



**HAL**  
open science

# Étude de l'impact du traumatisme crânien grave sur la régulation neuro-vasculaire et endothéliale de la microcirculation périphérique : protocole Micro-TC

Manon Gabin

► **To cite this version:**

Manon Gabin. Étude de l'impact du traumatisme crânien grave sur la régulation neuro-vasculaire et endothéliale de la microcirculation périphérique : protocole Micro-TC. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03923099

**HAL Id: dumas-03923099**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03923099>**

Submitted on 4 Jan 2023

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

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

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2021

ÉTUDE DE L'IMPACT DU TRAUMATISME CRÂNIEN GRAVE  
SUR LA RÉGULATION NEURO-VASCULAIRE ET ENDOTHÉLIALE  
DE LA MICROCIRCULATION PÉRIPHÉRIQUE  
- PROTOCOLE MICRO-TC -

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
SPÉCIALITÉ : ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Par M<sup>me</sup> Manon GABIN

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 19/10/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Professeur Jean-François PAYEN

Membres :

M. le Docteur Thibaut TROUVE-BUISSON (directeur de thèse)

M. le Professeur Pierre ALBALADEJO

M. le Professeur Jean-Luc CRACOWSKI

*Recherche effectuée au CHU Grenoble Alpes, services de Réanimation Polyvalente Chirurgicale, de Réanimation Neurochirurgicale et Centre d'Investigation Clinique.*

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

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BETRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOLAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	Urologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
PR Ass. Méd	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBLOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine

PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale

MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

## TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	7
ABRÉVIATIONS .....	13
RÉSUMÉ.....	14
INTRODUCTION.....	16
1. Microcirculation : régulations (Figures 1 et 2).....	16
1.1. Régulation nerveuse .....	16
1.1.1. Contrôle sympathique .....	16
1.1.2. Réflexe axonal.....	16
1.2. Régulation dépendante de l'endothélium.....	17
1.2.1. Les prostanoïdes .....	17
1.2.2. Le NO .....	17
1.2.3. Les facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium (EDHF).....	17
1.3. Tonus myogène .....	18
2. Traumatisme crânien et microcirculation périphérique .....	18
3. Hypothèses de la recherche et résultats attendus .....	20
MÉTHODES .....	21
1. Patients .....	21
2. Laser Speckle Contrast Imaging .....	21
3. Calendrier des visites liées à l'étude .....	22
4. Tests utilisés .....	22
4.1. Hyperhémie réactive post-occlusive (Figure 3) .....	22
4.2. Réchauffement local (Figure 4).....	23
4.3. Refroidissement local .....	23
4.4. Congestion veineuse.....	24

4.5.	Vasodilatation induite par le courant .....	24
4.6.	Résumé des tests et voies concernées .....	25
5.	Déroulement des tests effectués .....	25
6.	Objectifs de la recherche et critères de jugements .....	26
6.1.	Objectif principal.....	26
6.2.	Critère de jugement principal.....	27
6.3.	Objectifs secondaires.....	27
6.4.	Critères de jugement secondaires .....	28
7.	Calcul du nombre de sujets nécessaires .....	29
8.	Méthodes statistiques employées .....	29
	RÉSULTATS .....	31
	DISCUSSION .....	35
	CONCLUSION .....	37
	BIBLIOGRAPHIE .....	39
	FIGURES .....	45
	ANNEXE : AVIS FAVORABLE DU CPP .....	50
	SERMENT D’HIPPOCRATE .....	51
	RÉSUMÉ.....	52
	ABSTRACT .....	54

## REMERCIEMENTS

### **Aux membres du jury :**

*À M. le Professeur Jean-François PAYEN,*

Vous me faites l'honneur d'être le président de ce jury. Je vous suis reconnaissante d'avoir accompagné ce travail depuis la réflexion sur le protocole jusqu'à cette soutenance, et d'avoir soutenu mon projet d'année recherche et de Master 2. Merci pour vos enseignements tout au long de l'internat.

*À M. le Professeur Pierre ALBALADEJO,*

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci également pour votre encadrement de mon mémoire de DES, et pour vos enseignements et votre supervision durant l'internat.

*À M. le Professeur Jean-Luc CRACOWSKI,*

Un grand merci pour votre accompagnement tout au long de ce travail, pour m'avoir fait découvrir la recherche clinique en M1 et pour m'avoir accueillie ensuite pour le M2. Merci pour votre pédagogie tout au long de ces différents travaux. Merci également de m'avoir permis de participer au projet Pharmacovid, qui fut une expérience très enrichissante !

*À M. le Docteur Thibaut TROUVE-BUISSON,*

Un immense merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Je te suis très reconnaissante d'avoir encadré successivement mes différents sujets de thèse, sans jamais renoncer ! Merci pour ta pédagogie et ta bienveillance. Le jour de ta délivrance est enfin arrivé !

## À mes maîtres et encadrants durant l'internat :

*Aux anesthésistes, et surtout aux IADEs et IDEs de Thonon,*

Merci de m'avoir fait découvrir le monde merveilleux de l'anesthésie, d'avoir encadré avec autant de bienveillance et de pédagogie les bébés internes que nous étions en luttant contre les forces de l'Empire et de Darth Vader...

*Aux anesthésistes, IADEs et à tout le personnel du bloc d'Annecy,*

Merci pour votre encadrement et votre sympathie, ce fut un plaisir de passer un an à vos côtés. J'ai pu commencer à prendre de l'autonomie grâce à votre bienveillance.

*Aux médecins et à toute l'équipe de la réa CVT,*

Merci pour votre encadrement et votre sympathie, grâce à vous les Swan et les ECMO ont un peu moins de secrets pour moi.

*Aux anesthésistes, IADEs et équipe du bloc pédiatrique,*

Merci pour votre pédagogie et votre bienveillance, vous faites un travail incroyable auprès des enfants.

*Aux médecins et à l'équipe de la réanimation pédiatrique,*

Merci pour votre accueil et votre bienveillance, même quand j'étais perdue sur les doses de lait à prescrire à ces petits patients !

*Aux équipes du SAMU 38,*

Merci de m'avoir fait découvrir le monde pré-hospitalier avec bienveillance, et de m'avoir fait confiance pour débiter les gardes senior (parfois assez agitées !).

*Aux anesthésistes, IADEs et à l'équipe du bloc gynécologie-obstétrique,*

Merci pour votre encadrement et votre bienveillance. Merci de vos conseils pour accompagner au mieux les patientes.

*Aux anesthésistes, IADEs et à l'équipe du bloc Ortho Sud,*

Merci pour votre accueil et votre encadrement, toujours dans la bonne humeur.

*Aux anesthésistes, IADEs et à l'équipe du bloc Déchocage,*

Merci pour votre pédagogie et votre bienveillance, en toutes situations.

*À l'équipe du Centre d'Investigation Clinique,*

Merci pour votre accueil et votre encadrement pendant le M1 puis le M2, ce fut un plaisir.

*Aux médecins et à toute l'équipe de la Réanimation de Chambéry,*

Un grand merci pour votre sympathie, votre encadrement et votre pédagogie, tout au long de ces deux vagues Covid successives... Mention spéciale à Clémence et aux David (merci Dr Bouaroxétine) pour votre bienveillance infinie.

*Aux anesthésistes, IADEs et à l'équipe du bloc Digidune,*

Merci pour votre accueil et votre sympathie pour ces premiers mois d'interne séniorisée, au plaisir de travailler bientôt avec vous !

*Aux co-internes des différents stages,*

Nicolas et Mélanie, les premiers co-internes, quel plaisir ce fut de faire nos premiers pas ensemble.

Le grand Cédric, Mathou la béquille, Mariette, Barth, Valou, Raphaël et Sébastien, l'équipe de choc de la RPC,

Pr Jegouso, Marty, Mama, Bebe et CardioLélé, vous avez donné sa saveur à l'URCVT !

Emmanuelle et Louis, les copains de Pharmacovid,

Anne-Gaëlle, Joris, Émilien, Myriam, Audrey, Agathe, Pauline, Diana, Thaïs, Mélina, Mehdi, Lucie, les co-internes d'anesthésie ou de pédiatrie,

Pr Behouche, Maxou, Baptoune, Carla et Léa, la fine équipe de la Covidologie chambérienne ! Merci pour tous les bons moments partagés !

Thomas, Louis, Camille, Marine, Bertrand, Laura, Lucile, les co-internes de RPC 2<sup>ème</sup> session, merci pour votre bonne humeur et votre soutien dans mes premiers pas de faisant fonction de chef ;-),

À tous les autres internes et aux externes croisés en stage ou en garde, merci notamment à tous ceux qui ont partagé mes premières gardes senior.

*À tous les médecins et équipes croisés pendant les stages d'externes,*

Vous avez contribué aussi à faire le médecin que je suis aujourd'hui.

*Aux secrétaires du PAR,*

Mention spéciale à Christine pour sa patience et sa réactivité !

*Aux patients et à leurs familles,*

Et enfin, ceux sans qui je ne serai probablement là où j'en suis aujourd'hui...

*Aux médecins et à toute l'équipe de la RPC, passés et présents,*

Merci en premier lieu aux infirmiers et infirmières, aides-soignants et aides-soignantes. Vous m'avez fait découvrir la réanimation lors de mes tout premiers pas à l'hôpital. Votre sympathie et votre bienveillance, votre implication dans cette spécialité formidable, ont profondément marqué la jeune étudiante que j'étais. Merci pour votre accueil, votre encadrement et votre soutien tout au long de mon cursus, de l'externat jusqu'à aujourd'hui, et pour de longues années encore j'espère ! Et promis, j'essaierai d'avoir des gardes plus calmes désormais =)

Merci aux médecins de ce service, vous m'avez donné l'envie de rejoindre cette magnifique spécialité. Merci pour votre pédagogie et votre encadrement tout au long de mon parcours. Je rêvais d'être comme vous quand je serai grande, maintenant j'aimerais au moins vous arriver à la cheville. Marie, Philippe, Jérôme, Pierre, Julien, Gilles, Florian, Adrien, Camille, Alex, Thibaut, Thibaud, Thomas, Rémi, et Dominique (grâce à qui je n'oublierai *jamais* qu'il y a 17 mmol de sodium par gramme de NaCl ! , entre autres), merci pour tout !

## À ma famille :

*À mes parents,*

Merci pour votre amour et votre soutien indéfectible, vous avez souvent cru en moi plus que moi-même. Je suis heureuse de voir que vous trouvez le bonheur, merci à Sandrine et Fred d'y contribuer. Je vous aime fort.

*À Kévin,*

Mon chéri et futur mari, merci pour tout l'amour, le soutien et la tendresse dont tu m'entoures. Ces derniers mois n'ont pas été simples, tu as été le pilier sur lequel je me suis reposée. Merci pour tout ce que tu me fais découvrir, merci pour tous ces beaux moments passés et à venir. Même si je ne suis pas douée pour exprimer mes sentiments... Je t'aime.

*À Emma,*

Ma petite sœur chérie, le fait que j'ai du mal à le dire ne signifie pas que je ne le pense pas. Tu as toujours été là pour moi. Merci pour ton soutien et pour tous les rires partagés depuis ta naissance. Je suis fière de la jeune femme que tu es (même si tu as toujours 4 ans pour moi !).

*À mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines,*

Merci pour votre tendresse et votre soutien, j'ai tant de souvenirs heureux grâce à vous. Vous êtes toujours là aussi pour moi, en toute circonstance. Merci pour tout.

*À mamie Agnès, la troisième grand-mère,*

J'ai appris beaucoup de belles valeurs à tes côtés. Merci pour cela.

## À mes amis :

*À Sandra,*

Mon amie fidèle depuis 20 ans, ni le temps ni la distance ne change mon affection. Nous avons vécu tellement de choses ensemble, merci pour tes conseils, ton soutien et pour ton amitié. Et surtout, merci pour tous ces fous rires, je chéris chaque souvenir à tes côtés. J'admire la femme que tu es.

*À Julie,*

Mon amie depuis la primaire ! Merci pour ta bienveillance et ton amitié, pardon de ne toujours pas prendre et donner assez de nouvelles.

*À Mathieu et Solange,*

Mes amis du lycée, tant de bons souvenirs avec vous, tant de rires pendant les Olympiades, les voyages, les vacances, ...

*À Tristan, Alice, Bart, Soraya, Mickaël, Clovis, Fanny, Céline, Clément, Richou, et le reste de la bande,*

Quel plaisir de vous avoir retrouvé ou rencontré, encore de bons moments en perspective.

*Aux autres amis du lycée,*

Merci pour ces souvenirs fabuleux. Le temps n'efface pas mes sentiments pour vous.

*À Salomé, Reaksy, Joël, Myriam, Élise et Sarah, les « potos de Gre »,*

Merci pour tous ces bons moments, toutes ces soirées jeux, et tout le soutien depuis les premières années sur les bancs de la fac. Bravo à tous pour votre parcours, je clos enfin le passage des thèses !

*Aux amis du gosh, de Grenoble et d'ailleurs,*

Merci pour ces bons moments et ces belles rencontres, sur les tatamis et en dehors.

*À tous ceux que je n'ai pas cités,*

Mais qui ont contribué à faire de moi celle que je suis aujourd'hui. Merci.

## ABRÉVIATIONS

CGRP	Calcitonin Gene–Related Peptide <i>Peptide lié au gène de la calcitonine</i>
COX1	Cyclooxygenase 1
COX2	Cyclooxygenase 2
EDHF	Endothelium Derived Hyperpolarising Factors <i>Facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium</i>
EETs	Epoxyeicosatrienoic Acids <i>Acides époxyeicosatriénoïques</i>
GMP	Guanosine Monophosphate
IK <sub>Ca</sub> channels	Intermediate Conductance Calcium-Activated Potassium Channels <i>Canaux potassiques à conductance intermédiaire activés par le calcium</i>
LSCI	Laser Speckle Contrast Imaging <i>Imagerie de Contraste Speckle Laser</i>
NO	Nitric Oxide <i>Oxyde nitrique</i>
PORH	Postocclusive Reactive Hyperaemia <i>Hyperhémie réactive postocclusive</i>
PPAR	Proliferator Peroxisome-Activated Receptors <i>Récepteurs activés par les peroxysomes proliférateurs</i>
RVA	Réflexe veino-artériolaire
SK <sub>Ca</sub> channels	Small Conductance Calcium-Activated Potassium Channels <i>Canaux potassiques de faible conductance activés par le calcium</i>
TCG	Traumatisme Crânien Grave
ROI	Region of interest <i>Région d'intérêt</i>
TRPV-1	Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 <i>Récepteur transitoire du potentiel vanilloïde de type 1</i>

ÉTUDE DE L'IMPACT DU TRAUMATISME CRÂNIEN GRAVE  
SUR LA RÉGULATION NEURO-VASCULAIRE ET ENDOTHÉLIALE  
DE LA MICROCIRCULATION PÉRIPHÉRIQUE  
- PROTOCOLE MICRO-TC -

## RÉSUMÉ

Le traumatisme crânien grave est une des premières causes mondiales de mortalité et handicap du jeune adulte. Son impact sur la vascularisation cérébrale est bien connu. Au niveau systémique, il induit des dysfonctions transitoires pouvant évoluer vers des défaillances sévères, même en cas de traumatisme crânien grave isolé. Des études sur un modèle murin montrent des altérations de réactivité vasculaire périphérique persistantes dans le temps, liées à une dysfonction endothéliale dont le mécanisme est un découplage de la NO synthase endothéliale dans un contexte d'inflammation systémique. Des altérations similaires ont été mises en évidence chez l'homme dans le polytraumatisme ou le sepsis sévère et associées à un pronostic défavorable, probablement en faisant le lit des défaillances d'organes. En revanche, il n'existe pas d'études chez l'homme dans le cadre du traumatisme crânien grave isolé, alors que celui-ci entraîne un état inflammatoire systémique dont la physiopathologie est encore imparfaitement comprise. En extrapolant les résultats animaux, une altération de la vasoréactivité microcirculatoire chez les patients avec traumatisme crânien grave peut être soupçonnée. La microcirculation cutanée est utilisée comme modèle systémique et l'analyse de la vasoréactivité est intéressante. Différents tests permettent l'exploration différentielle de la régulation neurogène autonome, neurogène axonale réflexe, ou endothéliale.

Le but général de cette première étude de physiologie, prospective, est de décrire s'il existe des altérations de la fonction microvasculaire systémique dans le traumatisme crânien grave isolé, et d'explorer de façon préliminaire les mécanismes de cette altération à l'aide d'outils non invasifs.

Dix patients hospitalisés pour traumatisme crânien grave isolé seront inclus et appariés avec dix patients hospitalisés pour traumatisme sévère sans traumatisme crânien grave et dix volontaires sains. La vasoréactivité microvasculaire est étudiée par Laser Speckle Contrast Imaging, qui permet l'analyse de la perfusion cutanée avec une bonne résolution spatio-temporelle. Plusieurs tests non invasifs sont utilisés pour détailler les différents mécanismes physiologiques : hyperhémie post-occlusive, refroidissement local, dilatation induite par le courant, hyperhémie thermique locale et compression veineuse transitoire, avec et sans anesthésie topique, pour inhiber la réponse neuro-vasculaire.

Ce protocole est actuellement en cours d'inclusion des patients, avec pour objectif de terminer le recrutement d'ici mars 2022. L'inclusion d'un premier patient dans le groupe traumatisme grave a permis de vérifier la faisabilité technique des mesures et d'identifier des facteurs pourvoyeurs d'artéfacts qui seront corrigés pour les prochaines inclusions. L'hyperhémie post-occlusive et thermique et le réflexe veino-artériolaire ont bien été déclenchés. Le refroidissement local n'a pas conduit à une réponse en trois phases habituellement décrite. Les mesures seront comparées entre les sujets appariés à la fin des inclusions.

Si des altérations sont retrouvées, d'autres études seront nécessaires pour évaluer si leur correction est corrélée à une amélioration du pronostic de ces patients.

**MOTS CLÉS :** Traumatisme crânien grave – Microcirculation – Polytraumatisme – Traumatisme grave – Laser Speckle Contrast Imaging – Régulation neuro-vasculaire – Régulation endothéliale

**FILIÈRE :** Anesthésie-Réanimation

## INTRODUCTION

### 1. MICROCIRCULATION : REGULATIONS (FIGURES 1 ET 2)

La microcirculation est régulée de façon complexe avec l'interaction de nombreux facteurs nerveux (sympathiques et sensitifs), endothéliaux, myogéniques et métaboliques (1).

#### *1.1. Régulation nerveuse*

La microcirculation cutanée reçoit des afférences autonomes et sensorielles (fibres A $\alpha$ , A $\beta$ , A $\delta$ , C) et des neuromédiateurs sont synthétisés localement.

##### *1.1.1. Contrôle sympathique*

Les mécanismes sympathiques comprennent une vasoconstriction noradrénergique et un mécanisme vasodilatateur non adrénérgique, spécifique de la peau non glabre (2).

Dans la circulation cutanée, le tonus sympathique de base exerce une vasoconstriction. Ceci explique la vasodilatation observée après une sympathectomie ou après réalisation d'une analgésie loco-régionale dans le territoire anesthésié. De même, les nécroses cutanées observées après exposition à de fortes posologies de noradrénaline reflètent cette vasoconstriction adrénérgique importante de la microcirculation cutanée.

##### *1.1.2. Réflexe axonal*

Contrairement aux réflexes médullaires, les réflexes axonaux ne passent pas par les centres d'intégration ou les neurones intermédiaires. Ces réflexes sont bidirectionnels, médiés par des terminaisons nerveuses uniques comprenant à la fois le transducteur sensoriel et le médiateur effecteur (3). Ils sont notamment déclenchés par activation des récepteurs du canal vanilloïde de type 1 à potentiel transitoire (TRPV1) sur les neurones afférents, entraînant la libération de peptides vasodilatateurs, principalement le CGRP (4) et les tachykinines, dont la substance P, présente dans les fibres C (5).

## *1.2. Régulation dépendante de l'endothélium*

### *1.2.1. Les prostanoïdes*

Dans les cellules endothéliales vasculaires, la prostacycline est produite à partir de la prostaglandine H<sub>2</sub> issue de l'acide arachidonique par l'intermédiaire des COX1 et COX2. La prostacycline est responsable de vasodilatation, via des récepteurs couplés aux protéines G et des récepteurs activés par les peroxydases des proliférateurs (PPAR) (6).

### *1.2.2. Le NO*

Le NO est un des principaux vasodilatateurs produits par les cellules endothéliales. Il agit en activant la guanylyl cyclase soluble des cellules musculaires lisses vasculaires, conduisant à la production de GMP cyclique, un second messenger qui va permettre l'hyperpolarisation de la cellule via des canaux calciques (7). Physiologiquement, les contraintes de cisaillement appliquées aux parois vasculaires stimulent la synthèse de vasodilatateurs, dont le NO, par l'activation de la NO-synthase endogène (8). La libération de NO est aussi stimulée par la substance P et le CGRP (9).

### *1.2.3. Les facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium (EDHF)*

Les EDHF désignent les voies de signalisation impliquées dans la communication entre cellules endothéliales et cellules musculaires lisses vasculaires, ayant pour effet une hyperpolarisation de ces dernières et donc une vasodilatation (10). Deux voies ont été décrites :

- La voie classique passe par l'activation des canaux endothéliaux SKCa et IKCa, entraînant une hyperpolarisation des cellules endothéliales, transmise aux myocytes vasculaires par l'intermédiaire des jonctions K<sup>+</sup> ou gap (10–12).
- Une deuxième voie ne nécessite pas d'hyperpolarisation des cellules endothéliales mais la libération par celles-ci de diverses molécules qui hyperpolarisent les myocytes via des canaux

potassiques sensibles au calcium (13). Parmi ces facteurs, on retrouve notamment les métabolites de l'acide arachidonique, les acides époxyicosatriénoïques (EETs) (10).

### *1.3. Tonus myogène*

Dans le système vasculaire cutané, il existe une autorégulation du débit sanguin maintenu constant pour une pression artérielle comprise entre 70 à 170 mmHg (14). Ceci résulte d'une conséquence métabolique à l'hyperoxie mais aussi, dans une plus faible mesure, d'une réponse myogénique qui empêche l'étirement excessif des parois des vaisseaux sanguins et implique l'activation de canaux cationiques non sélectifs dans les cellules musculaires lisses vasculaires (15).

## 2. TRAUMATISME CRANIEN ET MICROCIRCULATION PERIPHERIQUE

Le traumatisme crânien est une des premières causes mondiales de mortalité et de handicap de l'adulte jeune. La diminution de la morbi-mortalité associée représente un enjeu majeur de santé publique.

Au-delà des conséquences neurologiques, le traumatisme crânien grave, même isolé, est associé à un retentissement systémique multiple. Il associe des dysfonctions, de modérées et transitoires jusqu'à sévères et permanentes, pouvant concerner de nombreux systèmes (16) : endocrine (insuffisance surrénale, hypothyroïdie, ...) (17), cardio-vasculaire (ischémie myocardique, insuffisance cardiaque, dysautonomie, ...) (18), immun (inflammation systémique, sensibilité accrue aux infections, ...) (19), respiratoire (pneumopathies, œdème pulmonaire neurogénique, ...) (20), hématologique (coagulopathie) (21), métabolique, ...

Des altérations de la microcirculation systémique ont été mises en évidence chez les patients polytraumatisés, en particulier en cas de choc hémorragique associé (22). Il existe également des anomalies microvasculaires périphériques en dessous du niveau lésionnel dans les traumatismes médullaires (23). Dans des modèles murins de traumatisme cérébral, on observe des altérations de

réactivité vasculaire persistantes dans le temps, liées à une dysfonction endothéliale par découplage de la NO synthase endothéliale dans un contexte d'inflammation systémique. Villalba (24) a montré que le TCG conduit à une dysfonction endothéliale au niveau des artères mésentériques. La dilatation dépendante de l'endothélium était nettement diminuée 24 heures après un TCG à cause d'un déficit de production du NO. En cause, une augmentation de l'activité de l'arginase dans les artères, qui entre en compétition avec la NO-synthase endothéliale pour le substrat commun L-arginine. En accord avec cela, la restauration du substrat par application exogène de L-arginine ou l'inhibition de l'arginase restaurait la fonction endothéliale. De plus, des preuves d'une augmentation de la production de radicaux libres de l'oxygène, conséquence du découplage de la NO synthase lié à la carence en L-arginine, ont été détectées dans l'endothélium et le plasma. Ensemble, ces résultats démontrent un dysfonctionnement endothélial dans un lit vasculaire éloigné après un traumatisme cérébral, se traduisant par une altération de la vasodilatation dépendante de l'endothélium, avec une activité accrue de l'arginase, une diminution de la génération de NO et une production accrue de radicaux libre de l'oxygène. La microvascularisation semble donc conserver une « mémoire moléculaire » du neurotraumatisme en raison de modifications fonctionnelles des cellules endothéliales vasculaires, ce qui pourrait expliquer la réponse inflammatoire systémique qui survient après un TCG, même en l'absence de polytraumatisme.

En revanche, les altérations éventuelles de la microcirculation dans le cadre du traumatisme crânien grave isolé, via une atteinte de la régulation endothéliale, ou du couplage neurovasculaire réflexe ou central, n'ont pas été recherchées chez l'humain. En cas de traumatisme crânien grave isolé, les conséquences physiopathologiques vasculaires périphériques sont inconnues chez l'homme.

### 3. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS

Le but général de cette étude est de décrire s'il existe des altérations de la fonction microvasculaire systémique dans le traumatisme crânien grave isolé, et d'explorer de façon préliminaire les mécanismes de cette altération à l'aide d'outils non invasifs. Ces altérations ont été mises en évidence dans le polytraumatisme (25) ou le sepsis sévère (26) et associées à un pronostic défavorable, probablement en faisant le lit des défaillances d'organes. En revanche, il n'existe pas d'études chez l'homme dans le cadre du traumatisme crânien grave isolé, alors que celui-ci entraîne un état inflammatoire systémique dont la physiopathologie est encore imparfaitement comprise (16). Cette étude est donc une première étude préliminaire, descriptive, comparant la réactivité microvasculaire chez des patients traumatisés crâniens graves, des patients traumatisés non crâniens et des volontaires sains. Si des altérations sont retrouvées, d'autres études seront nécessaires pour évaluer si leur correction est corrélée à une amélioration du pronostic de ces patients.

## MÉTHODES

Il s'agit d'une étude physiopathologique, prospective, non randomisée, comparative, monocentrique.

### 1. PATIENTS

Les patients majeurs, traumatisés crâniens graves et traumatisés graves, sont recrutés pendant leur séjour en service de réanimation. Les patients traumatisés crâniens graves sont définis par un score de Glasgow initial inférieur ou égal à 8, sans autre lésion grave. Les patients traumatisés graves sans TCG présentent score ISS  $\geq$  16, sans TCG. Dans les deux cas, l'accident causal doit avoir eu lieu au maximum cinq jours auparavant.

Les patients traumatisés (crâniens ou non crâniens) traités par vasodilatateurs systémiques (inhibiteur calcique, milrinone), les femmes enceintes ou allaitantes, les patients présentant des antécédents de chirurgie axillaire ou une hypersensibilité à la lidocaïne et/ou à la prilocaïne ne sont pas inclus dans l'étude.

### 2. LASER SPECKLE CONTRAST IMAGING

La microcirculation cutanée, de par son accessibilité, est utilisée comme modèle de la microcirculation systémique (27). L'Imagerie de Contraste Speckle Laser (*Laser Speckle Contrast Imaging*) est une technique non invasive permettant l'étude de la vasoréactivité microvasculaire périphérique (8). Elle repose sur l'analyse de la granularité du faisceau laser, c'est-à-dire des interférences induites par la diffusion de la lumière sur les globules rouges en mouvement. Quand un faisceau laser interagit avec une surface, il génère un motif granuleux hautement contrasté appelé "speckle". Les particules en mouvement font fluctuer ce motif dont le contraste diminue avec l'augmentation de vitesse des diffuseurs. La LSCI est basée sur l'analyse de la réduction du contraste speckle. Elle permet l'analyse de la perfusion cutanée sur de larges zones (jusqu'à 100

cm<sup>3</sup>) avec une haute fréquence (jusqu'à 100 images/s), soit une bonne résolution spatiale et temporelle (7).

### 3. CALENDRIER DES VISITES LIEES A L'ETUDE

Les patients traumatisés sont recrutés dans les unités de réanimation du CHU Grenoble Alpes. Les volontaires sains sont recrutés par petites annonces. Les tests sont réalisés chez les sujets des différents groupes, dans les cinq jours suivant l'accident causal (J0) pour les patients traumatisés. Ceux-ci participent à une nouvelle visite avec tests, entre J5 et J15 pour les patients traumatisés crâniens graves, et pour les patients traumatisés graves sans TCG, entre J5 et J60, après arrêt des traitements hypnotiques et des amines vasopressives dans ce groupe. Enfin, les patients avec TCG reçoivent une dernière série de test, entre J15 et J60, après arrêt des traitements hypnotiques et des amines vasopressives.

### 4. TESTS UTILISES

Différents tests de la réactivité de la microcirculation ont été décrits. Ils explorent des voies de régulation différentes, de façon plus ou moins aisée et reproductible (28).

#### *4.1. Hyperhémie réactive post-occlusive (Figure 3)*

Après une occlusion artérielle de trois à cinq minutes, une augmentation précoce et transitoire du flux sanguin cutané est observée : c'est l'hyperhémie réactive post-occlusive (PORH). Elle se caractérise par un pic initial transitoire qui survient en quelques secondes, suivi d'une hyperhémie soutenue de plusieurs minutes, et a été observée dans la plupart des lits vasculaires (29–33).

Plusieurs médiateurs y contribuent :

- les nerfs sensitifs sont les principaux responsables du pic et de l'hyperémie soutenue. L'utilisation d'une crème de lidocaïne/prilocaine modifie partiellement la PORH (34), suggérant qu'un réflexe axonal local impliquant les nerfs sensitifs est impliqué (35).
- les EDHF ont aussi un effet sur la PORH, synergique avec le NO, suggérant une interaction fonctionnelle entre NO et voies EDHF (36), même si l'inhibition de la production de NO ne modifie pas la PORH dans la peau de l'avant-bras (32).

#### 4.2. Réchauffement local (Figure 4)

Un réchauffement local rapide de la peau entre 39 et 44°C pendant au moins 30 minutes induit une hyperhémie thermique locale, caractérisée par une réponse biphasique (28) :

- Un pic initial est observé dans les 2 à 3 premières minutes, dépendant principalement d'un réflexe axonal local des nerfs sensoriels médié par le CGRP et/ou la substance P (37,38). Les canaux TRPV-1, localisés sur l'extrémité des nerfs sensitifs, sont impliqués dans ce réflexe (39).
- Puis une phase de plateau se déroule, dépendant principalement de facteurs endothéliaux, parmi lesquels le NO représente deux tiers de la réponse (38), la partie restante étant liés aux facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium, dont la moitié sont des acides époxyeicosatriénoïques (EETs) (40).

#### 4.3. Refroidissement local

La réponse à un refroidissement cutané local se déroule en trois phases (28,41,42) :

- une vasoconstriction initiale rapide, probablement médiée par l'activation de la RhoA-Rho kinase, augmentant la translocation des récepteurs  $\alpha_2c$  adrénergiques à la surface des myocytes (41);

- puis une vasodilatation transitoire, surtout observée lorsque le refroidissement est rapide (43), qui semble médiée par les nerfs sensitifs (41) ;
- enfin, une vasoconstriction prolongée, due probablement à la fois la voie RhoA-Rho kinase (44) et à l'inhibition du NO (41).

#### *4.4. Congestion veineuse*

L'élévation de la pression veineuse peut conduire à l'apparition d'œdème tissulaire par extravasation de liquide vers le secteur interstitiel. Ce phénomène est donc régulé par l'organisme, grâce à une vasoconstriction artériolaire cutanée survenant lorsqu'un membre est situé au-dessous du niveau du cœur, appelée réflexe veino-artériolaire (45,46). Il est sous la dépendance de mécanismes myogéniques et d'une vasoconstriction non adrénergique à médiation nerveuse (47). En gonflant un brassard à tension au-dessus de la pression veineuse (environ 40 mmHg), on entraîne une augmentation de la pression capillaire, et on peut ainsi explorer le réflexe veino-artériolaire (48), de façon plus simple que par le positionnement déclive du membre, bien que cela soit moins performant (1).

#### *4.5. Vasodilatation induite par le courant*

L'application d'un courant électrique léger et non nocif augmente le flux sanguin cutané. Cette vasodilatation est déclenchée par la stimulation des fibres C (réflexe axonal) (43) et les voies en aval impliquent principalement la COX-1 par la libération de prostacycline (49).

#### 4.6. Résumé des tests et voies concernées

	VASODILATATION		VASOCONSTRICTION	
Neurogène		Courant		
	Réflexe axonal	Chaud		
		PORH		
	Nerf sensitif	Froid		
Endothéliale	EDHF	PORH	Inhibition NO	Froid
	(dont EETs)	Chaud		
	NO	Chaud		
	COX1	Courant		
Myogène			Canaux Ca	RVA
			Adrénargique	Froid

Tableau 1 – Tests utilisés et voies de régulation correspondantes

#### 5. DEROULEMENT DES TESTS EFFECTUES

Avant le début des enregistrements, le bras est immobilisé dans un coussin à vide afin de réduire les artefacts associés au mouvement. Huit zones de 1cm<sup>2</sup> de surface de peau saine sont déterminées sur l'avant-bras controlatéral à l'hémisphère cérébral le plus lésé pour chaque patient traumatisé crânien et sur le bras non dominant pour les volontaires sains et traumatisés graves non crâniens, numérotées de 1 à 8 (Figure 5). Trois zones sont couvertes de crème lidocaïne/prilocaine (zones 3, 5 et 7). Après une période de repos de 20 minutes, une ligne de base de 5 minutes est enregistrée, puis les différents tests sont effectués.

##### - Réflexe veino-artériolaire :

Le réflexe veino-artériolaire est déclenché par l'application d'une pression à 40 mmHg par un brassard sur la partie distale du bras pendant 2 min. L'enregistrement est ensuite réalisé par LSCI (Laser Speckle Contrast Imaging, Perimed, Järfälla, Suède) pendant 5 minutes sur la zone 1.

Une heure après son application, la crème lidocaïne/prilocaine est retirée avec un coton.

- Hyperhémie post-occlusive :

Un brassard est gonflé au niveau du bras homolatéral à 50 mmHg au-dessus de la pression artérielle systolique du sujet, pendant 5 minutes, puis brutalement dégonflé. Les données de flux seront enregistrées par LSCI sur les zones 2 et 3 pendant 15 min.

- Hyperhémie thermique :

Le réchauffement local à 42°C est effectué par une sonde chauffante circulaire de Moor™ (SHP3, Moor™ Instruments, marqué CE) qui comprend un réservoir d'eau de 20 mm de diamètre avec 2 sondes chauffées à 44°C pendant 30 min par une unité de chauffage (Moor™ Instruments Skin Heating Unit, SH02, Moor™ Instruments, marqué CE). L'enregistrement est réalisé par LSCI pendant ces 30 minutes sur les zones 4 et 5.

- Dilatation courant-induite :

La vasodilatation induite par le courant est obtenue par iontophorèse avec des pulses de 30, 60, 90, 120, 150, et 180  $\mu$ A de dix secondes réalisés à une minute d'intervalle. L'enregistrement est effectué par LSCI pendant 15 minutes sur les zones 6 et 7.

- Refroidissement local :

Le site de refroidissement local est couvert pendant 5 min d'une poche de gel 3M stockée au congélateur. Le flux est enregistré pendant 10 minutes par LSCI sur la zone 8.

## 6. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE ET CRITERES DE JUGEMENTS

### 6.1. *Objectif principal*

L'objectif principal est de déterminer si la PORH au niveau de la face antérieure de l'avant-bras controlatéral à l'hémisphère cérébral le plus lésé diffère entre des patients présentant un TCG et des patients présentant un traumatisme grave sans TCG associés sur le sexe et l'âge (+/- 5 ans).

## 6.2. Critère de jugement principal

Amplitude de la PORH (amplitude maximale exprimée en pourcentage par rapport à la ligne de base et aire sous la courbe) en fonction du groupe.

## 6.3. Objectifs secondaires

Pour chaque objectif, les tests sont effectués au niveau de la face antérieure de l'avant-bras controlatéral à l'hémisphère cérébral le plus lésé de chaque patient avec TCG. La comparaison s'effectue entre les patients avec TCG et les patients avec traumatisme grave sans TCG associé, appariés sur le sexe et l'âge (+/- 5 ans) :

- Objectif 2 : Comparer la réponse hyperhémique post-occlusive, en présence d'une anesthésie locale par crème lidocaïne/prilocaine.
- Objectif 3 : Comparer la réponse hyperhémique induite par le courant.
- Objectif 4 : Comparer la réponse hyperhémique induite par le courant, en présence d'une anesthésie locale par crème lidocaïne/prilocaine.
- Objectif 5 : Comparer la réponse hyperhémique thermique locale.
- Objectif 6 : Comparer la réponse hyperhémique thermique locale, en présence d'une anesthésie locale par crème lidocaïne/prilocaine.
- Objectif 7 : Comparer la réactivité à un test de refroidissement local.
- Objectif 8 : Comparer la réponse hyperhémique post-compression veineuse transitoire.
- Objectif 9 : Décrire l'évolution temporelle des paramètres d'hyperhémie post-occlusive, induite par le courant, thermique et de réponse au froid chez les patients présentant un traumatisme crânien grave.
- Objectif 10 : Décrire les paramètres d'hyperhémie post-occlusive, induite par le courant, thermique et de réponse au froid chez un groupe de volontaires sains.

#### 6.4. Critères de jugement secondaires

- Critère 2 : Amplitude de l'hyperhémie post-occlusive (amplitude maximale exprimée en pourcentage par rapport à la ligne de base et aire sous la courbe) dans la zone traitée par crème anesthésique.
- Critère 3 : Amplitude de l'hyperhémie induite par le courant (aire sous la courbe exprimée en pourcentage par rapport à la ligne de base).
- Critère 4 : Amplitude de l'hyperhémie induite par le courant (aire sous la courbe exprimée en pourcentage par rapport à la ligne de base) dans la zone traitée par crème anesthésique.
- Critère 5 : Amplitude de l'hyperhémie thermique (amplitude maximale du pic initial exprimée en pourcentage de la ligne de base et aire sous la courbe du plateau retardé).
- Critère 6 : Amplitude de l'hyperhémie thermique locale (amplitude maximale du pic initial exprimée en pourcentage de la ligne de base et aire sous la courbe du plateau retardé) dans la zone traitée par crème anesthésique.
- Critère 7 : Amplitude du flux après refroidissement local (amplitude de la vasoconstriction initiale moyennée sur 1 min autour de la valeur de flux la plus faible au cours des 5 premières minutes).
- Critère 8 : Amplitude de l'hyperhémie post-compression veineuse transitoire (aire sous la courbe et pourcentage de variation par rapport à la ligne de base).
- Critère 9 : Amplitude de l'hyperhémie post-occlusive, induite par le courant, thermique et de réponse au froid chez les patients avec traumatisme crânien grave.
- Critère 10 : Description de l'amplitude de l'hyperhémie post-occlusive, induite par le courant, thermique et de réponse au froid chez les sujets sains.

## 7. CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES

Il s'agit d'une étude cas contrôle pilote, pour laquelle de petits effectifs sont généralement inclus et pour laquelle nous attendons une taille d'effet importante.

Pour l'objectif principal, des données préalables (50) montrent que l'hyperhémie post-occlusive sur l'avant-bras est de 11,4 +/-1,8 PU pour le pic et 4317 +/- 993 %CVCmax.sec pour l'AUC. L'inclusion de dix sujets par groupe permettra de rejeter l'hypothèse nulle de pic et d'AUC égales pour une différence respective de 2,4 et de 1315 %CVCmax.sec, soit 21% et 30 % respectivement, ce qui représente une taille d'effet cohérente pour décrire des tendances dans une étude cas-contrôle pilote.

## 8. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES

Le seuil statistique ( $\alpha$ ) retenu pour considérer une différence comme statistiquement significative sera  $p$  inférieur ou égal à 0,05. On mettra en œuvre le test de Shapiro-Wilks pour démontrer la normalité des paramètres et le test de Levene pour démontrer l'homogénéité des variances. Lorsque les conditions d'application des tests paramétriques ne seront pas satisfaites, des tests non paramétriques pourront être réalisés. Pour démontrer les liaisons entre paramètres qualitatifs, le test du chi-deux sera mis en œuvre.

Les paramètres quantitatifs pour lesquels la normalité aura été admise seront décrits par la moyenne +/- écart-type, l'intervalle de confiance à 95%. Ils seront exprimés en médiane, minimum, maximum et les 25ème et 75ème percentiles lorsque la normalité aura été rejetée. Les paramètres qualitatifs seront exprimés en effectif et pourcentage.

La population d'analyse sera constituée de tous les sujets inclus dans l'étude, en intention de traiter.

Les données quantitatives seront comparées par test de  $t$  bilatéral ou ANOVA par mesures répétées. Lorsque les conditions d'application des tests paramétriques ne seront pas satisfaites, une

transformation des données sera testée (log x, x, x<sup>2</sup>, x<sup>3</sup>, racine carrée, 1/x, 1/x<sup>2</sup>, 1/x<sup>3</sup>, 1/racine carrée). Dans le cas contraire, des tests paramétriques seront utilisés. Les paramètres quantitatifs ou leur transformée seront décrits par la moyenne +/- écart-type, médiane, et 25ème et 75ème percentiles.

## RÉSULTATS

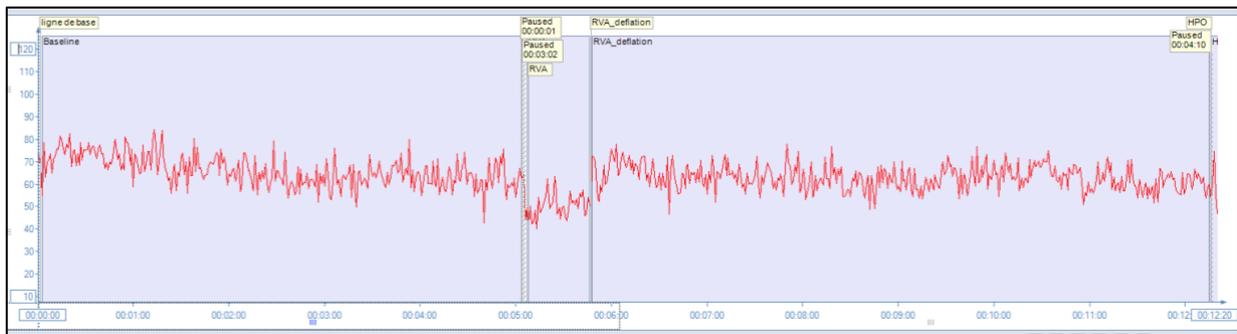
Les inclusions ont débuté le 1<sup>er</sup> août 2021. Un patient a été inclus dans le groupe traumatisme grave (photo 1).



**Photo 1.** Enregistrement de la ligne de base du flux sanguin au niveau de l'avant-bras droit du patient par LSCI. L'avant-bras est immobilisé sur un coussin à dépression.

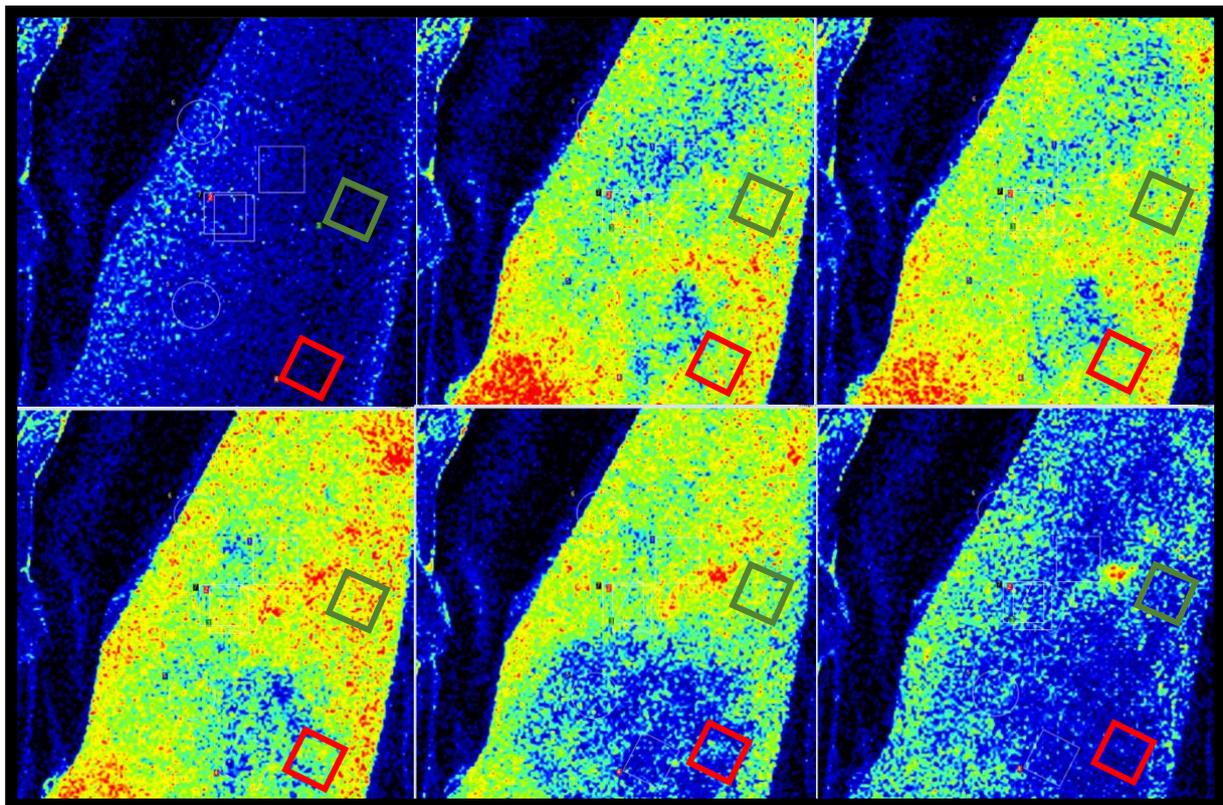
Cette première inclusion nous a permis d'évaluer la faisabilité et les difficultés éventuelles du protocole.

Une baisse du débit sanguin, évoquant un réflexe veino-artériolaire, est survenue lors de la congestion veineuse (photo 2).



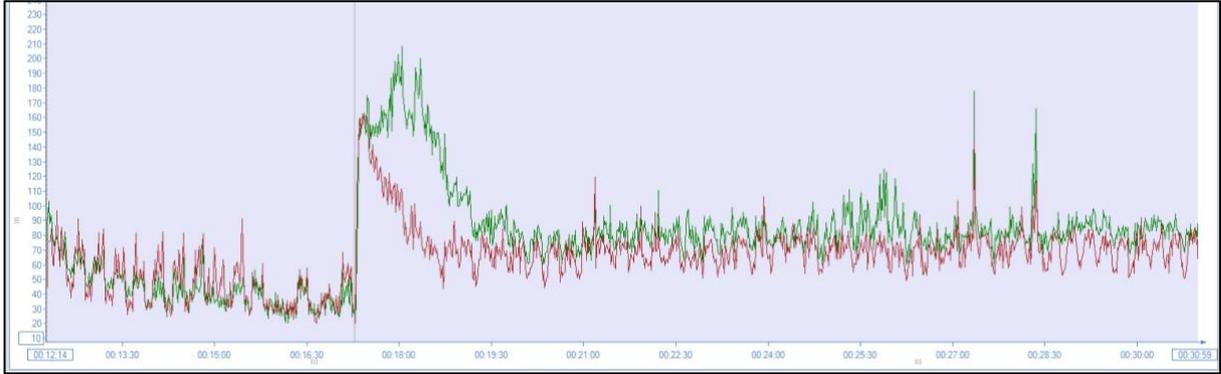
**Photo 2.** Graphique représentant le flux sanguin enregistré pendant le test de déclenchement du réflexe veino-artériolaire par occlusion veineuse (entre les deux barres verticales). Le flux sanguin semble diminuer pendant la congestion veineuse.

L'hyperhémie post-occlusive était bien visible (photos 3 et 4). Elle semblait moins importante dans la zone préalablement anesthésiée par la crème xylocaïne/prilocaine.



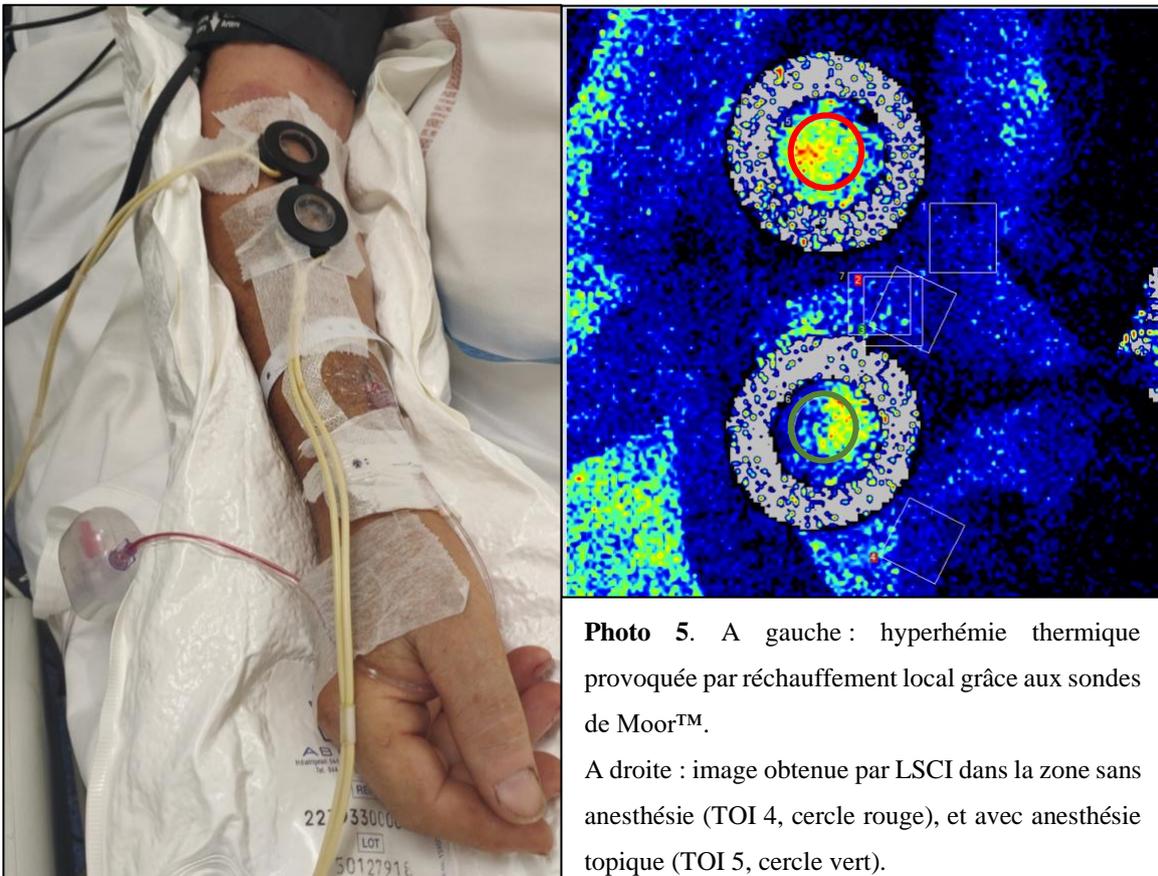
**Photo 3.** Images obtenues par LSCI de l'hyperhémie post occlusive, représentant le flux sanguin selon une échelle de couleur allant du bleu foncé (pas de flux) au rouge vif (hyperhémie).

De gauche à droite et de haut en bas : pendant l'occlusion artérielle (zéro biologique), lors du relâchement du brassard, dix secondes après, trente secondes après (pic), une minute après, cinq minutes après. Le carré vert correspond à la zone sans anesthésie locale (ROI 2) et le carré rouge à la zone avec anesthésie locale (ROI 3). La vasoconstriction induite par l'anesthésie topique est bien visible sur la cinquième image (partie proximale de l'avant-bras, en bas de l'image).



**Photo 4.** Graphique représentant le flux sanguin obtenu par LSCI lors de l'hyperhémie post-occlusive. La courbe verte représente le flux dans la zone sans anesthésie topique (ROI 2), la courbe rouge le flux dans la zone avec anesthésie topique (ROI 3). La barre verticale correspond au relâchement du brassard à tension. Les oscillations régulières des courbes sont liées aux artefacts générés par le matelas dynamique à air.

L'hyperhémie thermique a été observée, de façon moins prononcée dans la zone préalablement anesthésiée par la crème xylocaïne/prilocaine (photo 5).



**Photo 5.** A gauche : hyperhémie thermique provoquée par réchauffement local grâce aux sondes de Moor™.

A droite : image obtenue par LSCI dans la zone sans anesthésie (TOI 4, cercle rouge), et avec anesthésie topique (TOI 5, cercle vert).

La dilatation courant-induite n'a pu être explorée chez ce patient en raison d'une rupture de stock du fabricant des électrodes depuis plusieurs mois.

Le refroidissement local n'a pas permis d'observer la réponse triphasique habituellement décrite (photo 6).



**Photo 6.** Graphique représentant le flux sanguin obtenu lors du refroidissement local. Le flux sanguin augmente progressivement après l'ablation de la poche de froid (barre verticale), puis diminue lentement. Cette observation n'est pas celle décrite habituellement d'une réponse triphasique avec une vasoconstriction initiale, puis une vasodilatation transitoire suivie d'une vasoconstriction prolongée.

## DISCUSSION

Cette étude est une des premières à notre connaissance cherchant à identifier les anomalies de la régulation de la microcirculation périphérique dans le traumatisme crânien grave chez l'humain. La multiplicité des tests effectués permet d'étudier les différentes voies de régulation microvasculaire : neurogène, endothéliale, myogène (Tableau 1). L'inhibition de la réponse neurovasculaire par l'anesthésie topique affine l'exploration de la voie neurogène. Les résultats de ce protocole de recherche pourraient conduire à de nouvelles études ciblant les voies potentiellement impliquées.

Les premières visites d'inclusion et de suivi ont permis de vérifier la faisabilité technique des tests choisis. L'hyperhémie post-occlusive, bien décrite dans la littérature (33), a pu être reproduite. La congestion veineuse semble déclencher un réflexe veino-artériolaire même si cette méthode est décrite comme moins performante que le positionnement déclive du membre (1). Les difficultés techniques connues de l'utilisation des sondes de Moor™ pour l'hyperhémie thermique ont été constatées : nécessité d'une parfaite planéité de la zone de pose, remplissage maximal des cupules et pose délicate du couvercle pour ne pas avoir de buée, difficulté de fixation des sondes. La dilatation courant-induite n'a pu être expérimentée faute de matériel disponible. Enfin, la réactivité au froid n'a pas été une réponse triphasique attendue. Il n'est pas possible d'expliquer actuellement pourquoi. Il pourrait s'agir d'une perturbation de la régulation microvasculaire, mais la technique choisie est également une cause possible. En effet, le refroidissement local est effectué en apposant une poche de gel froid pendant cinq minutes, puis le flux sanguin est enregistré pendant dix minutes. La surface cutanée refroidie a alors déjà été exposée au froid, et est dans une phase de réchauffement, ce n'est pas la phase initiale du refroidissement qui peut être observée.

Le petit nombre de sujet inclus à terme, dix par groupe, représente une des premières limites. Cependant, il s'agit d'une étude pilote, visant à explorer les anomalies de la régulation de la microcirculation périphérique dans le traumatisme crânien grave.

Des difficultés potentielles de recrutement de patients sont prévisibles. La définition du groupe traumatisme crânien grave est basée sur le score de Glasgow initial inférieur ou égal à 8. Ce critère ne permet pas d'inclure des patients présentant une dégradation secondaire ou des lésions morphologiquement graves au scanner. Plusieurs études sont en cours au CHU sur le traumatisme crânien grave, avec une inclusion en urgence et excluant la possibilité d'inclure les patients dans le protocole Micro-TC.

De nombreux facteurs peuvent perturber la régulation de la microcirculation périphérique chez les patients étudiés, en premier lieu pharmacologiques. Les hypnotiques, notamment le propofol, peuvent entraîner une vasodilatation et une hypotension. A l'inverse, la noradrénaline entraîne une vasoconstriction intense artérielle et veineuse par son action sur les récepteurs  $\alpha_1$ . L'alitement prolongé peut altérer le réflexe veino-artériolaire, même s'il semble préservé pendant quelques jours, surtout aux membres supérieurs (51,52). Par ailleurs, de nombreux artefacts peuvent affecter la mesure du flux sanguin par LSCI par des mouvements même minimes de l'avant-bras : matelas à air dynamique, compression veineuse intermittente des membres inférieurs...

## CONCLUSION

Le traumatisme crânien grave représente un enjeu majeur de santé publique. La compréhension de la physiopathologie de ses conséquences systémiques permettrait d'ouvrir des pistes sur une détection plus précoce ou une optimisation de leur gestion.

Cette étude de physiopathologie, prospective et contrôlée, permettra d'explorer différentes voies de régulation de la microcirculation cutanée, reflet de celle des autres organes.

L'inclusion d'un premier patient dans le groupe traumatisme grave a permis de vérifier la faisabilité technique des mesures et d'identifier des facteurs pourvoyeurs d'artéfacts qui seront corrigés pour les prochaines inclusions. L'hyperhémie post-occlusive et thermique et le réflexe veino-artériolaire ont bien été déclenchés chez ce patient. Le refroidissement local n'a pas conduit à une réponse en trois phases habituellement décrite. Les mesures seront comparées entre les sujets appariés à la fin des inclusions.

Ce protocole est actuellement en cours d'inclusion des patients, avec pour objectif de terminer le recrutement d'ici mars 2022.

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Manon GABIN

**TITRE :** Étude de l'impact du traumatisme crânien grave sur la régulation neuro-vasculaire et endothéliale de la microcirculation périphérique - protocole MICRO-TC -

**CONCLUSION :**

Le traumatisme crânien grave représente un enjeu majeur de santé publique. La compréhension de la physiopathologie de ses conséquences systémiques permettrait d'ouvrir des pistes sur une détection plus précoce ou une optimisation de leur gestion.

Cette étude de physiopathologie, prospective et contrôlée, permettra d'explorer différentes voies de régulation de la microcirculation cutanée, reflet de celle des autres organes.

L'inclusion d'un premier patient dans le groupe traumatisme grave a permis de vérifier la faisabilité technique des mesures et d'identifier des facteurs pourvoyeurs d'artéfacts qui seront corrigés pour les prochaines inclusions. L'hyperhémie post-occlusive et thermique et le réflexe veino-artériolaire ont bien été déclenchés chez ce patient. Le refroidissement local n'a pas conduit à une réponse en trois phases habituellement décrite. Les mesures seront comparées entre les sujets appariés à la fin des inclusions.

Ce protocole est actuellement en cours d'inclusion des patients, avec pour objectif de terminer le recrutement d'ici mars 2022.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

**Grenoble, le :** 01/10/2021

**LE DOYEN**

  
Le Doyen de l'UFR de Médecine  
Pr. Patrice MORAND  


**Pr. Patrice MORAND**

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**

**Pr. Jean-François PAYEN**



## BIBLIOGRAPHIE

1. Cracowski J-L, Roustit M. Human Skin Microcirculation. *Compr Physiol*. 8 juill 2020;10(3):1105-54.
2. Hodges GJ, Johnson JM. Adrenergic control of the human cutaneous circulation. *Appl Physiol Nutr Metab*. oct 2009;34(5):829-39.
3. Szolcsányi J. Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. *Neuropeptides*. déc 2004;38(6):377-84.
4. Holzer P. Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. *Gen Pharmacol*. janv 1998;30(1):5-11.
5. Björklund H, Dalsgaard CJ, Jonsson CE, Hermansson A. Sensory and autonomic innervation of non-hairy and hairy human skin. An immunohistochemical study. *Cell Tissue Res*. 1986;243(1):51-7.
6. Pluchart H, Khouri C, Blaise S, Roustit M, Cracowski J-L. Targeting the Prostacyclin Pathway: Beyond Pulmonary Arterial Hypertension. *Trends Pharmacol Sci*. juin 2017;38(6):512-23.
7. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. juill 1989;3(9):2007-18.
8. Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG, Mortensen SP. Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. *J Physiol*. 15 déc 2012;590(24):6297-305.
9. Klede M, Clough G, Lischetzki G, Schmelz M. The effect of the nitric oxide synthase inhibitor N-nitro-L-arginine-methyl ester on neuropeptide-induced vasodilation and protein extravasation in human skin. *J Vasc Res*. avr 2003;40(2):105-14.
10. Edwards G, Félétou M, Weston AH. Endothelium-derived hyperpolarising factors and associated pathways: a synopsis. *Pflugers Arch*. mai 2010;459(6):863-79.
11. Alexander SPH, Mathie A, Peters JA. *Guide to Receptors and Channels (GRAC)*,

5th edition. *Br J Pharmacol.* nov 2011;164 Suppl 1:S1-324.

12. Garland CJ, Dora KA. EDH: endothelium-dependent hyperpolarization and microvascular signalling. *Acta Physiol Oxf Engl.* janv 2017;219(1):152-61.

13. Garland CJ, Hiley CR, Dora KA. EDHF: spreading the influence of the endothelium. *Br J Pharmacol.* oct 2011;164(3):839-52.

14. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol.* 28 mai 1902;28(3):220-31.

15. Voets T, Nilius B. TRPCs, GPCRs and the Bayliss effect. *EMBO J.* 7 janv 2009;28(1):4-5.

16. Gaddam SSK, Buell T, Robertson CS. Systemic manifestations of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol.* 2015;127:205-18.

17. Hannon MJ, Sherlock M, Thompson CJ. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage - in « Endocrine Management in the Intensive Care Unit ». *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* oct 2011;25(5):783-98.

18. Khalid F, Yang GL, McGuire JL, Robson MJ, Foreman B, Ngwenya LB, et al. Autonomic dysfunction following traumatic brain injury: translational insights. *Neurosurg Focus.* 1 nov 2019;47(5):E8.

19. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci.* oct 2005;6(10):775-86.

20. Vermeij J-D, Aslami H, Fluiter K, Roelofs JJ, van den Bergh WM, Juffermans NP, et al. Traumatic brain injury in rats induces lung injury and systemic immune suppression. *J Neurotrauma.* 15 déc 2013;30(24):2073-9.

21. Zhang J, Zhang F, Dong J-F. Coagulopathy induced by traumatic brain injury: systemic manifestation of a localized injury. *Blood.* 3 mai 2018;131(18):2001-6.

22. Tachon G, Harrois A, Tanaka S, Kato H, Huet O, Pottecher J, et al. Microcirculatory

alterations in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* juin 2014;42(6):1433-41.

23. West CR, AlYahya A, Laher I, Krassioukov A. Peripheral vascular function in spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord.* janv 2013;51(1):10-9.

24. Villalba N, Sackheim AM, Nunez IA, Hill-Eubanks DC, Nelson MT, Wellman GC, et al. Traumatic Brain Injury Causes Endothelial Dysfunction in the Systemic Microcirculation through Arginase-1–Dependent Uncoupling of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *J Neurotrauma.* 1 janv 2017;34(1):192-203.

25. Domizi R, Damiani E, Scorcella C, Carsetti A, Castagnani R, Vannicola S, et al. Association between sublingual microcirculation, tissue perfusion and organ failure in major trauma: A subgroup analysis of a prospective observational study. *PloS One.* 2019;14(3):e0213085.

26. Shih C-C, Liu C-M, Chao A, Lee C-T, Hsu Y-C, Yeh Y-C. Matched Comparison of Microcirculation Between Healthy Volunteers and Patients with Sepsis. *Asian J Anesthesiol.* 2018;56(1):14-22.

27. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 2008;105(1):370-2.

28. Roustit M, Cracowski J-L. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci.* juill 2013;34(7):373-84.

29. Blair DA, Glover WE, Roddie IC. The abolition of reactive and post-exercise hyperaemia in the forearm by temporary restriction of arterial inflow. *J Physiol.* oct 1959;148:648-58.

30. Patterson GC. The role of intravascular pressure in the causation of reactive hyperaemia in the human forearm. *Clin Sci.* févr 1956;15(1):17-25.

31. Tagawa T, Imaizumi T, Endo T, Shiramoto M, Harasawa Y, Takeshita A. Role of

- nitric oxide in reactive hyperemia in human forearm vessels. *Circulation*. nov 1994;90(5):2285-90.
32. Wong BJ, Wilkins BW, Holowatz LA, Minson CT. Nitric oxide synthase inhibition does not alter the reactive hyperemic response in the cutaneous circulation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. août 2003;95(2):504-10.
  33. Shirazi BR, Valentine RJ, Lang JA. Reproducibility and normalization of reactive hyperemia using laser speckle contrast imaging. *PloS One*. 2021;16(1):e0244795.
  34. Larkin SW, Williams TJ. Evidence for sensory nerve involvement in cutaneous reactive hyperemia in humans. *Circ Res*. juill 1993;73(1):147-54.
  35. Cracowski J-L, Lorenzo S, Minson CT. Effects of local anaesthesia on subdermal needle insertion pain and subsequent tests of microvascular function in human. *Eur J Pharmacol*. 22 mars 2007;559(2-3):150-4.
  36. Bellien J, Iacob M, Gutierrez L, Isabelle M, Lahary A, Thuillez C, et al. Crucial role of NO and endothelium-derived hyperpolarizing factor in human sustained conduit artery flow-mediated dilatation. *Hypertens Dallas Tex* 1979. déc 2006;48(6):1088-94.
  37. Minson CT. Thermal provocation to evaluate microvascular reactivity in human skin. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. oct 2010;109(4):1239-46.
  38. Brunt VE, Minson CT. Cutaneous thermal hyperemia: more than skin deep. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 2011;111(1):5-7.
  39. Wong BJ, Fieger SM. Transient receptor potential vanilloid type-1 (TRPV-1) channels contribute to cutaneous thermal hyperaemia in humans. *J Physiol*. 1 nov 2010;588(Pt 21):4317-26.
  40. Brunt VE, Minson CT. KCa channels and epoxyeicosatrienoic acids: major contributors to thermal hyperaemia in human skin. *J Physiol*. 1 août 2012;590(15):3523-34.
  41. Johnson JM, Kellogg DL. Local thermal control of the human cutaneous circulation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. oct 2010;109(4):1229-38.

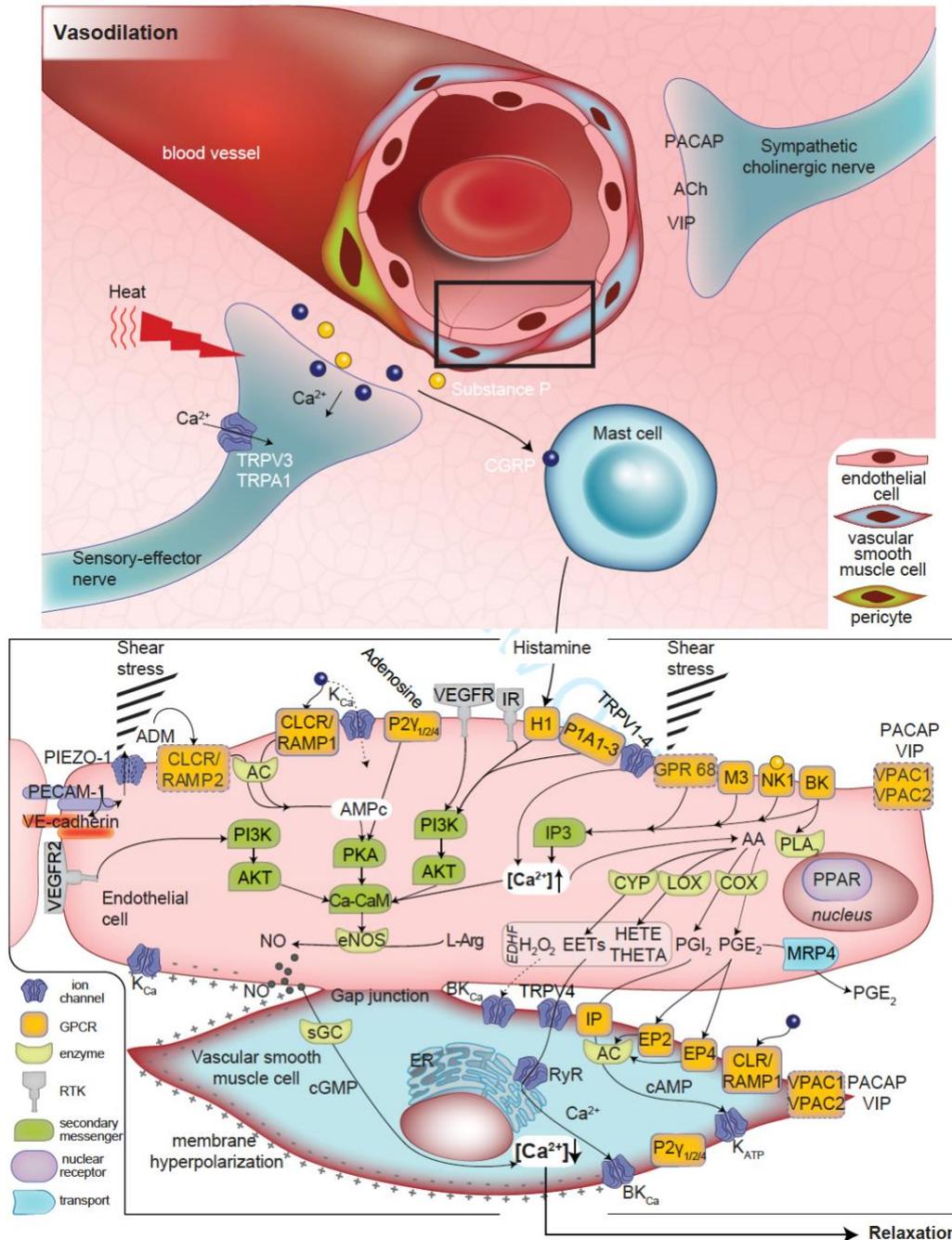
42. Roustit M, Maggi F, Isnard S, Hellmann M, Bakken B, Cracowski J-L. Reproducibility of a local cooling test to assess microvascular function in human skin. *Microvasc Res.* janv 2010;79(1):34-9.
43. Roustit M, Cracowski J-L. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods: Methods to Assess Skin Microvascular Function. *Microcirculation.* janv 2012;19(1):47-64.
44. Thompson-Torgerson CS, Holowatz LA, Flavahan NA, Kenney WL. Cold-induced cutaneous vasoconstriction is mediated by Rho kinase in vivo in human skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* avr 2007;292(4):H1700-1705.
45. Krogh A, Landis EM, Turner AH. THE MOVEMENT OF FLUID THROUGH THE HUMAN CAPILLARY WALL IN RELATION TO VENOUS PRESSURE AND TO THE COLLOID OSMOTIC PRESSURE OF THE BLOOD. *J Clin Invest.* janv 1932;11(1):63-95.
46. Low PA. 38 - Venoarteriolar Reflex. In: *Primer on the Autonomic Nervous System (Second Edition)*. Robertsom D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA. Academic Press;
47. Crandall CG, Shibasaki M, Yen TC. Evidence that the human cutaneous venoarteriolar response is not mediated by adrenergic mechanisms. *J Physiol.* 15 janv 2002;538(Pt 2):599-605.
48. Okazaki K, Fu Q, Martini ER, Shook R, Conner C, Zhang R, et al. Vasoconstriction during venous congestion: effects of venoarteriolar response, myogenic reflexes, and hemodynamics of changing perfusion pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* nov 2005;289(5):R1354-1359.
49. Gohin S, Sigaucho-Roussel D, Conjard-Duplany A, Dubourg L, Saumet JL, Fromy B. What can current stimulation tell us about the vascular function of endogenous prostacyclin in healthy rat skin in vivo? *J Invest Dermatol.* janv 2011;131(1):237-44.
50. Roustit M, Millet C, Blaise S, Dufournet B, Cracowski JL. Excellent reproducibility

of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular reactivity. *Microvasc Res.* déc 2010;80(3):505-11.

51. Wilson TE, Shibasaki M, Cui J, Levine BD, Crandall CG. Effects of 14 days of head-down tilt bed rest on cutaneous vasoconstrictor responses in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juin 2003;94(6):2113-8.

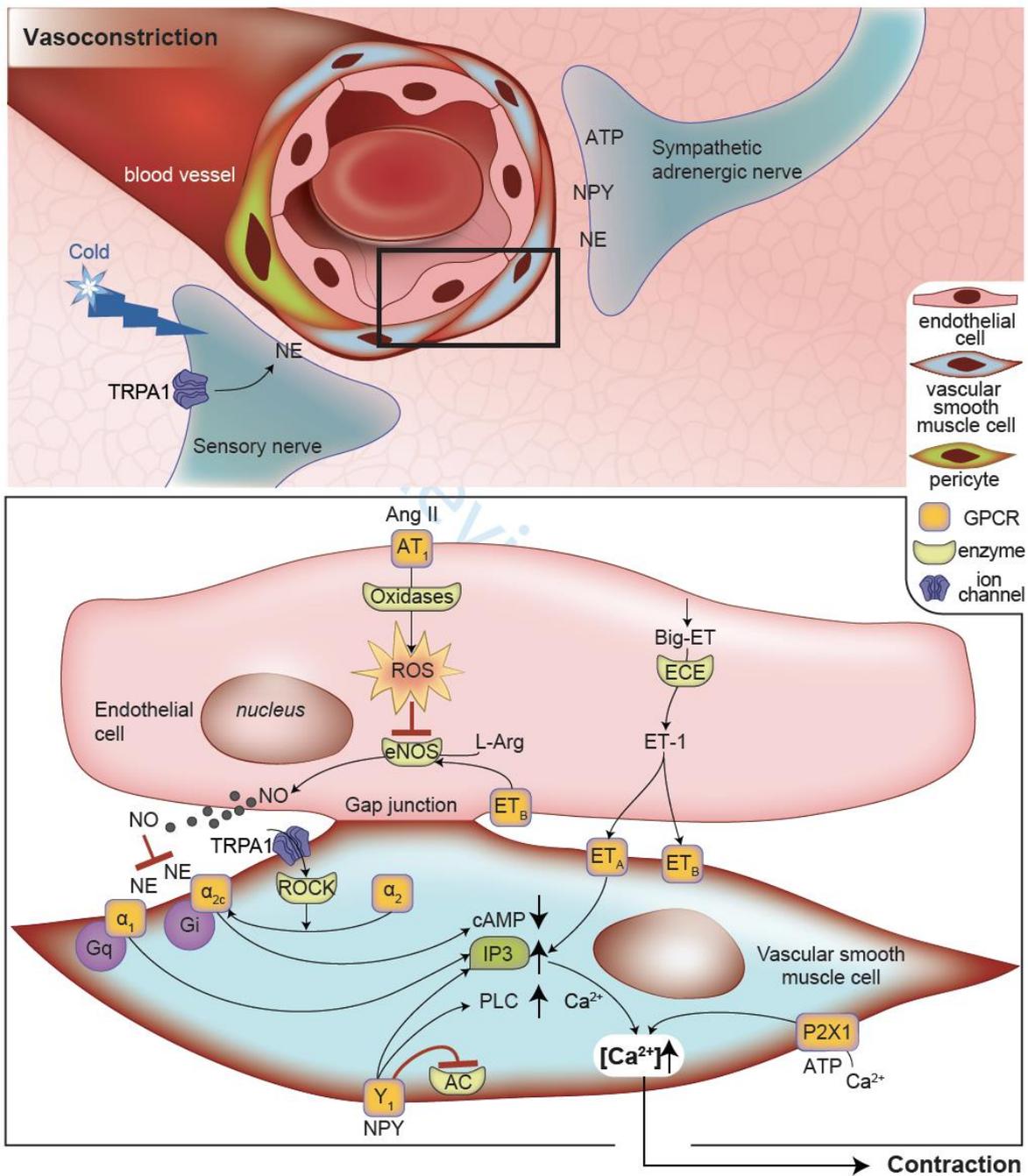
52. Gabrielsen A, Suzuki Y, Norsk P. Preservation of veno-arteriolar reflex in the skin following 20 days of head down bed rest in humans. *J Gravitational Physiol J Int Soc Gravitational Physiol.* juill 1999;6(1):P103-104.

FIGURES

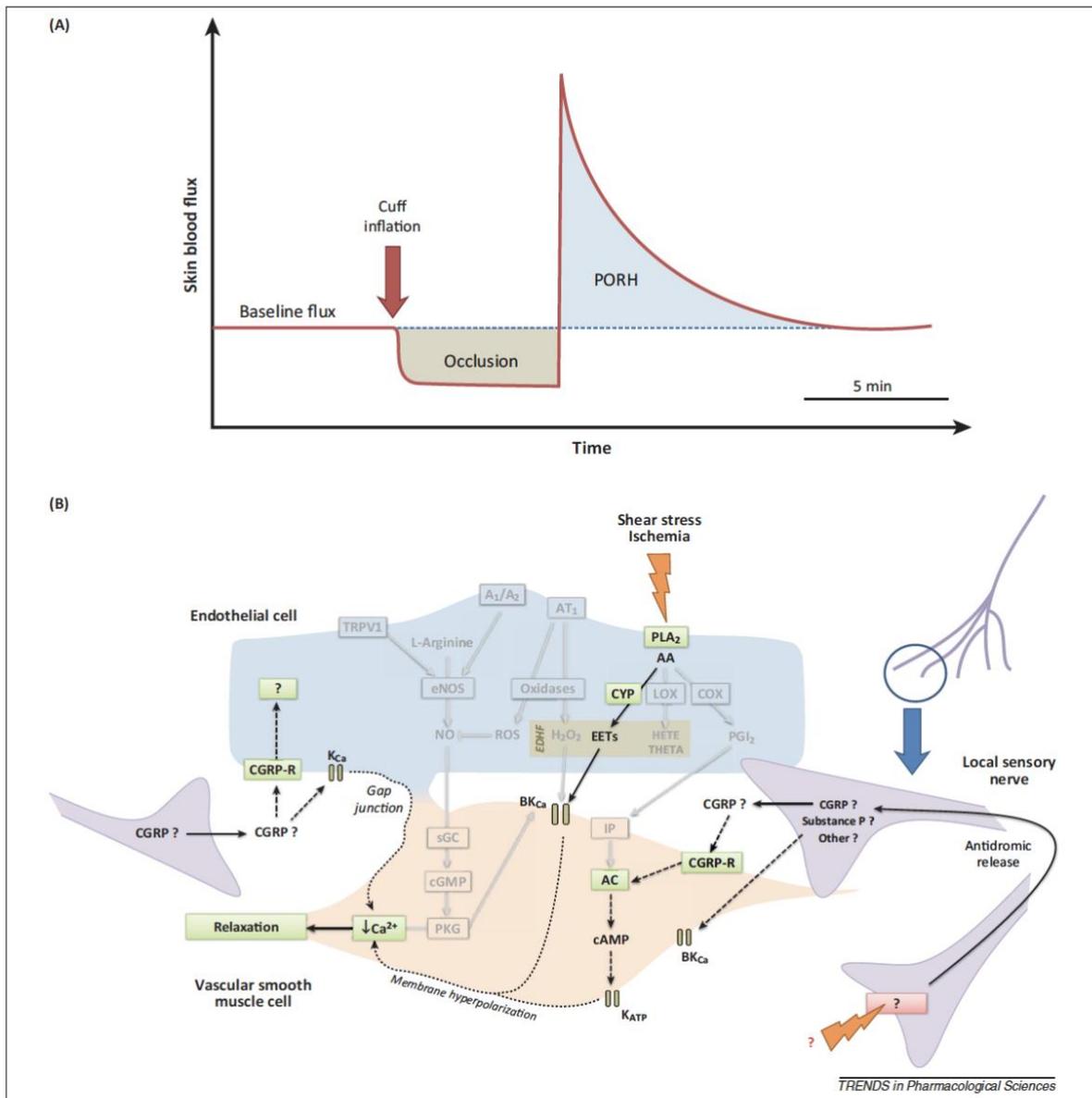


**Figure 1.** Représentation schématique des voies de régulation de la vasodilatation cutanée. AC, Adénylyl cyclase; Ach, Acétylcholine; ADM, adrénomédulline; BK, récepteur B2 de la bradykinine; cAMP, Adénosine monophosphate cyclique; GMPc, guanosine monophosphate cyclique; CLRC/RAMP, Calcitonin receptor-like receptor/receptor activity-modifying protein; COX, Cyclooxygenases; CYP, Cytochromes P450; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; EP2, Prostaglandin EP2 receptor 2; EP4, Prostaglandin EP2 receptor 4; GPR68, GPR68, récepteur 1 couplé à la protéine G du cancer de l'ovaire; IP, récepteur de la prostacycline; H1, récepteur de l'histamine H1; HETE, acides hydroxyeicosatétraénoïques; IR, récepteur de l'insuline; LOX, lipoxygénases; M3, Muscarinic acetylcholine receptor 3; MRP4, Multidrug resistance-associated protein 4; NK1, Neurokinin 1 receptor; P1A1-3, Récepteurs purinergiques de type A 1; 2 et 3; P2Y12, Récepteur purinergique de type P Y12; PECAM-1, Molécule d'adhésion des cellules endothéliales plaquettaires 1; PGE2, Prostaglandine E2; PGI2, Prostacycline; PIEZO-1, Composant 1 du canal ionique mécanosensible de type piézo; PKA, Protéine kinase A; PKC, Protéine kinase C; PLA2, Phospholipase A2; PPAR, Proliférateur peroxisomeactivated receptor; RYR, récepteurs de la ryanodine; TRP, canal à potentiel de récepteur transitoire; VEGFR, facteur de croissance endothélial vasculaire; VPAC, récepteur du peptide intestinal vasoactif.

D'après Roustit M; Cracowski J-L. *Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation.* Trends Pharmacol Sci. juill 2013;34(7):373-84.

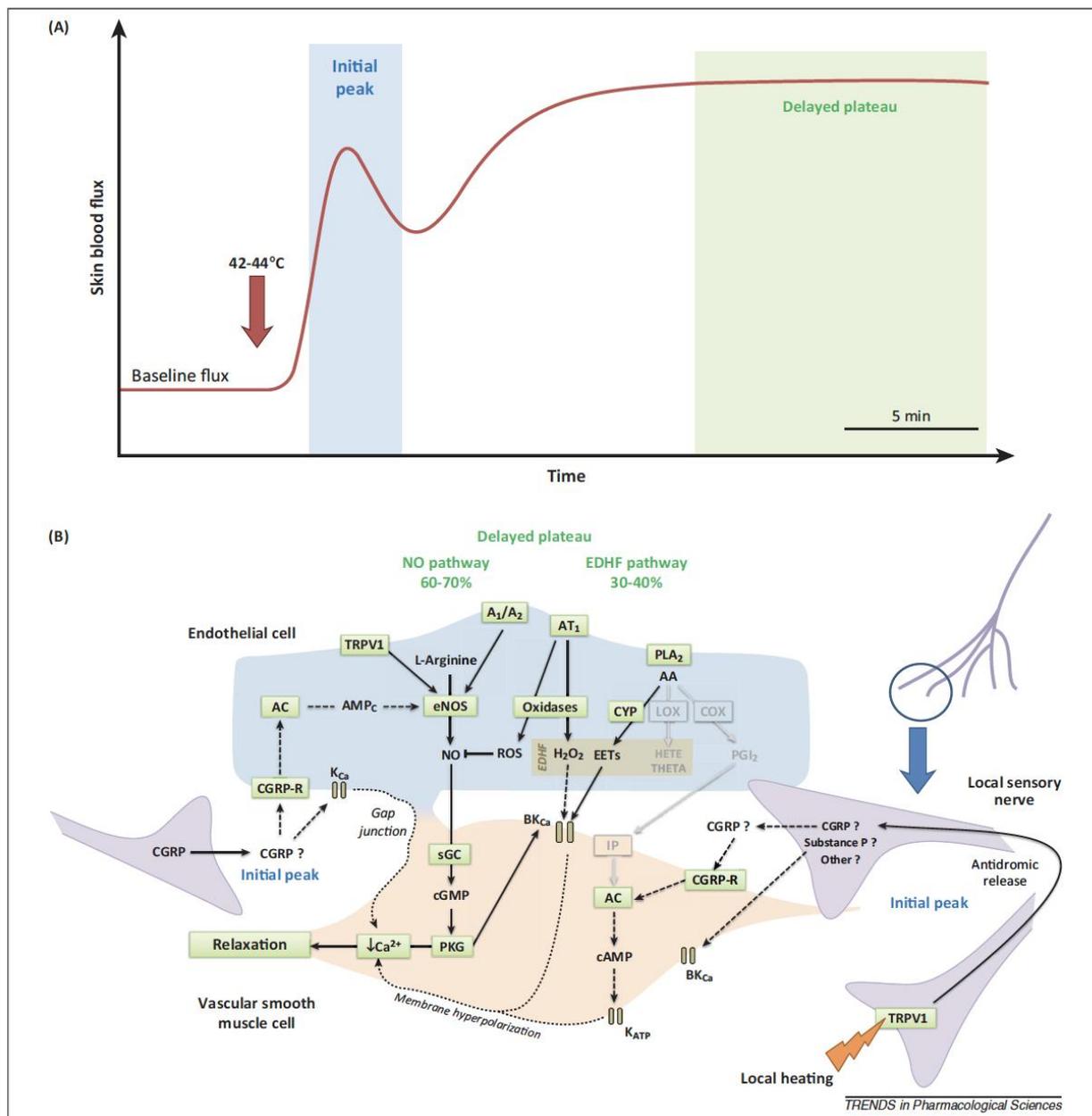


**Figure 2.** Représentation schématique des voies de régulation de la vasodilatation cutanée cAMP, adénosine monophosphate cyclique ; AC, Adényl cyclase ; cAMP, adénosine monophosphate cyclique ; AT1, récepteur de l'angiotensine de type 1 ; ECE, enzyme de conversion de l'endothéline ; eNOS, oxyde nitrique synthase endothéliale ; P2X1, récepteur purinergique de type P X1 ; P2Y12, récepteur purinergique de type P Y12 ; PLA2, phospholipase A2 ; PLC, phospholipase C ; ROCK, protéine kinase associée à Rho ; ROS, espèces réactives de l'oxygène ; TRP, potentiel de récepteur transitoire.  
 D'après Roustit M; Cracowski J-L. *Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation.* Trends Pharmacol Sci. juill 2013;34(7):373-84.



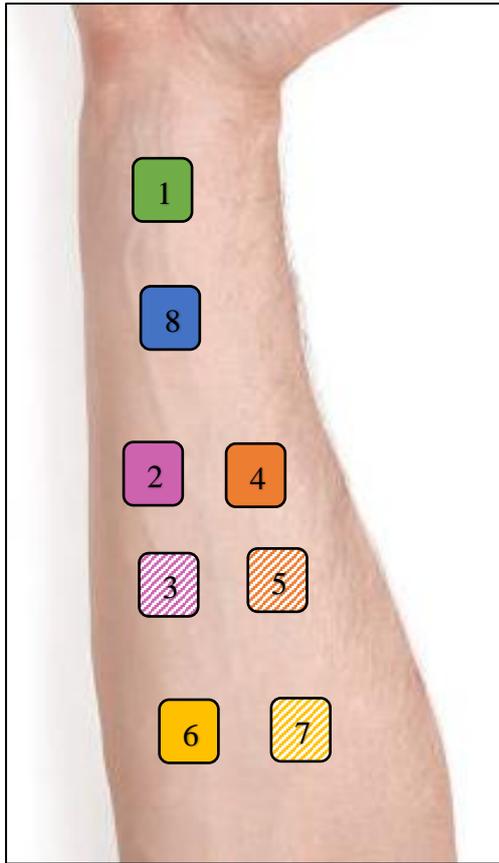
**Figure 3.** (A) Schéma de la perfusion cutanée pendant et immédiatement après une occlusion artérielle d'un gros vaisseau (hyperhémie réactive post-occlusive) et (B) voies impliquées dans la réponse. Flèches grises : pas d'implication démontrée; flèches brisées : voies putatives. A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub>, récepteurs A<sub>1</sub> et A<sub>2</sub> de l'adénosine; AA, acide arachidonique; AC, adénylate cyclase; AT<sub>1</sub>, récepteur de l'angiotensine II de type 1; BKCa, canal K<sup>+</sup> activé par le Ca<sup>2+</sup> à grande conductance; CGRP : calcitonin generated peptide; COX, cyclooxygénase; CYP, cytochrome P450; EETs, acides époxyeicosatriénoïques; eNOS, NO synthase endothéliale; HETE, acide hydroxyeicosatétraénoïque; IP, récepteur de la prostacycline; LOX, lipoxygénase; NO, monoxyde d'azote; PGI<sub>2</sub>, prostacycline; PKG, protéine kinase dépendante du GMPC ou protéine kinase G; PLA<sub>2</sub>, phospholipase A<sub>2</sub>; ROS, espèces réactives de l'oxygène; sGC, guanylyl cyclase soluble; THETA, acide trihydroxyeicosatriénoïque; TRPV1, récepteur vanilloïde à potentiel transitoire.

D'après Roustit M, Cracowski J-L. *Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation.* Trends Pharmacol Sci. juill 2013;34(7):373-84.



**Figure 4.** (A) Modèle biphasique typique du flux sanguin cutané pendant un réchauffement local à 42-44°C et (B) voies impliquées dans la réponse. Flèches grises : pas d'implication démontrée; flèches brisées : voies putatives. Abréviations : A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub>, récepteurs A<sub>1</sub> et A<sub>2</sub> de l'adénosine; AA, acide arachidonique; AC, adénylate cyclase; AT<sub>1</sub>, récepteur de l'angiotensine II de type 1; BKCa, canal K<sup>+</sup> activé par le Ca<sup>2+</sup> à grande conductivité; CGRP, calcitonin gene-related peptide; COX, cyclooxygénase; CYP, cytochrome P450; EDHF, facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium; EET, acides époxyeicosatriénoïques; eNOS, NO synthase endothéliale; HETE, acide hydroxyeicosatétraénoïque; IP, récepteur de la prostacycline; LOX, lipoxygénase; NO, oxyde nitrique; PGI<sub>2</sub>, prostacycline; PKG, protéine kinase dépendante du GMPc ou protéine kinase G; PLA<sub>2</sub>, phospholipase A<sub>2</sub>; ROS, espèces réactives de l'oxygène; sGC, guanylyl cyclase soluble; THETA, acide trihydroxyeicosatriénoïque; TRPV1, récepteur vanilloïde à potentiel transitoire.

D'après Roustit M, Cracowski J-L. *Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation.* Trends Pharmacol Sci. juill 2013;34(7):373-84.



**Figure 5.** Représentation des différentes zones testées (ROI).

1. Réflexe veino-artériolaire
2. PORH sans anesthésie topique
3. PORH avec anesthésie topique
4. Réchauffement local sans anesthésie topique
5. Réchauffement local avec anesthésie topique
6. Dilatation courant-induite sans anesthésie topique
7. Dilatation courant-induite avec anesthésie topique
8. Refroidissement local

**Comité de  
Protection des  
Personnes  
Ile de France IV**

**Institutional Review Board  
Agreement of US  
Department of Health and  
Human Services  
N°IRB 00003835**

**Hôpital Saint-Louis**  
Porte 5 du carré Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

**Responsable  
administrative**  
Mme I. SCAGLIA  
Tél. : 01.42.38.92.88  
[cpp.iledefrance4@orange.fr](mailto:cpp.iledefrance4@orange.fr)

**Président**  
Dr Shahnaz KLOUCHE  
**Vice-président**  
Mme M. BERNARD  
**Secrétaire générale**  
Mme B. LEHMANN  
**Trésorier**  
Pr O. CHASSANY  
**Trésorière Adjointe**  
Mme C. MASCRET

**Membres du Comité**  
**Collège I**  
**Médecins et chercheurs**  
E. CAROSELLA  
O. CHASSANY  
M.-H. DIZIER  
D. DREYFUSS  
J. FRIJA-MASSON  
S. KLOUCHE  
B. PAPP  
A. NICOLAS-ROBIN  
J. DUMURGIER  
**Pharmacien hospitalier**  
B. LEHMANN  
**Infirmière**  
C. DELETOILLE-LANDRE  
M. DJOUADOU

**Collège II**  
**Questions éthiques**  
H. CORNILLE-COMBEY  
J.P RWABIHAMA  
**Psychologue**  
A.S VAN DOREN  
**Travailleur social**  
M. BORAND  
R. DEMBELE  
**Compétence juridique**  
C. MASCRET  
P. A. DUMAS  
A. MARAIS  
**Associations de malades et  
d'usagers**  
M. BERNARD-HARLAUT  
M. TROUGOUBOFF  
E. FLACKS

Paris, le 27 aout 2020

CHU GRENOBLE-ALPES  
DRCI-Mme Claire BOLLART  
CS 10217  
38 043 GRENOBLE CEDEX 9

Réf. du CPP : <b>2020/18</b>	Réf. du Promoteur : <b>20.02.21.43008</b>
ID-RCB: <b>2020-A00183-36</b>	N° EudraCT :
Promoteur : <b>CHU GRENOBLE ALPES</b>	Investigateur : <b>Pr CRACOWSKI</b>

Le Comité a bien reçu votre courrier concernant le projet de recherche intitulé :  
**« Etude de l'impact du traumatisme crânien grave sur la régulation neuro-vasculaire et endothéliale de la microcirculation périphérique. »  
Catégorie 2**

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 27 février 2020 et a émis une demande motivée d'informations complémentaires  
Membres présents : Mme M. Bernard-Harlaut (II), Dr J. Frija-Masson (I), Dr S. Klouche (I), Dr E. Carosella (I), Dr J. Dumurgier (I), Mme C. Deletoille (I), Mme M Trougouboff (II), M B. Papp (I), M M. Borand (II), Dr Cornille-Combey (I), Pr D. Dreyfuss (I), Mme B. Lehmann (I), Mme R. Dembele (II), Dr J. Frija-Masson (I), Mme C Mascret (II)

**Les informations complémentaires ayant été fournies le Comité émet un avis favorable en date du 27 aout 2020**

  
**Dr Shahnaz KLOUCHE**  
**Présidente**

- Courrier de soumission du 03/02/2020
- Formulaire de demande d'avis du 03/02/2020
- Document additionnel du 03/02/2020
- Justification de l'adéquation des moyens du 27/01/2020
- Bordereau d'enregistrement ID RCB du 22/01/2020
- Attestation d'assurance du 31/01/2020
- Résumé du protocole version 1.0 du 03/02/2020
- CV des investigateurs
- Annonce
- Version mise à jour du protocole (V1.2 du 06/07/2020) + Page de signature
- Version mise à jour du formulaire d'information au patient (V1.2 du 06/07/2020)
- Version mise à jour du formulaire d'information des proches (V1.2 du 06/07/2020)
- Version mise à jour du formulaire de consentement de poursuite au patient (V1.2 du 06/07/2020)
- Formulaire d'information des volontaires sains, distinct de celui des patients (V1.2 du 06/07/2020)
- Tableau comparatif
- Courrier de réponse du promoteur du 09/07/2020
- Lettre de réponse du 16/03/2020 et du 26/06/2020

## SERMENT D'HIPPOCRATE

**A**u moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

## RÉSUMÉ

### ÉTUDE DE L'IMPACT DU TRAUMATISME CRÂNIEN GRAVE SUR LA RÉGULATION NEURO-VASCULAIRE ET ENDOTHÉLIALE DE LA MICROCIRCULATION PÉRIPHÉRIQUE - PROTOCOLE MICRO-TC -

Le traumatisme crânien grave est une des premières causes mondiales de mortalité et handicap du jeune adulte. Son impact sur la vascularisation cérébrale est bien connu. Au niveau systémique, il induit des dysfonctions transitoires pouvant évoluer vers des défaillances sévères, même en cas de traumatisme crânien grave isolé. Des études sur un modèle murin montrent des altérations de réactivité vasculaire périphérique persistantes dans le temps, liées à une dysfonction endothéliale dont le mécanisme est un découplage de la NO synthase endothéliale dans un contexte d'inflammation systémique. Des altérations similaires ont été mises en évidence chez l'homme dans le polytraumatisme ou le sepsis sévère et associées à un pronostic défavorable, probablement en faisant le lit des défaillances d'organes. En revanche, il n'existe pas d'études chez l'homme dans le cadre du traumatisme crânien grave isolé, alors que celui-ci entraîne un état inflammatoire systémique dont la physiopathologie est encore imparfaitement comprise. En extrapolant les résultats animaux, une altération de la vasoréactivité microcirculatoire chez les patients avec traumatisme crânien grave peut être soupçonnée. La microcirculation cutanée est utilisée comme modèle systémique et l'analyse de la vasoréactivité est intéressante. Différents tests permettent l'exploration différentielle de la régulation neurogène autonome, neurogène axonale réflexe, ou endothéliale.

Le but général de cette première étude de physiologie, prospective, est de décrire s'il existe des altérations de la fonction microvasculaire systémique dans le traumatisme crânien grave isolé, et d'explorer de façon préliminaire les mécanismes de cette altération à l'aide d'outils non invasifs.

Dix patients hospitalisés pour traumatisme crânien grave isolé seront inclus et appariés avec dix patients hospitalisés pour traumatisme sévère sans traumatisme crânien grave et dix volontaires sains. La vasoréactivité microvasculaire est étudiée par Laser Speckle Contrast Imaging, qui permet l'analyse de la perfusion cutanée avec une bonne résolution spatio-temporelle. Plusieurs tests non invasifs sont utilisés pour détailler les différents mécanismes physiologiques : hyperhémie post-occlusive, refroidissement local, dilatation induite par le courant, hyperhémie thermique locale et compression veineuse transitoire, avec et sans anesthésie topique, pour inhiber la réponse neuro-vasculaire.

Ce protocole est actuellement en cours d'inclusion des patients, avec pour objectif de terminer le recrutement d'ici mars 2022. L'inclusion d'un premier patient dans le groupe traumatisme grave a permis de vérifier la faisabilité technique des mesures et d'identifier des facteurs pourvoyeurs d'artéfacts qui seront corrigés pour les prochaines inclusions. L'hyperhémie post-occlusive et thermique et le réflexe veino-artériolaire ont bien été déclenchés. Le refroidissement local n'a pas conduit à une réponse en trois phases habituellement décrite. Les mesures seront comparées entre les sujets appariés à la fin des inclusions.

Si des altérations sont retrouvées, d'autres études seront nécessaires pour évaluer si leur correction est corrélée à une amélioration du pronostic de ces patients.

**MOTS CLÉS :** Traumatisme crânien grave – Microcirculation – Polytraumatisme – Traumatisme grave – Laser Speckle Contrast Imaging – Régulation neuro-vasculaire – Régulation endothéliale

**FILIÈRE :** Anesthésie-Réanimation

## ABSTRACT

### STUDY OF THE IMPACT OF SEVERE BRAIN INJURY ON NEUROVASCULAR AND ENDOTHELIAL REGULATION OF THE PERIPHERAL MICROCIRCULATION - MICRO-TC PROTOCOL –

Severe brain injury is one of the leading causes of death and disability in young adults worldwide. Its impact on cerebral vascularization is well known. At the systemic level, it induces transient dysfunctions that can evolve into severe failures, even in cases of isolated severe brain injury. Studies on a mouse model show persistent alterations in peripheral vascular reactivity over time, linked to endothelial dysfunction, the mechanism of which is an uncoupling of endothelial NO synthase in a context of systemic inflammation. Similar alterations have been identified in humans in polytrauma or severe sepsis and are associated with a poor prognosis, probably paving the way for organ failure. On the other hand, there are no studies in humans in the context of isolated severe brain injury, although this leads to a systemic inflammatory state whose pathophysiology is still imperfectly understood. Extrapolating from the animal results, an alteration in microcirculatory vasoreactivity in patients with severe brain injury may be suspected. The cutaneous microcirculation is used as a systemic model and the analysis of vasoreactivity is interesting. Different tests allow the differential exploration of autonomic neurogenic, axonal reflex neurogenic, or endothelial regulation.

The general aim of this first prospective physiology study is to describe whether there are alterations in systemic microvascular function in isolated severe brain injury, and to explore in a preliminary way the mechanisms of this alteration using noninvasive tools.

Ten patients hospitalized with isolated severe brain injury will be included and matched with 10 patients hospitalized with severe trauma without severe brain injury and 10 healthy volunteers. Microvascular vasoreactivity is studied by Laser Speckle Contrast Imaging, which

allows the analysis of skin perfusion with good spatio-temporal resolution. Several non-invasive tests are used to detail the different physiological mechanisms: post-occlusive hyperemia, local cooling, current-induced dilation, local thermal hyperemia and transient venous compression, with and without local anesthesia, to inhibit the neurovascular response.

This protocol is currently undergoing patient inclusion, with the goal of completing enrollment by March 2022. The inclusion of a first patient in the severe trauma group has verified the technical feasibility of the measurements and identified artifact-producing factors that will be corrected for future inclusions. Post-occlusive and thermal hyperemia and the veno-arteriolar reflex were well triggered. Local cooling did not lead to a three-phase response usually described. Measurements will be compared between matched subjects at the end of the inclusions.

If alterations are found, further studies will be needed to assess whether their correction correlates with improved prognosis in these patients.

**KEYWORDS:** Severe brain injury - Microcirculation - Polytrauma - Severe trauma - Laser Speckle Contrast Imaging - Neurovascular regulation - Endothelial regulation

**FIELD:** Anesthesia-Intensive Care