

Suivi du métabolisme énergétique cérébral chez les patients victimes d'hémorragies sous-arachnoïdiennes graves : intérêt pour le pronostic individuel et le diagnostic des complications ischémiques

Yannick Tholance

▶ **To cite this version:**

Yannick Tholance. Suivi du métabolisme énergétique cérébral chez les patients victimes d'hémorragies sous-arachnoïdiennes graves : intérêt pour le pronostic individuel et le diagnostic des complications ischémiques. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2014. Français. NNT : 2014LYO10232 . tel-01088715

HAL Id: tel-01088715
https://theses.hal.science/tel-01088715

Submitted on 28 Nov 2014

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.

Université Claude Bernard Lyon 1

UNIVERSITÉ DE LYON

N° d'ordre 232 - 2014 Année 2014

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE NEUROSCIENCES ET COGNITION

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

Discipline : NEUROSCIENCES

soutenue publiquement le 16 Octobre 2014

par Mr THOLANCE Yannick

Suivi du métabolisme énergétique cérébral chez les patients victimes d'hémorragies sous-arachnoïdiennes graves : intérêt pour le pronostic individuel et le diagnostic des complications ischémiques

Directeur de thèse :	Dr MARINESCO Stéphane
Co-directeur :	Dr PERRET-LIAUDET Armand
	JURY
Rapporteurs :	Dr ODDO Mauro
	Pr BOUTELLE Martyn
Examinateurs :	Dr SARRAFZADEH Asita
	Pr MERTES Paul-Michel
	Pr ZIMMER Luc (Président du jury)

N° d'ordre : 232 – 2014 Année 2014

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE NEUROSCIENCES ET COGNITION

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

Discipline : NEUROSCIENCES

soutenue publiquement le 16 Octobre 2014

par Mr THOLANCE Yannick

Suivi du métabolisme énergétique cérébral chez les patients victimes d'hémorragies sous-arachnoïdiennes graves : intérêt pour le pronostic individuel et le diagnostic des complications ischémiques

Directeur de thèse :	Dr MARINESCO Stéphane
Co-directeur :	Dr PERRET-LIAUDET Armand
	JURY
Rapporteurs :	Dr ODDO Mauro
	Pr BOUTELLE Martyn
Examinateurs :	Dr SARRAFZADEH Asita
	Pr MERTES Paul-Michel
	Pr ZIMMER Luc (Président du jury)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université	**M. François-Noël GILLY**
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur Hamda BEN HADID
Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. le Professeur Philippe LALLE
Vice-président du Conseil Scientifique	M. le Professeur Germain GILLET
Directeur Général des Services	M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. le Professeur F. DE MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. FLEURY
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme le Professeur H. PARROT
Département GEP	Directeur : M. N. SIAUVE
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Département Physique	Directeur : Mme S. FLECK
Département Sciences de la Terre	Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y.VANPOULLE
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Polytech Lyon	Directeur : M. P. FOURNIER
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. C. VITON
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education	Directeur : M. A. MOUGNIOTTE
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE

RESUME en français
L'intérêt du suivi du métabolisme énergétique cérébral dans la prise en charge des patients victimes d'hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale (aSAH) grave reste actuellement controversé en raison de l'absence de valeurs seuils décisionnelles applicables en pratique. Ce travail avait pour objectif de réévaluer l'intérêt des paramètres biochimiques de trois techniques, la microdialyse intracérébrale (cMD), la mesure de la pression tissulaire cérébrale en oxygène ($PbtO_2$) et le cathéter rétrograde jugulaire, pour prédire l'issue fonctionnelle de ces patients et diagnostiquer la survenue d'un infarctus. Il parait évident que ce suivi peut permettre de prédire à l'échelon individuel l'issue fonctionnelle à long terme. Le metabolic ratio (MR) ou l'association de ce MR avec des paramètres des deux autres techniques (ratio Lactate/Pyruvate >40, lactates hypoxiques) représentent des potentiels biomarqueurs pronostiques. Il est en revanche difficile de conclure sur l'intérêt de ce suivi pour diagnostiquer les complications ischémiques secondaires. Bien qu'il ait été montré que le MR peut être considéré comme un biomarqueur, il n'est pas possible de conclure actuellement sur les deux approches locales (cMD et $PbtO_2$). Des règles d'implantation ont tout de même pu être identifiées et validées permettant leur application rapide en pratique courante. Au final, le suivi du métabolisme énergétique cérébral doit être envisagé dans la prise en charge des patients aSAH graves notamment pour prédire l'issue fonctionnelle à long terme car des valeurs seuils décisionnelles ont été identifiées et faciliteront ainsi l'utilisation de ce type de monitoring.

TITRE en anglais
Monitoring of cerebral energy metabolism in patients experiencing severe subarachnoid hemorrhage: interest for the individual prognosis and for the diagnosis of ischemic complications

RESUME en anglais
The interest of cerebral energy metabolism monitoring in the care of patients suffering from aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) currently remains controversial because of the absence of decision making thresholds applicable in practice. This work aimed to reassess the value of biochemical parameters from three techniques, intracerebral microdialysis (cMD), the measurement of brain tissue oxygen pressure ($PbtO_2$), the retrograde jugular catheter to predict the functional outcome and diagnose the occurrence of secondary ischemia.It seems obvious that this monitoring can predict at the individual level the functional long-term outcome. The metabolic ratio (MR) or association of MR with the parameters of the two other techniques (lactate/pyruvate >40, hypoxic lactate) represent potential prognostic biomarkers.It is however difficult to conclude on the interest of such monitoring to diagnose secondary ischemic complications. Although it has been shown that the MR can be considered as a biomarker, it is currently not possible to conclude on the two local approaches (cMD and $PbtO_2$). Nevertheless, implantation rules have been identified and validated for their rapid application in clinical practice.Finally, the monitoring of brain energy metabolism remains a reference technique in the care of serious aSAH patients, especially to predict functional long-term outcome because decision thresholds have been identified and thus will facilitate the use of this kind of monitoring.

DISCIPLINE
NEUROSCIENCES

MOTS-CLES
Métabolisme énergétique cérébral; hémorragie sous-arachnoïdienne; issue fonctionnelle; ischémie cérébrale retardée; microdialyse intracérébrale; cathéter rétrograde de la veine jugulaire; lactate; glucose.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :
WAKING - Physiologie intégrée du système d'éveil, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Inserm U1028 - CNRS UMR5292, Faculté de Médecine, Université Claude-Bernard Lyon1, 8 avenue Rockefeller, 69373 LYON cedex 08

REMERCIEMENTS

C'est avec un grand plaisir que je me plie à l'exercice imposé de ces remerciements. De nombreuses personnes ont participé de près ou de loin à ce projet et j'espère, dans ces quelques pages, n'oublier personne. Si par inadvertance cela arrive, je m'en excuse par avance.

Je tiens tout d'abord à exprimer mes sincères remerciements aux membres du jury :

To the P^{r} Martyn BOUTELLE,

I am very glad to have you as a member of the jury, and therefore to submit my work to your appreciation. I ask you to accept my most sincere thanks. Please be assured that you are held in great esteem and respect.

A Mr le D^{r} Mauro ODDO,

Pour avoir accepté de juger mon travail en qualité de rapporteur. Je suis particulièrement honoré de pouvoir soumettre ce manuscrit à votre analyse d'expert du sujet. Je vous prie de croire en mon plus grand respect.

A Mme le D^{r} Asita SARRAFZADEH,

Pour m'avoir fait l'honneur de juger les avancements de ce travail au cours de mon comité de suivi de thèse. Votre acceptation pour participer à ce jury démontre de plus votre formidable disponibilité et représente pour moi une formidable opportunité d'avoir votre jugement de spécialiste sur ce travail. Veuillez recevoir, dans ces quelques lignes, le témoignage de ma plus haute considération.

A Mr le P^{r} Paul-Michel MERTES,

Pour avoir accepté de juger ce travail de thèse. Je suis très honoré de votre présence dans ce jury. Veuillez croire à ma plus sincère estime.

A Mr le P^{r} Luc ZIMMER,

Pour avoir accepté de présider le Jury de cette thèse. Je vous remercie sincèrement pour la sollicitude que vous avez porté à mon attention tout au long de ces années ce qui démontre vos profondes qualités humaines. Je vous prie de croire en mon plus grand respect.

A Mr le D^{r} Armand PERRET-LIAUDET,

Pour tout ce que tu m'as apporté au cours de ces années passées dans ton laboratoire. Travailler avec toi aura été un plaisir permanent même si la co-direction de cette thèse a pu s'avérer parfois plus difficile et stressante que je ne l'aurais désiré. Je te remercie sincèrement pour tout et j'espère que l'on pourra travailler de nouveau ensemble. Reçois, en ces quelques mots, la marque de mon grand respect et de ma sincère amitié.

A Mr le D^r^ Stéphane MARINESCO,

Pour avoir dirigé ce travail de thèse. Je te remercie particulièrement pour la confiance que tu m'as accordée tout au long de ce projet, pour les multiples conseils que tu m'as donnés et surtout pour toutes les heures que tu as consacrées à diriger cette recherche. Je souhaite également grandement de remercier pour ta grande disponibilité d'écoute et ton respect sans faille de tes engagements et des délais parfois serrés de relecture des documents que je t'ai adressés. Enfin, j'ai été extrêmement sensible à tes qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail doctoral. Sois assuré de ma profonde gratitude et de ma sincère estime.

Je souhaiterais ensuite grandement remercier l'ensemble des équipes qui ont rendues possible, directement ou indirectement, la réalisation de ce travail jusqu'à son terme :

Toute l'équipe du laboratoire de Neurochimie et celle du plateau technique polyvalent partagé,

Je vous remercie tous très sincèrement pour toute l'aide et le réconfort permanent que vous avez pu m'apporter tout au long de cette thèse. J'ai toujours pris un intense plaisir à travailler dans cette ambiance agréable et familiale qui me rend souvent nostalgique actuellement... Sincèrement un très grand merci !!!

J'ajoute un petit message personnel pour deux personnes particulières que j'ai très fréquemment côtoyés pendant cette thèse :

Mr le P^r^ Bernard RENAUD : Je vous prie de recevoir le témoignage de mon profond respect et de ma reconnaissance pour avoir été à l'initiative de l'utilisation en pratique clinique de la microdialyse intracérébrale sans quoi ce travail n'aurait évidemment jamais pu exister. Je souhaite également vous remercier pour votre soutien sans faille et pour tous les précieux conseils et corrections que vous avez pu m'apporter personnellement et apporter à ce travail de thèse. Travailler à vos côtés aura été un honneur pour moi en raison de vos qualités humaines rares et de vos compétences professionnelles. Je vous prie de croire en plus grand respect.

A Gleicy, ma plus grande collaboratrice : je t'adresse très sincèrement mes remerciements pour toute l'aide et tous les conseils que tu m'as donnés pendant cette thèse. Nous nous sommes toujours entraidés l'un l'autre tout au long de nos parcours respectifs et les résultats que nous avons obtenus me conforte dans l'idée que la recherche doit être pensé ainsi. Travailler à tes côtés a toujours représenté pour moi un grand honneur tant tes qualités humaines et professionnelles sont inestimables. Reçois, en ces quelques mots, la marque de mon grand respect et de ma sincère amitié.

L'équipe WAKING : physiologie intégrée du système d'éveil du Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon,

Je tiens à adresser très sincèrement mes remerciements à toute l'équipe que ce soit les membres permanents ou les étudiants pour leur aide sans faille dont j'ai eu besoin au cours de ce travail. Un grand merci également pour les critiques constructives que vous m'avez données lors des différentes présentations effectuées pendant cette thèse. Veuillez recevoir, par ces quelques lignes, la marque de ma grande estime.

Toute l'équipe médicale et l'équipe soignante du service de Réanimation neurologique de l'hôpital Neurologique de Lyon,

Je vous remercie grandement pour votre implication à toute épreuve dans la gestion, parfois lourde et difficile, de l'activité de microdialyse et dans la prise en charge des patients victimes d'hémorragies méningées. Sans votre aide, je n'aurai pas pu réaliser ce travail. Merci pour tout.

L'équipe du service de Biochimie et Génétique Moléculaire du CHU de Limoges et à celle de l'équipe d'accueil 6309 Maintenance Myélinique et Neuropathies Périphériques,

Je tiens à grandement vous remercier pour m'avoir récemment accueilli chaleureusement. Je tiens remercier particulièrement Mr le P^{r} Franck STURTZ pour m'avoir donné l'opportunité de travailler au sein de ces équipes et pour avoir été très compréhensif vis-à-vis de cette fin de thèse rendue difficile par les circonstances géographiques.

Je continuerai en remerciant mes proches, ceux qui comptent dans mon cœur. Je tiens ainsi à remercier, en premier lieu, chaleureusement **ma famille** pour votre soutien sans faille et votre aide constante dans tous les moments de ma vie tant professionnelle que personnelle. Vous êtes la clé de voute de ce parcours qui m'a conduit jusqu'à cette thèse. Je vous prie de trouver dans ces quelques mots la marque de mon amour.

Je souhaite également remercier très sincèrement l'ensemble de **ma belle-famille** pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ce travail. Soyez tous convaincu que je vous en suis très reconnaissant et je vous prie de croire que vous comptez tous énormément pour moi.

Je ne peux évidemment pas oublier de remercier comme il se doit **mes amis de toujours** : Bov (Guess who's back ???), Rockets, Xav, Goda, Evax, Pris et tous vos enfants. Je vous remercie très sincèrement pour votre aide et votre soutien constant que vous m'avez apporté dans toutes les étapes de ma vie. Je vous considère tous comme des frères et sœurs. Vous aurez à jamais une place dans mon cœur. Merci pour tout!!

Je finirai évidemment par remercier **mes trois raisons de vivre** : mon Kiou, ma Morgana et surtout ma moitié Emilie. Vous êtes tous les trois mon équilibre et je ne vous remercierais jamais assez pour votre soutien et pour toutes les marques d'amour que vous me donnez et qui m'ont permis de trouver de la force dans toutes ces étapes parfois difficiles. N'oubliez jamais que je vous aime plus que tout. Je serai toujours là pour vous. Vous êtes tout pour moi.

Ma dernière pensée ce tournera vers toi maman...Merci pour tout !!
Tu me manques...

TABLES DES MATIERES

PARTIE 1. INTRODUCTION, OBJECTIFS, CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE, DEMARCHE DE L'ENSEMBLE DU TRAVAIL DE RECHERCHE ET ORGANISATION GENERALE DU MANUSCRIT **17**

CHAPITRE 1. INTRODUCTION : CONTEXTE SCIENTIFIQUE ET OBJECTIFS **19**

CHAPITRE 2. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES **25**

1 L'HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOÏDIENNE D'ORIGINE ANEVRISMALE **27**

1.1 EPIDEMIOLOGIE 28

1.2 PHYSIOPATHOLOGIE : ANEVRISMES CEREBRAUX 28

1.2.1 Définition et épidémiologie *28*

1.2.2 Causes et facteurs de risques de formation *29*

1.2.2.1 Facteurs non modifiables 29

1.2.2.2 Facteurs contrôlables ou environnementaux 30

1.2.3 Topographie vasculaire *30*

1.2.4 Facteurs de risque de rupture d'un anévrisme non rompu *31*

1.2.4.1 Facteurs non modifiables et modifiables 31

1.2.4.2 Facteurs liés à l'anévrisme 33

1.2.4.3 Données cliniques 33

1.3 DIAGNOSTIC 34

1.3.1 Caractéristiques cliniques *34*

1.3.2 Confirmation du diagnostic : SAH *36*

1.3.2.1 Tomodensitométrie crânio-encéphalique (TDM) ou scanner cérébral 36

1.3.2.2 Ponction lombaire et analyses du liquide céphalorachidien 37

1.3.2.3 Imagerie par résonnance magnétique (IRM) 39

1.3.3 Diagnostic étiologique : aSAH *39*

1.4 PRISE EN CHARGE DES PATIENTS VICTIMES D'ASAH 41

1.4.1 Mesures médicales pour prévenir le resaignement *41*

1.4.2 Prévention du resaignement : traitement de l'anévrisme *42*

1.4.3 Prise en charge des complications *43*

1.4.3.1 HTIC 43

1.4.3.2 Hématomes intraparenchymateux 43

1.4.3.3 Œdème cérébral diffus 44

1.4.3.4 Hydrocéphalie 44

1.4.3.5 Convulsions 45
1.4.3.6 Ischémie cérébrale retardée, vasospasme et infarctus cérébral 46
1.4.3.7 Complications médicales extra-crâniennes 46
1.4.3.7.1 Hyponatrémie 46
1.4.3.7.2 Complications cardio-vasculaires et pulmonaires 47
1.4.3.7.3 Fièvre 47
1.4.3.7.4 Anémie 48
1.4.3.7.5 Perturbation de la glycémie 48
1.4.3.7.6 Thrombose veineuse profonde 48
1.5 PRONOSTIC ET DEVENIR A LONG TERME DES PATIENTS VICTIMES DE SAH 49
1.5.1 Outils d'évaluation du devenir des patients : échelles cliniques 49
1.5.2 Risque de resaignement tardif 50
1.5.3 Déficit neurologique résiduel après une aSAH 50
1.5.4 Le dysfonctionnement cognitif 50
1.5.5 Troubles de l'humeur 51
1.5.6 Qualité de vie 51
1.5.7 Impact sur la société 51
2 L'ISCHEMIE CEREBRALE RETARDEE : CONNAISSANCES PHYSIOPATHOLOGIQUES, NOUVELLES HYPOTHESES EXPLICATIVES ET TRAITEMENTS 53
2.1 DEFINITION, INCIDENCE ET EVOLUTION HISTORIQUE DES CONCEPTS 53
2.2 PHYSIOPATHOLOGIE DU VC 57
2.2.1 La pierre angulaire du VC : la formation du caillot et la dégradation de l'hémoglobine 57
2.2.2 Production de produits vasoconstricteurs ou anti-vasodilatateurs 58
2.2.2.1 Produits d'oxydation de la bilirubine (BOXes) 58
2.2.2.2 Endothéline -1 (ET-1) 59
2.2.2.3 Acide arachidonique (AA) et ces métabolites, les eicosanoïdes 60
2.2.2.4 NO et asymétrique diméthylarginine (ADMA) 61
2.2.3 Stress oxydant 63
2.2.4 Inflammation 64
2.3 NOUVELLES HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES EXPLIQUANT LA DCI 66
2.3.1 Early Brain injury - EBI 66
2.3.1.1 Facteurs mécaniques et VC précoce 67
2.3.1.2 Apoptose et perturbations de la barrière hématoencéphalique (BHE) 68
2.3.1.3 Changements dans l'hémostase ionique 68
2.3.1.4 Altérations moléculaires 69
2.3.1.4.1 La voie du NO 69
2.3.1.4.2 L'endothéline-1 ou ET-1 69
2.3.1.4.3 Stress oxydant 70
2.3.1.4.4 Inflammation 70
2.3.1.4.5 Plaquettes 70

2.3.2 La dépression corticale envahissante ou "cortical spreading depression" (CSD) ... *71*
2.3.3 Microthrombose ... *72*
2.4 TRAITEMENTS PREVENTIFS ET CURATIFS DU VC ET DE LA DCI ... 75
2.4.1 Mesures médicales de prévention et traitements préventifs pharmacologiques ... *76*
2.4.1.1 "Triple H therapy" ... 76
2.4.1.2 Nimopidine ... 76
2.4.1.3 Statines ... 76
2.4.1.4 Magnésium ... 77
2.4.1.5 Autres ... 77
2.4.2 Traitement curatif ... *78*
3 MONITORING DES PATIENTS ASAH ... 79
3.1 SURVEILLANCE DE LA PERFUSION CEREBRALE ET DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL ... 79
3.1.1 Rappels sur les propriétés biomécaniques et hémodynamiques intracrâniennes ... *79*
3.1.1.1 Propriétés biomécaniques ... 79
3.1.1.2 Propriétés hémodynamiques intracrâniennes ... 81
3.1.1.2.1 Autorégulation cérébrale ... 81
3.1.1.2.2 Réactivité au dioxyde de carbone (CO_2) ... 82
3.1.1.2.3 Interactions réciproques capnie-autorégulation, CPP-réactivité au CO_2 ... 82
3.1.2 Mesures en continu de l'ICP et de la CPP ... *83*
3.1.3 Monitoring de la circulation cérébrale ... *84*
3.1.3.1 Doppler transcrânien (DTC) ... 84
3.1.3.2 Mesure en continu du DSC par diffusion thermique ... 86
3.1.3.3 Scanner de perfusion ... 87
3.1.4 Electro-encéphalographie (EEG) en continu ... *89*
3.2 SURVEILLANCE DE L'OXYGENATION ET DU METABOLISME ENERGETIQUE CEREBRAL ... 91
3.2.1 Rappels sur les substrats énergétiques cérébraux et la physiopathologie du métabolisme énergétique cérébral ... *91*
3.2.2 Substrats énergétiques cérébraux et processus de production d'énergie ... *91*
3.2.2.1 Métabolisme du glucose ... 91
3.2.2.2 Les corps cétoniques ... 94
3.2.2.3 Autres substrats énergétiques ... 94
3.2.3 Couplage entre activité neuronale, DSC et métabolisme énergétique cérébral ... *94*
3.2.3.1 Rôle de l'interaction astrocytes-neurones ... 97
3.2.3.1.1 Rappels sur l'organisation cytoarchitecturale du cerveau ... 97
3.2.3.1.2 Spécialisation métabolique des neurones et des cellules gliales ... 98
3.2.3.1.3 La navette astrocyte-neurone du lactate ... 100
3.2.3.2 Métabolisme énergétique et agressions cérébrales ... 102
3.2.3.2.1 Modifications métaboliques lors d'une chute du DSC ... 103
3.2.3.2.2 La phase aiguë de l'hypoxie cérébrale ... 103
3.2.3.2.3 La phase aiguë de l'ischémie cérébrale ... 104

3.2.3.2.4 Modifications métaboliques de la reperfusion ou en cas de maintien d'un DSC normal 105
3.2.4 Monitoring du métabolisme énergétique cérébral 106
3.2.4.1 Techniques d'imagerie : tomographie par émission de position 106
3.2.4.2 Outils permettant une surveillance globale du métabolisme 107
3.2.4.2.1 Cathéter rétrograde jugulaire et saturation veineuse jugulaire en oxygène (SvjO2) 107
3.2.4.2.2 Cathéter rétrograde jugulaire et métabolisme énergétique 108
3.2.4.3 Outils permettant une surveillance locale du métabolisme énergétique 111
3.2.4.3.1 $PbtO_2$ 111
3.2.4.3.2 Spectroscopie proche infrarouge (NIRS) 111
3.2.4.3.3 Microdialyse intracérébrale (cMD) 112

CHAPITRE 3. DEMARCHE DE L'ENSEMBLE DU TRAVAIL DE RECHERCHE ET ORGANISATION GENERALE DU DOCUMENT 133

PARTIE 2. MATERIELS ET METHODES 137

CHAPITRE 4. CREATION DE LA COLLECTION DE PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES ET DE LA BASE DE DONNEES CONCERNANT LES PATIENTS VICTIMES D'ASAH ET HOSPITALISES AU SEIN DE L'HOPITAL NEUROLOGIQUE DE LYON 139

1 RAPPELS DE LA SITUATION LOCALE AVANT LE DEBUT DE CETTE ETUDE 141

2 CREATION ET OFFICIALISATION DE LA COLLECTION DE PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES LIES A LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS VICTIMES D'ASAH 142

3 CREATION DE LA BASE DE DONNEES "ASAH" 143

3.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION INCLUSE DANS LA BASE DE DONNEES 143
3.2 TYPES DE DONNEES COLLECTEES 144
3.3 FORMALISATION ET ORGANISATION DE LA BASE DE DONNEES 145

CHAPITRE 5. ARTICLE 1 : ANALYTICAL VALIDATION OF MICRODIALYSIS ANALYZER FOR MONITORING GLUCOSE, LACTATE AND PYRUVATE IN CEREBRAL MICRODIALYSATES 147

PARTIE 3. INTERET DU MONITORING METABOLIQUE POUR PREDIRE LE PRONOSTIC A LONG TERME DES PATIENTS VICTIMES D'ASAH 159

CHAPITRE 6. ARTICLE 2 : OUTCOME OF POOR-GRADE SUBARACHNOID HEMORRHAGE AS DETERMINED BY BIOMARKERS OF GLUCOSE CEREBRAL METABOLISM 163

CHAPITRE 7. ARTICLE 3 : BRAIN EXTRACELLULAR BIOMARKERS OF ENERGY METABOLISM EXHIBIT ALTERATION PATTERNS PREDICTIVE OF THE OUTCOME IN POOR-GRADE ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE.....179

CHAPITRE 8. ARTICLE 4 : BIOCHEMICAL NEUROMONITORING OF POOR GRADE ASAH: DETECTION AND COMPARATIVE ANALYSIS OF METABOLIC EVENTS OBSERVED BY CEREBRAL MICRODIALYSIS AND BY RETROGRADE JUGULAR VEIN CATHETERIZATION.....199

PARTIE 4. INTERET DU MONITORING METABOLIQUE POUR LE DIAGNOSTIC DES COMPLICATIONS ISCHEMIQUES SECONDAIRES 237

CHAPITRE 9. OXYGEN-GLUCOSE INDEX IS A PREDICTOR OF SECONDARY ISCHEMIA IN ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE PATIENTS.....241

CHAPITRE 10. ARTICLE 5 : REFINED IMPLANTATION RULES FOR PLACING LOCAL PROBES TO MONITOR ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE PATIENTS: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF MICRODIALYSIS PROBE PLACEMENT, INFARCT ZONES AND ANEURYSM LOCATION.....259

PARTIE 5. DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES 289

1 QUALITES DES DONNEES RECOLTEES POUR CONDUIRE LES DIFFERENTES ETUDES 292

2 SUIVI DU METABOLISME ENERGETIQUE CEREBRAL ET PREDICTION DU PRONOSTIC A LONG TERME .. 294

3 METABOLISME ENERGETIQUE CEREBRAL ET DIAGNOSTIC DE L'ISCHEMIE CEREBRALE SECONDAIRE ... 298

3.1 APPROCHE GLOBALE : RJVC..... 299

3.2 APPROCHE LOCALE : CMD ET $PBtO_2$ 30000

3.3 PERSPECTIVES DE CE TRAVAIL..... 303

PARTIE 6. CONCLUSION.....305

REFERENCES.....309

LISTE DES TABLEAUX

(A L'EXCEPTION DE CEUX PRESENTES DANS LES ARTICLES)

Tableau 1. Etiologies des hemorragies sous-arachnoïdiennes spontanees. 27

Tableau 2. Facteurs de risque de survenue d'une hemorragie sous-arachnoïdienne (SAH) et facteur de risque de rupture d'un anevrisme non rompu. 32

Tableau 3. Risque relatif de rupture d'un anevrisme en fonction de sa topographie vasculaire. 33

Tableau 4. Echelle de Hunt et Hess pour l'evaluation initiale de la gravite clinique des aSAH. [39] 35

Tableau 5. Echelle de la World Federation of Neurosurgical Surgeons (WFNS) pour l'evaluation initiale de la gravite clinique des aSAH. [40] 35

Tableau 6. Echelle de Glasgow pour l'evaluation de la profondeur du coma. [41] 35

Tableau 7. Echelle scanographique de Fisher [44] 37

Tableau 8. Glasgow Outcome Scale [103] 49

Tableau 9. Modified Rankin Scale [104] 49

Tableau 10. Definition consensuelle des termes de DCI et d'infarctus cerebral secondaire a une DCI [25,70] 56

Tableau 11. Delai de survenue des alterations pathologiques conduisant aux Early Brain Injury apres SAH. 66

Tableau 12. Vitesses circulatoires et index de pulsatilite obtenus par doppler transcranien : valeurs normales chez l'adulte. 85

Tableau 13. Valeurs normales des parametres mesures sur les microdialysats. [490,491] 116

LISTE DES FIGURES

(A L'EXCEPTION DE CELLES PRESENTES DANS LES ARTICLES)

Figure 1. Representation des anevrismes intracraniens les plus souvent rencontres. 29

Figure 2. Topographie vasculaire des anevrismes intracraniens : sites les plus communs. 31

Figure 3. Representation scanographique de l'echelle de Fisher modifiee. 36

Figure 4. Analyse visuelle du LCR pour le diagnostic de la SAH. 38

Figure 5. Analyse cytologique d'un LCR de patients victimes de SAH. 38

Figure 6. Exemples de spectres obtenus sur un LCR normal (A), sur un LCR contenant une hemolyse (B) et un LCR de patients victimes d'une aSAH (C). 39

Figure 7. Representation schematique des techniques de traitement d'un anevrisme : le coiling (A) et le clipping (B). 42

Figure 8. Exemple d'une hydrocephalie aiguë apres aSAH 45

Figure 9. Representation schematique de la production des produits oxydes de la bilirubine (BOXes). 59

Figure 10. Representation schematique des voies metaboliques liees a l'asymetrique dimethylarginine (ADMA). 62

Figure 11. Representation schematique de la production des radicaux libres apres SAH. 63

Figure 12. Phenomenes moleculaires conduisant au developpement du vasospasme chronique apres aSAH. 65

Figure 13. Les mecanismes potentiels de la formation de microthrombose apres SAH. 73

Figure 14. Representation schematique des voies communes aux early brain injury (EBI) et au vasospasme cerebral conduisant a une ischemie cerebrale retardee (DIND) apres SAH. 74
Figure 15. Schema resumant les complications observees au cours de l'aSAH, leurs temps d'apparition et leurs contributions eventuelles a une deterioration neurologique retardee. 75
Figure 16. Images arteriographiques pre (A) et post (B) angioplastie transluminale obtenues chez une femme de 37 ans victime d'une aSAH en lien avec la rupture d'un anevrisme de l'artere carotide interne gauche. 78
Figure 17. Courbe de la pression intracranienne (ICP) en fonction du volume intracranien. 80
Figure 18. Variations de debit sanguin cerebral (CBF) causees par des modifications independantes de la pression arterielle de dioxyde de carbone et d'oxygene ($PaCO_2$ et PaO_2) et de pression arterielle moyenne (MAP, autoregulation cerebrale). 81
Figure 19. Representation schematique du metabolisme du glucose dans les cellules cerebrales. 93
Figure 20. Regulation differentielle du debit sanguin cerebral (DSC), du taux metabolique cerebral d'oxygene ($CMRO_2$) et de glucose (CMR_{GLC}) lors de l'activation du cerveau chez l'homme. 96
Figure 21. Representation schematique de la navette astrocyte-neurone du lactate (ANLS). 101
Figure 22. La microdialyse intracerebrale. 114
Figure 23. Scanner cerebral montrant les emplacements d'un capteur de pression intracranienne (ICP) et de la sonde de microdialyse (MD). 119
Figure 24. Exemple d'evolution du ratio lactate/pyruvate, parametre obtenu par l'intermediaire de la microdialyse intracerebrale, chez deux patients victimes d'aSAH. 303

LISTE DES ABREVIATIONS

ΔV : volume additionné au LCR
2-DG : 18F-2 déoxyglucose
6 PGDH : 6-phosphogluconate déshydrogénase
6-PG : 6-phosphogluconate
6-PGL : 6-phosphoglucono-δ-lactone
AA : acide arachidonique
ACA : artère cérébrale antérieure
ACI : artère carotide interne
ACM : artère cérébrale moyenne
AComAnt : artère communicante antérieure
AComPost : artère communicante postérieure
ACP : artère cérébrale postérieure
ADMA : asymétrique diméthylarginine
ADP : adénosine diphosphate
ANLS : navette astrocyte-neurone du lactate
ANOVA : analyse de la variance
ARM : angio-IRM
aSAH : SAH anévrismale
ATP : adénosine triphosphate
AUC : Area Under the Curve
AV : artère vertébrale
AVC : accident vasculaire cérébral
avDGluc : différences artério-jugulaire en glucose
$avDO_2$: différence artério-veineuse du contenu en oxygène
BHE : barrière hémato-encéphalique
bigET : pro-endothélines
BOLD : blood oxygenation level-dependant
BOXes : produits oxydés de la bilirubine
Ca^{2+} : calcium
CAM : molécules d'adhésion cellulaire
CBF : cerebral blood flow
CBV : volume sanguin cérébral
cMD : microdialyse intracérébrale
CMLV : cellule musculaire lisse vasculaire
CMRglc : taux métabolique cérébral de la consommation en glucose
$CMRO_2$: taux métabolique cérébral de la consommation en oxygène
CO_2 : dioxyde de carbone
CoA : Coenzyme A
COX : cyclo-oxygénase
CPP : pression de perfusion cérébrale
CSD : cortical spreading depression ou dépression corticale envahissante
CT : computed tomography
CV : coefficient de variation
CV_A : CV analytique
CV_I : CV intra-intra-individuelle
D : droite
DAG : diacylglycerol
DCI : ischémie cérébrale retardée
DDAH : dimethylarginine dimethylaminohydrolase
DHAP : dihydroxyacétone phosphate
DIND : delayed ischemic neurological deficit
DSC : débit sanguin cérébral
DTC : doppler trans-crânien
DVE : dérivation ventriculaire externe
EAAT : transporteurs d'acides aminés excitateurs
EBI : early brain injury ou lésions cérébrales précoces
EEG : électroencéphalographie
eNOS : NO synthase endothéliale
érythrose-4P : érythrose-4-phosphate
ET-1 : endothéline-1
ET-2 : endothéline 2
ET-3 : endothéline 3
FAD : forme oxydée de la flavine adénine dinucléotide
FADH2 : forme réduite de la flavine adénine dinucléotide
FDG : 18F-fluoro-2-désoxyglucose
FLAIR : fluid-attenuated inversion recovery
Fructose-1,6-P_2 : fructose-1,6-disphosphate
G : gauche
G6PDH : glucose-6-phosphate déshydrogénase
GABA : acide γ-aminobutyrique
GC : guanylate cyclase
GCS : score de glasgow
Gln : glutamine
Glucose-6P : glucose-6-phosphate
GLS : glutaminase
Glu : glutamate
$Gluc_i$: brain interstitial glucose
GluR : récepteurs du glutamate
GLUTs : transporteurs spécifiques de glucose
GMPc : guanosine monophosphate cyclique
GOS : Glasgow outcome scale
GPI : glucose-6-phosphate isomérase
GS : glutamine synthetase
GTP : guanosine triphosphate
H : concentration élevée
H_2O_2 : peroxyde d'hydrogène
HETE : acides hydroxyeicosatetraenoiques
Hgb : hémoglobine
HK : hexokinase
Hp : haptoglobine
HTA : hypertension artérielle
HTIC : hypertension intracrânienne
IC : intervalle de confiance
ICAM-1 : molécules d'adhésion intercellulaire de type 1
ICP : pression intracrânienne
IL-1 : interleukine 1
IL-6 : interleukine 6
IRM : imagerie par résonnance magnétique
ISUIA : International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms
JaDL : différences jugulo-artérielle en lactate
K^+ : potassium
L : concentration faible
$Lact_i$: brain interstitial lactate
L/P ou LPR : lactate/pyruvate
LCBF : local cerebral blood flow
LCMRGluc : taux métabolique cérébral local de la consommation en glucose
$LCMRO_2$: taux métabolique cérébral local de la consommation en oxygène

LCR : liquide céphalorachidien
LDH : lactate déshydrogénase
LFA-1 : antigène associé à la fonction des leucocytes de type 1
LGR : ratio lactate/glucose
LOD : limite de détection
LOI : index lactate-oxygène
LOQ : limite de quantification
LT : leucotriènes
Mac-1 : antigène de macrophages de type 1
MCTs : transporteurs d'acides monocarboxyliques
MEDx chart : diagrammes de décision
MMA : monomethylarginine
MMP : metalloprotéinase matricielle
MR : ratio métabolique
mRS : modified Rankin scale
MTT : temps de transit moyen
Na^+ : sodium
NAD+ : forme oxydée du NADH
NADH : adénine dinucléotide
NADPH : forme réduite de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NIRS : spectroscopie proche infrarouge
NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique
nNOS : NO sythase neuronale
NO : monoxyde d'azote
NOS : NO synthase
$O_2^{\cdot-}$: radical superoxyde
OGI : index oxygène-glucose
OGR : oxygen/glucose ratio
$OH^{\cdot}$: radical hydroxyle
Ox Phos : phosphorylation oxydative
P0 : ICP à l'état de base
$PaCO_2$: pression partielle en CO_2
PAM ou **MABP**: pression artérielle moyenne
PaO_2 : pression artérielle en O_2
$PbtO_2$: pression tissulaire cérébrale en oxygène
PDGF : platelet derived growth factor
PFK : phosphofructokinase-1
PFKFB3 : 6-phosphofructose-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3
PG : prostaglandines
PGE_2 : prostaglandines E_2
PGI2 : prostacycline
PICA : artère cérébelleuse inférieure
PKC : Protéine kinase C
Pp : ICP après addition du volume précité
PPP : voie des pentoses phosphates
PRMT : protein arginine methyltransferase
PVI : index pression-volume
PvO_2 : pression veineuse en O_2
Pyr_i : brain intersitial pyruvate
R : reagent
R1 : série de dix analyses de pyruvate
r^2 : coefficient de corrélation
R2 : série de dix analyses de lactate
Rcal : pente la plus forte pendant la période de mesure du calibrateur
RCV : valeurs de variations de références ou reference change values
RF : facteur de réponse du calibrateur
RH : relative hyperglycolysis
ribose-5P : ribose-5-phosphate
ribulose-5P : ribulose-5-phosphate
RJVC : Retrograde jugular vein catheterization
ROC : Receiver Operating Characteristic
ROS : espèces réactives de l'oxygène
Rsample : variation maximale d'absorbance
S : surface de section étudiée
SAH : hémorragie sous-arachnoïdienne
SaO_2 : saturation artérielle en O_2
Se : sensitivity
sédoheptulose-7P : sédoheptulose-7-phosphate
SD : standard deviation
Sp : specificity
$SvjO_2$: saturation veineuse jugulaire en oxygène
TA : transaldolase
TB : tronc basilaire
TBI : traumatic brain injury
TCA : cycle de Krebs
TDM : tomodensitométrie crânio-encéphalique
TE : erreur totale acceptable
TEP : tomographie par émission de positons
TK : transkétolase
TNF-α : facteur de nécrose tumorale alpha
TPI : triose phosphate isomérase
TVP : thrombose veineuse profonde
TXA2 : thromboxane
V : vélocité
VC : vasospasme cérébral
vCSF : liquide ventriculaire
VEGF : facteur de croissance endothélial vasculaire
Vm : vitesse moyenne
vs : versus
WFNS : World Federation of Neurosurgical Surgeons
xylulose-5P : xylulose-5-phosphate
Z : Z-score

PARTIE 1. INTRODUCTION, OBJECTIFS, CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE, DEMARCHE DE L'ENSEMBLE DU TRAVAIL DE RECHERCHE ET ORGANISATION GENERALE DU MANUSCRIT

CHAPITRE 1. INTRODUCTION : CONTEXTE SCIENTIFIQUE ET OBJECTIFS

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (SAH) est un accident vasculaire cérébral (AVC) caractérisé par la libération brutale de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens, le plus souvent après la rupture d'un anévrisme cérébral. La SAH anévrismale (aSAH) représente 5 % de l'ensemble des AVC et son incidence est de 10 cas pour 100 000 habitants,[1,2] soit 65 000 nouveaux cas par an en France. Malgré les progrès effectués dans la prise en charge de ces patients, l'aSAH reste l'une des atteintes neurologiques les plus redoutées, en raison (a) de la relative jeunesse de la population touchée (âge moyen de 50 ans), (b) du taux de mortalité estimé encore entre 40 et 50% et (c) de nombreuses séquelles neurologiques et handicaps observés chez les survivants (30% des survivants).[3-5] Pour ces raisons, cette pathologie représente un poids économique considérable pour la société puisque qu'elle est source d'une importante perte d'années productives et que son coût de prise en charge est extrêmement élevé, estimé comme étant deux fois plus important que celui des AVC ischémiques, pourtant beaucoup plus fréquents.[6,7]

Les formes dites cliniquement "graves" d'aSAH se définissent par l'intermédiaire de l'échelle de la World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) qui associe l'évaluation clinique par le score de Glasgow à la cotation des troubles neurologiques moteurs. Ainsi, les patients obtenant un score WFNS de 4 ou 5 à la prise en charge médicale sont ainsi caractérisés comme étant victimes d'une aSAH "grave". Ces formes cliniques demeurent assez fréquentes puisqu'elles représentent environ 25% de l'ensemble des aSAH. Les patients ne présentant aucun signe d'éveil après la levée de la sédation post occlusion de l'anévrisme peuvent également être assimilés à des patients dits cliniquement "graves" quel que soit leur score WFNS initial.

Malgré les progrès médicaux de ces dernières décennies, ces aSAH dites "graves" présentent des particularités qui rendent leur prise en charge clinique très difficile, et ceci pour trois principales raisons. La première est l'état de coma profond ou l'obligation de recourir à une sédation prolongée chez ces patients, ce qui rend excessivement difficile le suivi clinique et neurologique. La deuxième raison est le risque très important de complications observées chez ces patients, notamment le risque de vasospasme cérébral (VC) et/ou d'ischémie cérébrale retardée (DCI (« delayed cerebral ischemia ») qui peuvent être à l'origine de la survenue de véritables lésions cérébrales irréversibles à type d'infarctus. L'apparition de ces complications s'accompagnent en général de troubles neurologiques d'apparition brutale (troubles du langage, perte de conscience, paralysie, etc.) ou de la diminution du score de Glasgow, ce qui est presque impossible à observer chez ces patients en raison de leur état comateux. Le suivi clinique des patients aSAH graves doit donc se passer des informations

fournies par l'examen clinique et reposer presqu'exclusivement sur des techniques de monitoring encore imparfaite. L'efficacité encore faible des techniques de monitoring actuelles pour détecter ces complications chez les patients aSAH graves est une deuxième raison expliquant la difficulté de la prise en charge de ces patients. La dernière raison, en partie due aux deux précédentes, qui explique la difficulté de prendre en charge ces patients graves est leur fort risque de pronostic péjoratif à long terme. Il a en effet été démontré que ces patients particuliers présentaient d'emblée un risque plus important de présenter des séquelles neurologiques et/ou neuropsychologiques. Il faut cependant noter qu'il n'est pas rare d'observer des améliorations cliniques considérables au fil du temps chez certains patients présentant un pronostic fonctionnel tout à fait correct plusieurs mois après l'accident initial. Ces observations suggèrent que des progrès dans la prédiction du pronostic à long terme restent encore à faire actuellement.

L'enjeu de la prise en charge de ces patients dit "graves" est donc multiple :

- **Il est nécessaire d'une part d'essayer de prédire leur pronostic à long terme afin d'identifier les patients nécessitant une surveillance particulière**
- **Il est nécessaire d'autre part de détecter le plus tôt possible les complications secondaires notamment le VC et/ou la DCI, d'établir ensuite avec certitude la présence de ces complication et enfin de mettre en place une thérapeutique curative afin d'éviter l'apparition de lésions cérébrales irréversibles (infarctus cérébral).**

Pour envisager un suivi constant de ces patients, il paraît ainsi indispensable, pour les cliniciens, de disposer de techniques de "monitoring" pouvant être mises en œuvre au lit du patient pendant la période à risque.

Devant ce besoin de technique de surveillance en continu, notamment pour les patients graves, les équipes du laboratoire de Neurobiologie et du service Réanimation Neurologique des Hospices Civils de Lyon ont collaboré à la mise en place, depuis 2001, de techniques permettant le suivi du métabolisme énergétique cérébral : d'une manière localisée par l'intermédiaire de la microdialyse intracérébrale (cMD) et de la pression tissulaire cérébrale en oxygène ($PbtO_2$) et d'une manière plus globale par l'intermédiaire du cathétérisme rétrograde de la veine jugulaire interne (RJVC) combiné à l'étude biochimique des prélèvements obtenus au moyen de ce cathéter. De nombreuses études de populations ont montré, surtout à l'aide de

la cMD, l'existence de profils biochimiques associés, soit au pronostic à long terme, soit à la survenue de lésions ischémiques secondaires. Pour la $PbtO_2$ et le RJVC, les études sont moins nombreuses et les résultats des études de populations demeurent controversés.

Au final, l'ensemble des données collectées dans ces études de populations ont considérablement amélioré la compréhension de la physiopathologie des aSAH mais il n'existe toujours pas de preuves expérimentales démontrant un réel intérêt de ce suivi biochimique en pratique courante pour améliorer la prise en charge et le pronostic de ces patients. En effet, ce constat s'applique d'une part à chaque technique de suivi pris isolément et d'autre part à leurs associations notamment celle de la cMD et du RJVC qui n'a jamais été étudiée.

Ce manque de conclusion et de protocole consensuel impliquant ces techniques peut en partie s'expliquer par la difficulté d'interprétation des résultats obtenus en continu et ceci pour plusieurs raisons :

- Concernant la cMD et le RJVC, les variations des paramètres peuvent parfois être très importantes entre deux mesures consécutives et il est parfois difficile de savoir si ces variations correspondent à une modification pathologique chez le patient ou si elles proviennent des limites analytiques des automates de biochimie utilisés notamment celui dédié aux analyses des microdialysats pour lequel les limites ne sont pas connues.
- L'intérêt du suivi du métabolisme énergétique par les techniques dites "locales" (cMD et $PbtO_2$) dépend fortement du choix de la zone à implanter. En effet, l'inconvénient majeur de cette approche réside dans le fait que les sondes ne permettent de surveiller qu'un très faible volume cérébral. Dans les aSAH où il est conseillé de manière consensuelle d'implanter la sonde dans le territoire vasculaire de l'anévrisme rompu, seuls les territoires fronto-pariétaux sont accessibles. En effet, implanter une sonde dans un territoire postérieur pose premièrement un risque majeur de complications neurologiques et deuxièmement un problème pratique de positionnement du patient équipé dans le lit. De plus certains territoires vasculaires sont trop profonds et ne peuvent être surveillés. Ainsi, le consensus ne parait pas applicable en pratique à tous les types d'anévrismes et il semble important de valider plus scientifiquement des règles d'implantation pour maximiser l'intérêt de cette technique.
- Malgré les nombreuses études de populations, l'application à l'échelle individuelle de ces techniques n'a pas encore été clairement démontrée. Il n'existe pas, à l'heure

actuelle, de valeurs seuils décisionnelles faisant consensus ce qui rend très difficile l'interprétation des résultats et ce qui limite l'intérêt de ces techniques en pratique.

L'objectif principal de ce travail de thèse consiste à rechercher si le suivi du métabolisme énergétique cérébral par les techniques précédemment décrites présente un réel intérêt en pratique courante pour améliorer la prise en charge de ces patients en étudiant de manière rétrospective l'ensemble des données obtenues à partir de patients aSAH hospitalisés au sein de la réanimation neurologique des Hospices Civils de Lyon et ayant bénéficiés d'un suivi biochimique particulier.

Pour cela, il sera premièrement envisagé d'analyser l'intérêt clinique à l'échelon individuel de chacune de ces techniques pris de manière isolée soit pour détecter les complications ischémiques secondaires (infarctus), soit pour prédire le pronostic à long terme des patients victimes d'aSAH.

Deuxièmement, il sera évalué l'intérêt de combiner ces techniques pour rechercher si une amélioration de la détection de l'infarctus secondaire ou de la prédiction du pronostic à long terme peut être identifiée.

CHAPITRE 2. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

1 L'HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOÏDIENNE D'ORIGINE ANEVRISMALE

La SAH ou hémorragie méningée non traumatique (ou spontanée) est définie par l'extravasation brutale de sang dans l'espace sous-arachnoïdien. Cette pathologie est un sous type d'AVC hémorragique et elle représente 5% de l'ensemble des AVC. Elle reste encore aujourd'hui l'un des troubles neurologiques les plus redoutés en raison de l'atteinte d'une population jeune (âge moyen : 55 ans), en raison de son taux de mortalité considérable entre 45 et 50% et en raison des nombreuses séquelles neurologiques et neuropsychologiques qu'elle peut entrainer chez environ 50 % des survivants.[7,8] L'ensemble de ces critères explique le poids considérable de cette pathologie sur la société tant en termes d'années productives perdues qu'en termes de coût de prise en charge estimé deux fois plus important que celui des AVC ischémiques pourtant bien plus fréquents.[6,7] La SAH constitue ainsi une urgence diagnostique et thérapeutique qui impose une admission immédiate en unité spécialisée et qui représente un challenge quotidien pour l'ensemble des équipes médicales intervenant dans leur prise en charge.

Les SAH sont majoritairement secondaires à la rupture d'un anévrisme cérébral (80-85% des cas) mais d'autres étiologies peuvent être retrouvées (Tableau 1).

Du fait de son importance en termes de fréquence, la suite de cette bibliographie s'intéressera plus particulièrement aux aSAH.

Tableau 1. Etiologies des hémorragies sous-arachnoïdiennes spontanées.

Etiologies	Fréquence
Rupture d'anévrisme cérébral	80-85%
• ***Anévrisme sacculaire***	Plus commun
• ***Anévrisme fusiforme***	Moins commun
SAH non anévrismale ou sans causes	10-15%
Autres causes plus rares	< 5%
• ***Lésions inflammatoires des artères cérébrales***	
o Anévrisme mycotique	
o Syndrome de vasoconstriction réversible	
o Maladie de Behçet	
o Angéite primitive	
o Granulomatose de Wegener	
o Borréliose	
• ***Lésions non inflammatoires des artères cérébrales***	
o Dissection artérielle	
o Malformation artérioveineuse	
o Fistule cortico-durale	
o Cavernome	

- Thrombose veineuse profonde
- Angiopathie amyloïde

- **Lésions médullaires**
  - Malformation artérioveineuse ou cavernome
- **Tumeurs**
  - Apoplexie pituitaire
  - Myxome cardiaque
  - Neurinome, ménigiome, hémangioblastome, gliome, mélanome
- **Coagulopathie acquise ou constitutionnelle**
- **Toxiques**
  - Cocaïne, sympathomimétiques

1.1 EPIDEMIOLOGIE

L'incidence annuelle moyenne de l'aSAH est actuellement de 8 à 10 cas pour 100 000 habitants dans le monde, avec d'importantes variations intercontinentales : de 4.2 cas pour 100 000 habitants en Amérique du Sud à 22.7 cas pour 100 000 habitants au Japon. En France, l'incidence est d'environ 3-8 cas pour 100 000 habitants ce qui représente 2000 à 5000 nouveaux cas par an. Cette incidence augmente avec l'âge et varie également en fonction du sexe puisque les femmes ont, de manière générale, un risque environ 1.6 fois plus élevé d'être victimes d'une aSAH que les hommes. Malgré un vieillissement de la population de ces patients victimes d'aSAH, son incidence annuelle tend à diminuer selon un facteur de 0.9 par an. L'hypothèse avancée serait une réduction de l'exposition aux facteurs de risque chez les sujets âgés.

1.2 PHYSIOPATHOLOGIE : ANEVRISMES CEREBRAUX

1.2.1 DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE

L'anévrisme cérébral correspond à une dilatation focale d'une artère cérébrale associée à une modification structurale de la paroi et à une perte de son uniformité. La prévalence de la présence d'anévrismes varie grandement d'une étude à l'autre, en fonction du recrutement, du type d'exploration (autopsie ou angiographie) et du caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude [9-13] et serait comprise entre 0.5 et 6%. On estime ainsi qu'environ 300 000 à 3 600 000 de français sont porteurs d'un anévrisme intracrânien non rompu.

Différentes classifications des anévrismes sont décrites dans la littérature selon leur étiologie, leur taille ou leur localisation (Figure 1). De manière générale, les anévrismes

peuvent être sacciformes (anévrismes les plus fréquents), disséquants, fusiformes, serpentiformes, traumatiques, mycosiques, athéromateux ou géants.

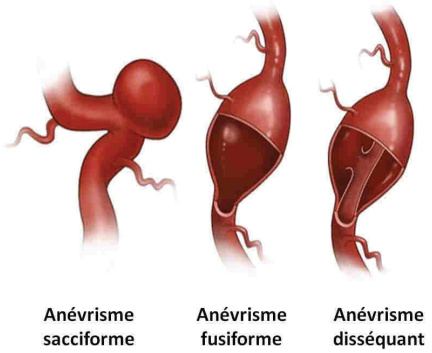


Figure 1. Représentation des anévrismes intracrâniens les plus souvent rencontrés.

1.2.2 CAUSES ET FACTEURS DE RISQUES DE FORMATION

Les anévrismes intracrâniens ne sont pas congénitaux et apparaissent au cours de la vie.[14] Leur physiopathologie demeure incomplètement élucidée. La formation d'un anévrisme semble faire intervenir des modifications focales de la constitution de la paroi artérielle qui conduisent à sa fragilisation. Des facteurs de risque de développement de ces anévrismes ont également été identifiés.

1.2.2.1 Facteurs non modifiables

De manière parallèle à la variation de l'incidence des SAH en fonction de la région du monde étudiée, il existe une grande hétérogénéité de prévalence des anévrismes dans le monde avec notamment des prévalences plus importantes en Finlande et au Japon.[15,16] Ces observations semblent montrer qu'il existerait des facteurs génétiques de susceptibilité à la formation de ces anévrismes qui pourraient ainsi expliquer cette disparité géographique.[17]

L'existence d'antécédents familiaux constitue également un facteur de risque de formation des anévrismes. Il convient de parler de forme familiale lorsqu'il existe, de façon certaine, au moins deux SAH ou anévrismes parmi les membres d'une famille à un ou deux degrés de parenté. Le caractère familial de la maladie anévrismale peut être lié à une maladie génétique de la paroi artérielle, à un facteur de risque familial (tabagisme, hypertension artérielle) ou à une association de ces deux phénomènes. Cinq à dix pourcents des patients

ayant eu une aSAH ont des antécédents familiaux du même type. En cas de forme familiale, le risque d'être porteur d'un anévrisme intracrânien est doublé (environ 10% de risque).

Les maladies du tissu conjonctif altérant le système collagène et le système élastique des parois artérielles peuvent être à l'origine d'anévrismes intracrâniens[18] tels que la polykystose rénale,[19] la dysplasie fibromusculaire,[20] le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire (type IV), le syndrome de Marfan et la neurofibromatose de type 1. [21]

1.2.2.2 Facteurs contrôlables ou environnementaux

Les deux facteurs environnementaux principaux sont le tabac[22,23] et l'hypertension artérielle (HTA).[22] Ces deux facteurs entrainent le vieillissement de la paroi artérielle. Le tabac réduirait l'efficacité des alpha-1-antitrypsines ce qui induirait un déséquilibre de la matrice extracellulaire et donc une fragilisation de la paroi artérielle. L'HTA agit directement par effet hémodynamique et indirectement par altération de la paroi. Ces deux principaux facteurs sont accessibles à des mesures préventives[22,24] qui devront être proposées aux patients et, en cas de forme familiale, à la famille. Ces mesures préventives font notamment parties des dernières recommandations de prise en charge de cette pathologie.[25]

D'autres facteurs comme l'alcool et l'hypercholestérolémie ont été incriminés, mais les résultats des études restent contradictoires et ces facteurs semblent dépendants des précédents.[26]

1.2.3 TOPOGRAPHIE VASCULAIRE

Les anévrismes cérébraux se développent habituellement sur des bifurcations artérielles et/ou sur le polygone de Willis (Figure 2). La majorité d'entre eux (85 à 90%) se situe sur la circulation carotidienne comprenant les anévrismes de l'artère communicante antérieure (AComAnt, 30-35% des cas), des artères cérébrales moyennes (ACM, 25% des cas), plus rarement, des artères cérébrales antérieures (ACA), et les anévrismes dits du siphon carotidien observés globalement dans environ 30% des cas (anévrismes intracaverneux distaux, anévrismes de l'artère ophtalmique, des artères communicantes postérieures (AcomPost), des artères choroïdiennes antérieures et des artères carotides internes (ACI)). La circulation postérieure peut également être touchée dans 10 à 15% des cas, avec l'atteinte de la

terminaison basilaire dans 10% des cas (artères cérébrales postérieures (ACP) et tronc basilaire (TB)) et celle des artères cérébelleuses inférieures (PICA) dans 5% des cas.

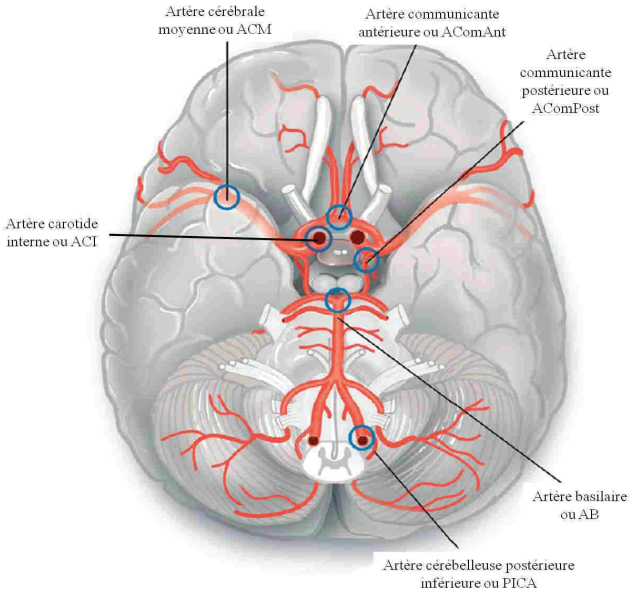


Figure 2. Topographie vasculaire des anévrismes intracrâniens : sites les plus communs. (Figure modifiée d'après Van Gijn [1])

1.2.4 FACTEURS DE RISQUE DE RUPTURE D'UN ANEVRISME NON ROMPU

Il est possible de distinguer plusieurs types de facteurs de risque : les facteurs non modifiables et modifiables, les facteurs liés à l'anévrisme et les facteurs liés aux données cliniques. [27-29]

1.2.4.1 Facteurs non modifiables et modifiables

Ces facteurs de risque concernent de manière similaire le risque de SAH et le risque de rupture d'un anévrisme cérébral (tableau 2) : sexe féminin, âge supérieur à 60 ans, origine japonaise ou finlandaise, être apparenté au premier degré à deux personnes ayant un anévrisme intracrânien,[30] tabagisme actif, HTA, consommation importante d'alcool.[27-29] Il semble cependant que le tabagisme et l'HTA soit plus des facteurs de risque de développement (risque relatif de la SAH de 3.2 et entre 2 et 2.6 respectivement) que des facteurs de risque de rupture (risque relatif seulement de 1.7 et 1.1 respectivement).

L'incidence des SAH semble présenter des pics au printemps et en automne mais ces données restent cependant très controversées.[31]

Tableau 2. Facteurs de risque de survenue d'une hémorragie sous-arachnoïdienne (SAH) et facteur de risque de rupture d'un anévrisme non rompu.
IC : intervalle de confiance.

Facteurs de risque	SAH Risque relatif (IC 95%) [27,29]	Rupture d'anévrisme Risque relatif (IC 95%) [28,29]
Sexe féminin	1.25 (1.09-2) à 1.6 (1.1-3.9)	1.4 (0.9-2.2) à 2.1 (1.1-3.9)
Age > 60ans	1.7 (0.7-4)	1.2 (0.8-1.9) à 2 (1.1-3.7)
Disparité géographiques		
Japon	2.5 (2.4-2.6)	3.4 (2.6-4.4)
Finlande	2.2 (2-2.4)	3.4 (2.6-4.4)
Formes familiales		
Premier degré	4.1 à 4.7	4 (2.7-6)
Second degré	1.6 à 2.6	
Tabagisme actif	Global : 3.2 (2.7-3.5) Femme : 2.4 (1.4-4.0) Homme : 2.1 (1.4-3.2)	1.7 (0.8-3.3)
Pression artérielle (>140 mmHg)	Global : 2 (1.5-2.7) à 2.6 (2.0-3.1) Femme : 3.3 (2.6-4.3) Homme : 2.1 (1.4-3.2)	1.1 (0.5-2.2)
Alcool	2 fois plus élevé chez la femme 2.1 (1.5-2.8)	Non disponible
Hypercholestérolémie (>4.5mM)	0.9 (0.7-1.3)	Non disponible
Diabète	0.3 (0.0-2.2)	Non disponible
Contraception orale	Données contradictoires	Non disponible
Hormonothérapie substitutive	0.6 (0.2-1.5)	Non disponible

Les facteurs qui déterminent le saignement sont encore mal compris. Des situations comme l'activité physique, le rapport sexuel, la défécation, la miction, une tension de stress sont rapportées dans plus de 20% des SAH.[1]

1.2.4.2 Facteurs liés à l'anévrisme

La topographie vasculaire de l'anévrisme non rompu est à l'origine d'une disparité du risque de rupture (Tableau 3). Ainsi, les anévrismes de la circulation postérieure et ceux de la ligne médiane ont un risque plus important de rupture que les autres anévrismes.[28,29]

Tableau 3. Risque relatif de rupture d'un anévrisme en fonction de sa topographie vasculaire.
ACA : artère cérébrale antérieure; ACI : artère carotide interne; ACM : artère cérébrale moyenne; AComAnt : artère communicante antérieure; AComPost : artère communicante postérieure; IC : intervalle de confiance. (Tableau modifiée d'après Wermer).[28]

Artères cérébrales	Risque relatif de rupture (IC 95%)
ACA et AComAnt	1.4 (0.8-2.3)
AComPost	1.7 (0.4-1.6)
ACI	0.7 (0.4-1.6)
ACM	0.9 (0.6-1.5)
Circulation postérieure	2.5 (1.6-4.1)

Le risque de rupture dépend également de la taille de l'anévrisme. En effet, selon l'International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA),[32] un anévrisme dont la plus grande dimension est inférieure à 7 mm a un très faible risque de rupture s'il est situé sur la circulation antérieure (0.05% par an). D'autres études semblent conforter l'idée que le risque de rupture augmente avec la taille de l'anévrisme.[28,29] De manière paradoxale, la majorité des patients hospitalisés pour la rupture d'un anévrisme ont un anévrisme de petite taille, inférieure à 7 mm. L'explication de ce paradoxe est que 90% des anévrismes sont de petite taille et la faible fraction de cette majorité qui se rompt sont, à priori, plus nombreuses que les gros anévrismes minoritaires mais plus enclins à se rompre.

1.2.4.3 Données cliniques

Les patients ayant déjà été victimes d'une SAH et qui portent des anévrismes multiples courent un risque plus élevé de rupture de l'un des autres anévrismes que les patients sans antécédents de rupture.[32] Certains anévrismes non rompus peuvent entrainer des troubles cliniques. Chez ces patients, le risque relatif de rupture est important, compris entre 2.1 (1.1-3.9) et 8.2 (3.9-17).[28,29]

1.3 DIAGNOSTIC

1.3.1 CARACTERISTIQUES CLINIQUES

La présentation clinique de l'aSAH est l'une des plus distinctive en médecine. En effet, la céphalée, liée à l'irruption de sang dans les espaces sous-arachnoïdien, constitue le dénominateur commun de toute SAH. Typiquement, il s'agit d'une céphalée en coup de tonnerre "explosive", d'installation soudaine et dont l'intensité est immédiatement maximale. Ainsi, ce mal de tête est décrit comme «le pire mal de tête de ma vie» par les patients dont l'interrogatoire est possible.[33] Cette description classique de cette céphalée est décrite par 80% des patients encore conscients.[33] De topographie parfois focale initialement, cette céphalée est rapidement diffuse et persiste entre 1 et 12 semaines.[1]

Dans un tiers des cas, la céphalée constitue initialement le seul symptôme clinique détectable[34] alors que dans les 2/3 restants, s'y associent des troubles cliniques peu spécifiques tels que vomissements ou nausées (70% d'entre eux), une raideur nucale et une photophobie (35% d'entre eux), des troubles transitoires de conscience (33% d'entre eux) et des déficits neurologiques focaux transitoires chez 27%.[35]

L'épilepsie peut également survenir dans près de 20% des patients.[36,37] Dans 6 à 16% des aSAH, l'épilepsie est le symptôme inaugural.[35]

Des désordres neurovégétatifs peuvent également se rajouter au tableau initial dans 15% des cas. Ces désordres peuvent inclure l'HTA, l'hypoxémie liée à un œdème pulmonaire cardiogénique, les troubles du rythme cardiaque, les troubles électrocardiographiques qui miment un infarctus du myocarde et les altérations métaboliques du glucose ou du sodium.[38]

L'ensemble de ces troubles cliniques observés lors de l'examen peut être utilisé pour quantifier la gravité clinique initiale par l'intermédiaire de scores cliniques, qui sont notamment corrélés avec le pronostic fonctionnel à long terme. Les deux échelles cliniques les plus couramment utilisées sont celle de Hunt et Hess (Tableau 4)[39] et celle de la WFNS (Tableau 5)[40] qui se base en partie sur l'échelle de Glasgow (Tableau 6).[41] Cette dernière échelle permet de distinguer les formes cliniques standard (score WFNS I-III) des formes dites graves ou sévères (score WFNS IV-V).

Tableau 4. Echelle de Hunt et Hess pour l'évaluation initiale de la gravité clinique des aSAH. [39]

Grade	Critères cliniques
I	Asymptomatique, ou céphalée légère et faible raideur de nuque.
II	Céphalée modérée ou sévère, raideur de nuque modérée, déficits neurologiques minimes *(pas de déficit neurologiques autre que paralysie de nerfs crâniens)*.
III	Somnolence, confusion, déficit focal léger.
IV	Stupeur, hémiparésie modérée ou sévère, posture de décérébration, semi-coma.
V	Coma, posture de décérébration ou de décortication.

Tableau 5. Echelle de la World Federation of Neurosurgical Surgeons (WFNS) pour l'évaluation initiale de la gravité clinique des aSAH. [40]

Grade WFNS	Score de l'échelle de Glasgow	Déficit moteur
Grade I	15	Absent
Grade II	13 - 14	Absent
Grade III	13 - 14	Présent
Grade IV	7 - 12	Présent ou absent
Grade V	3 - 6	Présent ou absent

Tableau 6. Echelle de Glasgow pour l'évaluation de la profondeur du coma. [41]
Le score de Glasgow (GCS) est égal à la somme des notes des 3 critères (E + V + M).

Ouverture des yeux (E)	Réponse verbale (V)	Réponse motrice (M)
1 - nulle	**1** - nulle	**1** - nulle
2 - à la douleur	**2** - incompréhensible	**2** - Extension stéréotypée (rigidité décérébrée)
3 - à la demande	**3** - inappropriée	**3** - flexion stéréotypée (rigidité de décortication)
4 - spontanée	**4** - confuse	**4** - évitement
	5 - normale	**5** - orientée
		6 - aux ordres

En l'absence d'une présentation clinique classique, le diagnostic différentiel peut s'avérer difficile et ainsi conduire à des diagnostics erronés ou tardifs.[3,42] Le taux d'erreur diagnostique face à une céphalée soudaine est estimé à 12%.[1,43] Les erreurs mènent le plus souvent au diagnostic de migraine ou à celui de céphalées de tension. Compte tenu du taux élevé de morbi-mortalité de cette pathologie, la reconnaissance précoce et la confirmation du

diagnostic d'aSAH est essentiel. Par conséquent, les cliniciens doivent maintenir un indice de suspicion élevé pour le diagnostic d'aSAH.

1.3.2 CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC : SAH

1.3.2.1 Tomodensitométrie crânio-encéphalique (TDM) ou scanner cérébral

Devant une suspicion clinique de SAH, l'examen complémentaire de première intention reste la TDM sans injection, plus communément appelé scanner cérébral, qui permet d'objectiver la présence de sang sous forme d'hyperdensités (Figure 3). En outre, cet examen permet également de mettre en évidence le développement éventuel d'une hydrocéphalie ou la présence d'hémorragies intraparenchymateuses. L'analyse de la quantité de sang sur la première TDM contribue également à estimer le risque de VC retardé en utilisant l'échelle de Fischer[44] (Tableau 7). Une nouvelle proposition d'échelle (Figure 3), échelle de Fisher dite modifiée, permettant d'estimer le risque de survenue de ces évènements ischémiques secondaires, a été proposée par l'équipe de Claassen *et al* en 2001.[45]

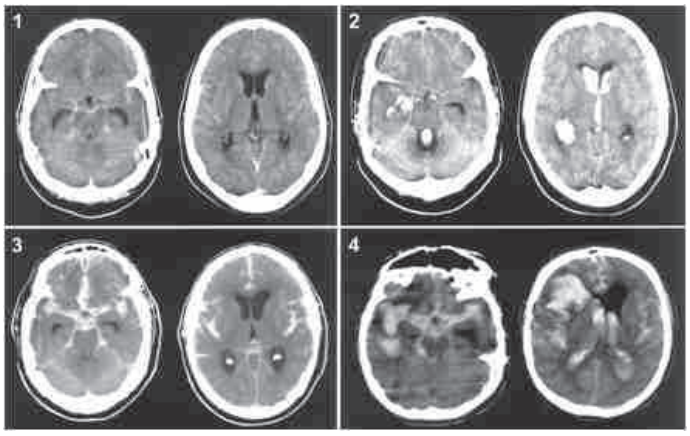


Figure 3. Représentation scanographique de l'échelle de Fisher modifiée.
Cette échelle décrit 4 grades de risque croissant de survenue d'une ischémie cérébrale retardée: grade 1 (SAH minimale ou diffuse en couche mince sans hémorragie intraventriculaire bilatérale); grade 2 (SAH minime ou légère avec hémorragie intraventriculaire bilatérale); grade 3 (caillot cisternal sans hémorragie intraventriculaire bilatérale); grade 4 (caillot cisternal avec hémorragie intraventriculaire bilatérale)
(Figure modifiée d'après Claassen [45]).

Tableau 7. Echelle scanographique de Fisher [44]

Grade	Aspect de la SAH sur le scanner
I	Absence de sang
II	Dépôts de moins de 1 cm d'épaisseur
III	Dépôts de plus d'1 cm d'épaisseur
IV	Hématome intraparenchymateux ou hémorragie intraventriculaire

La capacité diagnostique de la TDM dépend de son délai de réalisation par rapport au saignement, de la sévérité de la SAH (quantité de sang présent), de la résolution du scanner et des compétences du radiologue. La sensibilité est estimée à 95% dans les 24 heures, 74% le troisième jour, 50% après 1 semaine, 30% au bout de 2 semaines, et près de 0% au bout de 3 semaines.[46] Il est ainsi primordial d'essayer de connaître de manière précise le moment de l'évènement hémorragique initial afin d'interpréter de manière correcte la première TDM. En cas de TDM négative et si la suspicion clinique reste forte, il est nécessaire de poursuivre l'exploration par d'autres examens complémentaires.

1.3.2.2 Ponction lombaire et analyses du liquide céphalorachidien

En cas de scanner cérébral négatif et de suspicion clinique persistante, il est fortement recommandé d'effectuer une ponction lombaire afin d'étudier biologiquement le liquide céphalorachidien (LCR). L'objectif des analyses biologiques consistera à mettre en évidence la présence d'un saignement et surtout des preuves, directes ou indirectes, d'une réaction de l'organisme en réponse à ce saignement (réaction macrophagique, hémolyse des hématies et dégradation *in vivo* de l'hémoglobine libérée en biliverdine puis en bilirubine). Pour ces raisons, la ponction lombaire doit être effectuée au moins 12 heures après l'évènement hémorragique.[47] Trois types d'examens biologiques peuvent être réalisés pour mettre en évidence une SAH.

Tout d'abord, une analyse visuelle peut être effectuée sur le surnageant qui sert à mettre en évidence la coloration « jaune » dite xanthochromique du LCR en raison de la présence de bilirubine (Figure 4). En pratique, l'analyse visuelle reste particulièrement difficile (manque de sensibilité de l'œil et problème de l'hémolyse) et doit être déconseillée.[48]



Figure 4. Analyse visuelle du LCR pour le diagnostic de la SAH.
Le tube à gauche montre l'absence de coloration d'un LCR normal (aspect "eau de roche") et le tube de droite contient un LCR xanthochromique caractéristique d'une SAH.

En cytologie, la mise en évidence de macrophages et notamment d'érythrophages (Figure 5) signant une réaction de l'organisme vis-à-vis de l'hémorragie, permet de confirmer le diagnostic de SAH. Ces érythrophages apparaissent entre le deuxième et le troisième jour et évoluent, au bout d'une dizaine de jours, en pigmentophages (Figure 5) dont la présence permet de signer une hémorragie ancienne.

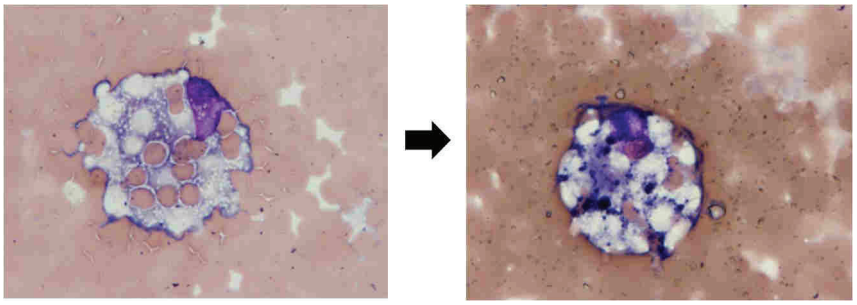


Figure 5. Analyse cytologique d'un LCR de patients victimes de SAH.
Cette figure montre à gauche un érythrophages, à savoir un macrophage ayant phagocyté des globules rouges. Ces érythrophages vont lyser ces globules rouges et l'hémoglobine sera alors libérée et dégradée libérant ainsi du fer dont la coloration noirâtre peut être mise en évidence dans ces macrophages. Ils prennent alors le nom de pigmentophages (photo de droite).

L'analyse spectrophotométrique du LCR permet également le diagnostic de la SAH en mettant en évidence les pigments du LCR que sont surtout la bilirubine et l'oxyhémoglobine (Figure 6). En effet, la présence de bilirubine sur le spectre obtenu signe formellement la SAH. Cette technique spectrophotométrique peut également permettre de faire la distinction entre une SAH, une hémorragie de ponction et éventuellement une association de ces deux phénomènes.[47] Au final, une TDM normale et une analyse spectrophotométrique normale dans les 15 jours d'une céphalée soudaine permettent d'exclure le diagnostic de SAH.

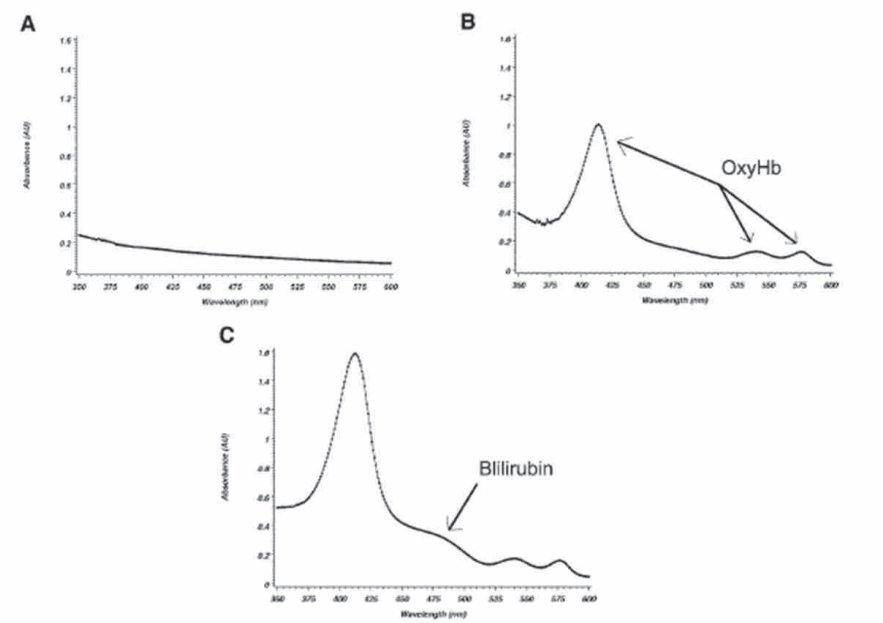


Figure 6. Exemples de spectres obtenus sur un LCR normal (A), sur un LCR contenant une hémolyse (B) et un LCR de patients victimes d'une aSAH (C).
Le pic d'absorption maximal de l'oxyhémoglobine dans le LCR est observé à 415 nm et des pics secondaires sont observés entre 525-600 nm (B); Le spectre (C) est un spectre classiquement rencontré chez un patient aSAH puisque, dans la plupart des aSAH, il coexiste une hémolyse (d'où la présence d'oxyhémoglobine) et d'une xanthochromie due à la formation de bilirubine.
(Figure modifiée d'après Petzold [48])

1.3.2.3 ***Imagerie par résonnance magnétique (IRM)***

A la phase aiguë de la SAH, les séquences de l'IRM, de type FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), densité de protons, diffusion et écho de gradient, présentent la même sensibilité que la TDM.[49] Cependant, cette technique est rarement utilisée dans le diagnostic initial en raison des limites pratiques de l'IRM dans le contexte d'urgence. En revanche, l'IRM présente une meilleure sensibilité que la TDM dans les jours qui suivent l'évènement hémorragique initial.[50] Ainsi, une IRM peut raisonnablement être réalisé en cas de premier scanner négatif même si un nouveau résultat négatif n'éliminera pas le besoin de la réalisation d'une ponction lombaire.[25]

1.3.3 DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE : ASAH

Pour mettre en évidence la présence d'un anévrisme cérébral, il est nécessaire d'utiliser des techniques d'imagerie angiographique qui permettent de visualiser les artères cérébrales. L'angiographie cérébrale digitalisée reste la technique de référence mais son caractère invasif

rend les nouvelles techniques non invasives que sont l'angioscanner cérébral et l'angio-IRM de plus en plus utilisée.

L'angioscanner constitue un examen performant par sa facilité de réalisation, son excellente tolérance, sa rapidité et la possibilité de faire des reconstructions 3D. Il est ainsi utilisable en urgence et il peut notamment être directement réalisé après le scanner et par un service non spécialisé. En revanche, cette technique nécessite de grandes quantités de produit de contraste et est ainsi très ionisante. Sa sensibilité diagnostique est de 96% pour les anévrismes de plus de 3cm de diamètre mais décroit rapidement pour les anévrismes plus petits.[51,52] Actuellement, l'angioscanner est devenu, dans de nombreux centres, un examen de première intention et il résout la majorité des problèmes diagnostiques. Il permet également d'orienter le choix de la procédure d'oblitération de l'anévrisme.[53] En raison de sa faible valeur prédictive négative (37%), l'angioscanner ne peut se substituer à l'angiographie cérébrale digitalisée et toute absence d'anévrisme sur un angioscanner rend indispensable la réalisation d'une angiographie cérébrale digitalisée.[54]

L'angio-IRM (ARM) est l'autre examen non invasif qui peut être envisagé pour mettre en évidence un anévrisme. Cependant, comme pour l'IRM, l'ARM ne constitue pas une technique applicable à l'exploration des SAH à la phase aiguë. L'ARM présente une sensibilité moyenne équivalente à celle de l'angioscanner (87%) mais cette sensibilité varie également avec la taille des anévrismes.[55] En revanche, son caractère non ionisant en fait l'examen de choix dans les programmes de dépistage de l'anévrisme cérébral.[56]

L'angiographie cérébrale digitalisée, malgré son caractère invasif, reste l'examen de référence par sa capacité d'analyse des vaisseaux et de l'hémodynamique du polygone de Willis. De plus, l'analyse tridimensionnelle permet de détailler au mieux les caractéristiques morphologiques de l'anévrisme ce qui en fait la technique de choix pour la planification du traitement de cet anévrisme. Les principales complications liées à cette technique sont le risque de resaignement par rupture de la poche anévrismale et l'évènement thromboembolique à l'origine de complications ischémiques. Le risque cumulé de dégradation neurologique transitoire ou permanente est estimé à 1.8%.[57] Contrairement à l'angioscanner, l'angiographie digitalisée nécessite un transfert du patient dans un centre spécialisé contenant une équipe de neuroradiologie interventionnelle. Un résultat négatif rend nécessaire de renouveler cet examen quelques jours plus tard (7 jours en général) en raison de l'absence possible d'opacification du sac à cause d'un thrombus ou d'un VC de l'artère porteuse.

1.4 PRISE EN CHARGE DES PATIENTS VICTIMES D'ASAH

Une fois le diagnostic de SAH établi ou en cas de suspicion persistante de SAH malgré un scanner négatif, le patient doit être transféré en urgence dans un centre spécialisé multidisciplinaire associant un service de neurochirurgie, de neuroradiologie interventionnelle, et de réanimation neurochirurgicale.[25]

La suite de la prise en charge est fortement dépendante de la gravité du tableau clinique. Cependant, la prise en charge de l'ensemble de ces patients comprendra (a) la confirmation de l'étiologie de la SAH si celle-ci n'a pas été clairement établie (angioscanner non réalisable dans le centre hospitalier d'origine), (b) la prévention du resaignement par la mise en place de mesures médicales et par l'oblitération rapide de l'anévrisme, et (c) la prévention, la détection et le traitement des complications pouvant survenir de manière aiguë ou plus ou moins retardée.

1.4.1 MESURES MEDICALES POUR PREVENIR LE RESAIGNEMENT

Avant l'oblitération de l'anévrisme, le niveau optimal de la pression artérielle pose un problème particulier chez ces patients. L'hypertension artérielle aiguë est un facteur de risque de resaignement, mais à l'inverse l'hypotension artérielle expose au risque d'hypoperfusion cérébrale. Les mesures de contrôle de la pression artérielle vont donc dépendre de l'état clinique initial des patients. Ainsi, chez les patients conscients (grade WFNS 1-3), l'existence d'une hypertension intracrânienne (HTIC) sévère est peu probable. Le risque de resaignement anévrismal justifie alors un traitement de l'hypertension artérielle et le maintien de la pression artérielle dans les limites de la normale. En revanche, chez les patients cliniquement graves (grade WFNS 4-5), une HTIC est probable, ce qui impose d'induire une hypertension artérielle modérée.

En cas de SAH grave avec HTIC, une anesthésie peut être mise en place. L'objectif peranesthésique est d'éviter les poussées hypertensives qui augmentent le risque de rupture anévrismale, et l'hypotension qui est source d'hypoperfusion cérébrale.

Le patient est alité et dispose d'une analgésie efficace associant paracétamol et morphiniques afin de baisser le risque de fluctuations hémodynamiques et de resaignement. L'adjonction d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est parfois indispensable dans l'analgésie des SAH.

1.4.2 PREVENTION DU RESAIGNEMENT : TRAITEMENT DE L'ANEVRISME

Dans les premières heures après l'hémorragie initiale, près de 15% des patients présentent des modifications brusques de la conscience suggérant un resaignement.[58] Certaines études ont montré que la récidive hémorragique survenait le plus souvent entre la 2ème et la 6ème heures après le saignement initial.[59] Chez les patients victimes de SAH qui survivent à la première journée, le risque de récidive hémorragique est plus ou moins uniformément répartie durant les 4 semaines suivantes, avec un risque cumulé de 40% sans intervention visant à oblitérer cet anévrisme.[60] Après la récidive hémorragique, le taux de morbimortalité est extrêmement élevé, de l'ordre de 80%.[61] Ces chiffres rendent indiscutable l'indication d'un traitement endovasculaire ou chirurgical de l'anévrisme afin de prévenir le resaignement.

Selon les dernières recommandations internationales, le traitement ou l'exclusion de l'anévrysme rompu peut être réalisé soit par technique chirurgicale («clippage») soit par technique endovasculaire («coilling»).[25]

Le traitement endovasculaire consiste à enrouler dans l'anévrisme des petites spires (coïls) jusqu'à ce que l'anévrisme soit complètement bouché (Figure 7). Le traitement chirurgical consiste à mettre une petite pince (clip) sur le collet de l'anévrisme (partie qui le fait communiquer avec l'artère) pour l'exclure de la circulation (Figure 7).

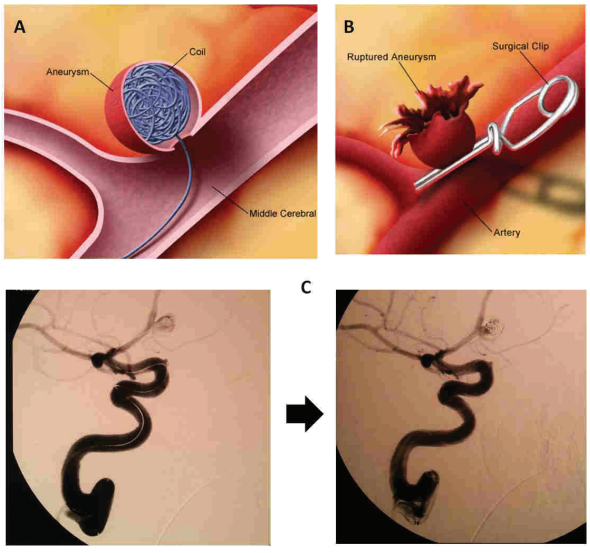


Figure 7. Représentation schématique des techniques de traitement d'un anévrisme : le coiling (A) et le clipping (B).
La figure du bas (C) montre l'évolution des images artériographiques pendant le coiling d'un anévrisme.

Le choix du type de traitement à utiliser doit être le résultat d'une approche multidisciplinaire basée sur les caractéristiques du patient et sur celles de l'anévrisme. Chez les patients ayant une rupture d'anévrisme jugée techniquement propice aux deux types de traitements, le «coilling» endovasculaire doit être préférentiellement envisagé.[25] En effet, le "coiling" a été associé à une meilleure survie autonome à 1 an.[62] Malgré le risque (faible) de récidive hémorragique tardive après «coiling», le taux de survie à 5 ans est meilleur après un «coiling» qu'avec le «clippage».[62]

Chez les patients présentant un hématome intraparenchymateux volumineux (> 50 mL) et un anévrisme de l'ACM, le «clippage» chirurgical doit être préférentiellement envisagé. Chez les patients âgés de plus de 70 ans, de score clinique WFNS IV/V, et chez ceux ayant un anévrysme de l'artère basilaire, le traitement endovasculaire est préférentiellement envisagé.[25]

Indépendamment de la technique thérapeutique choisie, le traitement doit être effectué le plus précocement possible afin de réduire le taux de récidive hémorragique après aSAH. De plus, et si possible, l'oblitération complète de l'anévrisme doit être pratiquée.[25]

1.4.3 PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS

1.4.3.1 HTIC

Dans les premières heures de prise en charge de ces patients victimes de SAH, il est important d'identifier les signes cliniques de gravité, notamment les signes d'HTIC quasi systématiques pour les patients de grade clinique élevé. De manière générale, le premier scanner cérébral ayant permis le diagnostic de la SAH, offre la possibilité de mettre en évidence des facteurs de gravité tels que l'hématome intraparenchymateux, l'œdème cérébral et l'hydrocéphalie aiguë. Toute dégradation neurologie rapide peut nécessiter une réévaluation du tableau par un nouveau scanner cérébral. Le doppler trans-crânien (DTC) peut également servir à mettre en évidence une HTIC.

1.4.3.2 Hématomes intraparenchymateux

L'hématome intraparenchymateux peut accompagner une SAH dans 20 à 30% des cas et être directement responsable d'une HTIC.[63] En fonction de leurs tailles et de leurs

conséquences (engagement), il peut être primordial d'évacuer ces hématomes de manière chirurgicale.[64]

1.4.3.3 Œdème cérébral diffus

L'œdème cérébral peut s'installer dans les heures qui suivent la SAH et peut être rapidement diffus.[65] Il est mis en évidence sur les scanners cérébraux devant un effacement des sillons corticaux et/ou une compression d'un ventricule. Il impose un monitorage de la pression intracrânienne (ICP) et peut nécessiter un traitement spécifique comme l'osmothérapie ou d'autres mesures thérapeutiques comme la craniectomie décompressive.

1.4.3.4 Hydrocéphalie

Une hydrocéphalie, résultant du trouble de la résorption du liquide cérébrospinal provoqué par le sang présent dans les espaces sous-arachnoïdiens, peut également survenir rapidement dans 9 à 67% des patients aSAH.[65,66] Ces chiffres d'incidence sont très variables en fonction des études en raison de la définition non homogène du terme d'hydrocéphalie. Les signes scanographiques devant faire évoquer une hydrocéphalie sont l'apparition d'une dilatation des cornes temporales ou l'augmentation de l'index bi-caudé[1] (Figure 8). La mise en évidence d'une hydrocéphalie impose la mise en place d'une dérivation ventriculaire externe (DVE) en urgence ou la réalisation d'une ponction lombaire à visée extractive. Si un geste endovasculaire est envisagé, la DVE doit être posée avant l'embolisation en raison de l'héparinothérapie per- et post-embolisation compliquant la pose ultérieure de la DVE.[25]

Le passage à une forme chronique d'hydrocéphalie n'est pas rare et sa survenue impose l'implantation d'un shunt interne dans 14% des cas en moyenne.[65]

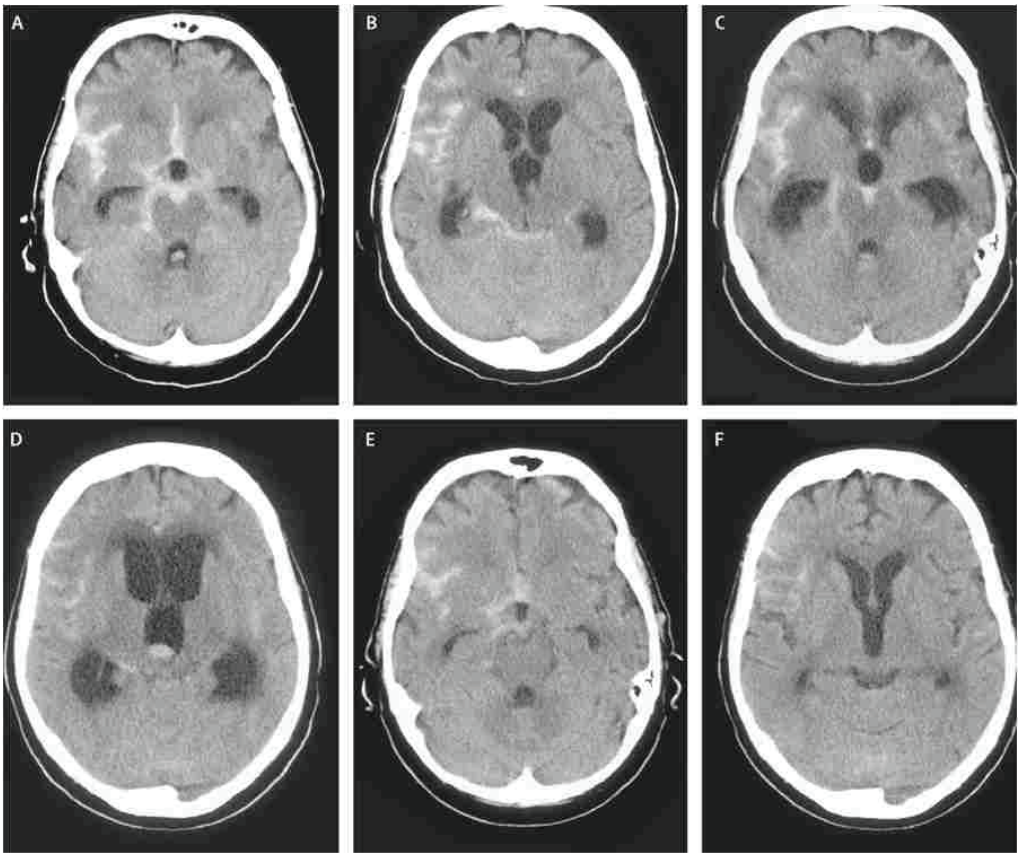


Figure 8. Exemple d'une hydrocéphalie aiguë après aSAH
(A) et (B) Scanner cérébral à l'admission montrant déjà des ventricules agrandis, le patient était alerte mais désorienté. (C) et (D) scanner réalisé quelques heures après son admission, lorsque la conscience du patient s'est progressivement détériorée, montrant un nouvel élargissement de ventricules. (E) et (F) scanner effectué après ponction lombaire, le patient avait retrouvé un état de conscience normal et l'hydrocéphalie a disparu. (D'après Van Gijn [1])

1.4.3.5 Convulsions

Les convulsions peuvent survenir au cours des premières 24 heures dans 4 à 26 % des patients.[67] La convulsion est souvent liée à la gravité de l'hémorragie et elle est un facteur de pronostic neurologique défavorable.[67] Dans environ 7 à 14 % des patients ayant une SAH, les convulsions peuvent apparaître plus tardivement, et se présenter sous la forme d'état épileptique non-convulsif ou même parfois, initier une maladie épileptique.[68] L'utilisation d'anticonvulsivants prophylactiques peut être envisagée dans la période immédiate post-hémorragie. Leur utilisation à long terme doit se discuter au vu des antécédents du patient.[25]

1.4.3.6 Ischémie cérébrale retardée, vasospasme et infarctus cérébral

La plus importante cause de détérioration clinique retardée est la DCI qui correspond au développement retardé d'un déficit neurologique focal ou d'un déclin de 2 points du score de Glasgow et/ou à la présence sur l'imagerie d'un infarctus cérébral n'étant pas en relation avec le traitement de l'anévrisme ou avec une autre cause de déficit neurologique (hydrocéphalie, œdème cérébral, désordres métaboliques). Elle survient de manière imprévisible chez environ 30% des patients pendant la période comprise entre le 3ème et le 14ème jour après l'évènement hémorragique initial.[69] La DCI représente ainsi la cause de morbi-mortalité la plus importante chez les patients qui survivent au traitement définitif de leur anévrisme en raison du risque d'évolution vers l'infarctus cérébral.[70] En effet, il est estimé, selon plusieurs études, que la DCI est responsable de 20 à 40% de la morbi-mortalité.[71,72]

Le diagnostic précoce de cette complication est ainsi primodial pour éviter l'apparition de lésions cérébrales irréversibles compromettant le pronostic à long terme de ces patients. Notamment en raison des connaissances encore limitées sur la physiopathologie de ce phénomène, ce diagnostic demeure en pratique assez difficile et représente un réel challenge pour les équipes de recherche et les cliniciens. Différentes techniques de monitoring existent mais aucune ne fait réellement consensus lorsqu'elles sont utilisés seules.

La partie 2 de ces rappels bibliographiques est réservée à cette complication et abordera les connaissances actuelles de la physiopathologie de cette DCI, les techniques de détection existantes et les différentes approches thérapeutiques pouvant être employées pour prendre en charge ce phénomène.

1.4.3.7 Complications médicales extra-crâniennes

1.4.3.7.1 Hyponatrémie

L'hyponatrémie est le paramètre électrolytique le plus souvent perturbé dans les SAH (incidence entre 30% et 50%).[73,74] Pour expliquer l'hyponatrémie, deux phénomènes ont été décrits, ceux-ci pouvant coexister : le syndrome de perte en sel d'origine cérébrale ou cerebral salt wasting syndrome décrit en 1950 et associé à une hypovolémie ; le syndrome de sécrétion

d'hormone antidiurétique inappropriée décrit en 1959, associé à une euvolémie ou à une modeste hypervolémie.[75,76]

Généralement, un traitement doit être mis en place lorsque la natrémie est < 135 mmol/L ou lorsqu'une détérioration neurologique peut être attribuée à l'hyponatrémie.[25,77] Le traitement peut être envisagé soit par l'utilisation de solutions salines hypertoniques, soit par un traitement par minéralocorticoïdes.

1.4.3.7.2 Complications cardio-vasculaires et pulmonaires

Les aSAH peuvent entraîner des troubles du rythme cardiaque (35% des patients),[78] des altérations de la fonction myocardique (25% des patients)[79] et des complications pulmonaires symptomatiques (20% des patients) notamment l'œdème pulmonaire.[80]. Ces troubles cardiovasculaires résultent d'une hyperactivation du système sympathique et d'une décharge noradrénergique secondaires à la diminution du débit sanguin cérébral lors de la rupture de l'anévrisme.[81] Dans les cas les plus graves, l'œdème pulmonaire « neurogénique » peut aboutir à un syndrome de détresse respiratoire aiguë qui viendra alors compliquer la prise en charge classique de cette pathologie.[82] La fréquence des troubles cardiovasculaires cliniques est variable selon les antécédents des patients et plus importante dans les formes graves de SAH. Le diagnostic de ces complications cardio-vasculaires repose sur la clinique, les marqueurs biologiques (troponine I) et l'échocardiographie.[83,84]

1.4.3.7.3 Fièvre

La fièvre représente la complication médicale la plus commune dans la SAH, avec une incidence comprise entre 42 et 71% des patients.[85,86] La présence d'une fièvre d'origine non-infectieuse est associée avec la sévérité des lésions, avec la quantité de sang présent et avec le développement du VC[85,86] et pourrait représenter un marqueur de l'état inflammatoire systémique engendré par le sang et ses produits de dégradation.[87,88] Selon plusieurs études, le contrôle agressif de la fièvre lors de l'hospitalisation permet d'améliorer le pronostic des patients victimes de SAH et est recommandé pour leur prise en charge.[86,89]

1.4.3.7.4 Anémie

L'anémie est également une complication fréquente dans les SAH avec une incidence de l'ordre de 47%.[90] L'anémie a été décrite comme un facteur prédictif indépendant d'un pronostic défavorable dans les SAH.[78,91] A un seuil d'hémoglobine > 110 g/L, il existe une amélioration du pronostic après une SAH,[92] alors que pour des valeurs < 90 g/L, il existe un risque augmenté de dysfonction métabolique cérébrale et d'hypoxie.[93] La correction de l'anémie par des concentrés globulaires semble tout à fait justifiée, bien que la valeur seuil optimale d'hémoglobine reste encore à déterminer.

1.4.3.7.5 Perturbation de la glycémie

Plusieurs études animales et humaines ont démontré qu'il existe une association entre des glycémies élevées et un pronostic péjoratif.[94-98] Les mécanismes pouvant expliquer cette association demeurent néanmoins peu connus. Cependant, le contrôle strict de l'hyperglycémie semble améliorer le pronostic de ces patients.[97].En revanche, un contrôle trop strict de la glycémie dans les valeurs normales peut aussi être associé à des évènements de crise métabolique cérébrale chez les patients victimes de SAH graves.[99] Au final, aucun seuil pathologique de glycémie n'est validé, il est recommandé d'éviter à tout prix l'hypoglycémie et d'éviter les hyperglycémies sévères.[25,77]

1.4.3.7.6 Thrombose veineuse profonde

La SAH induit un état prothrombotique qui peut conduire au développement de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire. L'incidence de cette TVP varie entre 1.5 et 18%, avec une incidence plus importante chez les patients initialement graves.[100-102] La prévention de ces TVP doit contenir la prescription d'une héparine de bas poids moléculaire.[25]

1.5 PRONOSTIC ET DEVENIR A LONG TERME DES PATIENTS VICTIMES DE SAH

1.5.1 OUTILS D'EVALUATION DU DEVENIR DES PATIENTS : ECHELLES CLINIQUES

Pour évaluer le pronostic des patients atteints d'aSAH, deux échelles cliniques sont utilisées en routine : la Glasgow Outcome Scale (GOS) (Tableau 8)[103] et la Modified Rankin Scale (mRS) (Tableau 9).[104]

Tableau 8. Glasgow Outcome Scale [103]

Score	Définition
1	**Décès**
2	**Etat végétatif persistant** Patient ne présentant aucune fonction corticale évidente
3	**Handicap sévère (Conscient mais handicapés)** Patient dépendant des autres pour les actes quotidiens de la vie en raison d'une incapacité mentale ou physique, ou les deux
4	**Handicap modéré (Handicapés, mais indépendant)** Patient indépendant vis-à-vis des actes quotidiens de la vie. Les incapacités peuvent être des degrés divers de dysphasie, d'hémiparésie, ou d'ataxie, ainsi que les troubles cognitifs et les changements de personnalité
5	**Bonne récupération** Reprise des activités normales, même s'il peut y avoir des déficits neurologiques et/ou cognitifs et/ou psychologiques mineurs

Tableau 9. Modified Rankin Scale [104]

Score	Définition
0	**Pas de symptômes**
1	**Pas d'incapacité significative**, en dépit de quelques symptômes
2	**Handicap léger** Impossible d'effectuer toutes les activités précédentes, mais capable de s'occuper de ses affaires sans assistance
3	**Handicap modéré** Nécessite un peu d'aide, mais capable de marcher sans assistance
4	**Handicap modérément sévère** Incapable de marcher sans aide et impossibilité de satisfaire les besoins corporels sans assistance
5	**Handicap sévère** Patient grabataire, incontinent, nécessitant des soins infirmiers constants
6	**Décès**

1.5.2 RISQUE DE RESAIGNEMENT TARDIF

Il semble maintenant acquis qu'il est nécessaire de considérer l'aSAH comme une pathologie chronique et non comme un seul évènement aiguë. En effet, selon les études s'intéressant au risque de récidive hémorragique à long terme, les patients déjà victimes d'une aSAH ont un risque 15 fois plus important que la population générale d'être victime à nouveau d'une aSAH.[105] L'origine de ce saignement tardif peut être soit un nouvel anévrisme, soit un anévrisme qui n'a pu être que partiellement oblitéré, soit la réouverture d'un anévrisme pourtant oblitéré de manière complète.

1.5.3 DEFICIT NEUROLOGIQUE RESIDUEL APRES UNE ASAH

Bien que de nombreuses études s'intéressent au taux de mortalité après aSAH, seulement quelques-unes ont décrit la proportion de patients qui retrouvent leur autonomie pour les activités quotidiennes de la vie avec des données insuffisantes pour établir si la proportion du taux de dépendance a changé au cours des dernières décennies. La gravité clinique initiale est un des facteurs les plus prédictifs du devenir fonctionnel.[106] Ainsi, seul un patient sur 5 présentant un état comateux initial peut survivre sans déficit cognitif important et sans déficit physique.[107] De plus, les patients ne montrant ni réponse motrice ni verbale au moment de la prise en charge initiale ont seulement 5% de chance d'être finalement indépendants.[106] Cependant, rester dans le coma pendant les premiers jours ou les premières semaines après le traitement de l'anévrisme ne mène pas forcément à la dépendance au long cours.[108] Un patient admis dans un centre spécialisé au long cours avec un pronostic péjoratif au sortir de son séjour hospitalier a une chance sur trois de récupérer son indépendance dans les 2 premières années de son admission. Un patient sur 7 reste dans ces centres plus de 2 ans et ceux qui y mourront le feront le plus souvent au cours de la première année après l'admission.[108]

1.5.4 LE DYSFONCTIONNEMENT COGNITIF

L'indépendance fonctionnelle n'est pas le seul facteur qui contribue à la qualité de vie après une aSAH. Le dysfonctionnement cognitif est une cause importante de cette invalidité après aSAH ce qui empêche notamment la reprise du travail précédent.[109,110] Les atteintes de la mémoire, des fonctions exécutives et du langage sont effectivement présentes chez environ 60% des patients.[110] Bien que ces perturbations cognitives s'améliorent avec le temps, surtout

au cours de la première année, la moitié des patients rapporte des difficultés mnésiques un an après l'aSAH et un sur sept rapporte des troubles langagiers.[110,111] Il semble qu'une grande partie de ces troubles cognitifs soient liés aux lésions ischémiques initiales, à la DCI, et/ou traitement de l'anévrisme.[112,113]

1.5.5 TROUBLES DE L'HUMEUR

Les troubles de l'humeur sont fréquents après une aSAH. Des taux plus élevés de symptômes d'anxiété et de dépression sont notés dans près de la moitié des patients au cours de la deuxième année après une SAH,[114,115] et des troubles de stress post-traumatique sont rapportés chez près d'un patient sur 3.[114] Ces changements d'humeur ne semblent pas s'améliorer dans les deux premières années post-aSAH.[110] Des troubles du sommeil sont également notés, dans un tiers des patients, 1 à 3 ans après aSAH[116] et un état de fatigue est rapporté par plus de 2 patients sur 3.[117]

1.5.6 QUALITE DE VIE

Tous les déficits résiduels affectent négativement la qualité de vie, la satisfaction de la vie, la participation sociale et le retour au travail. Deux à quatre ans après une aSAH, seulement un tiers des patients, travaillant au moment de l'aSAH, reprend leur activité professionnelle de manière complète, alors qu'un autre tiers récupère un temps partiel ou une position avec moins de responsabilité.[110,118] L'incapacité de reprendre le travail est une cause majeure d'insatisfaction.[118] Sept pourcent des patients indiquent qu'ils ont divorcé à cause de problèmes liés à l'aSAH.[119] Cependant, à long terme, la qualité de vie s'améliore. Une étude a montré que 5 ans après l'aSAH, la qualité de vie globale était meilleure qu'elle ne l'était au bout de 4 mois, et la qualité de vie a continué de s'améliorer entre 5 et 12,5 ans après l'aSAH.[120]

1.5.7 IMPACT SUR LA SOCIETE

Bien que les aSAH ne représentent que 5% des AVC, leur impact sur la société est considérable en raison du jeune âge des patients et du pronostic péjoratif qu'elles entrainent. Dans les dernières décennies du 20e siècle, la proportion d'années potentielles de vie perdues à partir de cette pathologie était similaire à celles des AVC ischémiques et des hémorragies cérébrales (type d'AVC hémorragique autre que SAH).[121] Les coûts hors de l'hôpital incluent

la réadaptation, les soins primaires et les services sociaux et de santé. Environ un quart des patients atteints d'aSAH suit un programme de rééducation pour malades hospitalisés, avec une durée moyenne de 5 à 7 mois.[119] Enfin, il faut y ajouter les coûts des soins informels et les pertes de productivité découlant de la morbidité et des décès prématurés. La charge pour les partenaires des patients atteints d'aSAH est également importante. Plus de dix-huit mois après l'aSAH, les aidants bénéficient d'une réduction substantielle de leur qualité de vie et la moitié qui avait un emploi avant l'aSAH de leur conjoint travaille moins ou plus du tout après cet évènement.[122]

2 L'ISCHEMIE CEREBRALE RETARDEE : CONNAISSANCES PHYSIOPATHOLOGIQUES, NOUVELLES HYPOTHESES EXPLICATIVES ET TRAITEMENTS

Comme il a été déjà évoqué précédemment, la DCI est la complication secondaire la plus redoutée chez les patients victimes d'une aSAH.

L'intérêt de la communauté scientifique pour ce phénomène a été important autant dans la compréhension de la physiopathologie de cette complication ischémiques secondaires que dans la recherche de thérapeutiques préventives et curatives.

Les théories explicatives de ce phénomènes ont subi de profondes évolutions ce qui conduit maintenant à approcher cette DCI de façon multifactorielle prenant en considération tant le plan diagnostique que sur le plan thérapeutique.

Dans cette partie, il sera ainsi évoqué d'une part l'évolution des concepts explicatifs de cette DCI, d'autre part les techniques de détection qui ont été développées et enfin les thérapeutiques existantes à l'heure actuelle. La partie suivante de ce travail (3) a été réservée aux méthodes de surveillance de ces complications ischémiques.

2.1 DEFINITION, INCIDENCE ET EVOLUTION HISTORIQUE DES CONCEPTS

La plus importante cause de détérioration clinique retardée est la DCI qui correspond au développement retardé d'un déficit neurologique focal ou d'un déclin de 2 points du score de Glasgow et/ou à la présence sur l'imagerie d'un infarctus cérébral n'étant pas en relation avec le traitement de l'anévrisme ou avec une autre cause de déficit neurologique (hydrocéphalie, œdème cérébral, désordres métaboliques). Elle survient de manière imprévisible chez environ 30% des patients pendant la période comprise entre le 3ème et le 14ème jour après l'évènement hémorragique initial.[69] La DCI représente ainsi la cause de morbi-mortalité la plus importante chez les patients qui survivent au traitement définitif de leur anévrisme en raison du risque d'évolution vers l'infarctus cérébral.[70] En effet, il est estimé, selon plusieurs études, que la DCI est responsable de 20 à 40% de la morbi-mortalité.[71,72]

Historiquement, il a été largement admis que le mécanisme principal qui sous-tendait la détérioration neurologique retardée observée au cours des SAH, était un rétrécissement du calibre interne des artères cérébrales conduisant ainsi à une ischémie tissulaire. En effet, les premières publications de cas cliniques montraient que certains patients présentaient

rapidement et de façon inattendue une détérioration clinique retardée suivi d'un décès rapide.[71] Le mécanisme explicatif de cette détérioration retardée n'était alors pas très clair. En 1949, l'examen post-mortem de 27 cas mortels de SAH a démontré la présente d'infarctus à distance du site de la rupture d'anévrisme, malgré la présence de vaisseaux d'aspect normal [123]. Cette observation a été attribuée à «un spasme temporaire des vaisseaux alimentant la zone cérébrale qui peut potentiellement survenir sur des vaisseaux à distance de l'anévrisme ». Cette hypothèse suggérait pour la première fois qu'une vasoconstriction artérielle cérébrale était liée à une détérioration clinique retardée après SAH. Les signes radiologiques de vasoconstriction cérébrale chez ces patients n'ont pu être décrits pour la première fois qu'en 1951 à l'aide de séries d'artériogrammes carotidiens.[124] Le spasme de l'artère était plus important au niveau du site de l'anévrisme. De plus, il a été noté que la vasoconstriction était rarement observée sur les angiographies effectuées 26 jours après la SAH. L'hypothèse était que, après le saignement initial, le «vasospasme» des artères cérébrales pouvait conduire à des troubles circulatoires et de perfusion au niveau des territoires cérébraux irrigués par l'artère touchée. En 1978, une classification des SAH basée sur le modèle de distribution du sang vu sur la TDM, dans une série de cas de 47 patients atteints de SAH a rapporté une corrélation presque parfaite entre le site des grands caillots de sang sous-arachnoïdien et la localisation des VC angiographiques sévères.[44] Inversement, la vasoconstriction angiographique était toujours absente chez les patients avec peu de sang au niveau méningé. Une autre étude angiographique, chez près de 300 patients victimes de SAH, a montré que cette vasoconstriction commence au 3ème jour, est maximale à 6-8 jours, et disparait spontanément après le 12ème jour post-saignement.[125] À la suite de ce travail, le concept selon lequel le VC, produit par une cascade d'évènements liés à la libération de sang dans les méninges[126] est à l'origine des détériorations cliniques retardées et des infarctus secondaires, s'est largement répandu.

Cependant, le lien de causalité entre ces différents phénomènes a été depuis remis en question, notamment le lien entre le VC et la DCI et ceci pour les raisons suivantes :

- L'incidence du VC angiographique est autour de 70%[127] alors que celle de la DCI n'est que de 30%[128]
- Des études ont montré d'une part que, après une SAH, certains patients peuvent développer un infarctus cérébral dans un territoire vasculaire non atteint par un VC angiographique [129] et d'autre part que l'infarctus cérébral semble exercer un effet direct sur le pronostic péjoratif et ceci indépendamment du VC angiographique[130]

- La relation temporelle entre le VC angiographique et la survenue d'une DCI n'est pas forcément bonne[131]
- La nimodipine, antagoniste des canaux calciques, reste actuellement le seul traitement pharmacologique pour lequel une amélioration du pronostic a été démontrée mais ce bénéfice est atteint sans effet direct sur le VC angiographique. La nimodipine réduit l'incidence de la DCI mais pas celle du VC[132,133]
- Les résultats des essais cliniques du clazosentan, antagoniste des récepteurs de l'endothéline connu pour réduire, de manière efficace, l'incidence du VC, ont montré que le traitement du VC angiographique ne conduit pas toujours à l'amélioration du pronostic fonctionnel [134 135]

Ainsi, de nombreux auteurs ont émis de nouvelles théories sur la physiopathologie de la DCI en affirmant notamment que celle-ci était multifactorielle, le VC n'étant qu'un facteur de risque parmi d'autres, quoique important.[136-139] L'ensemble des mécanismes et des hypothèses physiopathologiques de ces deux complications seront abordées dans la suite de ce travail. Face à ces nouvelles interrogations, d'autres études récentes persistent à montrer l'association entre le VC angiographique et la survenue de l'infarctus cérébral.[140] De plus, en pratique, il n'est pas rare d'observer une amélioration spectaculaire des troubles cliniques de la DCI après un traitement curatif du VC. Ainsi, la survenue d'un VC reste un critère important à suivre au cours des SAH.

Concernant le lien entre le pronostic à long terme et ces différents phénomènes que sont le VC, la DCI et l'infarctus cérébral, il est de plus en plus évident que l'infarctus cérébral secondaire est fortement corrélé à un mauvais pronostic,[4,130] en revanche les résultats des études sur la corrélation de ce mauvais pronostic avec le VC et la DCI sont plus contradictoires, certaines études retrouvent une corrélation alors que d'autres non.[2,25,141]

Se focaliser uniquement sur la détection de la DCI par l'examen clinique pour prévenir l'infarctus ne parait pas non plus adapté notamment pour les patients de gravité clinique élevée chez qui un coma profond et/ou une sédation sont souvent présents limitant ainsi l'intérêt de ce suivi clinique. De plus, il a été montré que certains infarctus pouvaient être totalement asymptomatiques.[130]

En 2010, pour simplifier les comparaisons entre études et faciliter la prise en charge de ces SAH, une déclaration de consensus d'un groupe multidisciplinaire d'experts a proposé de nouvelles définitions concernant la détérioration clinique causée par la DCI et l'infarctus cérébral après SAH [25,70] (Tableau 10).

Ainsi, en raison de cette évolution des concepts et du manque actuel de preuve de l'ensemble des théories, il semble important de mettre en place un suivi permettant la détection précoce du VC et de la DCI afin d'éviter la survenue d'un infarctus cérébral à l'origine du pronostic péjoratif.

Tableau 10. Définition consensuelle des termes de DCI et d'infarctus cérébral secondaire à une DCI [25,70]

Termes	Définitions
Delayed cerebral ischemia (DCI)	Elle correspond à la survenue d'un déficit neurologique focal (hémiparésie, aphasie, apraxie, ou hémi-négligence), ou une diminution d'au moins 2 points du GCS (soit sur le score total ou sur l'une des composantes) Ce déficit doit : (1) Durée pendant au moins 1 h (2) Ne pas survenir immédiatement après l'occlusion de l'anévrisme (3) Ne pas être attribué à d'autres causes recherchées au moyen de l'évaluation clinique, de l'imagerie cérébrale (TDM ou IRM) et de bilans biologiques.
Infarctus cérébral	L'infarctus cérébral est mis en évidence soit sur : (1) Une TDM ou une IRM cérébrale dans les 6 semaines après SAH (2) Sur le dernier examen d'imagerie cérébral fait avant la mort dans les 6 semaines après SAH (3) A l'autopsie • Cet infarctus ne doit pas être présent sur les scanner ou IRM cérébraux effectués entre 24h et 48h après l'occlusion de l'anévrisme. • Cet infarctus ne doit pas être attribuable à une autre cause (clipping, traitement endovasculaire..). • Les hypodensités sur les scanners cérébraux résultant du cathéter ventriculaire ou d'un hématome intra-parenchymateux ne doivent pas être retenues comme étant un infarctus du à une DCI.

La suite de cet exposé visera à présenter les différentes hypothèses qui ont été évoquées pour expliquer la survenue secondaire de la DCI. Nous débuterons par la physiopathologie du VC qui représente l'une des étiologies les plus importantes. La remise en cause du lien de causalité entre VC et DCI a également permis à certaines équipes d'évoquer le rôle d'autres mécanismes pouvant engendrer une DCI. Nous évoquerons ainsi par la suite l'importance des lésions cérébrales précoces ou « Early Brain Injury » (EBI), des dépressions corticales envahissantes ou "cortical spreading depression" (CSD) et des microthromboses. Ces phénomènes sont en effet de plus en plus évoqués comme responsable ou co-responsable de la DCI.

2.2 PHYSIOPATHOLOGIE DU VC

L'ensemble des voies physiopathologiques impliquées dans le VC vont entrainer un déséquilibre de la balance entre les phénomènes de vasoconstriction et de vasodilatation au niveau des cellules musculaires lisses vasculaire (CMLV) par l'intermédiaire de deux types d'actions :

- Une action pro-constrictrice via soit une implication des voies Calcium (Ca^{2+}) dépendantes (stimulation des récepteurs membranaires des CMVL), soit une implication de voies indépendantes du Ca^{2+} représentées d'une part par la voie de la protéine G Rho et d'autre part, par la voie de la protéine kinase C (PKC), activée par le Diacylglycérol (DAG) et l'acide arachidonique (AA), à l'origine d'une action pro-constrictrice [142]
- Une action anti-relaxation soit par l'intermédiaire d'une baisse de la disponibilité des agents vasodilatateurs, soit par une inhibition des mécanismes transductionnels.

2.2.1 LA PIERRE ANGULAIRE DU VC : LA FORMATION DU CAILLOT ET LA DEGRADATION DE L'HEMOGLOBINE

L'hémoglobine, protéine de transport de l'oxygène présent dans les globules rouges, est la protéine la plus abondante du sang. Cette protéine est toxique lorsqu'elle est présente sous forme libre en dehors des globules rouges lors des évènements hémorragiques et/ou hémolytiques.[143,144] Dans la SAH, la libération et la dégradation de l'hémoglobine est à l'origine d'une cascade d'évènements physiopathologiques responsable du développement du VC.

L'oxyhémoglobine, forme oxygénée de l'hémoglobine, semble avoir une action directement vasoconstrictrice et une action anti-relaxation par piégeage du monoxyde d'azote (NO).[145-147] Cependant, ces actions directes restent discutées notamment en raison d'études montrant que l'effet spasmogène de l'hémoglobine seule était très inférieur à celui exercé par le sang total.[148] Il semble ainsi que cette molécule soit essentiellement le déclencheur initial d'autres phénomènes à l'origine du VC. [149,150]

2.2.2 PRODUCTION DE PRODUITS VASOCONSTRICTEURS OU ANTI-VASODILATATEURS

Il existe deux catégories de composés qui pourraient produire un VC après SAH : ceux qui se rapportent à des produits de dégradations de constituants présents dans le sang et ceux qui sont induits de manière secondaire en réponse à la présence de sang ou de dérivés de produits sanguins.

2.2.2.1 Produits d'oxydation de la bilirubine (BOXes)

La production des BOXes fait appel à l'action synergique entre la dégradation de l'hémoglobine, la réaction inflammatoire et le stress oxydant. L'hémoglobine libre présente dans l'espace sous-arachnoïdien constitue un stimulus pro-inflammatoire qui entraine l'augmentation de l'expression des molécules d'adhésion endothéliale et leucocytaire permettant le recrutement de leucocytes au niveau du site hémorragique.[151,152] L'hémoglobine libre doit se complexer à l'haptoglobine, protéine atténuant l'effet toxique de cette hémoglobine, pour ensuite être reconnu par le macrophage qui phagocyte alors le complexe via un récepteur membranaire.[153] Il semble que d'autres mécanismes peuvent coexister (Figure 9) : l'hémoglobine peut se dégrader directement dans l'espace sous-arachnoïdien avec libération de l'hème et du fer et captation directe de l'hème par le macrophage ; le macrophage peut également phagocyter le globule rouge entier. L'hème migre par la suite au niveau du noyau de la cellule pour stimuler la production de l'hème oxygénase. L'hème oxygénase métabolise l'hème en biliverdine, en monoxyde de carbone et en fer. La biliverdine est ensuite métabolisée en bilirubine par la biliverdine réductase. La libération de ces composés les soumettent ensuite à l'action des radicaux libres ce qui forme alors les BOXes par oxydation de la bilirubine.[153,154]

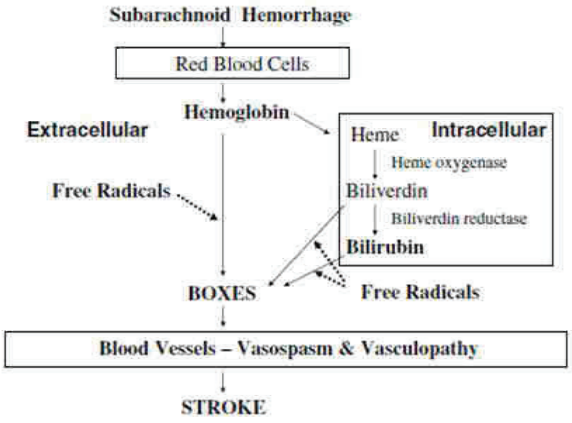


Figure 9. Représentation schématique de la production des produits oxydés de la bilirubine (BOXes).
L'hème est transporté au niveau intracellulaire où l'hème oxygénase pourra alors le métaboliser en biliverdine et la biliverdine réductase métabolise ensuite cette biliverdine en bilirubine. Les radicaux libres agissent alors sur la bilirubine et sur la biliverdine pour produire les BOXes. Alternativement, l'hème extracellulaire pourrait être sollicité par les radicaux libres pour produire des BOXes. Les rôles respectifs de ces deux voies de production sont inconnus. Une fois que les BOXes sont formés, ils diffusent dans les cellules musculaires lisses vasculaires pour produire un vasospasme chronique et une vasculopathie pouvant entraîner des infarctus secondaires après une aSAH.
(D'après Clark [153])

Les BOXes ont été cités comme potentiellement responsables du VC pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les BOXes peuvent expliquer pourquoi le VC est un phénomène retardé de 3 à 7 jours après la SAH : chaque étape de formation de ces produits demande du temps. Deuxièmement, les BOXes présentent une activité *in vitro* vasoconstrictrice semblable à celle de LCR de patients victimes de SAH.[155] Troisièmement, il a été montré que les BOXes étaient également vasoconstricteurs *in vivo* sur des modèles animaux.[152] Quatrièmement, les patients victimes de SAH avec survenue d'un VC présentent généralement des concentrations de bilirubine, de composés caractéristiques du stress oxydant et de BOXes plus élevées que chez les patients SAH sans VC.[154,156]

2.2.2.2 Endothéline -1 (ET-1)

Les endothélines, au nombre de 3 (ET-1, ET-2, ET-3), sont des peptides sécrétés par l'endothélium vasculaire et sont composés de 21 acides aminés. Elles sont synthétisées sous la forme de trois précurseurs beaucoup plus gros : la préproendothéline 1, 2 et 3 (polypeptides d'environ 200 acides aminés). Ces précurseurs sont ensuite clivés par une endopeptidase permettant d'obtenir des pro-endothélines (ou bigET) : bigET1, bigET2, bigET3. Il s'en suit une phase d'activation sous l'influence d'enzyme de conversion qui produit alors l'ET-1, l'ET-2 et l'ET-3.[157] Ces peptides agissent par l'intermédiaire de récepteurs

membranaires spécifiques couplés aux protéines G. Il existe trois types de récepteurs aux endothélines : les récepteurs ET_A, ET_B et ET_C.[158] Le récepteur ET_A, ayant une forte affinité pour l'ET-1 et l'ET-2, est localisé dans les CMLV et intervient dans la vasoconstriction.[158]

L'ET-1 a été particulièrement étudiée en raison de son effet vasoconstricteur puissant. Elle a été isolée à partir de cellules endothéliales de porc en 1988,[159] et des taux élevés d'ET-1 dans le LCR de patients et d'animaux victimes de SAH, avec un VC, ont été rapidement signalés.[159-163] Cette observation fondamentale a été confirmée par un certain nombre de résultats expérimentaux.[147] Différentes sources cellulaires d'ET-1 ont été identifiées : les cellules endothéliales par augmentation de synthèse en réponse à la présence d'oxyhémoglobine, les astrocytes en réponse à une ischémie et les leucocytes.[150,163,164] En outre, dans les SAH, les artères cérébrales peuvent devenir plus sensibles à l'ET-1 par un phénomène de surexpression des récepteurs de l'ET-1.[165-168] Ces résultats préliminaires ont donné l'impulsion pour la mise en place d'essais cliniques évaluant l'intérêt d'un antagoniste des récepteurs de l'ET-1, le clazosentan.[134,169,170] Dans cette étude, les VC modérées à sévères ont ainsi pu être significativement réduits même si le devenir des patients n'a pas été amélioré.

2.2.2.3 Acide arachidonique (AA) et ces métabolites, les eicosanoïdes

L'AA est un acide gras formé par dénaturation des phospholipides membranaires, sous l'influence de la phospholipase A2 activée par une agression initiale (stimulus mécanique ou chimique) ou par divers médiateurs. Une fois mobilisé par la phospholipase A2, il peut être métabolisé par la cyclo-oxygénase (COX), par la lipoxygénase, et par le cytochrome P450 pour former un certain nombre de substances biologiquement actives.

La dégradation de l'AA par la voie de la COX conduit à la formation de prostacycline (PGI2), de thromboxane (TXA2) et de prostaglandines (PG) tels que PGE2, PGD2 et PGF2a. Ces derniers métabolites possèdent des propriétés vasoconstrictrices alors que PGI2 est un puissant vasodilatateur.[171] Il a été proposé que le VC résulterait d'un déséquilibre entre la production de PG vasoconstrictrices et de TXA2 d'une part et de PGI2 vasodilatatrice d'autre part.[172] La concentration de PGI2 est en effet réduite en cas de VC mais celle de TXA2 n'est pas augmentée dans les vaisseaux spastiques. Les inhibiteurs de synthèse de ces substances n'ont pas été utiles pour affirmer un rôle précis de ces molécules dans le VC en raison de résultats ambigus.[173]

La dégradation de l'AA par la voie de la lipoxygénase génère des leucotriènes (LT) et dérivés de l'acide hydroperoxyeicosatetraenoique, dont les acides hydroxyeicosatetraenoiques (HETE).[171] Les LT ne démontrent pas d'activité vasoconstrictrice puissante.[173] A l'inverse, les HETE sont considérés comme vasoconstricteurs *in vitro* et *in vivo*.[150]

La voie du cytochrome P450 4A métabolise principalement l'AA en acide 20-HETE [174] qui est un puissant constricteur des artères cérébrales.[150,174,175] La formation de 20-HETE est stimulée par l'angiotensine II, par l'ET-1, par l'adénosine triphosphate (ATP) et par la sérotonine.[150] En revanche, sa production est inhibée par le NO, le monoxyde de carbone et par les radicaux superoxydes. Des études récentes ont indiqué que les concentrations de 20-HETE dans le LCR de rats, de chiens et d'humains augmentaient après une SAH.[176] De plus, des études animales ont montré que des inhibiteurs de synthèse du 20-HETE pouvaient inverser le VC.[150]

2.2.2.4 NO et asymétrique diméthylarginine (ADMA)

Les radicaux libres sont des espèces contenant un ou plusieurs électrons non appariés. Le NO est un radical libre gazeux, diffusible, avec une demi-vie de l'ordre de quelques secondes. Le NO est libéré à partir de la réaction d'une NO synthase constitutive [cNOS : soit endothéliale (eNOS), soit neuronale (nNOS)] sur la L-arginine, réaction qui forme également la citrulline. Après diffusion dans les CMLV, le NO active la guanylate cyclase (GC), qui catalyse la conversion du guanosine triphosphate (GTP) en guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'augmentation de la concentration de GMPc intracellulaire conduit finalement à la relaxation de la CMLV.[177]

La production de NO est régulée par un rétrocontrôle négatif du NO sur l'activité de la NOS et par inhibition compétitive de la NOS par les dérivés mono ou diméthylé de l'arginine que sont la monomethylarginine (MMA) et l'asymmetric dimethyl arginine (ADMA) (Figure 10).[147,178] La production de ces inhibiteurs de NOS résulte de la méthylation post traductionnelle des résidus arginine contenus dans les protéines par l'action des Protein Arginine Methyltransferase (PRMT). A la suite de la protéolyse physiologique et en fonction du type de PRMT, l'ADMA (produite par la PRMT 1), la symetric dimethylarginine (produite par la PRMT2) et la MMA (produite par PRMT 1 et 2) sont libérés. Ensuite, l'ADMA et la MMA sont dégradées respectivement en citrulline et dimethylamine ou en monomethylamine par des dimethylarginine dimethylaminohydrolases (DDAH) (Figure 10).[147,178,179]

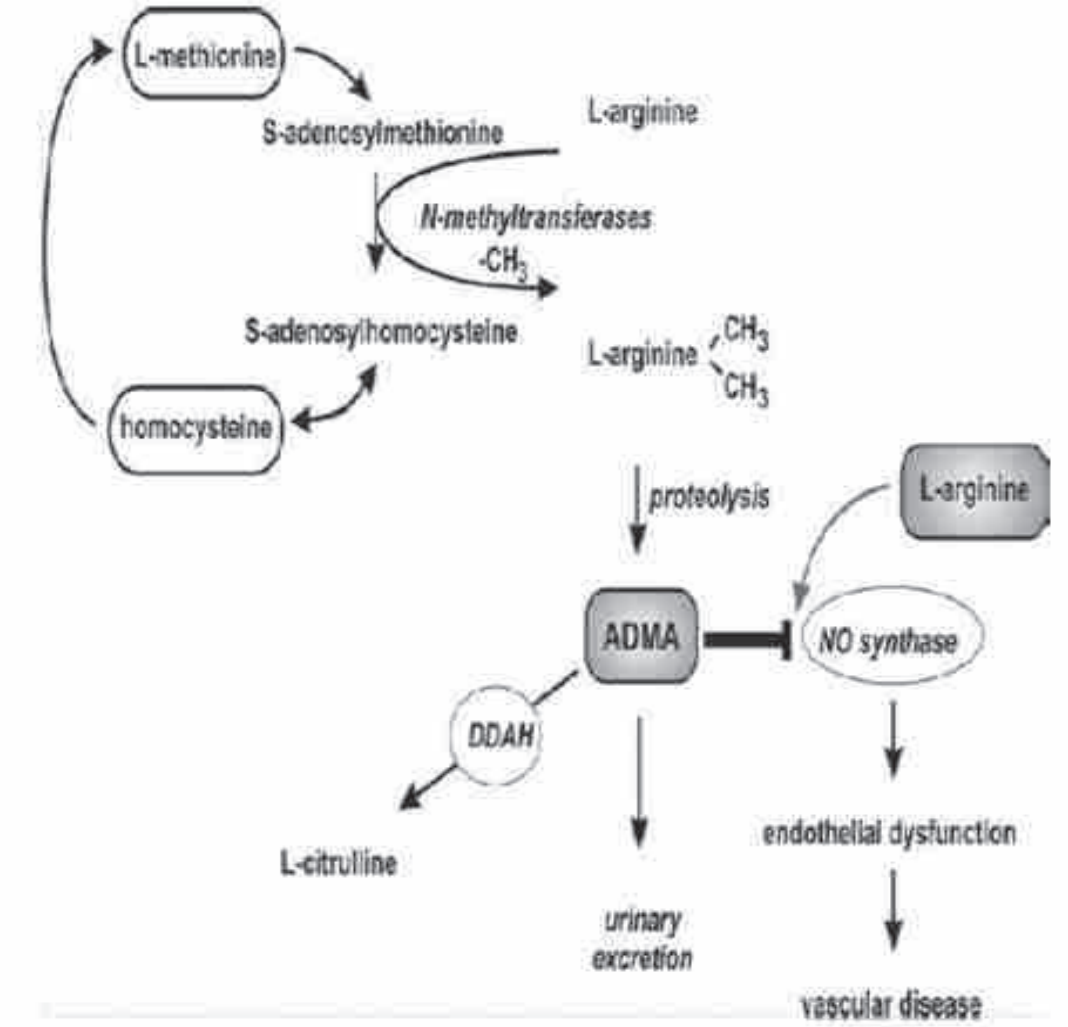


Figure 10. Représentation schématique des voies métaboliques liées à l'asymétrique diméthylarginine (ADMA).
(D'après Landim [179])

Malgré des recherches intensives, le rôle exact du NO dans le développement du VC reste encore largement inconnu. Il semble que l'oxyhémoglobine soit le mécanisme déclencheur de cette voie par captation du NO,[180] initiant le VC par blocage de l'action vasodilatatrice du NO. Le rétrécissement artériel augmente la contrainte de cisaillement et stimule la eNOS, qui, dans des conditions normales, conduirait à augmenter la production de NO et à la dilatation des artères.[181] Toutefois, cela ne se produit pas en raison d'un blocage transitoire de l'eNOS par des concentrations élevées d'ADMA. Cette augmentation d'ADMA est le résultat d'une diminution de son élimination due à l'inhibition de la DDAH dans les artères spasmées par les BOXes. Ce dysfonctionnement de l'eNOS soutient le VC jusqu'à ce que les concentrations d'ADMA diminuent ce qui est alors suivi par une augmentation de la libération de NO à partir des cellules endothéliales.[147]

2.2.3 STRESS OXYDANT

Le mot « espèces réactives de l'oxygène » (ROS) est un terme générique qui inclut à la fois les radicaux oxygénés tels que les dérivés superoxyde ($O_2^{\cdot -}$), hydroxyle ($OH^{\cdot}$) et ceux qui ne sont pas radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2).[150] Ces ROS sont capables de réagir avec les lipides, les protéines et les acides nucléiques et sont donc capables d'endommager les cellules (Figure 11). L'attaque de la membrane plasmique par $OH^{\cdot}$ produit des peroxydes lipidiques[182] eux-mêmes capables de produire des spasmes et d'endommager la structure des artères.[183] En outre, il a été proposé que les ROS, l'$OH^{\cdot}$ notamment, peuvent activer la voie PKC directement et indirectement et peuvent donc conduire à un VC.[184]

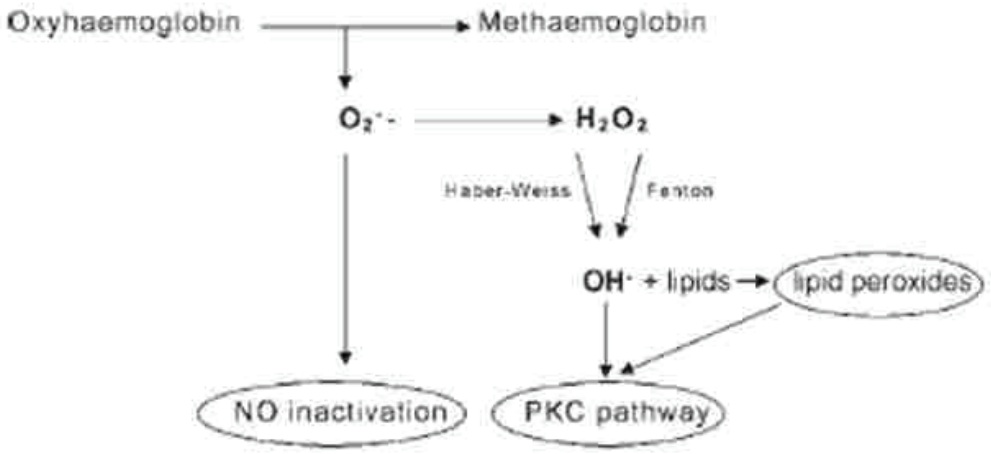


Figure 11. Représentation schématique de la production des radicaux libres après SAH.
Il existe plusieurs sources de radicaux mais la principale source reste l'auto-oxydation de l'hémoglobine. Elle conduit à la production d'oxygène radicalaire ($O_2^{\cdot -}$) qui peut ensuite être converti en péroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par la superoxyde dismutase. L'H_2O_2 peut ensuite être converti en $OH^{\cdot}$ par la réaction de Fenton ou être métabolisé avec l'$O_2^{\cdot -}$ par la réaction d'Haber-Weiss catalysée par le fer qui génère également de l'$OH^{\cdot}$ Ces composés produits peuvent ensuite entrainer une peroxydation lipidique, une inactivation du NO ou l'activation de la voie de la protéine kinase C (PKC) pouvant tous conduire à une vasoconstriction.
(Figure modifiée d'après Kolias [150])

Des preuves en faveur du rôle des radicaux libres dans la pathogenèse du VC sont fournies par l'augmentation des concentrations des peroxydes lipidiques dans le LCR de patients présentant un VC.[185] Cependant, les conclusions de ces études doivent être relativisées du fait que les concentrations de peroxydes lipidiques ne sont pas de très bon reflet de la quantité de radicaux libres.[182] D'autre part, ce stress oxydant est primordial pour la production des BOXes qui ont eux-mêmes un rôle central dans la genèse du VC (Figure 9). Une preuve supplémentaire est apportée par les améliorations du VC et par la réduction de la peroxydation lipidique observée après traitement par différents antioxydants.[186] Dans les

essais cliniques du tirilazad chez l'homme, il a été montré une tendance à l'amélioration du VC selon une méta-analyse par Dorsch et al. [187]

2.2.4 INFLAMMATION

Ce phénomène physiopathologique est de plus en plus étudié et serait un mécanisme central permettant de faire le lien entre les différentes voies physiopathologiques évoquées plus haut.[150,188-190]

Tout d'abord, des études cliniques ont permis d'évoquer un lien important entre inflammation et VC. La mise en évidence d'une fièvre est extrêmement fréquente chez ces patients victimes de SAH et la seule étiologie possible de cette fièvre est très souvent le VC [191,192]. Cette fièvre pourrait représenter un indicateur indirect d'une réponse inflammatoire.[191] Dans certaines études, il a été montré que ces patients présentant une fièvre avaient de moins bons pronostics que les patients apyrétiques.[193] Par la suite, le lien entre VC et fièvre a été démontré.[125,194]

Une augmentation du nombre de globules blancs sanguins a également été reliée au risque de survenue du VC et à un pronostic péjoratif.[194,195] De plus, il a été observé des augmentations de concentrations de complexes immuns circulants,[196,197] de protéines du complément,[189] de cytokines, l'interleukine 6 (IL-6) notamment,[198-201] et de protéine C-réactive[202,203] chez les patients qui développent un VC. L'évolution dans le temps des concentrations de ces différentes molécules est parallèle à la cinétique de survenue du VC.[188] Il semble également que l'immunité cellulaire participe à la physiopathologie du VC comme le laisse penser les variations de de néoptérine dans le LCR.[204]

Les études histopathologiques confirment également la présence d'une inflammation lors du VC.[188,205,206] Ces études ont notamment mis en évidence des leucocytes infiltrés dans les parois artérielles spasmées.

Les conclusions des études animales permettent également de confirmer ce lien. Ainsi, dans les modèles animaux, il a été possible d'une part d'induire un VC à l'aide de l'injection d'agents pro-inflammatoires tels que le latex ou le talc [207,208] et d'autre part d'inhiber le VC par l'utilisation d'agents anti-inflammatoires et/ou immunosuppresseurs.[188,209,210]

Au final, un nombre croissant d'arguments cliniques et expérimentaux soutient le rôle central de l'inflammation dans le développement du VC.[188] Sur la base des données actuelles, il a été formulé l'hypothèse suivante [188,210] : la présence de globules rouges dans l'espace sous-arachnoïdien provoquerait la surexpression de molécules d'adhésion cellulaire (CAM) au

niveau des cellules endothéliales cérébrales; cette surexpression permettrait aux leucocytes de se lier aux cellules endothéliales par l'intermédiaire de l'interaction entre ces CAM et les antigènes leucocytaires particuliers; ces leucocytes subiraient ensuite une migration transendothéliale; ces leucocytes pourraient alors phagocyter les globules rouges de l'espace sous-arachnoïdien; les leucocytes, piégés dans l'espace sous-arachnoïdien, seraient destinés à mourir et à dégranuler après 2 à 4 jours, ce qui correspond à l'évolution dans le temps de l'apparition d'un VC. La mort des leucocytes conduirait à la libération d'ET-1 et de ROS, ainsi qu'à la consommation de NO initiant ainsi les autres voies physiopathologiques du VC (Figure 12).[188]

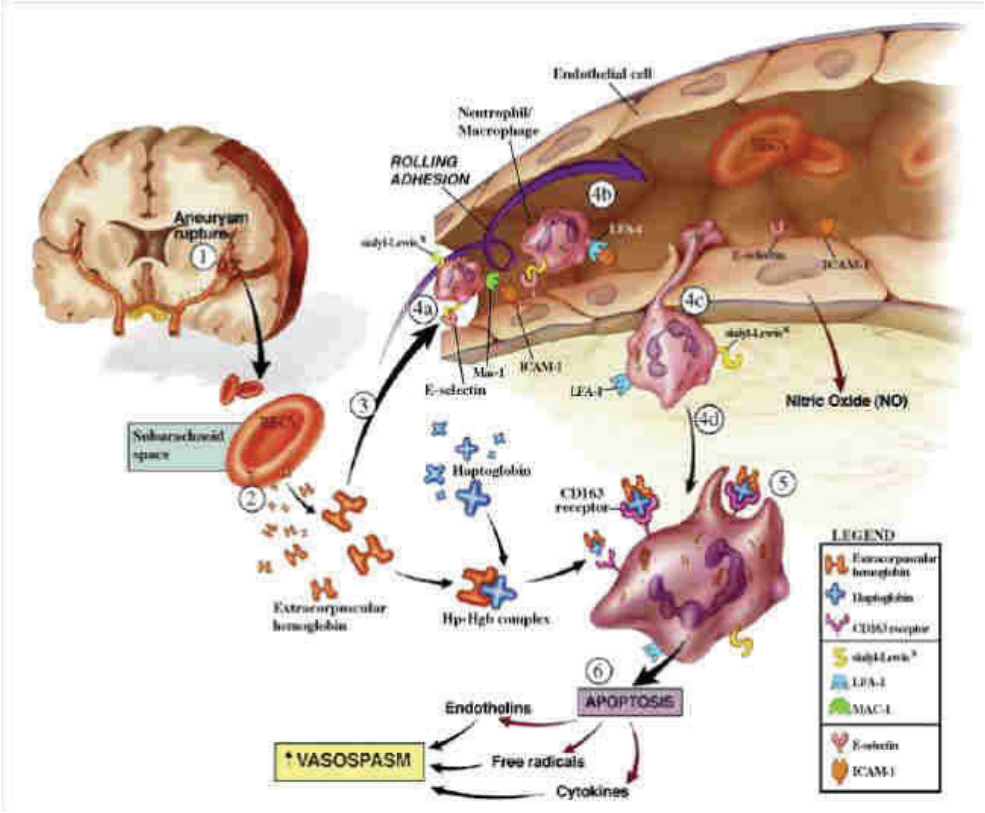


Figure 12. Phénomènes moléculaires conduisant au développement du vasospasme chronique après aSAH.
1 : La rupture d'un anévrisme introduit du sang dans l'espace sous-arachnoïdien. 2 : Les globules rouges se dégradent et libèrent l'hémoglobine (Hgb). 3 : L'Hgb extracorpusculaire libérée induit l'expression de molécules d'adhésion cellulaire (CAM) sur les leucocytes et les cellules endothéliales. 4a : Les hydrates de carbon sialylés sur les leucocytes circulants (monocytes and polynucléaires neutrophiles) forment des liaisons transitoires avec les sélectines présentes sur les cellules endothéliales (E-sélectine), ce qui permet aux leucocytes de rouler le long de la surface endothéliale. 4b : Les intégrines des leucocytes (LFA-1 et Mac-1) forment alors des liaisons solides avec les protéines endothéliales de la superfamille des immunoglobulines (ICAM-1), permettant d'attacher les leucocytes aux cellules endothéliales. 4c : Les leucocytes traverse alors la couche de cellules endothéliales pour passer dans l'espace sous-arachnoïdien. 4d : Les leucocytes migrent à l'intérieur de l'espace sous-arachnoïdien, où ils phagocytent l'Hgb libre. 5 : L'haptoglobine (Hp) se lie à l'Hgb pour former un complexe Hp-Hg. Ce complexe est reconnu et phagocyté par l'intermédiaire du récepteur scavenger CD163 sur les macrophages, qui dégradent l'Hgb en bilirubine moins toxique. 6 : Les leucocytes meurent ensuite en quelques jours, en libérant alors des cytokines pro-inflammatoires, des radicaux libres et de l'endothéline. Ces effets augmentent la migration des leucocytes, diminuent la vasodilatation NO-induite et entrainent le vasospasme chronique par l'intermédiaire des composés vasoconstricteurs.
(D'après Chaichana [188])

2.3 NOUVELLES HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES EXPLIQUANT LA DCI

Le lien direct entre VC et DCI ayant été remis en question par les dernières études cliniques, un certain nombre de théories ont été proposées pour améliorer la compréhension de la physiopathologie de cette DCI.

2.3.1 EARLY BRAIN INJURY - EBI

Les modifications physiopathologiques qui se produisent directement après la rupture d'anévrisme restent mal comprises et peu d'interventions thérapeutiques ou diagnostiques sont disponibles. Les lésions cérébrales précoces ou EBI se réfèrent aux dommages ischémiques qui se produisent dans le cerveau dans les 72 premières heures après l'évènement hémorragique initial.[211] Il semble probable que les changements physiologiques se produisant à ce moment peuvent influer directement sur la probabilité et la gravité des complications ischémiques retardées (Tableau 11). Dans une série récente portant sur 85 patients avec SAH, l'incidence des lésions ischémiques précoces détectées par l'IRM de diffusion était de 8 %.[212] Ces lésions étaient corrélées avec un risque accru de développer un VC angiographique retardé ou une DCI. La majorité des données sur les modifications physiopathologiques qui surviennent au moment de la rupture d'anévrisme découle principalement d'études animales utilisant des modèles de SAH.

Tableau 11. Délai de survenue des altérations pathologiques conduisant aux Early Brain Injury après SAH.

Temps après SAH	Phénomènes pathologiques observés
Quelques secondes	-Traumatisme mécanique -Perturbations ioniques et physiologiques
60 minutes	-Persistance des perturbations ioniques et physiologiques -Survenue et persistance des perturbations biochimiques, moléculaires -Mort cellulaire -Stress oxydatif -Activation de la cascade inflammatoire
24 heures	-Persistance des perturbations ioniques, physiologiques, biochimiques et moléculaires -Mort cellulaire -Stress oxydatif -Inflammation
72 heures	-Perturbations ioniques, biochimiques, moléculaires -Mort cellulaire -Stress oxydatif -Inflammation

2.3.1.1 Facteurs mécaniques et VC précoce

Le premier traumatisme qui fait suite à la rupture anévrismale est de nature mécanique. L'augmentation brutale de l'ICP peut dépasser les 150 mmHg, provoquant l'arrêt de l'hémorragie initiale, mais aussi la compression des artères et des tissus adjacents.[213] Le sang s'insinue sous pression dans les espaces sous-arachnoïdiens, ce qui explique l'extension des compressions vasculaires au-delà du vaisseau porteur de l'anévrisme. La quantité de sang initialement présente conditionne la survenue des EBI et du VC retardé.[44,214] L'augmentation de l'ICP obéit à deux mécanismes différents.[213] Dans la majorité des cas, l'ICP, après une élévation brutale, retombe à des valeurs supérieures aux valeurs basales. Cette situation correspond à un volume hémorragique habituellement limité mais associé à de l'œdème cérébral. Dans un autre cas de figure, l'ICP reste élevée suite à l'effet de masse lié à la présence d'un hématome intraparenchymateux, ou en raison d'une hydrocéphalie aiguë. La sévérité de l'HTIC est corrélée avec des modifications du débit sanguin cérébral (DSC), avec l'intensité de la réaction inflammatoire, avec la chute du DSC, et avec le développement de lésions cérébrales précoces ou retardées.[215] La chute de la pression de perfusion cérébrale (CPP), si elle est réelle, ne suffit pas à expliquer le développement des EBI. La chute du DSC est la conséquence directe de l'augmentation de l'ICP, mais également d'autres facteurs qui seront discutés plus bas. Si chez l'animal, la réduction du DSC s'accompagne d'une vasoconstriction des gros vaisseaux cérébraux, chez l'homme, il existe peu d'évidence d'un VC angiographique précoce.[216] Certains auteurs ont confirmé une vasoconstriction des plus petits vaisseaux cérébraux dans les 72 heures suivant la SAH.[217] De plus, les données autopsiques objectivent des lésions vasculaires précoces, notamment un détachement de l'endothélium de la membrane basale et une déchirure de la membrane basale responsable d'une augmentation de la perméabilité vasculaire.[218] Enfin, l'autorégulation du DSC en réponse à des modifications de la pression artérielle systémique ou de la pression partielle en dioxyde de carbone ($PaCO_2$) est le plus souvent perturbée dans les 72 premières heures, en relation avec la sévérité de la SAH. Outre ces facteurs hémodynamiques, il est permis de songer également à une atteinte de la microcirculation, notamment en cas de perturbation de la fonction plaquettaire.[219]

2.3.1.2 *Apoptose et perturbations de la barrière hématoencéphalique (BHE)*

L'augmentation de l'ICP et la réduction du DSC ont d'importantes conséquences énergétiques sur les neurones et les cellules gliales qui seront responsables d'une majoration de l'œdème cytotoxique.[220] L'ischémie entraîne aussi une induction de l'apoptose dans les cellules constitutives de la BHE.[221] La mort des cellules endothéliales et des astrocytes périvasculaires aboutit à la péjoration de l'œdème vasogénique. De nombreuses cascades de seconds messagers intracellulaires ont été impliquées dans l'initiation du signal apoptotique qui perturbe la BHE.[137,222,223] Dans un modèle de SAH expérimental, l'inhibition de la caspase permet de corriger les anomalies de perméabilité de la BHE.[222] Par ailleurs, le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), connu pour accroître la perméabilité vasculaire, est élevé après SAH et contribue également à la mort cellulaire des composants de l'unité neurovasculaire de la BHE.[223] Enfin, des métalloprotéinases matricielles (MMP), qui dégradent le collagène de type IV intégré dans la membrane basale de la BHE, sont également augmentées tant dans la SAH expérimentale qu'en clinique humaine.[223] Il existe quelques données expérimentales montrant que la réduction de l'activité de la MMP-9 par exemple permettrait de réduire l'œdème cérébral. D'un point de vue thérapeutique, l'utilisation d'inhibiteurs de VGEF ou de MMP se heurte à la nécessité d'une administration extrêmement précoce, leur administration retardée pouvant plutôt s'avérer néfaste.

2.3.1.3 *Changements dans l'hémostase ionique*

Il existe de façon précoce après la SAH une altération de l'homéostasie affectant les ions sodium, potassium, calcium et magnésium. Cette perte de l'homéostasie serait responsable l'apparition précoce et/ou retardée de CSD dont les mécanismes et les conséquences seront évoqués par la suite.

Il est dorénavant admis que l'élévation du calcium intracellulaire est le principal élément responsable de la mort cellulaire après une ischémie précoce ou rétardée. Des études expérimentales suggèrent que l'augmentation pathologique de Ca^{2+} débute à un stade très précoce dès 15 minutes après SAH.[224,225] De plus, la chute de la concentration en magnésium dans le sérum et le liquide céphalorachidien[226] pourrait contribuer à l'influx de calcium.[227] Le magnésium a également des effets neuroprotecteurs : dilatation des vaisseaux cérébraux, inhibition de l'agrégation plaquettaire, inhibition de la libération d'acides aminés excitateurs, inhibition de la synthèse d'ET-1.[228] Par conséquent, cette baisse de magnésium après SAH

semble aggraver les lésions cérébrales précoces et promeut des mécanismes de lésions cérébrales retardées.

2.3.1.4 Altérations moléculaires

2.3.1.4.1 La voie du NO

Une altération biphasique de la voie du NO se produit pendant les 24 premières heures après SAH. Chez les animaux, trois phases d'altération du NO cérébral sont reconnues : une diminution des niveaux de NO durant moins de 10 min, un retour à la valeur basale à 3 h,[229] et une augmentation supérieure à la valeur basale 24 h après SAH.[230] Chez l'homme, les deux premières phases de l'altération de la voie du NO ne peuvent être mises en évidence en raison de leur cinétique rapide inférieure au délai de prise en charge des patients. La troisième phase, a été, en revanche, identifiée.[231] Cette voie du NO joue un rôle majeur dans la régulation de l'hémodynamique cérébrale. Par conséquent, toute modification de cette voie peut avoir des conséquences pathologiques. Par exemple, le NO régule le DSC et la pression sanguine en dilatant les vaisseaux sanguins et en inhibant l'agrégation plaquettaire et l'adhésion des leucocytes à l'endothélium vasculaire. Après SAH, le NO cérébral chute, ce qui entraine une chute du DSC, une contraction des vaisseaux cérébraux, une agrégation des plaquettes et une adhésion des neutrophiles à l'endothélium vasculaire.[219,229] De même, l'augmentation pathologique de NO cérébral, 24 h après SAH, peut aggraver la lésion cérébrale. En effet, le NO, notamment sous forme de peroxinitrite (puissant oxydant), peut attaquer la membrane cellulaire et léser les mitochondries, les CMVL et l'endothélium vasculaire.[232] Il peut également activer la mort cellulaire.[233] Comme nous l'avons déjà explicité, le NO a également une implication à plus long terme dans la survenue du VC. Par conséquent, le NO est impliqué à la fois dans les EBI et dans les mécanismes plus tardifs aboutissant au VC.[147]

2.3.1.4.2 L'endothéline-1 ou ET-1

L'ET-1 est impliquée dans les lésions cérébrales précoces et dans la pathogenèse du VC.[157,220,234] Il a été montré que les concentrations d'ET-1 sériques ou plasmatiques augmentent en quelques minutes après SAH et l'expression de ses récepteurs augmente 24 à 48 h plus tard.[162,235,236] L'ET-1 crée également des changements morphologiques de la paroi vasculaire semblables à celles qui se produisent après SAH.[237] Par conséquent, la voie de l'ET-1 semble impliquer à la fois dans les EBI et également dans le VC.

2.3.1.4.3 Stress oxydant

Les études animales et humaines indiquent que les ROS sont produits très rapidement après SAH et épuisent les systèmes enzymatiques et non enzymatiques de défense contre le stress oxydant.[238-240] Les ROS sont principalement générées au cours de la peroxydation des lipides et au cours de l'auto-oxydation de l'hémoglobine et ils induisent un stress oxydant qui contribue aux lésions ischémiques aiguës et retardées.[238,239] Les mécanismes de lésions cérébrales induites par ces ROS après SAH comprennent : les dommages des CMVL et des cellules endothéliales, la rupture de la BHE, la production de spasmogènes, et l'induction d'enzymes pro-apoptotiques.[238] Pour confirmer ces données, il a été montré que la surexpression de la superoxyde dismutase, enzyme anti-oxydante, chez des souris entrainait une réduction de l'incidence du VC et une réduction de la mortalité à 24h.[241,242]

2.3.1.4.4 Inflammation

Des augmentations de facteur de nécrose tissulaire alpha (TNF-α), d'interleukine-1 (IL1) et d'IL6, cytokines pro-inflammatoires, ont été retrouvés dans les études expérimentales au cours de la période précoce qui suit l'induction de la SAH et ces cytokines joueraient un rôle dans la rupture de la BHE.[243-246] De plus, l'inhibition de l'IL1 semble atténuer les EBI après SAH.[244]

Comme déjà évoqué précédemment, cette cascade inflammatoire qui débute dans les premières heures post-SAH, déclenchée par l'oxyhémoglobine, participe aussi aux mécanismes à l'origine du VC.[188]

2.3.1.4.5 Plaquettes

Les plaquettes sont activées quelques minutes après la SAH. Une diminution du nombre de plaquettes et un changement de forme indiquant leur séquestration et leur activation, sont observées 5 min après induction de la SAH dans des modèles animaux. Ces modifications sont observées également chez les patients 48 heures après la SAH.[247] En outre, il a été retrouvé des agrégats plaquettaires, dans la lumière des vaisseaux, moins de 10 min après la SAH chez les animaux[219] et dans les 2 jours après la SAH dans les études autoptiques humaines.[248] La présence des plaquettes dans les petites artères conduit au phénomène "no-reflow" : l'absence de remplissage vasculaire, après une période d'ischémie cérébrale globale.[249] De plus, ces agrégats plaquettaires intraluminaux activent des mécanismes qui

causent un préjudice structurel et des déficits fonctionnels dans les petits vaisseaux ce qui accentue les lésions cérébrales. Ainsi, ils peuvent obstruer mécaniquement et entrainer biochimiquement une vasoconstriction, via la libération de dérivés plaquettaires tels que la sérotonine, l'Adénosine diphosphate (ADP) et le Platelet Derived Growth Factor (PDGF), et ainsi promouvoir l'hypoperfusion.[250] Ces agrégats plaquettaires peuvent aussi digérer la protéine majeure de la membrane basale, le collagène IV, via la libération de MMP-9, ce qui contribue à l'augmentation de la perméabilité cérébrale.

2.3.2 LA DEPRESSION CORTICALE ENVAHISSANTE OU "CORTICAL SPREADING DEPRESSION" (CSD)

Au cours des dernières années, la CSD a été évoqué comme étant potentiellement responsable de DCI. Ce terme décrit une onde de dépolarisation dans la substance grise cérébrale qui se propage à travers le cerveau à une vitesse comprise entre 2 et 5 mm/min. Cette dépolarisation entraine une dépression de l'activité électrique neuronale objectivée par l'électrocorticogramme obtenu à partir d'électrodes sous-durales.[71] D'abord mis en évidence expérimentalement dans les années 1940 dans le cortex de lapin, ce processus a été initialement considéré comme un artéfact expérimental ayant peu d'intérêt dans les maladies neurologiques de l'homme. Récemment, cependant, l'étude des CSD a connu un regain d'intérêt. L'enregistrement électrocorticographique, combiné à des mesures du DSC régional par laser Doppler, ont permis de quantifier précisément les changements vasculaires associés à ces CSD. A partir de ces résultats, un rôle de ces CSD a été proposé dans la physiopathologie de certaines maladies neurologiques, notamment la migraine,[251] les AVC hémisphériques malins,[252] les lésions cérébrales traumatiques[253] et la DCI observée au cours des SAH.[136]

Pour déclencher expérimentalement des CSD dans un tissu cérébral sain, il est nécessaire de réaliser une stimulation du cortex soit électriquement, soit mécaniquement ou soit chimiquement avec du chlorure de potassium. La propagation des CSD réduit l'activité synaptique spontanée et les potentiels évoqués dans le cerveau pendant 5 à 15 minutes. La CSD est ensuite suivie par un retour spontané aux fonctions normales.[254] La propagation des CSD entraine des perturbations vasculaires incluant une brève vasoconstriction pendant les premières secondes de la CSD puis une vasodilatation accompagnant la propagation de la vague de dépolarisation pour augmenter le DSC local et enfin une hypoperfusion retardée du tissu après le passage de cette vague.[255]

Dans un cerveau lésé, les CSD peuvent se produire spontanément et la récupération de la fonction normale peut être plus longue contribuant ainsi à l'ischémie tissulaire. Le schéma classique incluant l'hyperperfusion transitoire qui accompagne le passage de la CSD, semble être différent. Dans la SAH, il a été montré que des CSD survenaient après le saignement initial.[136,256] Ces CSD peuvent être isolées ou apparaitre en groupes et il semble exister trois types de réponses vasculaires au moment du passage de la CSD dans la SAH : (a) une réponse physiologique c'est à dire une vasodilatation entrainant une hyperperfusion qui se propage, (b) l'absence de réponse vasculaire et (c) une réponse vasculaire inverse caractérisée par une vasoconstriction entrainant une hypoperfusion à l'origine de la propagation de l'ischémie.[136] Cette propagation de l'ischémie a été décrite pour la première fois dans un modèle de rat de DCI et résulte d'une dysfonction microvasculaire locale.[257] Dans ce cas, la CSD provoque une hypoperfusion du cortex due à une vasoconstriction. A chaque vague de dépression, les segments hypoperfusés du cortex sont ainsi exposés à des épisodes récurrents d'ischémie tissulaire.

L'incidence des CSD chez les patients après SAH semble également être en corrélation avec le délai nécessaire au développement de la DCI. En effet, selon une étude, 75% des CSD ont lieu entre le cinquième et le septième jour après SAH.[258] Ces CSD semblent également se produire en l'absence de VC angiographique [259] et elles sont responsables de perturbations métaboliques.[260,261]

2.3.3 MICROTHROMBOSE

Un certain nombre d'études ont montré que la cascade de la coagulation était activée de manière précoce après SAH. De plus, cette activation précède la survenue de la DCI.[262] Cette activation provient probablement des lésions endothéliales provoquées par la rupture anévrismale et par l'ischémie cérébrale aiguë. Il existe des données plasmatiques, cliniques et post-mortem qui tendent à prouver que cette activation précoce est un facteur prédictif précoce de la DCI et de l'infarctus cérébral secondaire (Figure 13).

Des études plasmatiques conduites chez des patients victimes de SAH ont démontré l'activation de la cascade de la coagulation et la perturbation de la cascade fibrinolytique. Les niveaux des facteurs d'activation plaquettaire commencent à augmenter dans les 4 jours après SAH.[263] Il a également été observé des concentrations élevées du facteur de Willebrand et du facteur tissulaire (le principal initiateur de la coagulation) dans les premiers jours après SAH et ces variations de concentration peuvent prédire la survenue de la DCI, de l'infarctus

cérébral, et du pronostic péjoratif.[264,265] D'autres études ont montré que la fibrinolyse pouvait être inhibée dans la SAH et que cette inhibition était corrélée à la survenue d'une DCI.[266] Ainsi, l'augmentation des concentrations dans le LCR des produits de dégradation de la fibrine et des D-dimères est également associée à la survenue de la DCI, de l'infarctus cérébral secondaire et à un pronostic péjoratif.[267]

Une autre preuve étayant le rôle des microthromboses dans la DCI est fournie par la détection de micro-emboles à l'aide du DTC. Une étude prospective utilisant le DTC a montré que les signaux micro-emboliques étaient présents chez 70% des patients victimes de SAH, et que chez les patients ayant développé une DCI, il existait, avec une tendance non significative, une incidence accrue de micro-emboles.[268]

Des études post-mortem ont également montré la présence de microthrombi. Les patients atteints de DCI ont beaucoup plus de microthrombi dans les zones présentant un infarctus cérébral que les patients qui meurent d'un resaignement ou d'une hydrocéphalie.[71] La microthrombose était également corrélée avec la quantité de sang libre présente dans les méninges et avec les signes cliniques et pathologiques de l'ischémie.[248] Un étude post-mortem sur la microthrombose après SAH a montré que si des lésions ischémiques corticales étaient présentes dans 77% des cas, il n'y avait pas d'association significative entre la présence de ces lésions et le VC angiographique ou l'emplacement de l'anévrisme suggérant ainsi que cette cascade de la coagulation était un mécanisme propre pouvant entrainer une DCI isolément.[269]

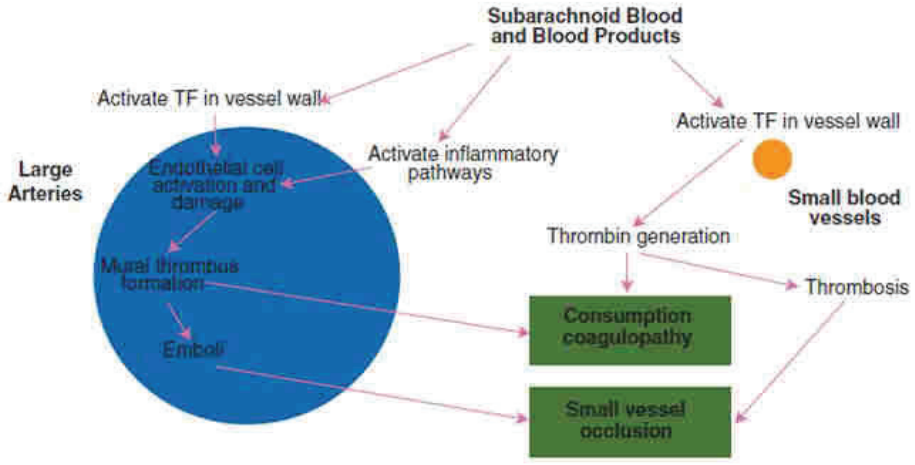


Figure 13. Les mécanismes potentiels de la formation de microthrombose après SAH.
TF, le facteur tissulaire.
(D'après Rowland [71])

La prise en charge des SAH reste un défi. L'absence d'un mécanisme unique expliquant les EBI ou le VC est un obstacle important à la conception d'une approche thérapeutique définie et standardisée. Grâce aux nombreuses études sur le sujet, il devient clair que les mécanismes conduisant à un VC et aux EBI ne sont pas mutuellement exclusifs. En effet, de nombreux facteurs pathogènes du VC sont également impliqués dans les EBI ou les CSD, et on peut supposer que le VC et les EBI ne sont pas des entités différentes, mais plutôt que le VC est une manifestation tardive des EBI après une SAH (Figure 14). La recherche d'une thérapeutique efficace sur la prévention et le traitement de ces complications ischémiques secondaires doit prendre en compte cette physiopathologie multidimensionnelle afin d'envisager une prise en charge efficace (Figure 15).

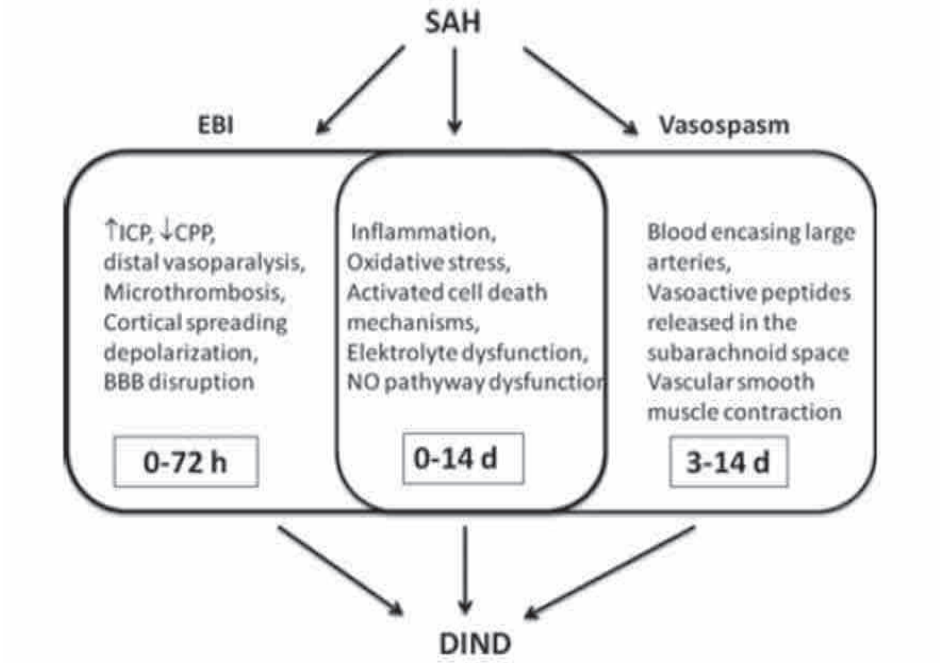


Figure 14. Représentation schématique des voies communes aux early brain injury (EBI) et au vasospasme cérébral conduisant à une ischémie cérébrale retardée (DIND) après SAH.
CPP : pression de perfusion cérébrale; ICP : pression intracrânienne.
(D'après Caner [270])

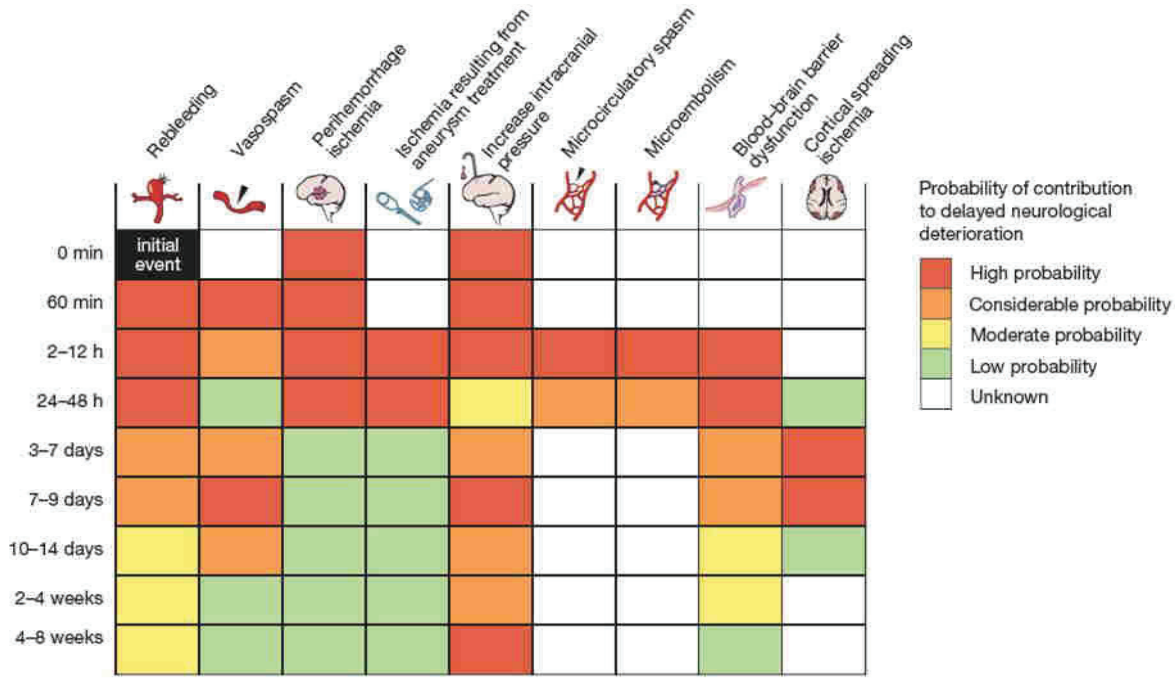


Figure 15. Schéma résumant les complications observées au cours de l'aSAH, leurs temps d'apparition et leurs contributions éventuelles à une détérioration neurologique retardée.
L'hémorragie initiale est un facteur pronostique clé, bien que sa contribution à la détérioration neurologique retardée reste à établir. Le resaignement de façon différée est une cause très grave de détérioration neurologique retardée et le vasospasme est une cause classique de détérioration. L'ischémie proximale à des hématomes intracrâniens et l'ischémie secondaire au traitement de l'anévrisme ont tendance à se produire dès le début, en raison des recommandations de traitement de ces anévrismes au cours de la phase aigüe. L'augmentation de la pression intracrânienne peut se produire à tout moment. Les causes de détérioration neurologique tardive proposées plus récemment et moins explorées dont le spasme de la microcirculation, les microthromboses, le dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique et la propagation de l'ischémie cortical en lien avec les cortical spreading depressions. (D'après MacDonald [271])

2.4 TRAITEMENTS PREVENTIFS ET CURATIFS DU VC ET DE LA DCI

Malgré les progrès sur la physiopathologie de ces phénomènes, relativement peu de traitements, aussi bien préventifs que curatifs, se sont avérés réellement efficaces pour diminuer l'incidence de la DCI et surtout pour améliorer le pronostic à long terme des patients victimes d'aSAH. Nous essaierons ainsi, dans cette partie, d'aborder les principales thérapeutiques qui ont fait l'objet d'études cliniques.

2.4.1 MESURES MEDICALES DE PREVENTION ET TRAITEMENTS PREVENTIFS PHARMACOLOGIQUES

2.4.1.1 "Triple H therapy"

Le traitement hyperdynamique ou "triple H therapy" est proposé depuis longtemps comme un traitement préventif de la survenue du VC et de la DCI.[272,273] Il consiste à associer une hypervolémie, une HTA induite et une hémodilution. L'hypothèse en faveur de cette stratégie est l'augmentation induite du DSC permettant un maintien de la CPP.[25] Des trois composantes de ce traitement, l'hémodilution n'est plus utilisée en raison de la réduction du transport en oxygène qu'elle peut induire malgré un DSC et une extraction préservés.[274,275] L'utilisation en pratique de cette "triple H therapy" repose uniquement sur les résultats d'essais non contrôlés, aucune étude randomisée n'ayant démontré de bénéfice en termes de réduction de l'incidence de la DCI et en termes d'amélioration du pronostic fonctionnel des patients. En préventif, la "Triple H therapy" reste recommandée mais se limite actuellement au contrôle de la volémie.[2,25]

2.4.1.2 Nimopidine

La nimodipine, première molécule à être testée dans le traitement de la DCI,[276] est un antagoniste des récepteurs calciques. Elle reste le seul traitement pharmacologique qui entraine une réduction de l'incidence de la DCI et une amélioration du pronostic dans les SAH.[133,276,277] Le mécanisme à l'origine de ces effets bénéfiques demeure incertain et il semble que l'action vasodilatatrice des grandes artères n'en soit pas l'explication. La nimodipine serait plutôt neuroprotectrice en bloquant l'influx de calcium après le début de l'ischémie du tissu ce qui éviterait l'extension des lésions.[133,278] Les autres hypothèses évoquent une action protectrice de la nimodipine vis-à-vis des microthromboses et des CSD.[71]

2.4.1.3 Statines

Les effets vasculaires pléiotropes des statines incluent des actions bénéfiques sur l'inflammation endothéliale, sur le stress oxydatif, sur l'inhibition de l'adhésion et de

l'agrégation des plaquettes et ces actions sont à la base des effets qu'ils exercent sur les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques.

Les résultats des études évaluant l'efficacité des statines dans la prévention de la DCI restent contradictoires [279-282] et une récente méta-analyse de l'ensemble des travaux cliniques a rapporté que les statines n'ont finalement aucun effet significatif sur aucun des paramètres suivis qui comprenaient la DCI, la mortalité, les séquelles neurocognitifs et le VC angiographique.[279]

Au final, dans les dernières recommandations, il est stipulé que les patients ayant une statine avant la SAH doivent continuer à la prendre. Il est également indiqué que le traitement par statines à la phase aiguë de la SAH pouvait être envisagé chez les patients naïfs en statines. Ce dernier point sera potentiellement remis en question lors des résultats d'un essai clinique prospectif, randomisé et contrôlé de la simvastatine.[2,77]

2.4.1.4 Magnésium

Le magnésium est un antagoniste non-compétitif des canaux calciques et un vasodilatateur puissant ayant également des propriétés neuroprotectrices connues [283,284]. L'hypomagnésémie est observée chez plus de 50% des patients atteints de SAH, et cette incidence semble liée à la gravité du saignement. Cette hypomagnésémie serait un facteur prédictif de DCI. En dépit d'un certain nombre d'études,[285-289] le résultat décevant du seul essai clinique de phase III montrant l'inefficacité du magnésium sur l'incidence de la DCI et sur le pronostic [290] a considérablement refroidi l'enthousiasme des cliniciens. En conséquence, il n'est pas recommandé d'administrer systématiquement du magnésium, il est seulement demandé d'éviter les hypomagnésémies.[25,77]

2.4.1.5 Autres

De nombreuses autres pistes thérapeutiques ont également fait l'objet d'essais cliniques comme le clazosentan, les anticoagulants ou les antifibrinolytiques.[8,277] Malheureusement, aucune de ces thérapeutiques n'a montré assez de bénéfice pour être envisagée en pratique clinique.

2.4.2 TRAITEMENT CURATIF

Lorsque la DCI est mise en évidence, il est possible de traiter de manière curative ce phénomène. Le traitement initial comporte l'optimisation de l'hémodynamique qui vise à améliorer la perfusion cérébrale. Même si aucun essai randomisé n'a été réalisé, l'amélioration rapide de nombreux patients avec cette thérapie et leur aggravation quand elle est arrêtée prématurément reste une indication intéressante de son efficacité. Le mécanisme exact de ce bénéfice n'est pas clairement connu. Actuellement, le maintien de l'euvolémie et surtout l'induction d'une HTA semblent être privilégiés par rapport à la "triple H therapy".[274]

L'angioplastie transluminale consiste en une dilatation des artères de gros calibre selon un procédé mécanique par utilisation d'un ballon et/ou pharmacologique par injection intra-artérielle de vasodilatateurs (Figure 16). Bien qu'il existe un risque de complications, les résultats morphologiques de l'angioplastie mécanique sur les examens complémentaires de contrôle sont généralement excellents et un résultat fonctionnel favorable peut être observé chez 60% des patients.[291,292] Pour traiter les VC distaux, l'angioplastie pharmacologique est préférée. Les inhibiteurs calciques (nimodipine ou nicardipine) et le vérapamil ont remplacé la papavérine, utilisée depuis 1992,[293] en raison notamment d'effets secondaires moins importants et d'une efficacité plus prolongée sur le calibre artériel. Les grandes séries de cas ont montré une amélioration clinique et angiographique parfois spectaculaire.[294] Le traitement endovasculaire est ainsi recommandé pour le traitement des DCI résistantes au traitement par HTA induite.[25] En pratique, le moment exact de l'intervention est une décision complexe qui doit exiger une discussion multidisciplinaire.[295] La confirmation du VC doit évidemment être réalisée au préalable par une angiographie.

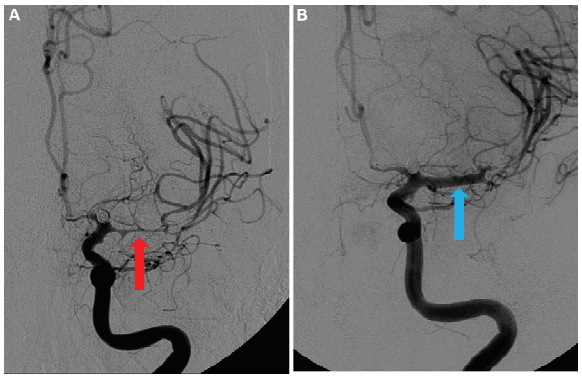


Figure 16. Images artériographiques pré (A) et post (B) angioplastie transluminale obtenues chez une femme de 37 ans victime d'une aSAH en lien avec la rupture d'un anévrisme de l'artère carotide interne gauche.
Une angioplastie transluminale a été réalisée pour traiter le vasospasme sévère dans les segments M1 et M2 de l'artère cérébrale moyenne gauche (A, flèche rouge indiquant le lieu du vasospasme). Ce traitement a entrainé un retour à un calibre normal du segment M1 de cette artère cérébrale moyenne gauche (B, flèche bleu montrant ce segment M1 de calibre normal).
(Figure modifiée d'après Majoie [296])

3 MONITORING DES PATIENTS ASAH

Comme nous l'avons vu précédemment, l'aSAH est une pathologie au cours de laquelle de nombreuses complications aiguës ou retardées peuvent survenir ce qui nécessite, après la prise en charge de l'anévrisme, une hospitalisation de ces patients dans un service de réanimation neurologique.

L'objectif de la prise en charge de ces patients est d'une part de maintenir les apports généraux en oxygène et en substrat énergétiques indispensables à la survie des cellules cérébrales et d'autre part de détecter les phénomènes pathologiques retardés compromettant la survie de ces cellules pour les corriger rapidement et éviter l'apparition de lésions cérébrales irréversibles focales ou diffuses. Il parait ainsi nécessaire pour les cliniciens de disposer de techniques permettant de surveiller le fonctionnement général du cerveau mais également le fonctionnement plus local. Il existe actuellement de nombreuses techniques de monitoring, plus ou moins invasives, qui offrent la possibilité de suivre l'apparition des complications notamment la survenue d'un VC et/ou d'une DCI.

3.1 SURVEILLANCE DE LA PERFUSION CEREBRALE ET DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL

3.1.1 RAPPELS SUR LES PROPRIETES BIOMECANIQUES ET HEMODYNAMIQUES INTRACRANIENNES

3.1.1.1 Propriétés biomécaniques

La boîte crânienne est une enveloppe ostéo-méningée inextensible, dont le volume total est reparti en trois composantes : le volume du parenchyme cérébral (1), le volume des structures ventriculaires (2) et le volume vasculaire (3). Toute expansion d'une des composantes peut être responsable d'une HTIC.

Sur le plan physiologique, la CPP est corrélée à l'ICP et à la pression artérielle moyenne (PAM) par la relation suivante :

$$CPP = PAM - ICP$$

La tolérance volumique de la cavité crânio-méningée est faible et elle peut être estimée par un index en coordonnée semi-logarithmique, appelé index pression-volume (PVI) (Figure 17) :

$$PVI = \Delta V/\log(Pp/P0)$$

où ΔV est le volume additionné au LCR, P0 est l'ICP à l'état de base, Pp est l'ICP après addition du volume précité. Cet index indique le volume qu'il faudrait ajouter au contenu intracrânien pour multiplier par un facteur 10 l'ICP. La normale de cet index est de l'ordre de 20 mL. Cela signifie en pratique que l'adjonction brutale d'un volume de 25 mL augmente l'ICP de 10 mmHg à 100 mmHg, c'est à dire au niveau de la PAM. La CPP devenant nulle, il est ainsi possible d'objectiver que l'adjonction d'un faible volume suffit à provoquer un arrêt circulatoire cérébral.

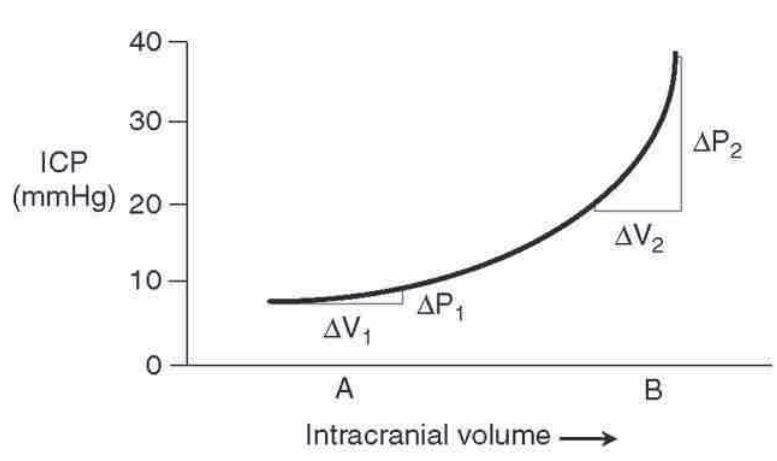


Figure 17. Courbe de la pression intracrânienne (ICP) en fonction du volume intracrânien.
Lorsque le volume intracrânien initial est faible et les mécanismes de compensation ne sont pas épuisées (point A), les augmentations de volume intracrânien produisent de petite modification d'ICP (ΔV_1 et ΔP_1) un petit changement dans la pression intracrânienne. A l'inverse lorsque les mécanismes compensatoires sont épuisés, des augmentations similaires de volume intracrânien (ΔV_2) se traduisent par une forte augmentation de l'ICP (ΔP_2).

Lors de l'augmentation du volume intracrânien, des mécanismes de compensation peuvent se mettre en place. Ainsi, toute augmentation de volume de l'une des trois composantes provoque le déplacement hors de la boite crânienne d'un volume égal d'un autre compartiment. En pratique, en dehors des phénomènes d'engagement du tissu cérébral, la compensation volumique se fait essentiellement par déplacement du LCR. Cependant, le volume de LCR mobilisable est limité. En effet chez l'adulte, le système ventriculaire et les espaces sous-arachnoïdiens contiennent chacun de 25 à 35 mL ce qui représente le volume maximum mobilisable. Ces propriétés biomécaniques montrent que le cerveau et la boîte

crânienne sont sensibles aux nombreuses agressions cérébrales potentielles qui peuvent modifier le volume intracrânien.

3.1.1.2 Propriétés hémodynamiques intracrâniennes

Pour équilibrer ces propriétés biomécaniques qui laissent envisager des perturbations possibles de la CPP, il existe des propriétés hémodynamiques permettant de réguler cette CPP si importante pour maintenir le DSC.

3.1.1.2.1 Autorégulation cérébrale

Le DSC normal est d'environ 50 mL/ 100 g/ min. Il est maintenu relativement constant dans une large plage de CPP qui varie entre 60 mmHg et 130 mmHg. Il existe cependant une variabilité interindividuelle des limites de CPP entre lesquelles le DSC est maintenu constant. En dessous et au-dessus de ces bornes, le DSC varie proportionnellement à la CPP. Le terme d"autorégulation" appliqué au cerveau a été introduit par Lassen à la fin des années 1950 en analogie avec la physiologie rénale. En conditions normales, le débit sanguin cérébral est stable malgré les variations de pression artérielle grâce à la variation de la résistance vasculaire cérébrale. Ainsi, l'autorégulation du DSC repose sur la vasomotricité de la circulation cérébrale (Figure 18).

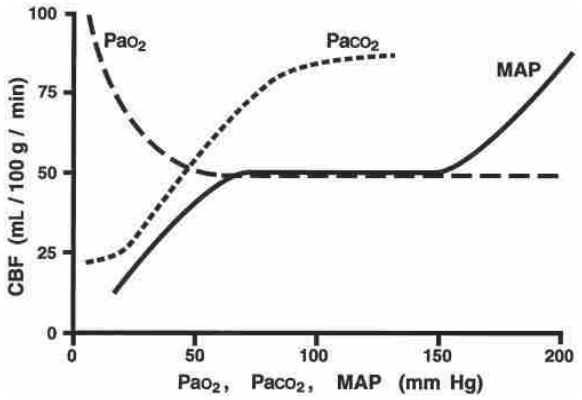


Figure 18. Variations de débit sanguin cérébral (CBF) causées par des modifications indépendantes de la pression artérielle de dioxyde de carbone et d'oxygène ($PaCO_2$ et PaO_2) et de pression artérielle moyenne (MAP, autorégulation cérébrale).

L'autorégulation du DSC ne se limite pas à la PAM. Chez le sujet sain, la diminution de l'hématocrite entraîne par exemple, une réduction de la viscosité sanguine et une vasodilatation cérébrale qui provoquent une augmentation du DSC permettant de compenser la baisse du contenu artériel en oxygène. Il existe également un couplage régional entre DSC et métabolisme cérébral. La régulation métabolique du DSC englobe des mécanismes complexes au niveau de la microcirculation cérébrale. Cet équilibre entre apports et besoins cérébraux en oxygène, sont essentiellement déterminés par le DSC lorsque la pression artérielle en O_2 (PaO_2) et l'hémoglobine sont constants.[297]

3.1.1.2.2 Réactivité au dioxyde de carbone (CO_2)

Il est maintenant admis que les variations de capnie entrainent des variations de DSC par l'intermédiaire d'une action sur le diamètre des vaisseaux (Figure 18). Ainsi, l'hypocapnie entraine une vasoconstriction alors qu'à l'inverse l'hypercapnie entraine une vasodilatation. Les modifications du tonus vasculaire cérébral ne sont pas dues au CO_2 lui-même mais aux modifications induites de la concentration en ions H+ du LCR et du milieu interstitiel. Les effets des modifications de $PaCO_2$ sur le tonus vasculaire sont transitoires et ne durent que quelques heures du fait d'une normalisation progressive du pH. Cette normalisation du pH est attribuée à l'activité de l'anhydrase carbonique au niveau de la BHE. Il est ainsi estimé que ces modifications de $PaCO_2$ entrainent un accroissement de 5% du DSC par mmHg de $PaCO_2$.

3.1.1.2.3 Interactions réciproques capnie-autorégulation, CPP-réactivité au CO_2

La $PaCO_2$ est un important modulateur du DSC et de l'autorégulation cérébrale. Ainsi, la vasodilatation hypercapnique limite les capacités de vasodilatation supplémentaire lors d'une diminution de la CPP. A l'inverse, à la limite supérieure du plateau d'autorégulation, les vaisseaux relaxés par l'hypercapnie augmentent moins leurs résistances. Le phénomène inverse se produit lors de l'hypocapnie. Ainsi, l'hypercapnie déplace les limites inférieures et supérieures du plateau d'autorégulation vers les valeurs respectivement plus hautes et plus basses de CPP rendant ainsi plus étroit le plateau d'autorégulation. L'hypocapnie de son côté élargit le plateau d'autorégulation.

3.1.2 MESURES EN CONTINU DE L'ICP ET DE LA CPP

L'ICP et la CPP, qui peut être calculée par la formule CPP = PAM – ICP, sont des paramètres primordiaux pour le DSC. Si on modélise leur relation comme un écoulement de sang à travers un tube rigide, en fonction de la loi de Poiseuille, le DSC est proportionnelle à la CPP et au rayon du vaisseau cuve élevé à la puissance quatre et est inversement proportionnel à la viscosité du sang. Lorsque l'autorégulation est intacte, le principal déterminant du DSC est le rayon du vaisseau sanguin et la CPP n'a que peu d'impact. Inversement, lorsque l'autorégulation est absente (rayon du vaisseau restant constant), les changements de CPP impactent de manière significative le DSC. Ainsi en cas de lésion cérébrale aiguë, le DSC peut être compromis et un risque de complications ischémiques est alors accru. Dans ce contexte, le maintien de la CPP et la diminution de l'ICP deviennent un objectif majeur de la prise en charge de ces patients pour maintenir un DSC adéquat. .

L'immense majorité des techniques de mesure de l'ICP font appel, en clinique, à des procédés invasifs qui utilisent des transducteurs, permettant de transformer des variations de pression en variations électrique (effet piézo-électrique en particulier).[298] Les sites d'implantation des capteurs sont multiples : extra-dural, sous-dural, intraparenchymateux, intraventriculaire ou lombaire.

Le cathéter intraventriculaire est la méthode référence pour mesurer l'ICP. Il se place dans la corne ventriculaire frontale. Il s'agit d'une technique simple, précise dont la calibration peut se faire sans retirer le drain et elle permet d'associer une mesure de l'ICP et un drainage du LCR s'il survient une hydrocéphalie et/ou une HTIC.[298] Les principaux défauts de cette technique sont le risque important de colonisation bactérienne et d'infections (8%), le risque d'hémorragies intracérébrales, la mise en place difficile en cas de petits ventricules et lors de dégâts cérébraux important, la fuite ou l'obstruction du cathéter.

Les systèmes à capteurs internes utilisent des transducteurs par miroir déformable avec fibre optique ou par un système piézo-électrique. Parmi ces capteurs internes, les plus utilisés demeurent les capteurs à fibre optique. Ces capteurs à fibre optique, qui se placent directement dans le parenchyme, fournissent des valeurs d'ICP qui sont bien corrélées avec celles des cathéters intraventriculaires. Ces capteurs à fibre optique présentent l'avantage de pouvoir être placés très facilement et les complications hémorragique (2.5%) et infectieuses (4.75%) sont plus rares que pour le cathéter ventriculaire.[299,300] La limite principale de cette technique est la dérive progressive.[301] De plus, la calibration *in vivo* est impossible, ce qui

impose théoriquement le remplacement du cathéter si la durée de la mesure dépasse cinq jours. L'ensemble de ces capteurs permet un suivi en continu de l'ICP et par extrapolation de la CPP.

Bien que l'ICP et la CPP soient communément des variables suivies dans les aSAH notamment dans les formes cliniques graves, des recommandations précises normalisant les indications et les cibles thérapeutiques, comme il en existe pour les lésions cérébrales traumatiques, font défaut. L'augmentation de l'ICP survient chez plus de 50% des patients atteints d'aSAH, y compris chez les patients présentant des formes cliniques initiales de faible gravité.[302] Il a été montré qu'une ICP <20 mmHg laisse présager une issue favorable à 6 mois et à l'inverse des augmentations d'ICP >20 mmHg prédisent un risque accru de décès ou d'invalidité grave indépendamment de la gravité clinique initiale.[303] En se basant sur ces données cliniques et sur ce qui est indiqué chez les patients ayant un traumatisme crânien, la pratique courante est de maintenir des ICP <20mmHg et des CPP >60-70 mmHg pour assurer un DSC global correct et ainsi éviter des complications ischémiques.

En raison de ce manque de recommandations précises, il est fortement conseillé dans les aSAH de mesurer en parallèle d'autres variables physiologiques dans une approche multimodale.[25] L'interprétation de l'ensemble de ces variables peut alors permettre de déterminer les ICP et les CPP optimales sur une base individuelle en fonction de leur impact sur l'oxygénation des tissus et sur le métabolisme cérébral.

3.1.3 MONITORING DE LA CIRCULATION CEREBRALE

3.1.3.1 Doppler transcrânien (DTC)

Le DTC est une technique de Doppler pulsé qui permet d'enregistrer le flux ou la vitesse des globules rouges dans les gros troncs artériels intracrâniens. Cette technique a été décrite par Aaslid au début des années 1980.[304] L'effet Doppler peut être comparé aux variations de son que l'on entend quand une voiture passe à vive allure devant nous. L'analyse de ces variations de sons (vers l'aiguë quand la voiture s'approche puis vers les graves quand la voiture s'éloigne) peut permettre de retrouver la vitesse du véhicule. Par analogie, l'étude de la différence entre ultrasons émis et les ultrasons reçus par la sonde Doppler permet de mesurer la vitesse des globules rouges. Cet examen permet donc la mesure d'un flux ou vélocité (V) qui dépend principalement de 2 paramètres : la fréquence

d'émission des ultrasons et l'angle τ formé par le vaisseau étudié et le faisceau d'ultrasons (Vmesurée = V x Cos τ). Cet angle τ s'appelle l'angle d'insonation. Plus il est proche de 0° et plus la vélocité mesurée est proche de la vélocité réelle (Cos τ =1). Le DSC dans les gros troncs artériels est le produit de V avec la surface de section étudiée (S) : DSC = V x S

En utilisant l'effet Doppler, il est donc possible de mesurer la vélocité des globules rouges dans certains gros troncs artériels cérébraux, en amont (ACI, TB) ou en aval (ACA, ACM, ACP) du cercle de Willis. Pour cela 3 fenêtres osseuses peuvent être utilisées : transtemporale, transorbitaire et sous-occipitale. L'os temporal, encore appelé fenêtre temporale, est une zone privilégiée de passage du signal Doppler pour l'ACM.

Les appareils affichent la vitesse systolique, diastolique et moyenne. Cette vitesse moyenne (Vm) est la moyenne temporelle des ICPs de vélocité au cours d'un cycle cardiaque. Des valeurs normales pour ces vitesses ont été établies (Tableau 12), mais de nombreux facteurs physiologiques qui modifient le DSC modifient également les vitesses. Celles-ci sont donc à interpréter en fonction du contexte clinique. Les vélocimétries peuvent varier avec l'âge avec notamment des valeurs basses de vitesse dans l'ACM chez le nouveau-né, avec l'hémodilution [305] qui entraine une augmentation de ces vitesses, avec la $PaCO_2$ et la PaO_2 et avec le changement d'opérateur.[306]

Tableau 12. Vitesses circulatoires et index de pulsatilité obtenus par doppler transcrânien : valeurs normales chez l'adulte.

Artères cérébrales	Vitesses moyennes normales	Vitesses diastoliques normales	Vitesses systoliques normales	Index de pulsatilité normaux
Artère cérébrale moyenne	62 ± 12	45 ± 10	90 ± 16	0.90 ± 0.24
Artère cérébrale antérieure	50 ± 13	35 ± 10	71 ± 18	0.83 ± 0.17
Artère cérébrale postérieure	37 ± 10	26 ± 7	53 ± 11	0.88 ± 0.20
Tronc basilaire	39 ± 9	31 ± 9	52 ± 9	-

Dans l'aSAH, le DTC est un outil très utilisé pour le dépistage du VC. En effet, le VC diminuant le diamètre artériel, la vitesse circulatoire augmente tant que le débit reste préservé. Il est parfois difficile de connaitre la véritable source de l'augmentation de ces vélocimétries au cours d'une aSAH car elles peuvent être dues soit à un VC, soit à une hyperhémie ou hyperdébit et la survenue de ces deux phénomènes n'est pas rare au cours du suivi de ces patients.[307,308] Il est important d'avoir en tête également qu'une augmentation d'ICP associée à une vélocité normale ne signe pas l'absence de VC. En effet, au cours de cette situation

clinique fréquente, l'élévation de l'ICP diminue la pression de perfusion et les vitesses circulatoires sont abaissées. Il s'agit d'un faux négatif classique.

Afin de différencier l'hyperdébit du VC, Lindegaard *et al*. ont proposé d'analyser systématiquement la Vm au niveau de l'ACI et de calculer le ratio entre la Vm obtenue dans l'ACM et celles obtenue dans l'ACI.[309,310] En cas d'hyperdébit, les vitesses carotidienne et sylvienne augmentent dans les mêmes proportions tandis qu'en cas de VC seule la vitesse sylvienne augmente. La valeur normale de l'index décrit par ces auteurs est de 1.7 ± 0.4. Un index > 3 prédit un VC avec une sensibilité et une spécificité de près de 90%.

L'intérêt de ce DTC dans la détection du VC sur les différentes artères cérébrales a fait l'objet de nombreuses études comparatives avec l'artériographie.[311,312] Au final, le DTC n'est réellement fiable pour la détection du VC que pour l'ACM avec une sensibilité de l'ordre de 67% et une spécificité de 99%.[313] Le manque de sensibilité est lié aux VC distaux qui ne peuvent être diagnostiqués par le DTC, aux patients où le signal est difficile à obtenir ou aux situations comprenant une HTIC. Pour les autres artères, la sensibilité et la spécificité du DTC n'atteignent pas des valeurs acceptables pour valider une application clinique.

Pour le VC sur l'ACM,[309,310] des Vm < 120 cm/s et un index de lindegaard <3 sont considérés comme des valeurs normales. En revanche, des Vm > 200 cm/s et un index IL > 6 sont associés à un VC sévère. Les valeurs entre ces deux limites sont considérées comme associées à un VC modéré. Des études s'intéressant à la prédiction de la DCI ont montré que le DTC, en prenant des valeurs seuils (Vm sur l'ACM >200 cm/s) ou en prenant des variations sur des mesures quotidiennes, avait peu d'intérêt dans cette indication.[314,315] Dans l'aSAH, le DTC parait donc être plutôt un examen de dépistage qu'un examen diagnostique qui demande une confirmation angiographique ou une vérification en cas de doute si un résultat de DTC est normal.[316-319]

Bien que ce DTC comporte de nombreux inconvénients, il est encore largement utilisé dans la détection du VC et le suivi de la prise en charge de la DCI au cours de la SAH en raison de son caractère non-invasif qui permet de répéter les examens dans le temps.[320]

3.1.3.2 Mesure en continu du DSC par diffusion thermique

La mesure du débit par diffusion thermique (Hemedex®) utilise un cathéter flexible, contenant deux thermistances, une proximale et une distale, qui est inséré dans le tissu cérébral typiquement dans la substance blanche (20 à 25 mm sous la surface corticale). Le principe de la mesure du DSC régional est le suivant. La thermistance distale chauffe le tissu

environnant d'environ 2°C, créant ainsi un champ thermique sphérique, et la thermistance proximale, située à l'extérieur de ce champ thermique, mesure la température. La puissance dissipée fournit une mesure de la capacité du tissu à transporter la chaleur, qui est déterminée par les propriétés intrinsèques conductrices du tissu et par des propriétés de convection dues au DSC. En déterminant les propriétés conductrices du tissu (à partir de la vitesse initiale de propagation du champ thermique), et en la soustrayant de la quantité totale de chaleur transférée, une mesure quantitative du DSC régional peut être réalisée.[321]

Bien que cette mesure du DSC soit la seule méthode qui fournit des informations quantitatives en continu, la sonde ne surveille qu'un petit volume de tissu (environ 30 mm^3). Les taux d'hémorragie et d'infection liée à l'implantation de cette sonde demeurent inconnus mais sont probablement comparables à celles des sondes invasives similaires.

Dans les aSAH, des études suggèrent que ces sondes régionales peuvent détecter une diminution du DSC régional 3 à 9 jours après l'hémorragie, en corrélation avec l'ICP de risque du VC.[322] De plus, cette technique pourrait détecter l'ischémie avant que celle-ci ne soit cliniquement évidente.[323] Il est à noter qu'en France, l'autorisation d'utiliser cette méthodologie a été annulée et que ce produit a été retiré du marché.

3.1.3.3 Scanner de perfusion

Le scanner de perfusion est une technique relativement nouvelle qui permet une évaluation rapide qualitative et quantitative de la perfusion cérébrale en produisant des cartes de DSC, de volume sanguin cérébral (CBV), et de temps de transit moyen (mean transit time ou MTT). La technique est basée sur le principe du volume central (DSC = CBV / MTT) et nécessite l'utilisation d'un logiciel disponible dans le commerce qui utilise des algorithmes complexes pour produire les cartes de perfusion. Le scanner de perfusion consiste en une série de 45 rotations de 1 seconde initiée 6 secondes après administration de 50 ml de produit de contraste iodé. Les données recueillies sont analysées par section transversale de 5 mm, des régions d'intérêts sont ensuite délimitées avec un programme qui calcule alors le MTT du produit de contraste et le CBV régional. Finalement en combinant les valeurs respectives de MTT et CBV, le programme calcule le DSC régional par l'équation précédemment citée.

Le scanner de perfusion est de plus en plus utilisé chez les patients victimes d'aSAH notamment pour confirmer la présence d'un VC et/ou d'une DCI du fait de son caractère non invasif et de son assez bonne disponibilité. Le scanner de perfusion a été utilisé de trois façons différentes dans l'aSAH : au cours des premiers jours suivant l'hémorragie pour essayer de

prédire la survenue d'une DCI, au moment de la présumée DCI pour identifier un éventuel VC angiographique, et au moment de la présumée DCI.

Concernant les mesures de scanner de perfusion pendant la phase aiguë, elles ont été réalisées de manière prospective au cours des trois premiers jours post-aSAH chez 69 patients.[324] Cette étude a révélé qu'une asymétrie du DSC entre les hémisphères était un facteur prédictif indépendant de la DCI. Lorsque cette mesure a été ajoutée à d'autres facteurs prédictifs de la phase aiguë, une tendance à l'amélioration de la valeur prédictive de cette DCI a été observée. Dans une autre étude, cette fois rétrospective, sur 75 patients aSAH, il a été montré une différence significative des valeurs de DSC, de MTT et de CBV entre les patients qui ont développé une DCI et ceux qui n'en ont pas développé.[325] Ces résultats suggèrent que les déficits aigus de perfusion cérébrale peuvent prédisposer les patients à la survenue d'une DCI et qu'un scanner de perfusion au cours des trois premiers jours post-aSAH peut être utile dans la prise en charge de ces patients.

La capacité du scanner de perfusion à détecter le VC chez les patients ayant une suspicion de DCI a été étudiée dans plusieurs analyses rétrospectives. Wintermark *et al*. ont évalué 27 patients victimes d'aSAH et suspects de DCI et ils ont comparé la détection du VC par le scanner de perfusion à celle par angiographie cérébrale digitalisée (technique de référence).[326] Dans cette étude, le scanner de perfusion a permis de détecter le VC avec une sensibilité de 95%, une spécificité de 91%, une valeur prédictive positive de 71% et une valeur prédictive négative de 99%. Lorsque le scanner de perfusion est combiné à l'angioscanner, la valeur prédictive positive augmente à 90%. Dans une autre étude rétrospective, conduite chez 14 patients ayant une suspicion de DCI, cette forte concordance entre scanner de perfusion et angiographie cérébrale digitalisée a été confirmée (91% de concordance).[327]

Wintermark *et al*. ont suivi leur étude originale avec une évaluation prospective de 33 patients aSAH dans le but d'identifier les paramètres du scanner de perfusion qui étaient le plus approprié pour le diagnostic ou l'exclusion d'un VC.[328] Ils ont constaté que le MTT et le DSC sont corrélés avec les résultats de l'angiographie cérébrale digitalisée (94 et 91%, respectivement), mais que le MTT avait une sensibilité accrue (92% pour le MTT vs 75% pour le DSC) et que le DSC avait une meilleure spécificité (86% pour le MTT vs 95% pour le DSC). Ces résultats suggèrent que le MTT peut être utilisé comme outil de dépistage et que l'utilisation du DSC doit plutôt servir à confirmer la présence d'un VC angiographique. Une méta-analyse récente a repris l'ensemble des études comportant l'utilisation du scanner de perfusion pour confirmer la présence du VC angiographique.[329] Au final, lorsque l'on combine

les sensibilités et les spécificités de chacune de ces études, il en sort une sensibilité générale de 74% et une spécificité de 94%.[329]

Le scanner de perfusion a également été évalué comme un possible outil d'identification d'une DCI. Dankbaar *et al*. ont évalué, de façon prospective, 39 patients victimes d'aSAH qui ont fait l'objet, après une détérioration clinique, de la réalisation combinée d'un scanner sans injection, d'un scanner de perfusion et d'un angioscanner.[330] Au final, l'évaluation qualitative du scanner de perfusion a été jugée comme supérieure aux deux autres types de scanner pour diagnostiquer la DCI (sensibilité : 84%, spécificité : 79%, valeur prédictive positive : 88% et valeur prédictive négative : 73%).[330] Dans une étude suivante, ce même groupe de recherche a évalué, de façon prospective 85 patients victimes d'aSAH, l'intérêt du scanner de perfusion pour confirmer la présence d'une DCI.[331] Dans cette étude, l'analyse quantitative des données du scanner de perfusion a été réalisée (MTT >5.9s), et une sensibilité de 70% et une spécificité de 77% pour le diagnostic de DCI ont été obtenues. Une autre étude, utilisant une approche quantitative du scanner de perfusion mais cette fois-ci avec le DSC et le MTT (DSC < 25ml/100g/min et MTT > 6.5s), montre des résultats similaires en termes de sensibilité et de spécificité.[332] Il semble ainsi que les performances diagnostiques du scanner de perfusion soient un peu plus limitées dans cette indication.

3.1.4 ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHIE (EEG) EN CONTINU

L'hypoperfusion cérébrale entraîne des changements caractéristiques de l'activité électrique du cerveau incluant la perte de l'activité rapide, l'enrichissement en ondes lentes et l'atténuation du bruit de fond.[333] Ces anomalies électroencéphalographiques surviennent lorsque le DSC (normalement 50-70 ml/100g/min) diminue entre 25 et 30 ml/100g/min, bien avant que la mort neuronale se produise (plutôt pour des valeurs de DSC entre 10 et 12 ml/100g/min).[334] En utilisant la transformée de Fourier rapide, les données électroencéphalographiques brutes sont transformées en données quantitatives. Le logiciel facilite l'interprétation par le biais d'un affichage graphique au lit du patient. Cela permet aux cliniciens de reconnaître les changements inquiétants, incitant l'examen plus détaillé de l'activité cérébrale par un électroencéphalographiste qualifié. Bien que les paramètres électroencéphalographiques idéaux pour détecter l'ischémie ne soient pas clairs, les principaux signes électriques de l'ischémie sont : une réduction de la puissance totale du

spectre EEG, une baisse de variabilité des ondes alpha et une baisse du ratio alpha/delta traduisant le ralentissement du tracé.[335]

L' EEG en continu semble être en quelque sorte une technique de monitoring idéal car elle est non invasive, elle fournit des données régionales et globales en continu, et est largement disponible. Cependant, elle ne permet pas de quantifier le DSC. De plus, l'ischémie n'est pas la seule cause qui entraine des modifications dans l'activité électrique du cerveau. En effet, les artefacts exogènes dus à des appareils électroniques, aux mouvements du patient, les charges statiques générant des champs électriques alternatifs, les délogements d'électrode et la génération d'une quantité importante de données représentent un défi considérable de l'application de cet outil en réanimation.[335]

Des études sur la détection de la DCI chez des patients victimes d'aSAH ont évalué l'intérêt de cette technique. Dans une étude, tous les événements ischémiques cliniques ont été associés à des modifications électroencéphalographiques.[336] Ces changements précédaient souvent la survenue de la détérioration neurologique clinique et, dans 5 cas, cette technique a permis de détecter une ischémie asymptomatique confirmée par un scanner cérébral. La diminution de la variabilité α semble précéder le diagnostic du VC par DTC et angiographie de plus de 2 jours chez 10 des 19 patients.[337] Une diminution du ratio α/δ est également corrélée aux données cliniques et radiographiques de la DCI chez des patients de mauvais grade.[337] Lorsqu'il est utilisé de façon prospective, un évaluateur aveugle peut prédire une détérioration clinique et une réponse aux interventions thérapeutiques après l'apparition de la DCI en utilisant l'EEG en continu.[338] De manière générale, ces études suggèrent que l'EEG en continu peut avoir un rôle dans la prise en charge des SAH, mais des grandes études prospectives sont nécessaires.[339] Les recommandations récentes suggèrent que la surveillance par l'EEG en continu peut être considérée chez les patients graves pour lesquels la surveillance clinique est difficile voire impossible.[77]

Dans l'aSAH, l'EEG en continu permet également de mettre en évidence des états de mal non convulsifs ou de caractériser des crises convulsives qui sont très fréquentes dans les aSAH (4 à 24% des patients).[335] La thérapeutique anti-épileptique peut ainsi être plus facilement optimisée avec cette technique.

3.2 SURVEILLANCE DE L'OXYGENATION ET DU METABOLISME ENERGETIQUE CEREBRAL

3.2.1 RAPPELS SUR LES SUBSTRATS ENERGETIQUES CEREBRAUX ET LA PHYSIOPATHOLOGIE DU METABOLISME ENERGETIQUE CEREBRAL

Afin de comprendre l'intérêt des outils permettant de suivre le métabolisme énergétique cérébral (voir partie 3.2.4), il est important de rappeler sa physiopathologie.

L'encéphale ne représente que 2% de la masse corporelle mais sa consommation en oxygène (taux métabolique cérébral de la consommation en oxygène ($CMRO_2$) : 5ml/min/100g) et en glucose (taux métabolique cérébral de la consommation en glucose (CMRglc) : 31 µmol/min/100g) sont considérables et représentent respectivement 20% et 25% de la consommation totale de l'organisme au repos. En conséquence, le DSC est également élevé et représente 20% du débit cardiaque au repos.

Pendant longtemps, il a été admis que le glucose était le substrat énergétique obligatoire du cerveau adulte. Cependant, ce dogme a, depuis 1988 et la première mise en évidence de l'utilisation du lactate par les neurones,[340] été beaucoup remis en question et il est désormais admis que, dans certaines conditions, le cerveau a la capacité d'utiliser d'autres substrats énergétiques provenant du sang, tels que les corps cétoniques pendant le développement et le jeûne prolongé ou le lactate pendant les périodes d'activité physique intense et les périodes d'activation cérébrale prolongée.[341]

3.2.2 SUBSTRATS ENERGETIQUES CEREBRAUX ET PROCESSUS DE PRODUCTION D'ENERGIE

3.2.2.1 Métabolisme du glucose

Le glucose entre dans les cellules par l'intermédiaire de transporteurs spécifiques de glucose (GLUTs) et il est directement phosphorylé par l'hexokinase conduisant ainsi au glucose-6-phosphate. Le glucose-6-phosphate peut ensuite emprunter trois voies métaboliques principales (Figure 19).[342]

Premièrement, il peut être métabolisé par la voie de la glycolyse donnant lieu à la production de 2 molécules de pyruvate, 2 molécules d'ATP et une molécule de nicotinamide adénine dinucléotide (NADH). Par la suite, le pyruvate peut rentrer au sein de la mitochondrie où il est métabolisé dans le cycle des acides tricarboxyliques (ou cycle de Krebs) dont la première réaction correspond à une décarboxylation oxydative du pyruvate en acétyl-Coenzyme A (CoA) sous l'action de la pyruvate déshydrogénase. L'acétyl-CoA réagit ensuite avec l'oxaloacétate pour produire du citrate. Au cours de ce cycle, 3 paires d'électrons sont transférées de la forme oxydée du NADH (NAD+) au NADH alors qu'une paire est transférée de la forme oxydée de la flavine adénine dinucléotide (FAD) à sa forme réduite, le $FADH_2$. Les molécules de NADH et de $FADH_2$ transfèrent ensuite leurs électrons à l'oxygène moléculaire par l'intermédiaire de la chaine de transfert d'électrons mitochondriale qui produit alors de l'ATP dans le processus de phosphorylation oxydative. Du dioxyde de carbone et de l'eau sont également produits alors que de l'oxygène est consommé.

Le pyruvate peut également être réduit en lactate par l'action de la lactate déshydrogénase (LDH). Le lactate peut ensuite être libéré dans le milieu extracellulaire par l'intermédiaire des transporteurs d'acides monocarboxyliques (MCTs). L'oxydation complète du glucose produit beaucoup plus de quantité d'énergie sous forme de molécules d'ATP, dans la mitochondrie (30-34 ATP) que la voie conduisant au lactate (seulement 2 ATP).

Deuxièment, le glucose-6-phosphate peut être métabolisé via la voie des pentoses phosphates qui conduit à la formation de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate sous forme réduite (NADPH) (Figure 19)

Troisièmement, le glucose-6-phosphate peut également être utilisé pour stocker des unités glycosyl au sein du glycogène (Figure 19).

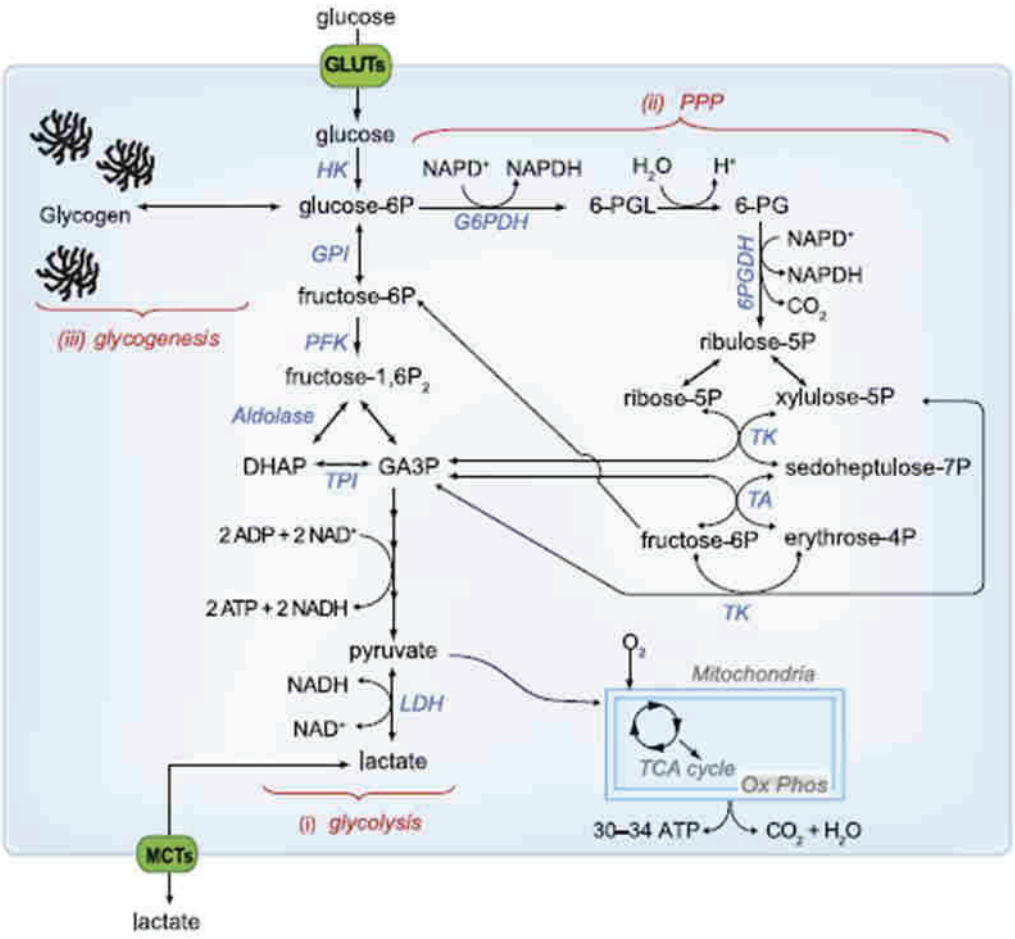


Figure 19. Représentation schématique du métabolisme du glucose dans les cellules cérébrales.
Le glucose pénètre dans les cellules via les transporteurs de glucose (GLUTs) et il est phosphorylé par l'hexokinase (HK) pour produire du glucose-6-phosphate (glucose-6P). Glucose-6P peut ensuite suivre trois grandes voies métaboliques :
***(i)** La glycolyse produisant deux molécules de pyruvate et de l'ATP et du NADH. Le pyruvate peut ensuite soit entrer dans les mitochondries, où il est métabolisé par le cycle de Krebs (TCA) puis par la phosphorylation oxydative (Ox Phos), soit être réduit en lactate par la lactate déshydrogénase (LDH) et ce lactate pourra être libéré dans l'espace extracellulaire via des transporteurs spécifiques (MCTs). L'oxydation complète du glucose produit une plus grande quantité d'énergie (molécules d'ATP) par la voie oxydative mitochondriale (30-34 ATP) que par la voie glycolytique (2 ATP).*
***(ii)** La voie des pentoses phosphates (PPP) conduisant à la production d'équivalent réduit sous la forme de NADPH.*
***(iii)** La voie de la glycogénèse, uniquement dans les astrocytes, conduisant au stockage d'unités glycosyl sous forme de glycogène*
6-PG : 6-phosphogluconate; G6PDH : glucose-6-phosphate déshydrogénase; 6 PGDH : 6-phosphogluconate déshydrogénase; 6-PGL : 6-phosphoglucono-δ-lactone; DHAP : dihydroxyacétone phosphate; érythrose-4P : érythrose-4-phosphate; Fructose-1,6-P_2 : fructose-1,6-disphosphate; GPI : glucose-6-phosphate isomérase; PFK : phosphofructokinase-1; ribose-5P : ribose-5-phosphate; ribulose-5P : ribulose-5-phosphate; sédoheptulose-7P : sédoheptulose-7-phosphate; TA : transaldolase; TPI : triose phosphate isomérase TK : transkétolase; xylulose-5P : xylulose-5-phosphate.
(Figure modifiée d'après Bélanger [342])

Le glucose est également un intermédiaire dans d'autres voies métaboliques comme celles conduisant à la synthèse de neurotransmetteurs tels que le glutamate, l'acide γ-

aminobutyrique (GABA) et l'acétylcholine. Il est aussi un constituant essentiel des glycoprotéines et les glycolipides présents dans les cellules neuronales.[343]

3.2.2.2 Les corps cétoniques

Dans des circonstances particulières, des corps cétoniques peuvent être produits à partir du catabolisme lipidique.[344,345] Le jeûne prolongé ou le diabète sont ainsi deux circonstances où la disponibilité du glucose pour les tissus est inadéquate et où la concentration plasmatique en corps cétoniques augmente fortement. Ces corps cétoniques peuvent alors être utilisés en tant que substrat énergétique via leur métabolisation en acétyl-CoA qui pourra alors rentrer dans le cycle des acides tricarboxyliques et conduire ainsi à la production de molécules d'ATP.

3.2.2.3 Autres substrats énergétiques

De nombreux intermédiaires métaboliques ont été évoqués comme substrats alternatifs du glucose pour le métabolisme énergétique cérébral.[341,346,347] Il a notamment été montré que le mannose pouvait soutenir une fonction cérébrale normale en l'absence de glucose. Le mannose passe à travers la BHE rapidement et est converti en fructose-6-phosphate en deux étapes enzymatiques. Cependant, le mannose n'est pas normalement présent dans le sang et par conséquent, il n'est pas considéré comme un substrat physiologique du métabolisme énergétique.

Le lactate et le pyruvate peuvent être une source d'énergie.[346,348] En effet, ils peuvent maintenir l'activité synaptique au sein de tranches de cerveau maintenues dans un milieu physiologique sans glucose. En revanche, *in vivo*, en raison de leur passage limité à travers la BHE, le lactate et le pyruvate circulants ne peuvent se substituer au glucose. Cependant, s'ils sont produits au sein du parenchyme à partir du glucose, le lactate et le pyruvate peuvent devenir les substrats privilégiés pour les neurones.[349]

3.2.3 COUPLAGE ENTRE ACTIVITE NEURONALE, DSC ET METABOLISME ENERGETIQUE CEREBRAL

Le maintien et la restauration des gradients ioniques dissipées par des processus tels que les potentiels d'action, les potentiels post-synaptiques, la recapture et le recyclage des neurotransmetteurs, sont les principaux processus contribuant aux besoins énergétiques élevés

du cerveau.[350,351] Parmi eux, les potentiels synaptiques, plutôt que les potentiels d'action, semblent représenter de loin le principal coût énergétique lié à l'activité neuronale.[351] Les synapses excitatrices sont largement prédominantes dans la substance grise, celles utilisant le glutamate représentant au moins 80% des synapses excitatrices corticales, suggérant que la neurotransmission excitatrice compte pour la plupart des besoins énergétiques au niveau cortical. En conséquence, il a été estimé que la neurotransmission médiée par le glutamate est responsable de la plupart (environ 80%) de l'énergie dépensée dans la substance grise.[350,352,353]

Une caractéristique frappante du métabolisme énergétique cérébral est le couplage étroit qui existe entre la demande énergétique neuronale et les apports en glucose et en oxygène par la vascularisation. En effet, les augmentations de l'activité cérébrale sont toujours accompagnées par des changements de débit sanguin local et d'utilisation du glucose. Ces processus correspondent à l'existence, au niveau cérébral, d'un couplage neurovasculaire et neurométabolique (Figure 20). Ces relations étroites constituent la base des techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale. Parmi l'ensemble de ces techniques, la tomographie par émission de positons (TEP) permet de déterminer le CMRglc, le $CMRO_2$, ou le DSC, tandis que l'IRM fonctionnelle mesure principalement l'oxygénation du cerveau et le volume sanguin.[347,354,355]

Comme les neurones consomment le plus d'énergie lors de l'activation cérébrale, il a d'abord été rationnellement supposé que les mesures de CMRglc par TEP au 18F-fluoro-2-désoxyglucose (FDG) reflètent directement l'utilisation neuronale du glucose.[356] En outre, il a été supposé que le métabolisme neuronal utilisait des processus strictement oxydatifs, c'est-à-dire dépendants de l'oxygène vu que l'oxydation du glucose, au niveau mitochondrial, permet de fournir un plus grand nombre de molécules d'ATP que la glycolyse elle-même (processus non oxydatif à savoir la production de lactate).

Au milieu des années 1980, une importante série d'études TEP réalisée par Fox et Raichle a contesté cette hypothèse, et leur travail a conduit à une percée majeure pour la compréhension des mécanismes expliquant les liens entre activité neuronale et métabolisme du glucose.[357,358] Chez l'homme adulte éveillé, ils ont observé que les augmentations du DSC et de l'utilisation du glucose dépendante de l'activité (visuelle ou somatosensorielle) n'étaient que légèrement compensées par une augmentation parallèle de la consommation en oxygène [357,358] (Figure 20). Un tel découplage entre DSC et $CMRO_2$ a constitué le point de départ pour le développement de l'IRM fonctionnelle par contraste blood oxygenation level-dependant (BOLD).[347,355,359] Ces observations fondamentales ont également étayé la notion selon laquelle les besoins métaboliques des tissus nerveux actif sont satisfaits, au moins

partiellement, par un métabolisme non oxydatif du glucose (par exemple, la glycolyse). Cette hypothèse a ensuite été soutenue par les études utilisant la résonnance magnétique nucléaire de l'atome d'hydrogène montrant des augmentations des taux de lactate dans différentes zones cérébrales en réponse à l'activité neuronale.[354] Ce résultat démontre empiriquement que le métabolisme non oxydatif glycolytique augmente lors d'une élévation de l'activité cérébrale. Il est maintenant généralement admis que, (a) suite à des modifications transitoires de l'activité neuronale, les apports énergétiques augmentent en fonction de la demande en énergie, que (b) le DSC et le CMRglc augmentent de manière plus importante que l'utilisation de l'oxygène et que (c) les processus à la fois oxydatifs et non oxydatifs sont impliqués pour répondre à l'augmentation des besoins métaboliques.[354]

Ces observations soulèvent des questions fondamentales quant aux mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent l'augmentation du métabolisme du glucose oxydatif et non oxydatif au cours de l'activité synaptique. La contribution majeure des astrocytes à la neuroénergétique[360,361] a fourni une clé pour la compréhension de ces questions.

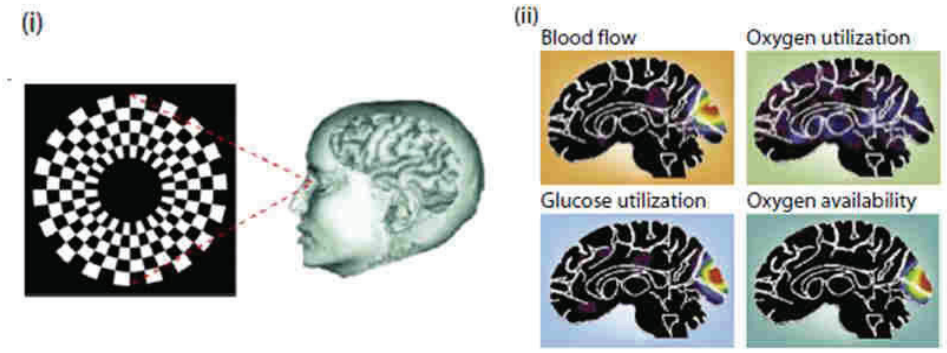


Figure 20. Régulation différentielle du débit sanguin cérébral (DSC), du taux métabolique cérébral d'oxygène ($CMRO_2$) et de glucose (CMRglc) lors de l'activation du cerveau chez l'homme.
(i) *La stimulation du cortex visuel humain a été réalisée expérimentalement par la présentation d'un stimulus visuel*
(ii) *Détermination du DSC, du $CMRO_2$ et du CMRglc par tomographie par émission de positon lors de cette stimulation visuelle. En comparaison avec l'affichage d'un écran vide, la stimulation visuelle produit des changements marqués de l'activité dans les aires visuelles du cerveau, comme le montre les images TEP utilisant des pseudocouleurs (allant du bleu pour une légère augmentation au rouge pour une augmentation importante). Les augmentations du DSC et de l'utilisation du glucose dans le cortex visuel observées ne sont pas accompagnées par des augmentations similaires de l'utilisation de l'oxygène, ce qui suggère que les besoins métaboliques associées à l'activation du cerveau sont en partie pris en charge par la glycolyse anaérobie. En conséquence, la disponibilité locale en oxygène augmente.*
(Figure modifiée d'après Bélanger [342])

3.2.3.1 Rôle de l'interaction astrocytes-neurones

3.2.3.1.1 Rappels sur l'organisation cytoarchitecturale du cerveau

Les astrocytes sont beaucoup plus nombreux que les neurones dans le cerveau humain.[362] Ils jouent un rôle clé dans de nombreuses fonctions du système nerveux central, y compris l'homéostasie du glutamate, des ions et de l'eau, la défense contre le stress oxydatif, le stockage de l'énergie sous forme de glycogène, la formation de cicatrices, la réparation des tissus, la modulation de l'activité synaptique par la libération de gliotransmetteurs et la formation des synapses et leur remodelage.[342,363] Les astrocytes présentent des caractéristiques cytoarchitecturales et phénotypiques uniques qui leur permettent de sonder le milieu extracellulaire et de répondre de façon dynamique aux changements de leur microenvironnement. Du fait de leur morphologie ramifiée qui leur permet d'entourer la plupart des synapses et d'apposer des pieds (endfeet) au contact des capillaires cérébraux, ils sont le siège de deux types de processus : les processus périsynaptiques visant à réguler l'activité des synapses et les processus vasculaires visant à réguler le tonus des vaisseaux sanguins intraparenchymateux.

Les processus périsynaptiques nécessitent un large éventail de récepteurs pour fonctionner, notamment des récepteurs pour les neurotransmetteurs, pour les cytokines et pour les facteurs de croissance, ainsi que de nombreux transporteurs et canaux ioniques. Parmi ceux-ci, les récepteurs et les transporteurs de glutamate sont particulièrement importants, car ils peuvent agir en tant que détecteurs et contrôleurs de la neurotransmission glutamatergique neuronale. Les pieds astrocytaires enveloppent presque entièrement les vaisseaux sanguins intracérébraux.[364-366] Ces pieds expriment plusieurs types de protéines à leur surface luminale, notamment des transporteurs de glucose et des transporteurs de type aquaporine 4.[364] Il a été montré que les astrocytes humains présentaient des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles plus complexes que leurs homologues de rongeurs,[366] ce qui suggère une évolution phylogénétique de la complexité des astrocytes. Par exemple, les astrocytes du néocortex humain sont 2,6 fois plus grand et font contact avec 10 fois plus de prolongements neuronaux que les astrocytes de souris.[366] Un aspect frappant de la biologie des cellules gliales est que les astrocytes sont des cellules territoriales : il existe en effet très peu de chevauchement entre des astrocytes voisins,[366,367] qui forment ainsi des domaines anatomiques très organisés, interconnectés en réseaux fonctionnels par les jonctions communicantes. Il a été démontré qu'un seul astrocyte mature de rongeur s'associe aux

dendrites de 300 à 600 neurones et participe à l'activité d'un nombre de synapses compris entre 20 000 et 12000 (jusqu'à 2 000 000 chez l'homme).[366]

3.2.3.1.2 Spécialisation métabolique des neurones et des cellules gliales

Bien que le cerveau soit un grand consommateur d'énergie, il contient très peu de réserves énergétiques et dépend de l'apport ininterrompu de substrats énergétiques via la circulation. Des détériorations de ces apports peuvent entraîner une perturbation des fonctions neurologiques, une perte de conscience et le coma en quelques minutes. Comme déjà mentionné, les cellules du cerveau peuvent utiliser efficacement divers substrats énergétiques en plus du glucose.[368] La plupart de ces métabolites sont formés de façon endogène en utilisant le glucose comme source de carbone. Parmi ces substrats, le lactate a été le centre de beaucoup d'attention ces dernières années. Ce lactate est présent dans l'espace extracellulaire à des concentrations similaires à celles du glucose (entre 0,5 et 1,5 mm), et alors qu'il a longtemps été considéré comme un produit terminal du métabolisme, ce point de vue a radicalement changé devant le nombre d'études indiquant qu'il représente une importante source d'énergie pour le cerveau.[369-372] Il est ainsi suggéré que le lactate, et non le pyruvate, est le produit final de la glycolyse.[373] Dans cette optique, l'existence d'un possible complexe d'oxydation du lactate au niveau mitochondrial a été rapporté dans les neurones qui permettrait l'entrée du lactate et son oxydation dans les mitochondries.[374]

Les astrocytes et les neurones ont la capacité d'oxyder complètement le glucose et/ou le lactate,[368] ce qui est en accord avec l'observation que ces deux types cellulaires contiennent des nombres équivalents de mitochondries.[375] Cependant, dans des conditions physiologiques, les neurones et les astrocytes utilisent préférentiellement des voies métaboliques différentes mais complémentaires, permettant ainsi une coopération métabolique importante.[375-377]

Profil métabolique des neurones

Conformément à leurs besoins énergétiques plus élevés, les neurones maintiennent un taux élevé de métabolisme oxydatif comparativement aux cellules gliales.[378-381] Un grand nombre de preuves montre que les neurones peuvent utiliser efficacement le lactate comme substrat énergétique [369,371,382-384] et même montrer une préférence pour le lactate sur le glucose lorsque les deux substrats sont présents.[379,380] Des données récentes permettent de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent ces fonctions neuronales. En effet, il a été rapporté que l'enzyme 6-phosphofructose-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3 (PFKFB3)

est pratiquement absente dans les neurones, en raison de sa dégradation constante par le protéasome, ce qui contraste avec ses niveaux d'expression élevés observés dans les astrocytes.[376,385] Cette enzyme est responsable de la production de fructose-2,6-diphosphate qui est un puissant activateur de l'enzyme glycolytique phosphofructokinase-1. En raison de cette faible production de fructose-2,6-diphosphate, les neurones affichent un taux glycolylitique plus lent et, contrairement aux astrocytes, ils sont incapables de réguler positivement cette voie en réponse au stress cellulaire induit par le NO.[376,385] De plus, l'activation de la glycolyse neuronale via la surexpression de PFKFB3 conduit à un stress oxydatif et à l'apoptose,[376] ce qui suggère que les neurones ne peuvent pas se permettre de maintenir un taux glycolytique élevé. En effet, dans cette étude, les auteurs ont montré que l'augmentation du flux de glucose via la glycolyse se fait au détriment du métabolisme par la voie des pentoses phosphates, qui est essentielle pour la production de NADPH, et donc au détriment du maintien du potentiel antioxydant cellulaire. Alors que la contribution exacte des voies glycolytiques et des pentoses phosphates pour la consommation de glucose des neurones reste à être établie dans des conditions normales, il semble qu'un bon équilibre entre ces deux voies doit être maintenu dans les neurones afin de satisfaire leurs besoins énergétiques et de préserver leur potentiel antioxydant. Conformément à cela, l'utilisation du lactate comme substrat oxydatif pourrait fournir un moyen pratique pour produire de grandes quantités d'ATP en contournant la glycolyse, laissant ainsi le glucose entrer dans la voie des pentoses phosphates.[386]

Le neurone dispose également de certains types de transporteurs adaptés à son profil métabolique. En effet, les neurones peuvent capter le glucose via le transporteur GLUT3, dont la densité est corrélée au niveau d'utilisation cérébrale locale de glucose, et également le lactate par l'intermédiaire du transporteur MCT2 qui est le transporteur MCT le plus densément exprimé au niveau neuronal et qui présente une très grande affinité pour le lactate.

Profil métabolique des astrocytes

Les astrocytes présentent des taux inférieurs de métabolisme oxydatif par rapport à celui des neurones mais ils utilisent avidement le glucose et ils présentent un taux glycolytique élevé.[376,380,387] Une grande partie du glucose entrant dans la voie de la glycolyse dans les astrocytes est libérée sous forme de lactate dans l'espace extracellulaire.[361,375,379,380,384] La nature glycolytique des astrocytes et leurs préférences pour la production et la libération de lactate au lieu de l'entrée du pyruvate dans le cycle de Krebs,

sont le résultat d'un profil d'expression génique spécifique qui implique plusieurs enzymes et des transporteurs agissant de concert pour produire ce phénotype. Par exemple, le niveau d'expression importante de PFKFB3 dans les astrocytes favorise un taux glycolytique élevé via l'activation allostérique de la phosphofructokinase-1 par le fructose-2,6-biphosphate. Une autre caractéristique des astrocytes, au niveau mitochondrial, est le faible niveau d'expression du transporteur aspartate/glutamate, un composant de la navette malate/aspartate qui assure le transfert des équivalents réduits (par exemple, le NADH) du cytosol vers la mitochondrie.[388,389] Dans ce contexte, la conversion glycolytique du pyruvate en lactate dans le cytosol, fournit un moyen d'assurer le maintien d'un ratio NAD+/ NADH élevé, ce qui est essentiel pour maintenir un taux glycolytique élevé. Enfin, la conversion du pyruvate en lactate dans les astrocytes pourrait également être favorisée par de faibles niveaux d'expression[390] et/ou par une inactivation médiée par le jeu des phosphyralations[380,391] de la pyruvate déshydrogénase, une enzyme clé qui régule l'entrée du pyruvate dans le cycle de Krebs.

Les astrocytes disposent de transporteurs spécifiques pour les substrats énergétiques. L'astrocyte réalise le transport du glucose à travers la BHE grâce à leur transporteur membranaire GLUT1. Concernant les transporteurs de lactate, l'astrocyte présente, sur sa membrane, des transporteurs MCT1 peu sélectifs et présentant une distribution ubiquitaire au niveau du système nerveux central et des transporteurs MCT4 très densément exprimés sur la membrane astrocytaire.[392-395]

3.2.3.1.3 La navette astrocyte-neurone du lactate

Il est généralement considéré que la dépense d'énergie des astrocytes ne représente que 5% à 15% de la dépense d'énergie du cerveau entier.[350,396] Cependant, des données récentes laissent penser que cette contribution des astrocytes à la dépense énergétique globale serait sous-estimée. En effet, les données expérimentales montrent que la quantité de glucose que les astrocytes captent réellement est très élevée en comparaison de leurs besoins énergétiques.

Pour expliquer ce paradoxe, à savoir que les cellules nécessitant le plus d'énergie sont bien les neurones et non les astrocytes, il a été postulé que l'astrocyte était capable de transférer des substrats énergétiques aux neurones. Cette hypothèse est le point central du modèle de la navette astrocyte-neurone du lactate (ANLS) proposé il y a plus d'une décennie par Pellerin et Magistretti (Figure 21).[361] Ce modèle se base sur le fait que d'une part l'activité neuronale augmente les concentrations de glutamate extracellulaire (via la neurotransmission

glutamatergique), qui est avidement recapté via un mécanisme sodium (Na^+)-dépendant par les transporteurs gliaux spécifiques du glutamate. D'autre part, la recapture du glutamate associée à l'entrée de Na^+ entraine une augmentation de la concentration intracellulaire de Na^+ ce qui active la Na^+/potassium (K^+) ATPase augmentant ainsi la consommation d'ATP,[397] l'absorption de glucose via la circulation et les transporteurs GLUT1 et la glycolyse dans l'astrocyte. Par la suite, l'activation de cette glycolyse produit une forte augmentation de la concentration intracellulaire en lactate, par la conversion du pyruvate en lactate sous l'action de l'isoforme 5 de la LDH (exprimée de manière importante dans les astrocytes), qui sera alors libéré dans l'espace extracellulaire via les transporteurs MCT1 et MCT4 spécifique de l'astrocyte. Ce lactate extracellulaire est ensuite capté par les neurones via leurs transporteurs spécifiques MCT2 et ce lactate peut être utilisé comme substrat énergétique après sa conversion en pyruvate via l'isoforme 1 de la LDH (exprimée majoritairement dans les neurones). Les neurones peuvent également absorber du glucose du milieu extracellulaire via leurs transporteurs GLUT3. De manière concomitante, les astrocytes participent au recyclage du glutamate synaptique via le cycle glutamate-glutamine. Ainsi, après sa recapture dans l'astrocyte, le glutamate est converti en glutamine sous l'action de la glutamine synthétase. Cette glutamine peut ensuite quitter l'astrocyte et rentrer dans le neurone où elle est reconvertie en glutamate par des glutaminases.

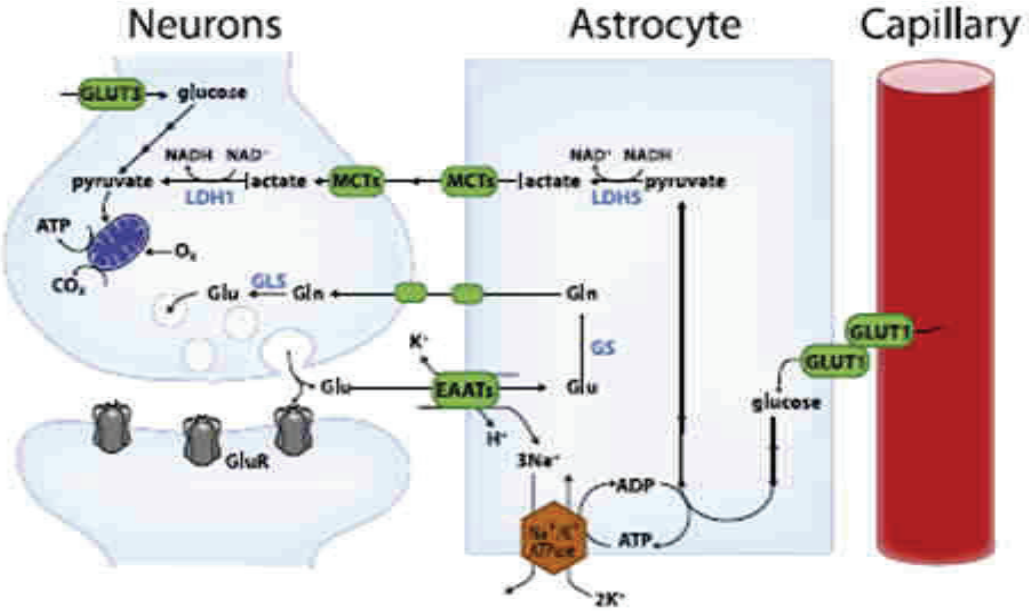


Figure 21. Représentation schématique de la navette astrocyte-neurone du lactate (ANLS).
EAATs : transporteurs d'acides aminés excitateurs; Gln : glutamine; Glu : glutamate; GluR : récepteur au glutamate; GLS : glutaminase; GLUT : transporteur de glucose; GS : glutamine synthetase; LDH : lactate déshydrogénase; MCT : transporteur de dérivés monocarboxylés.
(Figure modifiée d'après Bélanger [342])

De nombreuses études animales et cliniques sont venues confirmer cette hypothèse du couplage entre l'activité neuronale et le métabolisme énergétique. Cependant, il est important de noter que l'ANLS n'exclut pas la possibilité que certains des besoins énergétiques du cerveau soient fournis par le cycle de Krebs dans les astrocytes et par la voie de la glycolyse dans les neurones. À cet égard, il convient de mentionner qu'il existe encore des points de vue divergents concernant certains aspects de l'ANLS.[398-401] En particulier, en se basant sur des études de modélisation, certaines équipes suggèrent que le neurone dispose d'une capacité de transport du glucose plus élevée que les astrocytes.[399-401] De cette prédiction, les neurones ont été considérés comme essentiellement (sinon exclusivement) dépendants de l'absorption du glucose, par opposition à la livraison astrocytaire du lactate, pour subvenir à leurs besoins énergétiques dans les deux états de repos et d'activation. Cette conclusion théorique basée sur des études de modélisation est toutefois incompatible avec l'observation que des souris porteuses d'une haplo-insuffisance au niveau du transporteur spécifique du glucose, GLUT3, ne présentent pas d'anomalies neurologiques ou de perturbations du métabolisme énergétique.

Dans l'ensemble, un nombre considérable de preuves étayent l'idée d'un transfert net d'énergie à partir des astrocytes vers les neurones, sous la forme de lactate, à la suite de la transmission glutamatergique, tel que proposé par l'ANLS.

3.2.3.2 Métabolisme énergétique et agressions cérébrales

D'importantes perturbations métaboliques cérébrales surviennent lors d'une agression cérébrale par un traumatisme crânien, un AVC ou une SAH. Dans la plupart de ces conditions, différents phénomènes peuvent survenir, comme l'hypoxie, l'ischémie, l'œdème, la perte de l'autorégulation, l'épilepsie ou l'HTIC, soit de manière plus ou moins aiguë, soit de manière retardée et peuvent entrainer des perturbations métaboliques [402,403] qui pourront alors déclencher une cascade d'événements cellulaires conduisant à la formation de lésions irréversibles par des mécanismes apoptotiques et nécrotiques.

Au cours de ces pathologies, il est possible de mettre en évidence essentiellement deux types de modifications : celles liées à une diminution des apports en oxygène et/ou en glucose liée à une chute du DSC et celles observées sans réelle diminution des apports. Ces deux mécanismes n'ont pas la même physiopathologie et les mêmes conséquences sur le pronostic des patients.

3.2.3.2.1 Modifications métaboliques lors d'une chute du DSC

Il est bien documenté qu'il existe une réponse neuronale dépendant du temps suite à la réduction du DSC.[403] En effet, le cerveau a des seuils critiques pour le DSC ainsi que pour la tension en oxygène. La réduction du débit sanguin cortical à des niveaux d'environ 20 ml/100g/min peut être tolérée sans conséquences fonctionnelles, mais cette diminution peut entraîner une perte de conscience et un ralentissement des fréquences de l'EEG. Si le DSC descend en dessous de 18 ml/100g/min, l'homéostasie ionique devient compromise et les neurones utilisent un métabolisme anaérobie.[402,404,405] Lors d'un DSC de 10 ml/100g/min, l'intégrité de la membrane est perdue et un afflux massif de calcium s'ensuit, entraînant des dommages irréversibles. L'infarctus tissulaire est également dépendant du degré de DSC et du temps de cette réduction de DSC et ainsi il peut être observé si le DSC est à 5 ml/100g/min pendant plus de 30 minutes, à 10 ml/100g/min pendant plus de 3 heures, à 15 ml/100g/min pendant plus de 3,5 heures ou à 18 ml/100g/min pendant plus de 4 heures.[402,403]

Deux situations pathologiques ont particulièrement été très étudiées : l'hypoxie et l'ischémie cérébrale. Elles présentent notamment l'intérêt de permettre d'évaluer l'impact des deux types de perturbations métaboliques en séparant leur phase aiguë caractérisée par la carence d'apport en oxygène et/ou en glucose et leur phase de reperfusion où les apports redeviennent adéquats rapidement.

3.2.3.2.2 La phase aiguë de l'hypoxie cérébrale

L'hypoxie est définie comme une réduction de l'apport en oxygène au niveau cérébral à des niveaux insuffisants pour maintenir la fonction cellulaire, le métabolisme et la structure. Lors d'une hypoxie, il est possible de mettre en évidence une surconsommation du glucose (hyperglycolyse) qui entraine par la suite une augmentation importante des concentrations intracérébrales en lactate.[406-409] En effet, le manque d'oxygène ne permettant pas l'oxydation complète du glucose, la cellule privilégie alors la glycolyse anaérobie. Il a été montré que le niveau d'expression des transporteurs du glucose est régulé en fonction de la demande métabolique.[410] Ainsi, ces variations d'oxygénation induisent des variations de régulation de l'expression des gènes codant pour la synthèse des protéines GLUT 1 et GLUT3.

La production de lactate a longtemps été considérée comme un sous-produit du maintien de la glycolyse et de plus, le lactate a été impliqué dans l'acidose, qui peut contribuer à la dégénérescence neuronale.[411-413] Ces observations ont conduit à des raisonnements indiquant que le lactate était néfaste dans ces conditions de stress. Les hypothèses

précédemment citées concernant l'utilisation du lactate par les neurones comme substrat énergétique lors d'une activation neuronale ont permis de reconsidérer le rôle exact du lactate dans ces situations pathologiques d'agression cérébrale. Cependant, son véritable rôle en pathologie reste encore peu clair. Au cours de l'hypoxie, des recherches *in vitro* suggèrent que le rôle du lactate pendant le stress neuronal peut, au contraire, être bénéfique dans certaines circonstances.[414-416]

3.2.3.2.3 La phase aiguë de l'ischémie cérébrale

Ischémie focale

Les perturbations observées au cours de la phase aiguë d'une ischémie focale sont de plus en plus connus.[417] En raison de l'interruption des apports en oxygène et en glucose, un infarctus commence à se développer dans le centre de la lésion et est entièrement développé dans les 1-3 jours.[418] Une zone dite de « pénombre », c'est-à-dire une zone souffrant d'une réduction moins sévère du DSC, va entourer la zone d'infarctus.[419,420] Pour compenser cette baisse du DSC dans cette zone de pénombre, l'extraction de l'oxygène et du glucose peut être augmentée pour maintenir un métabolisme oxydatif correct.[417] En raison de la stœchiométrie de la réaction oxydative du glucose, la carence d'apport en oxygène sera plus précoce. Il persistera ainsi du glucose non oxydé qui pourra alors entrer dans la voie glycolytique anaérobie formant ainsi du lactate et de l'énergie. Cette production de lactate peut être considérable.[417,421] Cependant, le véritable rôle en pathologie du lactate reste encore peu clair. Il a été évoqué que le lactate pouvait soutenir la survie et la fonction neuronale au cours de la privation de glucose dans les cultures organotypiques d'hippocampe.[414-416] Bien que le rôle du lactate reste encore à définir, il apparait que dans cette phase aiguë le substrat principalement utilisé par les neurones et le plus important pour orienter le pronostic est le glucose via une glycolyse anaérobie.

Ischémie globale

En cas d'ischémie globale, le DSC est totalement aboli et il n'existe pas de zone de pénombre. Il s'en suit une perte de conscience, une cessation de l'activité EEG, des dommages cellulaires initiés au bout de quelques minutes, et la mort peut survenir dans les 10

minutes.[417] Il existe, de manière concomitante, une glycolyse intense qui provoque des niveaux de glucose cérébral très bas et des concentrations de lactate extrêmement élevées.[417]

3.2.3.2.4 Modifications métaboliques de la reperfusion ou en cas de maintien d'un DSC normal

Reperfusion après hypoxie

La reperfusion initiale d'oxygène suite à un épisode hypoxique est une période critique pour la survie des neurones, notamment en raison du rétablissement rapide des niveaux d'énergie cellulaire.[403] Il semble que la nécessité de ce retour rapide à un niveau énergétique adéquat oblige le neurone à utiliser le lactate en première intention afin de produire de l'ATP plus rapidement, bien que cette glycolyse anaérobique en fournisse moins que la voie oxydative.[416,422] Le neurone est en quelque sorte dans une situation d'urgence qui l'oblige à privilégier l'utilisation du lactate. De plus, ce mécanisme de compensation semble être neuroprotecteur dans cette phase de retour de l'oxygène. Les mécanismes de ces effets bénéfiques du lactate sont encore peu connus. Certaines hypothèses évoquent une médiation via des variations de pH.[422] Certaines équipes suggèrent qu'une acidose légère serait neuroprotectrice lors d'une privation d'oxygène et de glucose [423,424] mais cette hypothèse reste débattue. En effet, il a été montré que des modifications du pH intracellulaire pouvaient conduire à la neurodégénérescence.[412,413]

Reperfusion de l'ischémie focale

Lors de la reperfusion d'une ischémie focale, les niveaux d'ATP peuvent être restaurés, au moins temporairement.[421,425] La glycolyse est réduite pendant la phase aiguë de la reperfusion. Puis l'utilisation du glucose devient équivalente à celle d'avant l'ischémie. Dans la zone de pénombre, il est observé un profil métabolique particulier comprenant une meilleure préservation du métabolisme énergétique des astrocytes, une glycolyse oxydative subnormale, une utilisation du glutamate et la présence d'une concentration de lactate normale. L'amélioration de l'état métabolique après reperfusion peut conduire à la restauration du contenu en glutamate,[426] en accord avec l'augmentation du métabolisme oxydatif des substrats endogènes, notamment le glutamate, le GABA et la glutamine, dans les astrocytes lorsque les niveaux d'oxygène suffisants ont été restaurés.[427] L'augmentation des

concentrations cérébrales de lactate chute pour atteindre des valeurs normales dans la première heure après la reperfusion,[428,429] et l'acidose devient presque abolie.[425] Ces modifications rapides de lactates suggèrent une utilisation privilégiée de ce substrat par les neurones dans cette phase de reperfusion qui leur permet de reconstituer les stocks d'ATP plus rapidement que par la voie oxydative reprenant le relai plus tard.

Reperfusion de l'ischémie globale

L'ATP augmente considérablement et rapidement après la fin d'une ischémie globale.[430,431] Les concentrations de glucose s'élèvent souvent à des valeurs supérieures à celles qui précédaient l'ischémie,[430,432,433] ce qui suggère que le substrat énergétique serait plutôt le lactate.[414,415,434] Cependant, il est difficile de mettre en évidence une diminution des concentrations de lactate de manière concomitante. Shurr *et al*. avaient tout de même émis l'hypothèse que le lactate, au cours de la privation d'oxygène, servirait de substrat obligatoire pour la récupération de la fonction synaptique.[434] Cater *et al*. ont confirmé l'amélioration de la récupération par le lactate en post-reperfusion.[422]

3.2.4 MONITORING DU METABOLISME ENERGETIQUE CEREBRAL

3.2.4.1 Techniques d'imagerie : tomographie par émission de position

La tomographie à positrons est une technique d'imagerie fonctionnelle, couramment utilisée en recherche dans l'investigation de l'ischémie cérébrale, de l'épilepsie et d'atteintes chroniques du système nerveux central. Les techniques de PET avec des marqueurs adéquats comme dans le cas du ^{18}F-2 déoxyglucose (2-DG) permettent de déterminer le débit sanguin cérébral régional et le métabolisme (CMRGlc) au niveau local, avec une résolution spatiale de quelques millimètres.[435,436] Bien que son intérêt est indéniable, cette technique ne peut actuellement pas être utilisée en pratique clinique et elle ne concerne que les protocoles de recherche.

3.2.4.2 Outils permettant une surveillance globale du métabolisme

3.2.4.2.1 Cathéter rétrograde jugulaire et saturation veineuse jugulaire en oxygène (SvjO2)

La $SvjO_2$ peut être utilisée pour déterminer l'adéquation entre l'apport d'oxygène et la demande métabolique cérébrale.[437] Selon le principe de Fick, la différence artério-veineuse du contenu en oxygène ($avDO_2$), qui permet une mesure de l'extraction de l'oxygène, est proportionnelle à la consommation cérébrale en oxygène, estimée par le $CMRO_2$, et inversement proportionnelle aux DSC.

$$avDO_2 = CMRO_2/DSC = (SaO_2\text{-}SvjO_2) \times Hgb \times 1.34 + (PaO_2 - PvO_2) \times 0.03$$

ou : $SvjO_2 = SaO_2 - CMRO_2/(DSC \times Hgb \times 1.34)$ (en négligeant le dernier terme)

(SaO_2 : saturation artérielle en O_2; Hgb : hémoglobine; PvO_2 : pression veineuse en O_2)

Les valeurs normales de $SvjO_2$ varient entre 60% et 70%.[437] Des $SvjO_2$ basses signifient que les apports sont insuffisants par apport à la demande métabolique. Ces valeurs de $SvjO_2$ peuvent être dues soit à une anémie, soit à une diminution du DSC (par exemple, en cas d'HTIC ou d'hypotension systémique) ou soit à une demande métabolique cérébrale excessive (en cas de crises convulsives ou de fièvre). Inversement, des valeurs importantes de $SvjO_2$ signifient que l'apport d'oxygène dépasse les exigences métaboliques. Cela se produit lorsque DSC est excessif (situation d'hyperémie) ou lorsque la demande métabolique cérébrale est réduite, par exemple, en raison des sédatifs, d'une hypothermie ou d'une défaillance d'extraction O_2.

Pour mesurer cette $SvjO_2$, il doit être réalisé un cathétérisme rétrograde par voie percutanée de la veine jugulaire interne.[438] Deux types de cathéter peuvent être utilisés pour mesurer la $SvjO_2$. Tout d'abord, il peut s'agir d'un cathéter à fibre optique qui permet une mesure in situ en continu. Ce type de cathéter exige une calibration à intervalles réguliers. Il est d'autre part très sensible aux artéfacts et provoque plus de thromboses[439] limitant ainsi la durée du monitoring. Les autres cathéters qui peuvent servir ne contiennent pas de fibre optique. La mesure de la $SvjO_2$ n'est ainsi pas obtenue en continue et elle nécessite des prélèvements répétés de sang jugulaire qui pourront être analysés sur des automates de gaz du sang fournissant la $SvjO_2$. La qualité des résultats avec ce deuxième type de cathéter est fortement dépendante de la position du cathéter et de la rapidité du prélèvement. Si les

échantillons de sang jugulaires sont prélevés trop rapidement, des valeurs faussement élevées de $SvjO_2$ peuvent être trouvées à cause de l'aspiration rétrograde de sang extracrânien.[440] En revanche, ce genre de cathéter entraine moins de thrombose.

Avec tous les types de cathéters, l'extrémité doit se situer dans la partie supérieure du bulbe jugulaire. La bonne position du cathéter doit être confirmé par radiographie cervicale latérale [441].

L'intérêt de cette $SjvO_2$ a surtout été étudié dans les traumatismes crâniens mais quelques études ont porté sur son utilisation dans l'aSAH. Chez des patients présentant un coma d'étiologies diverses, y compris l'aSAH, le VC était une cause importante de désaturation ($SjvO_2$ <50%).[442] La survenue d'une DCI a également été corrélée à une augmentation de l'extraction de l'oxygène cérébral qui survenait plus de 24 heures avant les signes cliniques chez l'ensemble des patients.[443] De plus, il est de plus en plus admis que l'association du DTC et de la mesure de la $SvjO_2$ pourrait aider à distinguer l'étiologie de l'augmentation des vélocités qui peut être soit un VC et dans ce cas-là, la $SvjO_2$ serait diminuée, soit une hyperhémie, la $SvjO_2$ serait à l'inverse augmentée.[437,438]

3.2.4.2.2 Cathéter rétrograde jugulaire et métabolisme énergétique

Depuis plusieurs années, le cathétérisme jugulaire rétrograde n'est pas utilisé exclusivement pour mesurer la $SvjO_2$ car il permet également de mesurer le contenu jugulaire en oxygène et les concentrations jugulaires en glucose et en lactate. Lorsque ces mesures jugulaires (voie de sortie du cerveau) sont couplées à une mesure en parallèle dans le sang artériel (entrée dans le cerveau), le calcul de l'$avDO_2$, de la différence artério-veineuse en glucose (avDGluc) et de la différence jugulo-artérielle en lactate (JaDL) offre un reflet global du métabolisme cérébral énergétique et traduit les modifications au niveau de la demande, de la consommation et de l'apport de ces substrats énergétique.

La JaDL est un témoin du métabolisme oxydatif cérébral du glucose. En condition normale, le glucose constitue le substrat énergétique le plus important du cerveau. En condition d'hypoxie ou d'ischémie, l'oxydation du glucose est perturbée et une partie plus importante de l'énergie est produite par la glycolyse : le cerveau, normalement capable de consommer de faibles quantités de lactate, devient un organe producteur de lactate. Il s'en suit une élévation de la lactacidémie veineuse jugulaire et de la différence artériojugulaire en lactate.

A partir de ces calculs de différence, il a été proposé de calculer des index qui reflètent les modifications métaboliques.

Le premier de ces index est l'index lactate-oxygène (LOI) qui correspond au ratio entre la JaDL et l'$avDO_2$. Le LOI peut être utilisée comme une estimation brute de la mesure du métabolisme anaérobie cérébrale par rapport au métabolisme oxydatif. Dans ce contexte, les résultats de la libération de lactate entraineront des LOI positive alors que l'absorption de lactate se traduira par un LOI négatif. Des valeurs de LOI < 0.08 sont considérées comme normales. L'interprétation des valeurs de LOI peut être plus difficile dans certaines situations [444].

Le deuxième index est l'index oxygène-glucose (OGI) qui se définie selon l'équation suivante : OGI = $avDO_2$ / (6 x avDGluc). Dans la littérature, on utilise plus souvent le ratio métabolique (MR) qui ne tient plus compte de la réaction entre les 6 molécules d'oxygène nécessaires à l'oxydation d'une molécule de glucose (MR = $avDO_2$ / avDGluc).[445-447] Ce paramètre reflète l'état oxydatif de la consommation de glucose. Des valeurs de MR > 3.44 sont considérées comme normales.[445] En revanche, des valeurs basses de MR indiquent une glycolyse anaérobie. Le terme d'hyperglycolyse décrit l'utilisation accrue de glucose par rapport au métabolisme de l'oxygène en cas de dysfonctionnement mitochondrial. Le phénomène a été intensivement étudié après un traumatisme crânien.[447-451]

Enfin, il faut bien avoir en tête, qu'en l'absence de mesure du DSC, le MR n'est qu'une estimation de la CMRGlc. Ainsi, l'hyperglycolyse absolue a été définie par un CMRGlc > 6,69 mg/100g/min alors que l'utilisation du MR ne permet de détecter que des hyperglycolyses relatives en cas de valeurs < 3.44.

En pratique, le suivi du métabolisme énergétique cérébral par le cathétérisme rétrograde de la veine jugulaire interne oblige à effectuer des prélèvements jugulaires, combinés à des prélèvements artériels au même moment, de manière répétée (classiquement toutes les 8 heures). Comme nous l'avons déjà évoqué dans la partie sur la $SvjO_2$, la durée du prélèvement et la qualité du positionnement du cathéter sont des facteurs importants assurant la qualité et l'exploitation correcte des résultats. Pour limiter les variations préanalytiques dues à la glycolyse *in vitro*, il est également fortement recommandé de placer les prélèvements dans la glace avant l'analyse.

Le LOI et la JaDL ont été les premiers paramètres dont l'intérêt a été évalué notamment chez des patients traumatisés crâniens. Plusieurs études ont montrées que des augmentations de LOI et de JaDL étaient corrélées à la survenue d'une ischémie

cérébrale.[444,452-456] Moritz *et al.* ont notamment suggéré que la JaDL serait le meilleur marqueur pour distinguer les patients ischémiques et des patients non-ischémiques.[456]

D'autres études affichent des résultats discordants.[457] Les données de ces études tendent à montrer que l'augmentation relative ou absolue de la JaDL peut être prise en défaut dans la détection de l'ischémie notamment en cas d'anémie. De plus, au décours d'une souffrance cérébrale ayant entraîné une dépolarisation et un relargage massif de glutamate, l'augmentation de la glycolyse n'est pas nécessairement liée à l'ischémie et semble être un phénomène physiologique lié au recaptage du glutamate par les astrocytes. Le fonctionnement des pompes Na^+/K^+ ATPase, permettant l'extrusion du Na^+ qui accompagne le transport intra-astrocytaire du glutamate, semble responsable de cette glycolyse accrue.[361,448,458] Poca *et al.* ont analysé la corrélation entre les JaDL et les valeurs cérébrales de lactate obtenues par cMD.[459] Devant des résultats montrant l'absence de corrélation entre ces deux paramètres, les auteurs en ont conclu que le suivi de la JaDL n'avait aucun intérêt. Cette conclusion semble un peu hâtive et ces résultats mériteraient d'être confirmés.

Concernant le MR, son intérêt en pratique clinique a été évalué chez des traumatisés crâniens et également chez des patients victimes d'aSAH. Dans ces pathologies, il est reconnu que le métabolisme oxydatif cérébral est fortement compromis.[215,445,460-462] Il a notamment été montré que l'afflux de Ca^{2+} dans les cellules était au moins partiellement responsable de la diminution de la $CMRO_2$. Le phénomène d'hyperglycolyse relative, objectivé par des valeurs de MR <3.44, a été intensivement étudié après un traumatisme crânien chez l'homme et l'animal. [215,448,462-464] L'augmentation de la fréquence de ces évènements d'hyperglycolyse relative a notamment été corrélée à un pronostic fonctionnel défavorable chez ces patients traumatisés crâniens.

Dans l'aSAH, l'étude de l'impact de ce phénomène d'hyperglycolyse relative est beaucoup plus récente. Oertel *et al.* ont notamment montré que, comme chez les patients traumatisés crâniens, la survenue d'épisodes fréquents d'hyperglycolyse relative chez des patients victimes d'aSAH entrainait une augmentation du risque de mauvais pronostic.[447]

3.2.4.3 Outils permettant une surveillance locale du métabolisme énergétique

3.2.4.3.1 $PbtO_2$

Cette $PbtO_2$ est une variable physiologique complexe qui reflète probablement l'interaction entre l'apport et l'extraction d'oxygène, et la demande tissulaire. Bien que les déterminants exacts de $PbtO_2$ soient inconnus, il est clair que des valeurs basses de $PbtO_2$ (<20 mm Hg) sont associées à des processus physiopathologiques, incluant la diminution du DSC,[465] la faible saturation artérielle en oxygène,[466] les lésions pulmonaires[467] et l'anémie.[468]

Cette $PbtO_2$ est mesurée à l'aide d'une sonde, implantée dans le parenchyme cérébral (méthode invasive), qui utilise une électrode de type Clark. L'oxygène diffuse dans la sonde et est réduite par la cathode créant un courant électrique mesurable qui est liée linéairement à la concentration en oxygène. La sonde est pré-calibrée et permet une quantification de la $PbtO_2$.

En clinique, l'interprétation de ce «neuromonitoring» se révèle difficile et doit être combinée aux valeurs d'ICP et de CPP.[469] Cette technique a surtout fait l'objet d'une application dans les traumatismes crâniens où il a été montré que les valeurs de $PbtO_2$ inférieures au seuil de 15 mmHg étaient corrélées à une ischémie cérébrale et à une évolution défavorable.[467,470] Plus généralement, des valeurs de $PbtO_2$ en dessous de 20mmHg et de 10mmHg ont été respectivement associées à une évolution neurologique défavorable et à une mortalité accrue.[406,471] Dans l'aSAH, il a été décrit l'existence de corrélations entre les valeurs de $PbtO_2$ et la DCI et également entre $PbtO_2$ et la survenue d'un infarctus cérébral.[472,473] Le monitoring de la $PbtO_2$ est décrit comme un paramètre additionnel de détection des événements hypoxiques dans l'aSAH.[474] Cependant, contrairement aux traumatismes crâniens, le bénéfice de cette stratégie de monitoring n'est pas encore bien démontré chez les patients victimes de SAH.

3.2.4.3.2 Spectroscopie proche infrarouge (NIRS)

La NIRS utilise l'absorption de la lumière des molécules qui transportent l'oxygène dans le cerveau afin d'évaluer l'oxygénation cérébrale. L'Oxy- et la désoxyhémoglobine ont des spectres d'absorption caractéristiques dans la gamme du proche infrarouge (650-1100 nm). Lorsqu'un émetteur posé sur le scalp envoie de la lumière dans le proche infrarouge à travers le crâne et dans le tissu cérébral, la concentration relative des chromophores est

déterminée par leur absorption relative de la lumière (mesurée par des détecteurs posés sur le scalp). La NIRS intéresse tous les tissus qui sont dans son champ (pénétration à une profondeur de 2,5 cm), mesurant ainsi la concentration d'hémoglobine dans le sang artériel, dans le sang veineux et dans le sang capillaire. A partir de ces mesures, la saturation en oxygène peut être calculée et utilisée pour identifier une éventuelle hypoxie cérébrale.[475]

La technique de NIRS est assez attrayante comme outil de surveillance au lit du patient en raison de son caractère non-invasive, en raison de la disponibilité en continu des données et en raison de son maintien et de son utilisation assez facile. Cependant, la qualité des mesures peut être limitée par des modifications de concentration en hémoglobine, par l'épaisseur du crâne et par des altérations au niveau des méninges. De plus, les valeurs et l'interprétation varient de manière importante selon les appareils, ce qui limite la possibilité de généraliser les résultats des études disponibles.[476]

Peu d'études ont évalué l'intérêt de cette technique dans l'aSAH et leurs résultats sont de plus contradictoires. Certaines études indiquent une corrélation entre les données de NIRS et les résultats du DTC et suggèrent que la NIRS peut être plus sensible que le DTC pour détecter des situations d'oxygénation cérébrale perturbée.[477,478] Il a été démontré que la NIRS dépiste une diminution de l'oxygénation cérébrale dans la zone cérébrale touchée par la survenue d'une DCI et que le traitement de cette DCI entraine, sur la NIRS, une augmentation de cette oxygénation.[479,480] Cependant, d'autres études n'ont pas retrouvé cette corrélation entre DCI et les modifications d'oxygénation cérébrale mesuré par cette technique de NIRS.[481,482]

3.2.4.3.3 Microdialyse intracérébrale (cMD)

Rappels historiques

La cMD est une technique de prélèvement des liquides interstitiels applicable à différents tissus et organes. La cMD a d'abord été une technique utilisée dans la recherche animale. L'idée d'insérer une membrane de dialyse dans un tissu afin de récupérer le liquide interstitiel date maintenant de plus de quarante ans avec notamment les deux études pionnières de Delgado *et al.* en 1972 et de Ungerstedt en 1974.[483,484] Cette technique a d'abord été utilisée pour étudier le métabolisme cérébral chez l'animal ce qui a permis de progresser dans la compréhension de ce métabolisme et des événements ischémiques associées aux

agressions cérébrales. L'utilisation de la cMD a gagné en popularité dans les années 1990 lorsque des cathéters de cMD stériles, ayant été approuvés pour des applications humaines, et un automate de biochimie utilisable au lit du patient (CMA Microdialysis, Solna, Suède) sont devenus disponibles. La première application de cette méthode au cerveau humain a été rapportée au début des années 1990.[485] Initialement utilisée dans l'épilepsie, elle est rapidement devenue un outil d'exploration clinique en réanimation neurologique, dans le domaine du traumatisme crânien grave et de l'aSAH. Quittant le strict domaine de la recherche, elle connaît un développement important pour devenir une technique intégrée au monitorage multimodal des patients comateux pris en charge dans ses unités de réanimation neurologique.

Principes

La technique repose sur un principe de dialyse conventionnel (Figure 22).[486] Elle fait appel à une sonde qui comporte à son extrémité une membrane semi-perméable en polyamide de longueur connue (entre 10 et 30 mm) constituant la chambre de dialyse. Une fois implantée dans le tissu, la sonde, d'un diamètre externe de 0,5 mm, est perfusée avec un liquide, appelé perfusat, dont la composition est proche de celle du liquide extracellulaire du tissu que l'on souhaite surveiller. Les molécules présentes dans le tissu interstitiel diffusent à travers la membrane selon le gradient de concentration de part et d'autre de la membrane (Figure 22). Au sortir de la chambre de dialyse, le liquide de perfusion, appelé microdialysat est acheminé par un capillaire vers un microtube où il est collecté. Les vitesses habituelles de perfusion varient entre 0,3 et 5 µl/min. La fréquence d'échantillonnage peut aller jusqu'à cinq minutes (notamment en peropératoire) mais elle est le plus souvent de l'ordre de 30 à 60 minutes (en particulier en réanimation). Les volumes collectés sont par conséquent compris entre une et quelques dizaines de microlitres, soit un faible volume, ce qui constitue une contrainte importante pour la technique de dosage. Le choix de la durée de recueil de l'échantillon constituera donc un compromis entre le rendement des échanges, c'est-à-dire la quantité de molécule effectivement extraite du milieu extracellulaire, et la performance de la technique de dosage utilisée. Une fois recueillis, les microdialysats peuvent être soit analysés au lit du patient sur un automate de biochimie délocalisé, soit analysés de manière différée au laboratoire (Figure 22). La composition du microdialysat reflète celle du liquide interstitiel mais n'en est pas une photographie exacte. Pour la plupart des substances, l'équilibre entre le dialysat et le liquide interstitiel est incomplet.[486] La concentration dans le dialysat, ou

rendement de la sonde, dépend de la vitesse de perfusion, du diamètre des pores de la membrane, de la taille de la molécule et de ses caractéristiques physiques (hydrophilie, polarité,…). La taille des pores de la membrane définit un seuil de coupure (cut-off) définissant la limite théorique de passage à travers la membrane. Dans le commerce, il existe différents types de cathéters qui disposent de membrane avec des tailles de pores différentes. Pour les sondes habituellement utilisées en réanimation neurologique, ce seuil est de l'ordre de 20 kD permettant l'analyse des petites molécules du liquide interstitiel mais de nouvelles sondes permettent d'atteindre 100 kD (études de petites protéines ou autres). Le rendement des échanges à travers la membrane pour une substance donnée est le rapport de sa concentration dans le dialysat sur la concentration extracellulaire réelle. Pour une membrane de 10 mm insérée dans le cerveau, il varie de 70 % à 0,3 µl/min à 30 % à 1 µl/min pour le glucose, le lactate, le pyruvate et le glutamate.[487] Classiquement, en pratique, il est utilisé des cathéters disposant d'une membrane avec une taille de pores de 20kDa, un débit de 0.3µl/min et la fréquence d'échantillonnage est de 60 minutes (volume horaire de 18µl).[488]

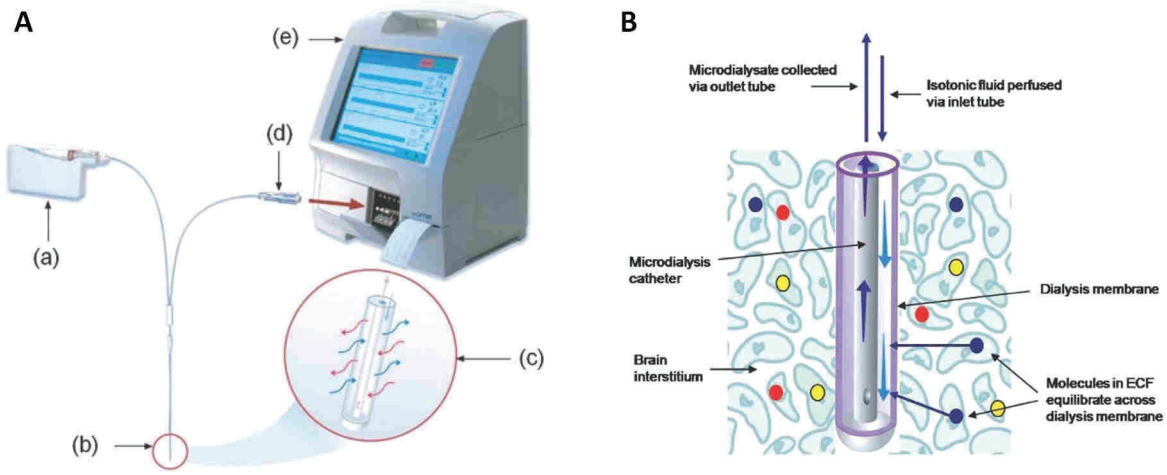


Figure 22. La microdialyse intracérébrale.
(A) : Composants du système de microdialyse clinique : (a) la pompe, (b) le cathéter de microdialyse, (c) l'extrémité du cathéter de microdialyse montrant les échanges de molécules à travers la membrane de dialyse, (d) le microtube permettant la collecte du microdialysat et (e) l'automate délocalisé au lit du patient.
(B) Représentation schématique des échanges observés au niveau de la membrane de microdialyse.

Marqueurs mesurés

L'essor de la cMD est tout particulièrement lié au développement par la société CMA Microdialysis d'automates de biochimie délocalisés au lit du patient et adaptés aux analyses sur petits volumes. La rapidité du rendu des résultats et leur proximité par rapport aux

paramètres monitorés ont permis d'intégrer cette surveillance par la cMD au monitoring multimodal des patients en réanimation neurologique.

Le développement de la miniaturisation et des méthodes enzymatiques cinétiques a permis de mesurer des paramètres d'intérêt dans des petits volumes d'échantillons.

Automate et principe de fonctionnement

CMA Microdialysis a développé deux analyseurs qui ont été particulièrement utilisés : le CMA600 qui a été le premier automate disponible et l'ISCUS^{flex} qui correspond à une modernisation du CMA600.

Ce type d'analyseur est capable d'analyser une variété de marqueurs tels que ceux liés au métabolisme énergétique (glucose, lactate et pyruvate), à l'excitotoxicité (glutamate) et à la lyse cellulaire (glycérol). L'ISCUS^{flex} est un automate multiparamétrique (jusqu'à six marqueurs) optimisé pour les faibles volumes d'échantillons puisque le volume de prélèvement pour analyse varie entre 0,2 à 1 microlitre.[489] Le temps d'analyse est également très court étant estimé à 2 minutes par marqueur. Le principe de mesure utilisé par cet automate est détaillé au chapitre 5.

L'utilisation de ces automates de biochimie au lit du patient rentre dans le cadre de la biologie délocalisée. En effet, les analyses des microdialysats sont effectuées en dehors d'un laboratoire d'analyses de biologie médicale, par les équipes cliniques ou paracliniques (une mesure par paramètre toutes les heures). L'ensemble des résultats reste cependant sous la responsabilité du ou des biologistes du laboratoire responsable de cette activité. Pour garantir la qualité des résultats, cette activité de biologie délocalisée doit satisfaire les exigences de la norme ISO 22870 qui devra obligatoirement être appliquée à partir de 2018. Il apparait ainsi primordial pour l'ensemble des laboratoires utilisant cette technique de mettre en place une organisation qui devra notamment comprendre la validation analytique de l'automate par le personnel du laboratoire, la maintenance des consommables et des réactifs par le laboratoire, la formation, la certification et la re-certification des utilisateurs de l'automate, la maîtrise de la qualité et l'assurance qualité et l'écriture de procédure détaillant l'ensemble de l'organisation.

Marqueurs classiques mesurables au lit du patient

Les marqueurs proposés sur les analyseurs délocalisés au lit du patient sont les marqueurs du métabolisme énergétique cérébral (glucose, lactate, pyruvate), un marqueur de l'excitotoxicité, le glutamate et un marqueur de la dégradation de la membrane cellulaire (marqueurs de lyse), le glycérol. Des valeurs normales pour l'ensemble de ces paramètres ont été décrites dans deux études (Tableau 13).[490,491]

Tableau 13. Valeurs normales des paramètres mesurés sur les microdialysats.[490,491]

Paramètres	*Valeurs normales selon Schulz et al*	*Valeurs normales selon Reinstrup et al*
Lactate (mmol/L)	3.0 ± 0.3	2.9 ± 0.9
Glucose (mmol/L)	2.1 ± 0.2	1.7 ± 0.9
Pyruvate (µmol/L)	150 ± 11	166 ± 47
Ratio Lactate/Pyruvate	20 ± 2	23 ± 4
Glutamate (µmol/L)	14.4 ± 3.3	16 ± 16

Etant la première source d'énergie pour le cerveau, le glucose est un marqueur important des perturbations du métabolisme cérébral. Les concentrations de glucose dans le dialysats peuvent toutefois être modifiées pour plusieurs raisons :

- En cas d'ischémie : le DSC diminuant au niveau des capillaires sanguins cérébraux, moins de glucose pourra être récupéré au niveau du cathéter de cMD et les concentrations dans le microdialysat auront tendance à diminuer.
- En cas d'hyperhémie : plus de glucose pourra être collecté par le cathéter et les concentrations augmenteront.
- En cas d'hyperglycémie : plus de glucose pour être délivré dans le liquide interstitiel cérébral donc les concentrations de glucose dans le microdialysat augmenteront.
- En cas d'hypermétabolisme ou d'hypométabolisme, qui correspondent respectivement aux augmentations et aux diminutions de l'absorption de glucose dans les cellules : ces phénomènes affecteront les concentrations de glucose dans le microdialysat avec respectivement soit des diminutions, soit des augmentations.

L'existence de toutes ces sources de variation des concentrations de glucose rend difficile leur interprétation. L'interprétation de ce paramètre doit tenir compte d'une part des autres paramètres du métabolisme et doit également tenir compte des glycémies pour lesquelles il est fortement conseillé de faire des mesures toutes les heures en parallèle de celles du glucose interstitiel cérébral.

Le dosage du lactate et du pyruvate dans le liquide interstitiel fournit des informations sur l'ampleur de la glycolyse anaérobie, et par extension le ratio lactate/pyruvate (L/P) reflète l'état redox intracellulaire[492,493] et est ainsi un marqueur de la fonction mitochondriale.[494] Lors de la diminution des apports en glucose et en oxygène par les capillaires sanguins notamment dans les situations ischémiques, la diminution du glucose interstitiel entraine au niveau cellulaire une compensation du manque d'ATP par une hyperactivité de la glycolyse anaérobie conduisant à la production de lactate à partir du pyruvate. Ainsi, dans le microdialysat, le ratio lactate/pyruvate (L/P) augmente. Même si le ratio L/P parait être un marqueur spécifique des situations ischémiques,[495] il est de plus en plus évoqué que la glycolyse anaérobie peut se produire également en réponse à l'échec de l'utilisation efficace de l'oxygène en raison de perturbations mitochondriales., Vespa *et al.* ont comparé le ratio L/P avec la technique de PET qui permet une mesure du métabolisme du glucose et de l'oxygène et ils ont montré qu'une augmentation du ratio L/P est un signe de crise métabolique qui n'est pas nécessairement synonyme de la survenue de dommages cellulaires ischémiques.[494] L'utilisation d'un ratio entre deux analytes peut présenter l'avantage d'abolir l'influence des modifications de rendement au niveau de la sonde de cMD.[486] Le lactate seul est un moins bon marqueur de l'état redox des cellules que le ratio L/P.[496] Les sources de modifications de lactate sont effectivement nombreuses : une augmentation de lactate peut être observée en cas d'hypoxie, d'ischémie ou d'hypermétabolisme.

Au cours de l'ischémie, une augmentation de la libération de glutamate est observée et ce glutamate peut ensuite stimuler les récepteurs du glutamate de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) provoquant l'entrée massive de calcium dans les cellules et l'initiation de dommages cellulaires. Ainsi, une augmentation des concentrations de glutamate dans le microdialysat est un marqueur indirect des dommages cellulaires via ce mécanisme d'excitotoxicité.[497] L'enthousiasme précoce entourant la mesure de ce glutamate a été alimentée par des études animales démontrant que la concentration de glutamate augmentait au cours de l'ischémie cérébrale globale[498] et au cours des traumatismes crâniens.[499] De plus, le degré d'augmentation de ce glutamate a été corrélé à un mauvais pronostic après les traumatismes crâniens[500] et l'aSAH.[501,502] Toutefois, le rôle clé du glutamate dans l'excitotoxicité après

traumatisme crânien a été remis en cause[503] et l'enthousiasme initial pour la mesure clinique de ce glutamate a diminué en partie en raison de cette remise en cause et en raison également du manque de précocité de ces variations.

Une défaillance du métabolisme cellulaire peut entrainer des perturbations fonctionnelles de la membrane cellulaire et, finalement peut conduire à la dégradation des phospholipides de la membrane et à la libération du glycérol dans le liquide interstitiel cérébral, produit final de la dégradation des phospholipides. Le glycérol est donc un marqueur utile de l'hypoxie tissulaire et des lésions cellulaires après une agression cérébrale[504] et le degré d'hypoxie et/ou d'ischémie peut induire des élévations de concentration de glycérol pouvant spectaculaire (4 à 8 fois plus qu'à l'état basal).[490]

Indication et règles d'implantation dans le suivi des aSAH

Selon un consensus international, le suivi du métabolisme énergétique par la cMD doit concerner les patients victimes d'une aSAH graves nécessitant une surveillance de l'ICP et de la CPP.[488] L'apport du suivi de l'ICP étant le seul outil de monitoring ayant montré un bénéfice pour le patient en termes d'amélioration pronostique, l'implantation d'une sonde de cMD ne se justifie donc seulement lorsqu'un capteur de l'ICP doit être implanté. Dans ces cas-là, le trou de trépan réalisé pour l'insertion du capteur de l'ICP peut servir à l'implantation d'autres types d'outils plus invasifs, (cMD et/ou $PtbO_2$) via l'utilisation d'un cathéter à triple lumière.

Les cathéters de cMD sont prévus pour être soit implantés de manière stéréotaxique, soit de manière manuelle. Selon l'organisation de chaque centre et selon la technique de traitement de l'anévrisme, ce cathéter peut être implanté soit par un neurochirurgien directement après le clippage de l'anévrisme dans le bloc opératoire en passant la sonde à travers le volet osseux, soit par un réanimateur spécialisé en neuro-réanimation.

La partie distale du cathéter possède un fil d'or (3 x 0,13 mm) à l'intérieur de l'extrémité du cathéter, ce qui rend la position du cathéter dans le tissu visible sur un scanner cérébral (Figure 23). Lors de l'introduction manuelle, le cathéter est placé sous le scalp à l'aide d'une aiguille tunnellisée. Il est ensuite inséré à l'aide d'un forceps dans le tissu cérébral à travers un trou de trépan.

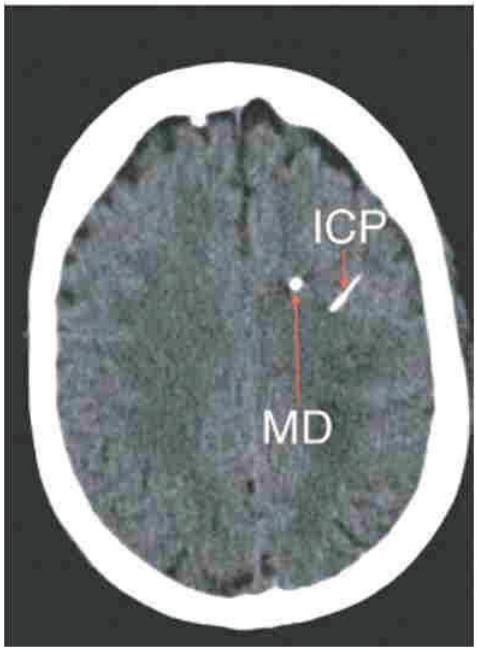


Figure 23. Scanner cérébral montrant les emplacements d'un capteur de pression intracrânienne (ICP) et de la sonde de microdialyse (MD).
Les sondes de microdialyse ont un petit embout en or incorporé permettant que leur position soit clairement identifiée sur un scanner.

En pratique et en prenant exemple sur l'organisation au sein du service de Réanimation Neurologique de l'hôpital Pierre Wertheimer des Hospices Civils de Lyon, la cMD est utilisée chez les patients graves qui ne montrent pas de réveil après arrêt de la sédation ou chez les patients où la sédation reste indiquée. Après le traitement de l'anévrisme (clippage ou coiling) et si cela est possible, la sédation est levée rapidement, entre le deuxième et le quatrième jour, pour évaluer les troubles du patient et pour suivre secondairement l'éventuelle survenue d'une DCI. Si la levée de sédation n'est pas suivie d'un retour à un état de conscience ou si la levée de sédation n'est pas possible en raison de la gravité du tableau clinique, La sédation est poursuivie et un monitoring plus invasif est indiqué pour détecter les complications retardées. La sonde est alors implantée manuellement par le neuro-réanimateur.

Le choix de la zone d'implantation est primordial pour garantir l'intérêt du suivi par cMD. En effet, en raison du faible volume cérébral monitoré (quelques mm^3) par la sonde de cMD, il est important d'essayer de choisir la zone cérébrale la plus à risque d'évolution vers une complication secondaire notamment vers un VC et/ou une DCI. L'hypothèse admise sur la base de l'expérience par la plupart des cliniciens est que la zone vasculaire la plus à risque d'évoluer vers le VC et/ou la DCI est celle de l'artère qui est en contact avec le plus grand caillot. Généralement, il est considéré que cette artère à risque est l'artère qui porte l'anévrisme. Une autre zone à risque d'évoluer vers l'infarctus secondaire est la pénombre

entourant une lésion de masse. En se basant sur ces hypothèses, le consensus sur l'utilisation de la cMD [488] a conseillé d'implanter la sonde de cMD dans le territoire de l'artère porteuse de l'anévrisme ou dans le cas de la présence d'une lésion de masse (hématome), il est également possible d'implanter la sonde dans le pourtour de cette lésion.

Cependant, il existe très peu d'études dans la littérature qui démontrent scientifiquement cette corrélation et le taux d'échec de la détection d'un VC sévère et/ou d'un infarctus par cette technique de monitoring local est mal connu.[505,506] De plus, ces hypothèses ne prennent pas en compte les impératifs pratiques à savoir que les territoires vasculaires postérieurs ne sont jamais implantés en raison d'une part de la limitation d'accessibilité de ces territoire due à la position du patient dans le lit et également en raison du taux important de complications neurologiques lors de l'implantation d'outils invasifs dans ces territoires.

Une seule étude, publiée en Mai 2013, a évalué la probabilité qu'une sonde implantée en fonction de la localisation de l'anévrisme et de leur protocole habituel (très proche des conseils donnés dans le consensus) puisse détecter un VC et/ou un infarctus.[506] Ils ont ainsi analysé 100 patients victimes d'aSAH causées par des anévrismes portés par les artères suivantes : sur l'ACM pour 14 patients, sur l'ACI pour 30 patients, sur le segment A1 de l'ACA pour 4 patients, sur l'AcomAnt ou le segment A2 de l'ACA chez 33 patients et sur une artère vertébrobasilaire pour 19 patients. Concernant le VC, l'emplacement de la sonde a permis de détecter un VC avec une probabilité acceptable seulement pour les patients porteurs d'un anévrisme sur l'ACM (93%), sur l'ACI (76%), et sur AComAnt ou segment A2 de l'ACA (76%). Pour les autres types d'anévrismes, cette probabilité de détection d'un VC ne dépasse pas 50%. Pour la détection de l'infarctus, la sonde était située à l'intérieur du territoire de l'infarctus dans 95% des ACI, 89% des ACM, 78% des AComAnt ou segment A2 de l'ACA, 50% des segments A1 de l'ACA et dans 23% des anévrismes sur une artère vertébrobasilaire. Au final, la probabilité qu'une sonde, implantée selon les règles prédéfinies, soit située dans le territoire du VC et/ou d'un infarctus varie énormément en fonction de la localisation de l'anévrisme. Pour conclure, les auteurs proposent que cette approche par sonde semble applicable aux anévrismes de l'ACM, de l'ACI mais pas pour les autres types évalués.

Cette étude mérite d'une part d'être confirmée sur une autre population afin d'en vérifier les conclusions et d'autre part d'être étendue à d'autres types d'anévrismes que l'on peut rencontrer fréquemment en clinique.

Intérêt dans l'aSAH : détection du VC et/ou de la DCI

La détection de la DCI a été l'objet de nombreuses études sur l'association entre les éventuelles perturbations métaboliques observées par cMD et la survenue de cette complication ischémique secondaire. Dès 1996, une étude a montré une corrélation entre un profil particulier de variation des paramètres de cMD incluant une augmentation du lactate, du ratio L/P et du glutamate et la survenue de complications ischémiques secondaires.[502] Par la suite, cette corrélation avec l'ischémie a été confirmée notamment pour le lactate et le glutamate,[507] et le glycérol a également été corrélé à l'ischémie cérébrale suggérant ainsi que le glycérol pouvait permettre de suivre les conséquences cellulaires de l'ischémie.[508] En 1999, Nilson *et al.* ont observé les mêmes corrélations entre perturbations métaboliques et ischémie mais ils ont évoqué que les augmentations de lactate et de glutamate pouvaient être les marqueurs les plus sensibles de la DCI et que le glycérol était corrélé avec des déficits ischémiques sévères.[509] En essayant de définir les valeurs normales des paramètres de la cMD, Schulz *et al.* ont également distingué trois profils de variations des paramètres de cMD : un profil où l'ensemble des paramètres ne varient pas ou très peu, ce profil étant corrélé à l'absence de complications secondaires, un profil où les valeurs de lactate, de ratio L/P, de glutamate et de glycérol augmentent de manière importante au cours du temps, ce profil étant observé en cas de DCI et un profil intermédiaire où des variations existent mais qui sont difficilement interprétable biochimiquement et cliniquement.[490] Pour la première fois en 2001, l'intérêt de la cMD pour confirmer et pour prédire la survenue d'un VC symptomatique a été comparé à d'autres techniques telles que le DTC et l'angiographie cérébrale digitalisée.[510] Dans cette étude, le profil de la cMD typique d'une ischémie était constitué de l'association d'un lactate >4 mmol/L et d'un glutamate >3 µmol/L sur des périodes d'au moins 6 heures consécutives. Il a ainsi été montré que la cMD était la technique la plus performante pour confirmer la présence d'un VC symptomatique: sensibilité 82% (intervalle de confiance (IC) 95% : 68-96%), spécificité 89% (IC : 78-100) pour la cMD; sensibilité 100% (IC : 100-100%), spécificité 53% (IC : 35-70%) pour l'angiographie cérébrale digitalisée; sensibilité 64% (IC : 46-81%), spécificité 63% (46-80%) pour le DTC. Le rapport de vraisemblance positif était de 7,8 pour la cMD, de 1,7 pour le DTC et de 2,1 pour l'angiographie. De plus, dans cette même étude les variations métaboliques vues par cMD précédaient le VC symptomatique chez 6 patients sur 11 ce qui suggère que ces marqueurs peuvent être prédictifs de ce VC symptomatique.[510] Une autre étude s'est intéressée au caractère prédictif de la DCI avec les marqueurs de la cMD.[511] Les auteurs ont tout d'abord montré que chez les

patients présentant une DCI, il existe un profil de marqueurs caractéristique avec une augmentation du lactate, du ratio L/P, du glutamate et du glycérol. Les augmentations de concentrations en lactate et en glutamate étaient d'ailleurs les perturbations les plus sensibles de la DCI. Chez 83% des patients ayant fait l'objet d'une DCI, ces perturbations biochimiques arrivaient avant le développement de cette DCI. Chez ces patients, les marqueurs de cMD ont été modifiés 7.8 heures (minimum - maximum : 5-42 heures) avant la DCI suggérant qu'ils peuvent servir en pratique pour guider les décisions thérapeutiques afin d'éviter ces complications secondaires.[511]

Par la suite, le profil ischémique a été empiriquement défini de manière différente dans d'autres études. En effet, il est possible de citer l'association d'un glutamate >10 µmol/L et d'un ratio L/P > 40, l'association d'une augmentation du ratio lactate sur glucose et du ratio L/P de plus de 20% suivie par une augmentation de glycérol de plus de 20% ou un ratio L/P >40 pendant au moins 10 heures.[501,512] Concernant le premier profil, il a été observé qu'il pouvait confirmer la présence d'une DCI mais en revanche et de manière contradictoire avec les études précédentes ce profil ne permettait pas de prédire cette DCI car les perturbations survenaient soit après, soit au même instant.[501] Le deuxième profil associant des seuils de variations du ratio lactate sur glucose, du ratio L/P et du glycérol a montré un intérêt diagnostique et prédictif important de la DCI.[512] Une sensibilité de 97% et une spécificité de 88% a été obtenu pour le diagnostic de la DCI et de plus ce profil précède la DCI de 11 heures en moyenne. En prenant le moment d'ICP des deux ratios comme temps référence, ce délai prédictif est de 23 heures (minimum-maximum : 4-50 heures).

L'utilisation d'un ratio L/P >40 pendant au moins 10 heures permet également de confirmer la présence d'une DCI avec des performances diagnostiques légèrement inférieures aux profils précédents notamment en terme de sensibilité (40%), la spécificité étant très bonne (86%). De plus, ce profil ischémique est observé en moyenne 5 heures avant la DCI.[513]

A côté des marqueurs classiques mesurables au lit du patient, l'intérêt d'autres marqueurs dans la détection du VC et de la DCI a été évalué. En 2001, Sakowitz *et al.* ont regardé l'intérêt du suivi de la disponibilité du NO par la mesure des nitrites et nitrates.[514] En prenant l'ensemble des patients victimes d'aSAH, une diminution significative de ces marqueurs entre le premier jour et le septième jour a été observée. Cependant, même si une corrélation entre ces marqueurs et le glucose, le lactate et le glutamate existe, cette diminution de nitrites et nitrates n'a pas été corrélée à la survenue de la DCI. Ces observations ont conduit les auteurs à postuler que la diminution de la disponibilité en NO peut être impliquée dans la physiopathologie du VC mais qu'il ne pouvait s'agir de la seule cause à l'origine de la DCI.

L'analyse de l'ET-1 dans différents fluides biologiques dont le liquide interstitiel a été conduite pour identifier un éventuel intérêt de ce suivi pour la détection du VC.[161] Finalement, les résultats de cette étude ont permis de conclure que seul le suivi de l'ET-1 dans le LCR présente un intérêt pour le suivi du VC. Les concentrations d'ET-1 dans le milieu interstitiel n'ont pas été corrélées au VC.

Plus récemment, Maurer *et al.* ont recherché de nouveaux biomarqueurs prédictifs du VC symptomatique en appliquant une approche de screening protéomique.[515] Deux molécules ont ainsi été retrouvées : la glyceraldehyde-3-phosphate deshydrogenase dont les concentrations étaient 1.79 fois plus élevées dans le groupe de patients qui a développé un VC symptomatique et les isoformes 7C de la protéine de choc thermique dont les concentrations étaient cette fois-ci 0.5 fois plus diminuées chez les patients présentant un VC symptomatique. De plus, des modifications de ces deux paramètres surviennent en moyenne 3.8 ± 1.7 jours avant la survenue du VC symptomatique ce qui représente potentiellement une opportunité de détecter le VC de manière très précoce.

Le TNF-α[516] et la MMP-9[517] ont également fait l'objet d'études. Le TNF-α a notamment été corrélé avec la sévérité du VC angiographique[516] et des valeurs de MMP-9 ≥ 0.27 pg/µl peuvent prédire la survenue de ce VC angiographique avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 63%.[517]

Intérêt dans l'aSAH : compréhension de la physiopathologie des perturbations métaboliques observées par cMD dans l'aSAH

Pour comprendre le lien entre ischémie et variations métaboliques observées par cMD, des études comparatives entre la cMD et la TEP ont permis de réaliser des cartographies de la perfusion cérébrale et ainsi de corréler précisément les variations biochimiques et les modifications de DSC régional. En 1996, Enblad *et al.* ont montré que la mise en évidence d'une ischémie globale ou locale comprenant la zone d'implantation de la cMD était corrélée à une augmentation du lactate, du ratio L/P et des acides aminés excitateurs.[496] En revanche si aucune ischémie ou si une ischémie focale éloignée de la sonde de cMD étaient observée, les paramètres de la cMD variaient très occasionnellement. Cette première étude a ainsi constitué le socle de l'hypothèse selon laquelle le lactate, le ratio L/P et le glutamate étaient des marqueurs de l'ischémie.

En 2004, Sarrafzadeh *et al.* ont également mené une étude comparative entre cMD et TEP chez 13 patients aSAH dont 10 ont présenté une DCI afin de comprendre si les variations

pathologiques des paramètres de cMD reflètent les variations locales de DSC.[518] Ces auteurs ont tout d'abord évalué les performances diagnostiques des différents marqueurs de la cMD (Valeurs seuils utilisées : lactate >4 mmol/L, ratio L/P >25, glutamate >5 µmol/L, glycérol >70 mmol/L, celle du glucose n'est pas spécifiée dans l'étude). Ainsi les marqueurs les plus performants pour détecter la survenue des symptôme spécifique de la DCI est le ratio L/P avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 100%, suivi par le glutamate avec une sensibilité de 82% mais une spécificité médiocre de 50%. Les autres marqueurs disposaient de valeurs de sensibilité et de spécificité très médiocres. Le DSC local a par la suite été corrélé aux paramètres de la cMD et au final seul le glutamate et le glycérol reflètent les variations de DSC local. Les seuils précédents ont ensuite servi à évaluer la détection de l'ischémie définie comme étant une zone où le DSC local est inférieur à 20 ml/100g/min, par les marqueurs de la cMD. Seul le glutamate et le lactate présentent des sensibilités acceptables avec une sensibilité de100%, (pour les autres marqueurs, sensibilité < 80%) et seul le lactate dispose d'une spécificité correcte de 75% (pour les autres marqueurs < 50%). Il est ainsi important de retenir de cette étude que le DSC local est reflété par le glutamate et le glycérol, que le ratio L/P est le paramètre le plus spécifique et sensible pour détecter l'ischémie mais seulement pour des périodes ischémiques longues, et que des perturbations métaboliques avec notamment des traductions cliniques possibles peuvent survenir pour des valeurs de DSC >20 ml/100g/min donc en l'absence d'ischémie.[518] Ce dernier point représente un paradoxe qui a alimenté les études physiopathologiques essayant de comprendre quels types de variations étaient observés en l'absence d'ischémie et quelles étaient les causes et le rôle de ces variations non ischémiques.

Deux ans avant cette étude de Sarrafzadeh *et al.*, une étude a permis d'identifier deux types de profil de variations métaboliques qui étaient corrélés au pronostic fonctionnel à long terme.[449] En effet, chez les patients présentant une issue favorable, il a été observé l'association d'une diminution du glucose et d'une augmentation du lactate et du pyruvate (ratio L/P reste constant). Ce profil a été interprété comme une augmentation du métabolisme du glucose aérobique ou hyperglycolyse en réponse à la période d'ischémie globale post-saignement. Les patients du groupe de pronostic défavorable montrait un profil contenant également une augmentation du lactate mais sans augmentation du pyruvate conduisant à une élévation du ratio L/P, à l'inverse des patients au pronostic favorable. Le glucose était également diminué mais restait plus élevé que dans le groupe de patients avec pronostic favorable ce qui suggérait que la consommation de glucose diminuait en raison de la dépression du métabolisme. Ce profil de valeurs dans ce groupe de patients à l'issue

défavorable semble être révélateur d'une situation véritablement ischémique. Le phénomène d'hyperglycolyse a ainsi été considéré comme étant un phénomène de compensation visant à améliorer l'intégrité cérébrale et les fonctions cérébrales après l'aSAH par l'augmentation de la production d'énergie. Cette étude a notamment mis en évidence que des variations métaboliques non liées à l'ischémie pouvaient survenir et que l'interprétation des augmentations de lactates interstitiels peut être difficile.[449]

Une étude métabolique réalisée chez des patients traumatisés crâniens en 2005 a également permis de revoir l'interprétation des perturbations des paramètres de la cMD.[494] Cette étude visait à corréler les ratios L/P >40 à l'ischémie définie comme étant soit une fraction d'extraction en oxygène mesurée par TEP > 75%, soit l'association d'un ratio L/P >40 et d'un glucose <0.2 mmol/L. Chez ces patients, il a été observé très peu d'ischémie et à l'inverse les périodes de ratio L/P >40 étaient très fréquentes. Ces observations ont conduit les auteurs à proposer que le ratio L/P >40 n'était pas un marqueur de l'ischémie mais plutôt un reflet d'une situation de "crise métabolique". Ainsi ces valeurs de ratio L/P pourraient s'expliquer non pas par une carence d'apport mais par une perturbation de la consommation de substrats notamment en cas de dysfonctionnement mitochondrial.[494]

Samuelsson *et al.* ont par la suite étudié les liens entre ces périodes de crises métaboliques et le cycle glutamate/glutamine dont le maintien est responsable de 80% des demandes énergétiques.[519] Pour rappel, ce cycle fait intervenir une coopération neurones/astrocytes pour le maintien de concentration faible de glutamate au niveau de la synapse indispensable pour éviter la toxicité du glutamate. Ainsi, en cas d'augmentation de glutamate au niveau de la synapse, l'astrocyte va capter ce glutamate et le transformer en glutamine qui sera alors libéré dans le milieu extracellulaire et capté par les neurones qui pourront reconvertir cette glutamine en glutamate. Dans cette étude, le ratio L/P a été corrélé au ratio glutamine/glutamate mais cette corrélation était moins forte qu'avec le lactate et le glutamate. Une relation linéaire entre les concentrations interstitielles de pyruvate et de glutamine a été observée. Ces résultats suggèrent que toutes les situations de ratio L/P >40 ne doivent pas être interprétées comme des situations caractérisées par une défaillance du métabolisme énergétique et que les variations du pyruvate peuvent discriminer si oui ou non le fonctionnement des astrocytes est suffisant pour maintenir le cycle glutamine/glutamate.

Deux situations peuvent ainsi être définies[519] :

- la première concerne les périodes où le ratio L/P est >40 associé à un pyruvate bas (<119 µmol/L) et à une diminution des concentrations de glutamine : profil suggérant une ischémie et une défaillance astrocytaire à maintenir le cycle glutamine/glutamate

- La deuxième situation est caractérisée par des ratios L/P >40 associés à un pyruvate normal ou augmenté (> 119µmol/L) et à des augmentations de glutamine. Ces variations doivent s'interpréter comme une réponse hyperglycolytique astrocytaire compensatrice liée à l'augmentation de glutamate au niveau de la synapse. Dans une seconde étude, la même équipe a montré que ce phénomène d'hyperglycolyse astrocytaire survient soit au moment du développement d'un déficit ischémique neurologique secondaire mais en l'absence d'infarctus associé ou de perturbation ischémique des paramètres de cMD, soit pendant la phase de récupération après le déficit ischémique neurologique ou après des valeurs de cMD ischémiques.[513]

Très récemment en 2012, le rôle des augmentations de lactate en réponse à une agression cérébrale a été évalué.[450] Dans cette étude portant chez 31 patients victimes d'aSAH, il a été montré que l'augmentation du lactate (> 4mmol/L) était une variation très fréquemment rencontrée. En regardant les phénomènes liées à ces augmentations de lactate, il a été montré qu'elles étaient très majoritairement associées à une hyperglycolyse, définie par des concentration de pyruvate >119 µmol/L et très rarement à une hypoxie cérébrale, définie par une $PtbO_2$ <20 mmHg.[450] De plus, ce profil hyperglycolytique est associé à un pronostic favorable contrairement au profil lactate hypoxique qui lui est corrélé à un pronostic défavorable. Ces résultats suggèrent de nouveau que lors d'une agression cérébrale, le lactate peut être utilisé comme substrat énergétique par les neurones et que le pyruvate et la $PbtO_2$ doivent être utilisés pour interpréter correctement ces variations de lactate et de ratio L/P.

L'ensemble de ces études physiopathologiques a permis de mettre en évidence que l'interprétation des paramètres de la cMD est difficile. Interpréter indépendamment les paramètres de la cMD peut entrainer des erreurs et il parait primordial de tenir compte de l'ensemble de ces paramètres. De manière schématique, il parait possible, à la lumière de l'ensemble de ces études, d'identifier les profils suivants :

- Ensemble des paramètres normaux : glucose >1 mmol/L, lactate <4 mmol/L, ratio L/P <25, pyruvate > 119 µmol/L : profil normal
- Glucose <1 mmol/L, lactate >4 mmol/L et pyruvate >119 µmol/L, ratio L/P normal ou >40 (augmentation de la glutamine mais non dosable au lit du patient) : situation d'hyperglycolyse astrocytaire compensatrice associée à un pronostic favorable
- Glucose <1 mmol/L, lactate >4 mmol/L, pyruvate <119 µmol/L, ratio L/P >40 et glutamate >5 µmol/L et une $PbtO_2$ normale ou <20 mmHg (diminution de la

glutamine mais non dosable au lit du patient) : situation à fort risque ischémique associée à pronostic défavorable

Cependant, il reste à valider ces profils dans des études cliniques prospectives notamment le profil à fort risque ischémique pour réellement mettre en avant la pertinence et l'intérêt de ces profils.

Intérêt dans l'aSAH : phénomènes pathologiques autres que VC et/ou DCI pouvant entrainer des variations métaboliques

Hormis la survenue d'une DCI en lien avec un VC, des études ont montré que d'autres phénomènes pathologiques, observés au cours d'une aSAH, peuvent modifier le métabolisme énergétique.

Comme nous l'avons déjà vu, l'HTIC est extrêmement fréquente au cours des aSAH notamment pendant la phase aiguë et/ou chez les patients initialement graves. Ainsi, différentes équipes se sont intéressées à l'impact de cette HTIC sur le métabolisme énergétique cérébral suivi par cMD. Dès 2005, l'HTIC a été corrélée à la survenue d'un métabolisme anaérobie indiqué par l'association d'une diminution du glucose et d'une augmentation du ratio L/P.[520] Ce résultat suggère ainsi que l'HTIC, qui est corrélée à un pronostic défavorable, peut être associée à une ischémie cérébrale. Ces observations ont été confirmées dans plusieurs études.[521-523] Une d'entre elles a notamment évoqué que l'amélioration de la CPP via diminution de l'ICP avait un effet bénéfique sur le métabolisme puisque ces traitements étaient suivi de la réponse hyperglycolique astrocytaire réparatrice.[521] Ainsi, Schmidt *et al.* ont montré que des CPP <70 mmHg étaient corrélées à une augmentation de la fréquence de crises métabolique (défini comme un ratio L/P >40 associée à un glucose ≤ 0.7 mmol/L) et d'hypoxie (définie par une $PbtO_2$ <20 mmHg).[523] Cette équipe conclut donc que pour améliorer le pronostic des patients, il est important de maintenir des CPP >70 mmHg et donc de traiter l'HTIC éventuellement en cause. Ainsi, via ce lien entre perturbations métaboliques et HTIC, l'intérêt de la cMD comme indicateur de conséquences et comme reflet de l'efficacité des thérapeutiques employées parait tout à fait intéressant dans le suivi de ces patients aSAH.

L'œdème cérébral qui peut survenir au cours des aSAH au cours de la période aiguë de la prise en charge a été associé à des perturbations métaboliques dans une étude conduite chez 52 patients victimes d'aSAH.[524] Contrairement à l'HTIC, l'œdème a été corrélé à des réactions

d'hypermétabolisme caractérisées par des augmentations de lactate et de pyruvate survenant en réponse à l'augmentation des demandes énergétiques dans cette situation.

Lorsque la sonde de cMD est placée à proximité d'un hématome intraparenchymateux,[525] il a été observé que certaines perturbations du métabolisme énergétique dans la première partie du suivi étaient fortement prédictives d'une évolution vers un infarctus. Ainsi, une augmentation du glutamate à des concentrations deux fois supérieures à celles au moment de l'implantation associée à une augmentation du lactate et du ratio L/P, et l'observation de valeurs extrêmement pathologiques (glutamate >100 µmol/L, lactate >10 mmol/L et/ou ratio L/P >50), sont très fortement corrélées à des évolutions vers l'infarctus.

Selon une étude récente associant des mesures de cMD, de DSC régional (TEP) et d'hypoxie via une TEP au traceur ^{18}F-Fluoromisonidazole les périodes d'hypoxie étaient uniquement corrélées à des augmentations de glutamate.[526]

Dernièrement en 2013, Sakowitz *et al.* ont évalué l'impact des CSD sur le métabolisme énergétique dans les aSAH.[260] Ils ont ainsi montré que le passage d'une CSD était associé transitoirement à une diminution du glucose et une augmentation du lactate. Il semblerait ainsi que les CSD pourraient être responsables de l'extension des dommages cérébraux ischémiques via leurs conséquences sur le métabolisme énergétique.

Il est actuellement admis que l'hyperglycémie à l'admission après aSAH est un facteur prédictif d'un pronostic fonctionnel défavorable. L'étude de l'impact de l'hyperglycémie et de son traitement sur le métabolisme énergétique cérébrale suivi par cMD a fait l'objet de nombreux travaux tentant d'améliorer la compréhension de cette physiopathologie. Dans une étude chez 170 patients victimes d'aSAH, Kerner *et al.* ont d'abord confirmé que l'hyperglycémie était corrélée à une issue défavorable puis ils ont montré que les patients présentant une DCI avaient des glycémies plus hautes et une concentration de glucose interstitiel plus bas que les patients asymptomatiques.[527] De plus chez ces patients avec DCI, un métabolisme cérébral anaérobique a pu être identifié par des augmentations du lactate, du ratio L/P et du ratio lactate sur glucose. Cependant, il n'a pas pu être montré de corrélation forte entre le glucose sanguin et le glucose interstitiel suggérant ainsi que les modifications de glucose interstitiel ne reflètent pas forcément que les modifications systémiques de glucose. Cette équipe conseille donc, en pratique, d'éviter les hyperglycémies mais d'être très attentif aux patients présentant déjà un glucose interstitiel bas, en lien avec une augmentation de sa consommation ou d'une diminution d'apport, car des données obtenues dans des études sur le traumatisme crânien suggèrent qu'une diminution de la glycémie peut causer une limitation de substrat au niveau cérébral. Pour confirmer ces données obtenues dans l'étude du traumatisme

crânien, une étude a observé l'effet d'un traitement d'une hyperglycémie par l'insuline sur le métabolisme énergétique.[528] De manière surprenante, les auteurs ont montré que l'injection d'insuline pendant 12 heures n'entrainait pas de modifications de la glycémie mais entrainait des variations métaboliques cérébrales telles qu'une diminution rapide du glucose interstitiel cérébral et une légère augmentation du glycérol à la fin de l'injection. Cette diminution du glucose cérébral a été expliquée comme étant due à une augmentation de la consommation de glucose puisque que le ratio L/P et le glutamate sont restés normaux, éliminant ainsi une éventuelle ischémie. La surveillance du métabolisme cérébral par cMD semble donc particulièrement indiquée pour évaluer les conséquences de l'optimisation de la glycémie. En se basant sur ces premiers résultats sur les conséquences de l'hyperglycémie et de l'injection d'insuline, l'ensemble des études suivantes ont essayé d'identifier quel taux de glycémie devrait être utilisé pour limiter l'influence d'une hyperglycémie trop importante ou d'un traitement d'insuline a trop fortes doses.[97,98,529-531] Il semblerait que maintenir des glycémies comprises entre 6.4 et 7.8 mmol/L soit une option thérapeutique acceptable pour diminuer le risque de pronostic défavorable et pour éviter d'importantes modifications du métabolisme énergétique après injection d'insuline même si la surveillance du métabolisme énergétique par la cMD, lors de ces injections, reste importante.[97]

Intérêt dans l'aSAH : intérêt pronostique des paramètres du métabolisme énergétiques cérébrales suivis par cMD

Bien que nous ayons déjà vu que certains profils de marqueurs obtenus par cMD étaient corrélés au pronostic, quelques études ont centré leurs objectifs sur l'évaluation de l'intérêt pronostique de ces marqueurs. Une première étude assez ancienne, avait retrouvé que les augmentations de glutamate étaient corrélées au pronostic défavorable.[502] Par la suite, Staub *et al.* ont confirmé ces premières données mais ont également observé que les augmentations de lactate et de nitrites étaient prédictives d'une issue fonctionnelle péjorative.[532] En 2004, une étude rassemblant 149 patients victimes d'aSAH a comparé les données de cMD de patients ayant un pronostic favorable avec celles de patients ayant un pronostic défavorable.[533] Ainsi, il a été montré que les concentrations de lactate, de ratio L/P, de glycérol et de glutamate étaient significativement plus élevées dans le groupe de patients au pronostic défavorable. Dans une analyse de régression multivariée,[522] les auteurs ont identifié quatre facteurs prédictifs indépendants de pronostic défavorable à 12 mois, dans l'ordre suivant d'importance: le grade WFNS, l'âge du patient, le ratio L/P et le glutamate.

Ainsi, le ratio L/P est le meilleur marqueur métabolique permettant de prédire le pronostic à 12 mois.

Avantages et inconvénients

Les avantages de cette technique sont d'une part son caractère local qui lui confère, si la sonde est bien placée, une excellente sensibilité théorique. Etre au plus proche des dommages cérébraux semble en effet garantir une détection sensible et précoce. Même si les résultats sont parfois discordants, nous avons vu que des modifications métaboliques observées par cette technique pouvaient survenir plusieurs heures avant la survenue des complications secondaires notamment le VC et la DCI. La cMD peut également aider à suivre l'efficacité ou le risque des traitements. Cette technique offre d'autre part une résolution temporelle correcte avec des analyses toutes les heures de l'ensemble des marqueurs. En revanche, il s'agit de la seule technique de suivi du métabolisme énergétique disponible facilement puisque la TEP est difficilement utilisable en pratique. Grâce à l'automate de biochimie délocalisé, les résultats sont directement disponibles pour les cliniciens facilitant ainsi l'interprétation intégrée de l'ensemble du neuro-monitoring multimodal et la prise de décision thérapeutique. Enfin, il convient de rappeler que la cMD est une technique d'échantillonnage et ainsi cette technique est une source pour le développement et la recherche de nouveaux biomarqueurs.

Bien que son caractère local puisse être un avantage, il représente également un point faible. En effet, son faible de volume de surveillance fait qu'il est possible de passer à côté de la détection d'un VC et/ou d'une DCI même si la sonde est implantée dans la zone vasculaire ayant le plus de risque de complications secondaires. Des études corrélant les territoires vasculaires touchés par un VC, par une DCI et/ou par infarctus et la localisation de l'anévrisme sont indispensables pour évaluer la probabilité de pouvoir détecter ces évènements avec cette approche par sonde.

Des profils métaboliques caractéristiques ont pu être identifiés mais leur application en pratique n'est pas clairement définie. En effet, l'absence de consensus au niveau des valeurs et/ou des variations seuils représente un frein à l'utilisation courante de cette technique. L'interprétation des résultats reste ainsi compliquée et nécessite beaucoup d'expérience notamment en raison du manque apparent de spécificité de ces marqueurs. Dans l'aSAH, de nombreux phénomènes peuvent être à l'origine de l'évolution vers une ischémie et/ou un

infarctus, il est ainsi parfois difficile d'identifier le mécanisme sous-jacent avec les biomarqueurs actuels.

D'autre part, il s'agit d'une technique invasive et onéreuse (notamment le prix de l'automate et de ces consommables associés). Son utilisation nécessite également une forte implication du laboratoire afin de garantir la qualité des résultats.

CHAPITRE 3. DEMARCHE DE L'ENSEMBLE DU TRAVAIL DE RECHERCHE ET ORGANISATION GENERALE DU DOCUMENT

Ce travail se focalise sur l'étude de l'intérêt du suivi du métabolisme énergétique cérébral dans la prise en charge individuelle des patients victimes d'aSAH graves, l'objectif principal de ce travail étant d'évaluer si le suivi de ce métabolisme par les techniques que sont la $PbtO_2$, la cMD et le RJVC peut permettre d'une part de prédire, à l'échelon individuel, le pronostic à long terme des patients victimes d'une aSAH graves et/ou d'autre part de détecter les complications ischémiques secondaires (DCI et/ou infarctus cérébral).

Après la première partie introductive, la seconde partie de ce manuscrit, intitulée **matériels et méthodes**, présentera deux outils principaux qui sont à l'origine de la faisabilité de ce travail :

- Au sein du chapitre 4, il sera évoqué la création de la banque d'échantillons biologiques de patients victimes d'aSAH et la création d'une base de données clinico-imagerie-biologique
- Le chapitre 5 présentera l'***article 1*** de ce travail qui concerne la validation de l'automate de biochimie spécifique aux analyses des microdialysats, l'$ISCUS^{Flex}$. Cette validation était primordiale pour garantir la fiabilité des résultats qui ont été par la suite exploités.

Le cœur du travail expérimental sur l'évaluation de l'intérêt du suivi du métabolisme énergétique a ensuite été scindé en deux grandes parties :

Partie 3 - Intérêt du monitoring métabolique pour prédire le pronostic des patients victimes d'aSAH

Cette partie s'intéresse à l'intérêt du suivi métabolique par trois types d'outils (la $PbtO_2$, la cMD et le RJVC) pour prédire, à l'échelon individuel, le pronostic à long terme des patients aSAH. L'intérêt des paramètres obtenus par chaque technique de monitoring a tout d'abord été évalué de manière isolée puis la combinaison de ces paramètres a ensuite été étudiée. Au final, cette partie du manuscrit présentera les travaux suivants :

- Chapitre 6 : ***article 2*** qui présente l'intérêt du suivi métabolique par le RJVC pour prédire le pronostic à long terme
- Chapitre 7 : ***article 3*** présentant l'intérêt du suivi métabolique par l'étude des paramètres de deux méthodes : la cMD et la mesure de la $PbtO_2$, pour prédire le pronostic à long terme. Cet article est en préparation et n'a pas encore été soumis.

- Chapitre 8 : ***article 4*** qui s'intéresse à l'intérêt d'associer l'ensemble des paramètres obtenus par ces trois techniques de suivi par rapport à leur intérêt isolé. Cet article vient d'être soumis.

Partie 4- Intérêt du monitoring métabolique pour le diagnostic des complications ischémiques secondaires (DCI et infarctus cérébral)

La quatrième partie de ce manuscrit concerne la recherche d'application à l'échelon individuel de ces techniques de suivi du métabolisme énergétique cérébral pour diagnostiquer les complications ischémiques secondaires. Comme précédemment, il a d'abord été envisagé d'étudier ces techniques de manière isolée.

Ainsi le chapitre 9, présente un travail non publié s'intéressant à l'intérêt des paramètres biochimiques obtenus par l'intermédiaire du RJVC pour détecter les infarctus secondaires liés au VC et/ou à une DCI.

Concernant l'intérêt de la cMD et de la mesure de la $PbtO_2$ dans cette indication particulière, des travaux préliminaires nous ont semblé nécessaires. En effet, comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, l'intérêt des techniques de suivi local pour détecter les complications ischémiques secondaires est fortement dépendant du choix de la zone d'implantation des sondes. Le choix de la zone d'implantation répond actuellement à un consensus qui ne semble pas applicable en pratique à tous les cas rencontrés. Ainsi, au sein du chapitre 10, sera présenté l'***article 5*** qui présente une étude cherchant d'une part à identifier des règles d'implantation applicables en pratique et d'autre part à valider ces règles d'implantation en analysant de manière rétrospective si la sonde, implantée en accord avec les règles précédemment identifiées, était présente dans une zone secondairement atteinte par un infarctus. Ce dernier article étant encore en préparation, les données sont présentées en français.

La présentation de ces différents travaux sera suivie d'une discussion générale (**Partie 5**) qui visera à analyser si les objectifs de ce travail de thèse ont été remplis. Les perspectives de ce travail seront également évoquées au sein de cette dernière partie.

PARTIE 2. MATERIELS ET METHODES

CHAPITRE 4. CREATION DE LA COLLECTION DE PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES ET DE LA BASE DE DONNEES CONCERNANT LES PATIENTS VICTIMES D'ASAH ET HOSPITALISES AU SEIN DE L'HOPITAL NEUROLOGIQUE DE LYON

1 RAPPELS DE LA SITUATION LOCALE AVANT LE DEBUT DE CETTE ETUDE

L'étude du métabolisme énergétique cérébral dans les suites d'une rupture d'anévrisme est une thématique qui intéresse les équipes cliniques et biologiques de l'hôpital neurologique de Lyon. En effet, l'utilisation du cathétérisme rétrograde jugulaire, de la microdialyse intracérébrale et de la mesure de la $PbtO_2$ a commencé dans la fin des années 90 au sein de cet hôpital. Les résultats préliminaires chez l'animal et les quelques études cliniques ayant montré la capacité de ce suivi métabolique à détecter de manière précoce l'ischémie cérébrale avait ainsi motivé les équipes de Lyon à évaluer cette approche métabolique chez l'homme.

Un projet d'étude clinique a ainsi été envisagé grâce notamment à l'étroite collaboration entre le personnel clinique de la réanimation neurologique et les biologistes du laboratoire de Neurobiologie. Ce projet a ainsi pu voir le jour sous la forme d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) dont le Dr Artru était l'investigateur principal. Grâce au financement de ce programme de recherche, le laboratoire a pu obtenir, au titre de l'innovation de recherche, un automate de biochimie délocalisé, le CMA 600, permettant l'interprétation au lit du malade des analyses du microdialysat prélevé.

L'objectif de ce PHRC était d'évaluer l'intérêt du suivi du métabolisme énergétique par la cMD et la mesure de la $PbtO_2$ pour détecter l'ischémie cérébrale survenant après une agression cérébrale. Ainsi, dès le commencement de ce PHRC en 2000, un monitoring neurochimique a été utilisé pour l'ensemble des patients qui, après occlusion de l'anévrisme, demeuraient comateux, et nécessitant le maintien d'une sédation profonde et le suivi de la pression intracrânienne. Depuis cette époque, l'implantation des sondes était sous la responsabilité des réanimateurs. Les sondes étaient implantées dans la zone cérébrale de l'artère portant l'anévrisme selon les règles empiriques de l'époque. Dès le début de l'utilisation de la microdialyse, le protocole classique d'utilisation de cette technique décrit précédemment a été utilisé permettant ainsi d'obtenir un suivi de l'état du métabolisme énergétique à chaque heure.
Il a été également prévu de conserver l'ensemble des microdialysats obtenus au laboratoire afin d'avoir l'opportunité d'étudier d'autres paramètres par la suite.

Cette étude clinique a permis d'étudier plus de 50 patients victimes d'aSAH au cours des 4 années initialement prévues. L'ensemble des données recueillies au cours de ce

protocole n'a pas pu être directement analysé de manière précise mais l'expérience médicale acquise a permis de conforter les cliniciens sur l'intérêt de ce suivi dans cette application.

A la suite de ce PHRC, ces outils ont été inclus dans la prise en charge classique des patients présentant les mêmes critères d'inclusion précédemment décrits. Dès mon arrivée au sein du laboratoire de Neurobiologie, il m'a été demandé de prendre en charge au quotidien cette activité de biologie délocalisée. Il m'a également été confié de valoriser tant les prélèvements biologiques conservés que les données obtenues dans le PHRC et celles qui ont suivi.

2 CREATION ET OFFICIALISATION DE LA COLLECTION DE PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES LIES A LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS VICTIMES D'ASAH

Pour mettre en place la collection d'échantillons, il a tout d'abord été envisagé d'évaluer en profondeur l'ensemble des prélèvements déjà conservés au congélateur. Ainsi, chaque tube a été repris pour d'une part éliminer l'ensemble des tubes ne contenant plus de microdialysat et d'autre part pour mettre en place une identification spécifique garantissant une anonymisation et une organisation optimale de cette collection. L'ensemble des prélèvements finalement conservés a ensuite pu être incorporé dans une base de données formalisée dans un fichier Excel. Par la suite, les microdialysats obtenus au cours du suivi de nouveaux patients ont été intégrés dans la collection en respectant les règles d'organisation précédemment établies.

Dans un deuxième temps, il a été conjointement décidé d'élargir les types de prélèvements conservés. Ainsi, les liquides ventriculaires obtenus par l'intermédiaire de la pose d'une dérivation ventriculaire externe et les plasmas héparinés prélevés du cathéter rétrograde jugulaire ont été intégrés à la collection d'échantillons biologiques. Pour chaque patient ayant fait l'objet d'une dérivation ventriculaire externe, le liquide ventriculaire a été recueilli une fois par jour dans des tubes de 10 mL en polypropylène. Ces tubes sont adressés directement après collection au laboratoire qui se charge ensuite de centrifuger ces prélèvements, de les aliquoter dans des tubes de 1.5 mL, d'identifier ces aliquots en respectant les exigences d'anonymisation et enfin de les congeler dans des boites d'archivage à -80°C.
Les prélèvements réalisés toutes les 8 heures au niveau du cathéter rétrograde jugulaire sont envoyés au laboratoire pour être analysés sur des automates de biochimie afin de calculer par

la suite les paramètres permettant d'évaluer l'état du métabolisme énergétique cérébral. Après analyse, le sang total restant de ces prélèvements jugulaires a été centrifugé puis aliquoté pour être intégré à la collection biologique.

En parallèle de la constitution de cette collection, il a été envisagé d'officialisé cette collection biologique. Ainsi, il a été demandé auprès du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche une autorisation de conservation d'échantillon biologique et une autorisation de cession de ces échantillons biologiques pour un usage scientifique. Le laboratoire a obtenu l'autorisation du ministère le 1er juin 2012 pour une durée de 5 ans. La collection est ainsi enregistrée officiellement sous le numéro AC-2012-1574.

Ces étapes permettent au laboratoire de prévoir le développement de protocoles de recherche biologique visant à essayer d'identifier de nouveaux biomarqueurs de ces complications ischémiques secondaires.

3 CREATION DE LA BASE DE DONNEES "aSAH"

Pour mener à bien le projet de ce travail de thèse, il était obligatoire de reprendre l'ensemble des données patients afin de les organiser pour permettre une exploitation plus aisée. L'objectif de cette partie était de récolter l'ensemble des données nécessaires à une interprétation acceptable des résultats biologiques observés.

3.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION INCLUSE DANS LA BASE DE DONNEES

Le choix des dossiers patients qui ont été analysés de manière précise pour mener l'ensemble des études de ce travail a été dépendant de la période d'hospitalisation par rapport à la date de lancement effectif de ce projet.

En effet, pour les patients hospitalisés avant le début de ce projet (2007), seuls les dossiers des patients ayant fait l'objet d'un suivi neurochimique par soit le RJVC, soit la microdialyse intracérébrale, ont été analysés de manière rétrospective.

En revanche, dès le début du projet, l'ensemble des dossiers de patients aSAH hospitalisés au sein la réanimation neurologique de Lyon a été analysé prospectivement pour être inclus dans la base de données. Il a été notamment décidé d'étudier les dossiers-patients n'ayant eu aucun suivi neurochimique particulier pour mener à bien l'étude qui concerne

l'identification de nouvelles règles d'implantation des sondes permettant une surveillance locale du métabolisme énergétique cérébral (cf chapitre 10).

3.2 TYPES DE DONNEES COLLECTEES

Lors de l'étude d'un dossier-patient, il a été appliqué les règles de sélection de données suivantes :

- Compilation des données démographiques de chaque patient

- Recueil de l'ensemble des données cliniques avec notamment le compte-rendu de la prise en charge initiale (SAMU, urgences médicales), le compte-rendu d'hospitalisation au sein de la réanimation et ensuite tous les comptes-rendus d'hospitalisation ou de visites médicales au sein des hospices Civils de Lyon qui ont suivi. L'ensemble de ces données a été obtenu soit par l'intermédiaire du logiciel Cristalnet des Hospices Civils de Lyon qui est un serveur permettant d'avoir accès au dossier médical du patient, soit par l'analyse du dossier physique du patient demandé auprès des archives de l'hôpital neurologique.

- Recueil des données d'imagerie de chaque patient comprenant l'ensemble des compte-rendu d'imagerie et l'ensemble des images que ce soit des scanners cérébraux, des artériographies ou des IRM. Les compte-rendu ont été obtenus soit sur cristalnet, soit dans le dossier physique du patient. Les images elles-mêmes ont été acquises à partir du logiciel PACS des Hospices Civils de Lyon ou à partir des clichés rangés dans le dossier physique du patient. Pour chaque type de données, une copie a été conservée pour faire partie de la base de données

- Recueil des données para-cliniques comprenant notamment les données de DTC, les résultats d'ICP, de PAM, de CPP et de température corporelle.

- Recueil des données du monitoring biologiques uniquement pour les patients ayant fait l'objet d'un suivi neurochimique du métabolisme énergétique cérébral. Ainsi, les données de cMD, de $PbtO_2$ et des analyses des prélèvements sur le cathéter rétrograde

jugulaire ont été récoltées et compilées. Ces résultats étaient conservés sur les serveurs d'archivage du laboratoire de Neurobiologie.

3.3 FORMALISATION ET ORGANISATION DE LA BASE DE DONNEES

A partir de l'ensemble des données récoltées, une base de données a été développée pour permettre une exploitation rapide et optimale des résultats obtenus. Cette base de données a été faite à l'aide du logiciel Excel.

Un premier fichier Excel a été fait pour assurer l'anonymisation de l'ensemble des données. Ce fichier permet de saisir l'identité démographique d'un patient et crée automatiquement un code patient anonyme qui sera utilisé dans le reste de la base de données. Ce fichier est le seul permettant d'avoir accès à l'identité d'un patient à partir d'un code utilisé. La consultation de ce fichier est limitée par l'utilisation de code d'ouverture strictement réservé aux personnes autorisées.

Un deuxième fichier permet de naviguer facilement au sein de l'ensemble de la base de données. Ce fichier comporte en effet un lien pour chaque partie de l'architecture de la base.

Les données cliniques sont compilées et résumées au sein d'un autre fichier Excel. Les données d'un patient sont répertoriées sur une ligne de ce fichier. Ainsi, pour chaque patient sont compilées les données suivantes : l'âge, la date et l'heure de rupture d'anévrisme, la date et l'heure d'hospitalisation à la réanimation, le score de Glasgow à la prise en charge, le WFNS, le score de Fisher, la localisation de l'anévrisme responsable du saignement, la date de traitement de cet anévrisme, la technique de traitement utilisé. Sont ensuite notés les particularités suivantes observés au cours de l'hospitalisation : présence d'un œdème cérébral, d'une hydrocéphalie, d'une craniectomie décompressive, d'un hématome intraparenchymateux, d'un VC, d'une DCI, d'un infarctus secondaire et d'autres complications non-neurologiques. Pour chaque phénomène observé, il a été répertorié la date et l'heure de découverte et le type d'intervention qui a été effectué ou non. Il a aussi été noté la date de sortie de la réanimation et les différents GOS scores à 3 mois, 6 mois et 12 mois. Enfin, pour chaque patient un lien a été paramétré pour avoir directement accès aux compte-rendu cliniques qui ont été entièrement compilés dans un seul fichier pdf, aux données d'imagerie

(comptes-rendus compilés en un fichier pdf et images conservées dans un fichier par patient et classées par date et heure d'analyse) et aux données biologiques.

Concernant les données biologiques et para-cliniques, deux types de fichiers ont été paramétrés :

- Tout d'abord un fichier par patient présentant l'ensemble des données biologiques récoltés. Ce fichier répertorie tous les résultats en fonction de la date et de l'heure d'obtention (données de cMD, de $PbtO_2$, du RJVC, de l'ICP, PAM, CPP, température corporelle, DTC, FiO_2...)
- Ensuite, un fichier global comprenant l'ensemble des données biologiques de tous les patients et dans lequel sont également compilées les données d'imagerie, les données cliniques et paraclinique précédemment décrites. Ainsi ce fichier complet permet l'exploitation générale des données biologiques.

CHAPITRE 5.

ARTICLE 1 : Analytical validation of microdialysis analyzer for monitoring glucose, lactate and pyruvate in cerebral microdialysates

Démarche générale de l'article 1

Ce premier article présente la validation analytique des méthodes de dosage du glucose, du lactate et du pyruvate dans le microdialysat par l'utilisation de l'automate ISCUS^{Flex}.

Avant de commencer l'interprétation des résultats obtenus, il semblait primordial de s'assurer de la qualité des résultats rendus et de connaitre les limites analytiques de chaque technique.

Depuis le début de la mise en place de la technique de microdialyse intracérébrale, deux automates de biochimie délocalisée ont été utilisés : le CMA600 tout d'abord puis l'ISCUSFlex qui a été obtenu plus récemment en 2009.

Avant mon arrivée au sein du laboratoire, les méthodes de dosage du CMA600 ont été validées analytiquement dans le cadre d'un travail de thèse d'un étudiant en 5ème année Hospitalo-Universitaire de Pharmacie.

Dès l'obtention de l'ISCUS et avant son utilisation en clinique, il a été décidé de valider également ce nouvel automate en appliquant un protocole similaire à celui précédemment utilisé. Ce travail de validation a par la suite fait l'objet d'une publication dans la revue *Clinica Chimica Acta* qui est présentée dans ce chapitre.

Clinica Chimica Acta 412 (2011) 647–654

Contents lists available at ScienceDirect

Clinica Chimica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinchim

Analytical validation of microdialysis analyzer for monitoring glucose, lactate and pyruvate in cerebral microdialysates

Yannick Tholance [a,*], Gleicy Barcelos [b,c], Isabelle Quadrio [a], Bernard Renaud [a], Frederic Dailler [d], Armand Perret-Liaudet [a]

[a] HCL, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Laboratoire de Neurobiologie, Lyon, France
[b] HUG, Cluse Roseraie, Département Anesthésiologie Pharmacologie et Soins Intensifs, Genève, Suisse
[c] Laboratoire de Neuropharmacologie EAC 5006, CNRS, Lyon, France
[d] HCL, Hôpital Neurologique et Neurochirurgical Pierre Wertheimer, Service d'Anesthésie et Réanimation, Lyon, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 13 August 2010
Received in revised form 17 December 2010
Accepted 18 December 2010
Available online 24 December 2010

Keywords:
Cerebral microdialysis
Glucose
Lactate/pyruvate ratio
Analytical validation
Brain injury

ABSTRACT

Background: Cerebral microdialysis is a valuable tool for neurochemical monitoring of acute brain injury. We performed an independent analytical validation of glucose, lactate and pyruvate methods on the new ISCUS^{flex} new analyzer developed by CMA Microdialysis.
Methods: Evaluation of analytical parameters included limit of detection, limit of quantification, linearity, intra- and inter-assay imprecision expressed as the coefficient of variation (CV), recovery, inter-sample and inter-reagent contamination, drug and bilirubin interferences, sample stability, method comparison.
Results: Linearity ranges were 0.1–25 mmol/L, 0.2–12 mmol/L and 19–1500 μmol/L for glucose, lactate and pyruvate respectively. For critical threshold, intra- and inter-assay CVs were 3.1/4.5% for glucose (1 mmol/L), 3.5/4% for lactate (4 mmol/L) and 3.3/4.3% for pyruvate (100 μmol/L). Inter-assay CVs for lactate/pyruvate (LPR) and lactate/glucose (LGR) ratios were 5.9% and 6.0% respectively. For glucose, lactate, pyruvate, LPR and LGR, the reference change values (RCV) were 20%, 26%, 20%, 27% and 28% respectively. Practically, variations below 27% between two successive LPR values could not be interpreted as significant.
Conclusion: These data prove that ISCUS^{flex} has the qualities required for clinical application in neuro-intensive care. Correct clinical interpretation of data need the implementation of a strict quality control program and strong cooperation between clinicians and biologists.
© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The cerebral microdialysis (cMD) technique, which is used to determine the chemical components of the extracellular fluid, was introduced more than 20 years ago, especially to study animal brains [1]. Nowadays, it has become a routine technique in animal research and, since its use was first described in human brain [2,3], their clinical applications have been constantly expanding.

Neuro-intensive care represents by far the most widely used clinical application of this technique [4]. cMD has been proven to provide real-time information on energy metabolism, in particular in anaerobic situation, and its consequences for cells. Most of previous studies focused on three types of cerebral ischemic injuries: cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage (SAH) [5–10], traumatic brain injury [11,12] and thrombo-embolic stroke [13,14]. In these pathological events, cMD has been shown to be of interest for possible early detection of ischemia and secondary brain injury.

The use of bedside cMD in the neurocritical care unit has become possible since an appropriate analyzer was developed by CMA Microdialysis. The development of miniaturization and kinetic enzymatic methods has opened the possibility to measure parameters of interest with small sample volumes obtained from microdialysis at a flow rate of 0.3 μl/min. This type of analyzers is capable of monitoring a variety of markers such as those related to energy metabolism (glucose, lactate and pyruvate), excitotoxicity (glutamate) and cell lysis markers (glycerol). In all studies, bedside measurements were long performed with CMA600 [5,8,9,11–15].

Since recent years, the new generation ISCUS^{flex} analyzer has been developed to improve practicability. Knowledge of its quality

Abbreviations: LOD, limit of detection; LOQ, limit of quantification; CV, coefficient of variation; LPR, lactate/pyruvate ratio; LGR, lactate/glucose ratio; RCV, reference change value; cMD, cerebral microdialysis; SAH, subarachnoid hemorrhage; R_{Cal}, steepest slope during sampling period; RF, response factor; R_{sample}, maximum absorbance change; vCSF, ventricular cerebrospinal fluid; SD, standard deviation; vs., versus; H, high; L, low; R, reagent; r^2, correlation coefficient; CI, confidence interval; MEDx chart, Method Evaluation Decision chart; TE, total error; CV_A, analytical CV; CV_I, within-subject biological variation; Z, Z-score.

* Corresponding author. Laboratoire de Neurobiologie, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices civils de Lyon, 59 bd Pinel, 69677 Bron cedex, France. Tel.: +33 1 472129583; fax: +33 1 427855900.
E-mail address: yannick.tholance@chu-lyon.fr (Y. Tholance).

0009-8981/$ – see front matter © 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.
doi:10.1016/j.cca.2010.12.025

performance is essential for ensuring optimum utilization of neurochemical monitoring and will allow us to select an appropriate quality control.

We recently acquired one ISCUS^{flex}. In this study, we present an analytical validation of ISCUS^{flex} focused on glucose, lactate and pyruvate.

2. Materials and methods

2.1. ISCUS^{flex} microdialysis analyzer

The analyzer was purchased from CMA Microdialysis AB (Solna, Sweden). ISCUS^{flex} is a multiparameter analyzer (up to six markers) optimized for low sample volumes ranging from 0.2 to 1 μl. Analysis time is 2 min per marker.

The measurement principle is based on a two-step reaction: hydrogen peroxide is first formed by the oxidation of glucose, lactate and pyruvate with a specific oxidase enzyme and is then measured by an indicator reaction involving peroxidase and chromogenic reagent. A colored compound is formed and its absorbance is measured at 530 nm by spectrophotometry. Choosing a kinetic determination instead of an end point one allows to obtain sample results as soon as possible and to limit the lack of specificity in Trinder's reaction.

Calibration is automatically performed every 6 h and includes 2 points in duplicate. A reagent blank is first measured at each calibration and the corresponding signal is used to correct all subsequent measurements until the next calibration event. The steepest slope during the sampling period (R_{Cal}) is calculated from the derivative of the obtained calibration polynomial. The calibration response factor (RF) is calculated as the assigned concentration of the calibration divided by the mean value of the calibrator duplicates.

For sample measurement, the derivative of the resulting polynomial is calculated and then, the maximum absorbance change (R_{sample}) during measurement is calculated from this derivative. This R_{sample} is used to assess the concentration from the calibration RF ($C_{analyte} = R_{sample} \times RF$).

All reagents (CMA Microdialysis AB, Solna, Sweden) are lyophilized and need to be reconstituted in specific buffer. Once reconstituted, the reagents are stable for 5 days at room temperature.

2.2. Samples

All human samples were collected from patients hospitalized in the neuro-intensive care unit at the Pierre Wertheimer Hospital (Lyon, France) according to the rules imposed by the Declaration of Helsinki.

2.2.1. Blank sample

In order to determine the LODs and LOQs, we used a perfusion buffer provided by CMA Microdialysis (Solna, Sweden) normally pumped during the microdialysis experiment.

2.2.2. Preparation of artificial microdialysate

For familiarization, linearity, LOQ, and imprecision studies, we used lactate, pyruvate and glucose powders purchased from Sigma (St. Louis, MO, USA) and diluted in a perfusion buffer.

2.2.3. Ventricular cerebrospinal fluid (vCSF)

For specificity, recovery, stability and imprecision studies, vCSF samples were obtained by external ventricular drainage from a patient with hydrocephaly. For the method comparison, 100 different vCSF samples were collected from patients with SAH and centrifuged at 2500 ×*g* at 4 °C. Supernatants were aliquoted, frozen and stored at −80 °C. Before the analysis, the vCSF samples were placed in Vivaspin ultrafiltration spin columns (Sartorius Stedim Biotech GmbH, Goettingen, Germany) and then, centrifuged through a cut-off membrane of 10 kDa at 7000 ×*g* for 15 min. Ultrafiltrated samples were used for our analysis.

2.2.4. Drug samples

In order to evaluate possible drug interference, we selected, in cooperation with clinicians, the most often prescribed drugs for the monitoring of SAH patients.

2.3. Analytical methods

2.3.1. LOD and LOQ

The LODs and LOQs were assessed by analyzing 30 replicates of a blank sample. The LOD and LOQ can be calculated as the means of all replicates plus 3 times or 10 times, respectively, the standard deviation (SD). The LOQs were confirmed by successive dilutions glucose solution at 1 mmol/L, lactate solution at 0.9 mmol/L and pyruvate solution at 29 μmol/L. Each dilution was measured 10 times and the LOQs corresponded to the last concentration at which CV was below 20%.

2.3.2. Dilution linearity

Linearity was assessed by serially diluting three independent artificial microdialysate preparations (glucose 25 mmol/L, lactate 16 mmol/L, pyruvate 1500 μmol/L). We performed successive dilutions and each concentration level was measured six times per day. This run was repeated for five days. The results were plotted as a least-squares linear regression of the expected concentration versus (vs.) the observed concentration.

2.3.3. Imprecision

Intra-assay imprecision was assessed by running 20 replicates of each level of concentration previously prepared for the linearity study. Inter-assay imprecision was determined by evaluating, one time per day, the same range of concentrations over 20 days. The obtained CVs were confirmed on ultrafiltrated vCSF samples at 100 μmol/L, 1 mmol/L and 4 mmol/L for pyruvate, glucose and lactate respectively.

2.3.4. Analytical recovery

We overloaded vCSF samples with lactate and glucose concentrations of 0.4, 3 and 10 mmol/L and with pyruvate concentrations of 18, 135 and 450 μmol/L. The difference of concentrations between the added samples and neat samples were determined for the recovery calculation.

2.3.5. Specificity and interferences

2.3.5.1. Inter-specimen contamination. This study was based on the following typical series of measurements, repeated five times consecutively: two samples with high (H) concentration were measured, followed by two samples with low (L) concentration (H1–H2–L1–L2). The mean of the five L1 and L2 measurements were compared with a Student's *t*-test.

2.3.5.2. Inter-reagent contamination. A possible inter-reagent interference seems to be possible between pyruvate and lactate reagents because lactate oxidase produces a certain amount of pyruvate which could remain and affect the next measurement of pyruvate. For this possible interference in the pyruvate assay, a series of ten measurements was made on vCSF samples with pyruvate reagent (R1) and was followed by five alternative measurements of R1 and lactate reagent (R2) (10 R1 + 5 (R2 − R1)). The means were compared by a Student's *t*-test. All possible sequences with the three reagents (glucose, lactate and pyruvate) were evaluated.

2.3.5.3. Icterus interference. Bilirubin can pass through a 20 kDa cut-off microdialysis membrane. Therefore, we studied this possible interference by spiking vCSF samples with a range of bilirubin concentrations. Each prepared sample was measured in duplicate and the results were compared to a zero concentration control.

2.3.5.4. Drug interference. In order to screen all possible drug interferences, the means of 5 measurements performed on vCSF samples spiked with drug at plasmatic concentration (Table 2) vs. vCSF samples without drug were compared by a Student's *t*-test. The chosen concentrations were provided by literature [16–29]. When a statistically significant difference was identified, we confirmed the results by running 15 replicate measurements on these samples. After this confirmation, quantification was performed, if needed.

2.3.6. Method comparisons

Firstly, a comparison with the reference methods in our laboratory of routine biochemistry was realized. Analyses of glucose and lactate with ISCUS^{flex} were compared to those using Abbott Architect c8000. Abbott's glucose measurement consists in a coupled enzymatic test with hexokinase/glucose-6-phosphate dehydrogenase and in a spectrophotometric reading of the produced NADH at 340 nm. The enzymatic measurement of plasmatic lactate was similar to the ISCUS^{flex} one, except for the wavelength reading at 548 nm with the c8000 analyzer. ISCUS^{flex} pyruvate analysis was compared to Horiba ABX Pentra 400 analysis. The assay uses lactate dehydrogenase which produces lactate and NAD from pyruvate and NADH. The decrease in NADH absorbance is measured at 340 nm. Comparisons were performed as side-by-side assays on the same day with the same set of samples (vCSF, n = 100). Resulting data were analyzed using Bland–Altman plots and Passing–Bablok regression analysis.

Secondarily, we compared the ISCUS^{flex} performances with those of the CMA600 analyzer. So, we firstly compared the analytical results of the ISCUS^{flex} analyzer with our previous analytical validation on the CMA600 analyzer. Then, we selected some samples (glucose: n = 56; lactate: n = 64; and pyruvate: n = 71) that we stored after cerebral microdialysis with ISCUS^{flex} and we reanalyzed these microdialysates on the CMA600. As for the first comparison, resulting data were analyzed using Bland–Altman plots and Passing–Bablok regression analysis.

2.3.7. Sample stability

Ultrafiltrated vCSF was first analyzed and then splitted into three aliquots, which were stored at different temperatures: +4 °C, −20 °C and −80 °C. Each aliquot was assessed at 6, 24 and 48 h after storage and the observed concentrations were compared to the initial one.

3. Results

The analytical performances of the ISCUS^{flex} analyzer are summarized in Table 1.

3.1. Glucose

The LOD was 0.02 mmol/L and the LOQ determined as the mean ± 10 SD of 30 blank replicates was 0.06 mmol/L. Similar data (0.10 mmol/L) were obtained when the LOQ was evaluated as the lowest concentration at which the CV was still below 20%. The equation for the linear regression analysis of the mean observed value vs. the expected value was: observed = 0.96(expected) + 0.06 with a correlation coefficient (r^2) of 1.000. A loss of linearity could be observed at a concentration higher than 15 mmol/L, nevertheless, this loss was not significant (variation percentage below 5%). Therefore, the linearity range was from 0.1 to 25 mmol/L. Within this linearity range, intra-assay variation (Fig. 1A) ranged from 0.5% to 7.6% with a mean of 2.3%, and inter-assay variation (Fig. 1A) ranged from 1.7 to 10.1% with a mean of 4.5%. Intra- and inter-assay CVs with ultrafiltrated vCSF at a mean concentration of 1.3 mmol/L were 3.1% and 4.5% respectively, which confirmed the CV obtained with artificial microdialysate preparation. The mean recovery was 102.1% ± 6.8%. We observed significant negative bilirubin interference at a concentration higher than 457 μmol/L. Concerning the evaluation of drug interference, none of the compounds tested exhibited interference with glucose measurement (Table 2.). The comparison of ISCUS^{flex} glucose measurement and Abbott Architect c8000 measurement yielded a Passing-Bablok regression equation (Fig. 2A) with a slope of 1.017 and a y-intercept of −0.016. In the Bland–Altman plots (Fig. 2C), the mean ± SD of paired differences was 0.04 ± 0.21 mmol/L, which was not statistically different from 0 (P > 0.05). Both techniques were correlated with an r^2 of 0.996. In terms of stability, we observed that the sample was stable during the 48-hour test period, regardless of the storage temperature (Fig. 3A).

Table 1
Analytical performances of ISCUS Flex analyzer.

ISCUS Flex methods			
Parameters	Glucose (mmol/L)	Lactate (mmol/L)	Pyruvate (μmol/L)
Familiarization	C^a_{sample}: 11 Mean CV 4.0; range, 3.6–4.4	C_{sample}: 4.5 Mean CV 1.5; range, 1.2–1.7	C_{sample}: 700 Mean CV 1.3; range, 0.4–2.9
LOD	0.02	0.06	7.8
LOQ $_{(m+10\ sd}{}^{b}{}_{/CV>20\%}{}^{c})$	0.06/0.10	0.18/0.20	19.1/16.0
Linearity	Observed = 0.96 (expected) + 0.06 r^2 = 1.000	Observed = 0.95 (expected) + 0.06 r^2 = 0.999	Observed = 1.02 (expected) − 0.16 r^2 = 1.000
Recovery	Mean ± SD, 102.1 ± 6.8	Mean ± SD, 99.2 ± 6.1	Mean ± SD, 106.2 ± 8.1
Inter sample contamination	Mean L1 ± SD; L2 ± SD 0.43 ± 0.01; 0.42 ± 0.01	Mean L1 ± SD; L2 ± SD 1.94 ± 0.06; 1.88 ± 0.08	Mean L1 ± SD; L2 ± SD 36.8 ± 1.1; 36.2 ± 1.7
Inter reagent contamination	Mean Glc[d] ± SD; Glc/Lact[e] ± SD: 3.19 ± 0.10; 3.23 ± 0.14 Mean Glc ± SD; Glc/Pyr[f] ± SD: 3.1 ± 0.06; 3.13 ± 0.02	Mean Lact ± SD; Lact/Glc ± SD: 5.31 ± 0.13; 5.42 ± 0.02 Mean Lact ± SD; Lact/Pyr ± SD: 5.46 ± 0.08; 5.31 ± 0.09	Mean Pyr ± SD; Pyr/Lact ± SD: 194.7 ± 3.7; 192.3 ± 3.8 Mean Pyr ± SD; Pyr/Glc ± SD: 191.8 ± 0.1; 193.9 ± 2.2
Bilirubin interference	Mean0[g] ± SD, 3.41 ± 0.01 Mean14 ± SD, 3.49 ± 0.04 Mean37 ± SD, 3.47 ± 0.07 Mean85 ± SD, 3.31 ± 0.03 Mean213 ± SD, 3.23 ± 0.07 Mean330 ± SD, 2.89 ± 0.27 Mean457 ± SD, 2.06 ± 0.08	Mean0 ± SD, 3.07 ± 0.01 Mean14 ± SD, 3.01 ± 0.04 Mean37 ± SD, 3.01 ± 0.20 Mean85 ± SD, 3.11 ± 0.04 Mean213 ± SD, 3.09 ± 0.02 Mean330 ± SD, 2.82 ± 0.05 Mean457 ± SD, 2.76 ± 0.10	Mean0 ± SD, 106.2 ± 3.9 Mean14 ± SD, 103.7 ± 4.4 Mean37 ± SD, 100.5 ± 3.1 Mean85 ± SD, 102.6 ± 11.9 Mean213 ± SD, 100.2 ± 12.2 Mean330 ± SD, 98.5 ± 33.2 Mean457 ± SD, 70.5 ± 2.2

[a] C_{sample}, sample concentration.
[b] m + 10SD, LOQ calculated as mean + 10 SD.
[c] CV > 20%, LOQ measured as the last concentration with CV under 20%.
[d] Glc, glucose.
[e] Lact, lactate.
[f] Pyr, pyruvate.
[g] Meanx, sample mean with bilirubin concent rat ion at x μmol/L.

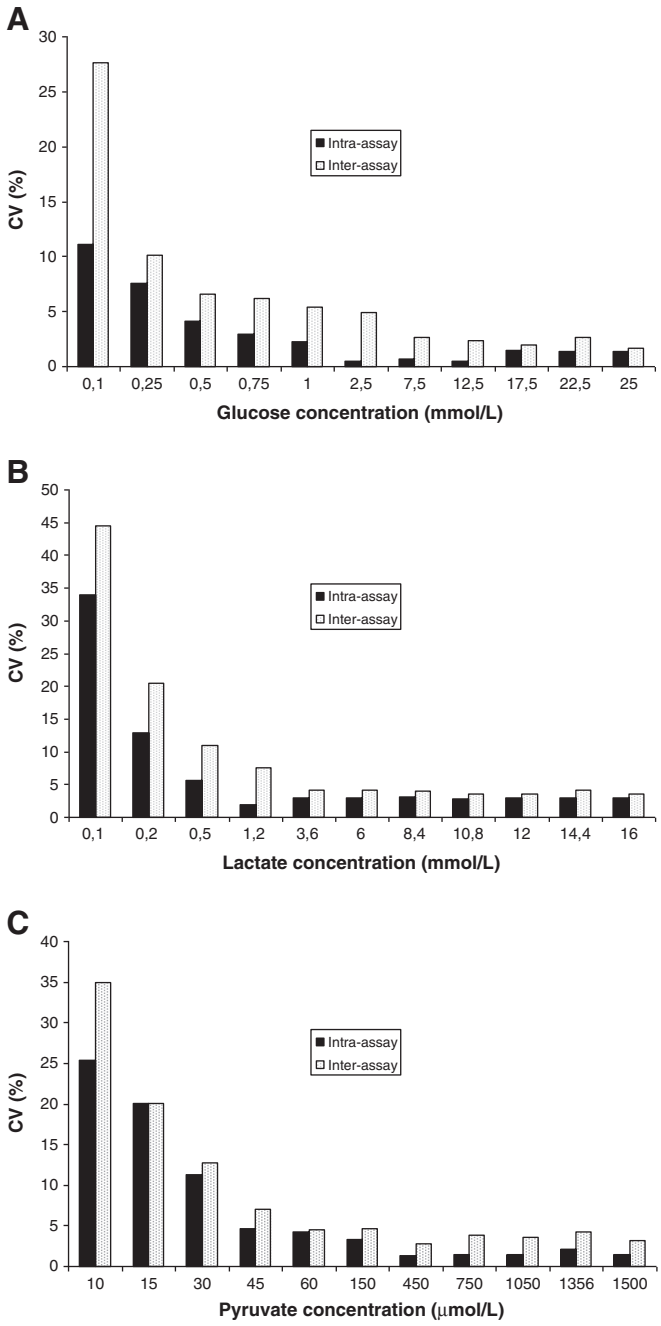


Fig. 1. Intra- and inter-assay CVs for evaluated ISCUS^{flex} methods. Part of assessment of intra-assay imprecision and inter-assay imprecision (n = 20 for each of the 11 levels of concentration) was done for glucose (A), lactate (B) and pyruvate (C) with an artificial microdialysate preparation. See text for intra- and inter-assay CVs evaluation with ultrafiltrated vCSF.

3.2. Lactate

The LOD and LOQ values, calculated from the mean ± 3 and 10 SD of blank replicates, were 0.06 and 0.18 mmol/L respectively. The LOQ was confirmed at 0.20 mmol/L by study of the last concentration at which the CV was <20%. The linear regression equation was: observed = 0.95 (expected) + 0.06 with an r^2 of 1.000. Linearity at high values (above 12 mmol/L) was not consistent with the CV limit of 5% because the variation between observed and expected values was higher than 5% (6% for the observed values of 16 and 14.4 mmol/L). The resulting linearity range of lactate measurement was then 0.2–12 mmol/L. In this range, after eliminating the two highest concentrations of 14.4 and 16 mmol/L, the regression equation became: observed = 0.97 (expected) − 0.005. In terms of assay precision, we observed a range of intra-assay CVs (Fig. 1B) of 1.9–12.9% with a mean of 4.1%. The inter-assay CVs (Fig. 1B) ranged from 3.6 to 20.5% with a mean of 6.6%. These CVs showed values below 5% in majority of linearity range except for a low value below 1.2 mmol/L. Using an ultrafiltrated vCSF sample with a mean lactate concentration of 3.7 mmol/L, we found comparable data with intra- and inter-assay CVs of 3.5 and 4%. The mean recovery across the range of the assay was 99.2% ± 6.2%. As with glucose, we were unable to detect any inter-sample or inter-reagent contamination. Within the range of bilirubin concentrations tested, we were not able to find a significant difference even if a tendency for negative interference could be observed. Therefore, none of the co-administered drugs tested were responsible for interference with lactate dosage (Table 2). Finally, the method comparison analysis between ISCUS^{flex} and c8000 for lactate measurement provided a Passing–Bablok regression equation (Fig. 2B): y = 1.00x + 0.04 (r^2 = 0.998). In the Bland–Altman analysis plot (Fig. 2E), only seven points lied outside of the limits-of-agreement interval. The mean ± SD of paired differences was 0.02 ± 0.25 mmol/L and was not statistically significant (P>0.05) in comparison to zero, which proved the interchangeability of both techniques. Lactate present in the samples was stable for 48 h at three storage temperature conditions (Fig. 3B).

3.3. Pyruvate

The calculated LOD and LOQ were 7.8 and 19.1 µmol/L respectively. The LOQ defined as the last concentration at which the intra-assay CV was <20% was 16.0 µmol/L, slightly lower than the calculated one. The linear regression equation was: observed = 1.02 (expected) − 0.16, with an r^2 of 1.000. Thus, the working range was 19–1500 µmol/L. Within this range, the assessment of intra-assay imprecision provided a mean CV of 3.5% and a range of 1.3–11.3% with a lower precision at low concentrations (Fig. 1C). The mean CV of inter-assay imprecision was 5.2% (2.8–12.7%). Using ultrafiltrated vCSF sample containing 135 µmol/L of pyruvate, the intra- and inter-assay CVs were 3.3 and 4.3%. The mean recovery across the working range was 106.2% ± 8.1%. No inter-sample or inter-reagent contamination was identified. Bilirubin interference was only significant for a bilirubin concentration higher than 457.2 µmol/L. Moreover, we were unable to detect any drug interference (Table 2). The resulting Passing–Bablok regression equation (Fig. 2C), obtained by comparing ISCUS^{flex} and ABX Pentra 400 pyruvate measurement, was y = 0.99x–0.03. Bland–Altman analysis (Fig. 2F) confirmed that these two methods were interchangeable, with only four points outside acceptable limits. The mean difference was −0.7 ± 9.8 µmol/L and was not statistically different from zero (P>0.05). For the sample stability study, no concentration difference was observed between T0 and T48h for all temperatures tested (Fig. 3C).

3.4. Comparison with CMA600 analyzer

For all the analytical parameters, we observed equivalent results between ISCUSflex and the CMA600 (data not shown). For the second part of the comparison, we could observe, with the Passing–Bablok regression analysis, that both analyzers were totally interchangeable between both methods as indicated by the slope (glucose (n = 56): 1.01; 95% confidence interval (CI), 0.95 to 1.06; lactate (n = 64): 1.02; 95% CI, 0.98 to 1.07; pyruvate (n = 71): 1.00; 95% CI, 0.94 to 1.06) and intercept (glucose: 0.016; 95% CI, −0.060 to 0.086; lactate: 0.073; 95% CI, −0.083 to 0.240; pyruvate: −1.304; 95% CI, −8.866 to 6.827), which were not significantly different from one and zero, respectively. The Bland–Altman analysis confirmed these results with, for the three parameters, a difference mean which was not significantly different of zero (p>0.05).

Table 2
Analysis of potential interference by coadministrated drugs.

		Glucose mmol/L			Lactate mmol/L			Pyruvate μmol/L		
Drug tested	C[a] tested	MTV[b] ± SD	MCV[c] ± SD	t	MTV ± SD	MCV ± SD	t	MTV ± SD	MCV ± SD	t
Screening of interference (t-test threshold: ±2.77)										
Atorvastatin	10 μg/L	3.60 ± 0.04	3.60 ± 0.05	−0.3	3.48 ± 0.04	3.51 ± 0.11	−0.6	132.2 ± 6.1	133.8 ± 11.5	0.5
Ceftazidime	300 mg/L	3.53 ± 0.01	3.49 ± 0.02	**−3.2**	3.33 ± 0.04	3.35 ± 0.11	0.4	124.1 ± 1.8	124.0 ± 2.9	−0.1
Ceft riaxone	150 mg/L	3.49 ± 0.04	3.44 ± 0.06	−1.5	3.24 ± 0.04	3.23 ± 0.04	−0.3	109.4 ± 3.9	107.1 ± 2.2	1.2
Diazepam	400 mg/L	3.60 ± 0.05	3.51 ± 0.07	−2.5	3.50 ± 0.12	3.30 ± 0.04	**−3.6**	129.0 ± 2.2	126.9 ± 3.0	−1.2
Gentamicin	20 mg/L	3.54 ± 0.02	3.54 ± 0.03	0.2	3.24 ± 0.11	3.35 ± 0.11	1.5	128.5 ± 0.6	129.4 ± 2.3	0.8
HES[d]	20 g/L	3.61 ± 0.02	3.61 ± 0.02	−0.1	3.25 ± 0.07	3.30 ± 0.11	1.0	133.7 ± 1.9	132.3 ± 2.9	−0.9
Imipenem	45 mg/L	3.47 ± 0.02	3.44 ± 0.11	−0.5	3.19 ± 0.05	3.24 ± 0.02	2.2	132.7 ± 2.7	134.3 ± 0.9	1.3
Levet iracetam	80 mg/L	3.44 ± 0.03	3.46 ± 0.06	0.4	3.23 ± 0.02	3.23 ± 0.05	−0.1	119.3 ± 2.2	117.0 ± 4.2	−1.1
Mannitol	4 g/L	3.63 ± 0.06	3.55 ± 0.08	1.8	3.48 ± 0.04	3.42 ± 0.13	−0.9	138.6 ± 1.4	141.3 ± 1.7	**2.8**
Nicardipine	150 μg/l	3.52 ± 0.16	3.60 ± 0.04	1.0	3.45 ± 0.07	3.42 ± 0.04	−0.8	133.2 ± 1.4	133.8 ± 0.6	0.8
Nimodipine	10 mg/L	3.43 ± 0.03	3.44 ± 0.03	1.0	3.19 ± 0.01	3.16 ± 0.13	−0.7	127.6 ± 1.7	129.3 ± 1.1	1.9
Pefloxacine	10 mg/L	3.54 ± 0.03	3.61 ± 0.01	**4.7**	3.34 ± 0.03	3.36 ± 0.15	0.3	123.8 ± 1.9	125.7 ± 1.0	1.9
Phenobarbital	40 mg/L	3.57 ± 0.07	3.51 ± 0.07	−1.4	3.07 ± 0.08	3.09 ± 0.08	0.3	109.7 ± 7.1	115.6 ± 4.5	1.6
Piperacilline	250 mg/L	3.40 ± 0.03	3.44 ± 0.03	2.1	3.12 ± 0.07	3.14 ± 0.13	0.4	116.0 ± 1.2	116.5 ± 1.6	−0.6
Thiopenthal	150 mg/L	3.56 ± 0.03	3.56 ± 0.03	0.1	3.29 ± 0.03	3.34 ± 0.05	1.9	137.8 ± 3.4	141.3 ± 1.3	1.6
Vancomycin	70 mg/L	3.50 ± 0.04	3.42 ± 0.30	−0.6	3.31 ± 0.12	3.26 ± 0.15	−0.6	125.7 ± 1.1	128.3 ± 2.4	2.2
Confirmation of interference (t-test threshold : ±2.16)										
Ceftazidime	300 mg/L	3.57 ± 0.05	3.58 ± 0.04	0.3						
Diazepam	400 mg/L				3.44 ± 0.05	3.45 ± 0.05	0.9			
Mannitol	4 g/L							128.1 ± 3.7	126.5 ± 7.1	−0.8
Pefloxacine	10 mg/L	3.56 ± 0.02	3.57 ± 0.03	−1.6						

[a] C, concentration.
[b] MTV, mean test value.
[c] MCV, mean control value.
[d] HES, hydroxyethyl starch.
The bold *t*-test value corresponded to the significant difference between the two means.

4. Discussion

The results reported in this work provide the first analytical evaluation of the most useful assay parameters available on this ISCUS^{flex} in the field of cMD.

In the absence of publications reporting the analytical validation of this analyzer, the only available data are from CMA Microdialysis with their technical validation document. Globally, the data of our study are confirming the data reported in the CMA document of ISCUS^{flex} analyzer. LODs and high linearity limits are similar to ours for the three markers but LOQs are not presented in the technical document. For glucose and lactate concentrations of 1.3 mmol/L and 3.6 mmol/L, the intra- and inter-assay CVs were 2.3–3.4% and 2.6–3.4% respectively in the CMA document. These CVs are slightly better than ours, but the interpretation of performance does not change with these results. For pyruvate, the CVs presented in CMA documentation were similar to our data even though tested at different concentrations (53, 229, 685 μmol/L). For confirming at critical threshold, the intra- and inter-assay CVs in vCSF were 3.1 and 4.5%, 3.5 and 4%, 3.3 and 4.3% for glucose, lactate and pyruvate, in vCSF, respectively. We can deduce the inter-assay CVs for the two ratios with the following formula [30,31]: $CV_{X/Y} = (CV_X^2 + CV_Y^2)^{1/2}$. CVs were 5.9% for LPR and 6.0% for LGR.

We also confirmed that no significant bias was detected when ISCUS^{flex} were compared with routine laboratory analyzers. Finally, the stability study shows that there is no variation of concentration for the three parameters in the microvial for 48 h, regardless of the storage temperature. In practice, it is possible to store samples at only +4 °C for a 48 h period in case of analyzer failure.

Since recent years, the new generation ISCUS^{flex} analyzer has replaced CMA600 for bedside measurements. Thus, we decided to compare the ISCUS^{flex} with the CMA600. In the range of cMD values, all of the results obtained with both techniques were interchangeable and no significant bias was detected. Moreover, when CMA600 was introduced in our hospital, the same process of analytical validation was performed and we can claim that analytical performances of the two analyzers are equivalent (data not shown). Using spiking methods, concentrations of the three biomarkers can be interpreted without interference, with both analyzers, from most of the principal drugs used in neuro-intensive care unit.

In neuro-intensive care practice, the interpretation of cMD biomarker data is based on the comparison between the observed value and threshold values considered as critical, with potential pathological implications. Unfortunately, no consensus of values has yet been validated for the detection of ischemia or secondary brain injury. Currently, two kinds of pathological thresholds are described: thresholds expressed in absolute values [15,32,33] or in percentage of variation from the last results [5] and both have to include the tendency and evolution in time of these data.

Using our validation data, we were able to provide the analytical performance at the clinical threshold expressed in absolute value. Based on literature [34,35] and on our own experience with the CMA600 analyzer, the following thresholds for microdialysis parameters were chosen to be considered as critical: glucose <1 mmol/L, pyruvate <100 μmol/L and lactate >4 mmol/L, LPR>30.

We decided to apply a Method Evaluation Decision chart (MEDx chart), a graphical representation developed by Westgard [36], which compared our observed analytical errors with the allowable error. Nowadays, no specification for microdialysate use is reported in the database [37–39]. In order to present the performance of the ISCUS^{flex} methods, we decided to choose the CSF specification requirements provided by the Royal College of Pathologists of Australasia for glucose and lactate which specify an acceptable total error (TE) of ±10% for both parameters. Pyruvate specifications [38] were only reported for blood measurement with a TE of ±17.5%. Blood samples were pretreated [40] to discard the protein, becoming thus more comparable to microdialysates than untreated plasmas.

MEDx charts of the ISCUS^{flex} methods at critical thresholds are presented in Fig. 4. The performances of the glucose and lactate methods are considered as “marginal”, due to a too high inter-assay

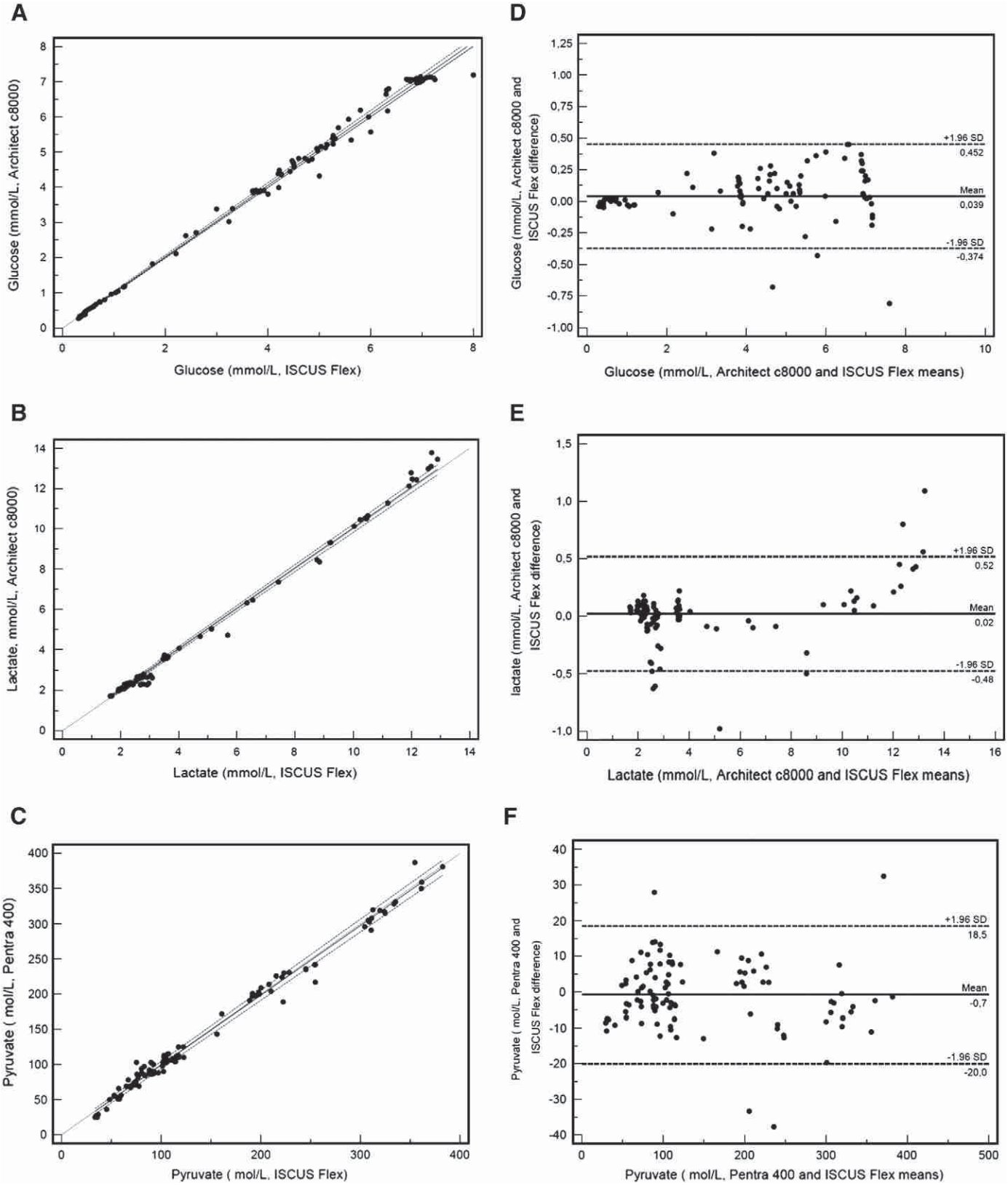


Fig. 2. Comparison of ISCUS^{flex} methods with Architect c8000 for glucose and lactate and with Pentra 400 for pyruvate. Passing–Bablok regression and Bland–Altman analysis were performed for glucose (A, D), lactate (B, E) and pyruvate (C, F). For Passing–Bablok, solid lines show regression results and for Bland-Altman analysis, dotted lines show the mean ± 1.96 SD limits of paired differences.

CV. Total internal quality control with at least two levels of concentrations is needed and careful monitoring and interpretation of the patient results should be required. The "operating point" of the pyruvate method achieves a performance that is qualified as "good", which allows considering that this method can be well-applied in routine service if the quality control procedure is carefully planned.

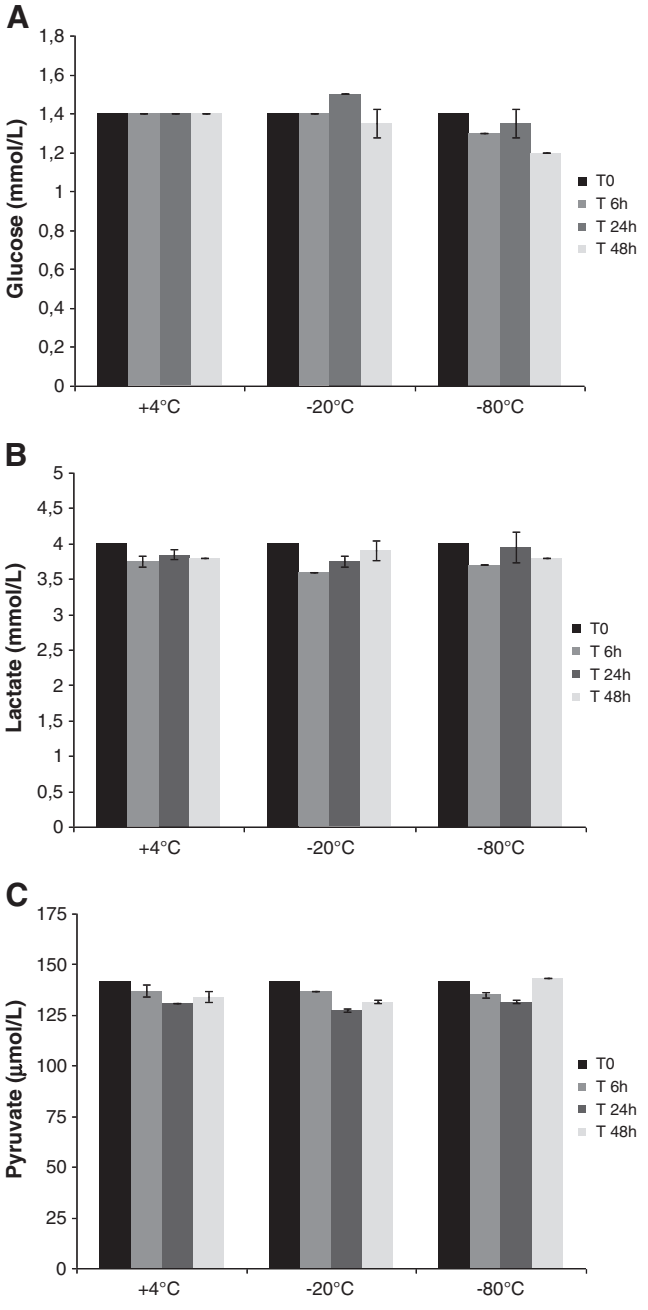


Fig. 3. Stability of evaluated parameters in ultrafiltrated vCSF. Glucose (A), lactate (B) and pyruvate (C) were first measured (T0) in a fresh vCSF. Then, the sample was aliquoted into three parts which were stored at different temperatures: +4 °C, −20 °C and −80 °C. Then, each aliquot was assessed at 6 (T 6 h), 24 (T 24 h) and 48 h (T 48 h) after storage.

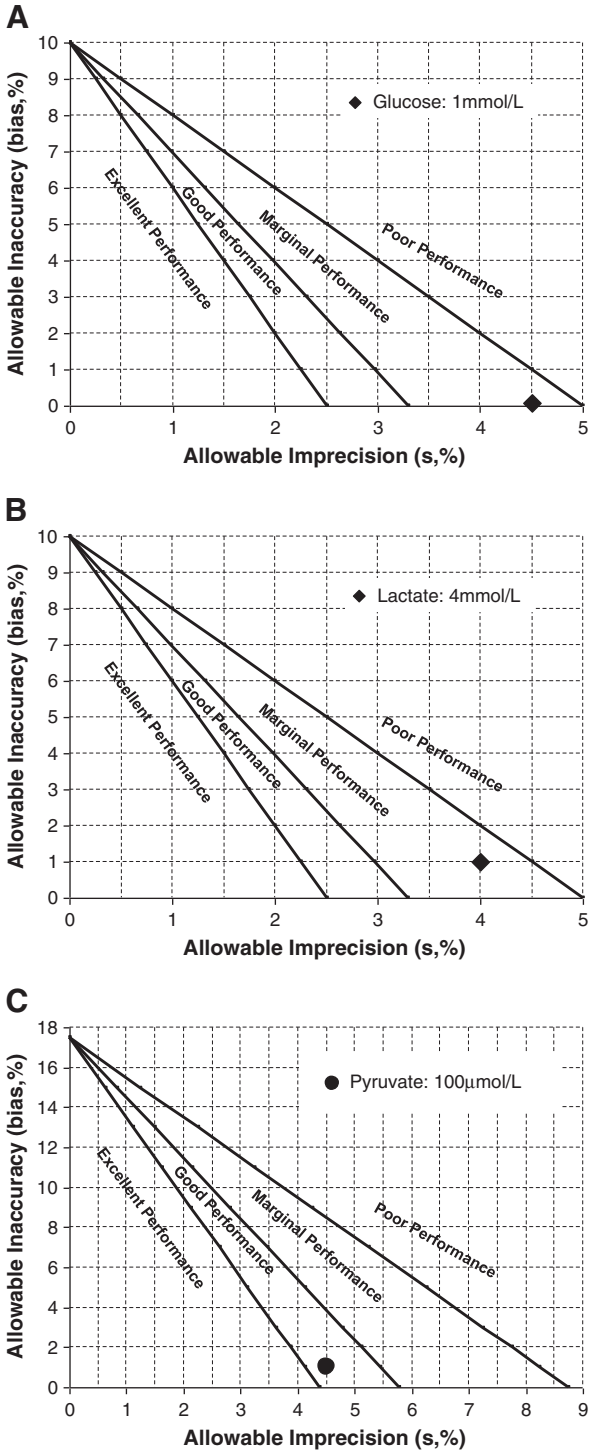


Fig. 4. MEDx charts for Glucose (A), Lactate (B) and Pyruvate (C). Performance of ISCUS^{flex} methods was illustrated, at critical concentrations, by comparing the observed analytic error with the desirable specification provided by RCPA for lactate and glucose (±10%) in CSF and by the data compiled by Ricos for pyruvate (±17.5%) in blood.

Obviously, these conclusions about the performances should be interpreted taking into account the clinical requirement for each parameter. It is also difficult to definitely conclude on global performances since the choice of the reference allowable TE is arbitrary. For a real assessment of analytical performance, it seems necessary to define acceptable limits for the analysis of microdialysates in neuro-intensive fields, with an external quality assessment survey in which all laboratories using the ISCUS^{flex} or CMA600 analyzers for lactate, glucose and pyruvate measurement should participate.

Moreover, using our data, we were able to approach the total biological variation including the analytical and the within-subject biological variation [30]. This allowed us to determine the RCV for each parameter, which corresponds to the minimal percentage of biological variation necessary for considering the variation between two successive values as significant or pathological.

We calculated RCVs using this formula previously described [30,31]: $RCV = 2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$ in which CV_A is the analytical CV, CV_I the within-subject biological variation and Z the Z-score.

For CV_A, we decided to use the one obtained in our analytical analysis; for Z-score, we chose a unidirectional value because we were focused, in our application, on the increase in the LPR or the decrease in glucose. Unfortunately, CV_I is not described in literature for cMD, so we calculated CV_I from data provided, with CMA600 analyzer, by Schulz et al. [35] where the clinical application was the monitoring of SAH. In practice, to be considered as significant, a variation between two successive values should be higher than 19.6% for glucose, 26.1% for lactate, 20.4% for pyruvate, 27.4% for LPR and 28.2% for LGR. These results provide a good approximation of the RCVs but a study for a real assessment of CV_I is needed, as described by Fraser et al. [31]. Interpretation with this kind of thresholds seems to be particularly applicable in our field because the consideration of trend and the variation comparison between several successive results could be most representative of the metabolic state. Using own retrospective data obtained with CMA600, we consider in practice that a cumulative increase in LPR of more than 30% compared with the basal value for three or four hours should alert the clinician, and therapeutic intervention could be discussed with the help of other neurological monitoring tools. Since ISCUS^{flex} was recently introduced in our hospital, prospective study is running to validate these previous cut-off values with ISCUS^{flex}.

In summary, these results prove that ISCUS^{flex} has the same analytical performances than CMA600 and has the qualities required for a clinical application in neuro-intensive care if there is an appropriate quality control system in place (homemade controls or provided by CMA Microdialysis). Global real performances remain to be proved with the establishment of an external quality control for defining the medically allowable error. The use of trend data with an interpretation from the RCVs seems the most suitable condition for cMD. However, the RCVs must be accurately determined. In practice, the routine management of ISCUS^{flex} and clinical interpretation of the data need strong cooperation between biologists and clinicians.

Acknowledgments

We thank F. Jourdan, M. Micol and technical support from 4 Med France for their help and training in the installation of this new analyzer. We also thank Delphine Bernard and Luc Guilpain for their precious technical help in this analytical validation and Dr. Bertrand Fauvage, anaesthetist and intensive care unit doctor in department of Anaesthesiology and critical care of CHU Grenoble, for his great collaboration.

References

[1] Tossman U, Ungerstedt U. Microdialysis in the study of extracellular levels of amino acids in the rat brain. Acta Physiol Scand 1986;128:9–14.
[2] Ungerstedt U. Microdialysis—principles and applications for studies in animals and man. J Intern Med 1991;230:365–73.
[3] Hillered L, Persson L, Ponten U, Ungerstedt U. Neurometabolic monitoring of the ischaemic human brain using microdialysis. Acta Neurochir (Wien) 1990;102:91–7.
[4] Cantais E, Boret H, Carre E, Pernod G. Clinical use of bedside cerebral microdialysis: a review. Ann Fr Anesth Rèanim 2006;25:20–8.
[5] Skjoth-Rasmussen J, Schulz M, Kristensen SR, Bjerre P. Delayed neurological deficits detected by an ischemic pattern in the extracellular cerebral metabolites in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 2004;100:8–15.
[6] Nilsson OG, Brandt L, Ungerstedt U, Saveland H. Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. Neurosurgery 1999;45:1176–84.
[7] Persson L, Valtysson J, Enblad P, et al. Neurochemical monitoring using intracerebral microdialysis in patients with subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1996;84:606–16.
[8] Sarrafzadeh A, Haux D, Sakowitz O, et al. Acute focal neurological deficits in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation of clinical course, CT findings, and metabolite abnormalities monitored with bedside microdialysis. Stroke 2003;34:1382–8.
[9] Sarrafzadeh AS, Haux D, Ludemann L, et al. Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. Stroke 2004;35:638–43.
[10] Samuelsson C, Howells T, Kumlien E, Enblad P, Hillered L, Ronne-Engstrom E. Relationship between intracranial hemodynamics and microdialysis markers of energy metabolism and glutamate–glutamine turnover in patients with subarachnoid hemorrhage. Clinical article. J Neurosurg 2009;111:910–5.
[11] Nordstrom CH, Reinstrup P, Xu W, Gardenfors A, Ungerstedt U. Assessment of the lower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism. Anesthesiology 2003;98:809–14.
[12] Hutchinson PJ, Gupta AK, Fryer TF, et al. Correlation between cerebral blood flow, substrate delivery, and metabolism in head injury: a combined microdialysis and triple oxygen positron emission tomography study. J Cereb Blood Flow Metab 2002;22:735–45.
[13] Berger C, Schabitz WR, Georgiadis D, Steiner T, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypothermia on excitatory amino acids and metabolism in stroke patients: a microdialysis study. Stroke 2002;33:519–24.
[14] Dohmen C, Bosche B, Graf R, et al. Prediction of malignant course in MCA infarction by PET and microdialysis. Stroke 2003;34:2152–8.
[15] Samuelsson C, Hillered L, Enblad P, Ronne-Engstrom E. Microdialysis patterns in subarachnoid hemorrhage patients with focus on ischemic events and brain interstitial glutamine levels. Acta Neurochir (Wien) 2009;151:437–46.
[16] Ooie T., Terasaki T., Suzuki H., Sugiyama Y. Quantitative brain microdialysis study on the mechanism of quinolones distribution in the central nervous system. Drug Metab Dispos 1997; 25:784-789.
[17] Young RJ, Lipman J, Gin T, Gomersall CD, Joynt GM, Oh TE. Intermittent bolus dosing of ceftazidime in critically ill patients. J Antimicrob Chemother 1997;40:269–73.
[18] Chiu LM, Menhinick AM, Johnson PW, Amsden GW. Pharmacokinetics of intravenous azithromycin and ceftriaxone when administered alone and concurrently to healthy volunteers. J Antimicrob Chemother 2002;50:1075–9.
[19] Bartal C, Danon A, Schlaeffer F, et al. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. Am J Med 2003;114:194–8.
[20] Treib J, Baron JF. Hydroxethyl starch: effects on hemostasis. Ann Fr Anesth Rèanim 1998;17:72–81.
[21] Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3304–10.
[22] Uges JW, van Huizen MD, Engelsman J, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous levetiracetam infusion as add-on in status epilepticus. Epilepsia 2009;50:415–21.
[23] Gaohua L, Maekawa T, Kimura H. An integrated model of thermodynamic–hemodynamic–pharmacokinetic system and its application on decoupling control of intracranial temperature and pressure in brain hypothermia treatment. J Theor Biol 2006;242:16–31.
[24] Li K, Zhang X, Yuan YS, Zhao FL. A high-performance liquid chromatographic method for the determination of nicardipine in plasma and its application to pharmacokinetics in humans. Biomed Chromatogr 1998;12:326–9.
[25] Russo H, Bressolle F. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiopental. Clin Pharmacokinet 1998;35:95–134.
[26] Yamamoto M, Kuzuya T, Baba H, Yamada K, Nabeshima T. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with gram-positive infections and the influence of infectious disease type. J Clin Pharm Ther 2009;34:473–83.
[27] Vinge E, Andersson KE, Brandt L, Ljunggren B, Nilsson LG, Rosendal-Helgesen S. Pharmacokinetics of nimodipine in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Eur J Clin Pharmacol 1986;30:421–5.
[28] Broglin D. Status epilepticus: pharmacokinetic basis of anticonvulsant treatment in adults. Ann Fr Anesth Rèanim 2001;20:159–70.
[29] Cloyd JC, Lalonde RL, Beniak TE, Novack GD. A single-blind, crossover comparison of the pharmacokinetics and cognitive effects of a new diazepam rectal gel with intravenous diazepam. Epilepsia 1998;39:520–6.
[30] Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. Washington, DC: AACC Press; 2001.
[31] Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. Crit Rev Clin Lab Sci 1989;27:409–37.
[32] Nelson DW, Bellander BM, Maccallum RM, et al. Cerebral microdialysis of patients with severe traumatic brain injury exhibits highly individualistic patterns as visualized by cluster analysis with self-organizing maps. Crit Care Med 2004;32:2428–36.
[33] Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, Benndorf G, Lanksch WR. Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 2001;94:740–9.
[34] Reinstrup P, Stahl N, Mellergard P, Uski T, Ungerstedt U, Nordstrom CH. Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery. Neurosurgery 2000;47:701–9.
[35] Schulz MK, Wang LP, Tange M, Bjerre P. Cerebral microdialysis monitoring: determination of normal and ischemic cerebral metabolisms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 2000;93:808–14.
[36] Westgard JO. A method evaluation decision chart (MEDx chart) for judging method performance. Clin Lab Sci 1995;8:277–83.
[37] Vassault A, Grafmeyer D, de Graeve J, Cohen R, Beaudonnet A, Bienvenu J. Quality specifications and allowable standards for validation of methods used in clinical biochemistry. Ann Biol Clin (Paris) 1999;57:685–95.
[38] Ricos C, Alvarez V, Cava F, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Investig 1999;59:491–500.
[39] Clinical Laboratory Improvement Act program fee collection–HCFA. Final rule with comment. Federal register 1992; 57:7188–7218.
[40] Panteghini M, Pagani F. Biological variation of lactate and pyruvate in blood. Clin Chem 1993;39:908.

PARTIE 3. INTERET DU MONITORING METABOLIQUE POUR PREDIRE LE PRONOSTIC A LONG TERME DES PATIENTS VICTIMES D'ASAH

Il sera présenté dans cette partie l'ensemble des travaux qui ont concerné l'étude de l'intérêt du monitoring du métabolisme énergétique cérébral pour prédire, à l'échelon individuel, le pronostic des patients victimes d'aSAH.

Trois techniques différentes de suivi de ce métabolisme ont ainsi pu être évaluées tout d'abord de manière isolée puis par la suite de manière combinée :

- L'analyse métabolique répétée de sang jugulaire obtenu par l'intermédiaire du cathéter retrograde jugulaire qui permet, lorsqu'elle est combinée à une analyse de sang artériel, d'obtenir un reflet global des métabolites sortant et entrant dans le cerveau. Les différents paramètres mesurés et calculés ont ensuite été corrélés au GOS score d'une population de patients atteints d'aSAH graves. Ce travail a fait l'objet d'un article qui sera présenté dans le chapitre 6 de cette partie du manuscrit
- L'intérêt du suivi par microdialyse intracérébrale et par la mesure de la $PbtO_2$ pour prédire le pronostic à long terme a ensuite été évalué. Dans ce travail présenté au sein du chapitre 7 sous la forme du troisième article de ce manuscrit, l'intérêt isolé de chacun des marqueurs suivis a tout d'abord été évalué puis par la suite nous avons recherché si une combinaison de ces marqueurs pouvait améliorer la puissance de la prédiction pronostique. Cet article reste encore en préparation mais une soumission sera envisagée rapidement.
- Une troisième étude a ensuite été conduite pour comparer l'intérêt pronostique des trois techniques de suivi que sont le RJVC, la cMD et la mesure de la $PbtO_2$ afin d'identifier les marqueurs présentant le meilleur potentiel pour prédire le pronostic à long terme. L'objectif secondaire était ensuite d'analyser si l'association de ces techniques au suivi d'un même patient présente un réel intérêt par rapport à leur utilisation isolée pour essayer de justifier d'associer ces différentes techniques de monitoring.

CHAPITRE 6.

ARTICLE 2 : Outcome of poor-grade subarachnoid hemorrhage as determined by biomarkers of glucose cerebral metabolism.

Démarche générale de l'article 2

Cette étude avait pour objectif d'étudier l'intérêt de suivre le métabolisme énergétique cérébral par l'utilisation du RJVC pour prédire le pronostic à long terme des patients victimes d'aSAH grave.

Précédemment à notre étude, l'équipe d'Oertel avait montré, dans leur population évaluée, que la détection d'évènements d'hyperglycolyse relative était associée à un pronostic péjoratif à long terme. Dans leur travail, cette association est uniquement globale et aucune application à l'échelon individuel n'avait été évoquée.

A partir de nos données récoltées, il a été décidé premièrement de confirmer les premiers résultats de l'étude d'Oertel et deuxièmement d'essayer d'identifier des valeurs seuils de décision clinique pouvant permettre d'envisager une application de ce monitoring dans la prise en charge clinique de chaque patient.

neurocritical care society Neurocrit Care
DOI 10.1007/s12028-012-9810-1

ORIGINAL ARTICLE

Outcome of Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage as Determined by Biomarkers of Glucose Cerebral Metabolism

Gleicy K. Barcelos · Yannick Tholance · Sebastien Grousson · Bernard Renaud · Armand Perret-Liaudet · Frederic Dailler · Luc Zimmer

© Springer Science+Business Media New York 2013

Abstract
Purpose The aim of this study was to determine if the measurement of blood biomarkers of glucose cerebral metabolism, performed with retrograde jugular catheter, could predict the outcome of poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) patients.
Methods This study was conducted in 68 poor-grade aSAH patients. A total of 4,024 blood samples obtained from jugular and radial catheters were analyzed for glucose, lactate, and oxygen content every 8 h for 10 ± 0.5 days. Metabolic ratio (MR) and lactate–oxygen index (LOI) were obtained by ratios using arterio-jugular differences. Functional outcome was evaluated at 12 months with the Glasgow Outcome Scale.
Results Outcome was unfavorable in 40 patients. In this group of patients, the MR was significantly lower ($p < 0.0001$) and the LOI was significantly higher ($p = 0.0001$) than in the group with favorable outcome. The MR cutoff value, below which the patients are likely to have an unfavorable outcome, was determined to be 3.35. More interestingly, the data obtained in this study demonstrated that the patients achieving an unfavorable outcome were distinguished from those with a favorable outcome by having at least three events of MR inferior to 3.35 (sensitivity = 90 %, specificity = 82.1 %). Moreover, in patients who developed cerebral vasospasm, we observed a significant decrease in the MR.
Conclusion Our data provide additional support to the view that the MR is a reliable marker for predicting the outcome of poor-grade aSAH patients. Prospective studies are needed to confirm its value in multimodal monitoring.

G. K. Barcelos · A. Perret-Liaudet · L. Zimmer
BioRaN Team, Lyon Neuroscience Research Center, CNRS UMR 5292, INSERM U1028, University Lyon 1, Lyon, France

S. Grousson · F. Dailler
Intensive Care Unit, Neurological Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

G. K. Barcelos
Department of Anesthesiology, Pharmacology and Intensive Care, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

G. K. Barcelos · Y. Tholance · B. Renaud · A. Perret-Liaudet
Neurochemistry Unit, Department of Biochemistry, Neurological Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Y. Tholance
WAKING Team, Lyon Neuroscience Research Center, CNRS UMR 5292, INSERM U1028, University Lyon 1, Lyon, France

B. Renaud
Lyon Neuroscience Research Center, NeuroChem Platform, Lyon, France

L. Zimmer
CERMEP, Neurological Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

G. K. Barcelos (✉)
Soins Intensifs, Département APSI, Hôpitaux Universitaires de Genève, 4, Rue Gabrielle Perret Gentil, 1211 Geneva 14, Switzerland
e-mail: gleicy.barcelos@hcuge.ch

Published online: 05 January 2013

Keywords Cerebral ischemia · Glucose metabolism · Hyperglycolysis · Neurologic outcome · Subarachnoid hemorrhage

Introduction

Despite advances in the monitoring of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH), mortality remains high. About 46 % of the survivors develop cognitive and functional disorders and 25 % develop severe disability [1, 2]. In poor-grade aSAH patients (18–24 % approximately), the severity of bleeding, the development of global cerebral edema, acute ischemic injury, and vasospasm are pathological changes that determine a worse long-term functional outcome [3–5]. After brain injury, secondary pathological events involving the excitotoxic pathway and impairment of cerebral oxidative metabolism are likely to influence the outcome of the patients. Neuromonitoring is crucial for poor-grade aSAH patients in whom the neurological examination becomes limited. Brain metabolism monitoring in conjunction with cerebral dynamic parameters monitoring could help detect secondary brain insults that are still potentially reversible in routine clinical practice and could improve the long-term functional outcome. In addition to intracranial pressure (ICP) and cerebral perfusion pressure (CPP) measurement, several of different brain monitoring methods is currently available, including jugular venous catheterization, brain parenchymal oxygenation, positron emission tomography, and brain microdialysis [6–8]. Neuromonitoring was proposed to optimize treatment and improve long-term outcome [5, 9]. Secondary pathological events involving the excitotoxic pathway and impairment of cerebral oxidative metabolism are linked to the outcome of the patients. Glycolysis and lactate metabolism can affect neurological function recovery [10]. In 2006, using arterio-jugular differences in glucose and oxygen content, relative hyperglycolysis (RH) was reported to be associated with poor outcome in aSAH [11]. To our knowledge, these preliminary data were never reported again in others cohorts of SAH patients, leading us to question the utility of this monitoring in clinical routine.

The present observational study was therefore undertaken to revisit the utility of the biochemical ratios calculated from the measurements of oxygen, lactate, and glucose in jugular and arterial blood in a cohort of 68 aSAH patients with poor-grade clinical status.

Methods

Study Design and Patient Population

This observational study included 68 poor-grade aSAH patients who had been admitted to the Neurocritical Care Unit of the Neurological Hospital (Lyon University Hospital, France). It received local ethics committee approval. On admission, the patient's clinical severity status was assessed according to the World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) scale [12]. Computed tomography (CT) scan was used to confirm the subarachnoid hemorrhage and to evaluate clot thickness. CT scan findings were categorized using Fisher's scale [13]. The presence of an aneurysm was confirmed by cerebral angiography and aneurysms were treated within 48 h after admission by endovascular coiling or surgical clipping. Acute hydrocephalus was treated with immediate placement of a ventricular drain. Patients with a nonaneurysmal SAH, with a good clinical status (WFNS grades 1–3) and survivors without 12-month outcome assessment were excluded from this study.

Clinical Management

All patients were managed in the neurological intensive care unit following the standard guidelines for the management of SAH [14, 15]. Intubation, mechanical ventilation, and sedation with fentanyl associated to propofol, or midazolam were performed when required. All patients underwent multimodal monitoring. Management aimed to maintain the ICP below 20 mmHg and the CPP (CPP = MABP − ICP) above 70 mmHg by adjusting the mean arterial blood pressure (MABP). Cardiopulmonary functions were screened, body temperature was monitored, and normovolemia was maintained. Arterial blood glucose levels were targeted to be within a range of 4.0–8.0 mmol/L. In order to detect any onset of cerebral vasospasm, a transcranial Doppler was performed daily. Cerebral vasospasm was confirmed by angiography and treated by triple H-therapy and/or by angioplasty or intracranial artery nimodipine infusion. Since this study was observational, MR result values were not taken into account and consequently, did not influence patient management.

Jugular Bulb Catheterization

Jugular catheterization was performed within 48 h of onset and maintained in survivors for 10 ± 0.5 days (mean ± SEM). The catheter was inserted into the jugular vein ipsilateral to the aSAH in a retrograde way toward the skull base until a resistance was felt. Then, it was moved about

1 cm backwards. When the aneurysm was located on the anterior communicating artery, the catheter was inserted on the side of the more injured cerebral hemisphere. Correct position of the catheter in the jugular bulb was checked by lateral neck X-ray. Blood withdrawal was scheduled every 8 h.

Blood Sampling and Analysis for pH, $PaCO_2$, Glucose, Lactate, and Oxygen Content

The jugular and arterial blood samples were collected in two syringes with lithium-heparin. Analysis was immediately performed on a blood gas analyzer (ABL system, Radiometer, Copenhagen, Denmark). Oxygen content, lactate, and glucose levels (expressed in mmol/L) and jugular venous oxygen saturation ($SjVO_2$) were measured. Arterio-venous differences for oxygen ($avDO_2$) and glucose (avDgluc) and jugular venous arterial differences for lactate (JaDL) were calculated. The lactate–oxygen index (LOI) was calculated as the ratio [JaDL (mmol/L)]/[$avDO_2$ (mmol/L)]. The metabolic ratio (MR), which provides an assessment of the cerebral metabolic status, was defined as the ratio [$avDO_2$ (mmol/L)]/[avDgluc (mmol/L)] [11]. Normal values for JaDL and LOI were obtained from reference study by Gibbs et al. [16]. In this text, a biochemical event was defined as a complete set of raw data obtained from a blood sampling including both an arterial and a jugular venous sample.

Outcome Measurement

Neurological outcome was evaluated 12 months after the aSAH using the Glasgow Outcome Scale (GOS) [17].

Data Processing and Statistical Analysis

Patients were assigned either to the unfavorable outcome group (GOS 1–3) or the favorable outcome group (GOS 4–5). They were also assigned either to the non-survivors group (GOS 1) or the survivors group (GOS 2–5). We first compared the global mean and median of biomarkers in these different outcome populations. Based on these results, we secondly determined for each patient, the mean of the 25 % lowest MR values (defined as MR min) and the mean of the 25 % highest LOI values (defined as LOI max) during follow-up. Then, we compared the MR min and the LOI max in the unfavorable and favorable outcome groups. Moreover, we determined the cutoff values using a ROC curve analysis able to discriminate between unfavorable and favorable outcome groups. Note that for $SjVO_2$, we used the minimal $SjVO_2$ (using the lowest values) and the maximal $SjVO_2$ (using the highest values) obtained in the two different outcome groups.

Once the cutoff was determined for each biochemical marker, we used a ROC curve analysis to assess the prognostic utility of the number of events which are below or above the cutoff, depending on the biomarker studied.

Statistical Analyses Were Performed to Compare Groups of Patients

Analysis of variance was used for age, a 2×2 contingency analysis (Chi square test for sex ratios, WFNS grade, and treatment of aneurysm), a Fisher's exact test for aneurysm location and a Mann–Whitney non-parametric U test or Student's t test for blood biomarkers. Biomarker accuracy to predict outcome was characterized using a ROC analysis to determine the cutoff values. Multiple regression with backward selection was used to test the association between the different parameters evaluated (age, WFNS, LOI, $SjVO_2$, and MR) and outcome. The Friedman test was used to compare the changes in MR values during cerebral vasospasm. Results were expressed either as mean $\pm$ standard deviation or as median (25th–75th percentiles). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Statistical analyses used MedCalc version 11.3.1.0 (http://www.medcalc.be).

Results

Description of the Population

A total of 68 patients were investigated (27 males, 41 females) with a mean age of 50 years (range 18–75 years). Endovascular coiling and surgical clipping were performed to treat aneurysms in 82.4 and 17.6 % of the patients, respectively. Demographic data are summarized in Table 1. The patients were monitored for a mean period of 10 days. At 12 months post-SAH, the mortality rate was 38.2 %. Overall, outcome was unfavorable in the majority of patients (59 %). No significant difference was found regarding age, sex, WFNS score, and treatment, between the patients with unfavorable (GOS 1–3) and those with favorable (GOS 4–5) outcome, a result which allows an unbiased comparison between the two groups of aSAH patients.

Raw Data in the Population

A total of 2,012 complete biochemical events were investigated (corresponding to 4,024 samples). Using the averaged values from each patient, the MR and LOI values were found significantly lower and higher, respectively, in the unfavorable group than those in the favorable outcome ($p = 0.0001$ and $p < 0.0001$, respectively) (Table 2). For arterial lactate, jugular venous lactate, JaDL, $SjVO_2$, and

Table 1 Demographic and clinical data

Population for 12 months prognosis ($n = 68$)						
	Non-survivors ($n = 26$)	Survivors ($n = 42$)	p value	Unfavorable outcome (GOS 1–3) ($n = 40$)	Favorable outcome (GOS 4–5) ($n = 28$)	p value
Age (yrs), mean ± SD (range)	48.4 ± 9.5 (25–59)	50.8 + 12.4 (18–75)	0.39	48.8 ± 10.3 (25–70)	51.4 + 12.8 (18–75)	0.36
Gender, male/female	9/17	18/24	0.68	15/25	12/16	0.85
WFNS grade						
IV	6	9	0.89	8	7	0.85
V	20	33		32	21	
Fischer 4	26	42		40	28	
Location of aneurysm						
ACoA	9	14		12	11	
MCA	9	9		13	5	
PCoA	2	8		3	7	
BA	3	4		7	0	
PICA	2	3		3	2	
Others	1	4		2	3	
Treatment						
Endovascular coiling	21	35	0.96	33	23	0.77
Surgical clipping	5	7		7	5	

Yrs years, *SD* standard deviation, *ACoA* anterior communicating artery, *MCA* middle cerebral artery, *PCoA* posterior communicating artery, *BA* basilar artery, *PICA* posterior and inferior cerebrellar artery, *GOS* Glasgow Outcome Scale: died (GOS1), vegetative status (GOS 2), severe disability (GOS3), moderate disability (GOS4), good recovery (GOS5)

Table 2 Comparison of metabolic parameters between unfavorable and favorable outcome patients

Parameters	Units	Glasgow Outcome Scale at 12 months		p value
		Unfavorable (GOS 1–3)	Favorable (GOS 4–5)	
MR	–	4.80 (4.07–5.27)	5.29 (5.05–5.76)	0.0001
LOI	–	0.05 (0.03–0.1)	0.03 (0.02–0.04)	<0.0001
$avDO_2$	mmol/L	1.61 ± 0.54	1.97 ± 0.52	0.005
avDGluc	mmol/L	0.35 (0.28–0.42)	0.35 (0.29–0.44)	0.837
JaDL	mmol/L	0.09 (0.05–0.13)	0.05 (0.03–0.07)	0.0004
Jugular venous lactate	mmol/L	1.12 (1.02–1.55)	1.02 (0.91–1.19)	0.017
Arterial lactate	mmol/L	1.02 (0.91–1.37)	0.91 (0.86–1.15)	0.042
Arterial glucose	mmol/L	7.25 (6.65–7.89)	7.62 (6.71–7.94)	0.533
$SjVO_2$	%	75.4 ± 8.2	71.3 ± 6.4	0.032
$PaCO_2$	kPa	4.9 (4.72–5.22)	4.97 (4.65–5.30)	0.808
Jugular venous pH	–	7.40 ± 0.03	7.39 + 0.02	0.167

A total of 2012 biochemical events (4,024 samples) were analyzed. Averaged data are presented with the mean (±standard deviation) or median (25th–75th percentiles)

$avDO_2$, a statistically significant difference was found between the unfavorable and favorable outcome groups (Table 2).

Designing Cutoffs

Table 3 shows the mean of the 25 % lowest values for MR (MR min) and minimal $SjVO_2$ ($SjVO_2$ min) and the mean of the 25 % highest values for LOI (LOI max) and maximal $SjVO_2$ ($SjVO_2$ max). The ROC curves were generated from these values. We determined the cutoff values which reached the best area under the curve (AUC) for the LOI and MR (0.08 and 3.35, respectively; Table 3). We were unable to find any cutoff value for $SjVO_2$. For further studies concerning the prediction of the outcome, we decided to set the cutoff at 55 and 75 %, respectively.

Table 3 Designing cutoff values

Parameters median (25th–75th percentile)	Glasgow Outcome Scale at 12 months						
	Unfavorable (GOS 1–3)	Favorable (GOS 4–5)	*p* value	Cutoff	Se	Sp	AUC
MR min	2.96 (2.28–3.29)	3.90 (3.49–4.30)	<0.0001	<3.35	82.50	82.14	0.858
LOI max	0.13 (0.09–0.30)	0.07 (0.06–0.09)	<0.0001	>0.08	80	70	0.821
$SjVO_2$ min	0.648 (0.585–0.698)	0.616 (0.562–0.648)	0.06	Not found	–	–	0.633
$SjVO_2$ max	0.853 (0.802 –0.903)	0.801 (0.770–0.826)	0.0004	Not found	–	–	0.733

Se sensitivity, *Sp* specificity, *AUC* area under the ROC curve

Predictors of the Outcome

A 2,012 results were recorded according to outcome group (GOS 1 = 718, GOS 2 = 176, GOS 3 = 356, GOS 4 = 356, GOS 5 = 406 biochemical events). Percentages of events of decreased MR (<3.35), increased LOI (>0.08) and $SjVO_2$ (≤55 and ≥75 %) are presented according to outcome at 12 months after aSAH (Fig. 1). Favorable outcome was generally associated with fewer events of decreased MR, fewer events of increased LOI, and fewer events of increased $SjVO_2$, in comparison with the poor outcome. For non-survivors, about 40 and 50 % of the biochemical events were characterized by increased LOI and $SjVO_2$ values, respectively, whereas more than 20 % were characterized by a decreased MR (Fig. 1). This decreased MR in unfavorable outcome was associated with an increased avDgluc compared with favorable outcome [0.43 (0.33–0.63) and 0.35 (0.33–0.46), respectively, $p < 0.0001$] but also with a decreased $avDO_2$ [1.07 (0.84–1.41) and 2.0 (1.93–2.46), respectively, $p < 0.0001$].

Confirming these global observations, we found that the number of decreased MR events was significantly different between the unfavorable and favorable outcome groups [5 (4–8) vs. 1 (0–1.5), $p < 0.0001$]. The number of events with LOI >0.08 and $SjVO_2$ ≥75 % was higher in the group with unfavorable outcome than in the group with favorable outcome [9.5 (3–13.5) vs. 1.5 (0–3), $p < 0.0001$ and 14 (8.5–19) vs. 7.5 (4–12.5), $p = 0.0029$, respectively]. Using a multiple regression analysis, we tested the numbers of MR, LOI, $SjVO_2$, age, and WFNS to predict outcome. Only MR values were predictive of a poor outcome ($p < 0.0001$).

Using ROC curves, we confirmed the results obtained by multiple regression analysis: patients experiencing at least three events of MR <3.35 were likely to have a poor outcome whereas we did not find any cutoff value with sensitivity and specificity higher than 80 % for the number of LOI events (Fig. 2). Finally, the number of $SjVO_2$ was too unspecific to predict the outcome.

For non-survivors, we observed that the number of MR <3.35 and LOI >0.08 events was significantly higher than for survivors [5 (0–17) vs. 1.5 (0–19), $p = 0.0009$ and 10 (2–53) vs. 2 (0–46), $p = 0.0001$, respectively]. However, no difference was seen between these two groups regarding the number of $SjVO_2$ ≤55 % and $SjVO_2$ ≥75 % events ($p = 0.55$ and $p = 0.30$, respectively).

MR and Lactate

Abnormal brain lactate production (JaDL greater than the 97.5th percentile of normal for awake humans, i.e., 0.20 mmol/L, Gibbs 1942) was not uncommon, occurring in 194 of the 2,012 biochemical events we reported (9.6 %). This phenomenon was uncommon in good outcome patients (4 %) and more present in the unfavorable outcome group (13 %). The jugular venous lactate and JaDL values were higher in the group of patients with MR <3.35 than in the group of patients with normal MR [1.15 (0.97–1.51) vs. 1.08 (0.90–1.36), $p = 0.0001$ and 0.1 (0.03–0.15) vs. 0.07 (0.03–0.13), $p = 0.0036$, respectively]. In the aSAH cohort, 161 of the 2,012 JaDL values were negative, indicating brain uptake of lactate, and 50 out of the 68 patients (74 %) had at least one episode of brain lactate uptake. Lactate uptake events were reported more frequently in the favorable than in the unfavorable outcome group (11.8 vs. 6.2 %, respectively). However, lactate uptake likely linked to RH was more frequent in the unfavorable outcome group (26.9 vs. 8.4 %).

MR and Cerebral Vasospasm

Cerebral vasospasm was detected in 34 patients (50 %). Nine patients were excluded due to early vasospasm before the jugular catheter was inserted. Among the 25 remaining patients, the outcome was favorable in 10 patients whereas it was unfavorable in the 15 other patients.

Near the detection time of the cerebral vasospasm, the MR was significantly decreased in comparison to the previous sample collected 8 h earlier [3.60 (3.09–4.81) vs. 5.76 (4.49–8.99), respectively, $p = 0.0001$]. After diagnosis and treatment of cerebral vasospasm, the MR generally increased, returning to initial values, although the values could be divided into two classes (low MR and

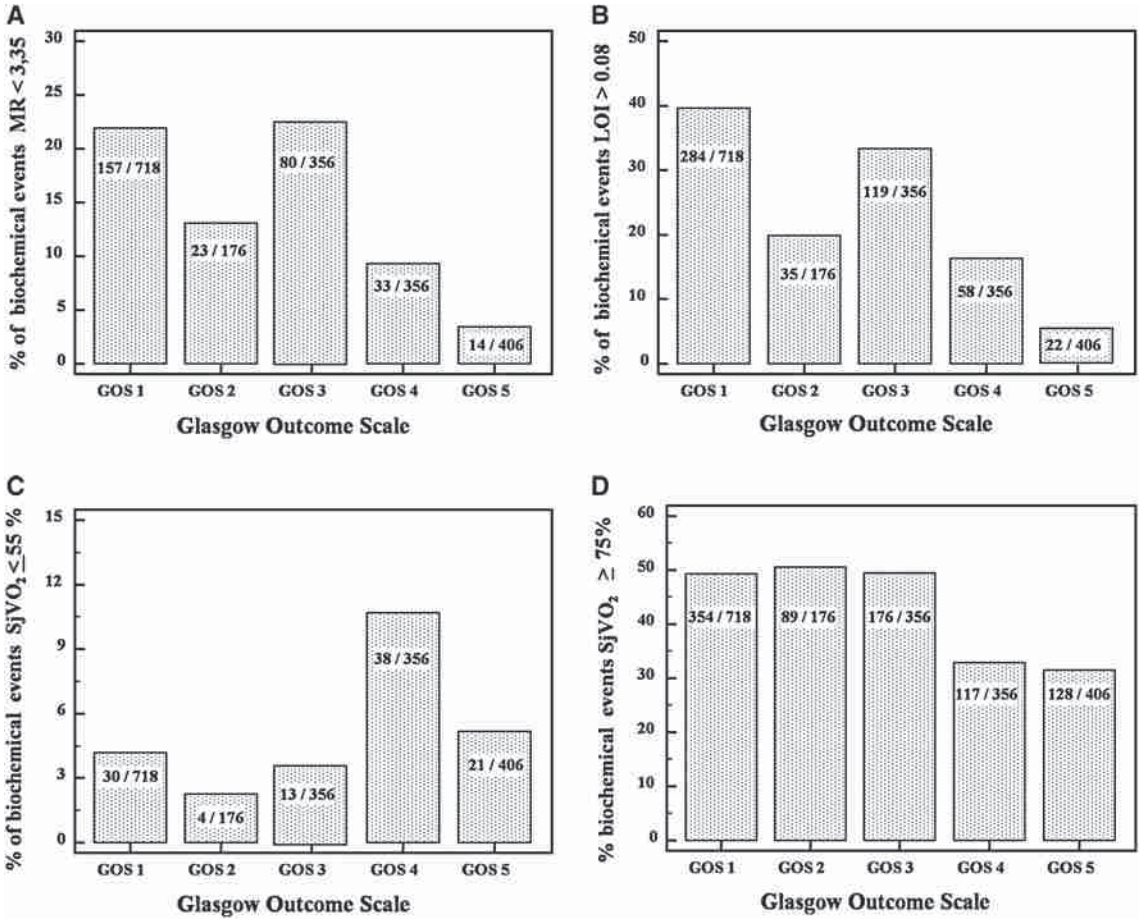


Fig. 1 Percentage of events with MR <3.35 (**a**), with LOI >0.08 (**b**), with $SjVO_2$ ≤ 55 and ≥ 75 % (**c**, **d**) according to outcome at 12 months. The percentage of events with metabolic ratio (MR $<$ 3.35, **a**), lactate oxygen index (LOI $>$ 0.08, **b**), and jugular venous saturation of oxygen [$SjVO_2$ (≤ 55 and ≥ 75 %), **c**, **d**] is shown according to the Glasgow Outcome Scale at 12 months after aSAH. Overall, there was a decrease in the frequency of biochemical events with low MR and high LOI from unfavorable (GOS 1–3) to favorable (GOS 4–5) outcome. In patients with full recovery, the frequency of biochemical events with low MR is less than 5 %. Whereas the frequency of elevated $SjVO_2$ was high in our cohort, the frequency of low $SjVO_2$ was inferior to 10 %. In unfavorable outcome, we found lower $SjVO_2$ ≤ 55 % and higher $SjVO_2$ ≥ 75 % than in favorable outcome. Glasgow Outcome Scale: died (GOS 1), vegetative status (GOS 2), severe disability (GOS 3), moderate disability (GOS 4), good recovery (GOS 5)

normal MR) 32 h after cerebral vasospasm diagnosis and treatment as indicated by box plots in Fig. 3a–c.

In the favorable outcome group, the decrease in the MR at the detection time of cerebral vasospasm was reported with a median statistically lower in comparison with baseline values [3.94 (3.26–5.36) vs. 5.90 (4.53–6.69), respectively, $p = 0.004$]. However, this decrease was not found in the following samples (Fig. 3a). In the unfavorable outcome group, the decrease in the MR was clearly shown with a median statistically lower at the time of detection of cerebral vasospasm in comparison with baseline values [3.60 (2.54–4.70) vs. 5.72 (4.57–9.66), respectively, $p = 0.001$]. Moreover, this decrease remained significant 8 h after the detection and treatment of cerebral vasospasm, with values mostly below the cutoff of 3.35. Finally, MR medians at following points increased and returned to normal values. However, the values obtained 32 h after cerebral vasospasm remained statistically lower than the baseline values ($p = 0.04$), highlighting that half of patients exhibited values below the cutoff of 3.35 (Fig. 3b). For these 15 patients, cerebral infarction was detected in all patients after cerebral vasospasm detection and death occurred in eight patients. Based only on the eight patients who died, the MR tended to be more decreased 8 h after cerebral vasospasm detection and treatment (Fig. 3c).

Discussion

Summary of Findings

Among the advantages provided by this study, it is worth to mention the clinical homogeneity of our poor-grade aSAH

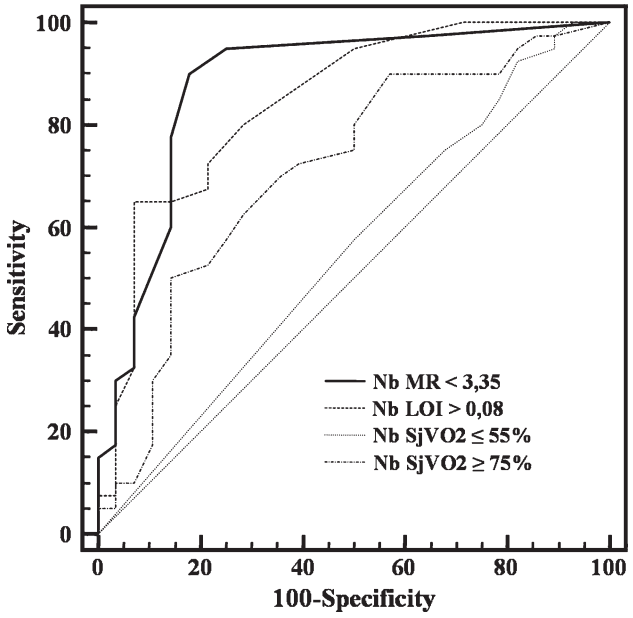


Fig. 2 ROC curves of numbers of metabolic ratio (Nb MR $<$ 3.35), lactate oxygen index (Nb LOI $>$ 0.08), and jugular venous saturation of oxygen (Nb $SjVO_2$ $\leq$55 and $\geq$75 %). Patients experiencing at least three events of MR $<$3.35 were likely to have a poor outcome, the sensitivity, the specificity, and the area under the curve being at 90, 82.1, and 0.88 %, respectively. None of the others biomarkers reach enough sensitivity and specificity up to 80 %. *ROC* receiver operating characteristic

cohort, the high number of patients ($n = 68$) and of corresponding biochemical events ($n = 2{,}012$) recorded. Reproducible analysis of glucose measurement enabled the MR to be assessed and proposed as a marker of cerebral metabolism in aSAH patients for whom jugular and arterial samples were obtained. The major finding was that a decrease in the MR is predictive of a poor outcome in poor-grade aSAH patients. The frequency of MR decrease events was significantly associated with an unfavorable outcome. Moreover, in patients who developed a cerebral vasospasm, the MR decreased concomitantly with the development of vasospasm and lasted longer in patients with more severe outcomes.

Characteristics of the Population

In poor-grade SAH patients, many factors are likely to contribute to severe brain injury such as global cerebral edema, vasospasm, and cortical spreading depolarization. These conditions are known to increase the risk of mortality and to worsen the long-term functional outcome [18, 19]. In our study, 41 % of the patients achieved a favorable outcome at 12 months (GOS 4–5), while 38 % died and 21 % survived in a vegetative state or with a severe disability. Overall, these data are similar to those obtained in larger studies performed to predict the outcome at discharge in poor-grade aSAH patients. In a recent North-American study, in which a subgroup of 288 poor-grade (Hunt and Hess IV-V) aSAH patients was used, 36.8 % achieved a good outcome (GOS 4–5) and 40.9 % died [20]. However, the authors highlighted a limit of their study since the outcome could be measured at the first post-discharge clinical appointment (follow-up between 30 and 120 days post-SAH) or upon discharge when post-discharge follow-up was not available [21]. In our study, patients without assessment at 12 months were systematically excluded. In a recent Japanese study, 34 % of the 283 poor-grade (WFNS IV–V) aSAH patients included achieved a favorable outcome at discharge, whereas the mortality rate was only 23.7 % [22].

Oxygen, Glucose, and Lactate Metabolism

After aSAH, secondary oxidative stress causes mitochondrial damage and a dysfunction of oxidative phosphorylation leading to anaerobic glycolysis and acidosis [23]. Impairment of oxidative metabolism can lead or be linked to an increase in cerebral glycolysis for ATP synthesis.

It is known that lactate brain concentrations are modified in case of brain injury [24]. In the past, it was generally admitted that lactate rose in the jugular vein in response to ischemic insults [25]. This contributed to the use of LOI and JaDL as markers of ischemic insult, reflecting anaerobic lactate metabolism. However, more recent studies suggested that activated astrocytes modify lactate transport and its release into the blood [26]. It is now generally accepted that, in the brain, lactate is transported across cellular membranes by diffusion and also mediated by mono carboxylic acid transporters [27]. Lactate brain transfer is therefore conditioned by several factors, including its metabolism and the kinetics of its transporters [28–30]. According to the results of this study, it is interesting to note that we found a statistical increase in jugular venous lactate, LOI and/or JaDL in unfavorable outcome patients, with a high brain lactate release (JaDL $>$ 0.2) found in 13 % of the total measurements. This high brain lactate release was found in 31 out of the 40 unfavorable outcome patients. However, it is difficult to claim that an increase in jugular venous lactate is always related to pathological accumulation of lactate, as we detected high levels of JaDL in 4 % of the total measurements and in 11 out of the 28 favorable outcome patients. Lactate increases in the jugular vein are difficult to interpret without measuring cerebral blood flow which provides the right cerebral metabolic rate of lactate (CMRlac) measurement. The lactate level in the jugular vein may be linked to oxygenation and perfusion disorder or related to disorder of its clearance. As previously reported by Oertel et al. [11],

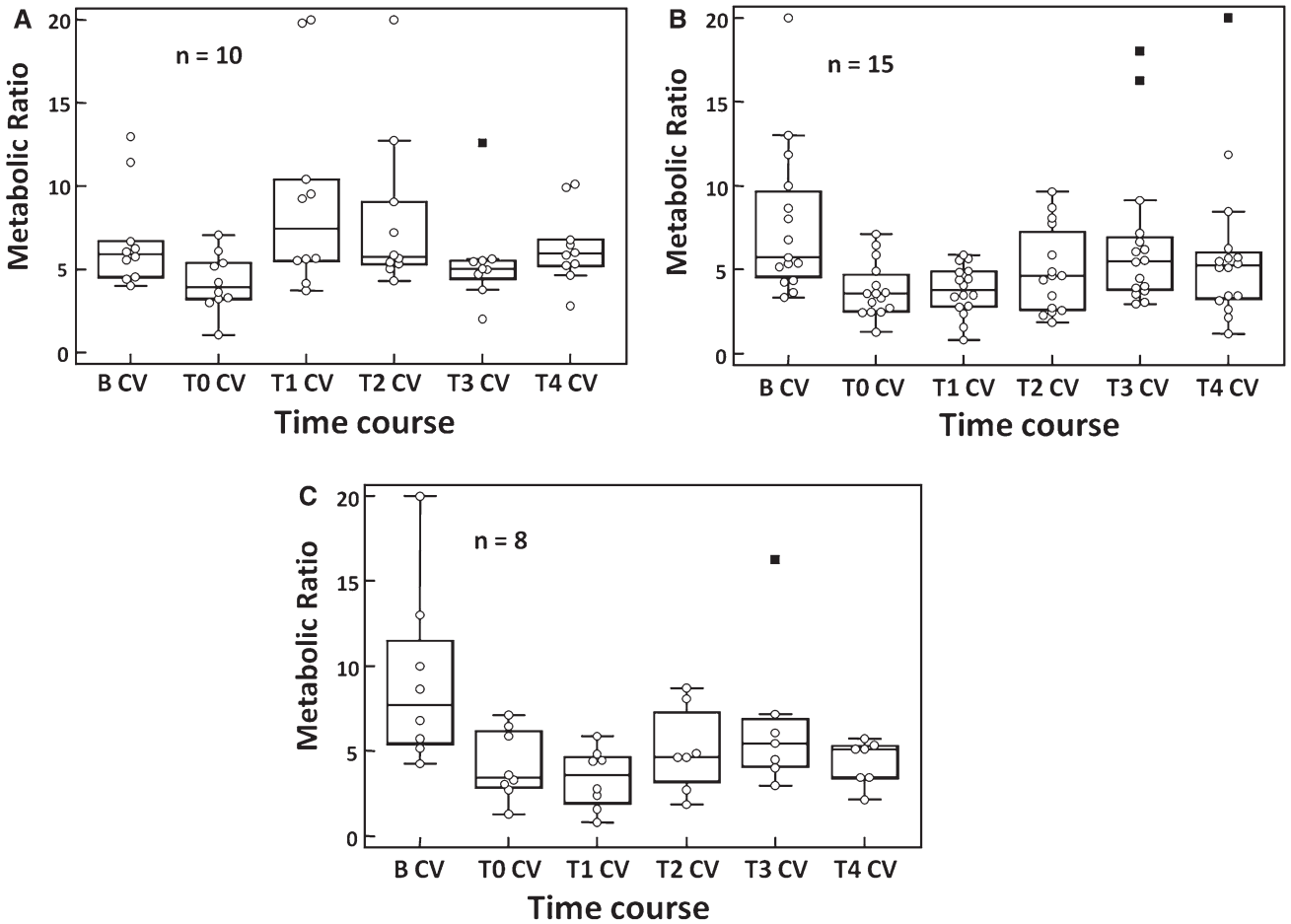


Fig. 3 MR values and cerebral vasospasm (CV) in favorable outcome (**a**), unfavorable outcome (**b**), and dead patients (**c**). MR values were represented before, during, and after detection and treatment of CV, in the favorable outcome group (**a**), in the unfavorable outcome group (**b**), and in died patients (**c**). Overall, MR is significantly decreased during the CV. In unfavorable (GOS 1–3) and in died patients, the decrease is more pronounced in the time than in favorable outcome (GOS 4–5). *BCV* before CV, *T0CV* time of diagnostic and treatment of CV, *T1CV* T0CV + 8 h, *T2CV* T0CV + 16 h, *T3CV* T0CV + 24 h, *T4CV* T0CV + 32 h, *GOS* Glasgow Outcome Scale

an increase in venous lactate was more frequent in RH events. Moreover, in our study, JaDL was also found frequently increased in studies with RH. As these repeated episodes of RH were associated with poor outcome, the concomitant presence of RH and increase in jugular lactate suggests a pathological situation where brain becomes unable to use cerebral lactate as a fuel. When metabolic crisis occurs, it has been shown that glycogen can be converted into lactate and that astrocytic transporters may easily react to this increased lactate flow to provide fuel [31]. In our study, brain lactate uptake occurred statistically more often in favorable than in unfavorable outcome patients (11 vs. 6.2 %) indicating that this source of lactate was efficiently used by the brain to compensate energy failure. Interestingly, Glenn et al. developed a theory with two different scenarios of brain lactate uptake after traumatic brain injury (TBI): in a favorable outcome scenario, uptake of lactate by the brain occurs by facilitated transport from blood in patients with less depressed cerebral metabolic rate of oxygen (CRMO2), and lactate is finally used as a fuel. In an unfavorable outcome scenario, large amounts of arterial lactate enter passively through a damaged blood–brain barrier in patients who have severely depressed CMRO2 [10]. In our study, in an unfavorable outcome scenario, lactate uptake was more often associated with RH and decrease in the $avDO_2$. In the favorable outcome scenario, whereas brain lactate uptake was more frequent, it was rarely associated with RH events.

More recently, a study using microdialysis in 31 SAH patients showed an elevation of brain extracellular lactate more often associated with cerebral hyperglycolysis than with brain hypoxia [32]. In this study, the increase in extracellular lactate was more often associated with hyperglycolysis in patients with better long-term recovery, whereas this lactate increase was more often associated with hypoxia in patients who died. Lactate secondary to

aerobic metabolism would be used to supply energy needs of neurons whereas the lactate secondary to anaerobic metabolism would be the result of cell energy failure and neuronal loss. Cerebral glucose metabolism was investigated by two different methods: our approach was general and used the differences between arterial and jugular metabolites, whereas their approach was local and used extracellular brain lactate, pyruvate, and cerebral oxygen. Clearly, a comparative study of aSAH combining these two approaches would be of great interest since they seem to be complementary.

Biomarkers as Predictors of Outcome

Our work confirms previous studies in TBI patients which demonstrated the prognostic importance of acute damage in cerebral oxidative metabolism and how its interaction with glycolysis impacts the long-term outcome [10, 33].

Analyzing data obtained from a large number of repeated measurements performed in individuals is problematic from a statistical point of view. To predict the outcome, we chose to calculate the number of events of pathophysiological phenomenon which can occur at multiple times in a patient, such as LOI and MR. Prior to calculate the number of events, we needed to define the cutoff value for each parameter using ROC curves. A RH was defined as a MR <3.35. This cutoff value for MR (<3.35) was found slightly lower than that designed by Glenn et al. [10] in a prospective TBI study (<3.44), which was further used by Oertel et al. [11] in SAH patients. With our cutoff value, we increased the specificity from 75 to 82.1 % compared with a value of 3.44. This can be explained by the fact that our studied population was different from that of Glenn et al. These authors defined the cutoff of RH using the value below the 2.5th percentile of a normal cohort constituted of 30 healthy volunteer subjects. The cutoff value obtained for LOI (>0.08) in our study was identical to the value previously reported in patients who developed cerebral infarction [23, 34]. Since we did not obtain any value able to give an AUC ≥ 0.800 for $SjVO_2$, we decided to use the extreme values given by White et al. (55 and 75 %) [35].

We identified at least one event of RH in 83 % of patients and more frequently in unfavorable outcome patients. These events were generally related to both $avDO_2$ decrease and avDgluc increase. However, as $avDO_2$ and avDgluc did not predict accurately the outcome, the use of the MR preferentially to $avDO_2$ or avDgluc alone was justified. A number of three or more RH events during the monitoring of the patient was highly specific and sensitive to predict the outcome, confirming the data obtained by Oertel et al. [11], who suggested that MR values are probably predictive of outcome in a study of 21 different grades in SAH patients.

In this study, as for glucose, the disturbances in lactate concentrations and ratios using lactate were different depending on the outcomes. However, if a statistically significant difference was found in lactate concentrations between poor and favorable outcomes, the number of pathological LOI events did not reach enough sensitivity and specificity, to be considered an reliable biomarker. The LOI is dependent on the JaDL and $avDO_2$ values. The clinical use of the LOI and/or JaDL using jugular bulb catheters remains debated since its interest was shown in ischemic injury in comatose TBI patients [36], with etiologies such as aSAH or cardiovascular disease [25, 37, 38], whereas others studies concluded that the JaDL values did not correlate with increased cerebral lactate concentration measured by cerebral microdialysis [39].

MR and Vasospasm

Early brain injury and vasospasm are likely to be the major causes of death and disability in SAH [40]. In our cohort, the MR was clearly decreased when the vasospasm occurred. We observed that this decrease could be explained by several mechanisms: (1) In some cases, a large increase in avDgluc was associated with a smaller increase in $avDO_2$ (decrease in $SjVO_2$), representing an increase in cerebral glucose and oxygen extraction during cerebral vasospasm. However, other factors could increase cerebral metabolic demand such as seizures or pyrexia. (2) In other cases, the MR decrease was associated with a large decrease in $avDO_2$ (increase in $SjVO_2$). This suggested that brain tissue was unable to extract oxygen from the blood or that a vascular shunt was present, leading to ischemic injury. It was reported that $SjVO_2$ decrease may be frequently associated with hyperemia [35]. Independently, several studies reported that low $SjVO_2$ and high $SjVO_2$ were associated with poorer outcomes after severe head injury [34, 41]. In our population of poor-grade aSAH patients with cerebral vasospasm, the kinetic of MR values was different between the unfavorable and the favorable outcomes. Whereas the MR remained normal for 32 h after the detection of cerebral vasospasm in patients with good recovery, it seems that the MR was decreased for a longer period in unfavorable outcome patients. This point could be used in prospective studies to confirm the occurrence of vasospasm.

Study Limitations

Our study has several limitations: (1) The general measurements that we obtained by jugular venous

catheterization may not adequately reflect regional metabolic differences. (2) Measurements were obtained discontinuously every 8 h, which is a limit for parameters with rapid kinetic. (3) Although this single-center cohort is the most important cohort reported which uses catheter jugular biomarkers in poor-grade aSAH patients, other centers should confirm our data before validating them in a prospective cohort and finally proposing this use of the MR as a routine test. (4) Without a direct measurement of cerebral blood flow (i.e., by functional imaging), cerebral metabolism should be cautiously interpreted.

Conclusion

This study confirms the interest of the MR in cerebral glucose metabolism monitoring, especially in poor-grade SAH patients in whom neurological deterioration may happen unrecognized. The MR was shown as a predictor of outcome in poor-grade aSAH patients at 12 months. Poor-grade SAH patients required different monitoring techniques to identify secondary brain insults. Interventional prospective studies should be designed to verify its clinical utility in guiding therapy and its value in early detection of secondary brain injuries that are still potentially reversible, including vasospasm.

Acknowledgments The authors acknowledge the substantial contribution made by the staff of the Neurocritical Care Unit at Lyon University Hospital. We sincerely thank Dr. Benjamin Rich (Unit of Biostatistics, HCL) and Dr. Olivier Dauwalder (Unit of Bacteriology, HCL) for their invaluable assistance.

References

1. Hackett ML, Anderson CS. Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage: an international population-based study. The Australian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study Group. Neurology. 2000;55:658–62.
2. Coppadoro A, Citerio G. Subarachnoid hemorrhage: an update for the intensivist. Minerva Anestesiol. 2011;77:74–84.
3. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE Jr, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke. 2009;40:994–1025.
4. Risselada R, Lingsma HF, Bauer-Mehren A, Friedrich CM, Molyneux AJ, Kerr RS, Yarnold J, Sneade M, Steyerberg EW, Sturkenboom MC. Prediction of 60 day case-fatality after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). Eur J Epidemiol. 2010;25:261–6.
5. Wartenberg KE. Critical care of poor-grade subarachnoid hemorrhage. Curr Opin Crit Care. 2011;17:85–93.
6. Vespa PM. The implications of cerebral ischemia and metabolic dysfunction for treatment strategies in neurointensive care. Curr Opin Crit Care. 2006;12:119–23.
7. Stuart RM, Claassen J, Schmidt M, Helbok R, Kurtz P, Fernandez L, Lee K, Badjatia N, Mayer SA, Lavine S, Connolly ES. Multimodality neuromonitoring and decompressive hemicraniectomy after subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2011;15:146–50.
8. Lieutaud T, Dailler F, Artru F, Renaud B. Neurochemical monitoring in neurointensive care using intracerebral microdialysis. In: Westerink BHC, Cremes IFH, editors. Handbook of microdialysis: methods, applications and clinical aspects. 1st ed. London: Elsevier; 2007. p. 659–74.
9. Le Roux PD, Elliott JP, Newell DW, Grady MS, Winn HR. Predicting outcome in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective review of 159 aggressively managed cases. J Neurosurg. 1996;85:39–49.
10. Glenn TC, Kelly DF, Boscardin WJ, McArthur DL, Vespa P, Oertel M, Hovda DA, Bergsneider M, Hillered L, Martin NA. Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: indices of oxygen, glucose, and lacate metabolism. J Cereb Blood Flow Metab. 2003;23:1239–50.
11. Oertel MF, Schwedler M, Stein M, Wachter D, Scharbrodt W, Schmidinger A, Boker DK. Cerebral energy failure after subarachnoid hemorrhage: the role of relative hyperglycolysis. J Clin Neurosci. 2007;14:948–54.
12. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, De Villiers JC. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51:1457.
13. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery. 1980;6:1–9.
14. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr, Feinberg W, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke. 1994;25:2315–28.
15. Rabinstein AA. The AHA guidelines for the management of SAH: what we know and so much we need to learn. Neurocrit Care. 2009;10:414–7.
16. Gibbs EL, Lennox WG, Nims LF, Gibbs FA. Arterial and cerebral venous blood: arterial-venous difference in man. J Biol Chem. 1942;144:325–32.
17. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet. 1975;1:480–4.
18. Feigin VL, Lawes CM, Benett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. Lancet. 2009;8:355–69.
19. Taylor CJ, Robertson F, Brealey D, et al. Outcome in poor grade subarachnoid hemorrhage patients treated with acute endovascular coiling of aneurysms and aggressive intensive care. Neurocrit Care. 2010;14:341–7.
20. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysm. J Neurosurg. 1968;28:14–20.
21. Naval NS, Chang T, Caserta F, Kowalski RG, Carhuapoma JR, Tamargo RJ. Improved aneurysmal subarachnoid hemorrhage outcomes: a comparison of 2 decades at an academic center. J Crit Care. 2012. doi:10.1016/j.jcrc.2012.05.008.
22. Shirao S, Yoneda H, Kunitsugu I, et al. Preoperative prediction of outcome in 283 poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage: a project of the Chugoku–Shikoku Division of the Japan Neurosurgical Society. Cerebrovasc Dis. 2010;30:105–13.
23. Robertson CL. Mitochondrial dysfunction contributes to cell death following traumatic brain injury in adult and immature animals. J Bioenerg Biomembr. 2004;36:363–8.

24. Yang MS, DeWitt DS, Becker DP, Hayes RL. Regional brain metabolite levels following mild experimental head injury in the cat. J Neurosurg. 1985;63:617–21.
25. Artru F, Dailler F, Burel E, Bodonian C, Grousson S, Convert J, Renaud B, Perret-Liaudet A. Assessment of jugular blood oxygen and lactate indices for detection of cerebral ischemia and prognosis. J Neurosurg Anesthesiol. 2004;16:226–31.
26. Erlichman JS, Hewitt A, Damon TL, Hart M, Kurascz J, Li A, Leiter JC. Inhibition of monocarboxylate transporter 2 in the retrotrapezoid nucleus in rats: a test of the astrocyte-neuron lactate-shuttle hypothesis. J Neurosci. 2008;28:4888–96.
27. Bergersen LH. Is lactate food for neurons? Comparison of monocarboxylate transporter subtypes in brain and muscle. Neuroscience. 2007;145:11–9.
28. Hertz L, Dienel GA. Lactate transport and transporters: general principles and functional roles in brain cells. J Neurosci Res. 2005;79:11–8.
29. Gandhi GK, Cruz NF, Ball KK, Dienel GA. Astrocytes are poised for lactate trafficking and release from activated brain and for supply of glucose to neurons. J Neurochem. 2009;111:522–36.
30. Pellerin L, Magistretti PJ. Food for thought: challenging the dogmas. J Cereb Blood Flow Metab. 2003;23:1282–6.
31. Dienel GA, Hertz L. Astrocytic contributions to bioenergetics of cerebral ischemia. Glia. 2005;50:362–88.
32. Oddo M, Levine JM, Frangos S, Maloney-Wilensky E, Carrera E, Daniel RT, Leviver M, Magistretti PJ, LeRoux PD. Brain lactate metabolism in humans with subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2012;43:1418–21.
33. Vespa P, Prins M, Ronne-Engstrom E, Caron M, Shalmon E, Hovda DA, Martin NA, Becker DP. Increase in extracellular glutamate caused by reduced cerebral perfusion pressure and seizures after human traumatic brain injury: a microdialysis study. J Neurosurg. 1998;89:971–82.
34. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF, et al. Jugular venous desaturation and outcome after head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57:717–23.
35. White H, Baker A. Continous jugular venous oximetry in the neurointensive care unit—a brief review. Can J Anesth. 2002; 49:623–9.
36. Cruz J, Hoffstad OJ, Jaggi JL. Cerebral lactate–oxygen index in acute brain injury with acute anemia: assessment of false versus true ischemia. Crit Care Med. 1994;22:1465–70.
37. Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL, Pahwa R, Grossman RG, Caram P Jr, Allen E. Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. J Neurosurg. 1989;70:222–30.
38. Moritz S, Kasprzak P, Woertgen C, Taeger K, Metz C. The accuracy of jugular bulb venous monitoring in detecting cerebral ischemia in awake patients undergoing carotid endarterectomy. J Neurosurg Anesthesiol. 2008;20:8–14.
39. Poca MA, Sahuquillo J, Vilalta A, Garnacho A. Lack of utility of arteriojugular venous differences of lactate as a reliable indicator of increased brain anaerobic metabolism in traumatic brain injury. J Neurosurg. 2007;106:530–7.
40. Hasegawa Y, Suzuki H, Sozen T, Altay O, Zang JH. Apoptotic mechanisms for neuronal cells in early brain injury after subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir Suppl. 2011;110:43–8.
41. Cormio M, Valadka AB, Robertson CS. Elevated jugular venous oxygen saturation after severe head injury. J Neurosurg. 1999; 90:9–15.

CHAPITRE 7.

ARTICLE 3 : Brain extracellular Biomarkers of energy metabolism exhibit alteration patterns predictive of the outcome in Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

Démarche générale de l'article 3

Il a été montré, dans la littérature, que certains paramètres du métabolisme énergétique cérébral, mesurés à l'aide de la cMD, étaient corrélés au pronostic à long terme des patients victimes d'aSAH. Dans ces différents travaux, les corrélations concernaient uniquement les groupes de populations choisies et aucune application individualisée à la prise en charge de chaque patient n'a été formellement démontrée. Cette absence de preuve de l'intérêt de ce suivi dans la prise en charge clinique de routine de ces patients peut poser la question de la réelle légitimité de ce genre de suivi.

A partir de ce constat scientifique, nous avons envisagé d'essayer d'identifier des profils métaboliques caractéristiques qui soient d'une part corrélés au pronostic à long terme de ces patients, confirmant ainsi les résultats précédemment montrés par les autres équipes, et d'autre part qui présentent un intérêt pour prédire à l'échelon individuel ce pronostic à long terme. Cette étude a donc pour objectif de montrer l'intérêt en pratique clinique du suivi métabolique par cMD et de son association à la mesure de la $PbtO_2$.

Ce travail est présenté sous la forme d'un article mais il reste encore en préparation et n'a pas encore été soumis.

BRAIN EXTRACELLULAR BIOMARKERS OF ENERGY METABOLISM EXHIBIT ALTERATION PATTERNS PREDICTIVE OF THE OUTCOME IN POOR-GRADE ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE

Yannick Tholance, PharmD, PhDs; Gleicy K. Barcelos, MD, PhD; Bernard Renaud, PhD; Stéphane Marinesco, PhD; Armand Perret-liaudet, PharmD; Frédéric Dailler, MD

From the Laboratory of Neurobiology, Neurochemistry Unit, Department of Biochemistry and Molecular Biology (Y.T., B.R., A.P.L.) and Neuro-intensive-care Unit, Neurological Hospital (F.D.), Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; WAKING Team (Y.T., S.M.), BioRaN Team (G.K.B., A.P.L.) and NeuroChem technological platform (S.M., B.R.), Lyon Neuroscience Research Center, CNRS, UMR 5292, INSERM U1028, Lyon-1 University, Lyon, France; Department of Anesthesiology, Pharmacology and Intensive Care (G.K.B.), Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland.

Key Words: aneurysmal subarachnoid hemorrhage, cerebral microdialysis, brain energy metabolism, hypoxic lactate, metabolic crisis.

ABSTRACT

Background and Purpose - Prediction of long-term outcome is still difficult in patients with poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). The aim of this study was therefore to determine if the alteration patterns of cerebral energy metabolism could predict the outcome of poor-grade aSAH.

Methods - Forty-seven poor-grade aSAH patients, were monitored with cerebral microdialysis and for brain oxygen tension ($PbtO_2$). Outcome was assessed at 12 months using the Glasgow Outcome Scale (GOS). The biomarkers' results and the frequency of the pathological patterns were compared between two outcome groups (GOS 1-3: unfavorable outcome; GOS 4-5: favorable outcome). A ROC curve analysis was performed to evaluate the potential predictive value of these alteration patterns.

Results - The 12-month outcome was unfavorable for 70.2% of the patients. Hypoxic elevated lactate events (Lactate >4 mmol/L, pyruvate <119µmol/L, $PbtO_2$ <20 mm Hg) were exclusively observed in the unfavorable outcome group (6.5% of the lactate values >4 mmol/L, 25th-75th percentile, 0.0-37.0 vs 0.0%, 0.0-0.0). Metabolic crisis events (L/P> 40) were more frequent in the unfavorable outcome group than in the favorable one (23.5%, 8.6-50.9 vs 3.5%, 1.0-7.6 respectively). The presence of at least one event of hypoxic lactate allowed to predict an unfavorable outcome with a good accuracy (Sensitivity, 65.5%; specificity, 100%, AUC, 0.828). Moreover, the combined occurrence of hypoxic lactate, metabolic crisis and pathological $PbtO_2$ values, improved this predictive accuracy (Sensitivity, 72.4%, specificity, 100%).

Conclusions – A Pattern of hypoxic lactate was found strongly associated with unfavorable outcome in poor-grade aSAH and this pattern should allow, alone or in combination with other brain metabolism markers, to predict the outcome at the individual level.

Despite advances made in the clinical care of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH), aSAH mortality and morbidity remain high, especially for patients who are in poor grade status at admission.[1,2].However, it is not uncommon for these initially severely-ill patients that they recover over time with unexpected and rather limited long-term functional consequences.[3] Thus, the prediction of long-term outcome for these patients with severe aSAH is still difficult in usual practice. However, if cerebral microdialysis (cMD) is used to monitor the alteration patterns of biomarkers of brain energy metabolism in the brain extracellular fluid, a continuous information becomes available on the local equilibrium between aerobic and anaerobic conditions in the brain tissue surrounding the microdialysis probe.

Thus, The combination of cMD with the monitoring of brain tissue oxygen pressure ($PbtO_2$), for assessing the extent of brain hypoxia, allows a clinically relevant interpretation of the occurring metabolic changes, as shown by several previous studies associating particular changes in brain energy metabolism with the patients' long-term prognosis.

For instance, the occurrence of a metabolic crisis, defined by values of the brain extracellular lactate/pyruvate (L/P) ratio >40[6,7], or the presence of hypoxic elevated lactate events (lactate > 4 mmol/L associated with PbtO2 <20 mm Hg)[8] were found linked to a pejorative long term functional outcome. In contrast, and not yet considered as classical, it was also recently demonstrated that hyperglycolytic elevated lactate events are linked to a good clinical evolution.[8-10] However, the practical relevance of these findings has not yet been demonstrated at the individual level.

Thus, the aim of the present study was i) to confirm on a larger cohort, previous findings, now considered as classical,linking characteristic metabolic patterns with the long term patients' outcome and ii) to determine their relevance to clinical practice for predicting the outcome at the individual level, in order to optimize the individual management of each of these poor-grade aSAH patients.

PATIENTS AND METHODS

Study design and clinical management

Fifty two aSAH patients, hospitalized in the neuro-intensive care Unit of the Lyon Neurological Hospital (Lyon University Hospitals, France) from 2006 to 2012, were prospectively enrolled in this observational study. This study was approved by the local ethics committee (CPP of Lyon, France). All these patients met the following inclusion criteria: patients admitted within 72 hours after hemorrhagic stroke with treatment of aneurysm (endovascular or surgical procedure) within the first 48 hours of hospitalization, and meting the criteria of eligibility for implantation of cMD and $PbtO_2$ probes: poor-grade aSAH (patient at admission :WFNS IV-V)[11] or absence of signs of awakening or impossible removal of the anesthesia within the 72 hours after the bleeding episode. Then, All patients were treated in the Neuro-intensive care Unit according to the standard guidelines for the management of aSAH.[12-14] The insertion of the probes for CMD (CMA 70; CMA Microdialysis AB; flow rate, 0.3 μL/min) and for $PbtO_2$ (LICOX; Integra NeuroSciences) probes was performed, along with the intracranial pressure (ICP) probe, via a triple-lumen catheter and placed into the cortical region of interest containing the aneurysm. The dialysates were then collected every hour and the brain extracellular concentrations of glucose, lactate and pyruvate were directly bedside analyzed on a microdialysis analyzer (CMA 600 for the first patients investigated, and, later, (starting the year 2009,) on an ISCUS^{Flex} apparatus, CMA Microdialysis AB, Sweden).

Analytical validation of both cMD analyzers[15] and implementation of a quality control program were introduced to ensure reliable biochemical determinations.

Outcome assessment

Neurological outcome was evaluated by one of the senior staff physicians of the Neuro-intensive Care Unit, at 12 months post-aSAH, using the Glasgow outcome scale (GOS) score, on the day of the scheduled control angiography.[16] The data of the survivors without a 12-month outcome assessment (n=5 out of a total number of 52 patients) were retrospectively discarded from this study.

Data processing

Firstly, patients were retrospectively classified into two groups: patients with favorable outcome (GOS score of 4 or 5) and patients with unfavorable outcome (GOS score between 1 and 3). Prediction of outcome with initial clinical parameters was processed. Then, the cMD data obtained in these two groups were compared in the following way.

Secondly, the overall median values of each biomarker were compared between the two groups. To obtain these global median values for each group, medians per day, and then median values per patient, were calculated for each neurochemical marker.

Then, the frequency of pathological events was analyzed for each neurochemical marker and for several associated events, such as hypoxic and hyperglycolytic lactate events, for each patient, according to the thresholds taken from the literature reference data, and this frequency was compared between the two outcome groups.

To identify threshold values potentially predictive of the outcome at the individual level, the number of pathological events using previously described thresholds was evaluated for each patient. Each cMD biomarker or other data were firstly individually evaluated and combinations of cMD and PbtO2 parameters were secondarily investigated.

Statistical analysis

To compare the demographic data, ANOVA was used for age and Chi-square tests for the other parameters (male/female ratio, WFNS score, Fisher score, location of the aneurysm). Univariate analysis was used for comparisons using Mann-Whitney U or Fisher exact tests for data corresponding to a single time period, and analysis of variance for repeated measurements or data of different time periods. The existence of threshold values for the number itself of pathological values was determined by receiver operating characteristic (ROC) analysis.

Only parameters that reached an area under the curve (AUC) >0.8 were considered as significant for predicting long-term outcome. Logistic regression was also used to assess the link between initial clinical parameters and the clinical outcome.

Finally, the results were expressed, either as means ± standard deviation or by medians (25th-75th percentiles).

Differences were considered statistically significant for $p < 0.05$. The MedCalc software, version 12.7.0.0 (http://www.medcalc.be) was used to perform these statistical analyzes.

RESULTS

Demographics

Forty seven aSAH patients were finally investigated in this study. Twelve months after aneurysm rupture, 33 had an unfavorable outcome (GOS 1-3) with 20 GOS 1 and 14 had a favorable outcome (GOS 4-5). These unfavorable outcomes and mortality rates were comparable to those reported in two independent studies (63% and 66%) on two large cohorts

of patients with severe aSAH.[17,18] Concerning demographic characteristics (Table 1), the two outcome groups of patients were homogeneous in terms of sex ratio, age, distribution of WFNS or Fisher grade, type of aneurysm treatment, incidence of angiographic cerebral vasospam. These two populations differed only in terms of secondary infarction incidence that was more frequent in the unfavorable outcome group than in the favorable one (93.9 vs 21.4%, respectively). These data are entirely consistent with recent studies focusing on the impact of these secondary complications.[19-21] Logistic regression shows that no clinical parameter can predict the long term outcome in our population.

Median values

When the overall median values, calculated from the median per patient in each group, was analyzed (Table 2), we observed that only the values the L/P ratio and values of ICP were significantly different. Indeed, the values of these two parameters were significantly higher in the group with unfavorable outcome than in the group with favorable outcome. However, we could notice that the levels of glucose and PtO_2 tended to be lower in the unfavorable outcome group than in the favorable outcome one.

Frequency of pathological metabolic events

Only the frequencies of hypoxic lactate events (lactate >4 mmol/L and $PbtO_2$ <20 mm Hg) and of metabolic crisis events (L/P ratio >40) were significantly associated with an unfavorable outcome (Table 2).

The frequency of hypoxic lactate patterns was found highly linked to a poor outcome, a result confirmed by the fact that no such hypoxic events were observed for the patients with a long term favorable outcome (Figure 1). Low extracellular glucose levels (<0.5 or <1 mmol/L), low frequency of hyperglycolytic lactate patterns (Figure 1) and low frequency of

$PbtO_2$ levels <20 mm Hg tended clearly to be associated with a poor outcome (Table 2). When observing the time-course evolution, per day of the pathological lactate events (Figure 2), firstly, we can see the number of hyperglycolylic lactate events increasing in the favorable outcome group, between day 5 and day 9 while, in the unfavorable outcome group, this number was stable all along the monitoring period; secondly, two peaks of hypoxic lactate events can be observed, one on the first day of monitoring, and the second around day 8, while no such an event was observed in the favorable outcome group.

Research of threshold

When evaluated individually, only hypoxic lactate events could predict the long term outcome of these aSAH patients. Indeed, the occurrence of at least only one event of hypoxic lactate allows the prediction of an unfavorable outcome, with a sensitivity of 65.5% (95% CI, 47.5-82.1) and a specificity of 100% (95% CI, 71.5-100.0) with AUC of 0.828 (Figure 2). Since the sensitivity is relatively low, and because the pathological cut-off values for lactate, pyruvate and $PbtO_2$, of the literature were defined rather empirically,, we tried to challenge these cut-off values and to test different associations of parameters, in order to improve the predictive value of the long term outcome that we can reach with the bedside available tools. When values of extracellular lactate >3.5 mmol/L, pyruvate <130 µmol/L and $PbtO_2$ <25 mm Hg were chosen to define a hypoxic lactate event (Figure 2), we observed that a number of events >7 could predict the long term clinical outcome with a higher sensitivity (73.3; 95% CI, 54.1-87.7) and a specificity still acceptable (81.8; 95% CI, 48.2-97.7; AUC: 0.817).

Using logistic regression, we found that a pattern of hypoxic lactate defined with extracellular lactate >3.5 mmol/L, pyruvate <130 µmol/L and $PbtO_2$ <25 mm Hg was sufficient for predicting an unfavorable outcome (OR, 1.16; CI, 1.02 –1.32; $P = 0.02$).

Then, we tried to combine all the cMD parameters and $PbtO_2$ to improve the accuracy of the outcome prediction. The inclusion of hypoxic lactate events was tested by using the two previous definitions. Finally, two combinations were found to improve the accuracy of the outcome prediction: firstly, when 2 out of 3 pathological events (number of L/P ratio >40 superior to 0; number of hypoxic lactate events defined, as in the literature, superior to 0; number of $PbtO_2$ <20 mmHg superior to73), we obtained a sensitivity of 72.4% and a specificity of 100% to predict an unfavorable outcome; secondly, a pattern combining more than 7 events of hypoxic lactate , defined as our proposition, and at least one value of L/P ratio >40, predicted an unfavorable outcome with a sensitivity of 75.9% and a specificity of 81.8% (Table 3).

DISCUSSION

The first purpose of our study was to confirm the existence of characteric metabolic patterns associated with long term outcome in poor-grade aSAH patients. As previously demonstrated, we found that hypoxic lactate was clearly associated with unfavorable outcome.[8] This metabolic pattern was exclusevely observed in unfavorable outcome which led to think this perturbation is very specific of situation causing bad outcome. The absence of hypoxic lactate in the favorable outcome could be explained by the way the data were treated in our study. Effectively, this pattern was identified in one other study[8] in favorable outcome patients but the distinction between the patterns of lactate exclusively hypoxic and those associating hypoxia and hyperglycolysis were not clear defined contrary to what has been done in our study. The occurrence of these pathological lactate values were clearly observed at two particular times of follow-up: during the early days and also around the 7th day. These observations suggest that this metabolic pattern could be correlated firstly with the initial

clinical complications and with other secondary complications particularly cerebral vasospasm and/or delayed cerebral ischemia.

Hyperglycolysis has been previously demonstrated as a protective brain response against brain injury.[8-10] This phenomenom has been also associated with a good long term outcome in poor grade aSAH. In our study, we effectively observed that hyperglycolytic lactate was more frequent in patients with favorable long term outcome than in those with unfavorable one but we did not able to find any statistically significant association between this pattern and good outcome. However, the longitudinal study of this pattern occurence highlighted more clearly difference between the two outcome groups. indeed, the number of hyperglycolytic events increased observed during the follow-up of patients with favorable outcome while conversely a constant rate of this hyperglycolytic event was seen in patients with unfavorable outcome. All these data support the hypothesis on the existence of 2 sources of brain lactate: the first coming from increased glycolytic rate in astrocytes which allow to satisfy energy needs and neuronal survival, and the second resulting from cell energy failure and neuronal loss. We shown also that the occurence of metabolic crisis, defined as event of L/P ratio <40, was associated with unfavorable outcome. This finding is in totally adequation with previous studies in either tramatic brain injury or in aSAH.[6,7,22] Contrary to misconceptions, low glucose and $PbtO_2$ values were not found to be significantly associated with a poor prognosis even if these profiles were still more common in these patients. However, it remains important to not be too alarmist when we are experience this kind of pattern.

The second purpose of our study was to identify if the characteric pattern described previously could predict the outcome at an individual level. Finally, the main result of our study was that the number of hypoxic lactate could predict this long term with enough accuracy that this parameter could be usefulness for the individual care of each aSAH patients

At our knowledge, this is the first study that shown a potential interest of cMD parameters at the individual level. Effectively, we shown that the occurence of one hypoxic lactate event was predictive of poor outcome with high specificity but quite low sensitivity. To try improve the sensitivity, we tried to slightly modify the cut-off values of the hypoxic lactate definition. Thus, when we defined hypoxic lactate as the association of lactate >3.5 mmol/L, pyruvate <130µmol/L and $PbtO_2$ <25 mm Hg, we observed a similar accuracy with highest sensitivity.

Moreover, we reported also that the combination of hypoxic lactate events with the others cMD and $PbtO_2$ parameters could improve the accuracy of the outcome prediction. From our results, we suggest two different algorythms that could be uselfulness for the individual care of poor-grade aSAH patients; the first consists to identify the situation associating two biological criteria on 3 possible pathological patterns (N >0 event of metabolic crisis, N>0 event of hypoxic lactate defined as the common use in literrature, N>73 envents of $PbtO_2$ <20 mm Hg) and the second consists to characterize the situation associating more than 7 events of hypoxic lactate defined as our proposition with at least one event of metabolic crisis. The occurence of these two combination allowed a good prediction of long term outcome. These data could be the proof of concept for confirming the interest in a prospective study and for investigating whether interventions aimed to modulate neuroenergetics are beneficial.[23]

There are several limitations of this study. First, this study is a retrospective analysis based on a prospectively collected registry. Therefore, some degree of bias is inevitable. Obviously, our data should to be confirmed by a prospective study. Second, we did not performed global brain lactate metabolism or correlated measure of cerebral blood flow which could be a limit in the physiopathological interpretation that we did on the explication about the hypoxic lactate events. Finally, functional outcome data at 12 months were not completed

for all of the patients. However, drop-out rates were similar across the two groups which seems to avoid that different functional outcomes were caused by selection bias.

CONCLUSION

The events of hypoxic lactate are clearly associated with an unfavorable outcome for poor-grade aSAH patients. To our knowledge, the present study is the first to show the interest, at individual level, of the cMD and $PbtO_2$ monitoring for predicting the outcome of the aSAH patients. Taking in account the events of hypoxic lactate pattern associated with the others pathological cMD and $PbtO_2$ alterations is a biomarker approach that is likely to allow an mprovement in the care and, hopefully, in the outcome of poor-grade aSAH patients.

REFERENCES

1. Hackett ML, Anderson CS. Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage: An international population-based study. The australian cooperative research on subarachnoid hemorrhage study group. *Neurology*. 2000;55:658-662.
2. Coppadoro A, Citerio G. Subarachnoid hemorrhage: An update for the intensivist. *Minerva Anestesiol*. 2011;77:74-84.
3. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010;41:e519-536.
4. Tisdall MM, Smith M. Cerebral microdialysis: Research technique or clinical tool. *Br J Anaesth*. 2006;97:18-25.
5. Wartenberg KE, Schmidt JM, Mayer SA. Multimodality monitoring in neurocritical care. *Crit Care Clin*. 2007;23:507-538.
6. Schmidt JM, Ko SB, Helbok R, Kurtz P, Stuart RM, Presciutti M, Fernandez L, Lee K, Badjatia N, Connolly ES, Claassen J, Mayer SA. Cerebral perfusion pressure thresholds for brain tissue hypoxia and metabolic crisis after poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42:1351-1356.
7. Helbok R, Schmidt JM, Kurtz P, Hanafy KA, Fernandez L, Stuart RM, Presciutti M, Ostapkovich ND, Connolly ES, Lee K, Badjatia N, Mayer SA, Claassen J. Systemic glucose and brain energy metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010;12:317-323.
8. Oddo M, Levine JM, Frangos S, Maloney-Wilensky E, Carrera E, Daniel RT, Levivier M, Magistretti PJ, LeRoux PD. Brain lactate metabolism in humans with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2012;43:1418-1421.
9. Cesarini KG, Enblad P, Ronne-Engstrom E, Marklund N, Salci K, Nilsson P, Hardemark HG, Hillered L, Persson L. Early cerebral hyperglycolysis after subarachnoid haemorrhage correlates with favourable outcome. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;144:1121-1131.
10. Samuelsson C, Hillered L, Zetterling M, Enblad P, Hesselager G, Ryttlefors M, Kumlien E, Lewen A, Marklund N, Nilsson P, Salci K, Ronne-Engstrom E. Cerebral glutamine

and glutamate levels in relation to compromised energy metabolism: A microdialysis study in subarachnoid hemorrhage patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27:1309-1317.
11. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, De Villiers JC. A universal subarachnoid hemorrhage scale: Report of a committee of the world federation of neurosurgical societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:1457.
12. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP, Jr., Feinberg W, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, american heart association. *Stroke*. 1994;25:2315-2328.
13. Rabinstein AA. The aha guidelines for the management of sah: What we know and so much we need to learn. *Neurocrit Care*. 2009;10:414-417.
14. Bederson JB, Connolly ES, Jr., Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE, Jr., Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, american heart association. *Stroke*. 2009;40:994-1025.
15. Tholance Y, Barcelos G, Quadrio I, Renaud B, Dailler F, Perret-Liaudet A. Analytical validation of microdialysis analyzer for monitoring glucose, lactate and pyruvate in cerebral microdialysates. *Clin Chim Acta*. 2011;412:647-654.
16. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1:480-484.
17. Taylor CJ, Robertson F, Brealey D, O'Shea F, Stephen T, Brew S, Grieve JP, Smith M, Appleby I. Outcome in poor grade subarachnoid hemorrhage patients treated with acute endovascular coiling of aneurysms and aggressive intensive care. *Neurocrit Care*. 2010;14:341-347.
18. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: A systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8:355-369.
19. Washington CW, Zipfel GJ. Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: A review and assessment of the literature. *Neurocrit Care*. 2011;15:312-317.
20. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, Juvela S, Yonas H, Terbrugge KG, Macdonald RL, Diringer MN, Broderick JP, Dreier JP, Roos YB. 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*. 2010;41:2391-2395.
21. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, Connolly ES, Mayer SA. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: What is the most clinically relevant definition? *Stroke*. 2009;40:1963-1968.
22. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, Wu HM, Huang SC, Martin NA, Glenn TC, McArthur DL, Hovda DA. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: A combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25:763-774.
23. Bouzat P, Sala N, Suys T, Zerlauth JB, Marques-Vidal P, Feihl F, Bloch J, Messerer M, Levivier M, Meuli R, Magistretti PJ, Oddo M. Cerebral metabolic effects of exogenous lactate supplementation on the injured human brain. *Intensive Care Med*. 2014;40:412-421.

FIGURES

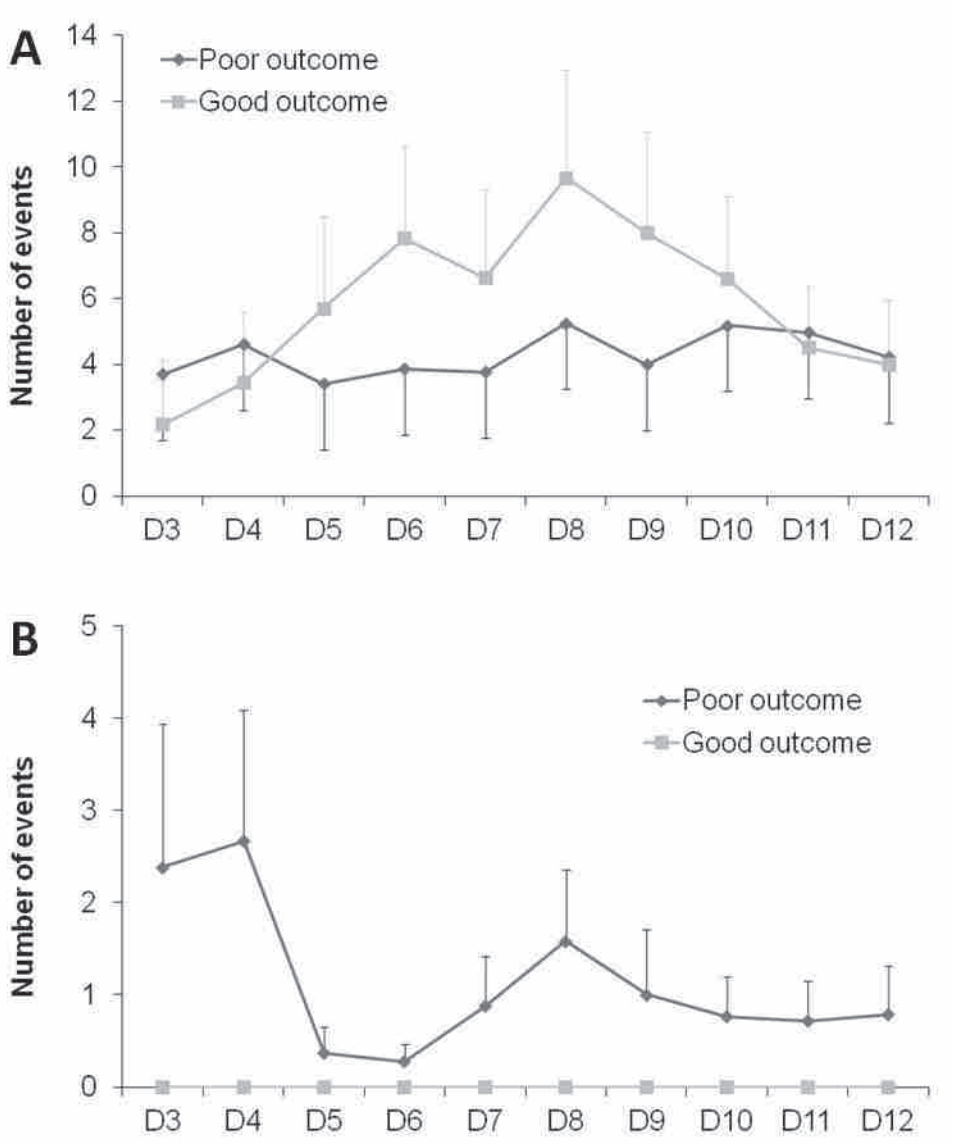


Figure 1. Evolution of pathological lactate patterns in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). A, Number of hyperglycolytic lactate (lactate >4 mmol/L, pyruvate >119µmol/L, pressure of oxygen in brain tissue ($PbtO_2$) >20 mm Hg) events in favorable vs unfavorable 12th-month outcome. B, Number of hypoxic lactate (lactate >4 mmol/L, pyruvate <119µmol/L, $PbtO_2$ <20 mm Hg) events in favorable vs unfavorable 12th-month outcome. Adjusted means ± standard error of the mean.

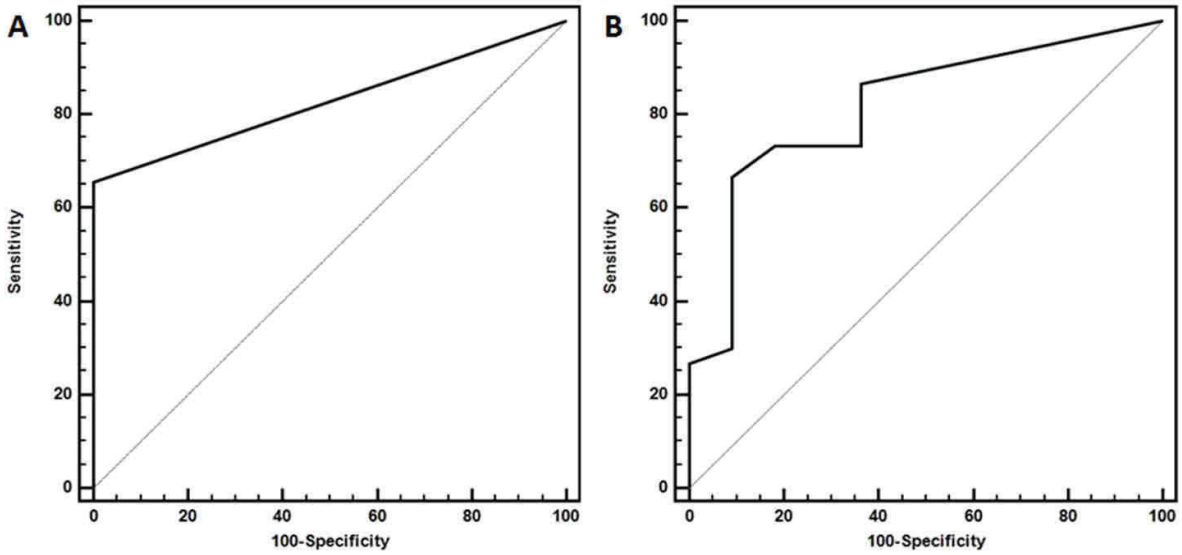


Figure 2. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the outcome prediction. A, ROC curve analysis with the number of hypoxic lactate defined as lactate >4 mmol/L associated with pyruvate <119μmol/L and pressure of oxygen in brain tissue ($PbtO_2$) <20 mm Hg to predict 12th month outcome (area under the curve (AUC), 0.828). B, ROC curve analysis with the number of hypoxic lactate defined as lactate >3.5 mmol/L associated with pyruvate <130 μmol/L and $PbtO_2$ <25 mm Hg to predict 12th month outcome (AUC, 0.817).

TABLES

Table 1. Population Data

Parameter	Patients with GOS 1-3	Patients with GOS 4-5	*P*
Sex (F/M)	16 / 17	10 / 4	0.26
Age (mean ± SD)	49 ± 11	49 ± 9	0.87
WFNS Score			
Grade 1	3	0	0.32
Grade 2	0	0	
Grade 3	1	0	
Grade 4	7	6	
Grade 5	22	8	
Fischer score			
Grade 1	1	0	0.55
Grade 2	6	5	
Grade 3	4	2	
Grade 4	22	7	
Aneurysm treatment (Coiling / clipping)	29 / 4	11 / 3	0.71
Angiographic vasospasm			
Incidence (%)	69.7	50	0.34
Median time of onset, h (25th-75th percentile)	112 (61 - 191)	96 (84 - 121)	0.57
Secondary infarctus			
Incidence (%)	93.9	21.4	<0.0001
Median time of onset, h (25th-75th percentile)	203 (138 - 260)	206 (139 - 210)	0.49

Table 2. Associations of Biological Data With Outcome

Variable	Patients with GOS 4-5 at 12 months	Patients with GOS 1-3 at 12 months	*P*
Median values (25th - 75th percentile)			
Glucose (mmol/L)	1.0 (0.6 - 1.4)	0.7 (0.5 - 1.2)	0.16
Pyruvate (µmol/L)	122 (100 - 144)	101 (81 - 147)	0.34
Lactate (mmol/L)	3.3 (2.4 - 4.0)	3.6 (2.8 - 4.7)	0.26
L/P Ratio	28 (23.2 - 30.8)	33.2 (29.3 - 39.9)	0.01
ICP (mm Hg)	10 (7.0 - 13)	15 (11 - 18)	0.03
CPP (mm Hg)	97 (92 - 101)	92 (86 - 103)	0.46
$PbtO_2$ (mm Hg)	28.4 (23.1 - 39.7)	23 (18.7 - 28.0)	0.09
Frequency of pathological events (%)			
Glucose <1 mmol/L	53.3 (16.7 - 74.9)	76.8 (32.8 - 93.0)	0.06
Glucose <0.5 mmol/L	8.7 (0.0 - 39.0)	23.4 (3.1 - 50.2)	0.16
Pyruvate <50 µmol/L	0.0 (0.0 - 2.2)	1.2 (0.0 - 9.8)	0.21
Pyruvate >119 µmol/L	41.7 (18.5 - 67.7)	27.9 (12.4 - 73.0)	0.69
Lactate >4 mmol/L	19.9 (0.7 - 49.2)	32.7 (7.6 - 67.0)	0.21
Pyruvate >119 µmol/L - PbtO2 >20 mm Hg	62.1 (8.5 - 91.7)	32.7 (0.0 - 60.9)	0.09
Pyruvate <119 µmol/L - PbtO2 <20 mm Hg	0.0 (0.0 - 0.0)	6.5 (0.0 - 37.0)	0.0008
Pyruvate >119 µmol/L - PbtO2 <20 mm Hg	0.0 (0.0 - 1.9)	2.1 (0.0 - 21.4)	0.25
L/P Ratio >40	3.5 (1.0 - 7.6)	23.5 (8.6 - 50.9)	0.001
$PbtO_2$ <20 mmHg	10.0 (1.4 - 32.6)	31.2 (14.6 - 54.6)	0.1

Table 3. Outcome prediction with biological data

Parameters	Sensitivity	Specificity
>0 event of hypoxic lactate (litterature definition)	65.5	100.0
2/3 criteria: >0 event of L/P >40 >0 event of hypoxic lactate, >73 events of $PbtO_2$ <20 mm Hg	72.4	100.0
>7 events of hypoxic lactate (proposed definition)	73.3	81.8
>7 events of hypoxic lactate and >0 event of L/P >40	75.9	81.8

CHAPITRE 8.

ARTICLE 4 : Biochemical Neuromonitoring of Poor Grade aSAH: Detection and Comparative Analysis of Metabolic Events Observed by Cerebral Microdialysis and by Retrograde Jugular Vein Catheterization

Introduction générale de l'article 4

Après avoir évalué l'intérêt isolé de chaque technique de monitoring du métabolisme énergétique cérébral pour prédire le pronostic à long terme des patients, il nous paraissait indispensable de regarder l'intérêt de leurs combinaisons. Ainsi, les données des patients ayant fait l'objet d'un suivi métabolique combinant le RJVC, la cMD et la mesure de la $PbtO_2$ ont été étudiées.

L'objectif principal de ce travail était de comparer ces différentes approches de monitoring du métabolisme énergétique et surtout d'évaluer si leur association pouvait permettre d'améliorer la prédiction du pronostic de ces patients.

Les résultats de cette étude, s'ils s'avéraient être dans le sens d'une supériorité de l'association de ces techniques de monitoring, représenteraient alors une preuve de concept qui permettrait d'envisager l'intégration, chez un même patient, de ces techniques dans le protocole de prise en charge des patients victime d'aSAH grave.

Cette étude a fait l'objet d'une publication qui a été soumise récemment au journal *Neurosurgical Research* et qui est présentée dans la suite de ce chapitre.

Neurological Research

Biochemical Neuromonitoring of Poor Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Comparative Analysis of Metabolic Events Detected by Cerebral Microdialysis and by Retrograde Jugular Vein Catheterization

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Biochemical Neuromonitoring of Poor Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Comparative Analysis of Metabolic Events Detected by Cerebral Microdialysis and by Retrograde Jugular Vein Catheterization
Article Type:	Original Research Paper
Keywords:	Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Cerebral microdialysis; Retrograde jugular vein catheterization; Brain energy metabolism; Hyperglycolysis; Metabolic ratio.
Corresponding Author:	Yannick Tholance, Ph.D.s Hospices Civils de Lyon bron, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Hospices Civils de Lyon
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Yannick Tholance, Ph.D.s
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Yannick Tholance, Ph.D.s
	Gleicy Keli Barcelos, M.D., Ph.D.
	Frederic Dailler, M.D.
	Bernard Renaud, Ph.D.
	Stephane Marinesco, Ph.D.
	Armand Perret-Liaudet, Pharm.D.
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	Objectives: In severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH), pathological changes in cerebral energy metabolism can be detected by local measurements using cerebral microdialysis and brain tissue oxygen probe or by global measurements of arterio-jugular difference performed with retrograde jugular vein catheter. Our main purpose was to report and compare the changes in cerebral energy metabolism as observed by these two approaches, which has never been studied before. Methods: This study included 400 sets of paired arterial and jugular venous samples and 3138 brain microdialysates obtained from 18 poor-grade aSAH patients. Neurochemical data were then compared between unfavorable (Glasgow Outcome Scale [GOS] score 1-3) and favorable (GOS 4-5) outcome groups. The interest of combining biomarkers obtained by both procedures to predict outcome was studied. Results: Lactate/pyruvate ratio was found to be highly sensitive for predicting unfavorable outcome (90%) but poorly specific. In contrast, hypoxic lactate and event of metabolic ratio <3.44, which are more frequently observed in the unfavorable outcome group than in the favorable one (13.9% vs. 0.9% and 33.3% vs. 3.75% respectively), were biomarkers highly specific (86%) to predict unfavorable outcome but less sensitive (<70%). The combination of these 3 biochemical patterns improved their individual accuracy to predict outcome (sensitivity 90% and specificity 71%). Discussion: Both techniques can detect pathological phenomena that are correlated with the functional outcome. Their combination increases the predictive power of outcome and thus seems to be complementary for monitoring poor-grade aSAH patients. However, these preliminary data need to be confirmed in a larger cohort.

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

Biochemical Neuromonitoring of Poor Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Comparative Analysis of Metabolic Events Detected by Cerebral Microdialysis and by Retrograde Jugular Vein Catheterization

Yannick Tholance[1,2], Gleicy Keli Barcelos[3,4], Frédéric Dailler[5], Bernard Renaud[1,6], Stéphane Marinesco [2,6], Armand Perret-liaudet[1,3]

[1]Laboratory of Neurobiology, Neurochemistry Unit, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; [2]WAKING Team, Lyon Neuroscience Research Center, CNRS, UMR 5292, INSERM U1028, University Lyon 1, Lyon, France; [3]BioRaN Team, Lyon Neuroscience Research Center, CNRS, UMR 5292, INSERM U1028, University Lyon 1, Lyon, France; [4]Department of Anesthesiology, Pharmacology and Intensive Care, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland; [5]Neurointensive Care Unit, Neurological Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; and [6]AniRA-Neurochem Technological Platform, Lyon Neuroscience Research Center, CNRS, UMR 5292, INSERM U1028, University Lyon 1, Lyon, France

Correspondance to: Yannick Tholance, Laboratoire de Neurobiologie, Unité de Neurochimie, Département de Biochimie et de Biologie Moléculaire, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69677, Bron cedex, Lyon, France. Email: yannick-tholance@hotmail.fr

Acknowledgments
We thank all the health care team of the Neurological Intensive Care Unit for their help with the microdialysis equipment and biochemical analyses as well as the Pharmacy students of the Neurochemistry Laboratory for their precious help in managing the microdialysis analyzer.

Sources of funding and support
The authors report this study did not receive any outside funding or support.

Conflict of interest
The authors report no conflict of interest concerning the materials or methods used in this study or the findings specified in this paper.

Manuscript
Click here to download Manuscript: Tholance-article NS-10072014.docx

ABSTRACT

Objectives: In severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH), pathological changes in cerebral energy metabolism can be detected by local measurements using cerebral microdialysis and brain tissue oxygen probe or by global measurements of arterio-jugular difference performed with retrograde jugular vein catheter. Our main purpose was to report and compare the changes in cerebral energy metabolism as observed by these two approaches, which has never been studied before.

Methods: This study included 400 sets of paired arterial and jugular venous samples and 3138 brain microdialysates obtained from 18 poor-grade aSAH patients. Neurochemical data were then compared between unfavorable (Glasgow Outcome Scale [GOS] score 1-3) and favorable (GOS 4-5) outcome groups. The interest of combining biomarkers obtained by both procedures to predict outcome was studied.

Results: Lactate/pyruvate ratio was found to be highly sensitive for predicting unfavorable outcome (90%) but poorly specific. In contrast, hypoxic lactate and event of metabolic ratio <3.44, which are more frequently observed in the unfavorable outcome group than in the favorable one (13.9% vs. 0.9% and 33.3% vs. 3.75% respectively), were biomarkers highly specific (86%) to predict unfavorable outcome but less sensitive (<70%). The combination of these 3 biochemical patterns improved their individual accuracy to predict outcome (sensitivity 90% and specificity 71%).

Discussion: Both techniques can detect pathological phenomena that are correlated with the functional outcome. Their combination increases the predictive power of outcome and thus seems to be complementary for monitoring poor-grade aSAH patients. However, these preliminary data need to be confirmed in a larger cohort.

Keywords: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Cerebral microdialysis; Retrograde jugular vein catheterization; Brain energy metabolism; Hyperglycolysis; Metabolic ratio.

Introduction

Despite advances in the neurological monitoring of patients with aSAH, the outcome remains unfavorable. Mortality is approximately 45%, and among survivors, 46% develop cognitive and functional impairment and 25% present severe disability.[1] In poor-grade aSAH patients (World Federation of Neurosurgical Societies [WFNS] grades 4 and 5, 18-24% of cases), bleeding severity, as well as the early development of global cerebral edema and ischemic injury are pathological changes that can lead to a worse long-term functional outcome.[2]

In addition to these early events, secondary pathological events such as cerebral vasospasm and/or delayed ischemia, involving the excitotoxic pathway, and impairment of cerebral oxidative metabolism are also likely to influence the outcome of these patients.[3] Therefore, neuromonitoring is crucial, particularly in severe forms of aSAH in which neurological examination is very limited, and could help to detect secondary brain injuries that are still potentially reversible, thus improving the long-term functional outcome.[3] Whereas monitoring of intracranial pressure (ICP) and cerebral perfusion pressure (CPP) is currently used, monitoring of glucose cerebral metabolism is not widely practiced although several important publications have showed its interest.[4]

Two biochemical approaches are available to study this cerebral metabolism: retrograde jugular venous catheterization (RJVC), which provides global data, and cerebral microdialysis (cMD), which provides local data measured at the probe site in the brain parenchyma. Glucose and lactate metabolism can be monitored using the lactate oxygen index (LOI) and the Metabolic Ratio (MR) in blood samples obtained by RJVC, or using the brain interstitial levels of glucose, lactate and pyruvate ($Gluc_i$, $Lact_i$ and Pyr_i respectively), and the $Lact_i/Pyr_i$ (L/P) ratio measured by cMD. With both techniques, lactate metabolic events

(metabolic crisis and impaired lactate metabolism) were reported to be correlated with the functional outcome of aSAH patients.[5,6] Moreover, hyperglycolysis, was shown to occur in patients after SAH.[7] While Oddo et al. have demonstrated, using cMD, that metabolic events combining elevated lactate and hyperglycolysis were associated with a good functional outcome,[5] we have recently confirmed previous data of Oertel et al.,[8] that the MR, which is used to define relative hyperglycolysis and measured by RJVC, was strongly correlated with the 12-month outcome in poor-grade aSAH patients.[9]

As the results obtained by the two approaches seem to lead to major differences in interpretation, the main purpose of this study was to describe and compare the changes in cerebral energy metabolism as observed with both techniques in respect to the outcome of poor-grade aSAH patients.

Methods

Study design and patient population

This is an observational prospective study of 18 aSAH patients who underwent multimodal neuromonitoring in the neurointensive care unit at the Lyon university hospital from 2006 to 2010. This study was approved by the local ethics committee of Lyon. Patient clinical status was assessed on admission using the WFNS scale.[10] Cerebral computed tomography (CT) scan was used to confirm subarachnoid hemorrhage and to assess clot thickness. The presence of an aneurysm was confirmed by cerebral angiography. Aneurysms were treated within 48 hours of admission by endovascular coiling or surgical clipping. Acute hydrocephalus was immediately treated with placement of an external ventricular drain.

Patients with good-grade (WFNS grade 1-3), non-aneurysmal SAH and survivors without 12-month outcome assessment were excluded from this study.

Clinical management

All patients were treated in the neurointensive care unit according to the standard guidelines for the management of aSAH[2] and underwent multimodal neuromonitoring. The aim of management was to maintain the ICP below 20 mm Hg while the mean arterial blood pressure (MABP) was adjusted in order to maintain the CPP (CPP = MABP - ICP) above 70 mm Hg, as values >25 mm Hg for the ICP and <65 mm Hg for the CPP are considered pathological. Cardiopulmonary function and body temperature were monitored, and normovolemia was maintained. Blood glucose levels were maintained between 4.0 and 8.0 mmol/L. Transcranial Doppler was performed on a daily basis to detect the onset of cerebral vasospasm. Presence of cerebral vasospasm was confirmed by angiography and treated with triple-H therapy, arterial angioplasty and/or intra-arterial infusion of nimodipine.

Cerebral microdialysis (cMD) and brain tissue oxygen pressure ($PbtO_2$)

CMD (CMA 70; CMA Microdialysis AB; flow rate, 0.3 μL/min) and $PbtO_2$ (LICOX; Integra NeuroSciences) probes were inserted, along with the ICP probe, via a triple-lumen catheter and placed into the cortical region containing the aneurysm. Correct placement of the probe was confirmed by brain CT scan. The microvial containing the dialysate was collected every hour and directly analyzed ($Gluc_i$, $Lact_i$ and Pyr_i) on a microdialysis analyzer (CMA 600 before 2009 and ISCUS^{Flex} from 2009, CMA Microdialysis AB, Sweden). These samples were collected over a median of 8 (interquartile range 6-9) days post-aSAH.

Analytical validation of both microdialysis analyzers[11] and implementation of a quality control program were carried out to ensure reliable biochemical results.

RJVC and measurement of glucose, lactate and blood oxygen content

Jugular catheterization was performed as previously described[9] within 48 hours of onset and maintained in survivors for a median (interquartile range) of 8 (6-9) days. The catheter was inserted into the jugular vein ipsilateral to the aSAH in a retrograde way toward the skull base until a resistance was felt, and was then moved about 1 cm backwards. When the aneurysm was located on the anterior communicating artery, the catheter was inserted on the side of the more injured cerebral hemisphere. The correct position of the catheter in the jugular bulb was confirmed by lateral neck X-ray. Blood withdrawal was scheduled every 8 hours. Jugular venous and arterial blood samples were collected in two syringes containing lithium heparin, immediately placed on ice and sent to the laboratory. Analysis was immediately performed on the ABL 725 or ABL 800 blood gas analyzers (ABL system, Radiometer, Copenhagen, Denmark). Jugular venous oxygen saturation was measured and expressed as a percentage (%). Arteriovenous differences in oxygen content ($avDO_2$) and glucose (avDgluc), and arterio-jugular venous difference in lactate (JaDL) were calculated and expressed as mmol/L. The lactate-oxygen index (LOI) was calculated as the ratio [JaDL (mmol/L)] / [$avDO_2$ (mmol/L)] and MR was defined as the ratio [$avDO_2$ (mmol/L)] / [avDgluc (mmol/L)].[8]

Outcome assessment

Neurological outcome was evaluated at 12 months post-aSAH using the GOS score.[12] The patients were then divided into either favorable (GOS 4 or 5) or unfavorable (GOS 1-3) outcome groups.

Data processing

For each cMD parameter, outliers were first removed from the analysis. Brain metabolic crisis was defined as an L/P ratio greater than 40.[13] $Lact_i$, $Gluc_i$ and Pyr_i were considered pathological when they were above 4 mmol/L, below 1 mmol/L and below 50 µmol/L, respectively.[14] Hyperglycolysis was defined as a pathological increase in the concentrations of $Lact_i$ and Pyr_i[6], and more particularly as an increase in Pyr_i above 119 µmol/L.[7] Using RJVC, relative hyperglycolysis was defined as a MR <3.44.[15] Values of $PbtO_2$ <20 mm Hg were considered as pathologic.

Before analyzing the potential interest of combining these two biochemical approaches, we first evaluated their individual prognostic value.

For cMD parameters and $PbtO_2$, we compared the overall median values obtained for each parameter in the two outcome groups. To obtain these overall median values, we calculated the median of the values measured during 1 day of monitoring in each patient and then we calculated the median value for the follow-up period in each patient to compare the different outcome groups. Then, we compared the overall percentage of pathological events for each parameter. Moreover, we selected and dichotomized the events with values of $Lact_i$ >4 mmol/L into two categories: hyperglycolytic lactate ($Lact_i$ >4 mmol/L, Pyr_i >119 µmol/L, $PbtO_2$ >20 mm Hg), or hypoxic lactate ($Lact_i$ >4 mmol/L, Pyr_i >119 µmol/L, $PbtO_2$ <20 mm Hg).

For RJVC parameters, we processed data in the same way. The threshold values for defining pathological events were taken from literature: MR <3.44, LOI >0.08 and JaDL >0.1.[9,15]

In order to compare the prognostic interest of the two approaches (cMD and RJVC), we used only the cMD values obtained at the time of blood sampling for the determination of the MR and LOI values. To avoid any possible outlier in the cMD values, we decided to use the average of the 3 values obtained around the time of blood sampling (1 hour before, during and 1 hour after).

Then, we carried out a correlation study between the different parameters of these two approaches. To compare the two techniques, we decided to use only the cMD values obtained at the time of arterial and jugular venous blood sampling (mean of the 3 cMD values surrounding the value of the arteriovenous difference).

Finally, we analyzed the interest of all the parameters in predicting outcome at an individual level. We also performed a combination of both approaches and tried to define a strategy to increase the quality performance of these two different biological tools.

Statistical analyses

Analysis of variance was used to compare the ages of patients, a 2 by 2 contingency table analysis (Chi-square test) was used to compare the sex ratios and the WFNS grades, a Fisher's exact test was used to compare the locations of aneurysms, and a Mann-Whitney non-parametric U-test or a parametric student t-test was used to compare the blood biomarker values between the two outcome groups. We also used a Chi-square test to compare the proportions of pathological metabolic events between the two outcome populations. A

Pearson's r correlation test (or Spearman's r correlation test when needed) was used to assess the correlation of the markers between each other. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. It is worth noting that for correlation studies, we used a more stringent level of significance ($p<0.01$). For the statistical analysis, we used MedCalc version 11.3.1.0 (http://www.medcalc.be).

Results

Description of the population

Eighteen patients (11 males, 7 females) with a median age (interquartile range) of 51 (43-56) years were monitored by cMD and RJVC simultaneously. Demographic and clinical data are summarized in Table 1. Ten patients developed cerebral vasospasm. Neurological outcome was unfavorable in most of patients (61%). At 12 months post-SAH, the overall mortality rate was 33.3%. This data is similar to that reported in a recent study using a large cohort of patients with severe aSAH.[16] No significant differences were found between the two outcome groups regarding age, sex and WFNS grades.

Cerebral extracellular biomarkers and outcome: metabolic crisis, hyperglycolysis and hypoxic lactate

Comparative analysis of the extracellular biomarker values according to outcome led to different interpretations depending on whether the median values for each biomarker or the percentages of considered pathological events for the cutoff values of each biomarker were used.

Regarding the median values of $Gluc_i$, $Lact_i$, Pyr_i, L/P and $PbtO_2$, we did not find statistically significant differences between the unfavorable and favorable outcome groups (Table 2).

In contrast, the incidence of metabolic events differed significantly between the two outcomes groups. Metabolic crisis (L/P>40), $Gluc_i$ <1 mmol/L, Pyr_i >119 µmol/L and $Lact_i$ >4 mmol/L were statistically higher in the favorable outcome group than in the unfavorable outcome group (Table 2). When dichotomizing the events of $Lact_i$ >4 mmol/L, we observed that these events were more frequently associated with hyperglycolysis in patients with favorable outcome than in patients with an unfavorable outcome (Table 2 and Fig. 1). On the contrary, events of $Lact_i$ >4 mmol/L associated with hypoxia were more frequent in patients with an unfavorable outcome than in those with a favorable outcome (Table 2 and Fig. 1). Regarding $PbtO_2$, we did not find any significant difference between the two groups.

Blood biomarkers and outcome: Relative hyperglycolysis and lactate uptake

A total of 400 sets of paired arterial and jugular venous blood samples (240 in the unfavorable outcome group versus 160 in the favorable group) were analyzed. We found 6 events (or 3.75%) of relative hyperglycolysis (MR <3.44) in the favorable outcome group versus 80 (or 33.3%) in the unfavorable group ($p<0.0001$) (Table 2). In addition, the median of MR values was significantly higher in the favorable group than in the unfavorable group (Table 2).

Regarding the LOI, we found 16 events with a LOI value >0.08 out of 160 (or 10% of all values) in the favorable group versus 96 out of 240 (or 40%) in the unfavorable group ($p<0.0001$) (Table 2). In addition, the median of LOI values was significantly lower in the

favorable group than in the unfavorable group (Table 2). Lactate uptake (JaDL<0) was observed in 8.5% of the paired arterial and jugular venous blood samples. This event was more frequently observed in the favorable outcome group than in the unfavorable outcome group (14.4% and 4.6%, respectively; p=0.001).

Comparison between cerebral extracellular and blood biomarkers

We carried out a correlation study between the different biomarkers obtained with both approaches. JaDL values were found to be positively correlated with the L/P ratio (r=0.29), and this correlation appeared to be linked to the values of Pyr_i as a negative correlation was found between JaDL and Pyr_i (r=0.19) whereas no correlation between JaDL values and those of lactate and glucose was found. LOI values were only weakly correlated with L/P ratio (r=0.16). No correlation, or only a weak correlation was found between avDGluc or MR and $Gluc_i$, $Lact_i$, Pyr_i or L/P (Table 3).

After dichotomization by group of outcome, favorable or unfavorable (Table 3), we found that in the group with favorable outcome, MR was correlated with $Lact_i$ (r=0.20) and Pyr_i (r=0.23), JaDL was inversely correlated with $Lact_i$ (r=-0.22) and Pyr_i (r=-0.25), and avDGluc was positively correlated with $Gluc_i$ (r=0.20) and negatively correlated with $Lact_i$ (r=-0.36) and Pyr_i (r=-0.21). In the group with unfavorable outcome, only JaDL was correlated with cMD parameters, with the coefficients of correlation being lower between JaDL and both $Gluc_i$, and $Lact_i$ (r=-0.16; r=0.24; respectively) than between JaDL and L/P ratio (r=0.43) (Table 3). In this unfavorable outcome group, the correlation found between JaDL and L/P ratio did not seem to be related to the presence of relative hyperglycolysis events (MR<3.44) (Fig. 2A and 2B) as the coefficients of correlation between them were globally similar (r=0.47 for periods with normal MR and r=0.38 during events of MR<3.44).

JaDL was only correlated negatively with $Gluc_i$ (r=-0.30) and positively with $Lact_i$ (r=0.36) during periods of pathological MR values (Fig. 2C and 2D).

Contribution of combining results obtained from both approaches to predict outcome

Using cMD values, we selected at least 3 events of L/P >40 as a threshold and found that 10/11 and 4/7 patients with poor grade and good grade aSAH respectively exhibited this criterion (high sensitivity for low specificity). Modifying the threshold by increasing the number (>3) of events of LP>40 was not effective, leading to a dramatic decrease of sensitivity without significant effect on the specificity. Six out of 11 patients in the unfavorable group exhibited at least 1 event combining $Lact_i$>4 mmol/L and $PbtO_2$<20 mmHg, whereas, in the same time, only one patient in the favorable outcome group showed this kind of pattern (good specificity, low sensitivity to predict poor outcome). A hyperglycolytic pattern ($Lact_i$ >4 mmol/L, Pyr_i >119 µmol/L) was found in 4/7 patients with good outcome whereas, in the same time, 4/11 patients with poor outcome exhibited this pattern.

Using at least 4 events (or %) of MR <3.44 allowed us to predict outcome with a sensitivity and a specificity of 73% (3 false negatives) and 86% (1 false positive) respectively, which classify the MR as the most relevant biological criterion.

Finally, we found one parameter with high sensitivity to predict outcome (number of L/P>40 events) but low specificity, and two parameters with high specificity but lower sensitivity (at least 4 events of MR <3.44 and 1 event of hypoxic lactate). As a pattern of hyperglycolytic lactate or a mixed pattern (hyperglycolytic and hypoxic lactate) did not discriminate the two outcome groups with enough sensitivity and specificity, we decided to focus the combination analysis on events with L/P >40, hypoxic lactate and MR <3.44.

In a combining approach, we found that using at least one positive criterion resulted in high sensitivity (Table 4) and low specificity whereas using the condition of 3 positive criteria resulted in very high specificity but with very low sensitivity (Table 4). The best compromise to predict outcome with accuracy was obtained by combining at least 2 of these criteria with a sensitivity of 90% and a specificity of 71% (Table 4).

Discussion

To our knowledge, no previous studies have already described these metabolic events by combining cMD and RJVC approaches and determining their respective interests. The main results of this study were:

1- The parameters of cerebral energy metabolism, as measured using these two different approaches, were weakly correlated when studied together. Correlation between JaDL and cMD parameters was increased in patients with poor outcome.

2- The incidence of metabolic events, i.e. metabolic crisis and hyperglycolysis, was not rare in this cohort of poor clinical grade patients.

3- Low values of $Gluc_i$, high values of $Lact_i$ or high L/P ratios could not be considered as predictive of unfavorable outcome and must be interpreted with caution by adding the values of $PbtO_2$ and Pyr_i. Consequently, these biomarkers cannot be used alone.

4- Although the 2 outcome populations could be discriminated statistically on the basis of the events of $Lact_i$ >4 mmol/L with hyperglycolysis or hypoxia, these patterns were not sensitive or specific enough to be used alone to predict the functional outcome at an individual level.

5- Relative hyperglycolysis, as documented by a decreased MR obtained using RJVC, was linked to an unfavorable long-term outcome and was the most relevant marker to predict alone the functional outcome.

6- Using MR and cMD parameters at least 2 of the following criteria: 3 or more events of L/P >40, 1 or more event of hypoxic lactate and 3 or more events of MR<3.44) allowed us to improve the accuracy of outcome prediction.

Due to the limited number of patients included in the study, a larger study with more patients will be necessary to formally confirm the first comparative results and the interest of combining the parameters of these two approaches to predict the long-term outcome. Furthermore, because of the absence of cerebral imaging such as diffusion magnetic resonance imaging to confirm the presence of ischemic brain injuries at an early stage, the potential interest of these biomarkers for the detection of delayed ischemic events was not evaluated.

Metabolic events observed by cMD

Interestingly, we found a significant proportion of values of $Gluc_i$ below the threshold of 1 mmol/L (64.6%) in patients with a good outcome, with a high frequency of values between 0.1 et 0.5 mmol/L being obtained almost exclusively in this group of patients. While low values of $Gluc_i$ (below 0.5 and 0.2) were considered as indicative of ischemic brain injury at the beginning of using cMD, several studies that focused on SAH have shown that not only low values are common in patients with a good outcome, but also that patients with a poor outcome tend to have high values of $Gluc_i$.[6] These findings can thus challenge the

preconceptions about the pathological impact of low glucose values in the brain interstitial fluid.

The low frequency of Pyr_i values below the pathological threshold defined at 50 µmol/L suggests that this parameter is not, in our series, a relevant marker when used alone. This is consistent with different results obtained both in traumatic brain injury (TBI),[14] and aSAH.[5,17] In contrast, the high values of pyruvate we observed in patients with a good outcome appear to reflect an increased use of lactate as an energetic substrate resulting from hyperglycolysis.[5]

We observed that the values of $Lact_i$ >4 mmol/L were less frequent in patients with an unfavorable outcome. Overall, the events combining $Lact_i$ >4 mmol/L with brain hypoxia ($PbtO_2$ <20 mm Hg) were uncommon (6% of the values) as the frequency of $PbtO_2$ <20 mm Hg events was low. Our data about $PbtO_2$ seemed to be in contradiction with those recently described by Barth et al.,[18] in which the percentage of values of $PbtO_2$ <20 mm Hg was associated with unfavorable outcome. This can be explained by the different thresholds used between the two studies. The threshold value of 20 mm Hg that was used in clinical practice in our study was only considered as an alert threshold to guide early management,[19] whereas $PbtO_2$ was described as strongly associated with unfavorable outcome for an ischemic threshold value of 10 mm Hg.[20] Although the frequency of events of $Lact_i$ >4 mmol/L associated with hypoxia ($PbtO_2$ <20 mm Hg) were almost exclusively observed in the unfavorable outcome group, it remained at a low level (13.9% of overall values), which was already reported in the literature, both in TBI[13] and aSAH.[5] Thus, in our study, most values of $Lact_i$ >4 mmol/L were associated with values of Pyr_i >119 µmol/L.

Lactate plays an essential role in the regulation of cerebral metabolism as an alternative substrate to glucose under tissue distress conditions. Hyperglycolysis was defined

as a value of Pyr_i >119 μmol/L.[7] This phenomenon was frequent in our study, as it was identified at least once in 45.6% of the dialysates. Interestingly, it was much more frequent in the favorable outcome group (58%) than in the unfavorable outcome group (38.6%), which is consistent with data of another study involving aSAH patients.[7] The high frequency of increased lactate, in the favorable outcome group, supports the growing hypothesis that lactate is used as fuel during energy crisis. The events of $Lact_i$ >4 mmol/L were mostly related to cerebral hyperglycolysis, but the proportion of this association varied slightly between the outcome groups: hyperglycolysis explained 74.7% of the values of $Lact_i$ >4 mmol/L in the patients with a favorable outcome compared to 67.9% in those with an unfavorable outcome (p=0.03). Thus, our results are consistent with those recently obtained by Oddo et al., suggesting that hyperglycolysis related to an increase in lactate was correlated with a favorable outcome and supporting the hypothesis that lactate could be alternatively used as an energetic substrate.[5]

The L/P ratio is described as the most sensitive and specific marker of the balance between cerebral metabolic demand and intake, and as often increased during cerebral ischemia. In the literature, events of L/P >40 have been associated with metabolic crisis, which has been correlated with a rather unfavorable outcome in SAH or TBI patients,[21] whereas in our study, the incidence of events of L/P >40 was higher in patients with a favorable outcome than in those with an unfavorable outcome (27.9% vs 11.6%). Regarding the number of events of L/P >40, we did not find any value able to predict outcome with enough sensitivity and specificity. Therefore, our results appear to contradict those of a previous study in which metabolic crisis was reported to be associated with tissue hypoxia, whereas it was not the case in our study.[22] In fact, in our study, events of L/P >40 were frequently associated with concomitant increases in $Lact_i$ and Pyr_i, which was described as a compensatory astrocytic hyperglycolytic response to increased interstitial glutamine levels.[7] For these authors, this

pattern combining L/P >40 and increased levels of Pyr_i, and glutamine was not associated to metabolic crisis. Finally, we cannot obviate that the number of patients included in our study was limited.

Blood biomarkers using RJVC

Our results show that the values of MR and LOI are predictive markers of the outcome in poor-grade aSAH. When comparing the medians of these two parameters between the two outcome groups, we observed statistically significant differences. Moreover, when using the cutoff value of MR <3.44 previously defined,[15] the incidence of relative hyperglycolysis was 33% in patients with an unfavorable outcome compared to 4% in those with a favorable outcome. These results confirm those we previously obtained in a larger cohort of patients[9] as well as those obtained by Oertel et al. [8], both of these studies suggesting that the MR values are probably predictive of the outcome in SAH patients. In our study, we also showed that the LOI appeared to be a good prognostic marker. A value of LOI that is greater than 0.08 indicates a possible increased cerebral lactate efflux into the blood. Yet, in our study, the predictive value of the LOI appeared to be less interesting than that of the MR, as the frequency of events of LOI >0.08 appeared to be less specific for unfavorable outcome. This result is consistent with our previous data.[9]

Comparison between blood and microdialysis markers

Considering the overall data, we found weak, although statistically significant, correlations between between cMD and blood markers. A weak positive correlation was noted between Pyr_i and MR values, as well as a negative correlation between Pyr_i and JaDL values

and a correlation between L/P and both MR and JaDL values. Interestingly, the correlation between these markers increased after dichotomizing the study population according to their outcome.

In the favorable outcome group, $Lact_i$ and Pyr_i values were correlated positively with MR and negatively with JaDL. Moreover, avDGluc was correlated negatively with $Lact_i$ and Pyr_i and positively with $Gluc_i$. It seems that increases in MR and/or decreases in JaDL, while remaining in normal values, could be correlated with increases in $Lact_i$ and Pyr_i, suggesting a compensatory and beneficial hyperglycolytic reaction in response to brain injury.

In the group with unfavorable outcome, only JaDL was correlated with the cMD parameters, showing a negative correlation with glucose and a positive correlation with lactate and L/P. More interestingly, these correlations were stronger after dichotomization of this group based on the MR values. In the absence of relative hyperglycolysis events (MR>3.44), the lactate efflux in the jugular blood, characterized by an increase in JaDL, could reflect the increased production of lactate due to a probable brain metabolic crisis. The impact of these disturbances on the prognosis will depend on concomitant variations in pyruvate. However, in relative hyperglycolysis events (MR <3.44), increased JaDL could highlight inadequate energy supply that contributes to reduced interstitial glucose and secondary increase in lactate and LP after stimulation of anaerobic glycolysis. In these situations, it seems that the overproduction of lactate and its efflux into the blood, which causes the increase of JaDL, may characterize a phase during which neurons cannot utilize this lactate probably due to other cellular disturbances. This series of metabolic disruptions may explain why events of MR <3.44 were associated with unfavorable outcome. To our knowledge, this is the first study that found significant correlations between cMD and JaDL. Our data are in contradiction with the results of Poca et al., which were unable to find any significant correlation between $Lact_i$ and blood lactate levels (JaDL, LOI, venous lactate).[23] Based on

their results, they concluded that the utility of these markers in clinical practice could be questioned but our results seem to support the opposite.

Contribution of combining results obtained from both approaches to predict outcome

Both cMD and blood markers of brain metabolism were individually correlated with the outcome of poor grade aSAH patients but only the MR seemed to have a real interest at the individual level (sensitivity: 73%; specificity: 86%), which is fully consistent with our previous published data.[9] Very interestingly, we found that combining the two approaches improved the prediction of long-term prognosis, by taking advantage of the high sensitivity of the L/P ratio measured by cMD, the high specificity of hypoxic $Lact_i$ and the global accuracy of the MR. When we combined at least 2 positive criteria (3 or more events of L/P >40, 1 or more event of hypoxic $Lact_i$, or 3 or more events of MR<3.44), the high sensitivity of L/P was maintained whereas the specificity increased significantly from 40 to 71%.

Using these three parameters, we created the following chart, which has to be further validated in a prospective way (Fig. 3): the cMD data should be used as the first criterion to be analyzed due to the higher number of values as compared to those obtained by retrograde jugular catheter (value obtained every hour versus every eight hours respectively). Thus, at the top of the chart, the L/P ratios are used as a screening value due to the excellent sensitivity of the presence of three events of L/P ratio >40. Then, the specificity of the prediction should be ensured by monitoring the occurrence of hypoxic lactate and/or MR <3.44 events. Such a biological strategy may make it possible to identify risk periods, paving the way for a prospective study evaluating the benefits of an aggressive interventional strategy based on this biological model to improve the prognosis of these patients.

Hyperglycolysis: a favorable or unfavorable marker?

In our study, hyperglycolysis was observed in 21% of the patients using RJVC and 45% using cMD. The most difficult result to explain in our study is this discrepancy regarding the unfavorable predictive value of hyperglycolysis that was observed depending on the approach used. From the fourth day post-aSAH, the dramatic increase in Pyr_i that we observed in patients with a favorable outcome (data not shown) may reflect a phenomenon of hyperglycolysis, which probably helps to compensate for the substantial energy needs of cells after the initial injury and/or a secondary event such as vasospasm. This is consistent with the recent references in the literature regarding both TBI and aSAH. The frequency of these events appears, therefore, to be the major parameter for functional recovery. In contrast, when using RJVC, the correlation demonstrated between the number of hyperglycolytic metabolic ratios and unfavorable outcome leads to the opposite interpretation of the role of hyperglycolysis in functional recovery. These results are consistent with the literature on the prognostic value of the MR.

Therefore, we need to go back to the basic facts about hyperglycolysis. In the brain, glucose is almost completely oxidized to CO_2 and water by glycolysis, the Krebs cycle and the associated oxidative phosphorylation. Cerebral oxygen consumption is calculated at 160 mmol per 100 g of brain tissue per minute.

There is a difference between the cerebral metabolic rate (CMR) of glucose (CMRGluc) value as calculated by the method of Kety and Schmidt (31 mmol/100 g/min) and the CMRGluc value as predicted based on oxygen consumption (26 mmol/100 g/min), given that 6 mmol of O_2 are necessary to oxidize 1 mmol of glucose. This difference is due to glucose utilization outside of the Krebs cycle, including glycolysis without oxidation to produce lactate, incorporation into astrocytic and neuronal glycogen, into glycolipids and glycoproteins, and into the metabolism of neurotransmitters. Hyperglycolysis leads to

increased interstitial lactate, without reducing the cerebral blood flow (CBF) nor the amount of oxygen delivered. A decreased metabolic ratio is an overall indicator of glucose utilization outside of the oxidative pathway. Hyperglycolysis was particularly described in the white matter of TBI patients. Hyperglycolysis is most often referred to as relative hyperglycolysis since absolute hyperglycolysis is not a common event. The combination of hyperemia and hyperglycolysis is very common and may explain most of the decreases in the MR observed in our study; the frequent occurrence of such combined events is correlated with unfavorable outcome as reported in previous studies, both in TBI[14] and aSAH.[8,9] We had pointed out the negative effect of the duration of luxury perfusion or hyperemia as this luxury perfusion reflects a loss of autoregulation.[9] When autoregulation is preserved, an increase in CMRGluc results in a proportional increase in the CBF, whereas that of O_2 CMR ($CMRO_2$) is less significant. The oxygen extraction ratio between arterial and venous blood remains constant, in contrast with the decoupling of CBF, $CMRO_2$ and CMRGluc that is produced by impaired cerebral autoregulation.[24]

Decoupling between local cerebral blood flow (LCBF)/LCMRGluc and local $CMRO_2$ ($LCMRO_2$) was first described in visual cortical areas after physiological stimulation with combined PET measurements of LCMRGluc, LCBF and $LCMRO_2$, suggesting that the extra glucose used was not metabolized by the Krebs cycle but through glycolysis. Another important finding was the demonstration of a substantial regional heterogeneity in energy metabolism. The introduction of microdialysis made it easier to study the occurrence of metabolic crisis at the microdialysis probe site, which is characterized by decreased $CMRO_2$, increased glucose consumption and an impaired redox state of the tissue. Therefore, the probe location is critical. Metabolic crisis was defined as a decreased glucose level and/or an increased L/P ratio.[13,25] Concomitant increase in pyruvate reflects local hyperglycolysis in the studied area, if $PbtO_2$ is not below the threshold considered as hypoxic.[5,7,14] In a study

evaluating metabolic crisis in TBI and combining microdialysis marker measurements and measurements of local $CMRO_2$ and CMRGluc obtained by PET-scan in 20 different areas of interest, L/P was only inversely correlated with $CMRO_2$ ($r = -0.49$) whereas lactate was correlated with the oxygen/glucose ratio (OGR; $r=0.48$).[13] Reduced values of OGR were observed, which were consistent with hyperglycolysis, but increased values of OGR were also present, suggesting an oxidative metabolism that would be independent of increased glucose utilization and an involvement of another substrate capable of inducing this oxidative metabolism.[13]

To conclude, we may retain the following points: first, a state of hyperglycolysis in the studied area does not reflect necessarily global hyperglycolysis. There is a substantial regional heterogeneity regarding energy metabolism, which is inconvenient if secondary events occur in an area located far from the aneurysmal rupture, for example delayed vasospasm. On the other hand, the lower frequency of relative hyperglycolysis in our series (21%) compared to that of hyperglycolytic events as demonstrated by microdialysis (45%) could also be due to a loss of sensitivity linked to the overall approach of the retrograde jugular method, which may thus miss very localized phenomena. Second, there is a semantic difference between hyperglycolysis as demonstrated by increased values of Pyr_i and relative hyperglycolysis as demonstrated by a decreased value of MR, which is most often associated with a decrease in oxidative and glucose metabolism to varying degrees.

In conclusion, monitoring cerebral energy metabolism by cMD and RJVC can detect pathological phenomena that are correlated with the functional outcome of patients. In particular, elevated $Lact_i$ >4 mmol/L values associated with brain hypoxia ($PbtO_2$ <20 mm Hg) are predictive of unfavorable outcome and, conversely, elevated lactate

levels associated with hyperglycolysis (Pyr_i >119 µmol/L) are predictive of favorable outcome. RJVC can monitor the occurrence of relative hyperglycolysis (MR <3.44) as well as events of lactate uptake. Both these pathological processes are also strongly predictive of the outcome. At the individual level, the most relevant marker (cMD or RJVC) for predicting long-term outcome was the MR. For the first time, a correlation between the parameters of these two techniques was found only when the data were analyzed according to outcome group. Moreover, the combination of both approaches can enhance the prediction of long term outcome in poor-grade aSAH patients. Nevertheless, these first results need to be confirmed in further studies with larger cohorts and in a prospective way.

References

1 Coppadoro A, Citerio G. Subarachnoid hemorrhage: an update for the intensivist. Minerva Anestesiol. 2011;77:74-84.

2 Bederson JB, Connolly ES, Jr., Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke. 2009;40:994-1025.

3 Washington CW, Zipfel GJ. Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: a review and assessment of the literature. Neurocrit Care. 2011;15:312-7.

4 Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. Stroke. 2012;43:1711-37.

5 Oddo M, Levine JM, Frangos S, Maloney-Wilensky E, Carrera E, Daniel RT, et al. Brain lactate metabolism in humans with subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2012;43:1418-21.

6 Cesarini KG, Enblad P, Ronne-Engstrom E, Marklund N, Salci K, Nilsson P, et al. Early cerebral hyperglycolysis after subarachnoid haemorrhage correlates with favourable outcome. Acta Neurochir (Wien). 2002;144:1121-31.

7 Samuelsson C, Hillered L, Zetterling M, Enblad P, Hesselager G, Ryttlefors M, et al. Cerebral glutamine and glutamate levels in relation to compromised energy metabolism: a microdialysis study in subarachnoid hemorrhage patients. J Cereb Blood Flow Metab. 2007;27:1309-17.

8 Oertel MF, Schwedler M, Stein M, Wachter D, Scharbrodt W, Schmidinger A, et al. Cerebral energy failure after subarachnoid hemorrhage: the role of relative hyperglycolysis. J Clin Neurosci. 2007;14:948-54.

9 Barcelos GK, Tholance Y, Grousson S, Renaud B, Perret-Liaudet A, Dailler F, et al. Outcome of poor-grade subarachnoid hemorrhage as determined by biomarkers of glucose cerebral metabolism. Neurocrit Care. 2013;18:234-44.

10 Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51:1457.

11 Tholance Y, Barcelos G, Quadrio I, Renaud B, Dailler F, Perret-Liaudet A. Analytical validation of microdialysis analyzer for monitoring glucose, lactate and pyruvate in cerebral microdialysates. Clin Chim Acta. 2011;412:647-54.

12 Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet. 1975;1:480-4.

13 Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, Wu HM, Huang SC, Martin NA, et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. J Cereb Blood Flow Metab. 2005;25:763-74.

14 Timofeev I, Carpenter KL, Nortje J, Al-Rawi PG, O'Connell MT, Czosnyka M, et al. Cerebral extracellular chemistry and outcome following traumatic brain injury: a microdialysis study of 223 patients. Brain. 2011;134:484-94.

15 Glenn TC, Kelly DF, Boscardin WJ, McArthur DL, Vespa P, Oertel M, et al. Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: indices of oxygen, glucose, and lactate metabolism. J Cereb Blood Flow Metab. 2003;23:1239-50.

16 Naval NS, Chang T, Caserta F, Kowalski RG, Carhuapoma JR, Tamargo RJ. Impact of pattern of admission on outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Crit Care. 2012;27:532 e1-7.

17 Sarrafzadeh AS, Haux D, Ludemann L, Amthauer H, Plotkin M, Kuchler I, et al. Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. Stroke. 2004;35:638-43.
18 Barth M, Woitzik J, Weiss C, Muench E, Diepers M, Schmiedek P, et al. Correlation of clinical outcome with pressure-, oxygen-, and flow-related indices of cerebrovascular reactivity in patients following aneurysmal SAH. Neurocrit Care. 2010;12:234-43.
19 Artru F, Jourdan C, Perret-Liaudet A, Charlot M, Mottolese C. Low brain tissue oxygen pressure: incidence and corrective therapies. Neurol Res. 1998;20 Suppl 1:S48-51.
20 Holzschuh M, Metz C, Woertgen C, Rothorl RD, Brawanski A. Brain ischemia detected by tissue-PO2 measurement and the lactate-oxygen index in head injury. Acta Neurochir Suppl. 1998;71:170-1.
21 Helbok R, Schmidt JM, Kurtz P, Hanafy KA, Fernandez L, Stuart RM, et al. Systemic glucose and brain energy metabolism after subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2010;12:317-23.
22 Schmidt JM, Ko SB, 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. 2011;42:1351-6.
23 Poca MA, Sahuquillo J, Vilalta A, Garnacho A. Lack of utility of arteriojugular venous differences of lactate as a reliable indicator of increased brain anaerobic metabolism in traumatic brain injury. J Neurosurg. 2007;106:530-7.
24 Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG. Energy on demand. Science. 1999;283:496-7.
25 Reinstrup P, Stahl N, Mellergard P, Uski T, Ungerstedt U, Nordstrom CH. Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery. Neurosurgery. 2000;47:701-9.

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the 18 patients with severe aSAH

Case Number	Sex	Age	WFNS grade	Aneurysm location	Cerebral vasospasm	GOS at 12 months
1	M	53	5	MCA	+	1
2	M	54	5	ACoA	-	4
3	F	55	5	ACoP	+	1
4	M	34	5	MCA	-	5
5	M	51	5	BA	-	2
6	M	56	5	MCA	-	4
7	M	51	5	ACoA	-	1
8	F	54	5	ACoP	+	5
9	M	43	5	ACoA	+	1
10	M	48	5	MCA	+	2
11	M	56	5	ACoA	-	1
12	M	18	4	ACoA	+	4
13	F	36	4	ACoA	+	3
14	F	46	4	ACoA	+	5
15	F	57	4	ACoA	+	1
16	F	56	5	ACoP	-	5
17	M	37	5	MCA	-	3
18	F	58	5	ACoP	+	3

Note: M, Male; F, Female ; WFNS, World Federation of Neurosurgical Society; MCA, Middle Cerebral Artery ; ACoA, Anterior Communicating Artery ; ACoP, Posterior Communicating Artery; BA, Basilar artery; +, present; - , absent; GOS, Glasgow Outcome Scale.

Table 2 Prognostic value of the markers of cerebral energy metabolism as obtained by cerebral microdialysis or retrograde jugular vein catheterization, and of the brain dynamic parameters

Data	Parameters	Unfavorable outcome group (GOS 1-3)	Favorable outcome group (GOS 4-5)	p-value
Median values per patient	$Gluc_i$ (mmol/L)	1.1 (0.78-1.26)	0.82 (0.27-1.1)	0.11
	$Lact_i$ (mmol/L)	3.4 (2.8-4.0)	3.7 (3.2-4.3)	0.39
	Pyr_i (µmol/L)	107 (98-116)	119 (98-149)	0.39
	L/P ratio	31 (28-32)	29 (27-33)	0.50
	MR	4.9 (3.7 - 5.0)	5.6 (5.4 - 6.4)	0.001*
	JaDL (mmol/L)	0.10 (0.06 - 0.13)	0.04 (0.03 - 0.12)	0.03*
	avDGluc (mmol/L)	0.39 (0.31 - 0.46)	0.38 (0.24 - 0.47)	0.92
	LOI	0.05 (0.04 -0.1)	0.02 (0.01 - 0.04)	0.02*
	$PbtO_2$ (mm Hg)	25 (21-30)	26 (23-29)	0.81
Overall percentages of pathological events	$Gluc_i$ <1 mmol/L	33.0	64.6	<0.0001*
	Pyr_i <50 µmol/L	2.8	3.0	0.74
	Pyr_i >119 µmol/L	33.6	52.0	<0.0001*
	$Lact_i$ >4 mmol/L	23.7	43.8	<0.0001*
	And $PbtO_2$ <20 mm	13.9	0.89	<0.0001*
	And Pyr_i >119 µmol/L	67.9	74.7	0.03*
	And association of both	9.4	9.3	0.92
	L/P ratio >25	69.1	75.5	0.0002*
	L/P ratio >40	11.4	27.3	<0.0001*
	MR <3.44	33.3	3.8	<0.0001*
	JaDL <0	14.4	4.6	0.001*
	LOI >0.08	40.0	10.0	<0.0001*
	$PbtO_2$ <20 mm Hg	29.3	27.8	0.64

Note: for cMD, the prognostic value was studied on all of the monitoring values after simplification of hourly values into daily value (median) in each patient. For blood parameters, the prognostic value was studied with the overall median of each parameter. The results are expressed by the median (25-75 percentile). Then, the frequency of pathological events was compared between the two outcome groups.

GOS, Glasgow Outcome Scale; $Gluc_i$, interstitial glucose; $Lact_i$, interstitial lactate; Pyr_i, interstitial pyruvate; L/P ratio, lactate/pyruvate ratio; MR, metabolic ratio; JaDL, juguloarterial difference of lactate; avDGluc, arteriovenous difference in glucose; LOI, lactate/oxygen index; $PbtO_2$, brain tissue oxygen pressure.

* Statistically significant difference ($p < 0.05$)

Table 3 Correlation between the biomarkers of cerebral energy metabolism as analyzed by cerebral microdialysis and retrograde jugular vein catheterization

Group	Parameters	MR	LOI	JaDL	avDGluc
Overall data	$Gluc_i$	-	-	-	-
	$Lact_i$	-	-	-	-
	Pyr_i	0.14; p = 0.004	-	-0.19; p = 0.0001	
	L/P ratio	0.16; p = 0.001	0.16; p = 0.001	0.29; p <0.0001	-
Favorable outcome group	$Gluc_i$	-	-	-	0.20; p = 0.009
	$Lact_i$	0.20; p = 0.009	-	-0.22; p = 0.005	-0.36; p <0.0001
	Pyr_i	0.23; p = 0.004	-	-0.25 p = 0.001	-0.21; p = 0.008
	L/P ratio	-	-		-0.29; p = 0.0002
Unfavorable outcome group	$Gluc_i$	-	-	-	-
	$Lact_i$	-	0.21; p = 0.0008	0.24; p = 0.0001	-
	Pyr_i	-	-	-	-
	L/P ratio	-	0.21; p = 0.001	0.43; p <0.0001	-

Note: for the correlation analysis, we only retained the values of cMD obtained at the time of arterio-jugular blood sampling. The values are expressed as the Pearson's correlation coefficient (r) with the corresponding p-value. We used a level of significance at $p<0.01$ and the presence of a dash, means that the correlation is not significant.

MR, metabolic ratio; LOI, lactate/oxygen index; JaDL, juguloarterial difference of lactate; avDGluc, arteriovenous difference in glucose; $Gluc_i$, interstitial glucose; $Lact_i$, interstitial lactate; Pyr_i, interstitial pyruvate; L/P ratio, lactate/pyruvate ratio.

Table 4 Individual and combined interest of biological parameters obtained by cerebral microdialysis and retrograde jugular catheterization to predict the long-term outcome of poor grade aSAH patients

Type of interest	Positive criteria for GOS prediction	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Individual interest	≥3 events of L/P >40	91	43
	>1 event of hypoxic lactate	60	86
	>3 events of MR <3.44	73	86
Combined interest	At least 1 criterion	100	40
	At least 2 positive criteria	90	71
	3 positive criteria	40	100

Note: GOS, Glasgow outcome scale; L/P, lactate/Pyruvate; MR, metabolic ratio.

Figure captions

Figure 1 Pathophysiological origins of increases in interstitial lactate according to the outcome. This figure represents the proportions of lactate >4 mmol/L due to cerebral hypoxia ($PbtO_2$ <20 mm Hg), due to hyperglycolysis (Pyr_i >119 µmol/L) or due to these both phenomena in the two outcome groups. The association of hypoxia and lactate >4 mmol/L without hyperglycolysis was only observed in the unfavorable outcome group. Pyr_i, interstitial pyruvate; $PbtO_2$, brain tissue oxygen pressure; GOS, Glasgow outcome scale.

Figure 2 Correlation between blood and cMD markers in the unfavorable outcome group when MR values were >3.44 (A) or < 3.44 (B, C, D). During periods without relative hyperglycolysis (MR >3.44), JaDL was correlated with L/P ratio (A). On the other hand, when relative hyperglycolysis occured (MR <3.44), only JaDL was correlated with L/P ratio (B), with interstitial lactate (C) and with interstitial glucose (D). These graphs show also the Pearson's correlation coefficient (r) with the p-value.

L/P ratio, lactate/pyruvate ratio; JaDL, juguloarterial difference of lactate.

Figure 3 Proposed decision tree to predict the functional prognosis from the biological parameters. L/P ratio, lactate/pyruvate ratio; MR, metabolic ratio.

Figure 1
Click here to download high resolution image

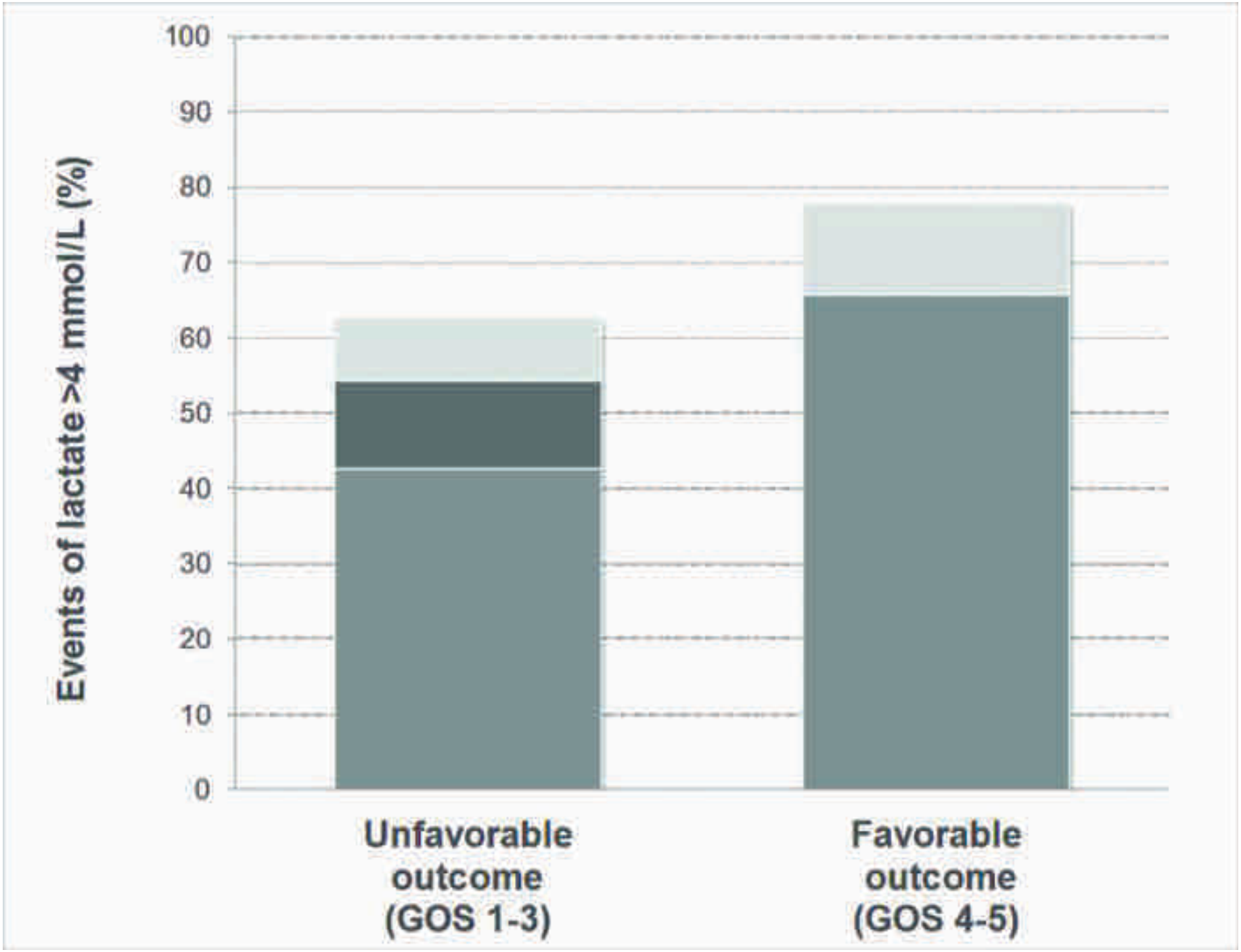


Figure 2
Click here to download high resolution image

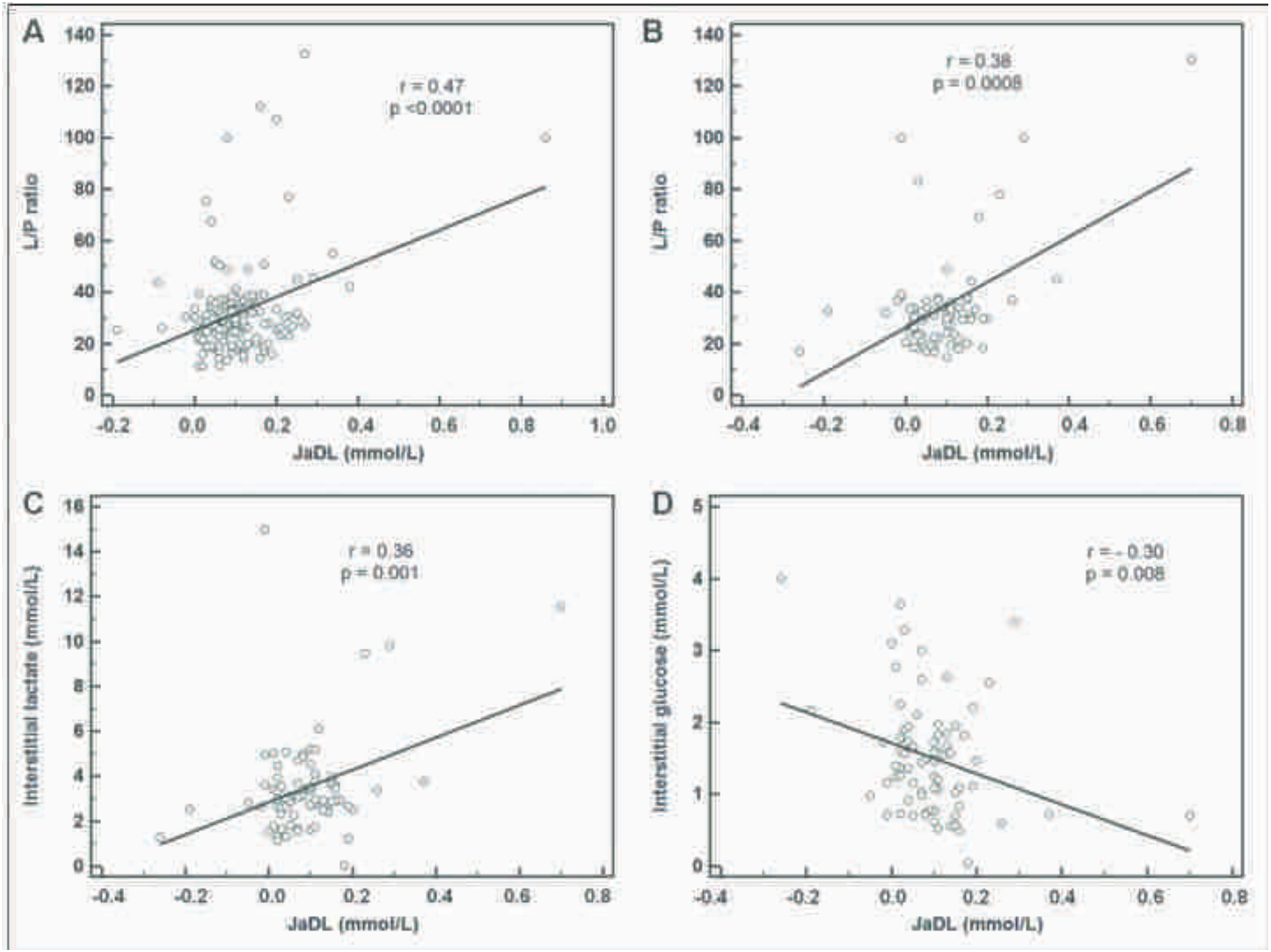
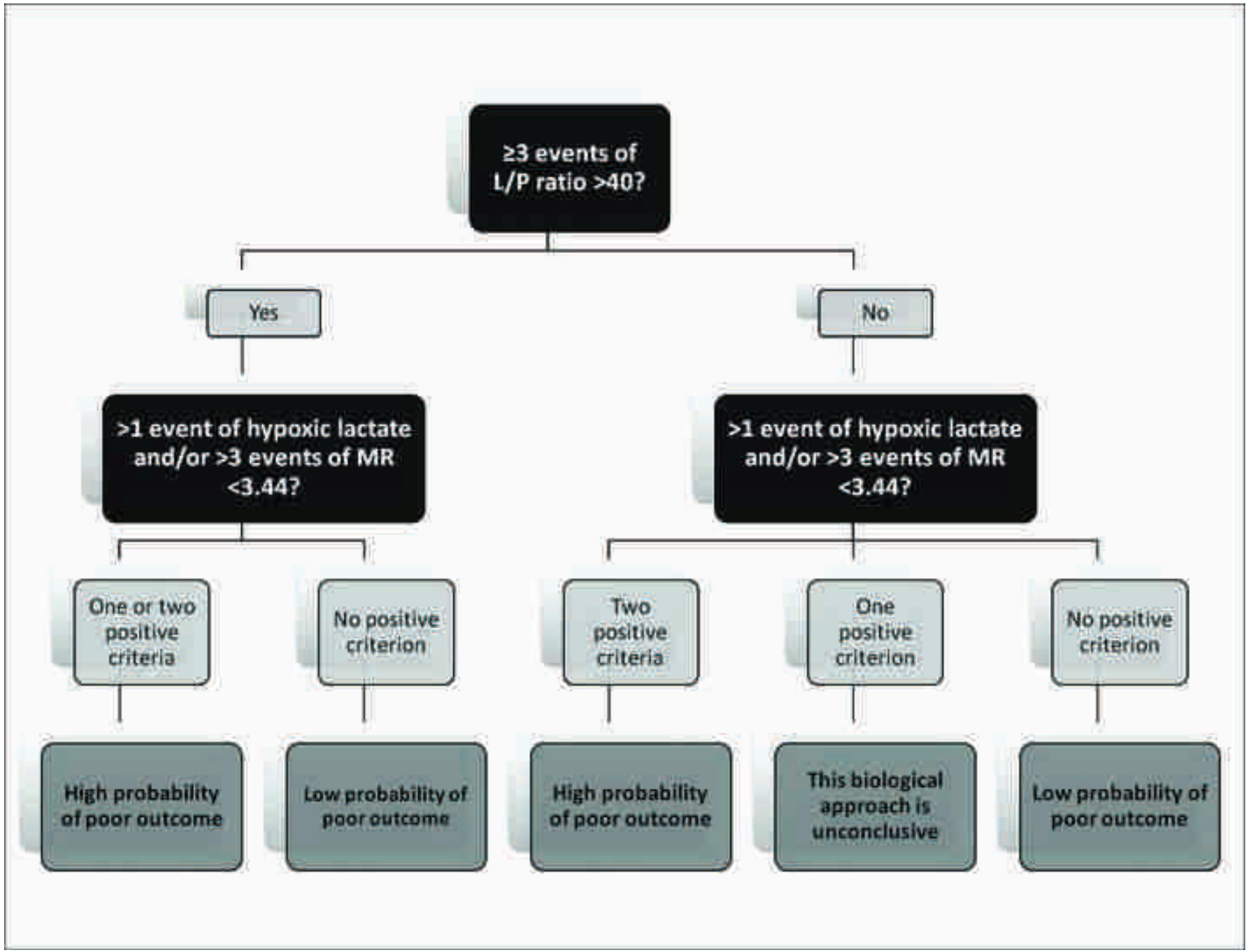


Figure 3
Click here to download high resolution image



PARTIE 4. INTERET DU MONITORING METABOLIQUE POUR LE DIAGNOSTIC DES COMPLICATIONS ISCHEMIQUES SECONDAIRES

Cette deuxième partie de ce travail de thèse concerne le diagnostic des complications ischémiques secondaires qui sont malheureusement fréquemment rencontrées dans cette pathologie au décours de la rupture d'anévrisme.

Les premières études animales et cliniques utilisant ces techniques de suivi métabolique évaluées dans ce travail ont toutes montré que des variations métaboliques étaient corrélées à la survenue d'une ischémie cérébrale. Certaines études ont même évoqué que ces perturbations pouvaient précéder de plusieurs heures le développement d'une ischémie cérébrale. L'ensemble de ces données a été à l'origine du fort intérêt des cliniciens à l'emploi de ce type de monitoring dans le suivi des patients souffrant d'aSAH.

Bien que de nombreuses études cliniques ont été conduites, les corrélations retrouvées entre certains profils métaboliques et la survenue d'une ischémie cérébrale ou d'un infarctus n'étaient identifiées que par l'intermédiaire d'études de populations. Aucun réel consensus dans les valeurs seuil à utiliser n'a réellement vu le jour si bien que l'intérêt réel de ces techniques en pratique commence à décliner.

Il a ainsi été envisagé dans ce travail de réévaluer l'intérêt de ces techniques dans cette problématique des complications secondaires en essayant de se focaliser sur l'identification de valeurs-seuil applicables à la prise en charge individualisée de chaque patient.

Comme pour le pronostic, il a d'abord été étudié le suivi global du métabolisme énergétique cérébral, dans cette problématique, par l'intermédiaire du RJVC. Ainsi, dans le chapitre 9 sera montré un travail, qui n'a pas encore été publié, associant la recherche de valeurs-seuils décisionnelles pour les paramètres de ce RJVC pour diagnostiquer une ischémie secondaire.

Dans un deuxième temps, nous envisagerons l'étude du métabolisme énergétique selon les approches locales à savoir la cMD et le $PbtO_2$. Avant de pouvoir exploiter les données et pour essayer de décrire un protocole précis d'utilisation de ces techniques, il semblait primordial de s'intéresser au problème du choix de la zone à implanter de la localisation de la sonde, de cMD et/ou de $PbtO_2$. Effectivement, la détection des évènements ischémiques par ces techniques d'étude locales sous-entend que les sondes utilisées doivent être implantées dans une zone cérébrale atteinte par cette complication. Ainsi, le choix de la zone à implanter est la décision la plus importante pour espérer détecter ces évènements. Un consensus international sur ce choix de la zone à implanter a vu le jour en 2004, mais le protocole décrit

dans ce consensus ne semble pas adapté aux considérations pratiques quotidiennes pour des raisons qui seront détaillées dans le chapitre 10. Cette question de l'établissement de nouvelles règles guidant le choix de l'implantation est un sujet qui intéresse tout particulièrement l'ensemble de la communauté scientifique. Ainsi, dans le chapitre 10, nous présenterons une étude qui avait pour objectifs (1) d'identifier de nouvelles règles d'implantation et (2) de valider ces nouvelles règles par l'intermédiaire d'une étude rétrospective, sur des patients ayant fait l'objet d'un monitoring par cMD, évaluant l'adéquation entre l'implantation d'une sonde selon les nouvelles règles qui seront décrites et la présence de la sonde dans un zone cérébrale finalement atteinte par une complication ischémique secondaire.

Nous avons pour objectif de publier le plus rapidement possible ce dernier travail mais à l'heure du dépôt du manuscrit de cette thèse, il est encore en préparation ce qui explique la présentation générale en français et sous la forme d'un article

CHAPITRE 9.

Oxygen-Glucose Index is a predictor of secondary ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients

Introduction générale de ce chapitre

Comme nous l'avons évoqué dans l'introduction de cette quatrième partie, ce chapitre présente une étude sur l'intérêt du suivi métabolique par RJVC pour diagnostiquer les complications ischémiques secondaires.

Une attention toute particulière a été porté sur 3 paramètres principaux dans cette étude : la différences jugulo-artérielle en lactate (JaDL), l'index lactate-oxygène (LOI) et l'index oxygène-glucose (OGI).

Pour rappel, l'OGI se définissant selon l'équation suivante : OGI = $avDO_2$ / (6 x avDGluc), est équivalent, en terme d'interprétation physiopathologique, que le ratio métabolique (MR) qui ne tient plus compte de la réaction entre les 6 molécules d'oxygène nécessaires à l'oxydation d'une molécule de glucose (MR = $avDO_2$ / avDGluc)

Ce travail, présenté sous forme d'article, n'a pas encore été publié.

OXYGEN-GLUCOSE INDEX IS A PREDICTOR OF SECONDARY ISCHEMIA IN ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE PATIENTS

Abstract

Purpose: Accuracy of the analysis of oxygen-glucose index (OGI), jugular-arterial lactate difference (JADL), lactate-oxygen index (LOI) and jugular blood oxygen saturation ($SvjO_2$) by retrograde jugular catheter for early detection of secondary ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) patients.

Methods: Prospective observational study with eighty comatose aSAH patients. Retrograde jugular catheter was implemented 48 hours after onset to measure every 8 hours jugular-arterial difference in oxygen, glucose and lactate with an objective of 12 days of monitoring.

Results: Cerebral ischemia was detected by CT-scan in 59 patients. Outcome was found unfavorable in 51 patients on Glasgow Outcome Score (GOS) at 12 months post-SAH. Patients with secondary ischemia had lower minimum OGI values than those without ($p < 0.0001$), but did not differ in maximum LOI, maximum JADL and minimum $SvjO_2$ values. At a 0.56 threshold, sensitivity and specificity of OGI were 91.5% and 90.5%, respectively.

Conclusion: OGI determination could be used to early detect secondary ischemia in aSAH. Interventional prospective studies must be designed to check its clinical utility in therapeutic guidance to limit ischemic damage, thus improving prognosis.

Keywords: cerebral ischemia; jugular venous monitoring; glucose metabolism; aneurysmal subarachnoid hemorrhage; oxygen glucose index.

INTRODUCTION

Progress in multimodal neuromonitoring of aSAH patients has opened new perspectives for early diagnosis of secondary brain injury. Despite these advances, mortality remains high and about 46% of survivors develop cognitive and functional disorders and 25% a severe disability [1, 2]. The prognosis in aSAH mainly depends on the severity of the initial hemorrhage, clinical grade, but also on other factors such as aneurysm location, co-morbidity and late secondary cerebral ischemia [3, 4].

Oxidative metabolism is significantly impaired in aSAH. Thus, monitoring this metabolism could help to prevent and decrease the incidence of late secondary cerebral ischemia. Brain metabolism can be monitored using various techniques measuring cerebral glucose and lactate [1]. Jugular blood oxygen content was the earliest biological monitoring for detecting ischemia, and was reported to be used by 21% of participants in an international survey describing the heterogeneity in the clinical practices of intensive-care physicians treating aSAH [2]. JADL was proposed as an indicator of cerebral ischemia and prognosis since an increased cerebral lactate production is observed in cerebral ischemia [3, 4]. However, the sensitivity and specificity of these markers remain discussed. Using jugular-arterial difference in glucose (DavG), relative hyperglycolysis was reported to be associated with bad outcome in aSAH [5].

The present observational study was therefore designed to reassess the interest of oxygen, lactate and glucose level ratios in jugular and arterial blood for diagnosis of cerebral ischemia.

METHODS

Study Design and Patient Population

The study received local ethics committee approval and written informed consent was systematically obtained from next of kin. The observational study included 80 aSAH patients, Glasgow Coma Score < 8 within 48 hrs of onset aSAH. Subarachnoid hemorrhage was confirmed by CT-scan. Presence of aneurysm was confirmed by cerebral angiography within 24 hrs of onset. Aneurysms were treated within 48 hrs by endovascular coiling or surgical clipping. Jugular catheterization was done within 48 hrs of onset and maintained in survivors for at least 12 days. Others causes of SAH were excluded.

At hospital admission, clinical status was assessed on the World Federation of neurosurgical Societies (WFNS) scale [6]. Bleeding and clot thickness were assessed on the CT scale developed by Fisher et al. [7]. Outcome was assessed at 12 months post-aSAH on the GOS [8].

Clinical management

All patients were managed in neurological intensive care unit, with intubation, mechanical ventilation and maintained on sedation with fentanyl associated to propofol or midazolam. Patients underwent multimodal monitoring with invasive arterial blood pressure measurement, central venous catheterization, intraparenchymal intracranial pressure (ICP) and retrograde jugular venous catheter. Mean arterial blood pressure (MABP) was adjusted to maintain correct cerebral perfusion pressure (CPP= MABP-ICP). Target values (ICP < 20mmHg, CPP > 70mmHg) were considered as protective against secondary damage. Hydrocephalus was treated by external ventricular drain. Cardiopulmonary functions were screened, body temperature was monitored and normovolemia was maintained. Arterial blood glucose levels of 4.0 to 8.0 mmol/L were considered as normoglycemic. All patients received statins, oral nimodipine and managed followed standard guidelines for the management of SAH [9, 10]. Onset of cerebral vasospasm was monitored by trans-cranial Doppler daily, CT-perfusion, and clinical assessment in non-sedated patients. Cerebral vasospasm was confirmed by angiography. These patients were treated by triple H-therapy and angioplasty or intracranial artery nimodipine infusion. OGI results did not influence the management of the patient.

Jugular bulb catheterization

The catheter was inserted into the internal jugular vein ipsilateral to the aSAH on a retrograde approach. In case of aneurysm of the anterior communicating artery, the catheter was inserted on the side of the cerebral hemisphere more injured. Catheter position in the jugular bulb was checked by lateral neck X-ray. Blood withdrawal was scheduled every 8 hours.

Blood sampling and analysis for glucose, lactate and oxygen content determinants

The jugular and arterial samples were collected in two syringes filled with lithium-heparin. Analysis was immediately performed on a blood gas analyzer (ABL system, Radiometer, Copenhagen, Denmark). Oxygen content, lactate and glucose expressed in

mmol/L and $SvjO_2$ were measured. Arterial-jugular difference was measured for oxygen content (DavO2) and glucose (DavG), and lactate (JADL). OGI and LOI were calculated as the ratios DavO2 (mmol/L) / 6 x DavG (mmol/L) and JADL (mmol/L) / DavO2 (mmol/L), respectively. Normal values for JADL, LOI and $SvjO_2$ were taken from the reference study by Gibbs et al. [11].

Radiographic Assessment

Cerebral CT-scan was evaluated by a neuroradiologist and ischemia was defined as hypodensity diagnosed on the index CT-scan. CT-scan was performed to detect early cerebral ischemic lesions in the first 48h following aSAH and was performed every 2 days to detect additional cerebral ischemic events.

Data processing

Patients were first classified according to the existence or the absence of secondary cerebral ischemia. In the non-ischemic group, the minimum value of OGI and $SvjO_2$ and maximum value of LOI and JADL were selected over the 48 hour period from aSAH onset until the end of monitoring and in the ischemic group over the 48 hour period from aSAH onset until the time point when ischemia was detected on CT. The interval between the first pejorative values of the biological markers and the first CT-scan showing ischemia was calculated for each ischemic patient.

Statistical analysis

Analysis of variance was used to compare age between groups, a 2*2 contingency analysis (chi-square test) to compare sex ratios, and Mann-Whitney non-parametric U-test to compare WFNS grade, Fisher grade and biomarkers. Biomarker accuracy to predict ischemia was characterized using receiver operating characteristic (ROC) analysis to determine cutoff points. The results were expressed either as mean ± standard deviation or as median (25th-75th percentile). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Statistical analysis used MedCalc version 11.3.1.0 (hptt://www.medcalc.be).

RESULTS

Eighty patients were investigated (38 male, 42 female), with a mean age of 51 years (range, 18-75 years). Demographic data are summarized in Table 1. The patients were then monitored for a median 208 (150-296) hours period. Biological analysis comprised 2,111 arterial and jugular blood samples, for a mean of 26 samples per patient. A mean of 7 CT-scans was performed per patient. Secondary cerebral ischemia was confirmed in 59 patients (73.8%). The two groups (with and without secondary ischemia) were comparable in term of age ($p = 0.28$), sex ($p = 0.84$), WFNS score ($p = 0.27$) and Fisher score ($p = 0.53$). Regarding prognosis at 12 months post-SAH, 61.3% of patients had unfavorable outcome, testifying to the considerable morbidity and mortality associated with this pathology in our population. Favorable outcome was more frequently observed in the group without ischemia (71% versus 24%).

Patients with secondary ischemia had significantly lower minimum OGI values than patients without ischemia [45.5 (36.4-52.0) versus 60.0 (58.0-63.0), $p < 0.0001$], but did not differ for maximum LOI, maximum JADL or minimum $SvjO_2$ (Fig. 1). On ROC curve analysis (Fig. 2), at a threshold of 0.56, minimum OGI presented high sensitivity and specificity (91.5% and 90.5%, respectively), suggesting that this marker could be useful for diagnosis of secondary ischemia. The area under the ROC curve was 0.84. In 54 of the 59 patients with secondary ischemia, the decrease in OGI below this threshold was the only biomarker anticipating onset of ischemia by a median 79.5 (38.8-145.0) hours (Fig. 3).

DISCUSSION

The need for biomarkers of aSAH

Aneurysmal SAH is associated with poor outcome. The neurological impairments affect the quality of life of patients and their families [12]. Identification of new biomarkers for early diagnosis of secondary insults is necessary in routine clinical practice to decrease the incidence of poor outcome. For several years, retrograde jugular catheterization has been used to measure SvjO2 and LOI, but more recently, the interest of these markers has been questioned [4, 13-16]. The present study provides a reassessment of routine clinical monitoring using retrograde catheterization and LOI measures. We previously studied these markers in a brain injury patient cohort [13]; however, while JADL was found to correlate

with ischemia, the cohort was heterogeneous, with a minority of aSAH and a majority of traumatic brain injury (TBI) patients.

The strength of the present study lies in the homogeneity of disease with this aSAH cohort. Accurate analysis glucose measurement enabled OGI to be assessed and proposed as a marker of cerebral metabolism in SAH patients in the same samples. A decrease in OGI below the 0.56 threshold anticipated CT-scan confirmation of cerebral ischemia by a median 79.5 hours. Moreover, we found that JADL allowed predicting the morbi-mortality and that OGI the morbidity of this pathology.

Lactate-oxygen index and jugular-arterial lactate difference

Although the biochemical lactate brain pathway has been precisely described, its pathophysiological role in brain injury remains debated. It has been shown that glycogen can be converted into lactate, contributing to lactate release to blood [17]. In the brain, lactate is transported across cellular membranes by diffusion and mediated by three main isoforms of monocarboxylic acid transporters (MCT), two isoforms of which are located in astrocytes and the third in neurons [18]. Lactate brain transfer is therefore conditioned by several factors, including its metabolism and the kinetics of its transporters [19-22]. Several authors showed experimentally that lactate brain concentrations are modified in case of brain injury. For example, studies in a cat model demonstrated that cerebral ischemia was associated with increased lactate levels [23]. Recent experimental studies suggested that activated astrocytes modify lactate transport and blood release [24]. In case of brain ischemia, astrocytes transporters easily react to increased lactate flow when its concentration is above 3mM, and lactate can serve as fuel during recovery from ischemia [25].

Although mechanisms remain speculative, all these experiments contributed to the use of LOI and JADL as markers of ischemic insult, reflecting anaerobic lactate metabolism. Clinical studies, using jugular bulb catheters, followed these markers, which increased during ischemia in comatose TBI patients [4], or with etiologies such as aSAH or cardiovascular disease [13, 14]. Other clinical studies [15], including a recent analysis of 45 comatose TBI patients, concluded that JADL values did not correlate with increased cerebral lactate concentration measured by cerebral microdialysis [16]. At the same time, another study suggested that JADL was the best marker to distinguish ischemic from non-ischemic patients [26]. In the present study, we shown that, JADL and LOI suffered from lack of sensitivity for the purposes of diagnosing secondary ischemia in SAH. The most likely explanation is that the worst JADL and LOI values were late and most often after the ischemia on CT-scan.

Oxygen-glucose index

Glucose is the principal cerebral energetic compound, fueling both astrocytes and neurons. In physiological conditions, glucose transport across the brain blood barrier is mediated by glucose transporter proteins (GLUT1) [27]. Approximately 6 molecules of oxygen are used to oxidize 1 molecule of glucose [28]. It is known that a decrease in brain oxygenation after the first cerebral ischemic insult may be followed by an overexpression of GLUT1 receptors in brain cells of the epithelial barrier blood, increasing the absorption of glucose in the blood [29-31]. At the same time, GLUT1 receptors are also reported to be expressed in the basolateral membrane of the choroid plexus epithelium, while virtually absent on the apical membrane. These brain blood barrier glucose transporters therefore appear to be crucial for supplying glucose to support the increased metabolic needs of the choroid plexus epithelium during a hypoxic event. This mechanism could explain low OGI values by an increased difference between arterial and jugular glucose levels. Moreover, following aSAH, secondary oxidative stress causes mitochondrial damage and impaired oxidative phosphorylation [32], leading to anaerobic glycolysis and acidosis.

The present study clearly showed that discontinuous measurements of arterial-venous difference in oxygen or SvjO2 are not useful in clinical routine whereas, when associated to glucose, it becomes an important tool for early prediction of secondary cerebral insult, responsible for poor outcome after SAH. The decrease found in OGI suggests that relative hyperglycolysis was common after aSAH, and associated with outcome according to a previous study [5]. However, it was postulated that the brain glycogen pool is drawn on not only in acute (hypoglycemia and ischemia) but also in normal conditions for glutamate-glutamine metabolism between neurons and astrocytes, leading to a decrease in OGI [33]. This may be one explanation for the isolated low OGI levels found in a few patients in the present study with neither ischemia nor poor outcome. Another explanation may relate to sedation. Without any modifications of the regional cerebral metabolic rate of glucose, decreases in electrical activity in deep anesthesia are correlated with large decreases in glucose and oxygen consumption [34]. A decrease in OGI, especially towards the end of the monitoring period of anesthesia can be observed when concentrations of sedatives decrease before the wake [39]. Moreover OGI showed a good predictive value for detection of secondary ischemia after SAH in comparison to the sensitivity and specificity of other neuromonitoring methods used for ischemia detection, such as angiography (75-100% sensitivity; 53-63% specificity), tissue perfusion (90% sensitivity; 75% specificity), jugular

bulb oximetry (90-100% sensitivity; 55-64% specificity) or microdialysis (82-94% sensitivity; 88-89% specificity) [35].

OGI low levels preceded ischemia by median of 79.5 hours before onset of infarction on CT-scan. This finding has potential clinical utility as it allows for intervention prior to secondary ischemia, especially therapeutic guidance to limit infarction.

Pre-analytic and analytic precautions

This was a single-center study and it is important that other centers should confirm our data. Despite the apparent simplicity of glucose measurement, several biochemical steps have to be controlled to obtain valid and interpretable measurements: i.e., avoiding contamination by peripheral blood in the jugular sample, rapid laboratory analysis to avoid possible glycolysis in tubes, etc. Similarly, analytical procedures have to be controlled to ensure index sensitivity: i.e., choice and maintenance of the blood gas analyzer, training of staff handling blood samples, and a quality control program managed by biologists and following approval guidelines.

CONCLUSION

In conclusion, this study demonstrates the contribution of markers of cerebral glucose metabolism in predicting cerebral ischemia that follows the aSAH. The OGI is an important tool in the detection of secondary cerebral ischemia while JADL and LOI increased later that limits the usefulness of these parameters in this application. Interventional prospective studies should be designed to verify its clinical utility in guiding therapy to limit ischemic damage, which will be able to improve prognosis.

REFERENCES

1. Vespa PM, (2006) The implications of cerebral ischemia and metabolic dysfunction for treatment strategies in neurointensive care. Curr Opin Crit Care 12: 119-123
2. Stevens RD, Naval NS, Mirski MA, Citerio G, Andrews PJ, (2009) Intensive care of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an international survey. Intensive Care Med 35: 1556-1566
3. Murr R, Stummer W, Schurer L, Polasek J, (1996) Cerebral lactate production in relation to intracranial pressure, cranial computed tomography findings, and outcome in patients with severe head injury. Acta Neurochir (Wien) 138: 928-936; discussion 936-927
4. Cruz J, Hoffstad OJ, Jaggi JL, (1994) Cerebral lactate-oxygen index in acute brain injury with acute anemia: assessment of false versus true ischemia. Crit Care Med 22: 1465-1470
5. Oertel MF, Schwedler M, Stein M, Wachter D, Scharbrodt W, Schmidinger A, Boker DK, (2007) Cerebral energy failure after subarachnoid hemorrhage: the role of relative hyperglycolysis. J Clin Neurosci 14: 948-954
6. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, De Villiers JC, (1988) A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51: 1457
7. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM, (1980) Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery 6: 1-9
8. Jennett B, Bond M, (1975) Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet 1: 480-484
9. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP, Jr., Feinberg W, et al., (1994) Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 25: 2315-2328
10. Rabinstein AA, (2009) The AHA Guidelines for the Management of SAH: what we know and so much we need to learn. Neurocrit Care 10: 414-417
11. Gibbs EL, Lennox WG, Nims LF, Gibbs FA, (1942) Arterial and cerebral venous blood: arterial-venous difference in man. J Biol Chem 144: 325-332
12. Wartenberg KE, (2011) Critical care of poor-grade subarachnoid hemorrhage. Curr Opin Crit Care 17: 85-93
13. Artru F, Dailler F, Burel E, Bodonian C, Grousson S, Convert J, Renaud B, Perret-Liaudet A, (2004) Assessment of jugular blood oxygen and lactate indices for detection of cerebral ischemia and prognosis. J Neurosurg Anesthesiol 16: 226-231
14. Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL, Pahwa R, Grossman RG, Caram P, Jr., Allen E, (1989) Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. J Neurosurg 70: 222-230
15. Cruz J, Zager EL, Schnee CL, Gennarelli TA, Hoffstad OJ, (1993) Failure of jugular lactate determinations to disclose cerebral ischemia in posttraumatic cerebral infarction: case report. J Trauma 35: 805-807
16. Poca MA, Sahuquillo J, Vilalta A, Garnacho A, (2007) Lack of utility of arteriojugular venous differences of lactate as a reliable indicator of increased brain anaerobic metabolism in traumatic brain injury. J Neurosurg 106: 530-537
17. Dienel GA, Cruz NF, (2003) Neighborly interactions of metabolically-activated astrocytes in vivo. Neurochem Int 43: 339-354
18. Bergersen LH, (2007) Is lactate food for neurons? Comparison of monocarboxylate transporter subtypes in brain and muscle. Neuroscience 145: 11-19
19. Hertz L, Dienel GA, (2005) Lactate transport and transporters: general principles and functional roles in brain cells. J Neurosci Res 79: 11-18
20. Hanu R, McKenna M, O'Neill A, Resneck WG, Bloch RJ, (2000) Monocarboxylic acid transporters, MCT1 and MCT2, in cortical astrocytes in vitro and in vivo. Am J Physiol Cell Physiol 278: C921-930
21. Gandhi GK, Cruz NF, Ball KK, Dienel GA, (2009) Astrocytes are poised for lactate trafficking and release from activated brain and for supply of glucose to neurons. J Neurochem 111: 522-536
22. Pellerin L, Magistretti PJ, (2003) Food for thought: challenging the dogmas. J Cereb Blood Flow Metab 23: 1282-1286
23. Yang MS, DeWitt DS, Becker DP, Hayes RL, (1985) Regional brain metabolite levels following mild experimental head injury in the cat. J Neurosurg 63: 617-621
24. Erlichman JS, Hewitt A, Damon TL, Hart M, Kurascz J, Li A, Leiter JC, (2008) Inhibition of monocarboxylate transporter 2 in the retrotrapezoid nucleus in rats: a test of the astrocyte-neuron lactate-shuttle hypothesis. J Neurosci 28: 4888-4896

25. Dienel GA, Hertz L, (2005) Astrocytic contributions to bioenergetics of cerebral ischemia. Glia 50: 362-388
26. Moritz S, Kasprzak P, Woertgen C, Taeger K, Metz C, (2008) The accuracy of jugular bulb venous monitoring in detecting cerebral ischemia in awake patients undergoing carotid endarterectomy. J Neurosurg Anesthesiol 20: 8-14
27. Lund-Andersen H, (1979) Transport of glucose from blood to brain. Physiol Rev 59: 305-352
28. Strauss GI, Moller K, Larsen FS, Kondrup J, Knudsen GM, (2003) Cerebral glucose and oxygen metabolism in patients with fulminant hepatic failure. Liver Transpl 9: 1244-1252
29. Regina A, Demeule M, Laplante A, Jodoin J, Dagenais C, Berthelet F, Moghrabi A, Beliveau R, (2001) Multidrug resistance in brain tumors: roles of the blood-brain barrier. Cancer Metastasis Rev 20: 13-25
30. Yeh WL, Lu DY, Lin CJ, Liou HC, Fu WM, (2007) Inhibition of hypoxia-induced increase of blood-brain barrier permeability by YC-1 through the antagonism of HIF-1alpha accumulation and VEGF expression. Mol Pharmacol 72: 440-449
31. Cornford EM, Hyman S, Cornford ME, Caron MJ, (1996) Glut1 glucose transporter activity in human brain injury. Journal of neurotrauma 13: 523-536
32. Robertson CL, (2004) Mitochondrial dysfunction contributes to cell death following traumatic brain injury in adult and immature animals. J Bioenerg Biomembr 36: 363-368
33. Shulman RG, Hyder F, Rothman DL, (2001) Lactate efflux and the neuroenergetic basis of brain function. NMR Biomed 14: 389-396
34. Jones JG, (1987) Mechanisms of some pulmonary effects of general anaesthesia. Br J Hosp Med 38: 472-476
35. Sakowitz OW, Unterberg AW, (2006) Detecting and treating microvascular ischemia after subarachnoid hemorrhage. Curr Opin Crit Care 12: 103-111

TABLES

Table 1 Demographic and clinical data.

	Population for ischemia diagnosis (n=80)		
	Ischemia	*No Ischemia*	*p-value*
Age, yrs (range)	51.8 ± 10.9 (18-75)	48.9 ± 9.9 (32-67)	0.28
Gender, male/female	27/32	10/11	0.84
Admission WFNS grade	4.2 ± 1.3	3.8 ± 1.5	0.27
I	6	2	
II	2	4	
III	3	0	
IV	12	5	
V	36	10	
Fischer	3.8 ± 0.4	3.9 ± 0.3	0.53
Location of aneurysm			
MCA	13	4	
ACoA	22	8	
PICA	6	2	
BA	7	2	
ICA	1	3	
PCoA	5	1	
Others	5	1	

Yrs, years; *MCA*, Middle Cerebral Artery; *ACoA*, Anterior Communicating Artery; *PICA*, Posterior and Inferior Cerebrellar Artery; *BA*, Basilar Artery; *ICA*, Internal Carotid Artery; *PCoA,* Posterior Communicating Artery.

FIGURES

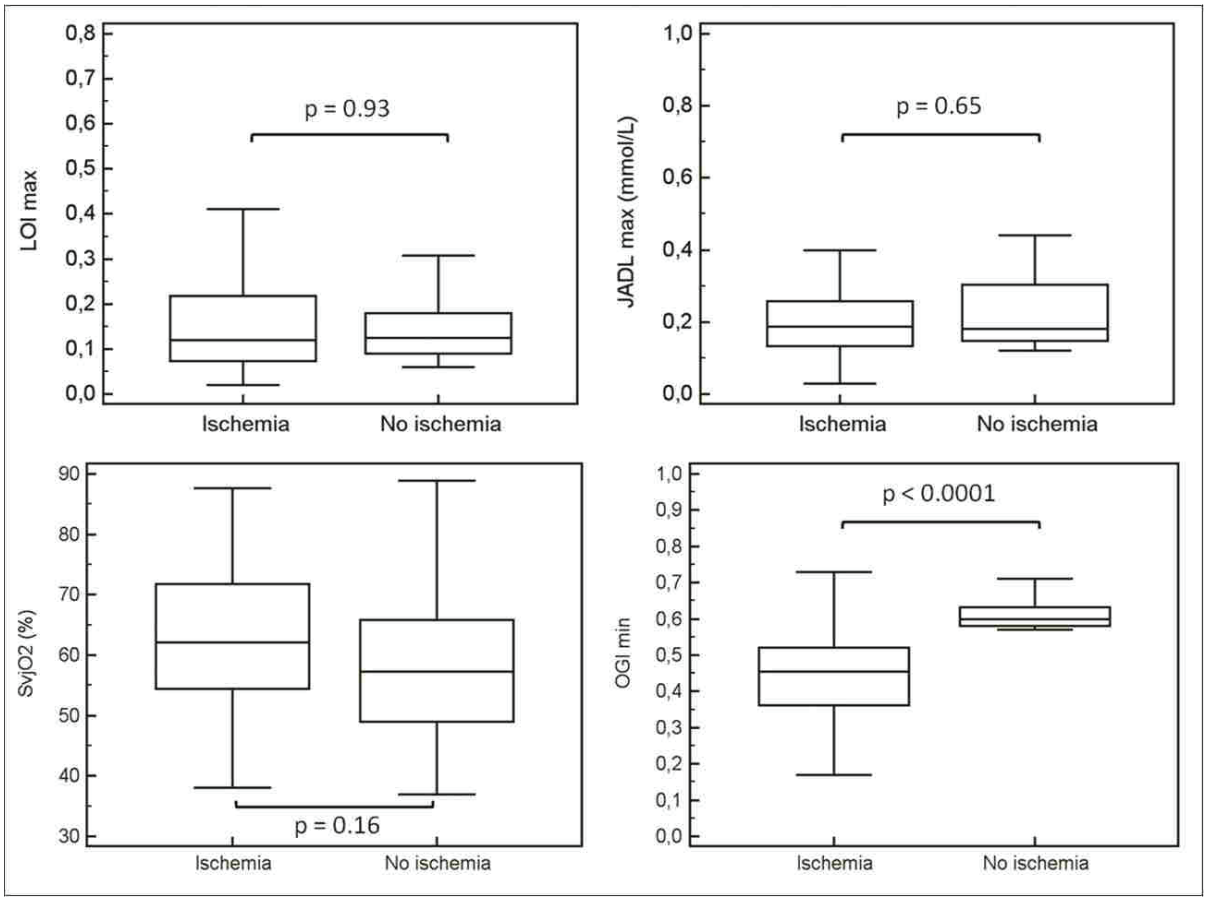


Fig. 1 Box plots of maximum lactate-oxygen index (LOI max), maximum jugular-arterial difference in lactate (JADL max), minimum oxygen-glucose index (OGI min) and minimum jugular blood oxygen saturation ($SvjO_2$) in patients with (n = 59) and without secondary ischemia (n = 21). LOI max, JADL max and $SvjO_2$ did not significantly differ between the two groups (p = 0.93, p = 0.65 and p = 0.16 respectively, Mann-Whitney U test); OGI min did significantly differ (p < 0.0001, Mann-Whitney U test). Box plots show median values at 5, 25, 75 and 95 percentile values.

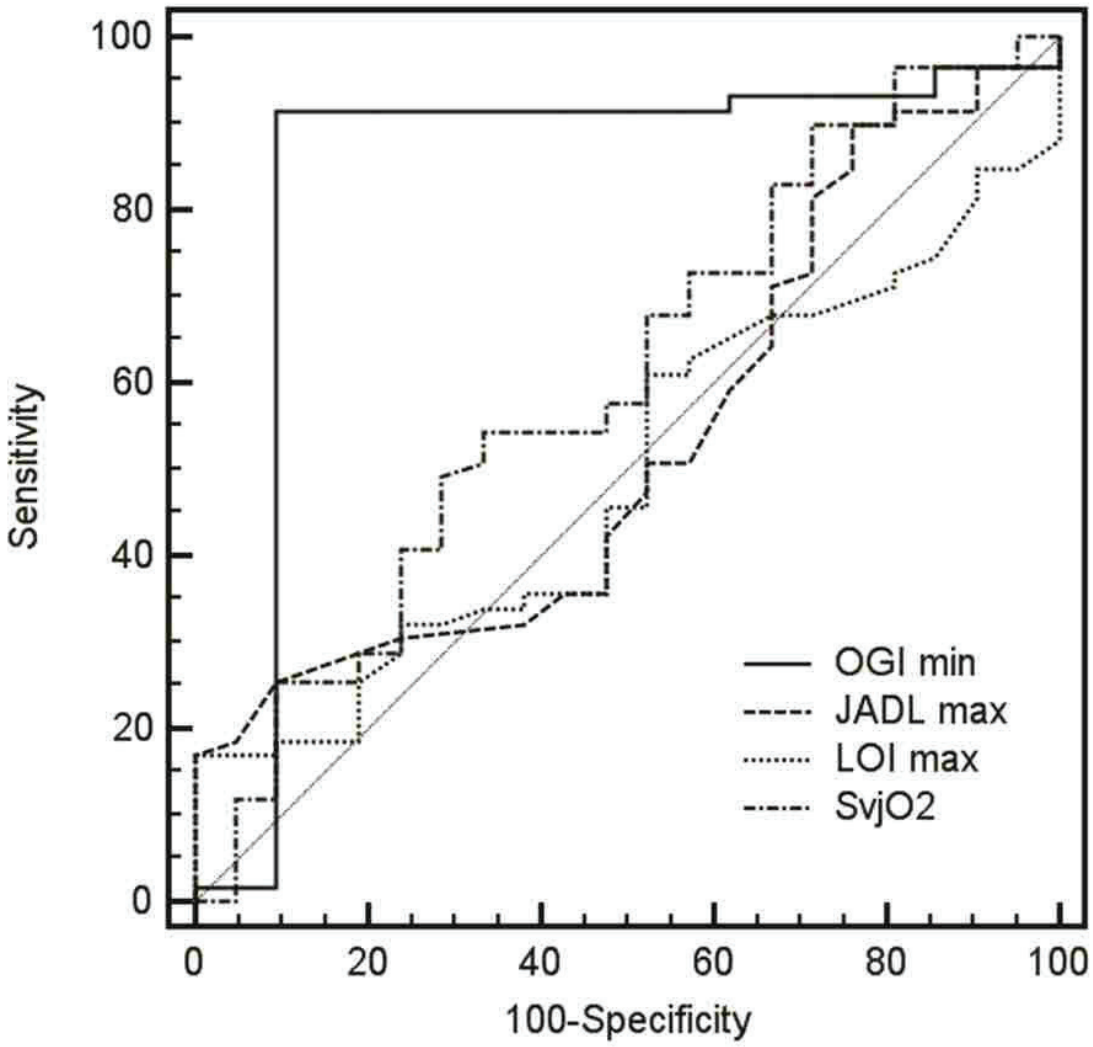


Fig. 2 ROC curves of minimum oxygen-glucose index (OGI min), maximum jugular-arterial difference in lactate (JADL max), maximum lactate-oxygen index (LOI max) and minimum jugular blood oxygen saturation ($SvjO_2$) for discriminating patients with and without secondary ischemia. The area under the ROC curve was 0.84 for OGI min, 0.52 for JADL max, 0.53 for LOI max and 0.56 for $SvjO_2$. ROC = Receiver operating characteristic.

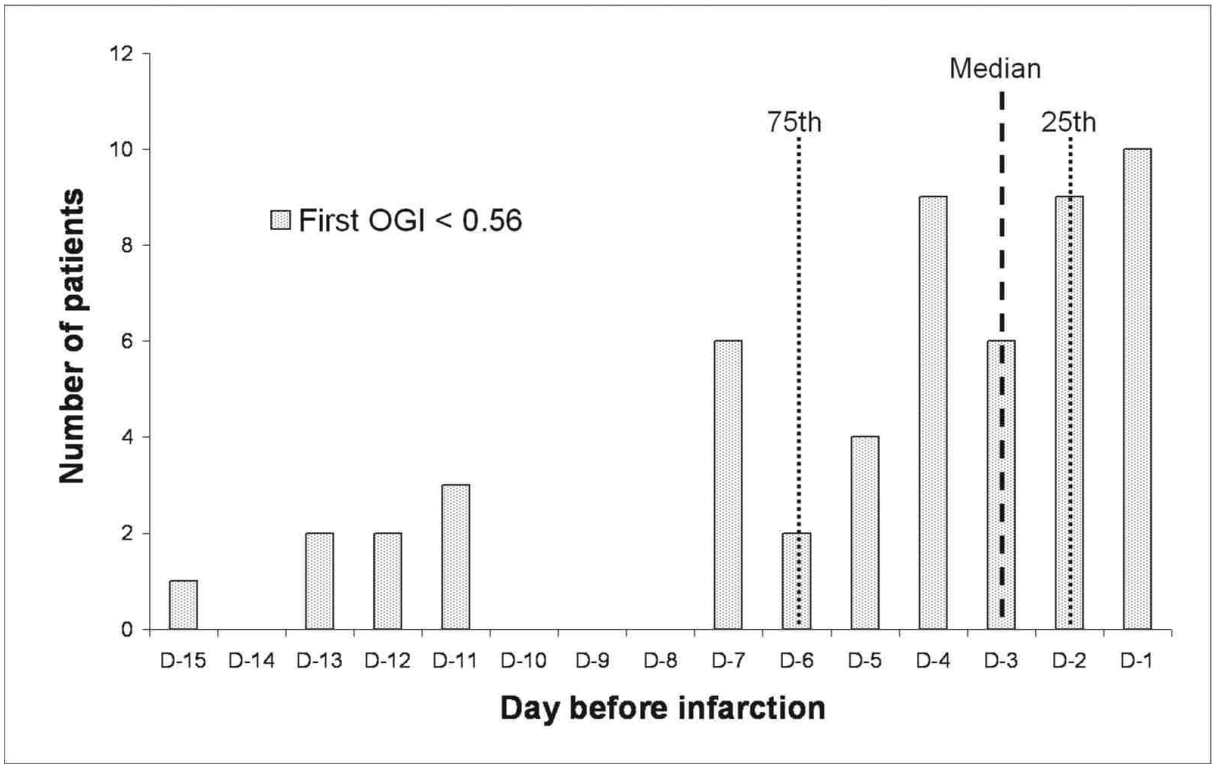


Fig. 3 Repartition of the time delay between the first OGI < 0.56 and the occurrence of secondary ischemia in the 54 patients presented secondary ischemia and OGI < 0.56 which preceded this ischemia. Each day of the x-axis represent a time period of 24 hours. Thus, D-1 represents the time period between 0 and 24 hours before the secondary ischemia. The dotted vertical lines allow presenting the median (79.5 hours) and the 25^{th} and 75^{th} percentiles of the delays repartition (38.8 and 145 hours respectively).

CHAPITRE 10.

ARTICLE 5 : Refined implantation rules for placing local probes to monitor aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients: a retrospective analysis of microdialysis probe placement, infarct zones and aneurysm location.

Introduction générale de l'article 5

Ce dernier chapitre de ce manuscrit présente une étude se focalisant sur l'identification et la validation de nouvelles règles d'implantation des sondes permettant un monitoring local. L'identification de nouvelles règles est un des rouages nécessaire permettant d'envisager une utilisation optimisée de toutes ces techniques d'études spécifiques.

Tout d'abord pour identifier de nouvelles règles d'implantation, la répartition anatomique des infarctus cérébraux a été étudiée en fonction de la localisation de l'anévrisme responsable du saignement initial. Par la suite, pour valider ces nouvelles règles, une population de patients ayant fait l'objet d'un suivi par cMD a été rétrospectivement étudiée. Ces dossiers patients ont été ré-analysés afin de sélectionner les patients pour lesquels l'implantation de la sonde respectait les nouvelles règles décrites et pour lesquels un infarctus secondaire en lien avec une DCI a été identifié. Ainsi, il a été possible d'évaluer si ces nouvelles règles permettaient d'optimiser l'adéquation entre la zone implantée et la zone cérébrale atteinte par cette infarctus.

Dans la littérature, deux études récentes se sont également intéressées à cette problématique. Dans la première, les auteurs ont essayé d'étudier la répartition des infarctus en fonction de la localisation de l'anévrisme et dans la deuxième est uniquement présentée la validation de règles non précisément identifiées. Le travail présenté dans ce manuscrit apporte ainsi une étude combinant ces deux aspects primordiaux dans une population très large de patient victimes d'aSAH.

Refined implantation rules for placing local probes to monitor aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients: a retrospective analysis of microdialysis probe placement, infarct zones and aneurysm location.

ABSTRACT

Infarction produced by delayed cerebral ischemia is a devastating complication of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). Local neuromonitoring devices can be used to detect these ischemic phenomena in poor-grade aSAH patients, and direct clinical intervention to improve brain oxygenation. However the choice of the probe placement remains controversial. The consensus recommends that the probe be implanted in the territory of the parent vessel bearing the aneurysm, but this rule can be unclear, sometimes implicating a whole hemisphere. There is a need for refined implantation rules that implicate smaller, more precise territories, and nevertheless provide a high probability of placing the probe within or near an infarcted zone in the case of delayed cerebral ischemia. We first analyzed the location of infarct zones identified by computed tomography relative to the parent vessel bearing the aneurysm in 258 aSAH patients. Cerebral infarction was identified in 43.3% of these patients. Cerebral infarction occured within the territories of ACAs for AComAnt and ACM aneurysms with a 91.2% and 87.5% probability respectively, and within the ipsilateral ACM territory for ACI and AComPost (80% and 76.5% probability respectively). The posterior circulation aneurysms resulted in posterior infarction about 80% of cases. These data suggest that in order to maximize the chance of monitoring from an infarcted zone in case of delayed cerebral ischemia, local monitoring probes should be placed within the ACA territory for AComAnt and ACM aneurysms, and within the ACM territory for ACI and AComPost aneurysms. We then evaluated retrospectively the interest of such refined rules in 61 aSAH patients implanted with cerebral microdialysis probes. 45 of these patients showed a brain infarct related to delayed cerebral ischemia. These refined rules had been followed in 34 patients, 79.4% of whom were monitored within an infarcted zone. However, in 11 patients, such rules could not be followed, and the proportion of patients monitored in an infarcted zone dropped to 45.5%. The refined implantation rules proposed here therefore provide clearer indications for choosing an appropriate location for local monitoring probes, and can increase the probability of monitoring from an infarcted zone in case of delayed cerebral ischemia.

INTRODUCTION

La survenue d'une DCI en lien avec un vasospasme est une complication secondaire majeure des patients victimes d'aSAH en raison des lésions cérébrales irréversibles qu'elle peut entrainer.[1] La nécessité de détecter de manière précoce ces phénomènes ischémiques secondaires a entrainé, depuis plusieurs années, l'utilisation d'un neuro-monitoring diversifiés.[2] Ces différentes techniques que sont notamment la cMD, le cathéter rétrograde jugulaire, la $PbtO_2$, l'EEG en continu, se repartissent en deux catégories : les techniques permettant une surveillance globale et celles permettant une surveillance locale. Sur l'hypothèse que le VC est le plus souvent focal, il a été considéré que l'utilisation des techniques dite "focales" pouvait être avantageuses dans la surveillance des complications ischémiques secondaires.[3]

De nombreuses études ont montré que des perturbations électriques ou métaboliques détectés à l'aide de ces outils de surveillance locale précèdent la survenue des complications ischémiques ce qui représente ainsi une opportunité pour le clinicien de mettre en place des mesures thérapeutiques préventives ou correctives.[4-6] Il a notamment été montré que certaines interventions thérapeutiques permettaient de restaurer la perfusion cérébrale limitant ainsi la survenue de lésions irréversibles.[7]

L'intérêt de ces techniques de surveillance locale nécessite que la sonde soit implantée dans un territoire vasculaire qui sera secondairement atteint. Le choix de la localisation de la sonde lors de son implantation est ainsi primordial.

Pour les aSAH, où il est conseillé de manière consensuelle d'implanter la sonde dans le territoire vasculaire de l'anévrisme rompu,[8] seuls les territoires fronto-pariétaux sont accessibles. En effet, implanter une sonde dans un territoire postérieur pose premièrement un risque majeur de complications neurologiques et deuxièmement un problème pratique de positionnement du patient équipé dans le lit. De plus certains territoires vasculaires sont trop profonds et ne peuvent être surveillés. Ainsi, le consensus ne parait pas applicable en pratique à tous les types d'anévrismes et il semble important de valider des règles d'implantation. Cette étude avait donc pour objectif de définir et de valider des règles fiables en identifiant d'une part la distribution anatomique des infarctus cérébraux secondaires à une DCI en fonction de la localisation de l'anévrisme responsable du saignement et d'autre part la probabilité de détection d'un infarctus cérébral secondaire à l'aide d'une sonde implantée selon les règles précédemment définies.

MATERIELS ET METHODES

Les deux grands objectifs de ce travail, à savoir la définition de règles d'implantation des sondes permettant une surveillance locale et la validation de l'intérêt de ces règles, ont nécessité l'étude rétrospectives de deux populations de patients victimes d'aSAH.

Définition de règles d'implantation pour les outils permettant un monitoring local

Critères d'inclusion et classification rétrospective des patients

L'ensemble des patients victimes d'aSAH hospitalisés au sein de la réanimation neurologique au cours de la période entre 2011 et 2013 a été rétrospectivement inclus dans cette partie du travail. Les données d'imagerie de l'ensemble de ces patients ont ré-analysé et les patients retenus pour cette étude répondaient aux critères suivants :

- aSAH diagnostiquée à l'aide d'une part, d'un scanner cérébral mettant en évidence l'hémorragie méningée et d'autre part, d'une artériographie pour localiser et éventuellement traiter l'anévrisme cérébral.
- Disponibilité des données d'imagerie cérébrale (Images et compte-rendu radiologiques des TDM, IRM et/ou artériographie).
- En cas de doute sur l'anévrisme à l'origine du saignement (patients avec plusieurs anévrismes), le patient a été exclu.
- Patients admis dans les 72 heures après l'accident hémorragique avec traitement de l'anévrisme par technique endovasculaire ou chirurgicale dans les 24 heures suivant son hospitalisation.
- Age $\geq$ 18 ans.

Les patients inclus dans l'étude ont ensuite été classées, de manière rétrospective, d'une part en fonction de la localisation de l'anévrisme responsable du saignement et d'autre part en fonction de la survenue ou non, au cours de leur hospitalisation, d'un infarctus cérébral en relation avec une DCI. Pour cette dernière classification, la définition d'un infarctus décrite dans les dernières recommandations a été utilisée pour identifier les patients qui ont présenté dans leur suivi un infarctus (Tableau 7).[2,9] Ainsi, tout infarctus décrit dans les

comptes-rendus radiologiques a été analysé pour identifier s'il correspondait à la définition de l'infarctus en lien avec une DCI.

La topographie des infarctus retrouvés chez chaque patient a été identifiée par le territoire vasculaire cérébral touché (territoire des ACA droite et/ou gauche, territoire des ACM droite ou gauche, territoire des ACP droite ou gauche, territoire des artères cérébelleuses droite ou gauche…).

Exploitation des données

Ces données rétrospectives ont ensuite été traitées en différentiant d'abord chaque type d'anévrisme. Ensuite, le pourcentage et la topographie vasculaire des infarctus cérébraux a été évalués dans chaque type d'anévrisme. Enfin, la probabilité d'évolution vers un infarctus secondaire des territoires implantables a été analysée pour chacun des sous-types d'anévrismes à partir de ces différentes données.

Validation de ces règles d'implantation

Population et règles d'inclusion

Pour évaluer l'intérêt et la fiabilité de ces règles d'implantation, nous avons par la suite étudiée l'adéquation entre la zone d'implantation d'une sonde selon les règles prédéfinies et la présence de cette sonde dans la zone vasculaire finalement atteinte par l'infarctus secondaire. Pour cela, nous avons choisi de nous servir de l'exemple de l'implantation de sonde de microdialyse permettant le monitoring du métabolisme énergétique cérébral des patients victimes d'aSAH. Ainsi tous les patients victimes d'aSAH et ayant fait l'objet d'un suivi par microdialyse intracérébrale ont été rétrospectivement inclus dans cette section du travail. Pour chacun des patients inclus, le diagnostic d'aSAH a été retenu devant d'une part, un scanner cérébral mettant en évidence l'hémorragie méningée et d'autre part, devant une artériographie montrant la présence d'un anévrisme cérébral. Chaque patient a été admis dans les 72 heures après l'accident hémorragique avec traitement de l'anévrisme par technique endovasculaire ou chirurgicale dans les 24 heures suivant son hospitalisation. Bien évidemment, la zone d'implantation a été contrôlée pour être sur que cette implantation suivait les règles prédéfinies. Dans le cas contraire, les patients ont été finalement exclus de l'étude.

Classification rétrospective et traitement des données dans cette partie

Comme dans la partie précédente, les patients inclus dans l'étude ont ensuite été classées, de manière rétrospective, d'une part en fonction de la localisation de l'anévrisme responsable du saignement et d'autre part en fonction de la survenue ou non, au cours de leur hospitalisation, d'un infarctus cérébral en relation avec une DCI. La même définition de l'infarctus a été utilisée. Pour les patients qui ont présenté un infarctus secondaire, les différentes imageries cérébrales ont été ré-analysées afin d'identifier si la zone d'implantation de la sonde de cMD faisait partie ou non du territoire vasculaire atteint par l'infarctus. A partir de ces résultats et pour chaque type d'anévrisme, l'incidence de l'infarctus secondaire et le pourcentage d'adéquation entre la zone cérébrale implantée et la zone finalement atteinte par l'infarctus ont ainsi pu être calculé.

Prise en charge général des patients victimes d'aSAH

La prise en charge de l'ensemble des patients de cette étude a respecté les dernières recommandations internationales.[2,10,11] Ainsi à l'admission, la gravité clinique de ces patients a été évaluée à l'aide de l'échelle de la WFNS. La gravité de l'hémorragie a ensuite été observée au scanner cérébral à l'aide de l'échelle de Fischer. L'ensemble des patients ont été intubé, ventilé mécaniquement (normoxie, normocapnie) et sédaté avec du fentanyl associé au propofol ou au midazolam. Ensuite, la prise en charge était fonction de l'évaluation scannographique à l'entrée. En termes de prescription médicamenteuse et conformément aux dernières recommandations [11], tous les patients ont reçu de la nimodipine par voie orale, des statines, une analgésie à base de paracétamol et/ou de morphine et une hydratation par sérum salé ou Ringer. Concernant la surveillance du VC, et en plus du "monitoring" neurochimique, un DTC a été réalisé quotidiennement pendant toute la période à risque. De plus, en cas de dégradation clinique ou de suspicion de VC et/ou de complications secondaires (DCI et/ou infarctus), les examens de confirmation (artériographie, scanner et/ou IRM) ont été réalisés afin d'identifier la cause de cette dégradation. Le pronostic à 6 mois a été évalué en utilisant l'échelle GOS.[12]

Analyses statistiques

Pour comparer les données démographiques de chaque type d'anévrisme, il a été utilisé, pour l'âge et la durée d'hospitalisation, une analyse de la variance (ANOVA) en cas de distribution normale ou un test de Mann-Withney et pour les autres paramètres (ratio homme/femme, score WFNS, score de Fisher modifié, pourcentage de VC et d'infarctus secondaire) des tests du Chi².

Les résultats ont été exprimés soit en moyenne ± écart-type ou médiane (25ème-75ème centiles). Des différences ont été considérées comme statistiquement significatives pour un $p < 0,05$. Le logiciel MedCalc version 12.7.0.0 (hptt://www.medcalc.be) a été utilisé pour réaliser ces analyses statistiques.

RESULTATS

Définition de règles d'implantation

Description de la population étudiée et de ses caractéristiques démographiques

Pendant la période étudiée, 262 dossiers de patients victimes d'une aSAH ont été rétrospectivement analysés. Sur ces 262 dossiers-patients, 4 ont été exclus de l'étude en raison de doute sur l'identification de l'anévrisme responsable du saignement (multi-anévrisme chez ces 4 patients. L'ensemble des données recueillies sur ces patients inclus dans cette étude est présenté dans le tableau 1.

Chez ces 258 patients inclus, l'anévrisme était localisé sur l'AComAnt chez 93 patients, sur une ACM chez 60 (39 sur l'ACM droite et 21 sur l'ACM gauche), sur une AComPost chez 37 patients (27 sur l'AComPost droite et 10 sur l'AComPost gauche), sur une ACI chez 24 patients (14 sur l'ACI droite et 10 sur l'ACI gauche), sur une PICA chez 13 patients (7 sur la PICA D et 6 sur la PICA gauche), sur une ACA chez 8 patients (5 sur l'ACA droite et 3 sur l'ACA gauche), sur le TB chez 15 patients, sur une artère vertébrale (AV) chez 6 patients (5 sur l'AV droite et 1 sur l'AV gauche) et sur une ACP chez 2 patients (1 sur l'ACP droite et 1 sur l'ACP gauche).

Le ratio femme/homme est de 1,38 dans cette population. Ce ratio n'est pas différent en fonction de la localisation de l'anévrisme ($p = 0.40$). L'âge moyen est de 52 ± 13 ans mais il varie légèrement en fonction de la localisation de l'anévrisme. L'âge moyen des patients

présentant un anévrisme sur une ACM (46 ± 12) est significativement différent de l'âge moyen des patients présentant soit un anévrisme sur l'AComAnt (56 ± 14), soit un anévrisme sur une des 2 ACA (57 ± 13). L'âge moyen des patients avec un anévrisme sur l'AComAnt est également légèrement différent de ceux avec un anévrisme sur l'AcomPost ou sur le TB/AV.

Cette population présente 67% de cas graves (WFNS 4 et 5) et le score de Fisher modifié est de 4 dans 59,1% des cas. Ces anévrismes ont été traités majoritairement par embolisation (80,2% des cas), le clippage ne représentant que 17,1% des cas. Cette proportion se retrouve chez tous les types d'anévrisme à l'exception des anévrismes sur les ACM pour lesquels le clippage est beaucoup plus fréquent (53% des patients).

Un VC angiographique a été identifié, soit par DTC, soit par artériographie chez 47,9% des patients étudiés. Cette proportion ne semble pas varier significativement en fonction de la localisation de l'anévrisme ($p = 0.18$). Le délai médian de détection de ce VC est de 122 (67-193) heures soit 5 jours. Ce délai ne varie pas également en fonction de la localisation de l'anévrisme ($p = 0.34$).

Un infarctus secondaire en relation avec une DCI a été détecté chez 43.3% des patients avec un délai médian de 180 (112 - 264) heures soit environ 7.5 jours. Ces paramètres ne sont dépendants de la localisation de l'anévrisme.

La durée médiane d'hospitalisation de ces patients a été de 16 (10-26) jours sans variation notable entre les différents types d'anévrismes.

Concernant l'issue des patients, de manière générale, il a été observé un taux de mortalité à 6 mois (GOS 1) de 29.1%. Des séquelles neurologiques et/ou cognitives (GOS 2-3) ont été retrouvées chez 31.9% des patients et l'issue a été favorable pour 40% des patients (GOS 4-5). Même si le taux de mortalité, qui passe de 18.2% chez les patients avec un anévrisme sur les PICA à 45.5% chez ceux avec un anévrisme sur l'ACI, semble varier en fonction du type d'anévrisme, la répartition des scores GOS n'est pas significativement différentes entre les différents types d'anévrisme.

Tableau 1. Ensemble des données recueillies concernant l'étude sur les territoires vasculaires atteints par un infarctus secondaire en fonction de la localisation de l'anévrisme responsable de la SAH (N = 258).

Paramètres	Ensemble de la population (n = 258)	AComAnt (n = 93)	ACM (n = 60)	AComPost (n = 37)	ACI (n = 24)	TB/AV (n = 21)	PICA (n = 13)	ACA (n = 8)	P-value
Sexe (F/H)	149 / 108	44 / 69	27 / 33	9 / 28	9 / 15	11 / 10	5 / 8	4 / 4	0,40
Age moyenne ± ecart-type	52 ± 13	56 ± 14	46 ± 12	51 ± 13	51 ± 13	49 ± 11	52 ± 12	57 ± 13	**0.001**
Score WFNS									
Grade 1	54	19	12	8	7	3	3	2	0.71
Grade 2	25	12	6	3	3	0	1	0	
Grade 3	4	1	2	0	0	1	0	0	
Grade 4	57	20	17	6	3	3	3	4	
Grade 5	118	41	23	20	11	14	6	2	
Score de Fisher modifié									
Grade 1	23	5	5	5	3	3	1	1	0.37
Grade 2	57	19	7	8	7	8	6	2	
Grade 3	26	7	9	4	2	2	1	1	
Grade 4	152	62	39	20	12	8	5	4	
Technique de traitement de l'anévrisme Embolisation/clippage/autres	207/44/7	88/3/2	25/32/3	33/2/2	19/5/0	21/0/0	10/2/1	8/0/0	**<0,0001**
Vasospasme cérébral angiographique									
Incidence (%)	47.9	46.2	60	51.4	47.8	33.3	30.8	25	0.18
Délai median d'apparition (heures) (25ème-75ème percentile)	122 (67-193)	122 (77 - 193)	134 (40 - 205)	96 (80 - 178)	102 (55 - 132)	198 (155 - 303)	122 (67 - 183)	66 (38 - 94)	0.34
Infarctus secondaire à une DCI									
Incidence (%)	43.3	36.6	40	45.9	41.7	38.1	38.5	12.5	0.83
Délai median d'apparition (25ème-75ème percentile) (heures)	180,0 (112,5-264,1)	210 (107 - 279)	185 (120 - 260)	203 (106 - 303)	165 (138 - 192)	156 (108 - 310)	118 (102 - 158)	229 (204 - 253)	0.7
Durée d'hospitalisation (jour) Médiane (25ème-75ème percentile)	16 (10-26)	19 (11 - 30)	16 (11 - 29)	15 (10 - 24)	12 (9 -17)	16 (10 - 26)	15 (10 - 22)	10 (8 - 15)	0.09
Score GOS à 6 mois									
GOS 1 (%)	29.1	30.9	31	21.2	45.5	45	18.2	28.6	0.12
GOS 2 (%)	1.6	2.5	3.4	0	0	0	0	0	
GOS 3 (%)	30.3	35.8	27.7	33.3	18.2	25	18.2	28.6	
GOS 4 (%)	32.3	29.6	34.5	30.3	22.7	25	45.5	14.2	
GOS 5 (%)	6.7	1.2	3.4	15.2	13.6	5	18.1	28.6	

Anévrismes situés sur l'AComAnt et territoires vasculaires atteints par un infarctus secondaire

Un anévrisme sur l'AComAnt a été identifié chez 93 patients. Chez 34 de ces patients (36.6%), un infarctus secondaire a été détecté avec un délai médian de 210 (107-279) heures.

Sur ces 34 infarctus (Figure 1), 31 (91.2%) ont été observé dans les territoires des 2 ACA soit de manière isolée (48.4 des cas), soit associés à des territoires vasculaires plus postérieurs (51.6%).

Chez seulement 3 patients ayant présentés un infarctus secondaire, ces territoires vasculaires des 2 ACA n'est pas touchés. Pour ces 3 patients, c'est le territoire de l'ACM droite qui contenait l'infarctus.

Pour 31 patients présentant une atteinte des territoires des ACA, l'atteinte était bilatérale dans 64.5% des cas, et unilatéral dans 35.5% des cas avec une atteinte de l'ACA gauche dans 16.1% et une atteinte de l'ACA droite dans 19.4%.

L'atteinte des territoires des 2 ACA était soit isolée chez 8 patients, soit associée à l'atteinte d'autres territoires vasculaire chez les 12 autres patients. Lorsqu'un autre territoire était également atteint, il s'agissait dans 100% des cas du territoire d'une des 2 ACM. D'autres territoires vasculaires pouvaient être atteintes mais de manière beaucoup plus rare (territoires des ACP chez 4 patients /12 ou atteinte thalamique).

Le territoire de l'ACA droit était atteint de manière isolé chez 4 patients et était associé à d'autres territoires chez les 2 patients restants. Comme pour l'atteinte bilatérale, les autres territoires atteints étaient celui de l'ACM droite chez un patient et ceux des deux ACM et de l'ACP droite chez l'autre patient.

Le territoire de l'ACA gauche portait l'infarctus de manière isolé chez 3 patients alors que chez les 2 autres patients d'autres territoires étaient également atteints (ACP gauche pour l'un; ACM gauche et ACP gauche pour l'autre).

L'infarctus touchait unilatéralement ou bilatéralement les territoires des 2 ACA de manière isolée dans 48.4% et de manière associée avec l'atteinte d'autres territoires dans 51.6%.

Au final, pour un patient présentant un anévrisme sur l'AComAnt, les territoires vasculaires qui disposent de la plus grande probabilité d'être atteints par cet infarctus les territoires des 2 ACA (91.2% de risque).

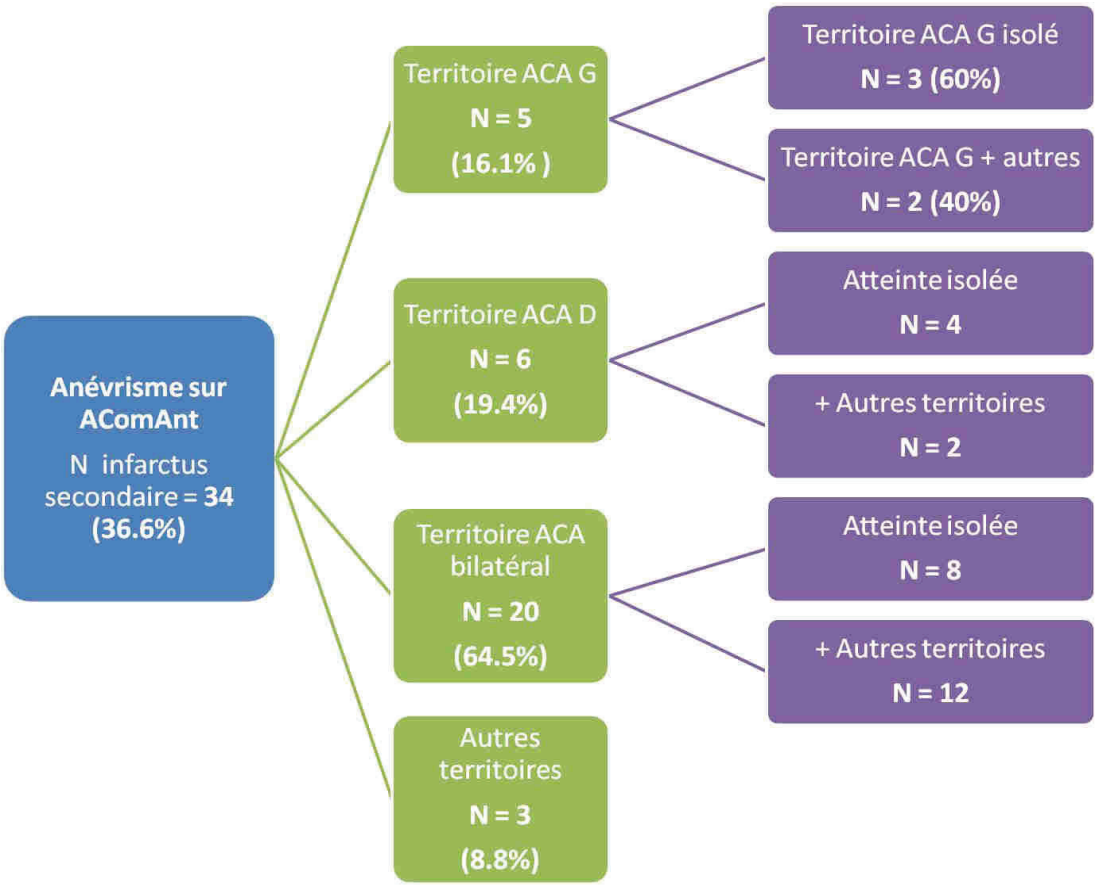


Figure 1. Répartition anatomique des infarctus secondaires observés chez les patients victimes d'aSAH en raison de la rupture d'un anévrisme de l'artère communicante antérieure (AComAnt, N = 93).
ACA : artère cérébrale antérieure; D : droite; G : gauche.

Anévrismes situés sur les ACM et territoires vasculaires atteints par un infarctus secondaire

60 patients ont présenté un anévrisme sur l'une des deux ACM, 21 sur l'ACM gauche et 39 sur l'ACM droite. Un infarctus secondaire a été détecté chez 24 patients (40%) dont 14 portaient un anévrisme sur l'ACM droite et 10 portaient un anévrisme sur l'ACM gauche (Figure 2).

Sur les 14 patients porteurs d'un anévrisme sur l'ACM droite et ayant développé un infarctus secondaire infarctus observés chez les patients porteurs d'un anévrisme sur l'ACM D, celui-ci concernait le territoire de l'ACM droite seul chez 9 patients, concernait le territoire de l'ACM droite et un autre territoire vasculaire (soit celui des deux ACA; soit celui de l'ACM gauche et celui des deux ACP; soit celui de l'ACP droite) chez 3 patients et enfin, se développait dans d'autres territoires que celui de l'ACM droite chez les deux derniers patients (un présentait une atteinte dans les territoires des deux ACA et l'autre présentait une atteinte des territoires de l'ACM gauche et de l'ACP gauche). Il est à noter que pour ces 2 derniers

patients, il existait tout de même des hypodensités dans le territoire de l'ACM droite mais l'étiologie de ces hypodensités était difficilement identifiable en raison de la présence d'un hématome intraparenchymateux chez l'un de ces 2 patients et en raison d'un doute étiologique entre les conséquences du clippage, un infarctus primaire et un infarctus secondaire pour l'autre.

Sur les 10 infarctus retrouvés chez les patients porteurs d'un anévrisme sur l'ACM gauche, 4 ne touchaient que le territoire vasculaire de l'ACM gauche, 5 touchaient le territoire de l'ACM gauche et un ou plusieurs autres territoires vasculaires (Tableau 2) et 1 ne touchait pas le territoire de l'ACM gauche (ACP gauche et TB) mais il existait un hématome dans le territoire de l'ACM gauche ce qui rend difficile de conclure pour ce patient.

Tableau 2. Autres territoires vasculaires artériels atteints par l'infarctus secondaire en plus de celui de l'artère cérébrale moyenne (ACM) gauche observés chez 5 patients porteurs d'un anévrisme sur l'ACM gauche.
ACA : artère cérébrale antérieure; ACP : artère cérébrale postérieure.

Patients	Territoires vasculaires artériels atteints par l'infarctus en plus de celui de l'ACM gauche
1	ACA gauche
2	ACA droite et gauche et ACP gauche et artères cérébelleuses
3	ACA droite et gauche et ACM droite
4	ACA droite et gauche et ACP gauche et artère cérébelleuse droite
5	ACA gauche

Au final, le territoire de l'ACM du coté ipsilatéral à la localisation de l'anévrisme est le territoire vasculaire qui présente le plus grand risque d'être atteint par un infarctus secondaire (87.5%). Les autres territoires vasculaires ne sont atteints de manière générale que dans 45.8% des cas.

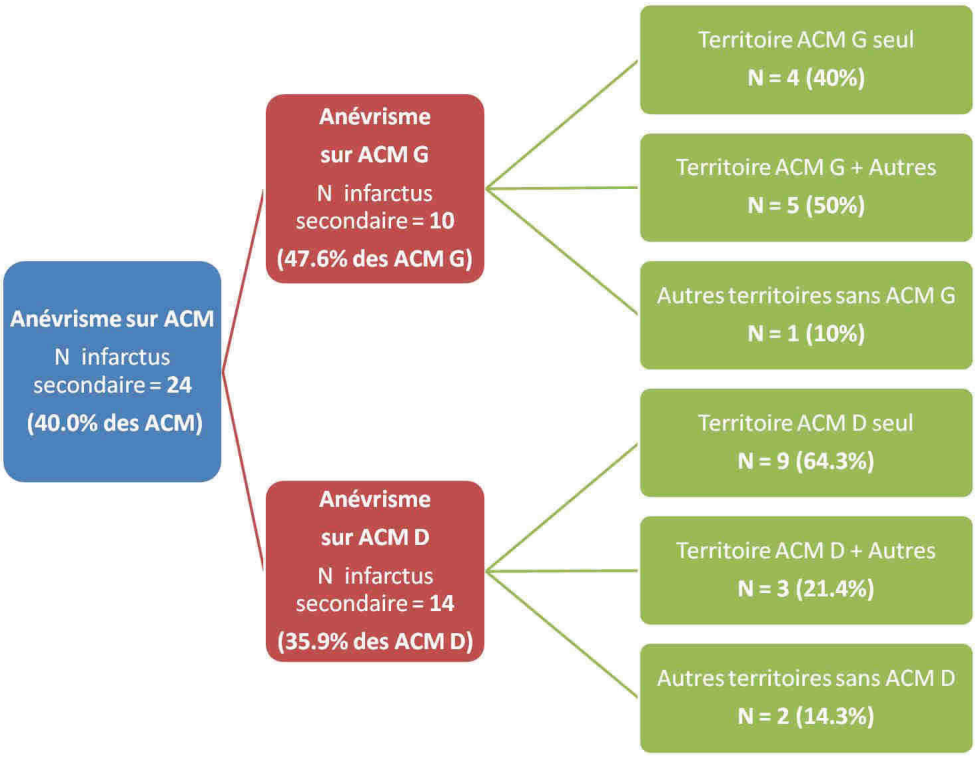


Figure 2. Répartition anatomique des infarctus secondaires observés chez les patients victimes d'aSAH en raison de la rupture d'un anévrisme de l'artère cérébrale moyenne (ACM, N = 60).
D : droite; G : gauche.

Anévrismes situés sur les ACI et territoires atteints par un infarctus secondaire

Sur les 24 patients porteurs d'un anévrisme qui s'est rompu sur une des deux ACI (10 sur l'ACI gauche et 14 sur l'ACI droite), 10 (41.7%) patients ont présenté un infarctus cérébral secondaire (7 infarctus pour les patients porteurs d'un anévrisme sur l'ACI droite et 3 patients porteurs d'un anévrisme sur l'ACI gauche) (Figure 3).

Sur les 7 infarctus retrouvés chez les patients porteurs d'un anévrisme sur l'ACI droite, 2 atteignaient le territoire de l'ACM droite uniquement, 4 atteignaient le territoire de l'ACM droite et un ou plusieurs autres territoires vasculaires (Tableau 3) et 1 seul atteignait un autre territoire que l'ACM droite (ACP droite en l'occurrence).

Tableau 3. Autres territoires vasculaires artériels atteints par l'infarctus secondaire en plus de celui de l'artère cérébrale moyenne (ACM) droite observés chez 4 patients porteurs d'un anévrisme sur l'ACI droite
ACA : artère cérébrale antérieure; ACP : artère cérébrale postérieure.

Patients	Territoires vasculaires artériels atteints par l'infarctus en plus de celui de l'ACM droite
1	ACA droite
2	ACM gauche et ACA gauche
3	ACA droite
4	ACM gauche et les deux ACP

Sur les 3 infarctus observés chez les patients porteurs d'un anévrisme sur l'ACI gauche, 1 touchait uniquement le territoire de l'ACM gauche, 1 touchait le territoire de l'ACM gauche et le territoire de l'ACA gauche et 1 ne touchait que des autres territoires vasculaires (ACA droite, ACA gauche, ACM gauche).

Globalement, le territoire vasculaire qui présente la plus grande probabilité d'être touché en cas d'infarctus secondaire est le territoire de l'ACM du coté ipsilatéral à la position de l'anévrisme.

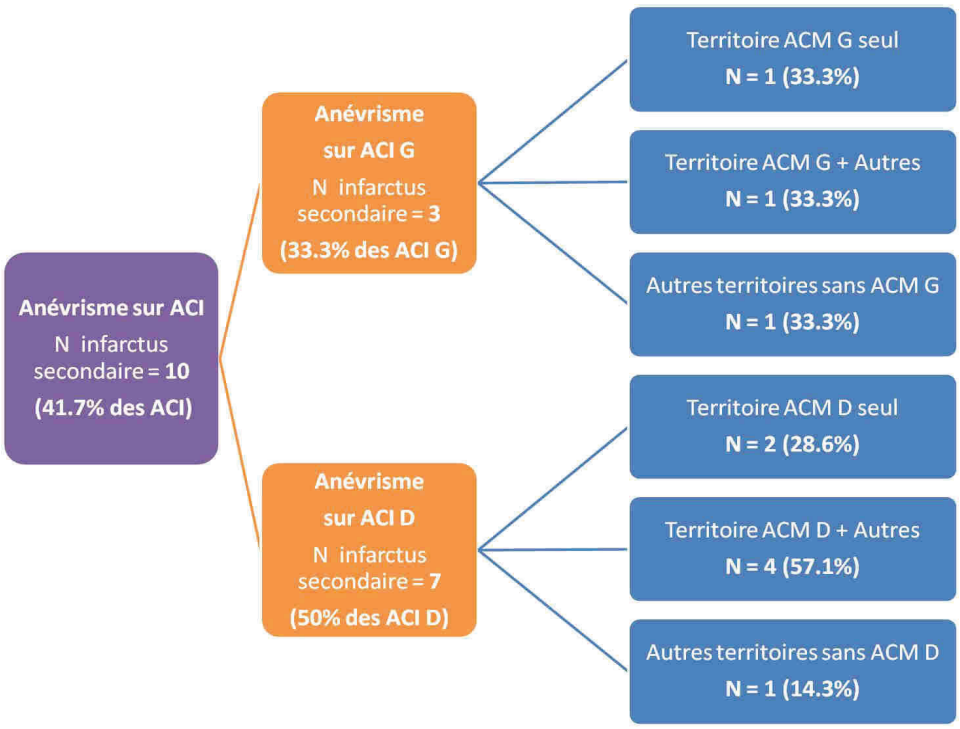


Figure 3. Répartition anatomique des infarctus secondaires observés chez les patients victimes d'aSAH en raison de la rupture d'un anévrisme de l'artère carotide interne (ACI, N = 24).
ACM : artère cérébrale moyenne; D : droite; G : gauche.

Anévrismes situés sur les AComPost et territoires vasculaires atteints par un infarctus secondaire

Sur l'ensemble des patients étudiés, 37 portaient un anévrisme sur l'une des deux AComPost dont 27 sur l'AComPost droite et 10 sur l'AComPost gauche (Figure 4). Sur ces 37 patients, 17 ont présenté un infarctus secondaire (45.9%) dont 12 portaient un anévrisme sur l'AComPost droite et 5 portaient un anévrisme sur l'AComPost gauche.

Sur les 12 infarctus observés chez les patients porteurs d'un anévrisme sur l'AComPost droite, 5 étaient présents seulement dans le territoire de l'ACM droite, 5 étaient présents dans le territoire de l'ACM droite mais également dans d'autres territoires (patient par patient : ACM gauche et ACA gauche; ACM gauche; ACP droite; ACA gauche et ACP gauche et Artères cérébelleuses; ACA droite et gauche et ACM gauche) et 2 étaient présents uniquement dans d'autres territoires (ACP droite et ACA droite pour un patient, ACA droite et gauche pour l'autre patient).

Sur les 5 infarctus détectés chez les patients porteurs d'un anévrisme localisé sur l'AComPost gauche, 3 touchaient uniquement le territoire de l'ACM gauche et 2 touchaient d'autres territoires (ACP gauche pour l'un et ACA droite et gauche pour l'autre).

Au final, le territoire vasculaire le plus souvent atteint en cas d'infarctus cérébral secondaire est le territoire de l'ACM du côté ipsilatéral à la position de l'anévrisme responsable du saignement (76.5% des cas). L'atteinte est de ce territoire est isolée dans 47.1% des cas et est associée à l'atteinte d'autres territoires dans 29.4% des cas.

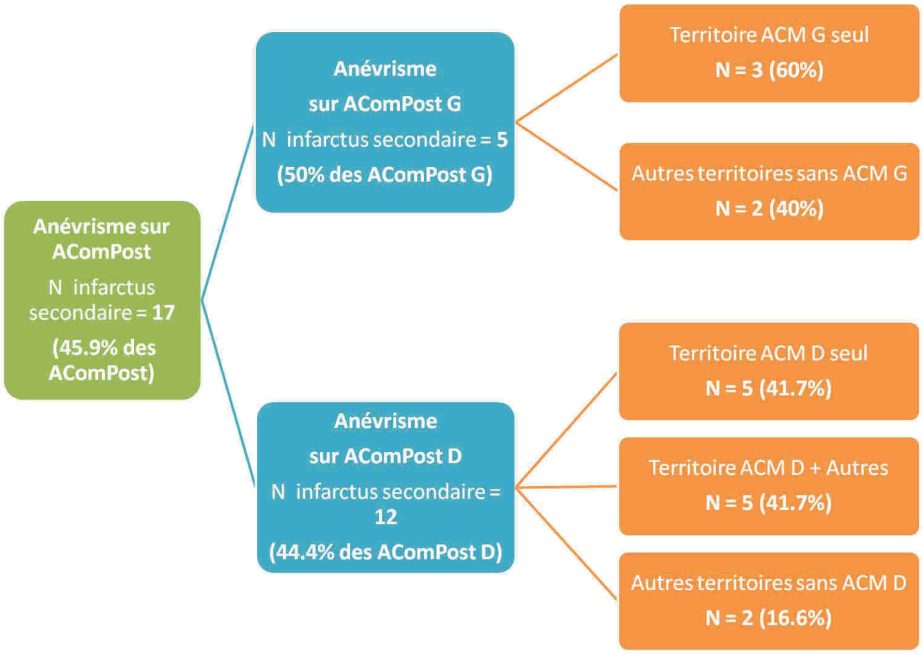


Figure 4 Répartition anatomique des infarctus secondaires observés chez les patients victimes d'aSAH en raison de la rupture d'un anévrisme de l'artère communicante postérieure (AComPost, N = 37).
ACM : artère cérébrale moyenne; D : droite; G : gauche.

Anévrismes situés sur les ACA et territoires vasculaires atteints par un infarctus secondaire

8 patients victimes de SAH ont présenté un anévrisme sur l'une des deux ACA (5 sur l'ACA droite et 3 sur l'ACA gauche). Seulement 1 patient a présenté au cours de son hospitalisation un infarctus secondaire. Celui-ci a été observé dans les territoires vasculaires des deux ACA.

Anévrismes situés sur les ACP et territoires vasculaires atteints par un infarctus secondaire

Seulement deux patients victimes de SAH ont présenté un anévrisme sur les ACP : 1 sur l'ACP gauche et un sur l'ACP droite. Aucun infarctus secondaire n'a été observé chez ces deux patients.

Anévrismes situés sur les PICA et territoires vasculaires atteints par un infarctus secondaire

Sur l'ensemble de la population, 13 patients ont présenté un anévrisme sur l'une des deux PICA : 7 sur la PICA droite et 6 sur la PICA gauche. Sur ces 13 patients, 5 infarctus

secondaires ont été identifiés : 1 quand l'anévrisme était du côté droit et 4 quand l'anévrisme était du côté gauche.

L'infarctus secondaire observé chez le patient porteur d'un anévrisme de la PICA droite était observé dans les territoires suivants : ceux des ACM droite et gauche, ceux des ACA droite et gauche, celui du TB et de la PICA droite.

Les 4 infarctus secondaires retrouvés chez les patients porteurs d'un anévrisme de l'AComPost gauche étaient observés, chez un patient, dans le territoire uniquement de la PICA gauche, chez deux autres patients, dans le territoire de la PICA gauche de manière associé à d'autres territoires vasculaire (ceux de la PICA droite, des AV gauche et droite et du TB chez l'un et ceux des ACA droite et gauche pour l'autre) et chez le dernier patient, dans d'autres territoires que celui de la PICA gauche (ACM gauche et ACA gauche).

Globalement, le territoire le plus souvent atteint lors de la survenue d'un infarctus secondaire est le territoire de l'artère portant l'anévrisme (80% des cas). Les atteintes des territoires de l'ACM et de l'ACA du côté ipsilatéral à la localisation de l'anévrisme sont respectivement retrouvées seulement dans 40% et 60% des cas.

Anévrismes situés sur le TB et les AV et territoires vasculaires atteints par un infarctus secondaire

15 patients ont présenté un anévrisme sur le TB et 6 autres sur une des deux AV. 7 patients/15 porteurs d'anévrisme sur le TB et 1 patient/6 porteur d'un anévrisme sur l'AV ont montré un infarctus secondaire (Tableau 4).

Tableau 4. Territoires vasculaires artériels atteints par l'infarctus secondaire chez les patients victimes d'aSAH liée à la rupture d'un anévrisme du tronc basilaire (TB) ou d'une artère vertébrale.
ACA : artère cérébrale antérieure; ACM : artère cérébrale moyenne; ACP : artère cérébrale postérieure; PICA : artère cérébelleuse postérieure inférieure.

Patients	Territoires vasculaires artériels atteints par l'infarctus secondaire
1	ACP gauche, ACA droite et gauche, ACM gauche
2	ACM droite et gauche, ACP gauche
3	ACM gauche
4	ACP gauche
5	ACP droite et artères cérébelleuses gauches
6	ACP gauche, PICA droite, artère cérébelleuse gauche
7	ACA droite et gauche, ACM droite et gauche, ACP droite et gauche, TB
8	ACA droite et gauche, artères cérébelleuses droite et gauche

Ainsi, globalement, les infarctus observés chez ces patients porteurs d'anévrisme sur le TB ou les AV, sont observés dans 87.5% des cas au niveau des territoires vasculaires postérieurs (ACP, TB, cervelet). Les territoires des ACM et des ACA ne sont touchés que dans respectivement 50 et 37.5% des cas. Il est à noter que lors d'atteinte des territoires de l'ACM, le côté gauche est systématiquement touché (2 atteintes isolés de ce territoire et 2 atteintes bilatérales).

L'ensemble des résultats de cette étude est résumé dans le tableau 5.

Tableau 5. Récapitulatif des territoires vasculaires ayant la plus grande probabilité d'être atteints par un infarctus cérébral secondaire en fonction de la localisation de l'anévrisme responsable de l'aSAH.
ACA : artère cérébrale antérieure; AComAnt : artère communicante antérieure; ACI : artère carotide interne; ACM : artère cérébrale moyenne; AComPost : artère communicante postérieure; ACP : artère cérébrale postérieure; AV : artère vertébrale; PICA : artère cérébelleuse postérieure inférieure; TB : tronc basilaire.

Localisation de l'anévrisme à l'origine du saignement	Territoires vasculaires ayant la plus grande probabilité d'être atteints par un infarctus secondaire
AComAnt	Territoires des 2 ACA (91,2%)
ACM	Territoire de l'ACM porteuse de l'anévrisme (87,5%)
ACI	Territoire de l'ACM du côté ipsilatéral à l'anévrisme (80%)
AComPost	Territoire de l'ACM du côté ipsilatéral à l'anévrisme (76,5%)
PICA	Territoire de la PICA porteuse de l'anévrisme (80%)
TB/AV	Territoires postérieurs (ACP et cervelet) (87,5%)

A partir de ces observations et en tenant compte des territoires implantables en pratique, les règles d'implantation ont ainsi pu être définies (tableau 6).

Tableau 6. Extrapolation des zones théoriquement adéquates à implanter en fonction de la localisation de l'anévrisme dont la rupture a été responsable d'une SAH.
ACA : artère cérébrale antérieure; AComAnt : artère communicante antérieure; ACI : artère carotide interne; ACM : artère cérébrale moyenne; AComPost : artère communicante postérieure; ACP : artère cérébrale postérieure; AV : artère vertébrale; PICA : artère cérébelleuse postérieure inférieure; TB : tronc basilaire.

Localisation anévrismale	Zone théoriquement adéquate pour l'implantation de la sonde de microdialyse
AComAnt	Territoires des 2 ACA
ACM	Territoire de l'ACM porteuse de l'anévrisme
ACI	Territoire de l'ACM du côté ipsilatéral à l'anévrisme
AComPost	Territoire de l'ACM du côté ipsilatéral à l'anévrisme
PICA	Territoires antérieures (ACA/ACM) du côté ipsilatéral à l'anévrisme
TB/AV	Territoires des ACM
ACA	Territoire de l'ACA porteuse de l'anévrisme
ACP	Territoire de l'ACM du côté ipsilatéral à l'anévrisme

Evaluation de la fiabilité de ces règles d'implantation en pratique

Dans cette partie de l'étude, 47 patients victimes d'aSAH, pour lesquels une sonde de microdialyse a été implantée en adéquation avec les règles précédemment décrite, ont été finalement inclus et analysés. Les topographies anévrismales à l'origine du saignement étaient les suivantes : 4 ACI (2 ACI D et 2 ACI G), 9 ACM (6 ACM D et 3 ACM G), 23 AComAnt, 6 AComPost (dont 5 ComPost D), 1 ACA D et 4 anévrismes touchant la circulation postérieure (1 AV D, 1 PICA D et 2 TB).

Ainsi sur ces 47 patients, 34 ont montré un infarctus secondaire : 100% des patients porteurs d'un anévrisme sur une ACI, 77.7% des patients porteurs d'un anévrisme sur une ACM, 69.6% des patients avec un anévrisme sur l'AcomAnt, 50% des patients avec un anévrisme sur une AComPost et 100% des patients avec un anévrisme sur la circulation postérieur.

Parmi ces 34 patients avec infarctus, la zone surveillée par la cMD était globalement comprise dans le territoire vasculaire de cet infarctus dans 79.4% des cas (Figure 5).

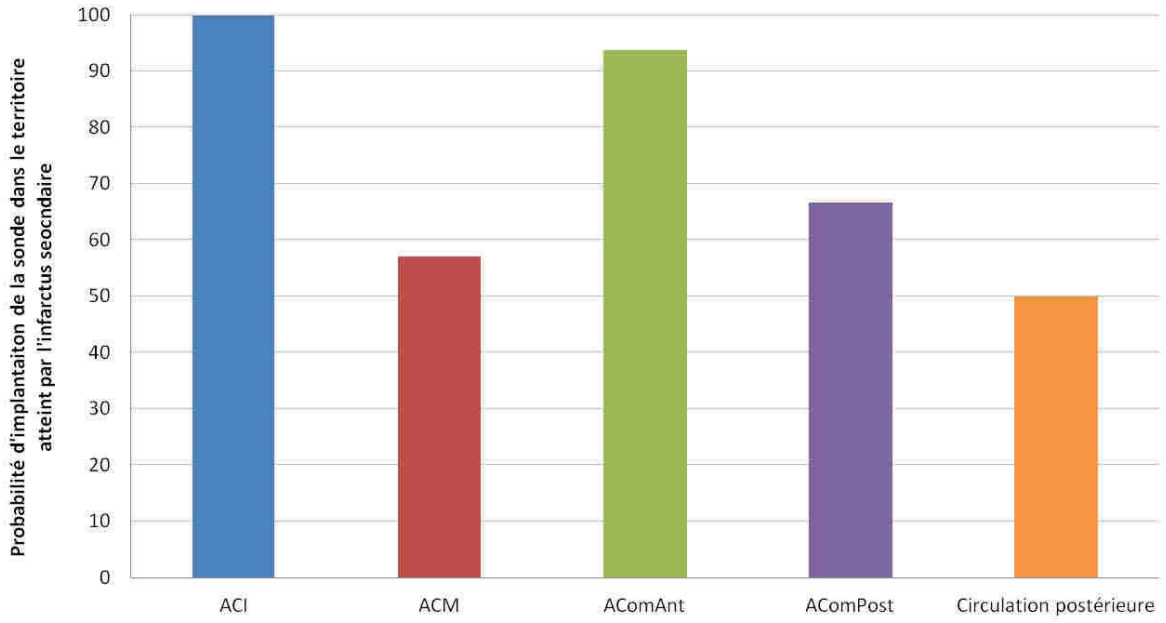


Figure 5. Pourcentage de présence de la sonde de cMD dans la zone atteinte par un infarctus cérébral secondaire lorsque cette sonde était implantée dans la zone théoriquement adéquate.
AComAnt : artère communicante antérieure; ACI : artère carotide interne; ACM : artère cérébrale moyenne; AComPost : artère communicante postérieure; AV : artère vertébrale; PICA : artère cérébelleuse postérieure inférieure; TB : tronc basilaire.

DISCUSSION

L'utilisation appropriée du monitoring par cMD dans les aSAH nécessite de prendre en compte son caractère local et également de prendre en compte la dispersion anatomique attendue des infarctus secondaires observés dans cette pathologie. Cependant, la répartition des territoires vasculaires les plus souvent atteints par ces lésions secondaires est peu décrite dans la littérature.[13,14] A l'heure actuelle, il demeure un consensus qui recommande d'implanter la sonde de cMD dans le territoire vasculaire de l'artère portant l'anévrisme.[8] Ce consensus est tout d'abord basé uniquement sur l'expérience clinique, sans réelles preuves scientifiques et il ne peut pas s'appliquer en pratique à tous les types d'anévrisme notamment en raison de la profondeur de certains territoires vasculaires (AComPost) ou en raison d'une difficulté d'accès au territoire du fait de la position du patient (territoires postérieurs).

En pratique, il parait clair que seul les territoires vasculaires des deux ACA et des deux ACM soient disponibles pour implanter la sonde de cMD. La question qui se pose alors est : est-il possible de trouver un compromis entre les contraintes pratiques liées à l'implantation et l'étendue des infarctus secondaires en fonction de la localisation de l'anévrisme afin de dégager des règles d'implantation optimisant l'intérêt de la cMD ?

Pour essayer de répondre à cette question, il a été recherché dans ce travail quels territoires présentaient le plus de risque d'être atteints en cas de survenue d'infarctus en fonction de la localisation de l'anévrisme rompu.

Dans la population étudiée, il a été observé de manière générale un nombre assez important d'infarctus secondaire (43.3% des patients). Effectivement, dans la littérature, l'incidence de ces infarctus secondaires à la DCI varie plutôt entre 19 et 38%.[1,15-18] Cette différence peut en revanche s'expliquer par la gravité clinique initiale qui était très élevée chez les patients inclus dans cette étude (70% de grade WFNS 4 et 5) alors que dans ces études de littérature ce pourcentage ne dépassent rarement 40%. Cette fréquence importante d'infarctus secondaire dans notre étude s'explique notamment par l'inclusion de l'ensemble des patients (n = 61) ayant fait l'objet d'un suivi par cMD pour lesquels le risque d'infarctus est extrêmement élevé car ce suivi par cMD ne peut être envisagé éthiquement que chez des patients aSAH graves. Ainsi, si ces patients sont retirés de la population, l'incidence des infarctus dans cette population diminue à 29% ce qui est dans ce cas comparables à ce qui est trouvé dans la littérature.

L'analyse des territoires atteints par un infarctus secondaire a permis d'identifier pour chaque le territoire vasculaire le plus souvent touché.

Ainsi, pour les aSAH en lien avec une rupture de l'AComAnt, le territoire des deux ACA est atteint dans 91.2% des cas d'infarctus secondaire. Pour les anévrismes d'une des deux ACM, le territoire vasculaire le plus souvent atteint est le territoire de l'ACM du côté de l'anévrisme (côté ipsilatéral). Pour les aSAH liées à une rupture d'un anévrisme sur les ACI ou sur les AComPost, le territoire vasculaire le plus souvent touché par l'infarctus est le territoire de l'ACM du coté ipsilatéral à la localisation de l'anévrisme (territoire atteint dans 80% et 76.5% des cas respectivement). Il parait ainsi possible pour ces quatres types d'anévrismes de trouver un compromis entre les contraintes pratiques, puisque ces territoires les plus souvent atteints sont implantables, et l'optimisation de l'intérêt de la cMD car la fréquence d'atteinte de ces territoires est assez importante (>75%).

En revanche, pour les aSAH causées par la rupture d'un anévrisme présent dans la circulation postérieure (PICA, TB, AV), les territoires les plus souvent atteints sont postérieurs comme attendu. Pour ces types d'anévrismes, le territoire vasculaire qui a la plus grande probabilité d'être touché par un infarctus n'est donc pas implantable en pratique. La question de l'intérêt des techniques de monitoring locales dans ces types d'anévrismes peut alors se poser.

Pour les patients victimes d'aSAH en raison de la rupture d'un anévrisme sur une des deux ACA (n = 8 mais 1 seul cas d'infarctus secondaire) ou sur une des deux ACP (n = 2 et aucun infarctus n'a été mis en évidence), notre étude ne contient pas assez de cas pour conclure sur les risques d'atteinte des territoires vasculaires

Dans la littérature, une seule étude a appliqué la même approche que ce travail. En effet, Miller *et al.* en 2012 se sont intéressés à la distribution anatomiques des infarctus secondaire afin également d'identifier des règles d'implantation pour les outils de monitoring locaux.[19] Sur les 107 patients inclus dans leur étude, 29 ont présenté un infarctus secondaire, soit 27% de ces patients ce qui représente une fréquence moins élevée que dans notre étude mais la répartition des grades WFNS était beaucoup plus hétérogènes dans leur étude avec seulement 41% de grade 4 et 5 (70% dans notre étude). Les résultats de leur étude sont tout à fait comparables aux nôtres (Tableau 7).

Tableau 7. Récapitulatif des résultats obtenus dans l'étude de Miller *et al.* sur le lien anatomique entre la localisation de l'anévrisme responsable de l'aSAH et le territoire vasculaire le plus souvent atteint par un infarctus secondaire.
ACA : artère cérébrale antérieure; ACI : artère carotide interne; ACM : artère cérébrale moyenne; AComAnt : artère communicante antérieure; AComPost : artère communicante postérieure; ACP : artère cérébrale postérieure.

Localisation de l'anévrisme des patients présentant un infarctus secondaire	Territoire vasculaire le plus souvent atteint (probabilité en %)
AComPost/ACM (n = 6)	ACM ipsilatéral à l'anévrisme (100%)
ACI (n = 4)	ACM ipsilatéral à l'anévrisme (75%)
ACA (n = 3)	ACA qui porte l'anévrisme (2/3)
ACP (n = 1)	Territoire postérieur (1/1)
AComAnt (n = 10)	ACA (80%)
Anévrismes de la circulation postérieure (n = 5)	Territoire postérieur (80%)

L'analyse de l'intérêt diagnostique et prédictif de l'infarctus secondaire a nécessité de regarder l'ensemble des images cérébrales (scanner et/ou IRM) afin d'observer si oui ou non la sonde de cMD a été implantée dans une zone ayant évolué vers l'infarctus. Cette analyse a pu également servir à l'évaluation de l'intérêt de ces règles d'implantation pour la détection de l'infarctus secondaire.

En effet, chez 47 patients sur les 61 qui ont fait l'objet d'un suivi par cMD, la sonde a été implantée dans les territoires vasculaires ayant le plus de risque d'évoluer vers l'infarctus (concordance générale de 77%). Au cours de leur hospitalisation 34 patients sur ces 47 ont montré un infarctus secondaire. Sur 34 infarctus, la sonde de cMD était implantée dans la zone de cet infarctus dans 79.4% des cas avec une disparité entre les différentes localisations de l'anévrisme responsable du saignement. Pour les anévrismes de l'AComAnt, la sonde a été implantée dans une zone finalement atteinte dans 93.8% des cas (15/16). Pour les anévrismes des ACI, cette concordance était de 100% (4/4), pour ceux des AComPost, elle était de 66.6% (2/3) et, de manière surprenante, pour ceux des ACM, elle était seulement de 57%. Pour les anévrismes de la circulation postérieure (PICA, AV, TB; n =4), la concordance était de 50%.

Dans la littérature, une seule étude très récente (Mai 2013), s'est intéressée à la concordance entre la zone d'implantation choisie et la zone finalement atteinte par l'infarctus secondaire.[20] Dans cette étude, cette concordance était de 95% pour les anévrismes des ACI (n infarctus associé à ce type d'anévrisme = 30), de 89% pour les anévrismes des ACM (n infarctus associé à ce type d'anévrisme = 14), de 78% pour les anévrismes de l'AComAnt (n infarctus associé à ce type d'anévrisme = 33) et de 23% pour les anévrismes vertébrobasilaires

(n infarctus associé à ce type d'anévrisme = 19). Les résultats de notre étude semblent équivalents à cette étude et viennent donc confirmer leurs résultats. Il faut tout de même noter que, par rapport à cette étude, nous observons dans notre population une concordance inférieure pour les anévrismes des ACM (57% vs 89%). Il parait difficile d'expliquer cette contradiction apparente mais il parait possible que dans notre étude l'incidence des infarctus focaux pourrait être plus importante que dans leur population. Une nouvelle étude parait être nécessaire pour confirmer ces premières données.

L'ensemble de ces données permet de proposer des règles d'implantation de la sonde de cMD suivante pour les anévrismes portés pour les AComAnt, les ACM, les AComPost et les ACI :

- AComAnt : il faut implanter la sonde dans les territoires antérieurs (ACA)
- ACM : la sonde doit être implantée dans le territoire de l'ACM porteuse de l'anévrisme
- AComPost et ACI : il faut implanter la sonde dans le territoire de l'ACM du côté ipsilatéral à l'anévrisme.

Pour les autres localisations anévrismales et notamment celles qui touchent la circulation postérieure, l'utilité de l'implantation d'une sonde de cMD est discutable et une réflexion semble nécessaire, au cas par cas, pour évaluer la balance bénéfices/risques.

Cependant, il faut garder à l'esprit que ces règles d'implantation ne peuvent tout de même pas garantir à 100% une efficacité de diagnostic de l'infarctus secondaire et ceci pour deux raisons principales :

- Ces infarctus secondaires peuvent toucher, de manières isolées, des territoires à distance de celui qui a théoriquement le plus de risque d'être atteint (situations observées dans 14.1% des infarctus secondaires observés chez patients porteurs d'anévrismes sur l'AComAnt, sur les ACM, sur les AComPost ou sur les ACI)
- Il demeure possible que la sonde ne soit finalement pas dans la zone de l'infarctus secondaire même si celui-ci est dans le territoire vasculaire où la sonde est placée notamment en raison des infarctus de faibles tailles (situations rencontrées dans 20.6% des patients inclus dans notre étude)

Pour conclure, des règles d'implantation ont été définies et validée en pratique en prenant l'exemple du suivi des patients victimes d'aSAH par microdialyse intracérébrale. Nous avons pu clairement identifié que le monitoring local par l'intermédiaire de sonde semble être restreinte qu'à certain type d'anévrisme (AComAnt, ACM, AComPost, ACI). Il demeure tout de même primordial d'interpréter les données de ce genre de monitoring en ayant bien en tête les limites de ces approches. De plus, l'interprétation des données recueillies nécessite obligatoirement une comparaison avec les données d'imagerie (étendue des lésions ischémiques par rapport à la zone d'implantation de la sonde) pour garantir sa fiabilité. Au vu des limites de ces approches locales, il peut paraitre justifier qu'elles ne soient pas le seul moyen de surveillance de ces patients et l'association notamment à des techniques de suivi plus "global" pourrait s'avérer nécessaire.

REFERENCES

1 Washington CW, Zipfel GJ. Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: a review and assessment of the literature. Neurocrit Care. 2011;15:312-7.

2 Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, 3rd, 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;15:211-40.

3 Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, Benndorf G, Lanksch WR. Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2001;94:740-9.

4 Claassen J, Hirsch LJ, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Emerson RG*, et al.* Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. Clin Neurophysiol. 2004;115:2699-710.

5 Kett-White R, Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, Gupta AK, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Adverse cerebral events detected after subarachnoid hemorrhage using brain oxygen and microdialysis probes. Neurosurgery. 2002;50:1213-21; discussion 21-2.

6 Hanggi D. Monitoring and detection of vasospasm II: EEG and invasive monitoring. Neurocrit Care. 2011;15:318-23.

7 Stocchetti N. Triggers for aggressive interventions in subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2011;15:324-8.

8 Bellander BM, Cantais E, Enblad P, Hutchinson P, Nordstrom CH, Robertson C*, et al.* Consensus meeting on microdialysis in neurointensive care. Intensive Care Med. 2004;30:2166-9.

9 Vergouwen MD. Vasospasm versus delayed cerebral ischemia as an outcome event in clinical trials and observational studies. Neurocrit Care. 2011;15:308-11.

10 Rabinstein AA. The AHA Guidelines for the Management of SAH: what we know and so much we need to learn. Neurocrit Care. 2009;10:414-7.

11 Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT*, et al.* Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. Stroke. 2012;43:1711-37.

12 Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet. 1975;1:480-4.

13 Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, McClelland RL, Fulgham JR, Manno EM*, et al.* Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2004;35:1862-6.

14 Rabinstein AA, Weigand S, Atkinson JL, Wijdicks EF. Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2005;36:992-7.

15 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.

16 Dankbaar JW, Rijsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJ, Rinkel GJ. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neuroradiology. 2009;51:813-9.
17 Ko SB, Choi HA, Carpenter AM, Helbok R, Schmidt JM, Badjatia N*, et al.* Quantitative analysis of hemorrhage volume for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2011;42:669-74.
18 Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks 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. 2010;41:2391-5.
19 Miller CM, Palestrant D. Distribution of delayed ischemic neurological deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and implications for regional neuromonitoring. Clin Neurol Neurosurg. 2012;114:545-9.
20 Ulrich CT, Fung C, Vatter H, Setzer M, Gueresir E, Seifert V*, et al.* Occurrence of vasospasm and infarction in relation to a focal monitoring sensor in patients after SAH: placing a bet when placing a probe? PLoS One. 2013;8:e62754.

PARTIE 5. DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

L'aSAH est une pathologie difficile à prendre en charge qui doit être considérée, en cas de suspicion, comme une urgence diagnostique et thérapeutique nécessitant un transfert systématique et rapide de ces patients dans des centres universitaires spécialisés. Les techniques d'investigation et de traitement ont considérablement évolué au cours des vingt dernières années.[77] Ces progrès n'ont cependant pas contribué à réduire de manière importante la mortalité et les séquelles fonctionnelles observées dans cette pathologie.[108] La brutalité et la sévérité des complications susceptibles de survenir sont des explications potentielles de la stagnation de ces chiffres de morbi-mortalité.[8]

Les aSAH dites initialement graves représentent la forme clinique qui concentre les difficultés de prise en charge précédemment évoquées. En effet les complications secondaires sont plus fréquentes et la surveillance clinique de ces patients est rendue difficile soit en raison de leur état comateux, soit en raison de la nécessité d'une sédation prolongée. Dans la prise en charge de ces formes cliniques particulières, les cliniciens ont ainsi fortement besoin d'outils leur permettant de mettre en évidence les changements d'état clinique de leur patient.

L'introduction en réanimation de la cMD, du CRVJ et de la mesure de la $PbtO_2$ a ainsi représenté la possibilité de surveiller l'évolution en continu de l'équilibre oxydo-réducteur du cerveau renseignant ainsi sur l'apparition d'éventuelles complications modifiant les conditions biochimiques initialement enregistrées. L'étude du métabolisme énergétique cérébral par l'intermédiaire de ces techniques a notamment permis d'identifier des perturbations neurochimiques corrélées à la survenue de l'ischémie cérébrale secondaire (DCI) qui représente la complication principale de ces patients en raison de son risque d'évolution vers l'infarctus cérébral, lésion neurologique irréversible expliquant plus de 30% des décès et des séquelles fonctionnelles observées.[486,512,513,518,534,535] Des profils biochimiques ont également été corrélés au pronostic fonctionnel péjoratif à long terme.[450,533] Malgré le nombre d'études sur ce sujet, l'intérêt réel de ce type de suivi n'est pas clairement établi et le scepticisme demeure chez certains cliniciens. Ce constat peut notamment s'expliquer par l'absence de preuve de l'intérêt de l'emploi de ces techniques pour la prise en charge individualisée de chaque patient du fait de l'absence de valeur seuils décisionnelles faisant consensus.

Le travail présenté dans ce manuscrit consistait ainsi à tenter d'évaluer le réel intérêt du suivi du métabolisme énergétique cérébral par la cMD, le CRVJ et la mesure de la $PbtO_2$ en essayant d'identifier des profils biochimiques corrélés au pronostic fonctionnel à long terme et/ou à la survenue d'une DCI. Ces profils devront également présenter des

performances de prédiction et de diagnostic suffisantes pour envisager une application directe de ces valeurs seuil dans la prise en charge individuelle des patients victimes d'aSAH.

1 QUALITES DES DONNEES RECOLTEES POUR CONDUIRE LES DIFFERENTES ETUDES

Pour essayer de répondre à ces différentes questions, il était nécessaire de pouvoir combiner en tant les données biologiques avec les données cliniques, para-cliniques et les données cliniques. Le premier objectif était ainsi de constituer une réelle base de données incluant tous les patients étudiés et permettant par la suite de pouvoir tester les hypothèses de travail. Cette première étape consistait donc à reprendre, de manière rétrospective, chaque dossier-patient et à répertorier chaque évènement clinique, thérapeutique ou d'imagerie susceptible de pouvoir expliquer des variations des paramètres biologiques monitorés dans ces études. Les dossiers cliniques évalués se sont montrés très complets avec à chaque fois des comptes-rendus chirurgicaux, cliniques et para-cliniques très détaillés. La quasi-totalité des imageries cérébrales a pu être récupérée ainsi que les comptes-rendus radiologiques qui les accompagnaient. D'un point de vue global, l'ensemble des données récoltées était de bonne qualité. Cependant, le caractère rétrospectif de cette collection de données ne permet pas d'exclure que des données surtout cliniques, non précisées dans le compte-rendu, ont pu être omises dans les différentes études. Une autre limite importante à la qualité des données récoltées est le peu d'IRM cérébrales effectuées au cours du suivi de ces patients. En effet, la grande majorité des examens d'imagerie était constitués de scanners cérébraux. Ce dernier point représente une difficulté non négligeable lorsque l'on s'intéresse à l'intérêt du suivi biochimique du métabolisme énergétique pour diagnostiquer une DCI. Nous évoquerons, de nouveau, cette limite de manière plus précise un peu plus loin dans la discussion

En parallèle, il était également nécessaire de reprendre et surtout d'harmoniser l'ensemble des données du monitoring biochimique ce qui a représenté un travail assez conséquent. Tous les résultats ont pu être présentés en fonction du temps avec des valeurs à chaque heure pendant l'ensemble de l'hospitalisation du patient. Une fois la compilation de l'ensemble des données, il nous a semblé indispensable de garantir la fiabilité de ces résultats avant leur interprétation, par l'intermédiaire d'une validation analytique de l'automate de biochimie permettant l'analyse des microdialysats au lit du patient. En effet, la connaissance des paramètres analytiques notamment la fidélité et la précision de chacune des méthodes est primordiale pour interpréter correctement ces données biologiques. De plus, dans la

littérature, il n'existait aucune validation analytique de cet automate. Le travail publié qui a ainsi été conduit nous a permis de mettre en exergue deux critères importants : d'une part les trois techniques (lactate, pyruvate, glucose) présentent globalement une qualité analytique acceptable en considérant le contexte de leur utilisation et d'autre part qu'un programme de contrôle de qualité est indispensable pour garantir leur fiabilité tout au long du suivi d'un patient. En effet, une calibration automatique de chacun des paramètres s'effectue toutes les 6 heures et les paramètres d'acceptation pré-réglés dans l'automate et non accessibles à l'opérateur peuvent laisser passer certaines calibrations non acceptable analytiquement. Ainsi un contrôle de qualité externe doit être passé après chaque calibration. La nécessité d'un programme de contrôle de qualité doit être prise en compte dans l'application directe de ce genre de technique car elle oblige l'implication d'un personnel biologique compétent et expérimenté dans la gestion de ce genre de programme.

Ce dernier point qui a été soulevé dans cette étude n'est pas un problème pour le CHU de Lyon car le laboratoire de Neurobiologie s'occupe de la gestion des automates depuis le début de la mise en place de ces techniques de monitoring en pratique clinique. Il existe ainsi un lien quotidien et fort entre les équipes cliniques et les équipes biologiques au sein de ce CHU. C'est effectivement le laboratoire qui, depuis longtemps, est responsable de la gestion des consommables, des maintenances sur l'automate, de la formation du personnel infirmier à l'utilisation de l'appareil et des éventuelles pannes rencontrées. Depuis l'obtention de l'ISCUS^{Flex}, un programme de contrôle de qualité interne a également été mis en place. Ainsi, après chaque calibration, un contrôle de qualité préparé par le laboratoire est passé par le personnel infirmier du service de réanimation. Les infirmiers sont formés à l'interprétation rapide de ces contrôles et en cas de questions et de problèmes, le laboratoire est dans tous les cas disponibles 24 heures /24 et 7 jours/7. Ce type d'organisation semble maintenant indispensable avec la mise en place de la norme Européenne ISO 15189 obligatoire pour l'ensemble des activités biologiques.

La qualité globale des données cliniques et biologiques garanti par l'ensemble des précautions évoqués précédemment nous a permis d'envisager avec confiance une interprétation correcte de ces données brutes.

2 SUIVI DU METABOLISME ENERGETIQUE CEREBRAL ET PREDICTION DU PRONOSTIC A LONG TERME

L'objectif de cette partie du travail de thèse était de montrer le réel intérêt du suivi du métabolisme énergétique cérébral pour prédire, à l'échelon individuel, le pronostic à long terme des patients victimes d'aSAH graves à l'aide de trois techniques de monitoring disponible dans le CHU : la microdialyse intracérébrale, le cathéter jugulaire rétrograde et la mesure de la $PbtO_2$.

Il a d'abord été envisagé d'étudier l'intérêt isolé de chacune de ces techniques. Ainsi, pour chacune des techniques utilisés, les paramètres biologiques obtenus ont pu être comparés au sein de deux populations de patients distinctes et différenciées en fonction de leur pronostic à long terme évalué par l'intermédiaire de l'échelle GOS. Ces comparaisons globales de groupe nous ont tout d'abord permis de confirmer que des profils métaboliques particulier déjà évoqué dans la littérature étaient corrélé à l'évolution clinique à long terme.[447,494,533,536]

En effet, des valeurs de MR basses, paramètre obtenu à l'aide du RJVC et évocateur d'une hyperglycolyse relative étaient corrélées un pronostic péjoratif à long terme. Ces données sont ainsi en accord avec l'étude précédente d'Oertel. [447] De plus, nous avons montré, pour la première fois, que le suivi de ces valeurs basses de MR permet de prédire l'issue fonctionnelle à long terme à l'échelon individuel. En effet, l'observation d'au moins 3 valeurs de MR <3.35 constitue un réel biomarqueur de la prédiction de cette issue fonctionnelle du fait d'une sensibilité/spécificité supérieures à 80%. Ce résultat constitue ainsi une preuve de concept de l'intérêt de ce paramètre pour la prise en charge individuelle des patients victimes d'aSAH.

Les données obtenues par les techniques de cMD et de $PbtO_2$ ont permis de mettre en évidence plusieurs points : tout d'abord, contrairement aux idées reçues, la présence de concentrations basses de glucose, de pyruvate ou de $PbtO_2$ ne sont pas significativement corrélées à une issue clinique péjorative à long terme. De même, les valeurs élevées de lactate prises globalement ne sont pas corrélées à une issue défavorable.

De ces observations, il est possible de mettre en avant un point important pour l'utilisation de ce genre de paramètres biochimiques : il n'est pas concevable d'interpréter les paramètres mesurés de manière isolée à l'exception du MR. Il parait donc important d'évaluer l'intérêt de leur association.

Dans un deuxième temps, nous avons évalué l'intérêt de combiner les différentes techniques de manière suivante pour prédire ce pronostic : paramètres de cMD entre eux et avec la $PbtO_2$ et paramètres de cMD, $PbtO_2$ et RJVC.

En essayant d'associer les paramètres de cMD entre eux et avec la mesure de la $PbtO_2$, nous avons premièrement observé que les évènements de ratio L/P > 40 étaient plus fréquents dans le groupe de patients présentant une issue défavorable (31.9% vs 12.3%). Ces résultats sont en accord avec les données de ces précédentes études montrant le lien entre ces évènements de crises métaboliques et une issue défavorable.[494,533] En revanche, à l'échelle individuelle, le nombre d'évènement de ratio L/P > 40 est peu performant pour prédire l'issue des patients aSAH de notre population : il s'agit d'un profil qui présente une très bonne sensibilité mais une spécificité médiocre de l'issue fonctionnelle à long terme.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'origine physiopathologique des valeurs élevées de lactate (> 4 mmol/L). Dans le groupe de patients présentant une issue fonctionnelle favorable, ces valeurs élevées de lactate > 4 mmol/L étaient plus fréquemment liées à une hyperglycolyse cérébrale (pyruvate > 119 µmol/L) que dans le groupe présentant une issue défavorable (78.2% vs 44%) même si cette différence n'est pas statistiquement significative. Ce résultat est ainsi en accord avec les observations décrites dans la littérature [449] notamment celles d'Oddo *et al.* qui ont comparé la fréquence de cet évènement métabolique entre un groupe de patient décédé et un groupe de patients survivants [450]. Ils ont ainsi observé que les évènements de lactate hyperglycolytique étaient beaucoup plus fréquents dans le groupe survivants que dans l'autre groupe (88% vs 13%). La différence entre les groupes de patients était plus importante dans leur étude que dans la nôtre. Ceci peut s'expliquer par la définition plus stricte du phénomène biochimique de "lactate hyperglycolytique" que nous avons choisi. En effet, un évènement de lactate hyperglycolytique était défini dans notre étude par des valeurs élevées de lactate (>4 mmol/L) combinées à des valeurs de pyruvate >119 µmol/L et des valeurs de $PbtO_2$ >20 mmHg alors que dans l'étude d'Oddo *et al* aucune limite de $PbtO_2$ n'était appliquée dans cette définition.[450] Bien que de légères différences puissent être évoquées, nos données viennent tout de même confirmer que les élévations de lactate liées au phénomène d'hyperglycolyse sont corrélées à une issue favorable des patients aSAH et suggèrent de nouveau que le lactate peut constituer un substrat énergétique alternatif pour les neurones en cas d'agression cérébrale. En revanche,

l'utilisation de ce profil biochimique n'est pas envisageable pour prédire l'issue fonctionnelle à l'échelon individuel.

A l'inverse, les valeurs de lactates > 4 mmol/L liées à des situations hypoxiques ($PbtO_2$ < 20 mmHg) ont été exclusivement observées dans le groupe de patients présentant une issue défavorable au cours de notre étude (8.9% vs 0%). Ce résultat est également en accord avec les données d'Oddo *et al.* qui avaient observé cette même corrélation[450] dans des proportions un peu moins importantes. De manière beaucoup plus intéressante, nous avons pu montrer que la présence d'au moins un évènement de lactate hypoxique pouvait prédire, à l'échelon individuel, une issue défavorable des patients aSAH avec une efficacité compatible avec celle d'un biomarqueur. Ce profil biochimique est ainsi très spécifique d'une issue défavorable à long terme mais présente une sensibilité assez faible.

Enfin, nous avons essayé de combiner plusieurs de ces profils en choisissant deux profils surtout sensibles (ratio L/P >40, $PbtO_2$ <20 mmHg) et le profil de lactate hypoxique très spécifique. Cette combinaison présente l'intérêt d'améliorer la performance globale de la prédiction à l'échelon individuel.

Dans une dernière étude, nous avons évalué l'intérêt de combiner l'ensemble ces paramètres chez des patients ayant fait l'objet d'un suivi simultané par les trois techniques de monitoring. L'association d'un paramètre très sensible (ratio L/P >40) et deux autres paramètres plus spécifiques (lactate hypoxique et MR) est potentiellement utilisable pour une application en pratique clinique dans la prise en charge individualisée de ces patients aSAH. De plus, cette association présente des performances prédictives supérieures à celles des paramètres pris séparément.

Au final, ces différentes évaluations ont permis de montrer, pour la première fois, que le suivi du métabolisme énergétique cérébral par cMD, CRVJ et $PbtO_2$ peut permettre de prédire, à l'échelon individuel, l'issue fonctionnelle à long terme des patients victimes d'aSAH graves seulement dans les deux conditions suivantes :

- Si une seule technique peut être utilisée : seul le suivi du MR par l'intermédiaire du RJVC doit être envisagé
- Combinaison cMD / $PbtO_2$ ou cMD / $PtbO_2$ / RJVC

En effet, l'utilisation de la cMD ou de la $PbtO_2$ de manière isolée ne présente pas d'intérêt dans l'application évaluée. L'ensemble de ces données peut ainsi représenter une

preuve de concept pour envisager de confirmer cette hypothèse par une étude clinique prospective et multicentrique. En effet, une des principales limite de ce travail réside dans son caractère rétrospectif et effectué dans un seul centre.

Concernant les limites de ces études, il faut également évoquer le caractère invasif de ces techniques qui peut représenter un frein à leur utilisation à plus grande échelle. Bien que très peu de complications liées à ce type de monitoring ont été observé dans ces études, il convient d'envisager leur application uniquement dans le suivi des patients d'aSAH initialement graves et dans celui des patients ne présentant pas de réveil rapide ou nécessitant une sédation prolongée. Il semble ainsi envisageable de réserver ce genre de suivi biologique lorsque la surveillance clinique est limitée voire impossible.

La méthode d'évaluation du pronostic à long terme peut également être discutée. En effet, le score GOS ne permet pas une analyse très fine de l'issue fonctionnelle des patients victimes d'aSAH. Il serait ainsi intéressant d'utiliser d'autres types d'échelles présentant notamment une analyse neuropsychologique plus abouti comme la Modified Rankin Scale.[104] Une analyse plus fine de devenir fonctionnel de ces patients pourrait permettre d'observer des corrélations entre les profils biochimiques identifiés et certains type d'handicaps ou de difficultés neuropsychologiques. L'introduction de ces échelles cliniques sera envisagée dans les prochaines études prospectives.

En perspective, nous envisageons également d'analyser l'intérêt pronostic d'autres composés que ceux du métabolisme énergétique cérébral pour essayer d'identifier de meilleur biomarqueur. Pour cela, une étude biologique de nombreux composés sera conduite sur les échantillons biologiques de la collection du laboratoire. Après expertise, nous espérerons identifier un panel de biomarqueurs permettant une prédiction efficace de l'évolution à long terme. Cette étude pourra ainsi servir de base à la mise en place de nouveau protocole clinique de prise en charge visant l'amélioration du pronostic de ces patients victimes d'aSAH.

3 METABOLISME ENERGETIQUE CEREBRAL ET DIAGNOSTIC DE L'ISCHEMIE CEREBRALE SECONDAIRE

La détection précoce des complications ischémiques secondaires représente l'un des principaux objectif conduisant à une prise en charge efficace des patients victimes d'aSAH. En effet, la lutte contre la DCI est un combat de première importance pour envisager une issue favorable à long terme car cette DCI peut, en l'absence de traitement adéquat, causer l'apparition de lésions cérébrales irréversibles (infarctus cérébraux secondaires) qui explique les séquelles et handicaps observés chez les patients victimes d'aSAH. La nécessité de détecter de manière précoce cette complication s'explique ainsi essentiellement de deux façons : premièrement une détection précoce pourrait permettre la mise en place rapide d'une thérapeutique spécifique limitant ainsi l'apparition de lésions irréversibles et deuxièmement une détection précoce associée à un traitement efficace constitue un schéma de prise en charge pouvant permettre d'améliorer l'issue fonctionnelle de ces patients.

A l'heure actuelle, le diagnostic de la DCI est purement clinique et des arguments para-cliniques (DTC) et/ou radiologique (scanner, IRM) viennent conforter les cliniciens dans leur diagnostic.[70,77] Ce mode de diagnostic est la plupart du temps efficace chez les patients cliniquement évaluables mais en revanche un gain de précocité de diagnostic est tout de même envisageable en utilisant des marqueurs biologiques car l'apparition de troubles cliniques est concomitante à une DCI déjà bien constituée. De plus, des DCI observées par imagerie cérébrale mais cliniquement asymptomatique sont également possible. Ce mode de diagnostic est en revanche très limité voir sans intérêt lorsque l'examen clinique est difficile ou impossible. Ce genre de situation n'est malheureusement pas rare en pratique. Il se pose alors la question de savoir comment détecter au plus vite ces complications ischémiques chez ce genre de patients. L'ensemble de ces observations cliniques explique le besoin de rechercher des marqueurs biologiques dans cette application. L'identification de biomarqueurs pourrait en effet simplifier et optimiser la prise en charge des patients aSAH.

L'hypothèse explicative principale de la survenue de ces ischémies secondaires a pendant longtemps été le vasospasme cérébral.[125,144,537] Il a ainsi été évoqué que la réduction du débit cérébral consécutive à ce vasospasme pouvait entrainer un métabolisme anaérobie des cellules cérébrales irriguées par l'artère spasmée qui entrainait par la suite une augmentation du lactate combinée à une diminution du glucose et du pyruvate dans le milieu interstitiel. Cette hypothèse physiopathologique a été à l'origine du développement important

de techniques permettant le suivi de ce métabolisme énergétique car il offrait l'espoir d'obtenir des données susceptibles de permettre un diagnostic de ces complications.

Pour étudier le métabolisme énergétique cérébral, deux approches différentes ont été développées : une approche dite "locale" à l'aide de technique permettant une mesure de paramètres dans un endroit très précis du cerveau (ex : cMD et $PbtO_2$) et une approche dite "globale" utilisant des techniques offrant un reflet général du métabolisme énergétique (ex : RJVC : reflet de tout un hémicortex).

Dans la littérature, il n'existe pas actuellement de données consensuelles démontrant réellement l'intérêt de l'une de ces techniques pour détecter ces complications ischémiques à l'échelon individuel. Ce constat peut s'expliquer de façon différente si l'on considère le type d'approche utilisé (locale ou globale).

3.1 APPROCHE GLOBALE : RJVC

Concernant les paramètres du métabolisme énergétique cérébral obtenu par l'intermédiaire du RJVC, l'ensemble des études s'intéresse au LOI et à la JADL.[444,455-457,459] Effectivement, plusieurs équipes ont réussi à montrer que des valeurs élevées de ces deux paramètres étaient observées dans les situations ischémiques. En revanche, aucune valeur seuil consensuelle n'a réellement vu le jour de ces études. Nous évoquons ainsi dans ce travail, pour la première fois, que le suivi de l'OGI (ou du MR) peut permettre de détecter la survenue d'un infarctus cérébral à l'échelon individuel. Effectivement, observer des valeurs d'OGI < 0.56 au cours du suivi d'un patient victime d'aSAH est fortement évocateur de la survenue potentielle d'un infarctus secondaire dans l'hemicortex surveillé (sensibilité : 88.1 %, spécificité : 90.5 %). Ainsi, ce paramètre biochimique pourrait être un réel biomarqueur de cette situation clinique particulière. L'observation globale de phénomènes d'hyperglycolyse relative, signifiés par ces diminutions d'OGI, serait évocateur d'une augmentation des besoins énergétiques probablement liée à l'agression cérébrale initiale mais également par établissement d'une hypoxie importante.

Nous avons également observé dans le chapitre 6 que ce rapport entre l'oxygène et le glucose cérébral présente une cinétique d'évolution qui est parallèle à celle de la survenue du

vasospasme. Ainsi, il parait possible d'évoquer que les variations de ce paramètre renseigne sur la survenue du vasospasme qui par la suite pourrait évoluer vers un véritable infarctus.

L'une des principales force de ce travail réside dans le nombre assez conséquent de patients incluent dans cette étude. De plus, la population de patients étudiés est très homogène car uniquement des patients aSAH graves ont été inclus ce qui peut permettre de considérer ces résultats comme étant très fiable dans ce genre de population. Cependant, il ne peut pas être exclu que certains patients du groupe contrôle soit manifestement mal classés en raison du fait que la grande majorité des imageries cérébrales de cette étude étaient des scanners cérébraux qui sont beaucoup moins sensibles dans la détection des ischémies et des infarctus comparativement à l'IRM. De plus, il est évident que ces données nécessitent une confirmation par des études dans d'autres centres et si possible de manière prospective. Néanmoins, il parait envisageable d'évoquer que ces données préliminaires peuvent servir de preuves de concept pour considérer que le suivi du métabolisme énergétique cérébral par le RJVC peut présenter un intérêt pour détecter les complications ischémiques secondaires à l'échelon individuel chez les patients victimes d'aSAH graves.

3.2 APPROCHE LOCALE : CMD ET $PbtO_2$

Lorsque l'on s'intéresse au suivi du métabolisme énergétique cérébral par une approche locale comme le sont les suivis par cMD et par la mesure de la $PbtO_2$, il est malheureusement difficilement contestable que son utilisation en pratique clinique de routine peut être remise en question. Bien que son apport est indéniable d'un point de vue physiopathologique, il n'a pas encore été identifié de valeurs seuils faisant réellement consensus si bien que le poids de cette technique dans la prise de décision du clinicien, concernant la mise en place d'une thérapeutique particulière, est encore très limité dans cette application.

Malgré le nombre conséquent d'études cliniques impliquant ce type de monitoring local, les résultats sont très contrastés et il semble que chaque équipe utilise ses propres valeurs seuils qui sont excessivement différentes en fonction des centres d'études.[502,510-512,538-541] Ce manque d'harmonisation peut être responsable de la remise en question du design de ces études. Effectivement, si l'on veut évaluer l'intérêt d'un monitoring local pour détecter la

survenue d'une ischémie cérébrale secondaire, il parait obligatoire de prendre en compte les points suivants :

- Il convient tout d'abord de savoir où implanter la sonde en essayant de le faire dans la zone ayant le plus grand risque d'évoluer potentiellement vers une DCI afin de maximiser l'intérêt de ce suivi
- Pour qu'un paramètre mesuré localement puisse être intéressant pour détecter la survenue d'une ischémie, il faut d'une part que la sonde permettant sa mesure soit dans la zone cérébrale atteinte par l'ischémie et d'autre part qu'il existe une corrélation entre la survenue de la complication et la variation du paramètre biologique dessinant ainsi un profil caractéristique de cette situation clinique
- Il faut disposer d'une autre technique permettant de certifier la présence d'une ischémie au moment précis de la variation biologique
- Il faut également être capable d'interpréter les données biologiques locales en fonction de l'étendue des différentes lésions ischémiques afin d'envisager une classification correcte des patients pour analyser les résultats obtenus de manière fiable.

Ces différentes règles d'utilisation de ce genre de suivi ne sont pas forcément toutes respectées dans les différentes études cliniques précédemment publiées et cela peut servir à expliquer l'absence de résultats probants à l'échelon individuel. Les règles utilisées pour classifier les patients dans le groupe DCI ne sont pas très clairement définies : il n'est effectivement jamais précisé s'il a été procédé à l'exclusion des patients présentant une DCI et/ou un infarctus secondaire mais pour lesquels la sonde n'était pas implanté dans une zone cérébrale atteinte par ces complications. L'exclusion de ces patients est pourtant primordiale pour garantir la fiabilité de l'interprétation des résultats.

Pour des raisons tout à fait compréhensible d'un point de vue pratique, les imageries cérébrales sont le plus souvent des scanners, l'IRM étant encore très peu utilisée en pratique. Malheureusement, le scanner est beaucoup moins sensible que l'IRM (notamment la séquence de diffusion) pour détecter une ischémie cérébrale. De plus, quelle que soit la technique utilisée, il est impossible d'avoir en continu l'évolution de l'apparition de cette ischémie, si bien qu'il est excessivement difficile de dater précisément le début d'une ischémie pour ensuite pouvoir la corréler aux données cliniques. Malheureusement il est encore actuellement difficile de passer outre ce fait. Ces dernières observations suggèrent que dans les études utilisant principalement le scanner, certains patients de la population contrôle peuvent

potentiellement être mal classés et ce biais de sélection peut potentiellement expliquer ce manque de valeurs seuils consensuelles.

Avant de pouvoir interpréter les résultats en prenant en considération les différents points cités précédemment, il convient de prendre en considération le problème du choix de la zone d'implantation. En effet, pour garantir l'intérêt optimal de ce genre de monitoring, il est extrêmement important de choisir cette zone d'implantation de façon réfléchie et pragmatique. Comme nous l'avons déjà évoqué, le consensus de 2004 décrivant les règles d'implantation n'est pas suffisamment adapté à la pratique clinique courante.[488] Ainsi, nous avons conduit une étude incluant un grand nombre de patients permettant d'identifier et de valider des règles d'implantation adapté à la pratique. A partir de cette étude, il a été possible de décrire des règles assez précises qui prennent en compte la localisation de l'anévrisme responsable du saignement et les zones qui sont implantables en pratique. Nous avons également pu montrer que ces approches locales ne semble intéressantes que dans certains types d'anévrismes. En effet, les zones cérébrales postérieures n'étant pas implantables, le monitoring de ces patients par ce genre d'approche n'a que peu d'intérêt.

Les règles identifiées dans notre travail étant en accord avec l'unique étude s'intéressant à ce sujet, il est primordial de publier rapidement ces données afin qu'elle servent à l'ensemble de la communauté.[506] Même si dans la pratique, les cliniciens ne suivaient pas forcément le consensus de 2004 et utilisaient plutôt leurs règles empiriques basées presque exclusivement sur leur expérience professionnelle qui se rapproche très fortement de celles précédemment décrites, ce travail vient montrer de manière scientifique que des règles précises d'implantation peuvent être identifiées.

Au regard de nos données, ces règles identifiées et validées doivent être directement incluses dans le protocole d'utilisation de ce type d'approche locale.

Il a par la suite été envisagé, à la fin de ce travail de thèse, de décrire des valeurs seuils décisionnelles pour les paramètres obtenus par l'intermédiaire de la cMD et de la PbtO2 permettant un diagnostic des complications ischémiques secondaires à partir d'une analyse rétrospective des données déjà obtenues. Cette étude a malheureusement été peu fructueuse car l'interprétation de l'évolution des profils s'avère excessivement difficile. En effet, par expérience, il existe des cas où la datation exacte de la survenue d'une complication ischémique est très facile (Fig 24A) mais à l'inverse, il existe de nombreuses situations où la datation s'avère beaucoup plus difficile (Fig. 24B)

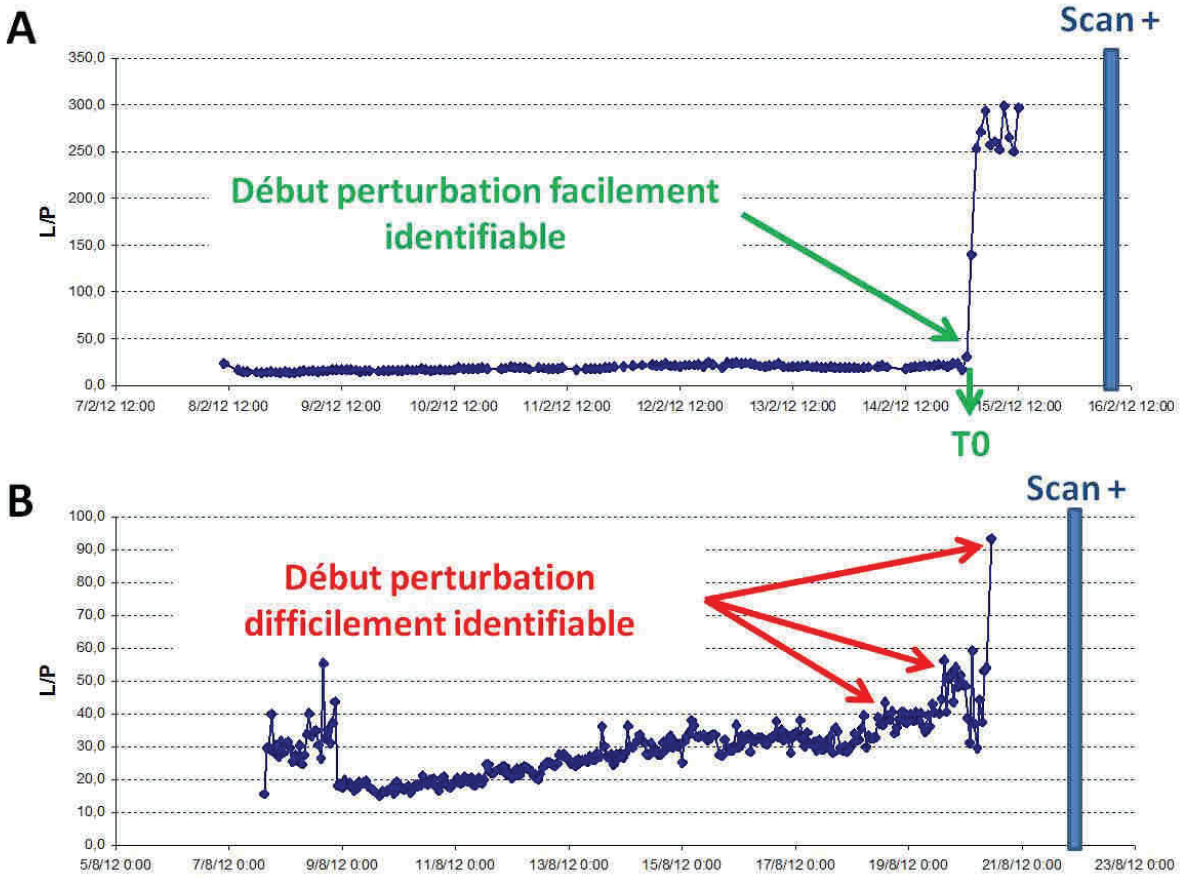


Figure 24. Exemple d'évolution du ratio lactate/pyruvate, paramètre obtenu par l'intermédiaire de la microdialyse intracérébrale, chez deux patients victimes d'aSAH.
Sur le suivi biochimique du premier patient (A), il est aisément possible de dater, de manière précise, l'apparition d'une situation ischémique par l'intermédiaire de l'élévation du ratio lactate/pyruvate (Flèche verte). En revanche, lorsque l'on observe le suivi du ratio lactate/pyruvate chez le deuxième patient (B), la datation exacte de l'apparition d'évènement ischémique est beaucoup plus difficile car l'augmentation du ratio lactate/pyruvate a été graduelle, par pallier (Flèches rouges). En l'absence de valeurs seuils décisionnelles fiables, l'interprétation en pratique de ce genre de profil s'avère compliqué et peut entrainer un retard dans la prise en charge thérapeutique du patient.

Ainsi, l'interprétation globale de ces données s'avère assez difficile et nécessite des outils statistiques puissants surtout pour essayer d'évaluer l'intérêt de la combinaison de plusieurs paramètres. En raison de ces difficultés rencontrées, il n'a malheureusement pas été possible de conclure sur l'intérêt réel de ces paramètres biologiques pour diagnostiquer la DCI.

3.3 PERSPECTIVES DE CE TRAVAIL

L'étude sur l'intérêt des paramètres de la cMD et de la $PbtO_2$ sera évidemment à poursuivre. Pour cela, une collaboration avec le service de biostatistiques des Hospices Civils

de Lyon vient récemment de voir le jour. Ce travail prendra encore un certain temps avant de pouvoir conclure de manière formelle. Il sera éventuellement envisagé d'intégrer les données d'autres centres afin d'augmenter le nombre de patients et d'améliorer par conséquent la fiabilité des conclusions.

En cas de résultats probants de cette étude rétrospective, il sera évidemment mis en place une étude clinique prospective évaluant le réel intérêt des valeurs seuils décisionnelles précédemment identifiés. Pour garantir une classification fiable des patients dans le groupe contrôle et dans le groupe de patients ayant présenté un infarctus secondaire en lien avec une DCI, il a déjà été convenu entre les différents services du Centre Hospitalier Universitaire que chaque patient fera l'objet d'une IRM cérébrale à distance de l'évènement hémorragique.

En dernier lieu, il sera envisagé d'étudier l'intérêt d'autres composés dans cette application en analysant, de manière rétrospective les échantillons de la collection biologique.

PARTIE 6. CONCLUSION

Les conclusions sur l'intérêt, à l'échelon individuel, du suivi du métabolisme énergétique chez les patients victimes d'aSAH graves dépendent d'une part de l'application (pronostic à long terme ou diagnostic de la DCI) et de la technique de monitoring utilisé (cMD, $PbtO_2$ et/ou RJVC).

Lorsque l'on s'intéresse à la prédiction de l'issue fonctionnelle à long terme des patients victimes d'aSAH, il est indéniable que le suivi du métabolisme énergétique cérébral présente un réel intérêt à l'échelon individuel mais uniquement dans certaines conditions d'utilisation. En effet, seul le suivi des valeurs du MR, paramètre obtenu à l'aide du RJVC, peut être utilisé de manière isolée. En revanche, la cMD et la $PbtO_2$ ne doivent pas être envisagées seules mais seulement en combinaison entre elles ou associées toutes les deux au MR du RJVC.
Il a pu être montré qu'associer ces techniques permettait d'améliorer l'efficacité de la prédiction. La combinaison qui permet la meilleure prédiction du pronostic à l'échelon individuel associe des valeurs de ratio L/P >40, des lactates hypoxiques et des valeurs de MR >3.34. Il parait ainsi envisageable d'inclure ce suivi du métabolisme énergétique cérébral dans le protocole de prise en charge de ces patients aSAH. A partir des valeurs seuils décisionnelles identifiées dans ce travail, ce suivi pourrait permettre d'aider et de guider le clinicien pour choisir de renforcer les thérapeutiques de protection cérébrale chez les patients présentant des variations biochimiquement évocatrices d'une issue péjorative à long terme.

Concernant le diagnostic de la DCI, les conclusions sont plus disparates. Tout d'abord, il a pu être montré, pour la première fois, que le MR (ou l'OGI) peut être potentiellement considéré comme un biomarqueur efficace dans cette application faisant ainsi que le RJVC est une technique qui peut être envisagée dans le suivi biochimique de ces patients aSAH.
Concernant les techniques utilisant une surveillance, ce travail ne permet pas de conclure de manière définitive. En effet, toutes les conditions n'était pas réunies pour permettre une interprétation fiable des données de cMD et de $PbtO_2$. En revanche, des règles d'implantation des sondes servant au suivi local ont été identifiées et validées à l'aide d'une étude comportant un grand nombre de patients aSAH. Il a pu être montré que ces techniques de suivi local doivent être réservées à certains type d'anévrisme. Ainsi, il parait important d'incorporer ces règles dans les futures études cliniques pour garantir et optimiser l'intérêt de ce type de suivi biochimique. Pour conclure de manière ferme et définitive sur l'intérêt du suivi par la cMD, la $PbtO_2$ ou par la combinaison de ces techniques, il est indispensable de poursuivre ce travail en

exploitant les données à l'aide d'outils statistiques spécifiques. Une collaboration avec le service de Biostatistiques des Hospices Civils de Lyon est ainsi en cours et permettra de répondre à cette dernière question.

Bien que ces techniques demeurent assez invasives, ce travail vient montrer que le suivi du métabolisme énergétique cérébral ne doit pas être abandonné et qu'il doit être envisagé dans la prise en charge de tous les patients victimes d'aSAH chez qui la surveillance clinique quotidienne est malheureusement non informative. Bien qu'une confirmation par des études prospectives multicentriques semble nécessaire, des valeurs seuils décisionnelles ont pu être identifiées pour certains paramètres représentant ainsi une avancée non négligeable qui pourra faciliter l'utilisation de ces techniques en pratique clinique et leur incorporation dans le schéma décisionnel de la mise en place d’une thérapeutique adaptée.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(A l'exception de celles présentées dans les différents articles)

1 van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. Lancet. 2007;369:306-18.
2 Bederson JB, Connolly ES, Jr., Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, *et al.* Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke. 2009;40:994-1025.
3 Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. Neurology. 2010;74:1494-501.
4 Vergouwen MD, Etminan N, Ilodigwe D, Macdonald RL. Lower incidence of cerebral infarction correlates with improved functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 2011;31:1545-53.
5 Feigin VL, Findlay M. Advances in subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2006;37:305-8.
6 Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes J, Meyer JW, Jacobson MF. Lifetime cost of stroke in the United States. Stroke. 1996;27:1459-66.
7 Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. Stroke. 1997;28:660-4.
8 Coppadoro A, Citerio G. Subarachnoid hemorrhage: an update for the intensivist. Minerva Anestesiol. 2011;77:74-84.
9 McCormick WF, Nofzinger JD. Saccular Intracranial Aneurysms: An Autopsy Study. J Neurosurg. 1965;22:155-9.
10 Inagawa T, Hirano A. Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. Surg Neurol. 1990;34:361-5.
11 Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, *et al.* International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. Lancet. 2002;360:1267-74.
12 Winn HR, Jane JA, Sr., Taylor J, Kaiser D, Britz GW. Prevalence of asymptomatic incidental aneurysms: review of 4568 arteriograms. J Neurosurg. 2002;96:43-9.
13 Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2011;10:626-36.
14 Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. Stroke. 1998;29:251-6.
15 Kojima M, Nagasawa S, Lee YE, Takeichi Y, Tsuda E, Mabuchi N. Asymptomatic familial cerebral aneurysms. Neurosurgery. 1998;43:776-81.
16 Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M, *et al.* Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. Stroke. 1998;29:359-62.
17 Nahed BV, Bydon M, Ozturk AK, Bilguvar K, Bayrakli F, Gunel M. Genetics of intracranial aneurysms. Neurosurgery. 2007;60:213-25.
18 Bonneville F, Sourour N, Biondi A. Intracranial aneurysms: an overview. Neuroimaging Clin N Am. 2006;16:371-82.
19 Weir B. Unruptured intracranial aneurysms: a review. J Neurosurg. 2002;96:3-42.
20 Cloft HJ, Kallmes DF, Kallmes MH, Goldstein JH, Jensen ME, Dion JE. Prevalence of cerebral aneurysms in patients with fibromuscular dysplasia: a reassessment. J Neurosurg. 1998;88:436-40.
21 Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. Stroke. 1994;25:889-903.
22 Zhang B, Fugleholm K, Day LB, Ye S, Weller RO, Day IN. Molecular pathogenesis of subarachnoid haemorrhage. Int J Biochem Cell Biol. 2003;35:1341-60.
23 Ruigrok YM, Rinkel GJ. Genetics of intracranial aneurysms. Stroke. 2008;39:1049-55.
24 Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. J Neurosurg. 2008;108:1052-60.
25 Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, *et al.* Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. Stroke. 2012;43:1711-37.
26 Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, Khoury J, Carrozzella J, Pancioli A, *et al.* Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. Stroke. 2002;33:1321-6.
27 de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78:1365-72.
28 Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. Stroke. 2007;38:1404-10.
29 Clarke M. Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. Neuroradiology. 2008;50:653-64.
30 White PM, Wardlaw JM. Unruptured intracranial aneurysms. J Neuroradiol. 2003;30:336-50.
31 Setzer M, Beck J, Hermann E, Raabe A, Seifert V, Vatter H, *et al.* The influence of barometric pressure changes and standard meteorological variables on the occurrence and clinical features of subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol. 2007;67:264-72.
32 Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, Meissner I, Brown RD, Jr., Piepgras DG, *et al.* Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. Lancet. 2003;362:103-10.
33 Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A. Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. Acta Neurol Scand. 1991;84:277-81.
34 Linn FH, Wijdicks EF, van der Graaf Y, Weerdesteyn-van Vliet FA, Bartelds AI, van Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Lancet. 1994;344:590-3.
35 Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;65:791-3.
36 Ohman J. Hypertension as a risk factor for epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. Neurosurgery. 1990;27:578-81.
37 Sundaram MB, Chow F. Seizures associated with spontaneous subarachnoid hemorrhage. Can J Neurol Sci. 1986;13:229-31.
38 Audibert G, Puybasset L, Bruder N, Hans P, Berre J, Beydon L, *et al.* [Severe subarachnoid haemorrhage: natremia and renal function]. Ann Fr Anesth Reanim. 2005;24:742-5.
39 Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg. 1968;28:14-20.
40 Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, *et al.* A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51:1457.
41 Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974;2:81-4.
42 Mahindu A, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Assaad N, Morgan MK. Similarities and differences in aneurysmal subarachnoid haemorrhage between eastern Finland and northern Sydney. J Clin Neurosci. 2008;15:617-21.

43 Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapkovich ND, Connolly ES, *et al.* Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. JAMA. 2004;291:866-9.
44 Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery. 1980;6:1-9.
45 Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, *et al.* Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. Stroke. 2001;32:2012-20.
46 Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med. 2000;342:29-36.
47 Cruickshank A, Auld P, Beetham R, Burrows G, Egner W, Holbrook I, *et al.* Revised national guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. Ann Clin Biochem. 2008;45:238-44.
48 Petzold A, Sharpe LT, Keir G. Spectrophotometry for cerebrospinal fluid pigment analysis. Neurocrit Care. 2006;4:153-62.
49 Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, *et al.* Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. Stroke. 2004;35:502-6.
50 Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, Paley MN, Jellinek DA, Powell T, *et al.* Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;70:205-11.
51 van Gelder JM. Computed tomographic angiography for detecting cerebral aneurysms: implications of aneurysm size distribution for the sensitivity, specificity, and likelihood ratios. Neurosurgery. 2003;53:597-605.
52 Westerlaan HE, Gravendeel J, Fiore D, Metzemaekers JD, Groen RJ, Mooij JJ, *et al.* Multislice CT angiography in the selection of patients with ruptured intracranial aneurysms suitable for clipping or coiling. Neuroradiology. 2007;49:997-1007.
53 White PM, Gilmour JN, Weir NW, Innes B, Sellar RJ. AngioCT in the management of neurointerventional patients: a prospective, consecutive series with associated dosimetry and resolution data. Neuroradiology. 2008;50:321-30.
54 Kadri S, Brunel H, Bourbotte G, Delort P, Lust S, Bonafe A. [Can multislice helical computed tomography replace conventional angiography in the diagnosis of non traumatic subarachnoid hemorrhage?]. J Neuroradiol. 2006;33:45-50.
55 Wardlaw JM, White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. Brain. 2000;123 (Pt 2):205-21.
56 Raaymakers TW. Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: frequency and risk factors. MARS Study Group. Magnetic Resonance Angiography in Relatives of patients with Subarachnoid hemorrhage. Neurology. 1999;53:982-8.
57 Cloft HJ, Joseph GJ, Dion JE. Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis. Stroke. 1999;30:317-20.
58 Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. Stroke. 2001;32:1176-80.
59 Tanno Y, Homma M, Oinuma M, Kodama N, Ymamoto T. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan. A cooperative study. J Neurol Sci. 2007;258:11-6.
60 Brilstra EH, Algra A, Rinkel GJ, Tulleken CA, van Gijn J. Effectiveness of neurosurgical clip application in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2002;97:1036-41.
61 Roos YB, de Haan RJ, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;68:337-41.
62 Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, *et al.* International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. Lancet. 2005;366:809-17.
63 Proust F, Bonafe A, Lejeune JP, de Kersaint-Gilly A, Gabrillargues J, Dufour H, *et al.* [Severe subarachnoid haemorrhage: aneurysm occlusion]. Ann Fr Anesth Reanim. 2005;24:746-55.
64 Sasaki T, Sato M, Oinuma M, Sakuma J, Suzuki K, Matsumoto M, *et al.* Management of poor-grade patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the acute stage: Importance of close monitoring for neurological grade changes. Surg Neurol. 2004;62:531-5.
65 Dupont SA, Wijdicks EF, Lanzino G, Rabinstein AA. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview for the practicing neurologist. Semin Neurol. 2010;30:545-54.
66 ter Laan M, Mooij JJ. Improvement after treatment of hydrocephalus in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: implications for grading and prognosis. Acta Neurochir (Wien). 2006;148:325-8.
67 Lanzino G, D'Urso PI, Suarez J. Seizures and anticonvulsants after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2011;15:247-56.
68 Claassen J, Bateman BT, Willey JZ, Inati S, Hirsch LJ, Mayer SA, *et al.* Generalized convulsive status epilepticus after nontraumatic subarachnoid hemorrhage: the nationwide inpatient sample. Neurosurgery. 2007;61:60-4.
69 Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr., Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. J Neurosurg. 1990;73:18-36.
70 Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks 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. 2010;41:2391-5.
71 Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KT. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. Br J Anaesth. 2012;109:315-29.
72 Washington CW, Zipfel GJ. Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: a review and assessment of the literature. Neurocrit Care. 2011;15:312-7.
73 Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M, *et al.* Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2002;50:749-55.
74 Audibert G, Steinmann G, de Talance N, Laurens MH, Dao P, Baumann A, *et al.* Endocrine response after severe subarachnoid hemorrhage related to sodium and blood volume regulation. Anesth Analg. 2009;108:1922-8.
75 Palmer BF. Hyponatraemia in a neurosurgical patient: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:262-8.
76 Brimioulle S, Orellana-Jimenez C, Aminian A, Vincent JL. Hyponatremia in neurological patients: cerebral salt wasting versus inappropriate antidiuretic hormone secretion. Intensive Care Med. 2008;34:125-31.

77 Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, 3rd, 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;15:211-40.
78 Wartenberg KE, Mayer SA. Medical complications after subarachnoid hemorrhage: new strategies for prevention and management. Curr Opin Crit Care. 2006;12:78-84.
79 Banki N, Kopelnik A, Tung P, Lawton MT, Gress D, Drew B, *et al.* Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2006;105:15-20.
80 Friedman JA, Pichelmann MA, Piepgras DG, McIver JI, Toussaint LG, 3rd, McClelland RL, *et al.* Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2003;52:1025-31.
81 Lee VH, Oh JK, Mulvagh SL, Wijdicks EF. Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2006;5:243-9.
82 Muroi C, Keller M, Pangalu A, Fortunati M, Yonekawa Y, Keller E. Neurogenic pulmonary edema in patients with subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg Anesthesiol. 2008;20:188-92.
83 Miketic JK, Hravnak M, Sereika SM, Crago EA. Elevated cardiac troponin I and functional recovery and disability in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Am J Crit Care. 2010;19:522-8.
84 Hravnak M, Frangiskakis JM, Crago EA, Chang Y, Tanabe M, Gorcsan J, 3rd, *et al.* Elevated cardiac troponin I and relationship to persistence of electrocardiographic and echocardiographic abnormalities after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2009;40:3478-84.
85 Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Pavlicova M, Huddleston D, Kreiter KT, *et al.* Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. Neurology. 2007;68:1013-9.
86 Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC, Weeks JB, Bayman EO, *et al.* Perioperative fever and outcome in surgical patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2009;64:897-908.
87 Stevens RD, Nyquist PA. The systemic implications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurol Sci. 2007;261:143-56.
88 Rabinstein AA, Sandhu K. Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78:1278-80.
89 Badjatia N, Fernandez L, Schmidt JM, Lee K, Claassen J, Connolly ES, *et al.* Impact of induced normothermia on outcome after subarachnoid hemorrhage: a case-control study. Neurosurgery. 2010;66:696-700.
90 Sampson TR, Dhar R, Diringer MN. Factors associated with the development of anemia after subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2010;12:4-9.
91 Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, *et al.* Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2006;34:617-23.
92 Naidech AM, Jovanovic B, Wartenberg KE, Parra A, Ostapkovich N, Connolly ES, *et al.* Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2007;35:2383-9.
93 Oddo M, Milby A, Chen I, Frangos S, MacMurtrie E, Maloney-Wilensky E, *et al.* Hemoglobin concentration and cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2009;40:1275-81.
94 Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, *et al.* Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. Neurology. 2002;59:669-74.
95 Lanier WL, Stangland KJ, Scheithauer BW, Milde JH, Michenfelder JD. The effects of dextrose infusion and head position on neurologic outcome after complete cerebral ischemia in primates: examination of a model. Anesthesiology. 1987;66:39-48.
96 Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. BMJ. 1997;314:1303-6.
97 Schlenk F, Vajkoczy P, Sarrafzadeh A. Inpatient hyperglycemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to cerebral metabolism and outcome. Neurocrit Care. 2009;11:56-63.
98 Schlenk F, Nagel A, Graetz D, Sarrafzadeh AS. Hyperglycemia and cerebral glucose in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Intensive Care Med. 2008;34:1200-7.
99 Helbok R, Schmidt JM, Kurtz P, Hanafy KA, Fernandez L, Stuart RM, *et al.* Systemic glucose and brain energy metabolism after subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2010;12:317-23.
100 Alaraj A, Wallace A, Mander N, Aletich V, Charbel FT, Amin-Hanjani S. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia type II in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2010;69:1030-6.
101 Kim GH, Hahn DK, Kellner CP, Komotar RJ, Starke R, Garrett MC, *et al.* The incidence of heparin-induced thrombocytopenia Type II in patients with subarachnoid hemorrhage treated with heparin versus enoxaparin. J Neurosurg. 2009;110:50-7.
102 Ray WZ, Strom RG, Blackburn SL, Ashley WW, Sicard GA, Rich KM. Incidence of deep venous thrombosis after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2009;110:1010-4.
103 Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet. 1975;1:480-4.
104 van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke. 1988;19:604-7.
105 Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). Stroke. 2000;31:1843-50.
106 van Heuven AW, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJ. Validation of a prognostic subarachnoid hemorrhage grading scale derived directly from the Glasgow Coma Scale. Stroke. 2008;39:1347-8.
107 Haug T, Sorteberg A, Finset A, Lindegaard KF, Lundar T, Sorteberg W. Cognitive functioning and health-related quality of life 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in preoperative comatose patients (Hunt and Hess Grade V patients). Neurosurgery. 2010;66:475-84.
108 Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Lancet Neurol. 2011;10:349-56.
109 Mayer SA, Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, *et al.* Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. Neurology. 2002;59:1750-8.
110 Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2010;41:e519-36.
111 Haug T, Sorteberg A, Sorteberg W, Lindegaard KF, Lundar T, Finset A. Cognitive outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: time course of recovery and relationship to clinical, radiological, and management parameters. Neurosurgery. 2007;60:649-56.
112 Bendel P, Koivisto T, Aikia M, Niskanen E, Kononen M, Hanninen T, *et al.* Atrophic enlargement of CSF volume after subarachnoid hemorrhage: correlation with

neuropsychological outcome. AJNR Am J Neuroradiol. 2010;31:370-6.
113 Bendel P, Koivisto T, Kononen M, Hanninen T, Hurskainen H, Saari T, *et al.* MR imaging of the brain 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: randomized study comparing surgical with endovascular treatment. Radiology. 2008;246:543-52.
114 Powell J, Kitchen N, Heslin J, Greenwood R. Psychosocial outcomes at 18 months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1119-24.
115 Morris PG, Wilson JT, Dunn L. Anxiety and depression after spontaneous subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2004;54:47-52.
116 Schuiling WJ, Rinkel GJ, Walchenbach R, de Weerd AW. Disorders of sleep and wake in patients after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2005;36:578-82.
117 Visser-Meily JM, Rhebergen ML, Rinkel GJ, van Zandvoort MJ, Post MW. Long-term health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with psychological symptoms and personality characteristics. Stroke. 2009;40:1526-9.
118 Passier PE, Visser-Meily JM, Rinkel GJ, Lindeman E, Post MW. Life satisfaction and return to work after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2010;20:324-9.
119 Wermer MJ, Kool H, Albrecht KW, Rinkel GJ. Subarachnoid hemorrhage treated with clipping: long-term effects on employment, relationships, personality, and mood. Neurosurgery. 2007;60:91-7.
120 Greebe P, Rinkel GJ, Hop JW, Visser-Meily JM, Algra A. Functional outcome and quality of life 5 and 12.5 years after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. J Neurol. 2010;257:2059-64.
121 Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. Neurology. 1998;50:1413-8.
122 Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Changes in functional outcome and quality of life in patients and caregivers after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2001;95:957-63.
123 Robertson EG. Cerebral lesions due to intracranial aneurysms. Brain. 1949;72:150-85.
124 Ecker A, Riemenschneider PA. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. J Neurosurg. 1951;8:660-7.
125 Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time course of vasospasm in man. J Neurosurg. 1978;48:173-8.
126 Bederson JB, Levy AL, Ding WH, Kahn R, DiPerna CA, Jenkins AL, 3rd, *et al.* Acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1998;42:352-60.
127 Dorsch NW, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects. J Clin Neurosci. 1994;1:19-26.
128 Dorsch N. A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture. Acta Neurochir Suppl. 2011;110:5-6.
129 Naidech AM, Drescher J, Tamul P, Shaibani A, Batjer HH, Alberts MJ. Acute physiological derangement is associated with early radiographic cerebral infarction after subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77:1340-4.
130 Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects. Stroke. 2011;42:924-9.
131 Minhas PS, Menon DK, Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Clark JC, *et al.* Positron emission tomographic cerebral perfusion disturbances and transcranial Doppler findings among patients with neurological deterioration after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2003;52:1017-22.
132 Petruk KC, West M, Mohr G, Weir BK, Benoit BG, Gentili F, *et al.* Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. J Neurosurg. 1988;68:505-17.
133 Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. Neurology. 1998;50:876-83.
134 Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, *et al.* Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. Stroke. 2008;39:3015-21.
135 Polin RS, Coenen VA, Hansen CA, Shin P, Baskaya MK, Nanda A, *et al.* Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2000;92:284-90.
136 Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bhatia R, Major S, Drenckhahn C, *et al.* Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. Brain. 2006;129:3224-37.
137 Cahill J, Calvert JW, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 2006;26:1341-53.
138 Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, Vajkoczy P, Macdonald RL, Nishizawa S, *et al.* Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. Neurol Res. 2009;31:151-8.
139 Stein SC, Levine JM, Nagpal S, LeRoux PD. Vasospasm as the sole cause of cerebral ischemia: how strong is the evidence? Neurosurg Focus. 2006;21:E2.
140 Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, *et al.* Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2011;42:919-23.
141 Dankbaar JW, Rijsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJ, Rinkel GJ. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neuroradiology. 2009;51:813-9.
142 Clark JF, Pyne-Geithman G. Vascular smooth muscle function: The physiology and pathology of vasoconstriction. Pathophysiology. 2005;12:35-45.
143 Crowley RW, Medel R, Kassell NF, Dumont AS. New insights into the causes and therapy of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. Drug Discov Today. 2008;13:254-60.
144 Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1985;16:562-72.
145 Macdonald RL, Weir BK. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. Stroke. 1991;22:971-82.
146 Macdonald RL, Weir BK, Grace MG, Martin TP, Doi M, Cook DA. Morphometric analysis of monkey cerebral arteries exposed in vivo to whole blood, oxyhemoglobin, methemoglobin, and bilirubin. Blood Vessels. 1991;28:498-510.
147 Pluta RM. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. Pharmacol Ther. 2005;105:23-56.
148 Macdonald RL. Pathophysiology and molecular genetics of vasospasm. Acta Neurochir Suppl. 2001;77:7-11.
149 Weir B, Macdonald RL, Stoodley M. Etiology of cerebral vasospasm. Acta Neurochir Suppl. 1999;72:27-46.
150 Kolias AG, Sen J, Belli A. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage:

putative mechanisms and novel approaches. J Neurosci Res. 2009;87:1-11.
151 Kranc KR, Pyne GJ, Tao L, Claridge TD, Harris DA, Cadoux-Hudson TA*, et al.* Oxidative degradation of bilirubin produces vasoactive compounds. Eur J Biochem. 2000;267:7094-101.
152 Clark JF, Reilly M, Sharp FR. Oxidation of bilirubin produces compounds that cause prolonged vasospasm of rat cerebral vessels: a contributor to subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm. J Cereb Blood Flow Metab. 2002;22:472-8.
153 Clark JF, Sharp FR. Bilirubin oxidation products (BOXes) and their role in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 2006;26:1223-33.
154 Pyne-Geithman GJ, Nair SG, Stamper DN, Clark JF. Role of bilirubin oxidation products in the pathophysiology of DIND following SAH. Acta Neurochir Suppl. 2013;115:267-73.
155 Lyons MA, Shukla R, Zhang K, Pyne GJ, Singh M, Biehle SJ*, et al.* Increase of metabolic activity and disruption of normal contractile protein distribution by bilirubin oxidation products in vascular smooth-muscle cells. J Neurosurg. 2004;100:505-11.
156 Pyne-Geithman GJ, Morgan CJ, Wagner K, Dulaney EM, Carrozzella J, Kanter DS*, et al.* Bilirubin production and oxidation in CSF of patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 2005;25:1070-7.
157 Zimmermann M, Seifert V. Endothelin and subarachnoid hemorrhage: an overview. Neurosurgery. 1998;43:863-75.
158 Miyauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. Annu Rev Physiol. 1999;61:391-415.
159 Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Goto K, Masaki T. A novel peptide vasoconstrictor, endothelin, is produced by vascular endothelium and modulates smooth muscle Ca2+ channels. J Hypertens Suppl. 1988;6:S188-91.
160 Kessler IM, Pacheco YG, Lozzi SP, de Araujo AS, Jr., Onishi FJ, de Mello PA. Endothelin-1 levels in plasma and cerebrospinal fluid of patients with cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol. 2005;64 Suppl 1:S1:2-5.
161 Kastner S, Oertel MF, Scharbrodt W, Krause M, Boker DK, Deinsberger W. Endothelin-1 in plasma, cisternal CSF and microdialysate following aneurysmal SAH. Acta Neurochir (Wien). 2005;147:1271-9.
162 Kobayashi H, Ide H, Ishii H, Kabuto M, Handa Y, Kubota T. Endothelin-1 levels in plasma and cerebrospinal fluidfollowing subarachnoid haemorrhage. J Clin Neurosci. 1995;2:252-6.
163 Pluta RM, Boock RJ, Afshar JK, Clouse K, Bacic M, Ehrenreich H*, et al.* Source and cause of endothelin-1 release into cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1997;87:287-93.
164 Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, Bertsch T, Schmeck J, Schutt S*, et al.* Endothelin-1 in subarachnoid hemorrhage: An acute-phase reactant produced by cerebrospinal fluid leukocytes. Stroke. 2000;31:2971-5.
165 Hansen-Schwartz J, Hoel NL, Zhou M, Xu CB, Svendgaard NA, Edvinsson L. Subarachnoid hemorrhage enhances endothelin receptor expression and function in rat cerebral arteries. Neurosurgery. 2003;52:1188-94; 94-5.
166 Hansen-Schwartz J. Receptor changes in cerebral arteries after subarachnoid haemorrhage. Acta Neurol Scand. 2004;109:33-44.
167 Beg SA, Hansen-Schwartz JA, Vikman PJ, Xu CB, Edvinsson LI. ERK1/2 inhibition attenuates cerebral blood flow reduction and abolishes ET(B) and 5-HT(1B) receptor upregulation after subarachnoid hemorrhage in rat. J Cereb Blood Flow Metab. 2006;26:846-56.
168 Ansar S, Vikman P, Nielsen M, Edvinsson L. Cerebrovascular ETB, 5-HT1B, and AT1 receptor upregulation correlates with reduction in regional CBF after subarachnoid hemorrhage. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007;293:H3750-8.
169 Macdonald RL. Clazosentan: an endothelin receptor antagonist for treatment of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Expert Opin Investig Drugs. 2008;17:1761-7.
170 Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A*, et al.* Preventing vasospasm improves outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: rationale and design of CONSCIOUS-2 and CONSCIOUS-3 trials. Neurocrit Care. 2010;13:416-24.
171 Leslie JB, Watkins WD. Eicosanoids in the central nervous system. J Neurosurg. 1985;63:659-68.
172 Boullin DJ, Bunting S, Blaso WP, Hunt TM, Moncada S. Responses of human and baboon arteries to prostaglandin endoperoxides and biologically generated and synthetic prostacyclin: their relevance to cerebral arterial spasm in man. Br J Clin Pharmacol. 1979;7:139-47.
173 Cook DA. Mechanisms of cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage. Pharmacol Ther. 1995;66:259-84.
174 Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. Physiol Rev. 2002;82:131-85.
175 Kehl F, Cambj-Sapunar L, Maier KG, Miyata N, Kametani S, Okamoto H*, et al.* 20-HETE contributes to the acute fall in cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage in the rat. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002;282:H1556-65.
176 Roman RJ, Renic M, Dunn KM, Takeuchi K, Hacein-Bey L. Evidence that 20-HETE contributes to the development of acute and delayed cerebral vasospasm. Neurol Res. 2006;28:738-49.
177 Marin J, Rodriguez-Martinez MA. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions. Pharmacol Ther. 1997;75:111-34.
178 Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. Atheroscler Suppl. 2003;4:33-40.
179 Landim MB, Casella Filho A, Chagas AC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis. Clinics (Sao Paulo). 2009;64:471-8.
180 Pluta RM, Thompson BG, Dawson TM, Snyder SH, Boock RJ, Oldfield EH. Loss of nitric oxide synthase immunoreactivity in cerebral vasospasm. J Neurosurg. 1996;84:648-54.
181 Jung CS, Iuliano BA, Harvey-White J, Espey MG, Oldfield EH, Pluta RM. Association between cerebrospinal fluid levels of asymmetric dimethyl-L-arginine, an endogenous inhibitor of endothelial nitric oxide synthase, and cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2004;101:836-42.
182 Macdonald RL, Weir BK. Cerebral vasospasm and free radicals. Free Radic Biol Med. 1994;16:633-43.
183 Cook DA, Vollrath B. Free radicals and intracellular events associated with cerebrovascular spasm. Cardiovasc Res. 1995;30:493-500.
184 Asano T, Matsui T. Antioxidant therapy against cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Cell Mol Neurobiol. 1999;19:31-44.
185 Polidori MC, Frei B, Rordorf G, Ogilvy CS, Koroshetz WJ, Beal MF. Increased levels of plasma cholesteryl ester hydroperoxides in patients with subarachnoid hemorrhage. Free Radic Biol Med. 1997;23:762-7.
186 Suzuki H, Kanamaru K, Kuroki M, Sun H, Waga S, Miyazawa T. Effects of tirilazad mesylate on vasospasm and phospholipid hydroperoxides in a primate model of subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1999;30:450-5.
187 Dorsch NW, Kassell NF, Sinkula MS. Metaanalysis of trials of tirilazad mesylate in aneurysmal SAH. Acta Neurochir Suppl. 2001;77:233-5.

188 Chaichana KL, Pradilla G, Huang J, Tamargo RJ. Role of inflammation (leukocyte-endothelial cell interactions) in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. World Neurosurg. 2009;73:22-41.
189 Sercombe R, Dinh YR, Gomis P. Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. Jpn J Pharmacol. 2002;88:227-49.
190 Bhardwaj A. SAH-induced cerebral vasospasm: unraveling molecular mechanisms of a complex disease. Stroke. 2003;34:427-33.
191 Henker R, Carlson KK. Fever: applying research to bedside practice. AACN Adv Crit Care. 2007;18:76-87.
192 Rousseaux P, Scherpereel B, Bernard MH, Graftieaux JP, Guyot JF. Fever and cerebral vasospasm in ruptured intracranial aneurysms. Surg Neurol. 1980;14:459-65.
193 Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS, Chang Y, Ogilvy CS, *et al.* Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. Neurology. 2001;56:1299-304.
194 Weir B, Disney L, Grace M, Roberts P. Daily trends in white blood cell count and temperature after subarachnoid hemorrhage from aneurysm. Neurosurgery. 1989;25:161-5.
195 McGirt MJ, Mavropoulos JC, McGirt LY, Alexander MJ, Friedman AH, Laskowitz DT, *et al.* Leukocytosis as an independent risk factor for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2003;98:1222-6.
196 Pellettieri L, Carlson CA, Lindholm L. Is the vasospasm following subarachnoidal hemorrhage an immunoreactive disease? Experientia. 1981;37:1170-1.
197 Pellettieri L, Nilsson B, Carlsson CA, Nilsson U. Serum immunocomplexes in patients with subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1986;19:767-71.
198 Graetz D, Nagel A, Schlenk F, Sakowitz O, Vajkoczy P, Sarrafzadeh A. High ICP as trigger of proinflammatory IL-6 cytokine activation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurol Res. 2009.
199 Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, *et al.* Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. Biol Psychiatry. 2009;65:296-303.
200 Sarrafzadeh A, Schlenk F, Gericke C, Vajkoczy P. Relevance of cerebral interleukin-6 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2010;13:339-46.
201 Schoch B, Regel JP, Wichert M, Gasser T, Volbracht L, Stolke D. Analysis of intrathecal interleukin-6 as a potential predictive factor for vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2007;60:828-36.
202 Fountas KN, Tasiou A, Kapsalaki EZ, Paterakis KN, Grigorian AA, Lee GP, *et al.* Serum and cerebrospinal fluid C-reactive protein levels as predictors of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article. Neurosurg Focus. 2009;26:E22.
203 Kubo Y, Ogasawara K, Kakino S, Kashimura H, Tomitsuka N, Sugawara A, *et al.* Serum inflammatory adhesion molecules and high-sensitivity C-reactive protein correlates with delayed ischemic neurologic deficits after subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol. 2008;69:592-6.
204 Mathiesen T, Fuchs D, Wachter H, von Holst H. Increased CSF neopterin levels in subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1990;73:69-71.
205 Ryba M, Walski M, Iwanska K, Glowicki K, Pastuszko M. The possible role of endothelium in prevention of rebleeding in experimental subarachnoid hemorrhage (SAH). Neuropatol Pol. 1992;30:263-70.
206 Hughes JT, Schianchi PM. Cerebral artery spasm. A histological study at necropsy of the blood vessels in cases of subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1978;48:515-25.
207 Nagata K, Sasaki T, Mori T, Nikaido H, Kobayashi E, Kim P, *et al.* Cisternal talc injection in dog can induce delayed and prolonged arterial constriction resembling cerebral vasospasm morphologically and pharmacologically. Surg Neurol. 1996;45:442-7.
208 Peterson JW, Kwun BD, Hackett JD, Zervas NT. The role of inflammation in experimental cerebral vasospasm. J Neurosurg. 1990;72:767-74.
209 Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin CL, Calisaneller T, Ley KF, *et al.* Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. Neurosurgery. 2003;53:123-33.
210 Provencio JJ. Inflammation in subarachnoid hemorrhage and delayed deterioration associated with vasospasm: a review. Acta Neurochir Suppl. 2013;115:233-8.
211 Kusaka G, Ishikawa M, Nanda A, Granger DN, Zhang JH. Signaling pathways for early brain injury after subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 2004;24:916-25.
212 Shimoda M, Hoshikawa K, Shiramizu H, Oda S, Yoshiyama M, Osada T, *et al.* Early infarction detected by diffusion-weighted imaging in patients with subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir (Wien). 2010;152:1197-205.
213 Nornes H, Magnaes B. Intracranial pressure in patients with ruptured saccular aneurysm. J Neurosurg. 1972;36:537-47.
214 Schwartz AY, Masago A, Sehba FA, Bederson JB. Experimental models of subarachnoid hemorrhage in the rat: a refinement of the endovascular filament model. J Neurosci Methods. 2000;96:161-7.
215 Hayashi T, Suzuki A, Hatazawa J, Kanno I, Shirane R, Yoshimoto T, *et al.* Cerebral circulation and metabolism in the acute stage of subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2000;93:1014-8.
216 Sehba FA, Ding WH, Chereshnev I, Bederson JB. Effects of S-nitrosoglutathione on acute vasoconstriction and glutamate release after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1999;30:1955-61.
217 Uhl E, Lehmberg J, Steiger HJ, Messmer K. Intraoperative detection of early microvasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage by using orthogonal polarization spectral imaging. Neurosurgery. 2003;52:1307-15.
218 Hatake K, Wakabayashi I, Kakishita E, Hishida S. Impairment of endothelium-dependent relaxation in human basilar artery after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1992;23:1111-6.
219 Sehba FA, Mostafa G, Friedrich V, Jr., Bederson JB. Acute microvascular platelet aggregation after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2005;102:1094-100.
220 Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. Neurol Res. 2006;28:399-414.
221 Keep RF, Andjelkovic AV, Stamatovic SM, Shakui P, Ennis SR. Ischemia-induced endothelial cell dysfunction. Acta Neurochir Suppl. 2005;95:399-402.
222 Park S, Yamaguchi M, Zhou C, Calvert JW, Tang J, Zhang JH. Neurovascular protection reduces early brain injury after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2004;35:2412-7.
223 Yatsushige H, Ostrowski RP, Tsubokawa T, Colohan A, Zhang JH. Role of c-Jun N-terminal kinase in early brain injury after subarachnoid hemorrhage. J Neurosci Res. 2007;85:1436-48.
224 Ishiguro M, Murakami K, Link T, Zvarova K, Tranmer BI, Morielli AD, *et al.* Acute and chronic effects of oxyhemoglobin on voltage-dependent ion channels in cerebral arteries. Acta Neurochir Suppl. 2008;104:99-102.
225 Meguro T, Chen B, Parent AD, Zhang JH. Caspase inhibitors attenuate oxyhemoglobin-induced apoptosis in endothelial cells. Stroke. 2001;32:561-6.
226 van den Bergh WM, Algra A, van der Sprenkel JW, Tulleken CA, Rinkel GJ. Hypomagnesemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2003;52:276-81.

227 Altura BT, Memon ZI, Zhang A, Cheng TP, Silverman R, Cracco RQ, *et al.* Low levels of serum ionized magnesium are found in patients early after stroke which result in rapid elevation in cytosolic free calcium and spasm in cerebral vascular muscle cells. Neurosci Lett. 1997;230:37-40.
228 Berthon N, Laurant P, Fellmann D, Berthelot A. Effect of magnesium on mRNA expression and production of endothelin-1 in DOCA-salt hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol. 2003;42:24-31.
229 Sehba FA, Schwartz AY, Chereshnev I, Bederson JB. Acute decrease in cerebral nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 2000;20:604-11.
230 Yatsushige H, Calvert JW, Cahill J, Zhang JH. Limited role of inducible nitric oxide synthase in blood-brain barrier function after experimental subarachnoid hemorrhage. Journal of neurotrauma. 2006;23:1874-82.
231 Ng WH, Moochhala S, Yeo TT, Ong PL, Ng PY. Nitric oxide and subarachnoid hemorrhage: elevated level in cerebrospinal fluid and their implications. Neurosurgery. 2001;49:622-6.
232 Moro MA, Almeida A, Bolanos JP, Lizasoain I. Mitochondrial respiratory chain and free radical generation in stroke. Free Radic Biol Med. 2005;39:1291-304.
233 Szabo C, Dawson VL. Role of poly(ADP-ribose) synthetase in inflammation and ischaemia-reperfusion. Trends Pharmacol Sci. 1998;19:287-98.
234 Juvela S. Plasma endothelin concentrations after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2000;92:390-400.
235 Josko J, Hendryk S, Jedrzejowska-Szypula H, Gwozdz B, Herman ZS, Gawlik R. Influence endothelin ETA receptor antagonist--BQ-123--on changes of endothelin-1 level in plasma of rats with acute vasospasm following subarachnoid hemorrhage. J Physiol Pharmacol. 1998;49:367-75.
236 Vikman P, Beg S, Khurana TS, Hansen-Schwartz J, Edvinsson L. Gene expression and molecular changes in cerebral arteries following subarachnoid hemorrhage in the rat. J Neurosurg. 2006;105:438-44.
237 Kasuya H, Weir BK, White DM, Stefansson K. Mechanism of oxyhemoglobin-induced release of endothelin-1 from cultured vascular endothelial cells and smooth-muscle cells. J Neurosurg. 1993;79:892-8.
238 Gaetani P, Marzatico F, Rodriguez y Baena R, Pacchiarini L, Vigano T, Grignani G, *et al.* Arachidonic acid metabolism and pathophysiologic aspects of subarachnoid hemorrhage in rats. Stroke. 1990;21:328-32.
239 Marzatico F, Gaetani P, Cafe C, Spanu G, Rodriguez y Baena R. Antioxidant enzymatic activities after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. Acta Neurol Scand. 1993;87:62-6.
240 Lin CL, Hsu YT, Lin TK, Morrow JD, Hsu JC, Hsu YH, *et al.* Increased levels of F2-isoprostanes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage in humans. Free Radic Biol Med. 2006;40:1466-73.
241 Endo H, Nito C, Kamada H, Yu F, Chan PH. Reduction in oxidative stress by superoxide dismutase overexpression attenuates acute brain injury after subarachnoid hemorrhage via activation of Akt/glycogen synthase kinase-3beta survival signaling. J Cereb Blood Flow Metab. 2007;27:975-82.
242 Kamii H, Kato I, Kinouchi H, Chan PH, Epstein CJ, Akabane A, *et al.* Amelioration of vasospasm after subarachnoid hemorrhage in transgenic mice overexpressing CuZn-superoxide dismutase. Stroke. 1999;30:867-71.
243 Ersahin M, Toklu HZ, Erzik C, Cetinel S, Akakin D, Velioglu-Ogunc A, *et al.* The anti-inflammatory and neuroprotective effects of ghrelin in subarachnoid hemorrhage-induced oxidative brain damage in rats. Journal of neurotrauma. 2010;27:1143-55.
244 Sozen T, Tsuchiyama R, Hasegawa Y, Suzuki H, Jadhav V, Nishizawa S, *et al.* Role of interleukin-1beta in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice. Stroke. 2009;40:2519-25.
245 Sugawara T, Jadhav V, Ayer R, Chen W, Suzuki H, Zhang JH. Thrombin inhibition by argatroban ameliorates early brain injury and improves neurological outcomes after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. Stroke. 2009;40:1530-2.
246 Suzuki H, Hasegawa Y, Kanamaru K, Zhang JH. Mechanisms of osteopontin-induced stabilization of blood-brain barrier disruption after subarachnoid hemorrhage in rats. Stroke. 2010;41:1783-90.
247 Hirashima Y, Hamada H, Kurimoto M, Origasa H, Endo S. Decrease in platelet count as an independent risk factor for symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2005;102:882-7.
248 Stein SC, Browne KD, Chen XH, Smith DH, Graham DI. Thromboembolism and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: an autopsy study. Neurosurgery. 2006;59:781-7.
249 Abumiya T, Fitridge R, Mazur C, Copeland BR, Koziol JA, Tschopp JF, *et al.* Integrin alpha(IIb)beta(3) inhibitor preserves microvascular patency in experimental acute focal cerebral ischemia. Stroke. 2000;31:1402-09.
250 Friedrich V, Flores R, Muller A, Sehba FA. Luminal platelet aggregates in functional deficits in parenchymal vessels after subarachnoid hemorrhage. Brain Res. 2010;1354:179-87.
251 Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. Brain. 1994;117 (Pt 1):199-210.
252 Dohmen C, Sakowitz OW, Fabricius M, Bosche B, Reithmeier T, Ernestus RI, *et al.* Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. Ann Neurol. 2008;63:720-8.
253 Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, Hibbins SJ, Hopwood SE, Jones R, *et al.* Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. Stroke. 2002;33:2738-43.
254 Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. J Cereb Blood Flow Metab. 2011;31:17-35.
255 Lauritzen M. Long-lasting reduction of cortical blood flow of the brain after spreading depression with preserved autoregulation and impaired CO2 response. J Cereb Blood Flow Metab. 1984;4:546-54.
256 Dreier JP, Major S, Manning A, Woitzik J, Drenckhahn C, Steinbrink J, *et al.* Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Brain. 2009;132:1866-81.
257 Shin HK, Dunn AK, Jones PB, Boas DA, Moskowitz MA, Ayata C. Vasoconstrictive neurovascular coupling during focal ischemic depolarizations. J Cereb Blood Flow Metab. 2006;26:1018-30.
258 Bosche B, Graf R, Ernestus RI, Dohmen C, Reithmeier T, Brinker G, *et al.* Recurrent spreading depolarizations after subarachnoid hemorrhage decreases oxygen availability in human cerebral cortex. Ann Neurol. 2010;67:607-17.
259 Woitzik J, Dreier JP, Hecht N, Fiss I, Sandow N, Major S, *et al.* Delayed cerebral ischemia and spreading depolarization in absence of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 2012;32:203-12.
260 Sakowitz OW, Santos E, Nagel A, Krajewski KL, Hertle DN, Vajkoczy P, *et al.* Clusters of spreading depolarizations are associated with disturbed cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2013;44:220-3.

261 Sarrafzadeh A, Santos E, Wiesenthal D, Martus P, Vajkoczy P, Oehmchen M, *et al.* Cerebral glucose and spreading depolarization in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir Suppl. 2012;115:143-7.

262 Vergouwen MD, Vermeulen M, Coert BA, Stroes ES, Roos YB. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 2008;28:1761-70.

263 Hirashima Y, Nakamura S, Endo S, Kuwayama N, Naruse Y, Takaku A. Elevation of platelet activating factor, inflammatory cytokines, and coagulation factors in the internal jugular vein of patients with subarachnoid hemorrhage. Neurochem Res. 1997;22:1249-55.

264 Hirashima Y, Nakamura S, Suzuki M, Kurimoto M, Endo S, Ogawa A, *et al.* Cerebrospinal fluid tissue factor and thrombin-antithrombin III complex as indicators of tissue injury after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1997;28:1666-70.

265 Frijns CJ, Fijnheer R, Algra A, van Mourik JA, van Gijn J, Rinkel GJ. Early circulating levels of endothelial cell activation markers in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: associations with cerebral ischaemic events and outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77:77-83.

266 Ikeda K, Asakura H, Futami K, Yamashita J. Coagulative and fibrinolytic activation in cerebrospinal fluid and plasma after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1997;41:344-9.

267 Peltonen S, Juvela S, Kaste M, Lassila R. Hemostasis and fibrinolysis activation after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1997;87:207-14.

268 Romano JG, Forteza AM, Concha M, Koch S, Heros RC, Morcos JJ, *et al.* Detection of microemboli by transcranial Doppler ultrasonography in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2002;50:1026-30.

269 Neil-Dwyer G, Lang DA, Doshi B, Gerber CJ, Smith PW. Delayed cerebral ischaemia: the pathological substrate. Acta Neurochir (Wien). 1994;131:137-45.

270 Caner B, Hou J, Altay O, Fuj M, 2nd, Zhang JH. Transition of research focus from vasospasm to early brain injury after subarachnoid hemorrhage. J Neurochem. 2012;123 Suppl 2:12-21.

271 Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. Nat Clin Pract Neurol. 2007;3:256-63.

272 Melon E. [Pathophysiology and principles of treatment of vasospasm]. J Neuroradiol. 1999;26:S30-5.

273 Sen J, Belli A, Albon H, Morgan L, Petzold A, Kitchen N. Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Lancet Neurol. 2003;2:614-21.

274 Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, Schaaf IC. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. Crit Care. 2010;14:R23.

275 Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, Schaaf IC. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. Crit Care. 2011;14:R23.

276 Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Chou SN, *et al.* Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med. 1983;308:619-24.

277 Keyrouz SG, Diringer MN. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Crit Care. 2007;11:220.

278 Brandt L, Andersson KE, Ljunggren B, Saveland H, Ryman T. Cerebrovascular and cerebral effects of nimodipine--an update. Acta Neurochir Suppl (Wien). 1988;45:11-20.

279 Kramer AH. Statins in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage--not (yet) a standard of care. Stroke. 2009;40:e80-1.

280 Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, Floyd J, Friedman AH, Coon AL, *et al.* Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. Stroke. 2005;36:2024-6.

281 Chou SH, Smith EE, Badjatia N, Nogueira RG, Sims JR, 2nd, Ogilvy CS, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of simvastatin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2008;39:2891-3.

282 Vergouwen MD, Meijers JC, Geskus RB, Coert BA, Horn J, Stroes ES, *et al.* Biologic effects of simvastatin in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. J Cereb Blood Flow Metab. 2009;29:1444-53.

283 Sadeh M. Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia-eclampsia. Stroke. 1989;20:1273-5.

284 Marinov MB, Harbaugh KS, Hoopes PJ, Pikus HJ, Harbaugh RE. Neuroprotective effects of preischemia intraarterial magnesium sulfate in reversible focal cerebral ischemia. J Neurosurg. 1996;85:117-24.

285 Taccone FS. Vasodilation and neuroprotection: the magnesium saga in subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2010;38:1382-4.

286 van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, Dirven CM, van Gijn J, Vermeulen M, *et al.* Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. Stroke. 2005;36:1011-5.

287 Westermaier T, Stetter C, Vince GH, Pham M, Tejon JP, Eriskat J, *et al.* Prophylactic intravenous magnesium sulfate for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, clinical study. Crit Care Med. 2010;38:1284-90.

288 Schmid-Elsaesser R, Kunz M, Zausinger S, Prueckner S, Briegel J, Steiger HJ. Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study. Neurosurgery. 2006;58:1054-65.

289 Wong GK, Chan MT, Boet R, Poon WS, Gin T. Intravenous magnesium sulfate after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized pilot study. J Neurosurg Anesthesiol. 2006;18:142-8.

290 Wong GK, Poon WS, Chan MT, Boet R, Gin T, Ng SC, *et al.* Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. Stroke. 2010;41:921-6.

291 Jun P, Ko NU, English JD, Dowd CF, Halbach VV, Higashida RT, *et al.* Endovascular treatment of medically refractory cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. AJNR Am J Neuroradiol. 2010;31:1911-6.

292 Hoh BL, Ogilvy CS. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. Neurosurg Clin N Am. 2005;16:501-16.

293 Kassell NF, Helm G, Simmons N, Phillips CD, Cail WS. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. J Neurosurg. 1992;77:848-52.

294 Terry A, Zipfel G, Milner E, Cross DT, 3rd, Moran CJ, Diringer MN, *et al.* Safety and technical efficacy of over-the-wire balloons for the treatment of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. Neurosurg Focus. 2006;21:E14.

295 Mindea SA, Yang BP, Bendok BR, Miller JW, Batjer HH. Endovascular treatment strategies for cerebral vasospasm. Neurosurg Focus. 2006;21:E13.

296 Majoie CB, van Boven LJ, van de Beek D, Venema HW, van Rooij WJ. Perfusion CT to evaluate the effect of transluminal angioplasty on cerebral perfusion in the treatment of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2007;6:40-4.

297 Daboussi A, Fourcade O. [Cerebral ischemic threshold in clinical practice]. Ann Fr Anesth Reanim. 2006;25:729-34.
298 Pottecher T, Joseph PM, Launoy A, Calon B. [Techniques for measuring intracranial hypertension]. Ann Fr Anesth Reanim. 1997;16:405-9.
299 Munch E, Weigel R, Schmiedek P, Schurer L. The Camino intracranial pressure device in clinical practice: reliability, handling characteristics and complications. Acta Neurochir (Wien). 1998;140:1113-9.
300 Czosnyka M, Czosnyka Z, Pickard JD. Laboratory testing of three intracranial pressure microtransducers: technical report. Neurosurgery. 1996;38:219-24.
301 Macmillan CS, Wild JM, Andrews PJ, Marshall I, Armitage PA, Wardlaw JM*, et al.* Accuracy of a miniature intracranial pressure monitor, its function during magnetic resonance scanning, and assessment of image artifact generation. Neurosurgery. 1999;45:188-92.
302 Heuer GG, Smith MJ, Elliott JP, Winn HR, LeRoux PD. Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2004;101:408-16.
303 Le Roux PD, Elliott JP, Newell DW, Grady MS, Winn HR. Predicting outcome in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective review of 159 aggressively managed cases. J Neurosurg. 1996;85:39-49.
304 Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. J Neurosurg. 1982;57:769-74.
305 Bruder N, Cohen B, Pellissier D, Francois G. The effect of hemodilution on cerebral blood flow velocity in anesthetized patients. Anesth Analg. 1998;86:320-4.
306 Cigada M, Marzorati S, Tredici S, Iapichino G. Cerebral CO2 vasoreactivity evaluation by transcranial Doppler ultrasound technique: a standardized methodology. Intensive Care Med. 2000;26:729-32.
307 Manno EM, Gress DR, Schwamm LH, Diringer MN, Ogilvy CS. Effects of induced hypertension on transcranial Doppler ultrasound velocities in patients after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1998;29:422-8.
308 Giller CA, Purdy P, Giller A, Batjer HH, Kopitnik T. Elevated transcranial Doppler ultrasound velocities following therapeutic arterial dilation. Stroke. 1995;26:123-7.
309 Lindegaard KF. The role of transcranial Doppler in the management of patients with subarachnoid haemorrhage--a review. Acta Neurochir Suppl. 1999;72:59-71.
310 Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. Acta Neurochir Suppl (Wien). 1988;42:81-4.
311 Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramer MR. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. Stroke. 2001;32:2292-8.
312 Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E*, et al.* Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2004;62:1468-81.
313 Berre J, Gabrillargues J, Audibert G, Hans P, Bonafe A, Boulard G*, et al.* [Vasospasm after severe subarachnoid haemorrhage: diagnosis and treatment]. Ann Fr Anesth Reanim. 2005;24:761-74.
314 Grosset DG, Straiton J, du Trevou M, Bullock R. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler velocity and cerebral blood flow changes. Stroke. 1992;23:674-9.
315 Grosset DG, Straiton J, McDonald I, Cockburn M, Bullock R. Use of transcranial Doppler sonography to predict development of a delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1993;78:183-7.
316 Lennard N, Smith JL, Hayes P, Evans DH, Abbott RJ, London NJ*, et al.* Transcranial Doppler directed dextran therapy in the prevention of carotid thrombosis: three hour monitoring is as effective as six hours. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1999;17:301-5.
317 Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G. Assessment of >/=50% and <50% intracranial stenoses by transcranial color-coded duplex sonography. Stroke. 1999;30:87-92.
318 Correas J, Claudon M, Lefevre F, Helenon O, Cattin F, Vilgrain V. [Ultrasound contrast agents]. J Radiol. 2000;81:423-33.
319 Bellner J, Romner B, Reinstrup P, Kristiansson KA, Ryding E, Brandt L. Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). Surg Neurol. 2004;62:45-51.
320 Newell DW, Aaslid R. Transcranial Doppler: clinical and experimental uses. Cerebrovasc Brain Metab Rev. 1992;4:122-43.
321 Bhatia A, Gupta AK. Neuromonitoring in the intensive care unit. I. Intracranial pressure and cerebral blood flow monitoring. Intensive Care Med. 2007;33:1263-71.
322 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. 2003;98:1227-34.
323 Vajkoczy P, Horn P, Bauhuf C, Munch E, Hubner U, Ing D*, et al.* Effect of intra-arterial papaverine on regional cerebral blood flow in hemodynamically relevant cerebral vasospasm. Stroke. 2001;32:498-505.
324 van der Schaaf I, Wermer MJ, van der Graaf Y, Velthuis BK, van de Kraats CI, Rinkel GJ. Prognostic value of cerebral perfusion-computed tomography in the acute stage after subarachnoid hemorrhage for the development of delayed cerebral ischemia. Stroke. 2006;37:409-13.
325 Sanelli PC, Jou A, Gold R, Reichman M, Greenberg E, John M*, et al.* Using CT perfusion during the early baseline period in aneurysmal subarachnoid hemorrhage to assess for development of vasospasm. Neuroradiology. 2011;53:425-34.
326 Wintermark M, Ko NU, Smith WS, Liu S, Higashida RT, Dillon WP. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management. AJNR Am J Neuroradiol. 2006;27:26-34.
327 Moftakhar R, Rowley HA, Turk A, Niemann DB, Kienitz BA, Van Gomple J*, et al.* Utility of computed tomography perfusion in detection of cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. Neurosurg Focus. 2006;21:E6.
328 Wintermark M, Dillon WP, Smith WS, Lau BC, Chaudhary S, Liu S*, et al.* Visual grading system for vasospasm based on perfusion CT imaging: comparisons with conventional angiography and quantitative perfusion CT. Cerebrovasc Dis. 2008;26:163-70.
329 Greenberg ED, Gold R, Reichman M, John M, Ivanidze J, Edwards AM*, et al.* Diagnostic accuracy of CT angiography and CT perfusion for cerebral vasospasm: a meta-analysis. AJNR Am J Neuroradiol. 2010;31:1853-60.
330 Dankbaar JW, de Rooij NK, Velthuis BK, Frijns CJ, Rinkel GJ, van der Schaaf IC. Diagnosing delayed cerebral ischemia with different CT modalities in patients with subarachnoid hemorrhage with clinical deterioration. Stroke. 2009;40:3493-8.
331 Dankbaar JW, de Rooij NK, Rijsdijk M, Velthuis BK, Frijns CJ, Rinkel GJ*, et al.* Diagnostic threshold values of cerebral perfusion measured with computed tomography for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2010;41:1927-32.
332 Sviri GE, Britz GW, Lewis DH, Newell DW, Zaaroor M, Cohen W. Dynamic perfusion computed tomography in the diagnosis of cerebral vasospasm. Neurosurgery. 2006;59:319-25.

333 Jordan KG. Emergency EEG and continuous EEG monitoring in acute ischemic stroke. J Clin Neurophysiol. 2004;21:341-52.
334 Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. Stroke. 1981;12:723-5.
335 Kurtz P, Hanafy KA, Claassen J. Continuous EEG monitoring: is it ready for prime time? Curr Opin Crit Care. 2009;15:99-109.
336 Labar DR, Fisch BJ, Pedley TA, Fink ME, Solomon RA. Quantitative EEG monitoring for patients with subarachnoid hemorrhage. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1991;78:325-32.
337 Vespa PM, Nuwer MR, Juhasz C, Alexander M, Nenov V, Martin N*, et al.* Early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1997;103:607-15.
338 Rathakrishnan R, Gotman J, Dubeau F, Angle M. Using continuous electroencephalography in the management of delayed cerebral ischemia following subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2011;14:152-61.
339 Stuart RM, Waziri A, Weintraub D, Schmidt MJ, Fernandez L, Helbok R*, et al.* Intracortical EEG for the detection of vasospasm in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2010;13:355-8.
340 Schurr A, West CA, Rigor BM. Lactate-supported synaptic function in the rat hippocampal slice preparation. Science. 1988;240:1326-8.
341 Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG. Energy on demand. Science. 1999;283:496-7.
342 Bélanger M, Allaman I, Magistretti PierreÂ J. Brain Energy Metabolism: Focus on Astrocyte-Neuron Metabolic Cooperation. Cell Metabolism. 2011;14:724-38.
343 Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1999;354:1155-63.
344 Magistretti PJ. The importance of a physiological approach to neuroscience. Nihon Seirigaku Zasshi. 2008;70:6 p preceding 267.
345 Nehlig A. Brain uptake and metabolism of ketone bodies in animal models. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004;70:265-75.
346 van Hall G, Stromstad M, Rasmussen P, Jans O, Zaar M, Gam C*, et al.* Blood lactate is an important energy source for the human brain. J Cereb Blood Flow Metab. 2009;29:1121-9.
347 Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular bases of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging: evidence for a prominent role of astrocytes. Cereb Cortex. 1996;6:50-61.
348 Shulman RG, Hyder F, Rothman DL. Lactate efflux and the neuroenergetic basis of brain function. NMR Biomed. 2001;14:389-96.
349 Pellerin L, Magistretti PJ. Sweet sixteen for ANLS. J Cereb Blood Flow Metab. 2012;32:1152-66.
350 Attwell D, Laughlin SB. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. J Cereb Blood Flow Metab. 2001;21:1133-45.
351 Alle H, Roth A, Geiger JR. Energy-efficient action potentials in hippocampal mossy fibers. Science. 2009;325:1405-8.
352 Shulman RG, Rothman DL, Behar KL, Hyder F. Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging. Trends Neurosci. 2004;27:489-95.
353 Hyder F, Patel AB, Gjedde A, Rothman DL, Behar KL, Shulman RG. Neuronal-glial glucose oxidation and glutamatergic-GABAergic function. J Cereb Blood Flow Metab. 2006;26:865-77.
354 Figley CR, Stroman PW. The role(s) of astrocytes and astrocyte activity in neurometabolism, neurovascular coupling, and the production of functional neuroimaging signals. Eur J Neurosci. 2011;33:577-88.
355 Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging. Annu Rev Neurosci. 2006;29:449-76.
356 Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD*, et al.* The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. J Neurochem. 1977;28:897-916.
357 Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986;83:1140-4.
358 Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. Science. 1988;241:462-4.
359 Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H*, et al.* Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992;89:5951-5.
360 Magistretti PJ, Morrison JH, Shoemaker WJ, Sapin V, Bloom FE. Vasoactive intestinal polypeptide induces glycogenolysis in mouse cortical slices: a possible regulatory mechanism for the local control of energy metabolism. Proc Natl Acad Sci U S A. 1981;78:6535-9.
361 Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91:10625-9.
362 Nedergaard M, Ransom B, Goldman SA. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. Trends Neurosci. 2003;26:523-30.
363 Volterra A, Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. Nat Rev Neurosci. 2005;6:626-40.
364 Iadecola C, Nedergaard M. Glial regulation of the cerebral microvasculature. Nat Neurosci. 2007;10:1369-76.
365 Kacem K, Lacombe P, Seylaz J, Bonvento G. Structural organization of the perivascular astrocyte endfeet and their relationship with the endothelial glucose transporter: a confocal microscopy study. Glia. 1998;23:1-10.
366 Oberheim NA, Takano T, Han X, He W, Lin JH, Wang F*, et al.* Uniquely hominid features of adult human astrocytes. J Neurosci. 2009;29:3276-87.
367 Halassa MM, Fellin T, Takano H, Dong JH, Haydon PG. Synaptic islands defined by the territory of a single astrocyte. J Neurosci. 2007;27:6473-7.
368 Zielke HR, Zielke CL, Baab PJ. Direct measurement of oxidative metabolism in the living brain by microdialysis: a review. J Neurochem. 2009;109 Suppl 1:24-9.
369 Boumezbeur F, Petersen KF, Cline GW, Mason GF, Behar KL, Shulman GI*, et al.* The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamic 13C nuclear magnetic resonance spectroscopy. J Neurosci. 2010;30:13983-91.
370 Gallagher CN, Carpenter KL, Grice P, Howe DJ, Mason A, Timofeev I*, et al.* The human brain utilizes lactate via the tricarboxylic acid cycle: a 13C-labelled microdialysis and high-resolution nuclear magnetic resonance study. Brain. 2009;132:2839-49.
371 Schurr A, Miller JJ, Payne RS, Rigor BM. An increase in lactate output by brain tissue serves to meet the energy needs of glutamate-activated neurons. J Neurosci. 1999;19:34-9.
372 Smith D, Pernet A, Hallett WA, Bingham E, Marsden PK, Amiel SA. Lactate: a preferred fuel for human brain metabolism in vivo. J Cereb Blood Flow Metab. 2003;23:658-64.

373 Schurr A, Payne RS. Lactate, not pyruvate, is neuronal aerobic glycolysis end product: an in vitro electrophysiological study. Neuroscience. 2007;147:613-9.
374 Hashimoto T, Hussien R, Cho HS, Kaufer D, Brooks GA. Evidence for the mitochondrial lactate oxidation complex in rat neurons: demonstration of an essential component of brain lactate shuttles. PLoS One. 2008;3:e2915.
375 Lovatt D, Sonnewald U, Waagepetersen HS, Schousboe A, He W, Lin JH, *et al.* The transcriptome and metabolic gene signature of protoplasmic astrocytes in the adult murine cortex. J Neurosci. 2007;27:12255-66.
376 Herrero-Mendez A, Almeida A, Fernandez E, Maestre C, Moncada S, Bolanos JP. The bioenergetic and antioxidant status of neurons is controlled by continuous degradation of a key glycolytic enzyme by APC/C-Cdh1. Nat Cell Biol. 2009;11:747-52.
377 Vilchez D, Ros S, Cifuentes D, Pujadas L, Valles J, Garcia-Fojeda B, *et al.* Mechanism suppressing glycogen synthesis in neurons and its demise in progressive myoclonus epilepsy. Nat Neurosci. 2007;10:1407-13.
378 Boumezbeur F, Mason GF, de Graaf RA, Behar KL, Cline GW, Shulman GI, *et al.* Altered brain mitochondrial metabolism in healthy aging as assessed by in vivo magnetic resonance spectroscopy. J Cereb Blood Flow Metab. 2010;30:211-21.
379 Bouzier-Sore AK, Voisin P, Bouchaud V, Bezancon E, Franconi JM, Pellerin L. Competition between glucose and lactate as oxidative energy substrates in both neurons and astrocytes: a comparative NMR study. Eur J Neurosci. 2006;24:1687-94.
380 Itoh Y, Esaki T, Shimoji K, Cook M, Law MJ, Kaufman E, *et al.* Dichloroacetate effects on glucose and lactate oxidation by neurons and astroglia in vitro and on glucose utilization by brain in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:4879-84.
381 Lebon V, Petersen KF, Cline GW, Shen J, Mason GF, Dufour S, *et al.* Astroglial contribution to brain energy metabolism in humans revealed by 13C nuclear magnetic resonance spectroscopy: elucidation of the dominant pathway for neurotransmitter glutamate repletion and measurement of astrocytic oxidative metabolism. J Neurosci. 2002;22:1523-31.
382 Bouzier AK, Thiaudiere E, Biran M, Rouland R, Canioni P, Merle M. The metabolism of [3-(13)C]lactate in the rat brain is specific of a pyruvate carboxylase-deprived compartment. J Neurochem. 2000;75:480-6.
383 Qu H, Haberg A, Haraldseth O, Unsgard G, Sonnewald U. (13)C MR spectroscopy study of lactate as substrate for rat brain. Dev Neurosci. 2000;22:429-36.
384 Serres S, Bezancon E, Franconi JM, Merle M. Ex vivo NMR study of lactate metabolism in rat brain under various depressed states. J Neurosci Res. 2005;79:19-25.
385 Almeida A, Almeida J, Bolanos JP, Moncada S. Different responses of astrocytes and neurons to nitric oxide: the role of glycolytically generated ATP in astrocyte protection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:15294-9.
386 Bolanos JP, Almeida A, Moncada S. Glycolysis: a bioenergetic or a survival pathway? Trends Biochem Sci. 2010;35:145-9.
387 Bittner CX, Loaiza A, Ruminot I, Larenas V, Sotelo-Hitschfeld T, Gutierrez R, *et al.* High resolution measurement of the glycolytic rate. Front Neuroenergetics. 2010;2.
388 Berkich DA, Ola MS, Cole J, Sweatt AJ, Hutson SM, LaNoue KF. Mitochondrial transport proteins of the brain. J Neurosci Res. 2007;85:3367-77.
389 Ramos M, del Arco A, Pardo B, Martinez-Serrano A, Martinez-Morales JR, Kobayashi K, *et al.* Developmental changes in the Ca2+-regulated mitochondrial aspartate-glutamate carrier aralar1 in brain and prominent expression in the spinal cord. Brain Res Dev Brain Res. 2003;143:33-46.
390 Laughton JD, Bittar P, Charnay Y, Pellerin L, Kovari E, Magistretti PJ, *et al.* Metabolic compartmentalization in the human cortex and hippocampus: evidence for a cell- and region-specific localization of lactate dehydrogenase 5 and pyruvate dehydrogenase. BMC Neurosci. 2007;8:35.
391 Halim ND, McFate T, Mohyeldin A, Okagaki P, Korotchkina LG, Patel MS, *et al.* Phosphorylation status of pyruvate dehydrogenase distinguishes metabolic phenotypes of cultured rat brain astrocytes and neurons. Glia. 2010;58:1168-76.
392 Gerhart DZ, Enerson BE, Zhdankina OY, Leino RL, Drewes LR. Expression of monocarboxylate transporter MCT1 by brain endothelium and glia in adult and suckling rats. Am J Physiol. 1997;273:E207-13.
393 Pellerin L, Pellegri G, Bittar PG, Charnay Y, Bouras C, Martin JL, *et al.* Evidence supporting the existence of an activity-dependent astrocyte-neuron lactate shuttle. Dev Neurosci. 1998;20:291-9.
394 Vannucci SJ, Simpson IA. Developmental switch in brain nutrient transporter expression in the rat. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003;285:E1127-34.
395 Pellerin L. How astrocytes feed hungry neurons. Mol Neurobiol. 2005;32:59-72.
396 Magistretti PJ. Role of glutamate in neuron-glia metabolic coupling. Am J Clin Nutr. 2009;90:875S-80S.
397 Magistretti PJ, Chatton JY. Relationship between L-glutamate-regulated intracellular Na+ dynamics and ATP hydrolysis in astrocytes. J Neural Transm. 2005;112:77-85.
398 Chih CP, Roberts Jr EL. Energy substrates for neurons during neural activity: a critical review of the astrocyte-neuron lactate shuttle hypothesis. J Cereb Blood Flow Metab. 2003;23:1263-81.
399 DiNuzzo M, Mangia S, Maraviglia B, Giove F. Changes in glucose uptake rather than lactate shuttle take center stage in subserving neuroenergetics: evidence from mathematical modeling. J Cereb Blood Flow Metab. 2010;30:586-602.
400 Mangia S, Simpson IA, Vannucci SJ, Carruthers A. The in vivo neuron-to-astrocyte lactate shuttle in human brain: evidence from modeling of measured lactate levels during visual stimulation. J Neurochem. 2009;109 Suppl 1:55-62.
401 Simpson IA, Carruthers A, Vannucci SJ. Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters. J Cereb Blood Flow Metab. 2007;27:1766-91.
402 Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, Choi SC, Fatouros P, Young HF. Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. J Neurosurg. 1992;77:360-8.
403 Zauner A, Daugherty WP, Bullock MR, Warner DS. Brain oxygenation and energy metabolism: part I-biological function and pathophysiology. Neurosurgery. 2002;51:289-301.
404 Schroder ML, Muizelaar JP, Kuta AJ, Choi SC. Thresholds for cerebral ischemia after severe head injury: relationship with late CT findings and outcome. Journal of neurotrauma. 1996;13:17-23.
405 Siesjo BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. J Neurosurg. 1992;77:169-84.
406 Valadka AB, Goodman JC, Gopinath SP, Uzura M, Robertson CS. Comparison of brain tissue oxygen tension to microdialysis-based measures of cerebral ischemia in fatally head-injured humans. Journal of neurotrauma. 1998;15:509-19.
407 Artru F, Jourdan C, Perret-Liaudet A, Charlot M, Mottolese C. Low brain tissue oxygen pressure: incidence and corrective therapies. Neurol Res. 1998;20 Suppl 1:S48-51.
408 Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Callsen TA, Lanksch WR, Unterberg AW. Bedside microdialysis for early detection of

cerebral hypoxia in traumatic brain injury. Neurosurg Focus. 2000;9:e2.
409 Fandino J, Stocker R, Prokop S, Trentz O, Imhof HG. Cerebral oxygenation and systemic trauma related factors determining neurological outcome after brain injury. J Clin Neurosci. 2000;7:226-33.
410 Oddo M, Le Roux P. Brain tissue oxygen monitors: more than an ischemia monitor. Crit Care Med. 2008;36:1984-5.
411 Siesjo BK, Siesjo P. Mechanisms of secondary brain injury. Eur J Anaesthesiol. 1996;13:247-68.
412 Siesjo BK, Katsura K, Kristian T. Acidosis-related damage. Adv Neurol. 1996;71:209-33.
413 Siesjo BK, Katsura KI, Kristian T, Li PA, Siesjo P. Molecular mechanisms of acidosis-mediated damage. Acta Neurochir Suppl. 1996;66:8-14.
414 Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM. Brain lactate is an obligatory aerobic energy substrate for functional recovery after hypoxia: further in vitro validation. J Neurochem. 1997;69:423-6.
415 Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM. Brain lactate, not glucose, fuels the recovery of synaptic function from hypoxia upon reoxygenation: an in vitro study. Brain Res. 1997;744:105-11.
416 Cater HL, Benham CD, Sundstrom LE. Neuroprotective role of monocarboxylate transport during glucose deprivation in slice cultures of rat hippocampus. J Physiol. 2001;531:459-66.
417 Hertz L. Bioenergetics of cerebral ischemia: a cellular perspective. Neuropharmacology. 2008;55:289-309.
418 Du C, Hu R, Csernansky CA, Hsu CY, Choi DW. Very delayed infarction after mild focal cerebral ischemia: a role for apoptosis? J Cereb Blood Flow Metab. 1996;16:195-201.
419 Kato H, Kogure K. Biochemical and molecular characteristics of the brain with developing cerebral infarction. Cell Mol Neurobiol. 1999;19:93-108.
420 Back T. Pathophysiology of the ischemic penumbra--revision of a concept. Cell Mol Neurobiol. 1998;18:621-38.
421 Hata R, Maeda K, Hermann D, Mies G, Hossmann KA. Evolution of brain infarction after transient focal cerebral ischemia in mice. J Cereb Blood Flow Metab. 2000;20:937-46.
422 Cater HL, Chandratheva A, Benham CD, Morrison B, 3rd, Sundstrom LE. Lactate and glucose as energy substrates during, and after, oxygen deprivation in rat hippocampal acute and cultured slices. J Neurochem. 2003;87:1381-90.
423 Tombaugh GC, Sapolsky RM. Mild acidosis protects hippocampal neurons from injury induced by oxygen and glucose deprivation. Brain Res. 1990;506:343-5.
424 Tombaugh GC. Mild acidosis delays hypoxic spreading depression and improves neuronal recovery in hippocampal slices. J Neurosci. 1994;14:5635-43.
425 Olah L, Wecker S, Hoehn M. Relation of apparent diffusion coefficient changes and metabolic disturbances after 1 hour of focal cerebral ischemia and at different reperfusion phases in rats. J Cereb Blood Flow Metab. 2001;21:430-9.
426 Torp R, Arvin B, Le Peillet E, Chapman AG, Ottersen OP, Meldrum BS. Effect of ischaemia and reperfusion on the extra- and intracellular distribution of glutamate, glutamine, aspartate and GABA in the rat hippocampus, with a note on the effect of the sodium channel blocker BW1003C87. Exp Brain Res. 1993;96:365-76.
427 Pascual JM, Carceller F, Roda JM, Cerdan S. Glutamate, glutamine, and GABA as substrates for the neuronal and glial compartments after focal cerebral ischemia in rats. Stroke. 1998;29:1048-56.
428 Higuchi T, Fernandez EJ, Maudsley AA, Shimizu H, Weiner MW, Weinstein PR. Mapping of lactate and N-acetyl-L-aspartate predicts infarction during acute focal ischemia: in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy in rats. Neurosurgery. 1996;38:121-9.
429 Weinstein PR, Hong S, Sharp FR. Molecular identification of the ischemic penumbra. Stroke. 2004;35:2666-70.
430 Ljunggren B, Norberg K, Siesjo BK. Influence of tissue acidosis upon restitution of brain energy metabolism following total ischemia. Brain Res. 1974;77:173-86.
431 Sims NR. Energy metabolism and selective neuronal vulnerability following global cerebral ischemia. Neurochem Res. 1992;17:923-31.
432 Drewes LR, Gilboe DD, Betz AL. Metabolic alterations in brain during anoxic-anoxia and subsequent recovery. Arch Neurol. 1973;29:385-90.
433 Steen PA, Michenfelder JD, Milde JH. Incomplete versus complete cerebral ischemia: improved outcome with a minimal blood flow. Ann Neurol. 1979;6:389-98.
434 Schurr A, Rigor BM. Brain anaerobic lactate production: a suicide note or a survival kit? Dev Neurosci. 1998;20:348-57.
435 Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. Ann Neurol. 1979;6:371-88.
436 Sokoloff L. The F.O. Schmitt Lecture in Neuroscience 1980. The relationship between function and energy metabolism: its use in the localization of functional activity in the nervous system. Neurosci Res Program Bull. 1981;19:159-207.
437 Sandsmark DK, Kumar MA, Park S, Levine JM. Multimodal monitoring in subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2012;43:1440-5.
438 White H, Baker A. Continuous jugular venous oximetry in the neurointensive care unit--a brief review. Can J Anaesth. 2002;49:623-9.
439 Kiening KL, Unterberg AW, Bardt TF, Schneider GH, Lanksch WR. Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue PO2 versus jugular vein oxygen saturation. J Neurosurg. 1996;85:751-7.
440 Matta BF, Lam AM. The rate of blood withdrawal affects the accuracy of jugular venous bulb. Oxygen saturation measurements. Anesthesiology. 1997;86:806-8.
441 Bankier AA, Fleischmann D, Windisch A, Germann P, Petritschek W, Wiesmayr MN, *et al.* Position of jugular oxygen saturation catheter in patients with head trauma: assessment by use of plain films. AJR Am J Roentgenol. 1995;164:437-41.
442 Schneider GH, von Helden A, Lanksch WR, Unterberg A. Continuous monitoring of jugular bulb oxygen saturation in comatose patients--therapeutic implications. Acta Neurochir (Wien). 1995;134:71-5.
443 Heran NS, Hentschel SJ, Toyota BD. Jugular bulb oximetry for prediction of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. Can J Neurol Sci. 2004;31:80-6.
444 Cruz J, Hoffstad OJ, Jaggi JL. Cerebral lactate-oxygen index in acute brain injury with acute anemia: assessment of false versus true ischemia. Crit Care Med. 1994;22:1465-70.
445 Glenn TC, Kelly DF, Boscardin WJ, McArthur DL, Vespa P, Oertel M, *et al.* Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: indices of oxygen, glucose, and lactate metabolism. J Cereb Blood Flow Metab. 2003;23:1239-50.
446 Oertel MF, Scharbrodt W, Wachter D, Stein M, Schmidinger A, Boker DK. Arteriovenous differences of oxygen and transcranial Doppler sonography in the management of aneurysmatic subarachnoid hemorrhage. J Clin Neurosci. 2008;15:630-6.
447 Oertel MF, Schwedler M, Stein M, Wachter D, Scharbrodt W, Schmidinger A, *et al.* Cerebral energy failure after subarachnoid hemorrhage: the role of relative hyperglycolysis. J Clin Neurosci. 2007;14:948-54.
448 Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E, Kelly DF, Vespa PM, Martin NA, *et al.* Cerebral hyperglycolysis following

severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. J Neurosurg. 1997;86:241-51.
449 Cesarini KG, Enblad P, Ronne-Engstrom E, Marklund N, Salci K, Nilsson P, *et al.* Early cerebral hyperglycolysis after subarachnoid haemorrhage correlates with favourable outcome. Acta Neurochir (Wien). 2002;144:1121-31.
450 Oddo M, Levine JM, Frangos S, Maloney-Wilensky E, Carrera E, Daniel RT, *et al.* Brain lactate metabolism in humans with subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2012;43:1418-21.
451 Oertel M, Kelly DF, Lee JH, Glenn TC, Vespa PM, Martin NA. Metabolic suppressive therapy as a treatment for intracranial hypertension--why it works and when it fails. Acta Neurochir Suppl. 2002;81:69-70.
452 Sahuquillo J, Poca MA, Garnacho A, Robles A, Coello F, Godet C, *et al.* Early ischaemia after severe head injury. Preliminary results in patients with diffuse brain injuries. Acta Neurochir (Wien). 1993;122:204-14.
453 Murr R, Stummer W, Schurer L, Polasek J. Cerebral lactate production in relation to intracranial pressure, cranial computed tomography findings, and outcome in patients with severe head injury. Acta Neurochir (Wien). 1996;138:928-36; discussion 36-7.
454 Holzschuh M, Metz C, Woertgen C, Rothorl RD, Brawanski A. Brain ischemia detected by tissue-PO2 measurement and the lactate-oxygen index in head injury. Acta Neurochir Suppl. 1998;71:170-1.
455 Artru F, Dailler F, Burel E, Bodonian C, Grousson S, Convert J, *et al.* Assessment of jugular blood oxygen and lactate indices for detection of cerebral ischemia and prognosis. J Neurosurg Anesthesiol. 2004;16:226-31.
456 Moritz S, Kasprzak P, Woertgen C, Taeger K, Metz C. The accuracy of jugular bulb venous monitoring in detecting cerebral ischemia in awake patients undergoing carotid endarterectomy. J Neurosurg Anesthesiol. 2008;20:8-14.
457 Cruz J, Zager EL, Schnee CL, Gennarelli TA, Hoffstad OJ. Failure of jugular lactate determinations to disclose cerebral ischemia in posttraumatic cerebral infarction: case report. J Trauma. 1993;35:805-7.
458 Sakas DE, Bullock MR, Patterson J, Hadley D, Wyper DJ, Teasdale GM. Focal cerebral hyperemia after focal head injury in humans: a benign phenomenon? J Neurosurg. 1995;83:277-84.
459 Poca MA, Sahuquillo J, Vilalta A, Garnacho A. Lack of utility of arteriojugular venous differences of lactate as a reliable indicator of increased brain anaerobic metabolism in traumatic brain injury. J Neurosurg. 2007;106:530-7.
460 Frykholm P, Andersson JL, Langstrom B, Persson L, Enblad P. Haemodynamic and metabolic disturbances in the acute stage of subarachnoid haemorrhage demonstrated by PET. Acta Neurol Scand. 2004;109:25-32.
461 Kawamura S, Sayama I, Yasui N, Uemura K. Sequential changes in cerebral blood flow and metabolism in patients with subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir (Wien). 1992;114:12-5.
462 Hovda DA, Lee SM, Smith ML, Von Stuck S, Bergsneider M, Kelly D, *et al.* The neurochemical and metabolic cascade following brain injury: moving from animal models to man. Journal of neurotrauma. 1995;12:903-6.
463 Robertson CL. Mitochondrial dysfunction contributes to cell death following traumatic brain injury in adult and immature animals. J Bioenerg Biomembr. 2004;36:363-8.
464 Hovda DA, Yoshino A, Kawamata T, Katayama Y, Fineman I, Becker DP. The increase in local cerebral glucose utilization following fluid percussion brain injury is prevented with kynurenic acid and is associated with an increase in calcium. Acta Neurochir Suppl (Wien). 1990;51:331-3.
465 Johnston AJ, Steiner LA, Coles JP, Chatfield DA, Fryer TD, Smielewski P, *et al.* Effect of cerebral perfusion pressure augmentation on regional oxygenation and metabolism after head injury. Crit Care Med. 2005;33:189-95; discussion 255-7.
466 Reinprecht A, Greher M, Wolfsberger S, Dietrich W, Illievich UM, Gruber A. Prone position in subarachnoid hemorrhage patients with acute respiratory distress syndrome: effects on cerebral tissue oxygenation and intracranial pressure. Crit Care Med. 2003;31:1831-8.
467 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. 2011;69:53-63.
468 Smith MJ, Stiefel MF, Magge S, Frangos S, Bloom S, Gracias V, *et al.* Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation. Crit Care Med. 2005;33:1104-8.
469 Wilensky EM, Bloom S, Leichter D, Verdiramo AM, Ledwith M, Stiefel M, *et al.* Brain tissue oxygen practice guidelines using the LICOX CMP monitoring system. J Neurosci Nurs. 2005;37:278-88.
470 Barth M, Woitzik J, Weiss C, Muench E, Diepers M, Schmiedek P, *et al.* Correlation of clinical outcome with pressure-, oxygen-, and flow-related indices of cerebrovascular reactivity in patients following aneurysmal SAH. Neurocrit Care. 2010;12:234-43.
471 Maloney-Wilensky E, Le Roux P. The physiology behind direct brain oxygen monitors and practical aspects of their use. Childs Nerv Syst. 2010;26:419-30.
472 Meixensberger J, Vath A, Jaeger M, Kunze E, Dings J, Roosen K. Monitoring of brain tissue oxygenation following severe subarachnoid hemorrhage. Neurol Res. 2003;25:445-50.
473 Ramakrishna R, Stiefel M, Udoetuk J, Spiotta A, Levine JM, Kofke WA, *et al.* Brain oxygen tension and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2008;109:1075-82.
474 Vath A, Kunze E, Roosen K, Meixensberger J. Therapeutic aspects of brain tissue pO2 monitoring after subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir Suppl. 2002;81:307-9.
475 Highton D, Elwell C, Smith M. Noninvasive cerebral oximetry: is there light at the end of the tunnel? Curr Opin Anaesthesiol. 2010;23:576-81.
476 Yoshitani K, Kawaguchi M, Tatsumi K, Kitaguchi K, Furuya H. A comparison of the INVOS 4100 and the NIRO 300 near-infrared spectrophotometers. Anesth Analg. 2002;94:586-90.
477 Zweifel C, Castellani G, Czosnyka M, Helmy A, Manktelow A, Carrera E, *et al.* Noninvasive monitoring of cerebrovascular reactivity with near infrared spectroscopy in head-injured patients. Journal of neurotrauma. 2010;27:1951-8.
478 Ekelund A, Kongstad P, Saveland H, Romner B, Reinstrup P, Kristiansson KA, *et al.* Transcranial cerebral oximetry related to transcranial Doppler after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir (Wien). 1998;140:1029-35.
479 Mutoh T, Ishikawa T, Suzuki A, Yasui N. Continuous cardiac output and near-infrared spectroscopy monitoring to assist in management of symptomatic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2010;13:331-8.
480 Mutoh T, Kobayashi S, Tamakawa N, Ishikawa T. Multichannel near-infrared spectroscopy as a tool for assisting intra-arterial fasudil therapy for diffuse vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol Int. 2011;2:68.
481 Naidech AM, Bendok BR, Ault ML, Bleck TP. Monitoring with the Somanetics INVOS 5100C after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2008;9:326-31.
482 Shafer R, Brown A, Taylor C. Correlation between cerebral blood flow and oxygen saturation in patients with subarachnoid hemorrhage and traumatic brain injury. J Neurointerv Surg. 2011;3:395-8.

483 Delgado JM, DeFeudis FV, Roth RH, Ryugo DK, Mitruka BM. Dialytrode for long term intracerebral perfusion in awake monkeys. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1972;198:9-21.
484 Ungerstedt U, Pycock C. Functional correlates of dopamine neurotransmission. Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. 1974;30:44-55.
485 Ungerstedt U. Microdialysis--principles and applications for studies in animals and man. Journal of internal medicine. 1991;230:365-73.
486 Tisdall MM, Smith M. Cerebral microdialysis: research technique or clinical tool. Br J Anaesth. 2006;97:18-25.
487 Hutchinson PJ, O'Connell MT, al-Rawi PG, Kett-White R, Gupta AK, Kirkpatrick PJ, *et al.* Clinical cerebral microdialysis--determining the true extracellular concentration. Acta Neurochir Suppl. 2002;81:359-62.
488 Bellander BM, Cantais E, Enblad P, Hutchinson P, Nordstrom CH, Robertson C, *et al.* Consensus meeting on microdialysis in neurointensive care. Intensive Care Med. 2004;30:2166-9.
489 Tholance Y, Barcelos G, Quadrio I, Renaud B, Dailler F, Perret-Liaudet A. Analytical validation of microdialysis analyzer for monitoring glucose, lactate and pyruvate in cerebral microdialysates. Clin Chim Acta. 2011;412:647-54.
490 Schulz MK, Wang LP, Tange M, Bjerre P. Cerebral microdialysis monitoring: determination of normal and ischemic cerebral metabolisms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2000;93:808-14.
491 Reinstrup P, Stahl N, Mellergard P, Uski T, Ungerstedt U, Nordstrom CH. Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery. Neurosurgery. 2000;47:701-9.
492 Persson L, Hillered L. Chemical monitoring of neurosurgical intensive care patients using intracerebral microdialysis. J Neurosurg. 1992;76:72-80.
493 Siesjo BK. Cerebral circulation and metabolism. J Neurosurg. 1984;60:883-908.
494 Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, Wu HM, Huang SC, Martin NA, *et al.* Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. J Cereb Blood Flow Metab. 2005;25:763-74.
495 Stahl N, Mellergard P, Hallstrom A, Ungerstedt U, Nordstrom CH. Intracerebral microdialysis and bedside biochemical analysis in patients with fatal traumatic brain lesions. Acta Anaesthesiol Scand. 2001;45:977-85.
496 Enblad P, Valtysson J, Andersson J, Lilja A, Valind S, Antoni G, *et al.* Simultaneous intracerebral microdialysis and positron emission tomography in the detection of ischemia in patients with subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 1996;16:637-44.
497 Hutchinson PJ, Gupta AK, Fryer TF, Al-Rawi PG, Chatfield DA, Coles JP, *et al.* Correlation between cerebral blood flow, substrate delivery, and metabolism in head injury: a combined microdialysis and triple oxygen positron emission tomography study. J Cereb Blood Flow Metab. 2002;22:735-45.
498 Benveniste H, Drejer J, Schousboe A, Diemer NH. Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. J Neurochem. 1984;43:1369-74.
499 Nilsson P, Hillered L, Ponten U, Ungerstedt U. Changes in cortical extracellular levels of energy-related metabolites and amino acids following concussive brain injury in rats. J Cereb Blood Flow Metab. 1990;10:631-7.
500 Hutchinson PJ, al-Rawi PG, O'Connell MT, Gupta AK, Maskell LB, Hutchinson DB, *et al.* On-line monitoring of substrate delivery and brain metabolism in head injury. Acta Neurochir Suppl. 2000;76:431-5.
501 Kett-White R, Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, Gupta AK, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Adverse cerebral events detected after subarachnoid hemorrhage using brain oxygen and microdialysis probes. Neurosurgery. 2002;50:1213-21.
502 Persson L, Valtysson J, Enblad P, Warme PE, Cesarini K, Lewen A, *et al.* Neurochemical monitoring using intracerebral microdialysis in patients with subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1996;84:606-16.
503 Obrenovitch TP, Urenjak J. Is high extracellular glutamate the key to excitotoxicity in traumatic brain injury? Journal of neurotrauma. 1997;14:677-98.
504 Clausen T, Alves OL, Reinert M, Doppenberg E, Zauner A, Bullock R. Association between elevated brain tissue glycerol levels and poor outcome following severe traumatic brain injury. J Neurosurg. 2005;103:233-8.
505 Miller CM, Palestrant D. Distribution of delayed ischemic neurological deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and implications for regional neuromonitoring. Clin Neurol Neurosurg. 2012;114:545-9.
506 Ulrich CT, Fung C, Vatter H, Setzer M, Gueresir E, Seifert V, *et al.* Occurrence of vasospasm and infarction in relation to a focal monitoring sensor in patients after SAH: placing a bet when placing a probe? PLoS One. 2013;8:e62754.
507 Saveland H, Nilsson OG, Boris-Moller F, Wieloch T, Brandt L. Intracerebral microdialysis of glutamate and aspartate in two vascular territories after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1996;38:12-9.
508 Hillered L, Valtysson J, Enblad P, Persson L. Interstitial glycerol as a marker for membrane phospholipid degradation in the acutely injured human brain. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;64:486-91.
509 Nilsson OG, Brandt L, Ungerstedt U, Saveland H. Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. Neurosurgery. 1999;45:1176-84.
510 Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, Benndorf G, Lanksch WR. Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2001;94:740-9.
511 Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Kiening KL, Benndorf G, Lanksch WR, Unterberg AW. Bedside microdialysis: a tool to monitor cerebral metabolism in subarachnoid hemorrhage patients? Crit Care Med. 2002;30:1062-70.
512 Skjoth-Rasmussen J, Schulz M, Kristensen SR, Bjerre P. Delayed neurological deficits detected by an ischemic pattern in the extracellular cerebral metabolites in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2004;100:8-15.
513 Samuelsson C, Hillered L, Enblad P, Ronne-Engstrom E. Microdialysis patterns in subarachnoid hemorrhage patients with focus on ischemic events and brain interstitial glutamine levels. Acta Neurochir (Wien). 2009;151:437-46.
514 Sakowitz OW, Wolfrum S, Sarrafzadeh AS, Stover JF, Dreier JP, Dendorfer A, *et al.* Relation of cerebral energy metabolism and extracellular nitrite and nitrate concentrations in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 2001;21:1067-76.
515 Maurer MH, Haux D, Sakowitz OW, Unterberg AW, Kuschinsky W. Identification of early markers for symptomatic vasospasm in human cerebral microdialysate after subarachnoid hemorrhage: preliminary results of a proteome-wide screening. J Cereb Blood Flow Metab. 2007;27:1675-83.
516 Hanafy KA, Stuart RM, Khandji AG, Connolly ES, Badjatia N, Mayer SA, *et al.* Relationship between brain interstitial fluid tumor necrosis factor-alpha and cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Clin Neurosci. 2010;17:853-6.

517 Sarrafzadeh A, Copin JC, Bengualid DJ, Turck N, Vajkoczy P, Bijlenga P*, et al.* Matrix metalloproteinase-9 concentration in the cerebral extracellular fluid of patients during the acute phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurol Res. 2012;34:455-61.
518 Sarrafzadeh AS, Haux D, Ludemann L, Amthauer H, Plotkin M, Kuchler I*, et al.* Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. Stroke. 2004;35:638-43.
519 Samuelsson C, Hillered L, Zetterling M, Enblad P, Hesselager G, Ryttlefors M*, et al.* Cerebral glutamine and glutamate levels in relation to compromised energy metabolism: a microdialysis study in subarachnoid hemorrhage patients. J Cereb Blood Flow Metab. 2007;27:1309-17.
520 Sarrafzadeh AS, Thomale UW, Haux D, Unterberg AW. Cerebral metabolism and intracranial hypertension in high grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage patients. Acta Neurochir Suppl. 2005;95:89-92.
521 Samuelsson C, Howells T, Kumlien E, Enblad P, Hillered L, Ronne-Engstrom E. Relationship between intracranial hemodynamics and microdialysis markers of energy metabolism and glutamate-glutamine turnover in patients with subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2009.
522 Nagel A, Graetz D, Schink T, Frieler K, Sakowitz O, Vajkoczy P*, et al.* Relevance of intracranial hypertension for cerebral metabolism in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article. J Neurosurg. 2009;111:94-101.
523 Schmidt JM, Ko SB, 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. 2011;42:1351-6.
524 Zetterling M, Hallberg L, Hillered L, Karlsson T, Enblad P, Ronne Engstrom E. Brain energy metabolism in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage and global cerebral edema. Neurosurgery. 2010;66:1102-10.
525 Sarrafzadeh A, Haux D, Sakowitz O, Benndorf G, Herzog H, Kuechler I*, et al.* Acute focal neurological deficits in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation of clinical course, CT findings, and metabolite abnormalities monitored with bedside microdialysis. Stroke. 2003;34:1382-8.
526 Sarrafzadeh AS, Nagel A, Czabanka M, Denecke T, Vajkoczy P, Plotkin M. Imaging of hypoxic-ischemic penumbra with (18)F-fluoromisonidazole PET/CT and measurement of related cerebral metabolism in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 2010;30:36-45.
527 Kerner A, Schlenk F, Sakowitz O, Haux D, Sarrafzadeh A. Impact of hyperglycemia on neurological deficits and extracellular glucose levels in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. Neurol Res. 2007;29:647-53.
528 Schlenk F, Sarrafzadeh AS. Is continuous insulin treatment safe in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? Vasc Health Risk Manag. 2008;4:885-91.
529 Schlenk F, Graetz D, Nagel A, Schmidt M, Sarrafzadeh AS. Insulin-related decrease in cerebral glucose despite normoglycemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Crit Care. 2008;12:R9.
530 Nordstrom CH. Insulin, intracerebral glucose and bedside biochemical monitoring utilizing microdialysis. Crit Care. 2008;12:124.
531 Zetterling M, Hillered L, Enblad P, Karlsson T, Ronne-Engstrom E. Relation between brain interstitial and systemic glucose concentrations after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2011;115:66-74.
532 Staub F, Graf R, Gabel P, Kochling M, Klug N, Heiss WD. Multiple interstitial substances measured by microdialysis in patients with subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2000;47:1106-15.
533 Sarrafzadeh A, Haux D, Kuchler I, Lanksch WR, Unterberg AW. Poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship of cerebral metabolism to outcome. J Neurosurg. 2004;100:400-6.
534 Presciutti M, Schmidt JM, Alexander S. Neuromonitoring in intensive care: focus on microdialysis and its nursing implications. J Neurosci Nurs. 2009;41:131-9.
535 Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage and microdialysis. J Neurosurg. 2009; 111:907-8.
536 Bouzat P, Oddo M. Lactate and the injured brain: friend or foe? Curr Opin Crit Care. 2014;20:133-40.
537 Weir B, MacDonald L. Cerebral vasospasm. Clin Neurosurg. 1993;40:40-55.
538 Nilsson OG, Brandt L, Ungerstedt U, Saveland H. Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. Neurosurgery. 1999;45:1176-84.
539 Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Lanksch WR, Unterberg AW. Time course of various interstitial metabolites following subarachnoid hemorrhage studied by on-line microdialysis. Acta Neurochir Suppl. 2001;77:145-7.
540 Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, Benndorf G, Lanksch WR, Unterberg AW. On-line microdialysis following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir Suppl. 2001;77:141-4.
541 Springborg JB, Frederiksen HJ, Eskesen V, Olsen NV. Trends in monitoring patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Br J Anaesth. 2005;94:259-70.

RESUME en français
L'intérêt du suivi du métabolisme énergétique cérébral dans la prise en charge des patients victimes d'hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale (aSAH) grave reste actuellement controversé en raison de l'absence de valeurs seuils décisionnelles applicables en pratique. Ce travail avait pour objectif de réévaluer l'intérêt des paramètres biochimiques de trois techniques, la microdialyse intracérébrale (cMD), la mesure de la pression tissulaire cérébrale en oxygène ($PbtO_2$) et le cathéter rétrograde jugulaire, pour prédire l'issue fonctionnelle de ces patients et diagnostiquer la survenue d'un infarctus. Il parait évident que ce suivi peut permettre de prédire à l'échelon individuel l'issue fonctionnelle à long terme. Le metabolic ratio (MR) ou l'association de ce MR avec des paramètres des deux autres techniques (ratio Lactate/Pyruvate >40, lactates hypoxiques) représentent des potentiels biomarqueurs pronostiques. Il est en revanche difficile de conclure sur l'intérêt de ce suivi pour diagnostiquer les complications ischémiques secondaires. Bien qu'il ait été montré que le MR peut être considéré comme un biomarqueur, il n'est pas possible de conclure actuellement sur les deux approches locales (cMD et $PbtO_2$). Des règles d'implantation ont tout de même pu être identifiées et validées permettant leur application rapide en pratique courante. Au final, le suivi du métabolisme énergétique cérébral doit être envisagé dans la prise en charge des patients aSAH graves notamment pour prédire l'issue fonctionnelle à long terme car des valeurs seuils décisionnelles ont été identifiées et faciliteront ainsi l'utilisation de ce type de monitoring.

TITRE en anglais
Monitoring of cerebral energy metabolism in patients experiencing severe subarachnoid hemorrhage: interest for the individual prognosis and for the diagnosis of ischemic complications

RESUME en anglais
The interest of cerebral energy metabolism monitoring in the care of patients suffering from aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) currently remains controversial because of the absence of decision making thresholds applicable in practice. This work aimed to reassess the value of biochemical parameters from three techniques, intracerebral microdialysis (cMD), the measurement of brain tissue oxygen pressure ($PbtO_2$), the retrograde jugular catheter to predict the functional outcome and diagnose the occurrence of secondary ischemia. It seems obvious that this monitoring can predict at the individual level the functional long-term outcome. The metabolic ratio (MR) or association of MR with the parameters of the two other techniques (lactate/pyruvate >40, hypoxic lactate) represent potential prognostic biomarkers. It is however difficult to conclude on the interest of such monitoring to diagnose secondary ischemic complications. Although it has been shown that the MR can be considered as a biomarker, it is currently not possible to conclude on the two local approaches (cMD and $PbtO_2$). Nevertheless, implantation rules have been identified and validated for their rapid application in clinical practice. Finally, the monitoring of brain energy metabolism remains a reference technique in the care of serious aSAH patients, especially to predict functional long-term outcome because decision thresholds have been identified and thus will facilitate the use of this kind of monitoring.

DISCIPLINE
NEUROSCIENCES

MOTS-CLES
Métabolisme énergétique cérébral; hémorragie sous-arachnoïdienne; issue fonctionnelle; ischémie cérébrale retardée; microdialyse intracérébrale; cathéter rétrograde de la veine jugulaire; lactate; glucose.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :
WAKING - Physiologie intégrée du système d'éveil, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Inserm U1028 - CNRS UMR5292, Faculté de Médecine, Université Claude-Bernard Lyon1, 8 avenue Rockefeller, 69373 LYON cedex 08