebral blood flow in patients with intracranial pathology. *J Neurosurg Anesthesiol*. avr 1998;10(2):80-5.
27. Bishop CC, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke*. oct 1986;17(5):913-5.

28. Dahl A, Lindegaard KF, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Sorteberg W, et al. A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke*. janv 1992;23(1):15-9.
29. Geeraerts T, Velly L, Abdennour L, Asehnoune K, Audibert G, Bouzat P, et al. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce (24 premières heures). *Anesth Réanimation*. 1 déc 2016;2(6):431-53.
30. Meixensberger J, Jaeger M, Vähä A, Dings J, Kunze E, Roosen K. Brain tissue oxygen guided treatment supplementing ICP/ CPP therapy after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2003;74(6):760-4.
31. Narotam PK, Morrison JF, Nathoo N. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. *J Neurosurg*. oct 2009;111(4):672-82.
32. Spiotta AM, Stiefel MF, Gracias VH, Garuffe AM, Kofke WA, Maloney-Wilensky E, et al. Brain tissue oxygen-directed management and outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*. sept 2010;113(3):571-80.
33. Hoelper BM, Hofmann E, Sporleder R, Soldner F, Behr R. Transluminal balloon angioplasty improves brain tissue oxygenation and metabolism in severe vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: case report. *Neurosurgery*. avr 2003;52(4):970-4; discussion 974-976.
34. Clark LC: Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions. *Trans Am Soc Artif Int Org* 1956, 2:41-45
35. Dings J, Meixensberger J, Jäger A, Roosen K. Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes. *Neurosurgery*. nov 1998;43(5):1082-95.
36. van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Suazo JA, Hogesteeger C, et al. Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery*. avr 2000;46(4):868-76; discussion 876-878.
37. Hemphill JC, Smith WS, Sonne DC, Morabito D, Manley GT. Relationship between brain tissue oxygen tension and CT perfusion: feasibility and initial results. *AJNR Am J Neuroradiol*. mai 2005;26(5):1095-100.
38. Menon DK, Coles JP, Gupta AK, Fryer TD, Smielewski P, Chatfield DA, et al. Diffusion limited oxygen delivery following head injury. *Crit Care Med*. juin 2004;32(6):1384-90.
39. Rosenthal G, Hemphill JC, Sorani M, Martin C, Morabito D, Obrist WD, et al. Brain tissue oxygen tension is more indicative of oxygen diffusion than oxygen delivery and metabolism in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med*. juin 2008;36(6):1917-24.
40. Nortje J, Gupta AK. The role of tissue oxygen monitoring in patients with acute brain injury. *Br J Anaesth*. juill 2006;97(1):95-106.
41. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, Uzura M, Robertson CS. Relationship of brain tissue PO₂ to outcome after severe head injury. *Crit Care Med*. sept 1998;26(9):1576-81.

42. Doppenberg EM, Zauner A, Bullock R, Ward JD, Fatouros PP, Young HF. Correlations between brain tissue oxygen tension, carbon dioxide tension, pH, and cerebral blood flow--a better way of monitoring the severely injured brain? *Surg Neurol.* juin 1998;49(6):650-4.
43. Doppenberg EM, Zauner A, Watson JC, Bullock R. Determination of the ischemic threshold for brain oxygen tension. *Acta Neurochir Suppl.* 1998;71:166-9.
44. Toscani L, Aya HD, Antonakaki D, Bastoni D, Watson X, Arulkumaran N, et al. What is the impact of the fluid challenge technique on diagnosis of fluid responsiveness? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care [Internet].* 4 août 2017;21. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5543539/>
45. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med.* juill 2013;41(7):1774-81.
46. Levine BD, Giller CA, Lane LD, Buckey JC, Blomqvist CG. Cerebral versus systemic hemodynamics during graded orthostatic stress in humans. *Circulation.* juill 1994;90(1):298-306.
47. Ogoh S, Brothers RM, Barnes Q, Eubank WL, Hawkins MN, Purkayastha S, et al. The effect of changes in cardiac output on middle cerebral artery mean blood velocity at rest and during exercise. *J Physiol.* 1 déc 2005;569(Pt 2):697-704.
48. Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, Shibata S, Kato J, Ogawa S. Central hypervolemia with hemodilution impairs dynamic cerebral autoregulation. *Anesth Analg.* nov 2007;105(5):1389-96, table of contents.
49. Meng L, Hou W, Chui J, Han R, Gelb AW. Cardiac Output and Cerebral Blood Flow: The Integrated Regulation of Brain Perfusion in Adult Humans. *Anesthesiology.* nov 2015;123(5):1198-208.
50. Joseph M, Ziadi S, Nates J, Dannenbaum M, Malkoff M. 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.* nov 2003;53(5):1044-51; discussion 1051-1052.
51. Mutoh T, Kazumata K, Terasaka S, Taki Y, Suzuki A, Ishikawa T. Impact of transpulmonary thermodilution-based cardiac contractility and extravascular lung water measurements on clinical outcome of patients with Takotsubo cardiomyopathy after subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational study. *Crit Care Lond Engl.* 12 août 2014;18(4):482.
52. Yoneda H, Nakamura T, Shirao S, Tanaka N, Ishihara H, Suehiro E, et al. Multicenter prospective cohort study on volume management after subarachnoid hemorrhage: hemodynamic changes according to severity of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Stroke.* août 2013;44(8):2155-61.
53. Mullen MT, Parthasarathy AB, Zandieh A, Baker WB, Mesquita RC, Loomis C, et al. Cerebral Blood Flow Response During Bolus Normal Saline Infusion After Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* nov 2019;28(11):104294.
54. Mutoh T, Kazumata K, Ishikawa T, Terasaka S. Performance of bedside transpulmonary thermodilution monitoring for goal-directed hemodynamic management after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* juill 2009;40(7):2368-74.

55. Mutoh T, Kazumata K, Terasaka S, Taki Y, Suzuki A, Ishikawa T. Early intensive versus minimally invasive approach to postoperative hemodynamic management after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. mai 2014;45(5):1280-4.
56. Jost SC, Diringner MN, Zazulia AR, Videen TO, Aiyagari V, Grubb RL, et al. Effect of normal saline bolus on cerebral blood flow in regions with low baseline flow in patients with vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. juill 2005;103(1):25-30.
57. Bohman L-E, Heuer GG, Macyszyn L, Maloney-Wilensky E, Frangos S, Le Roux PD, et al. Medical management of compromised brain oxygen in patients with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. juin 2011;14(3):361-9.
58. Okonkwo DO, Shutter LA, Moore C, Temkin NR, Puccio AM, Madden CJ, et al. Brain Tissue Oxygen Monitoring and Management in Severe Traumatic Brain Injury (BOOST-II): a Phase II Randomized Trial. *Crit Care Med*. nov 2017;45(11):1907-14.
59. Rass V, Solari D, Ianosi B, Gaasch M, Kofler M, Schiefecker AJ, et al. Protocolized Brain Oxygen Optimization in Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2019;31(2):263-72.
60. Pascual JL, Georgoff P, Maloney-Wilensky E, Sims C, Sarani B, Stiefel MF, et al. Reduced brain tissue oxygen in traumatic brain injury: are most commonly used interventions successful? *J Trauma*. mars 2011;70(3):535-46.
61. Bohman L-E, Pisapia JM, Sanborn MR, Frangos S, Lin E, Kumar M, et al. Response of brain oxygen to therapy correlates with long-term outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. déc 2013;19(3):320-8.
62. Kurtz P, Helbok R, Ko S-B, Claassen J, Schmidt JM, Fernandez L, et al. Fluid responsiveness and brain tissue oxygen augmentation after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. avr 2014;20(2):247-54.
63. Bouma GJ, Muizelaar JP. Relationship between cardiac output and cerebral blood flow in patients with intact and with impaired autoregulation. *J Neurosurg*. sept 1990;73(3):368-74.
64. Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, Schaaf IC van der. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care*. 2010;14(1):R23.
65. Egge A, Waterloo K, Sjøholm H, Solberg T, Ingebrigtsen T, Romner B. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery*. sept 2001;49(3):593-605; discussion 605-606.
66. Schwartz AE, Sandhu AA, Kaplon RJ, Young WL, Jonassen AE, Adams DC, et al. Cerebral blood flow is determined by arterial pressure and not cardiopulmonary bypass flow rate. *Ann Thorac Surg*. juill 1995;60(1):165-9; discussion 169-170.
67. Le Dorze M, Huché F, Coelembier C, Rabuel C, Payen D. Impact of fluid challenge increase in cardiac output on the relationship between systemic and cerebral hemodynamics in severe sepsis compared to brain injury and controls. *Ann Intensive Care*. 28 juin 2018;8(1):74.
68. Valadka AB, Hlatky R, Furuya Y, Robertson CS. Brain tissue PO₂: correlation with cerebral blood flow. *Acta Neurochir Suppl*. 2002;81:299-301.

69. Dhar R, Scalfani MT, Zazulia AR, Videen TO, Derdeyn CP, Diringner MN. Comparison of induced hypertension, fluid bolus, and blood transfusion to augment cerebral oxygen delivery after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* mars 2012;116(3):648-56.
70. Holmgaard F, Vistisen ST, Ravn HB, Scheeren TWL. The response of a standardized fluid challenge during cardiac surgery on cerebral oxygen saturation measured with near-infrared spectroscopy. *J Clin Monit Comput.* avr 2020;34(2):245-51.
71. Vähä A, Kunze E, Roosen K, Meixensberger J. Therapeutic aspects of brain tissue pO₂ monitoring after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2002;81:307-9.
72. Schmidt JM, Ko S-B, Helbok R, Kurtz P, Stuart RM, Presciutti M, et al. Cerebral Perfusion Pressure Thresholds for Brain Tissue Hypoxia and Metabolic Crisis after Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* mai 2011;42(5):1351-6.
73. Contant CF, Valadka AB, Gopinath SP, Hannay HJ, Robertson CS. Adult respiratory distress syndrome: a complication of induced hypertension after severe head injury. *J Neurosurg.* oct 2001;95(4):560-8.
74. Jaeger M, Dengl M, Meixensberger J, Schuhmann MU. Effects of cerebrovascular pressure reactivity-guided optimization of cerebral perfusion pressure on brain tissue oxygenation after traumatic brain injury. *Crit Care Med.* mai 2010;38(5):1343-7.
75. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* févr 2011;39(2):259-65.
76. Acheampong A, Vincent J-L. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care Lond Engl.* 15 juin 2015;19:251.
77. Kissoon NR, Mandrekar JN, Fugate JE, Lanzino G, Wijidicks EFM, Rabinstein AA. Positive Fluid Balance Is Associated With Poor Outcomes in Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* oct 2015;24(10):2245-51.
78. Ekelund A, Reinstrup P, Ryding E, Andersson A-M, Molund T, Kristiansson K-A, et al. Effects of iso- and hypervolemic hemodilution on regional cerebral blood flow and oxygen delivery for patients with vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* juill 2002;144(7):703-12; discussion 712-713.
79. Muench E, Horn P, Bauhuf C, Roth H, Philipps M, Hermann P, et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* août 2007;35(8):1844-51; quiz 1852.
80. Lang EW, Czosnyka M, Mehdorn HM. Tissue oxygen reactivity and cerebral autoregulation after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* janv 2003;31(1):267-71.
81. Voldby B, Enevoldsen EM, Jensen FT. Cerebrovascular reactivity in patients with ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* janv 1985;62(1):59-67.
82. Budohoski KP, Zweifel C, Kasprovicz M, Sorrentino E, Diedler J, Brady KM, et al. What comes first? The dynamics of cerebral oxygenation and blood flow in response to changes in arterial pressure and intracranial pressure after head injury. *BJA Br J Anaesth.* janv 2012;108(1):89-99.

83. Radolovich DK, Czosnyka M, Timofeev I, Lavinio A, Kim D-J, Jaeger M, et al. Transient changes in brain tissue oxygen in response to modifications of cerebral perfusion pressure: an observational study. *Anesth Analg*. 1 janv 2010;110(1):165-73.
84. Roger C, Zieleskiewicz L, Demattei C, Lakhal K, Piton G, Louart B, et al. Time course of fluid responsiveness in sepsis: the fluid challenge revisiting (FCREV) study. *Crit Care* [Internet]. 16 mai 2019;23. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6524325/>

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Caractérisation des facteurs associés à une augmentation de la pression tissulaire en oxygène (PtiO₂) après un remplissage vasculaire chez le patient cérébrolésé

Résumé

Introduction : Chez les patients cérébrolésés, le maintien du débit sanguin cérébral (DSC) est essentiel afin de prévenir l'ischémie cérébrale. Le monitoring de la pression tissulaire en oxygène (PtiO₂) est recommandé chez les patients à risque. Le remplissage vasculaire est utilisé pour augmenter la PtiO₂. L'objectif de notre étude était d'identifier les facteurs associés à une augmentation de la PtiO₂ après un remplissage vasculaire.

Matériels et méthodes : Les critères d'inclusion étaient des patients majeurs admis en neuro-réanimation ayant un monitoring cérébral par PtiO₂, et pour qui un remplissage vasculaire était réalisé afin d'optimiser le débit cardiaque ou le DSC. L'index cardiaque (IC) était mesuré via la thermodilution transpulmonaire (TDTP) ou l'échographie cardiaque transthoracique (ETT). L'intervention consistait en un remplissage vasculaire de 500 mL de cristalloïdes sur 10 minutes. Une augmentation de la PtiO₂ de 10% ou plus après le remplissage vasculaire était définie comme significative.

Résultats : 56 patients ont été inclus dans l'analyse. 49 (87.5%) étaient admis pour une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA). 26 (46%) patients avaient une augmentation significative de la PtiO₂. En analyse multivariée, la variation de la pression artérielle moyenne (PAM) suivant le remplissage vasculaire était significativement associée à une augmentation de la PtiO₂ de plus de 10% (OR=1.68 ; IC95% [1.01-2.80] ; p=0.0464) à la différence de l'index cardiaque (OR=1.32 ; IC95% [0.90-1.93] ; p=0.1572).

Conclusion : Un remplissage vasculaire augmente la PtiO₂, principalement grâce à l'augmentation de la PAM et non pas par l'augmentation du débit cardiaque.

Predictors of variations in brain tissue oxygen (PbtO₂) after a volume expansion in acute brain injury

Abstract

Context: In patients with acute brain injury, upholding of cerebral blood flow (CBF) is essential to prevent cerebral ischemia. Brain tissue oxygen (PbtO₂) monitoring is recommended in patients at risk. Intravascular volume expansion is used to increase PbtO₂. The aim of our study was to explore predictors of an increase in PbtO₂ after a volume expansion.

Methods: We included patients admitted to ICU for acute brain injury, who were monitored with PbtO₂ and for whom a volume expansion was performed to optimize cardiac output or CBF. Cardiac index (CI) was measured using transpulmonary thermodilution (TPTD) or transthoracic echocardiography (TTE). Hemodynamic and cerebral datasets were collected before and after the intervention. Intervention consisted in a volume expansion (500 mL crystalloids) volume expansion over 10 minutes. An increase of 10% or more in PbtO₂ value following volume expansion was defined as significant.

Results: 56 patients were included in the analysis. 49 (87.5%) were admitted for subarachnoid hemorrhage (SAH). 26 (46%) patients had a significant increase in PbtO₂. In multivariable analysis, MAP variation following volume expansion was significantly associated with an increase in PbtO₂ of more than 10% [OR = 1.68; 95% CI: 1.01 - 2.80; p=0.0464] unlike CI variation [OR=1.32; 95% CI: 0.90 - 1.93; p=0.1572]. Transcranial Doppler measurements did not show significant influence of middle cerebral artery blood flow velocity on the increase in PbtO₂.

Conclusion: A volume expansion increases PbtO₂, mainly because of MAP increase and not because of cardiac output increase.

Keywords: PbtO₂, Brain tissue oxygen, Cerebrovascular circulation, Arterial pressure, Cardiac output, Volume expansion

DISCIPLINE : Anesthésie-Réanimation

MOTS-CLES : PtiO₂, Oxygénation cérébrale, Circulation cérébrovasculaire, Débit cardiaque, Pression artérielle, Remplissage vasculaire

U.F.R. des Sciences médicales, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux