



**HAL**  
open science

# **Adaptation d'un outil de monitoring de l'autorégulation cérébrale aux enfants gravement malades sous assistance extra corporelle**

Nicolas Joram

► **To cite this version:**

Nicolas Joram. Adaptation d'un outil de monitoring de l'autorégulation cérébrale aux enfants gravement malades sous assistance extra corporelle. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Est, 2022. Français. <NNT : 2022PESC0038>. <tel-04932452>

**HAL Id: tel-04932452**

**<https://theses.hal.science/tel-04932452v1>**

Submitted on 6 Feb 2025

**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.



HAL Authorization



Université Paris-Est

## Thèse de doctorat sur travaux

# « Adaptation d'un outil de monitoring de l'autorégulation cérébrale aux enfants gravement malades sous assistance extra corporelle »

**Docteur Nicolas JORAM**

INSERM U955-ENVA, Université Paris Est-Créteil

Service de Réanimation Pédiatrique, CHU Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 12 décembre 2022

Ecole doctorale : biologie Santé

Discipline : science de la vie et de la santé

Rapporteurs : Pr Etienne Javouhey, EA7426 Pathophysiology of Injury-Induced Immunosuppression, Université Lyon 1  
Pr Gilles Orliaguet, Faculté de Médecine Paris Descartes

Examineurs : Pr Olivier Brissaud, Laboratoire INCIA UMR 5287- CNRS, Université de Bordeaux  
Pr Sylvain Rennolleau, Faculté de Médecine Paris Descartes  
Dr Alice Bordessoule, Unité de soins Intensifs Pédiatriques, Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse  
Dr Ariane Willems, Unité de soins Intensifs Pédiatriques, centre médical de Leiden, Pays-Bas

Directeur de thèse : Pr Pierre-Louis Léger, INSERM U955-ENVA, Université Paris Est-Créteil

## Remerciements

Au Professeur Pierre-Louis Léger, pour avoir accepté de m'encadrer dans ce travail et d'avoir rendu ces projets de recherche possibles à Paris. Les réseaux de travail que je développe au fil du temps sont une de mes plus grandes sources de motivation et de bonheur au quotidien. Tu en fais partie et c'est un grand plaisir.

Au Professeur Renaud Tissier, merci de m'avoir ouvert les portes de votre unité de recherche. Merci pour votre soutien et vos précieux conseils.

Au Pr Etienne Javouhey, au Pr Gilles Orliaguet, au Pr Olivier Brissaud, au Pr Sylvain Renolleau, merci d'avoir m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury. Merci pour votre accueil si bienveillant au sein du GFRUP pour lequel vous donnez tant.

A Ariane, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, c'est un immense plaisir pour moi. Depuis le temps que nous cherchons à monter des projets ensemble, on va y arriver c'est certain.

A Alice, je suis ravi que tu aies accepté de faire partie de ce jury. Quelques années ont passé depuis ton interCHU à Nantes, on a juste muri un peu. C'est toujours un immense plaisir de te revoir.

A tous mes collègues de réanimation, pour tout le temps que vous passez à inclure des patients dans ces travaux et tant d'autres. Vous pouvez être fiers de votre motivation sans faille pour la recherche en plus de tout ce que vous faites au lit du patient. Je sais quel plaisir vous avez à chercher des ordinateurs, des câbles, un signal... aux heures où tout le monde dort. Rassurez-vous, on va continuer.

A Pierre, mon camarade dans cette aventure un peu folle. Quelle rencontre avec cette équipe du laboratoire de Cambridge ! J'adore partager ça avec toi.

A Alexis, merci pour toutes ces discussions de méthodologie sans fin. On a épuisé quelques collègues près de la machine à café mais pour moi, c'est un plaisir immense et c'est une des grandes forces de notre service.

A notre équipe d'infirmière et d'auxiliaires de puériculture. Quand on me demande ce que je préfère dans mon métier, je pense toujours au plaisir de travailler avec vous. Je ne changerais cette équipe pour rien au monde, nos patients et leurs parents ont la chance de vous avoir.

A Cyril, pour ton aide au quotidien. Tu sais à quel point notre collaboration est un plaisir pour moi.

A Jean-Christophe, à Christèle pour vos conseils et votre confiance depuis mes débuts. Je vous dois tellement.

A mes parents, merci pour votre soutien depuis toujours et en particuliers ces derniers mois.

A Marie et Frédéric, je sais que je pourrai toujours compter sur vous, c'est une grande chance.

A mes enfants, Gabrielle, Raphaël et Gaspard. Mes rayons de soleil. Vous me donnez tellement de force.

A Noura, pour ton soutien depuis le début de ce projet. Merci pour toutes ces heures à discuter, ton oreille attentive et tes conseils tellement justes.

## Table des matières

Liste des abréviations par ordre d'apparition dans le manuscrit.....	7
Index des tableaux et figures .....	10
I. Introduction générale.....	12
II. Contexte clinique.....	15
A. Complications neurologiques sous ECMO.....	15
B. Physiologie du débit sanguin cérébral .....	16
1. Approche intégrée de la régulation du débit sanguin cérébral.....	16
2. Hémodynamique cérébrale des patients requérant une ECMO .....	19
3. Autorégulation cérébrale des patients requérant une ECMO.....	21
a. Pre ECMO.....	21
b. Per ECMO.....	22
C. Monitoring neurologique des enfants assistés par ECMO .....	23
1. Surveillance radiologique.....	23
2. Monitoring électrophysiologique .....	24
3. Estimation du débit sanguin cérébral.....	24
4. Monitoring de l'oxymétrie cérébrale.....	25
D. Monitoring de l'autorégulation cérébrale et de la pressure reactivity.....	26
1. Principes généraux du monitoring .....	26
• Variations de la pression de perfusion cérébrale.....	27
• Mesures intracérébrales : débit sanguin cérébral, oxygénation cérébrale ou volume sanguin cérébral.....	30
• Estimation mathématique de la relation entre les changements de la pression de perfusion cérébrale et des mesures intracérébrales : calcul des index.....	31
2. Applications cliniques .....	33
3. Monitoring de l'autorégulation cérébrale et de la pressure reactivity basée sur la NIRS36	
• Généralités .....	36

• Validation expérimentale du COx.....	37
• Recherche clinique utilisant le COx .....	39
III. Présentation des travaux.....	40
A. Travail d'adaptation du logiciel ICM+ pour le monitoring de l'ARC chez les enfants assistés par ECMO.....	40
1. Présentation du laboratoire de « Brain Physics » et du logiciel ICM+ .....	40
2. Adaptation de l'outil. Travail préclinique .....	41
• Recueil du signal brut (raw data) de rSO2 et de pression artérielle moyenne .....	41
• Traitement des artefacts des signaux de rSO2 et de pression artérielle moyenne .....	42
• Calcul des variables d'autorégulation cérébrale .....	45
(1) Calcul du COx.....	46
(2) Regroupement des valeurs de COx en fonction du niveau de pression artérielle moyenne (data binning) et analyse automatique des courbes en U.....	47
(3) Obtention d'un calcul continu de la PAMopt, de la LLA et de l'ULA .....	51
(4) Exploitation des mesures, création des variables d'intérêt .....	55
B. Travaux de validation clinique réalisés.....	58
1. Etude de faisabilité du monitoring de l'ARC chez l'enfant gravement malade assisté par ECMO (141) (Annexe 1) .....	58
• Faisabilité.....	59
• Premières mesures d'autorégulation cérébrale.....	59
c. Association entre les perturbations de l'autorégulation cérébrale et le risque d'évènement neurologique aigu.....	60
2. Impact du niveau de PaO2 et de PaCO2 sur l'autorégulation cérébrale chez l'enfant assisté par ECMO (142) (Annexe 2) .....	61
a. Association entre la PaCO2 et les mesures d'autorégulation cérébrale .....	62
b. Association entre la PaO2 et les mesures d'autorégulation cérébrale .....	63
IV. Discussion .....	64
A. Implication clinique des résultats.....	64
1. Faisabilité .....	64
2. Association entre perturbations de l'autorégulation cérébrale et devenir neurologique.....	65
3. Impact des pressions artérielles élevées .....	66

4.	Hématose et perturbation de l'autorégulation cérébrale .....	67
5.	Focus sur la phase initiale d'ECMO .....	70
B.	Limites de l'outil de mesure et des études présentées.....	71
V.	Perspectives.....	74
A.	Suite de la démarche de recherche sur l'ARC chez l'enfant assisté par ECMO.....	74
1.	Etude multicentrique ECMOX2 .....	74
2.	Etude ancillaire de l'étude ECMOX2 sur le Doppler trans-crânien.....	75
3.	Etude de l'HVx.....	76
4.	Perspective d'étude interventionnelle .....	76
B.	Travaux et étude collaboratives dans le domaine de l'autorégulation cérébrale chez l'enfant gravement malade .....	77
1.	Etude Nemocard .....	77
2.	Collaboration avec le centre de Sainte-Justine, Montréal.....	78
3.	Collaboration avec le centre de Gênes en Italie .....	80
4.	Etude ancillaire de l'étude Shine : Neonatal cerebral Autoregulation Monitoring in hypoxic-ischemic Encephalopathy treated with Hypothermia and Sildenafil (The NAMES study).....	80
5.	Intégration du groupe de travail « neuromonitoring » de l'EuroELSO .....	81
VI.	Conclusion .....	81
VI.	Bibliographie.....	83
	Annexe 1 .....	96
	Annexe 2 .....	110

## Liste des abréviations par ordre d'apparition dans le manuscrit :

ECMO : Extracorporeal Membrane Oxygenation

ECPR : Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation

ELSO : Extracorporeal Life Support Organization

VV : Veino-veineuse

VA : Veino-artérielle

ARC : Autorégulation Cérébrale

DSC : Débit Sanguin Cérébral

PPC : Pression de Perfusion Cérébrale

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

ACSOS : Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique

HTIC : Hypertension Intracrânienne

ENA : Evènement Neurologique Aigu

ANE : Acute Neurological Event

CNV : Couplage Neurovasculaire

PaCO<sub>2</sub> : Pression partielle du dioxyde de carbone artériel

PaO<sub>2</sub> : Pression partielle en oxygène artérielle

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PIC : Pression Intracrânienne

ULA : Upper Limit of Autoregulation

LLA : Lower Limit of Autoregulation

SA : Semaines d'Aménorrhée

NO : Monoxyde d'azote

CGRP : peptide lié au gène de la calcitonine

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

O<sub>2</sub> : Oxygène

CMRO2 : Cerebral Metabolic Rate of Oxygen

VG : Ventricule Gauche

L-NAME : N-nitro-L-arginine methyl ester

SIN-1 : 3-morpholinyl-sydnonimine chloride

ETF : Echographie Transfontanelle

EEG : Electroencéphalogramme

aEEG : Electroencéphalogramme d'amplitude

DTC : Doppler Transcrânien

CO : Cerebral Oxymetry

TOI : Tissue Oxygen Index

NIRS : Near Infrared Spectroscopy

SaO2 : Saturation Artérielle en oxygène

rSO2 : Saturation tissulaire cérébrale en oxygène

LDF : Laser Doppler Flow

FV : Flow Velocity

PbtO2 : brain tissue Oxygenation

Mx : Mean Velocity Index

PRx : Pressure Reactivity Index

PAMopt : PAM optimale

rTHb : concentration totale de l'hémoglobine cérébrale

HVx : Hemoglobin Volume Index

COx : Cerebral Oxymetry Index

LDx : Laser-Doppler Index

ABP : Arterial Blood Pressure

ewMAPopt : exponentially weighted MAPopt

ewLLA : exponentially weighted LLA

ewULA : exponentially weighted ULA

expMAP : expected MAP

nMAP : PAM normalisée

nLLA : LLA normalisée

nULA : ULA normalisée

GDS : Gaz Du Sang

SRoR : Static Rate of autoregulation

ROS : Reactive Oxygen Species

CEC : Circulation Extra Corporelle

## Index des tableaux et figures

Figure 1 : Effets de la PaO<sub>2</sub> et de la PaCO<sub>2</sub> sur le DSC.

Figure 2 : Résumé des 3 conditions nécessaires à la mesure de l'autorégulation cérébrale ou de la pressure reactivity : 1) mesure des fluctuations de PAM (ou de PPC) ; 2) estimation du DSC ou du volume sanguin cérébral ; 3) modèle mathématique analysant la corrélation entre ces 2 composantes.

Figure 3 : Représentation des 2 méthodes d'évaluation de l'autorégulation.

Figure 4 : Courbe de Lassen obtenue de manière expérimentale à partir d'un modèle de lapin en faisant varier la PPC par injection de sérum salé dans l'espace sous arachnoïdien.

Figure 5 : Exemple de courbe de Lassen obtenue en poolant les valeurs de vélocité du flux sanguin cérébral mesurées par Doppler transcrânien face au niveau de PAM chez un adulte durant une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle.

Figure 6 : Principe de calcul d'un index d'autorégulation cérébrale.

Figure 7 : Exemple d'évolution au cours du temps de la vélocité du flux sanguin cérébral (FV), de la PIC, de la PPC, du Mx et du PRx chez un adulte traumatisé crânien.

Figure 8 : Exemple de monitoring de la pressure reactivity chez deux enfants traumatisés crâniens.

Figure 9 : Illustration des différentes étapes de calcul et d'utilisation du COx pour la mesure de l'ARC.

Figure 10 : Data binning. Regroupement des valeurs de PRx et de Mx exprimées en médiane +/- interquartile en fonction du niveau de PPC.

Figure 11 : Regroupement des valeurs de PRx exprimées en médiane +/- interquartile en fonction du niveau de PAM.

Figure 12 : Regroupement des valeurs de LDX et de COx exprimées en médiane +/- interquartile en fonction du niveau de PPC.

Figure 13 : Aire sous la courbe pour la détermination de la LLA à l'aide du PRx, du COx et du LDX à niveau de PIC bas et 20 mmHg à partir d'un modèle expérimental chez le porcelet.

Figure 14 : Copie d'écran du logiciel ICM+<sup>®</sup>. Tracé représentant l'évolution des valeurs brutes (raw data) de la rSO<sub>2</sub> droite (A : rsO<sub>2</sub>r), de la rSO<sub>2</sub> gauche (B : rsO<sub>2</sub>l) et de la PAM (C : apb, arterial blood pressure) au cours du temps sur une durée de 18 heures chez un enfant assisté par ECMO.

Figure 15 : Copie d'écran du logiciel ICM+<sup>®</sup>. Tracé représentant l'évolution des valeurs brutes (raw data) de la rSO<sub>2</sub> droite (A : rsO<sub>2</sub>r), de la rSO<sub>2</sub> gauche (B : rsO<sub>2</sub>l) et de la PAM (C : apb) au cours du temps sur une période de 2 minutes chez un enfant assisté par ECMO.

Figure 16 : Copie d'écran du logiciel ICM+®. Tracé représentant l'évolution des valeurs brutes (raw data) de la rSO2 droite (A : rsO2r), de la rSO2 gauche (B : rsO2l) et de la PAM (C : apb) au cours du temps sur une période d'une heure chez un enfant assisté par ECMO.

Figure 17 : Copies d'écran du logiciel ICM+®. Données brutes de rSO2 gauche sur une durée d'une heure (A) et de PAM sur une durée de 2 minutes (B). Suppression manuelle des périodes artefactées (zones grisées).

Figure 18 : Copies d'écran du logiciel ICM+®. Comparaison des signaux bruts de la rSO2 droite (rsO2r), de la rSO2 gauche (rsO2l) et de la PAM (apb) sur une durée d'une heure avant et après suppression manuelle des périodes artefactées.

Figure 19 : Copie d'écran du logiciel ICM+®. Monitoring continu de la PAM (A) et du COx (B) sur une période de 8 heures chez un enfant assisté par ECMO.

Figure 20 : Copie d'écran du logiciel ICM+®. Représentation graphique des valeurs médianes (+/- interquartiles) de COx pour chaque groupe de PAM (ici groupes de 2 mmHg) à partir de données présentées sur la figure 19.

Figure 21 : Copie d'écran du logiciel ICM+. Outil de programmation du graphique « error bar chart » permettant la représentation de la valeur médiane de COx en fonction du niveau de PAM et la réalisation automatique des courbes en U.

Figure 22 : Copies d'écrans du logiciel ICM+®. Exemples de création automatique des courbes en U en fonction de la durée de la période et de l'amplitude des groupes de PAM pour un même patient.

Tableau 1 : Résumé des résultats de l'évaluation de l'analyse automatisée des courbes en U en fonction de la durée de la période d'analyse et de l'amplitude des groupes de PAM utilisés.

Figure 23 : Résumé des méthodes de monitoring continu (minute par minute) de la ewPAMopt, de l'ewULA et de la ewLLA par ICM+®.

Figure 24 : Monitoring continu de l'ewPAMopt, l'ewLLA et de l'ewULA par le logiciel ICM+®.

Figure 25 : Monitoring continu de la PAMopt, de la LLA et de l'ULA pondérées (ewPAMopt, ewLLA et ewULA) par le logiciel ICM+®.

Figure 26 : Comparaison du COx moyen entre 3 groupes de patients classés selon la survenue de complications neurologiques (aucune, ischémiques ou hémorragiques) en fonction du niveau de PAM normalisée, à partir d'une cohorte de 47 enfants assistés par ECMO.

Figure 27 : Evaluation de la LLA en cas d'hypercapnie comparée à un groupe contrôle. Modèle expérimental de porcs sous anesthésie générale.

Figure 28 : Effets de l'hyperoxie sur les index d'ARC sur une cohorte de 186 patients traumatisés crâniens.

Figure 29 : Abstract de l'article consacré à l'étude de l'ARC chez l'enfant au décours d'une chirurgie cardiaque sous CEC soumis à la revue Critical Care Medicine.

# I. Introduction générale

L'ECMO (Extra-Corporeal Membrane Oxygenation) est une technique de circulation extra corporelle indiquée chez les patients présentant une défaillance respiratoire et/ou hémodynamique sévère ou durant la réanimation d'un arrêt cardio circulatoire (Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, ECPR). Durant la période 2017-2021, l'ELSO (Extracorporeal Life Support Organization), organisme qui tient à jour une base de données mondiale incluant des patients adultes et pédiatriques traités par ECMO, a recensé environ 21 000 enfants requérant cette technique, toutes indications confondues, avec une survie globale avoisinant les 60% ([www.elseo.org](http://www.elseo.org)). Dans une enquête exhaustive réalisée sur l'année 2017 en France, 187 enfants avaient bénéficié de ce type d'assistance (1). Deux modes d'ECMO sont utilisés en fonction du type de défaillance avec, pour chaque mode, des sites de cannulation variables : veino-veineuse (VV) assurant un support uniquement respiratoire et veino-artérielle (VA) assurant à la fois un support hémodynamique et respiratoire.

Ces patients d'une gravité extrême sont à haut risque de développer des lésions neurologiques liées à la technique elle-même et/ou à la pathologie sous-jacente (2–4). Chez l'enfant, la richesse de la vascularisation cérébrale et la fragilité de la barrière hémato encéphalique le rendent particulièrement vulnérable. Ainsi, la mortalité et la morbidité liées aux lésions cérébrales chez ces patients sont élevées (5). La prévention, le dépistage et le traitement précoces de ces complications représentent donc un enjeu majeur. Les mécanismes et les présentations cliniques de ces complications sont multiples et, en réanimation pédiatrique, la disparité des patients en termes de pathologies, d'âge et donc de physiologie est majeure. Tous ces éléments rendent obligatoire un monitoring neurologique individualisé à la fois continu et multimodal (6–8).

L'autorégulation cérébrale (ARC) est une réponse physiologique décrite pour la première fois en 1959 par Neils A. Lassen, permettant de maintenir le débit sanguin cérébral (DSC) stable malgré les

variations de pression de perfusion cérébrale (PPC) (9). Des études animales et cliniques ont mis en évidence des altérations de ce mécanisme protecteur en particulier en cas de lésion cérébrale traumatique ou anoxo-ischémique. De plus, ces perturbations de l'ARC ont été identifiées comme associées à un moins bon devenir des patients dans différentes conditions critiques comme le traumatisme crânien, l'arrêt cardiaque, le sepsis, l'acidocétose diabétique ou l'asphyxie périnatale (10–18). Cependant, faute d'outil facilement utilisable au lit du patient, en particulier en raison de la difficulté du monitoring continu du DSC, l'évaluation de l'ARC ne fait pas partie à ce jour de la prise en charge de routine des patients en réanimation.

Après la mise sous ECMO, des études animales ont suggéré que l'ARC était perturbée, indépendamment de toute pathologie (19–21). Ces anomalies de l'autorégulation sous ECMO, si elles se confirment, pourraient constituer un facteur de risque de constitution ou de majoration des complications neurologiques. En recherche clinique, l'ARC des patients assistés par EMCO et l'impact de son éventuel dysfonctionnement n'avaient jamais fait l'objet de publications avant le début de nos travaux.

Dans ce contexte, nous avons débuté en 2017 une démarche de recherche s'intéressant à la faisabilité et à l'intérêt du monitoring de l'ARC chez les enfants gravement malades sous ECMO. Nos postulats de départ étaient qu'un monitoring continu de l'ARC chez ces patients est possible, que les perturbations de l'ARC sont associées à un mauvais devenir neurologique et qu'un meilleur contrôle de l'ARC au lit du patient pourrait contribuer à la diminution des séquelles neurologiques.

Les grandes étapes de cette démarche de recherche en cours sont donc les suivantes :

1. Adaptation des outils de mesure.
2. Etude de la faisabilité du monitoring continu de l'ARC chez l'enfant sous ECMO.
3. Etude des facteurs influençant l'ARC sous ECMO.

4. Etude de l'association entre les perturbations de l'ARC sous ECMO et le devenir neurologique des patients.
5. Etude interventionnelle de la capacité à améliorer les paramètres d'ARC au lit du patient dans cette situation en particulier via le contrôle des paramètres identifiés dans le point 2.
6. Etude interventionnelle de la capacité à améliorer le pronostic neurologique des patients via un meilleur contrôle de l'ARC.

Les points 1, 2 et 3 ont déjà été réalisés et font l'objet de cette thèse de doctorat sur travaux. Le point 4 fait spécifiquement l'objet d'un travail multicentrique en cours (étude ECMOX2).

Après avoir décrit le contexte clinique dans lequel s'inscrit notre démarche de recherche, nous présenterons dans ce manuscrit le travail préliminaire de développement d'un outil de monitoring de l'ARC réalisé en collaboration avec l'Université de Cambridge au Royaume Uni. Ensuite nous présenterons les travaux de recherche clinique pilotes réalisés et publiés le mettant en application. Enfin, après avoir discuté l'intérêt clinique de ces résultats et leur limites, nous développerons les perspectives de recherches faisant suite à ces travaux préliminaires en présentant les études en cours et à venir.

## **II. Contexte clinique**

### **A. Complications neurologiques sous ECMO**

Les complications neurologiques et neuro-développementales des patients assistés par ECMO représentent une préoccupation majeure en pédiatrie en raison de leur incidence élevée et de leur impact sur la mortalité et la qualité de vie de ces enfants (2, 5). Les mécanismes impliqués dans la genèse de ces complications neurologiques sont variés et difficiles à individualiser en particulier en raison de la difficulté à dater ces événements. En dehors des lésions neurologiques induites par la pathologie sous-jacente (traumatiques, anoxo-ischémiques, infectieuses, etc...), le risque principal lié à la technique est représenté par la survenue d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) soit ischémiques par embolie de thrombi formés dans le circuit d'ECMO, soit hémorragiques liés aux perturbations de l'hémostase préexistantes ou induites par l'activation de la coagulation au niveau du circuit et l'utilisation d'anticoagulants (22–25). Enfin, par analogie au traumatisé crânien, le cerveau de l'enfant sous ECMO est exposé à de nombreuses agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS) qui représentent une source de complications supplémentaire : hyperglycémie, hypo/hypertension artérielle, hypo/hypercapnie, anémie, etc...

Le panel des présentations cliniques à court et long terme de ces complications neurologiques est très vaste. A court terme, durant l'assistance par ECMO, les signes cliniques les plus fréquents sont des convulsions cliniques et/ou infra-cliniques, des déficits moteurs, ou des tableaux d'hypertension intracrânienne (HTIC) pouvant aller jusqu'à la mort encéphalique. Ces différentes complications neurologiques ont été regroupées dans certaines études sous le terme d'« Evènement Neurologique Aigu » (ENA) (en anglais Acute Neurologic Event, ANE) défini par la survenue de convulsions (cliniques et/ou infra-cliniques) et/ou d'un AVC (ischémique et/ou hémorragique) et/ou d'un état de mort encéphalique (26, 27). L'incidence de ces complications retrouvée dans la littérature est variable en fonction des critères de jugement utilisés et de la population étudiée. Sur une cohorte

émanant de l'ELSO de plus de 30 000 enfants traités par ECMO toutes indications confondues sur la période 1990-2009, Hervey Jumper *et al* ont mis en évidence une incidence d'AVC de 13.1% (7.4% pour les AVC hémorragiques et 5.7% pour les AVC ischémiques). Sur cette large série, les auteurs ont identifié la population néonatale assistée après une chirurgie cardiaque comme la plus à risque (4). Toujours à partir des données de l'ELSO, sur une cohorte d'enfants traités par ECMO au décours d'une chirurgie cardiaque, Werho *et al* ont à nouveau mis en évidence la vulnérabilité particulière des nouveau-nés et ont montré une surmortalité hospitalière nette chez les patients ayant développé un AVC sous ECMO comparés aux autres (72 vs 51%,  $p < 0.0001$ ) (28). Même s'il existe peu d'études sur le timing de ces événements après le démarrage de l'ECMO, les données publiées mettent en évidence un délais de survenue assez court avec une médiane inférieure à 48 heures d'assistance, suggérant une attention toute particulière à porter sur cette période que ce soit en pratique clinique ou dans le domaine de la recherche (25, 29, 30).

Quelques études se sont intéressées au devenir à long terme de ces enfants en terme de capacités cognitives, motrices, sensorielles, scolaires et de qualité de vie, mettant en évidence que 10 à 60% des survivants présenteront un « handicap » au sens large (2, 31–33).

## **B. Physiologie du débit sanguin cérébral**

### **1. Approche intégrée de la régulation du débit sanguin cérébral**

La fonction cérébrale dépend de l'adéquation entre les demandes métaboliques, l'apport approprié d'oxygène et de nutriments et l'élimination des déchets cellulaires. Cette adéquation nécessite une régulation continue du DSC qui implique un large éventail de mécanismes interdépendants. De manière schématique, ces mécanismes peuvent être classés en trois grandes catégories : 1) la chemorégulation c'est à dire la réactivité vasculaire aux gaz du sang artériels; 2) le couplage

neurovasculaire (CNV), c'est-à-dire la réponse du DSC aux changements locaux d'activité neuronale et 3) l'ARC (34).

La chemorégulation comprend les réponses vasculaires aux changements de la pression partielle en dioxyde de carbone artériel ( $\text{PaCO}_2$ ) et par conséquent du pH et de la pression partielle en oxygène artérielle ( $\text{PaO}_2$ ) telles qu'illustrées dans la figure 1 (35). Parmi ces mécanismes, la réactivité au  $\text{CO}_2$  ( $\text{CO}_2$  reactivity) a été la plus largement étudiée. En effet, les variations de  $\text{PaCO}_2$  provoquent de fortes réponses en terme de DSC (36–47).

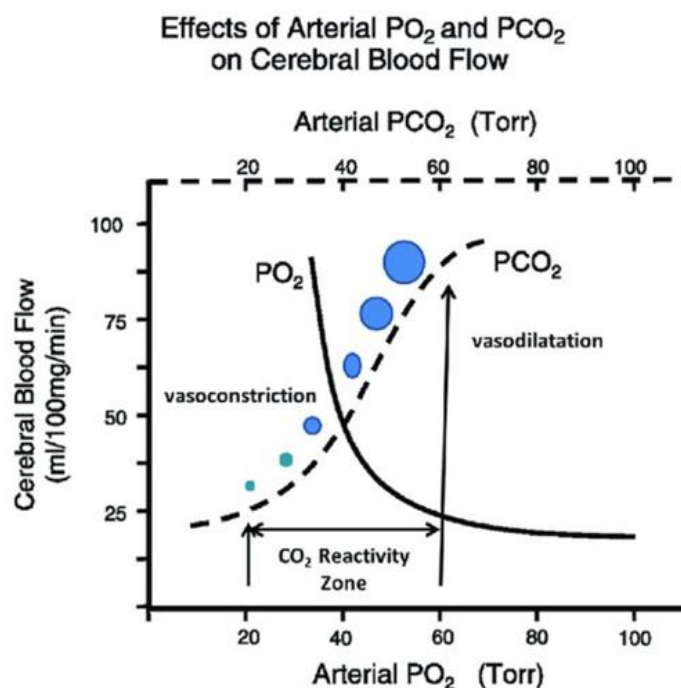


Figure 1 : Effets de la  $\text{PaO}_2$  et de la  $\text{PaCO}_2$  sur le DSC (35).

Le CNV correspond à l'influence du système nerveux sur le DSC. Cette adaptation est possible par le biais de l'activation neuronale intrinsèque, proche des vaisseaux dans le parenchyme cérébral, mais aussi extrinsèque via le système nerveux autonome notamment (48–50). D'autre part, en réponse aux stimuli hémodynamiques comme la contrainte de cisaillement, aux modifications ioniques ou à certains agents thérapeutiques, les cellules endothéliales vasculaires elles-mêmes présentent une capacité à induire une vasorelaxation, contribuant de façon importante au CNV (51–54).

Le troisième mécanisme, appelé ARC, concerne la réponse de la circulation cérébrale aux changements de PPC (9, 55). La PPC est déterminée par la pression artérielle moyenne (PAM), la pression intracrânienne (PIC) et la pression veineuse. L'ARC est une réponse physiologique permettant de maintenir le DSC stable malgré les variations de PPC, médiée par une réactivité vasculaire, définie par des variations à basse fréquence du calibre des artéριοles cérébrales (low frequency domain diameter changes) en réponse aux variations de PPC. Par extrapolation (ou lorsque la PIC n'est pas évaluable ou considérée comme normale), l'ARC peut être définie comme l'adaptation du DSC en réponse aux variations de PAM. Cette adaptation n'est possible que si la PAM se maintient entre une limite supérieure (Upper Limit of Autoregulation (ULA)) et une limite inférieure (Lower Limit of Autoregulation (LLA)) qui déterminent un plateau d'autorégulation (9). Notons que les limites du plateau d'ARC sont impossibles à déterminer a priori chez un patient en raison d'une grande variabilité interindividuelle et de différents facteurs pouvant modifier la vaso-réactivité cérébrale (46). De plus, ce mécanisme protecteur peut être altéré en cas de lésions cérébrales exposant ainsi le cerveau à des variations importantes de débit sanguin en cas d'accès hypo ou hypertensifs, avec pour conséquence soit une ischémie cérébrale soit, au contraire une hyperhémie avec une risque d'hémorragie. Chez l'enfant, l'ARC semble fonctionnelle dès la période néonatale (56). En effet, par extrapolation des modèles animaux, on considère que le développement anatomique de la vascularisation cérébrale permet ce mécanisme dès 36 semaines d'aménorrhée (SA)(57).

Sur le plan biochimique, les mécanismes de la régulation de la circulation cérébrale ont fait l'objet de recherches intensives en particulier depuis les années 1990 et le rôle de plusieurs agents vasoactifs a été examiné (34, 36). En particulier, l'oxyde nitrique ou monoxyde d'azote (NO), les peptides du trijumeau, l'activation des canaux potassiques ainsi que l'endothéline, un puissant vasoconstricteur, semblent jouer un rôle majeur dans les réponses physiologiques et physiopathologiques de la circulation cérébrale (36). Le NO est un important régulateur du tonus vasculaire cérébral, la

production tonique de NO par le biais de la NO-synthase maintenant les vaisseaux cérébraux dans un état dilaté. Par exemple, le NO semble être un vasodilatateur important durant l'activation neuronale par des acides aminés excitateurs et lors de la stimulation somatosensorielle. La production tonique de NO semble également jouer un rôle important sur la vasodilatation en cas d'hypercapnie. Le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), libéré par les nerfs périvasculaires émanant du trijumeau, est également un dilatateur extrêmement puissant des vaisseaux cérébraux. Le CGRP peut limiter la constriction des vaisseaux cérébraux induite par la noradrénaline et contribuer à la dilatation pendant l'hypotension ou les crises d'épilepsie. L'activation des canaux potassiques entraîne une hyperpolarisation du muscle lisse vasculaire cérébral et semble également être un mécanisme impliqué dans la dilatation des artères cérébrales. D'autre part, les agents qui augmentent la concentration intracellulaire de 3' 5'-adénosine monophosphate cyclique (AMPC) produisent en effet une vasodilatation comme cela a été démontré durant l'hypoxie. Enfin, l'endothéline est produite dans le cerveau, mais son rôle dans la régulation physiologique du flux sanguin cérébral est mal identifié. Il a été démontré que l'endothéline pouvait contribuer au spasme des artères cérébrales après une hémorragie sous-arachnoïdienne.

## **2. Hémodynamique cérébrale des patients requérant une ECMO**

Les lésions neurologiques survenant chez les patients assistés par ECMO sont en partie attribuables à des perturbations de l'hémodynamique cérébrale. Ces perturbations incluent d'une part des phénomènes préalables à l'ECMO, liées à la gravité hémodynamique systémique et/ou respiratoire du patient, et d'autre part, à des modifications physiologiques inhérentes à la technique d'ECMO elle-même.

Tout d'abord, l'impact de l'hypoxie précédant la mise sous ECMO sur l'hémodynamique cérébrale est potentiellement sévère. Le cerveau répond à l'hypoxie par une augmentation du DSC afin de

maintenir un transport cérébral en oxygène (O<sub>2</sub>) et une CMRO<sub>2</sub> (Cerebral Metabolic Rate of Oxygen) suffisants. Notons que des études animales ont démontré que cette augmentation du DSC perdurait durant plusieurs heures après la correction du phénomène hypoxique (58).

Ensuite, lors du départ en ECMO, le cerveau est soumis à des variations hémodynamiques et d'hématose majeures. Sur une série de 10 nouveau-nés mis sous ECMO après cannulation jugulo-carotidienne, Van Heijst *et al* ont mis en évidence une augmentation médiane de PAM de 19 mmHg (36%) ainsi qu'une augmentation très significative du volume sanguin cérébral une heure après le départ en ECMO comparé à la situation basale (59). D'autre part, l'analyse de larges séries adultes et pédiatriques a mis en évidence des diminutions importantes et précoces de la PaCO<sub>2</sub> après le départ en ECMO (22, 27). Ainsi, sur une cohorte de 3500 nouveau-nés sous ECMO pour indication respiratoire issue de la base ELSO, nous avons récemment retrouvé une diminution médiane de PaCO<sub>2</sub> de 18 mmHG (30%) entre la valeur pre-ECMO et la valeur 24 heures après le démarrage (Joram *et al*. ASAIO 2022. In press). A partir d'un modèle expérimental chez l'agneau, Gleason *et al* ont démontré qu'après une période d'hypocapnie, un retour à la normocapnie était suivi d'une hyperhémie cérébrale durant au moins 90 minutes (60).

Par ailleurs, sous ECMO, le cerveau est exposé à des conséquences hémodynamiques liées à la cannulation et au type de débit sanguin assuré par l'assistance. En effet, à l'heure actuelle, la plupart des centres utilisent des pompes d'ECMO assurant un débit continu non pulsatile dont les contraintes sur les cellules endothéliales (shear-stress) ne sont pas physiologiques. En fonction du type d'ECMO (VV ou VA), les conséquences sur la perfusion cérébrale sont très différentes. En effet, dans le cas d'une ECMO VV, le sang en sortie d'ECMO est réinjecté dans le compartiment veineux, le cerveau recevant ainsi un débit de sang intégralement pulsatile émanant du ventricule gauche (VG). Les conséquences en termes d'hémodynamique cérébrale sont alors essentiellement liées à ligature de la veine jugulaire interne droite le cas échéant et à l'obstruction par la canule de la veine cave supérieure, faisant obstacle au drainage veineux cérébral (61–63) .

L'impact d'une ECMO VA sur l'hémodynamique cérébrale est plus complexe. Tout d'abord, dans ce cas de figure, le DSC est assuré en partie par l'ECMO (débit non pulsatile) et en partie par le débit natif du patient produit par le VG (débit pulsatile). La proportion respective des 2 circulations est variable, dépendante du site de cannulation, des réglages de l'ECMO et est évolutive dans le temps. Par exemple, un patient en choc cardiogénique sévère sous ECMO aura au départ un débit systémique et donc cérébral en très grande partie assuré par l'assistance, à l'extrême totalement non pulsatile en l'absence d'ouverture de la valve aortique. Au fil du temps et de la récupération de la fonction ventriculaire gauche (et potentiellement de la baisse concomitante du débit d'assistance), la part de débit non pulsatile sur l'ensemble du DSC va progressivement diminuer.

Les conséquences d'un débit non pulsatile sur la physiologie de l'hémodynamique cérébrale ont fait l'objet de nombreuses recherches (64). L'analyse des vitesses dans l'artère pericalléuse par Doppler chez les enfants assistés par ECMO VA a mis en évidence un changement significatif de profil après la mise sous ECMO avec notamment une augmentation nette du flux diastolique (65).

Dans le cadre des ECMO VA, les conséquences en termes d'hémodynamique cérébrale dépendent également du site de cannulation, avec un risque spécifique en cas de cannulation jugulo-carotidienne en raison de la ligature de l'artère carotide interne droite. En effet, dans ce cas, la perfusion de l'hémisphère droit est intégralement dépendante du polygone de Willis et du développement d'une collatéralité (66–68).

### **3. Autorégulation cérébrale des patients requérant une ECMO**

#### **a. Pre ECMO**

Des études expérimentales ont mis en évidence qu'une hypoxie sévère pouvait engendrer une perte de l'ARC. Dans une étude réalisée chez l'agneau, Tweed *et al* ont observé une perte de l'ARC

secondaire à l'exposition à une hypoxie (30 Torr) durant 20 minutes. Notons, que ce phénomène perdurait durant 6h après la correction du phénomène hypoxique (69). Ceci est d'un intérêt majeur en pratique clinique car cela signifie que le patient est particulièrement vulnérable aux variations tensionnelles au décours immédiat de la correction de l'hypoxie.

## **b. Per ECMO**

Comme décrit précédemment, les effets hémodynamiques d'une hypoxie préalable à la mise sous ECMO perdurent après la correction de celle-ci et donc durant la phase initiale du traitement par ECMO (58, 69). Dans une autre étude animale s'intéressant aux effets de l'hypoxie sur l'ARC, Short *et al* ont confirmé cette persistance de l'altération de l'ARC après correction de l'hypoxie et ont ajouté que celle-ci était encore plus importante chez les agneaux placés sous ECMO jugulo-carotidienne en comparaison à ceux dont l'hypoxie était contrôlée en ventilation mécanique uniquement (70).

Par ailleurs, Short *et al* ont mis en évidence des altérations de l'ARC directement en lien avec la mise sous ECMO en comparant des agneaux en bonne santé placés sous ECMO VA à un groupe contrôle (19). A noter que ce phénomène a également été constaté à partir d'un modèle expérimental utilisant des ECMO VV, mais de manière moins marquée (71). Plus précisément, il a été démontré une altération de la réponse vasodilatatrice à l'acétylcholine chez les animaux sous ECMO VA comparés aux contrôles (20). Par ailleurs, la réponse vaso-constrictrice liée à l'exposition à la N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), un agent bloqueur de la production de monoxyde d'azote (NO), constatée chez animaux sous ECMO VA comparée aux contrôles suggère des altérations sur la voie du NO chez ces patients. Cette hypothèse a été corroborée par le fait que la réactivité cérébrale pouvait être restaurée par l'exposition à du 3-morpholinyl-sydnoneimine chloride (SIN-1), un agent donneur de NO. De telles dysfonctions endothéliales ont également été mises en évidence en contexte d'hypothermie sous circulation extra-corporelle (72).

## **C. Monitoring neurologique des enfants assistés par ECMO**

Les mécanismes physiopathologiques des complications neurologiques sont complexes et leurs présentations cliniques sont variables et souvent frustrées. Ceci impose un neuromonitoring continu et multimodal, d'une part afin de dépister et prévenir les situations à risque et, d'autre part, afin de détecter précocement ces complications. Ainsi, la littérature sur le sujet recense à ce jour environ 50 études consacrées au neuromonitoring radiologique, électrophysiologique, hémodynamique et de l'oxygénation cérébrale des enfants assistés par ECMO (6–8).

### **1. Surveillance radiologique**

La littérature la plus fournie sur le sujet concerne l'échographie transfontanellaire (ETF), utilisée en période néonatale, qui permet une surveillance répétée au lit du patient. L'incidence décrite dans la littérature des AVC dépistés par ETF chez ces patients est variable, pouvant aller jusqu'à 46% , avec une prédominance pour la détection des accidents hémorragiques (30, 73, 74). A partir d'une série de 179 enfants traités par ECMO chez qui avait été réalisé un scanner sur indication clinique, l'équipe de Boston aux Etats-Unis a décrit l'incidence des complications neurologiques et les différentes présentations radiologiques (patterns en anglais) des AVC ischémiques : l'infarctus focal, l'infarctus multifocal, les infarctus jonctionnels (watershed) et l'œdème cérébral diffus. Dans cette série, 49/179 patients (27%) présentaient au moins une lésion scannographique (25).

Comme évoqué précédemment, les études décrivant le timing de diagnostic radiologique de ces lésions mettent en évidence une apparition souvent précoce durant l'assistance, avec des médianes entre J1 et J2 (25, 30).

## 2. **Monitoring électrophysiologique**

Le monitoring continu ou discontinu de l'électroencéphalogramme (EEG) sous ECMO fait partie du monitoring de routine recommandé de ces enfants d'une part pour le dépistage des convulsions et, d'autre part, à visée pronostique par l'analyse du tracé de fond (75–77). Les séries d'enfants sous ECMO tous âges confondus monitorés par EEG de manière systématique et continue mettent en évidence une incidence de convulsions aux alentours de 20% (78, 79). Dans un article récent faisant référence sur le sujet, Sansevere *et al* ont mis en évidence un tracé de fond défini comme sévèrement altéré chez 12 % des patients, l'existence de ce type de tracé pouvant prédire le décès avec une sensibilité de 23%, une spécificité de 97% et une probabilité post test positive de 87% (80). Pour des raisons de moyens humains et techniques, le monitoring continu par EEG est difficile à mettre en place 24heures/24 et 7jours/7 dans les services de réanimation, *a fortiori* en France.

Pour cette raison, des études récentes se sont intéressées à l'intérêt de l'EEG d'amplitude (aEEG), plus simple à mettre en place et qui semble présenter une bonne capacité à dépister les convulsions et à prédire un mauvais devenir des patients par l'analyse du tracé de fond (76, 81, 82).

## 3. **Estimation du débit sanguin cérébral**

L'étude de la perfusion cérébrale par Doppler transcrânien (DTC) sous ECMO apparaît intuitivement très intéressante pour déceler les situations à risque de complications et dépister précocement la survenue d'évènements neurologiques. Néanmoins, les études sur le sujet sont peu nombreuses et l'application pratique du DTC dans ce cadre précis reste à définir. En particulier, sous ECMO, le débit cérébral étant partiellement non pulsatile (pour la partie assurée par l'ECMO) les valeurs mesurées et les cut-offs habituellement utilisés sont pris en défaut. Dans une étude prospective américaine réalisée dans trois centres et incluant 52 enfants sous ECMO VA pour la plupart après cannulation

jugulo-carotidienne et monitorés par DTC de manière systématique, O'Brien *et al* ont décrit pour la première fois le panel de valeurs de vitesses et d'index de pulsatilité dans les artères cérébrales en fonction de l'âge en l'absence de lésion neurologique. Ils ont également décrit leur évolution au cours du temps et l'incidence des asymétries gauche/droite dans le cadre d'une cannulation jugulo-carotidienne (66).

#### 4. **Monitoring de l'oxymétrie cérébrale**

L'oxymétrie cérébrale (Cerebral Oxymetry, CO) et l'index d'oxygénation tissulaire (Tissue Oxygen Index, TOI) mesuré par spectroscopie dans le proche infrarouge (Near Infrared Spectroscopy, NIRS) dépendent de variables liées à la délivrance en O<sub>2</sub> d'une part, et à la consommation cérébrale en O<sub>2</sub> d'autre part. Ces variables incluent la saturation artérielle en O<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub>), le DSC, l'hématocrite et la CMRO<sub>2</sub>. La mesure de la saturation tissulaire cérébrale en oxygène (rSO<sub>2</sub>) obtenue par la NIRS fait partie du monitoring de routine en réanimation pédiatrique. Il est entre autres utilisé comme monitoring continu de l'hémodynamique générale du patient. Chez les patients sous ECMO, l'intérêt de l'utilisation des valeurs brutes ou des variations de la rSO<sub>2</sub> comme marqueurs pronostiques ou pour le dépistage des complications neurologiques a été étudié mais reste à préciser (83–89). Sur une série de 34 patients de moins de 3 mois, Clair *et al* ont démontré que la valeur moyenne, le temps passé en zone critique (rSO<sub>2</sub><50%) et les variations (>20%) de la rSO<sub>2</sub> étaient associés à la mortalité et au critère composite « décès ou lésion neurologique ».

## **D. Monitoring de l'autorégulation cérébrale et de la pressure reactivity**

### **1. Principes généraux du monitoring**

Deux termes exprimant la réponse hémodynamique cérébrale face aux variations de PPC sont employés et parfois confondus dans la littérature : l'ARC et la pressure reactivity. Comme expliqué dans le paragraphe correspondant (cf infra), ces deux termes diffèrent en fonction des paramètres cérébraux mesurés (ou estimés par un substitut). Soit on mesure le DSC, on parle alors de monitoring de l'ARC, soit on mesure le volume sanguin cérébral, on parle alors de monitoring de la pressure reactivity.

L'interprétation des données dans ce domaine est rendue difficile par l'absence de méthodes standardisées. Ainsi, durant les 20 dernières années, la littérature sur le sujet s'est beaucoup enrichie et pas moins de 15 paramètres mesurant l'ARC ou la pressure reactivity ont été évalués (90–92). La disparité des variables utilisées, des algorithmes de calcul, des modes de filtration des signaux d'entrée/sortie, des fenêtres de temps utilisées pour le traitement du signal et de l'exclusion des artefacts, ont donné lieu à des résultats parfois contradictoires. Les rares comparaisons entre les approches et les méthodes utilisées dans les différents centres ont montré des corrélations significatives, mais parfois modérées (93, 94).

Il est donc important de noter qu'il n'existe pas à ce jour de moniteur d'autorégulation ou de pressure reactivity "de référence" et que la recherche en physiologie pour améliorer notre compréhension dans ce domaine est hautement nécessaire (90, 95).

De manière générale, comme résumé dans la figure 2, le monitoring de l'ARC (ou de la pressure reactivity) nécessite 3 conditions indispensables que nous allons décrire ci-après : 1) Une variation de PPC (ou de la PAM) doit survenir et être mesurée ; 2) Une « mesure intracérébrale » c'est-à-dire du

DSC, du volume sanguin cérébral ou de l'oxygénation cérébrale doit être réalisée de manière synchrone à celle de la PPC (ou de la PAM) ; 3) Une estimation mathématique de la relation entre les changements de la PPC (ou de la PAM) et de la mesure intracérébrale doit être réalisée (91).

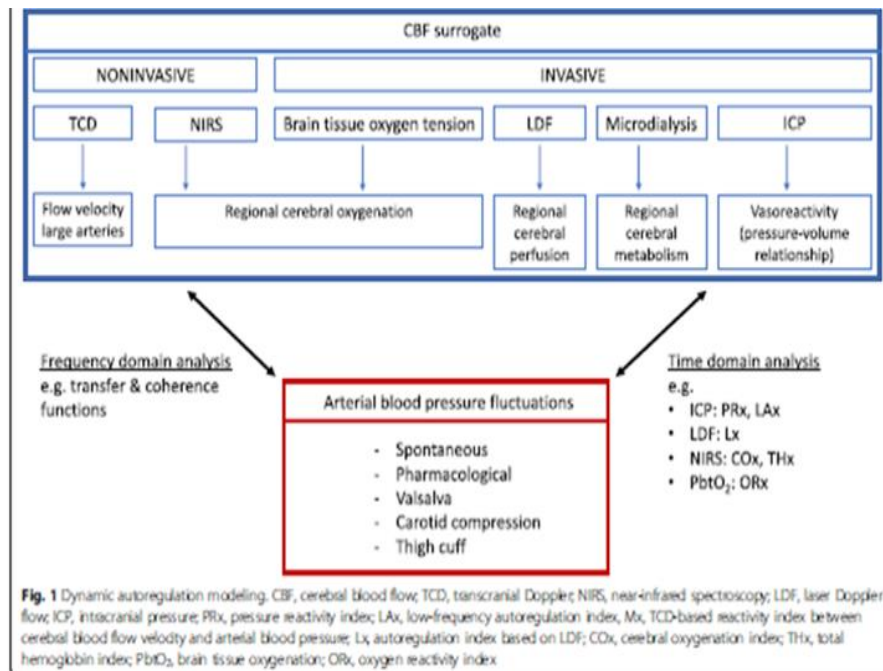


Figure 2 : Résumé des 3 conditions nécessaires à la mesure de l'autorégulation cérébrale ou de la pressure reactivity : 1) mesure des fluctuations de PAM (ou de PPC) ; 2) estimation du DSC ou du volume sanguin cérébral ; 3) modèle mathématique analysant la corrélation entre ces 2 composantes (96).

- **Variations de la pression de perfusion cérébrale**

Comme résumé sur le schéma ci-dessous (figure 3) émanant du journal de la société Américaine de physiologie, les variations de la PPC (ou de la PAM) pour le monitoring de l'ARC peuvent être évaluées soit de manière statique, soit de manière dynamique avec une bonne corrélation entre ces deux types de méthode (96–99). Le même principe peut être appliqué à la pressure reactivity.

## Cerebral Autoregulation

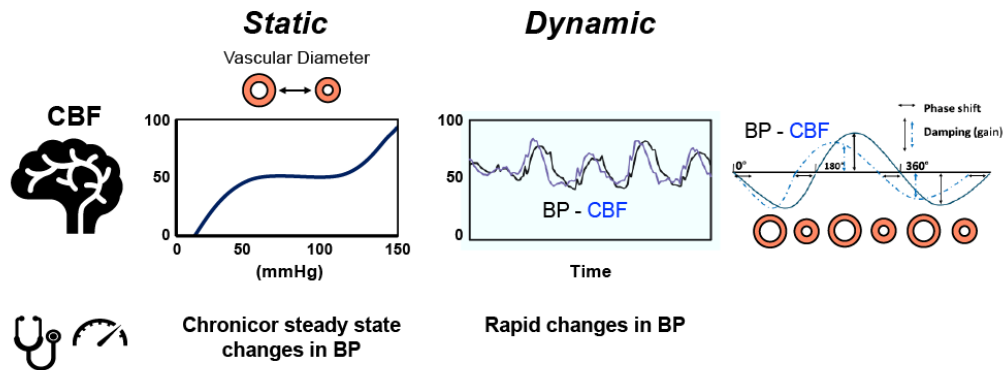


Figure 3 : Représentation des 2 méthodes d'évaluation de l'autorégulation (34).

La relation entre la PPC et le DSC, dérivée de la publication de Lassen, devrait maintenant être appelée autorégulation "statique" (99–102). Ce terme **d'ARC statique** concerne l'analyse de la relation à l'état d'équilibre entre le DSC et la PPC. Lors de cette évaluation, la PPC peut avoir été augmentée ou diminuée de manière expérimentale par le biais de modifications de la PAM ou de la PIC, mais elle a atteint un nouveau niveau stable. La PPC et le DSC seront alors mesurés sur une échelle de temps de quelques minutes à quelques heures. Ainsi, comme illustré par la figure 4, des courbes telles que décrites à l'origine par Lassen sont reproductibles dans des conditions expérimentales en faisant varier la PPC (103).

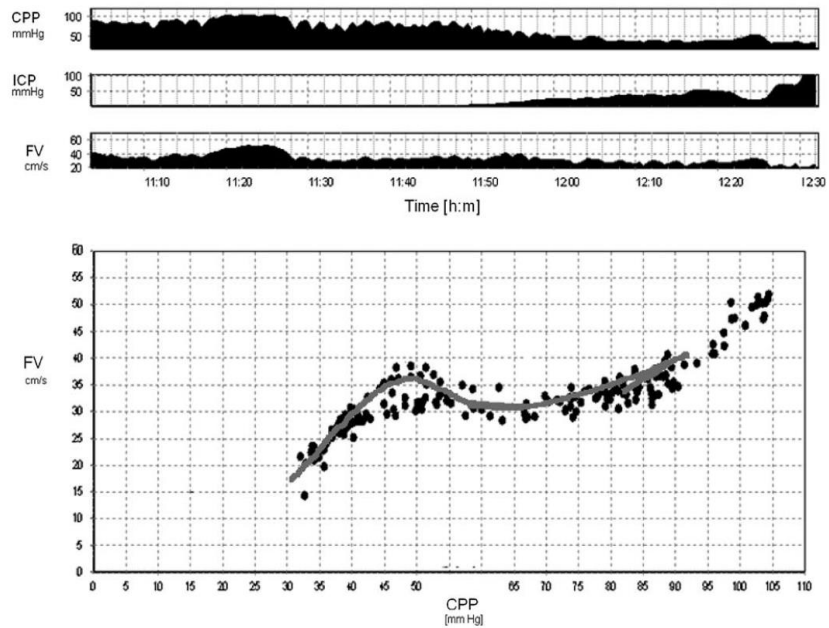


Figure 4 : Courbe de Lassen obtenue de manière expérimentale à partir d'un modèle de lapin en faisant varier la PPC par injection de sérum salé dans l'espace sous arachnoïdien (103).

Le concept **d'autorégulation dynamique** est apparu lorsque des techniques à haute résolution temporelle sont devenues disponibles pour mesurer en continu les variations plus rapides de la PPC et du DSC. Les variations de PPC (via la PAM) utilisées pour l'analyse de l'ARC dynamique peuvent être, là encore, soit induites (mécaniquement ou pharmacologiquement), soit spontanées, mais sont analysées cette fois sur une échelle de temps de quelques secondes (104–108). Les ondes correspondant aux variations spontanées de PPC dont la période est comprise entre 20 et 200 secondes (fréquence de 0.05 à 0.005 Hz) sont suffisamment « lentes » (slow waves) pour déclencher une réponse en terme d'autorégulation et sont le plus souvent utilisées (109, 110). L'amélioration de la fiabilité de la mesure de l'autorégulation dynamique est un point clé pour l'utilisation de ces techniques de monitoring en pratique clinique. En particulier, ces ondes lentes ont une périodicité et une amplitude variable, ce qui peut entraîner une imprécision dans la mesure de l'ARC (ou de la pressure reactivity). Ceci est atténué par le filtrage du signal en particulier via la suppression des courtes périodes durant laquelle l'amplitude des ondes est jugée insuffisante ou en réalisant des moyennes de plusieurs mesures. Ainsi, l'interprétation des valeurs nécessite une fenêtre de temps d'analyse (epoch en anglais) suffisante afin de pouvoir interpréter de manière fiable les mesures, un

délai minimal de 20 à 30 minutes ayant été proposé (90). Chez le patient traumatisé crânien, des fenêtres d'analyse de 4 heures sont classiquement utilisées.

- **Mesures intracérébrales : débit sanguin cérébral, oxygénation cérébrale ou volume sanguin cérébral**

*Stricto sensu*, comme décrit précédemment, l'ARC proprement dite exprime la variation du DSC en réponse à un changement de la PPC. La technique expérimentale de référence pour la mesure régionale invasive du DSC est le laser Doppler (LDF pour Laser Doppler Flow). La mesure directe du DSC global au lit du patient étant impossible, le DSC peut être estimé par la vélocité dans les artères cérébrale mesurée par DTC (flow velocity, FV). Dans le contexte de la chirurgie cardiaque sous CEC, une étude récente a mis en évidence la possibilité de reproduire mathématiquement une courbe de Lassen en poolant les valeurs de FV par rapport au niveau de PAM chez 59/226 (26%) patients (figure 5) (111).

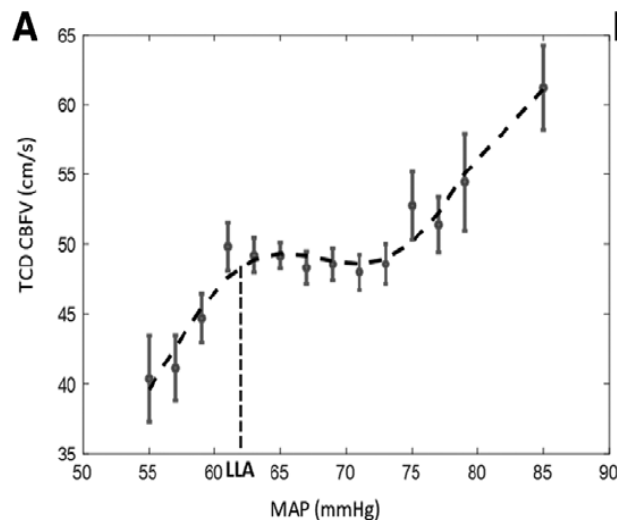


Figure 5 : Exemple de courbe de Lassen obtenue en poolant les valeurs de vélocité du flux sanguin cérébral mesurées par Doppler transcrânien face au niveau de PAM chez un adulte durant une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (111).

Cependant, la technique de DTC présente des limites au lit du patient, en particulier liées à la difficulté d'obtenir un signal stable de manière continue. D'autres mesures elle mêmes corrélées à

celle du DSC ont donc été étudiées. L'oxygénation cérébrale mesurée à l'aide de sondes parenchymateuses (brain tissue oxygenation, PbtO<sub>2</sub>) ou de la rSO<sub>2</sub> obtenue par NIRS peut ainsi être utilisée pour évaluer l'ARC. En effet, sur des périodes de quelques minutes, les variations de DSC représentent le principal déterminant des fluctuations de TOI et de la rSO<sub>2</sub>. De plus, il a été démontré que celles-ci étaient bien corrélées avec celles de la FV mesurée par DTC (112).

Comme précédemment expliqué, lorsqu'un substitut du volume sanguin cérébral est utilisé à la place du débit, la résultante est une mesure de la pression reactivity et non de l'autorégulation, bien que les deux soient directement liées et donc qu'un amalgame soit souvent fait dans de nombreuses publications. Dans les conditions normales, la pression reactivity permet que le volume sanguin cérébral soit inversement proportionnel à la pression artérielle. En situation pathologique, lorsque ce mécanisme dysfonctionne, le volume sanguin cérébral devient au contraire directement proportionnel à la pression artérielle. Le volume sanguin cérébral est facilement estimé par un moniteur de PIC mais aussi la NIRS (108, 113, 114). En effet, pour le calcul de la rSO<sub>2</sub>, les moniteurs de NIRS intègrent la mesure du volume sanguin cérébral même s'ils ne l'affichent pas à l'écran. Il est donc également possible de monitorer la pression reactivity à partir de la NIRS. Bien qu'elles soient moins intuitives que les mesures de l'autorégulation proprement dite, les mesures de pression reactivity ont été beaucoup plus largement étudiées.

- **Estimation mathématique de la relation entre les changements de la pression de perfusion cérébrale et des mesures intracérébrales : calcul des index**

Comme illustré dans la figure 2, d'un point de vue mathématique, des méthodes linéaires et non linéaires utilisant une analyse dans le domaine temporel (time domain analysis) ou fréquentiel (frequency domain analysis), ont été validées pour évaluer cette relation pression-mesure intracérébrale et il n'existe pas réellement de gold standard (98, 115).

En fonction du substitut du DSC et des méthodes mathématiques utilisés, de nombreux index ont ainsi été validés chez le patient adulte comme en pédiatrie, y compris dans la population néonatale (92, 96, 116). La figure 6 illustre le principe mathématique du calcul d'un index d'ARC. De manière générale, ils correspondent à des index de corrélation de Pearson entre les valeurs de la PPC et celle du DSC. Ces index s'expriment de -1 à 1. Lorsque l'ARC est préservée, le DSC n'est pas impacté par les modifications de la PPC, ce qui se traduit mathématiquement par une diminution de la valeur de l'index d'ARC. Au contraire, lorsque l'ARC est perturbée, les modifications de DSC sont directement corrélées aux changements de PPC, la valeur de l'index tendant alors vers 1. Les cut-off pathologiques utilisés dans la littérature sont variables, se situant globalement entre 0.2 et 0.4 (92). Le même raisonnement s'applique aux index mesurant la pression reactivity.

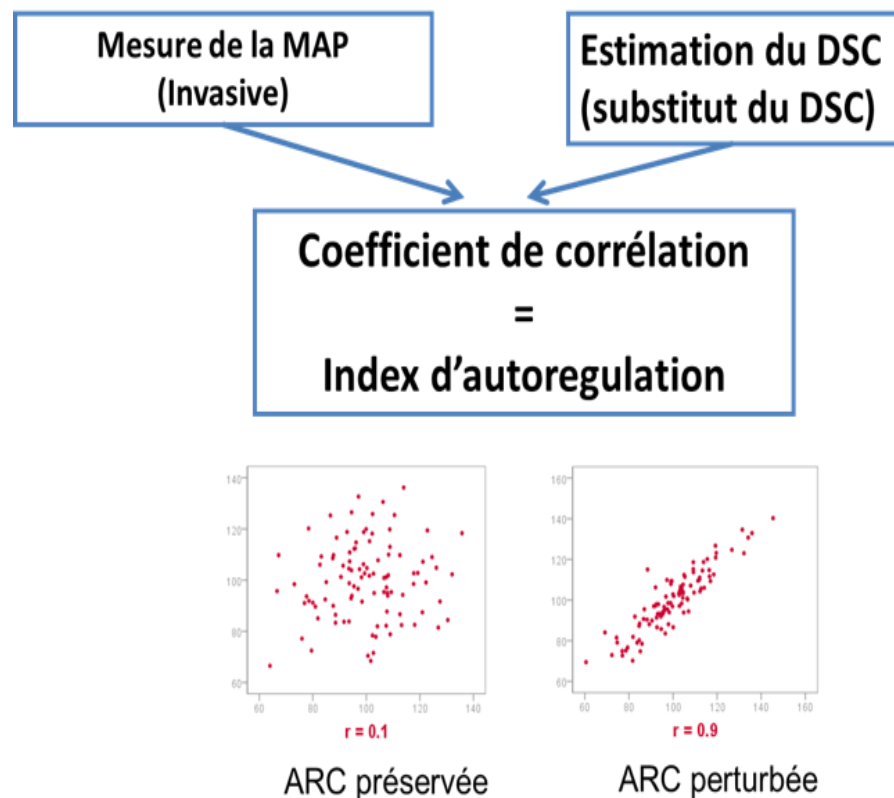


Figure 6 : Principe de calcul d'un index d'autoregulation cérébrale

## 2. Applications cliniques

En recherche clinique, les études princeps concernant le monitoring continu de l'ARC par les techniques de DTC ont été réalisées dans les années 90, en particulier chez les patients traumatisés crâniens, le coefficient de corrélation entre la PPC et la FV étant appelé Mean Velocity Index (Mx) (110, 117, 118). De la même manière, l'analyse des variations de PIC (comme substitut du volume sanguin cérébral) face aux changements de PPC pour monitorer la pressure reactivity a été beaucoup étudiée chez ces patients, l'index correspondant étant appelé Pressure Reactivity Index (PRx) (10, 119–124).

Le calcul de ces coefficients de corrélation peut être répété de façon régulière (moving time window of correlation) permettant une mesure continue de ces index. La figure 7 illustre l'évolution de la PIC de la PPC, du Mx et du PRx chez un adulte traumatisé crânien. Notons ici la fluctuation dans le temps de ces deux index rendant l'interprétation de la valeur brute à un temps donné impossible (125). Ceci démontre bien la nécessité de mesurer de manière continue des index et d'utiliser des fenêtres de temps d'analyse suffisamment longues pour interpréter les résultats.

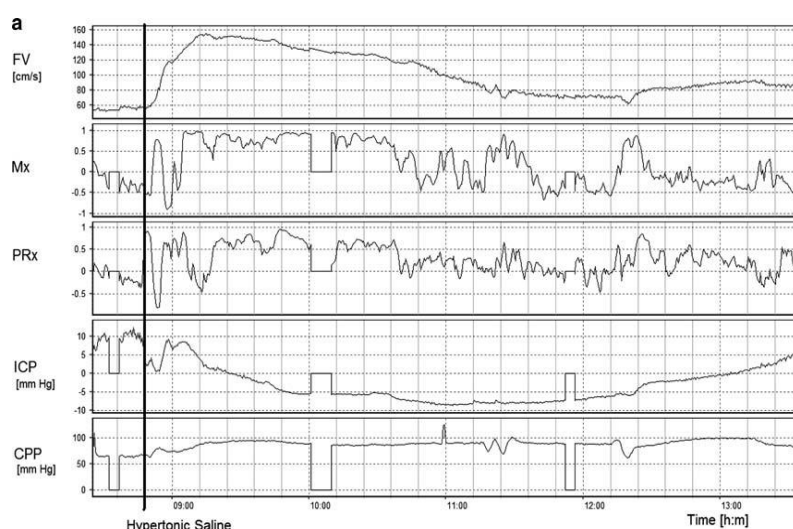


Figure 7 : Exemple d'évolution au cours du temps de la vélocité du flux sanguin cérébral (FV), de la PIC, de la PPC, du Mx et du PRx chez un adulte traumatisé crânien (125).

La figure 8 montre l'évolution au fil du temps de la PAM et de la PIC et la corrélation entre ces deux variables objectivée par le PRx chez deux enfants traumatisés crâniens. Les profils de PAM et de PIC du premier patient mettent visuellement en évidence l'absence de concordance temporelle entre les variations de ces deux variables (A) objectivée par un PRx éloigné de la valeur 1 (B), ce patient semble donc avoir une pression reactivity conservée. A l'inverse, chez le second patient, la PAM et la PIC varient de manière synchrone au fil du temps ce qui est objectivé par un PRx très proche de la valeur 1, ce patient semble donc avoir une pression reactivity altérée (123).

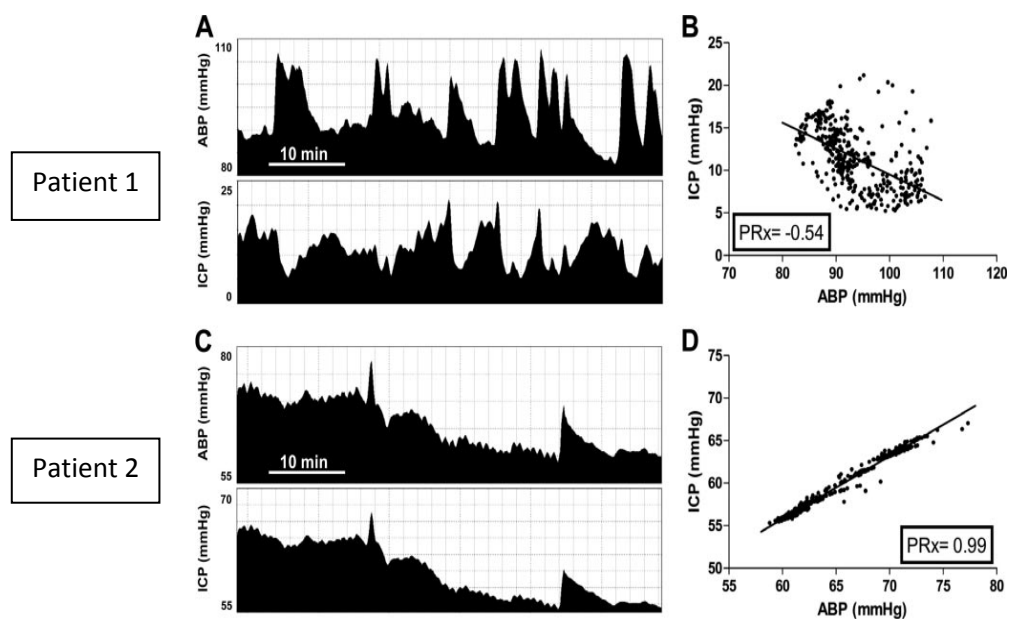


Figure 8 : Exemple de monitoring de la pression reactivity chez deux enfants traumatisés crâniens. Patient 1 (A/B) : absence de synchronisation entre les variations de PAM et de PIC et PRx négatif traduisant une pression reactivity conservée. Patient 2 (C/D) : synchronisation entre les variations de PAM et de PIC et PRx proche de 1 traduisant une pression reactivity perturbée (123).

Comme schématisé sur la figure 9 (illustrée ici avec le COx, index expliqué ci-après), l'étape suivante de l'utilisation des index d'ARC ou de pression reactivity consiste à moyenner les valeurs de l'index en fonction du niveau de pression artérielle pour une période donnée (data binning) (126).

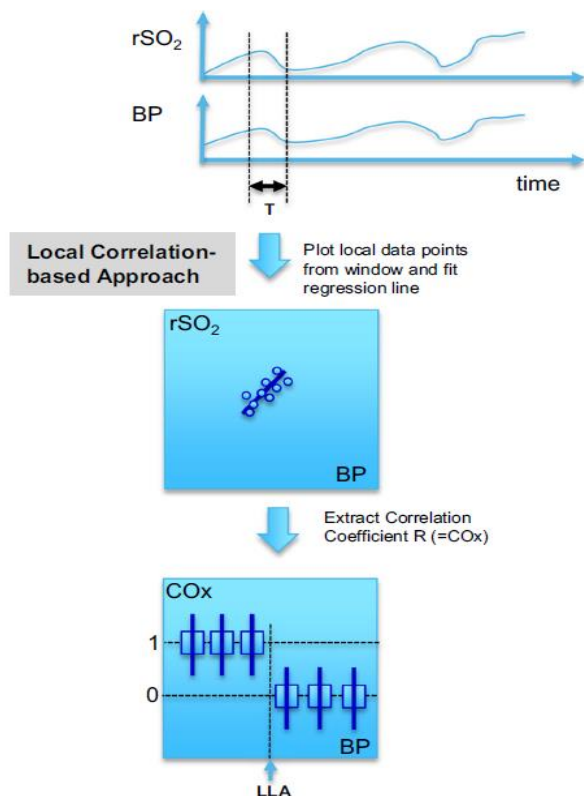


Figure 9 : Illustration des différentes étapes de calcul et d'utilisation du COx pour la mesure de l'ARC : 1) Monitoring synchrone de la  $rSO_2$  et de la PAM; 2) Calcul du coefficient de corrélation entre les 2 variables; 3) Calcul des valeurs moyennes de COx pour chaque niveau de pression artérielle.

Cette méthode permet la détermination de la PAM pour laquelle l'index est le plus bas, c'est-à-dire où l'autorégulation (ou la pression reactivity) est la meilleure. Ce niveau de PAM est alors appelé PAM optimale (PAMopt). La figure 10 illustre les résultats de cette méthode pour le PRx et le Mx (122).

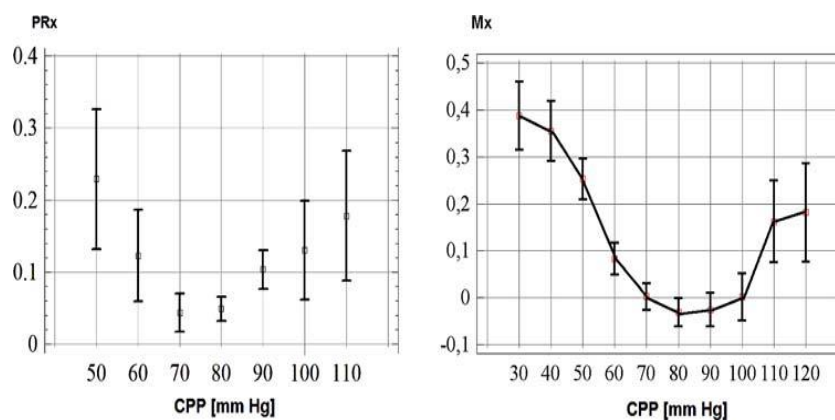


Figure 10 : Data binning. Regroupement des valeurs de PRx et de Mx exprimées en médiane +/- interquartile en fonction du niveau de PPC (122).

Comme illustré sur la figure 11, si on fixe un cut-off d'index au-delà duquel l'ARC ou la pression reactivity est jugée pathologique, une représentation graphique permet de déterminer la PAMopt mais aussi la LLA et l'ULA, reproduisant ainsi de manière mathématique un plateau d'ARC, représenté sur la figure en bleu.

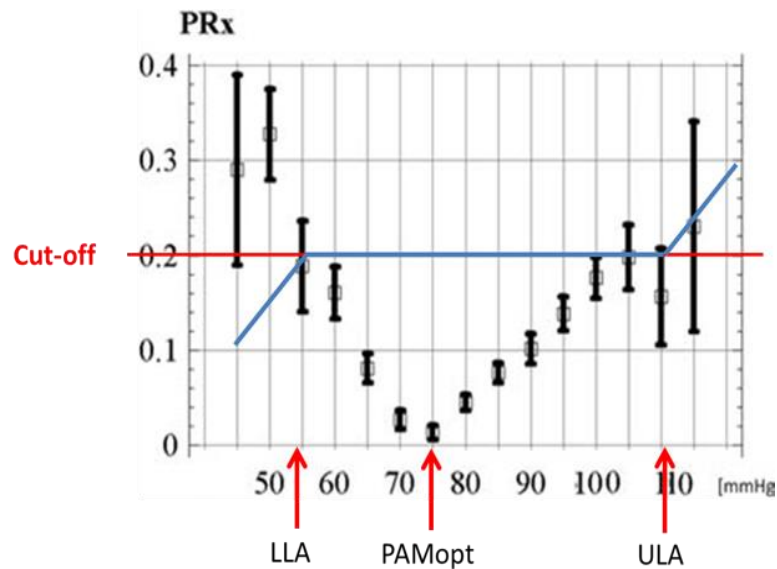


Figure 11 : Regroupement des valeurs de PRx exprimées en médiane +/- interquartile en fonction du niveau de PAM. La PAMopt correspond au niveau de PAM où le PRx est le plus bas. Détermination de LLA et de l'ULA en considérant un cut-off à 0.2 permettant une représentation schématique du plateau d'autorégulation (en bleu).

### 3. **Monitoring de l'autorégulation cérébrale et de la pression reactivity basée sur la NIRS**

- **Généralités**

La rSO<sub>2</sub> mesurés par la méthodologie NIRS précédemment décrite et les variables utilisées pour son calcul par le moniteur ont été proposées comme substitut du DSC ou du volume sanguin cérébral pour le monitoring de l'ARC ou de la pression reactivity respectivement (116).

Tout d'abord, la mesure de la concentration totale de l'hémoglobine cérébrale (rTHb) mesurée par la NIRS a été validée comme corrélée au volume sanguin cérébral, y compris chez l'enfant (127, 128). Un index de corrélation entre les variations de PAM et la rTHb (Hemoglobin volume index (HVx)) a ensuite été validé comme marqueur de la pressure reactivity. Cet index a ensuite été étudié comme marqueur pronostic chez l'adulte et en pédiatrie dans le domaine de la chirurgie cardiaque, au décours d'une asphyxie périnatale ou d'un arrêt cardiaque (12, 114, 129–135). Tout comme le PRx ou le Mx, l'HVx a été utilisé pour déterminer le niveau de PAMopt, correspondant au niveau de PAM où la pressure reactivity est la meilleure.

La rSO2 elle-même, mesurée par la NIRS cérébrale, a été proposée comme substitut du DSC car comme expliqué précédemment, sur une courte échelle de temps, les variations de DSC représentent le principal déterminant des fluctuations de la rSO2 et il a été montré une bonne corrélation entre les celles-ci et celles de la FV mesurée par DTC. L'index d'ARC qui en est dérivé est appelé Cerebral Oxymetry Index (COx). Tout comme les autres index cités, cet index s'exprime de -1 à 1. Lorsque l'ARC est préservée, la rSO2 n'est pas impactée par les modifications de la PPC, ce qui se traduit par une diminution de la valeur du COx. A l'inverse en cas de perturbation de l'ARC, les variations de PPC et de rSO2 sont corrélées et le COx tend vers 1.

- **Validation expérimentale du COx**

La validation du COx a tout d'abord été réalisée chez l'animal en comparaison à la méthode de références de détermination du DSC par laser Doppler suite à la pose d'une sonde de Doppler intracrânienne après craniotomie, l'index d'ARC dérivé de cette méthode étant le laser-Doppler index (LDx) (figure 12). Le modèle expérimental utilisé était celui d'un état de choc provoqué par l'inflation d'un ballon dans la veine cave inférieure chez le porcelet (136).

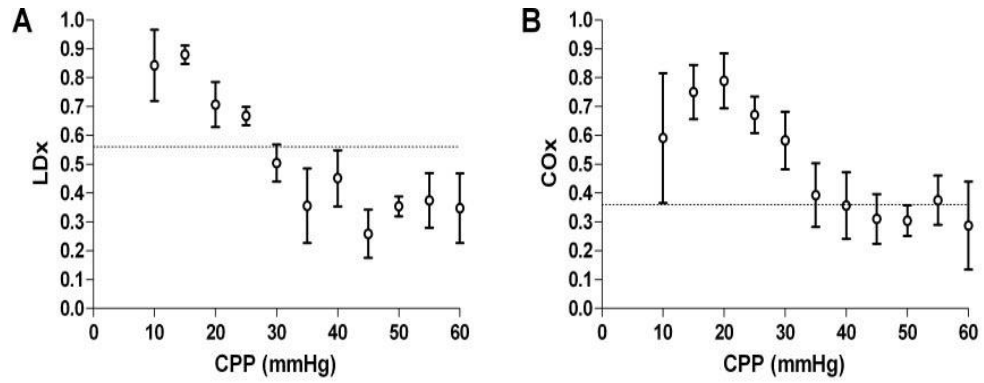


Figure 12 : Regroupement des valeurs de LDX et de COx exprimées en médiane +/- interquartile en fonction du niveau de PPC (136).

Dans un second temps, sur ce même modèle animal a été rajoutée la possibilité d'accroître la PIC par augmentation du volume de liquide céphalo-rachidien. Le COx a alors à nouveau été comparé au LDX ainsi qu'au PRx (137). Comme illustré sur la figure 13, les aires sous les courbes ROC pour la détermination de la LLA dans des conditions de PIC faible comme élevée (20 mmHg) étaient très proches entre ces 3 index.

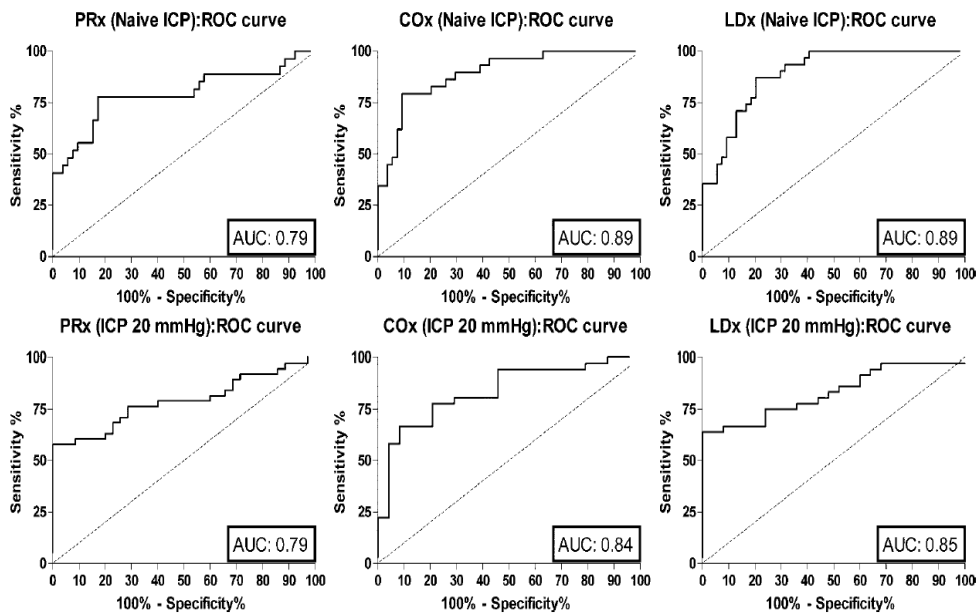


Figure 13 : Aire sous la courbe pour la détermination de la LLA à l'aide du PRx, du COx et du LDx à niveau de PIC bas et à 20 mmHg à partir d'un modèle expérimental chez le porcelet (137).

- **Recherche clinique utilisant le COx**

En recherche clinique, une bonne corrélation a été démontrée entre les index dérivés de la NIRS et le Mx dans le domaine du sepsis (138). Le COx a également été étudié chez l'adulte et chez l'enfant dans les domaines de la chirurgie cardiaque ou au décours d'un arrêt cardiaque (111, 131, 139–142). Chez l'adulte durant une chirurgie cardiaque, Ono *et al* ont démontré une association entre la qualité de l'ARC per CEC et l'incidence des complications péri-opératoires, notamment neurologiques (143). Dans un essai randomisé incluant 400 patients chez qui la PAM per CEC était ciblée ou non en fonction des limites d'ARC déterminées grâce au monitoring du COx, cette même équipe ne retrouvait pas de diminution de l'incidence de complications neurologiques (délirium, AVC), mais une réduction de la survenue d'une insuffisance rénale post opératoire (144). Dans l'étude publiée par Liu *et al* précédemment citée incluant une cohorte de 59 adultes opérés sous CEC ainsi que dans une seconde étude incluant 226 patients pour validation, les auteurs ont identifié les cut-offs du COx, du Mx et de l'HVx pour la détermination de la LLA. Les cut-offs retenus dans ces études étaient respectivement 0.35, 0.45 et 0.3. L'aire sous la courbe de PAM passée en dessous de la LLA calculée à partir de chacun de ces 3 index en utilisant ces cut-offs était significativement supérieure chez les patients ayant présenté une insuffisance rénale post opératoire (111).

### **III. Présentation des travaux**

#### **A. Travail d'adaptation du logiciel ICM+ pour le monitoring de l'ARC chez les enfants assistés par ECMO**

##### **1. Présentation du laboratoire de « Brain Physics » et du logiciel ICM+**

Nos travaux de recherche débutés en 2017 ont été rendus possibles grâce à une collaboration avec le laboratoire de « Brain Physics » de l'université de Cambridge, au Royaume Uni. Les responsables de ce laboratoire, le Pr Marek Czosnyka et le Dr Peter Smielewski ont développé depuis le début des années 1980 un outil de monitoring multimodal de l'hémodynamique cérébrale. Il s'agit d'un logiciel informatique permettant l'intégration et le traitement des signaux de monitoring systémiques et intracérébraux. Sa version actuelle se nomme ICM+® pour Intensive Care Monitoring (<https://icmplus.neurosurg.cam.ac.uk/>). Cette équipe a développé un réseau de recherche dans le monde entier qui mène des travaux grâce à cet outil dans les domaines du traumatisme crânien, de l'hémorragie méningée, de l'hydrocéphalie, des lésions neurologiques néonatales, de l'arrêt cardiaque ou de la chirurgie cardiaque. Notons que le logiciel ICM+® n'est actuellement pas homologué en tant que dispositif médical et doit être considéré comme un logiciel de recherche.

Le logiciel ICM+® permet le monitoring de l'ARC et de la *pressure reactivity* grâce au calcul automatisé de nombreux index tel qu'expliqué dans la partie précédente. L'index choisi pour nos travaux est le COx, index de corrélation entre la PAM et la rSO<sub>2</sub>. En effet, toute mesure invasive de la PIC est, pour des raisons évidentes, impossible dans notre population et nous ne disposons pas à ce jour en pédiatrie de système pour la mesure continue des vitesses dans les artères cérébrales par DTC. De plus comme décrit précédemment, la rSO<sub>2</sub> et le COx ont respectivement montré une bonne corrélation avec le DSC et les index de référence pour le monitoring de l'ARC.

## 2. **Adaptation de l'outil. Travail préclinique**

Le logiciel ICM+® n'avait jamais été utilisé dans le domaine de l'ECMO. La première partie de nos travaux a donc consisté, en phase pré-clinique, à l'adaptation de l'outil aux enfants assistés par ECMO. Bien que décrite de manière résumée dans nos publications, cette première étape n'a pas fait l'objet de publication spécifique. Il s'agissait d'un travail de mise au point préalable à la réalisation des études décrites dans le paragraphe suivant. En pratique, ce travail a été réalisé lors de séjours au sein du laboratoire de Brain Physics de l'université de Cambridge puis par du travail à distance.

Comme détaillé point par point ci-après, l'ensemble du processus, du recueil du signal jusqu'au calcul des variables d'intérêt a fait l'objet de vérifications ou d'adaptations. Les méthodes présentées ici sont celles utilisées dans les deux études publiées présentées ensuite ainsi que dans l'étude multicentrique en cours décrite dans le paragraphe « Perspectives » (partie V).

- **Recueil du signal brut (raw data) de rSO2 et de pression artérielle moyenne**

Les seules données cliniques nécessaires au calcul du COx sont la rSO2 et la PAM mesurée de manière continue par un cathéter artériel. L'ensemble des centres ECMO investigateurs collaborant pour le moment à ces travaux de recherche (CHU de Nantes, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Gênes (Italie), CHU Armand Trousseau, Paris et CHU Necker Enfants Malades, Paris) utilise en routine des moniteurs de NIRS INVOS 5100C (Medtronic®) pour le monitoring de la rSO2 et des moniteurs MP 70, MX 700 ou MX 800 (Philips®) pour le monitoring de la PAM. L'ensemble de ces moniteurs avait déjà été utilisé dans le cadre de travaux de recherche utilisant le logiciel ICM+®. Celui-ci n'a donc pas fait l'objet de configuration spécifique pour la reconnaissance du signal de la rSO2 ou de la PAM. La seule particularité pour cette étape a été la configuration du signal de sortie des moniteurs INVOS

5100C pour qu'il soit reconnu par le logiciel, puis l'harmonisation de l'ensemble du parc de moniteurs.

Un exemple de données brutes (raw data) de rSO2 et de PAM fournies par le logiciel est illustré par la figure 14.

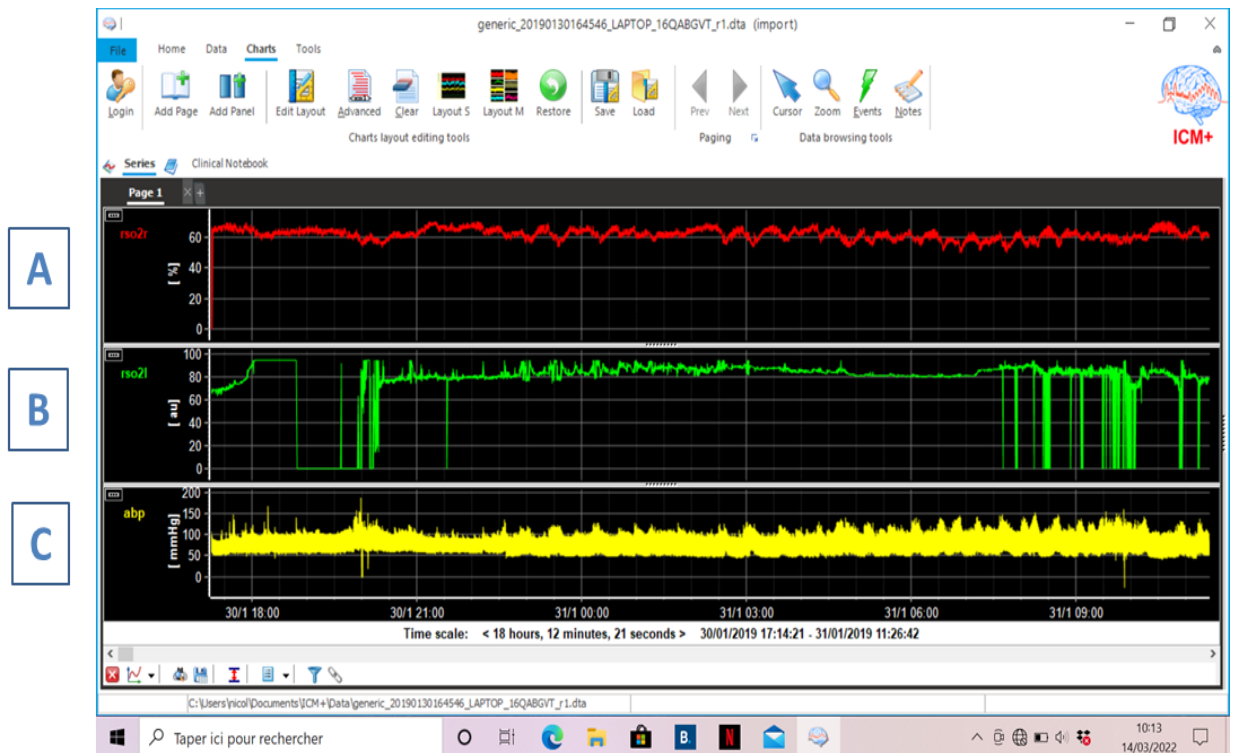


Figure 14 : Copie d'écran du logiciel ICM+®. Tracé représentant l'évolution des valeurs brutes (raw data) de la rSO2 droite (A : rSO2r), de la rSO2 gauche (B : rSO2l) et de la PAM (C : abp, arterial blood pressure) au cours du temps sur une durée de 18 heures chez un enfant assisté par ECMO.

- **Traitement des artefacts des signaux de rSO2 et de pression artérielle moyenne**

Les artefacts principaux concernent les pertes de signal et les données aberrantes. Concernant la PAM, les données aberrantes peuvent correspondre soit à des augmentations brutales en particulier liées aux de purges de la ligne artérielle (figure 15), soit à des baisses plus ou moins progressives par perte de la perméabilité de la voie (cathéter coudé, ligne obstruée etc..).

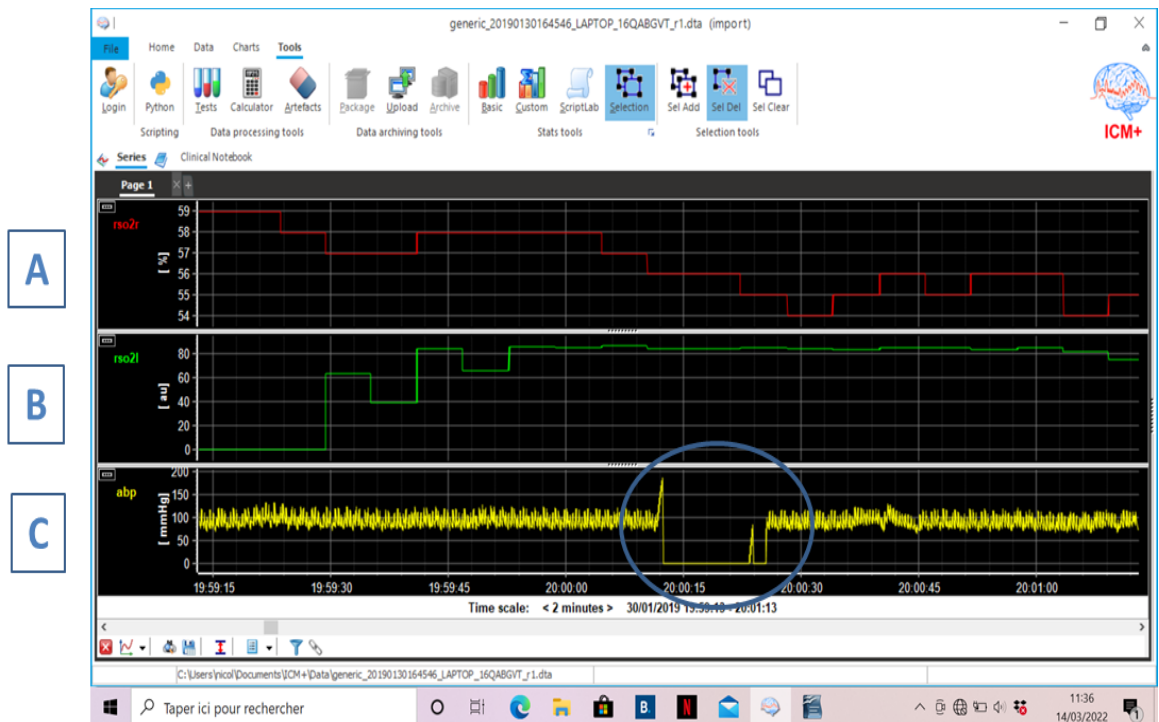


Figure 15 : Copie d'écran du logiciel ICM+®. Tracé représentant l'évolution des valeurs brutes (raw data) de la rSO2 droite (A : rSO2r), de la rSO2 gauche (B : rSO2l) et de la PAM (C : abp) au cours du temps sur une période de 2 minutes chez un enfant assisté par ECMO. Notons un artefact sur le signal de PAM lié à une purge de la ligne artérielle suivie de la réalisation du 0 sur le moniteur (cercle bleu).

Concernant la NIRS, la difficulté la plus fréquemment rencontrée en dehors de la perte complète de signal est celle du décollement partiel de l'électrode se traduisant par une baisse plus ou moins progressive de la rSO2 (figure 16). L'autre imprécision peut être liée aux valeurs hautes de rSO2. En effet, en cas de valeurs supérieures à 94%, les moniteurs INVOS 5100C affichent systématiquement une valeur de 94%. Si cette situation se prolonge, le logiciel ICM+ ne détectera aucune variation et le COx calculé sur cette période sera de 0.

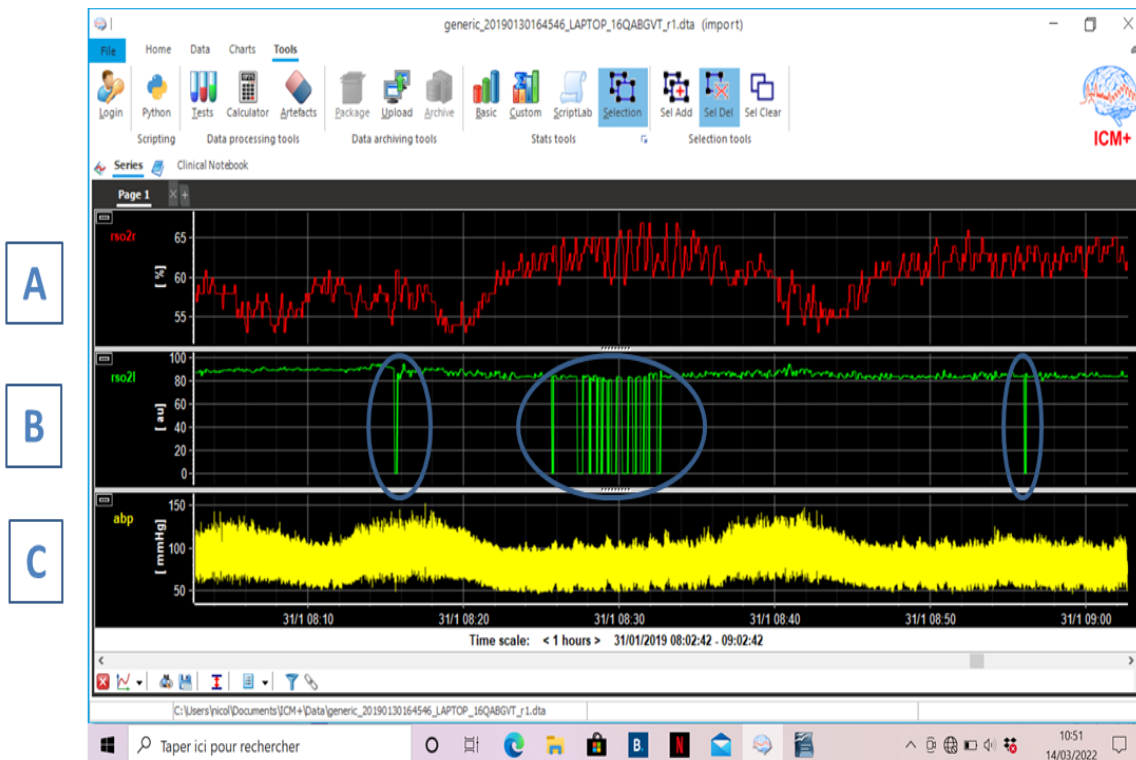


Figure 16 : Copie d'écran du logiciel ICM+®. Tracé représentant l'évolution des valeurs brutes (raw data) de la rSO2 droite (A : rSO2r), de la rSO2 gauche (B : rSO2l) et de la PAM (C : abp) au cours du temps sur une période d'une heure chez un enfant assisté par ECMO. Notons les artefacts de perte de signal sur la rSO2 gauche (cercles bleus).

Il existe deux manières de traiter les artefacts : soit manuelle, a posteriori une fois l'enregistrement terminé, soit automatisée, en direct par le logiciel. Cette seconde méthode est bien entendu à privilégier en vue d'études prospectives interventionnelles. Dans le cadre de nos travaux cliniques présentés ci-après, les artefacts ont été supprimés manuellement. En effet, le logiciel dispose d'un outil de « nettoyage » des artefacts en supprimant de l'analyse les périodes sélectionnées (figure 17). La figure 18 montre ainsi les tracés bruts avant et après suppression des artefacts de rSO2.

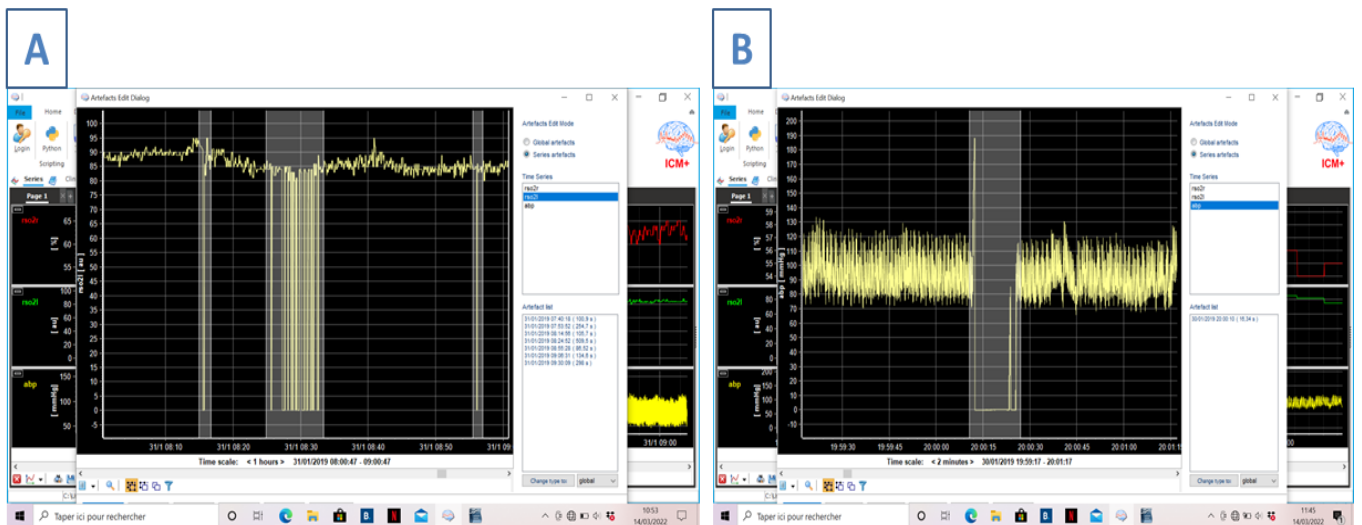


Figure 17 : Copies d'écran du logiciel ICM+®. Données brutes de rSO2 gauche sur une durée d'une heure (A) et de PAM sur une durée de 2 minutes (B). Suppression manuelle des périodes artefactées (zones grisées).

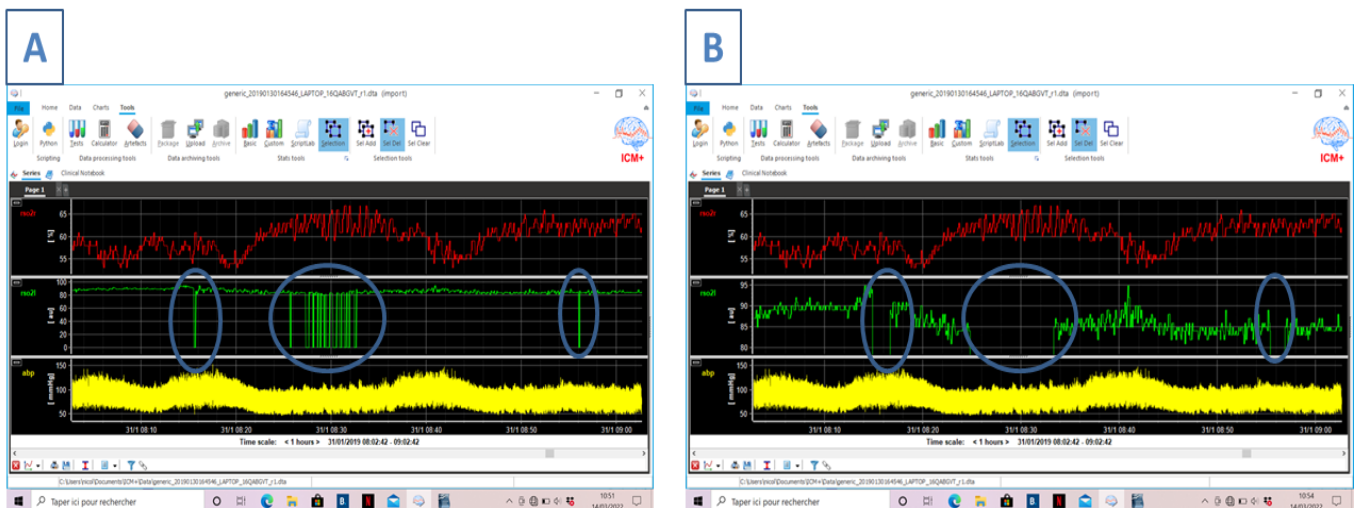


Figure 18 : Copies d'écran du logiciel ICM+®. Comparaison des signaux bruts de la rSO2 droite (rsO2r), de la rSO2 gauche (rsO2l) et de la PAM (apb) sur une durée d'une heure avant et après suppression manuelle des périodes artefactées. Notons sur la figure A les artefacts sur le tracé de rSO2 gauche (rsO2l) ayant disparu sur la figure B après nettoyage (cercles bleus). Le COx ne sera pas calculé sur ces périodes.

- **Calcul des variables d'autorégulation cérébrale**

A partir de ces données brutes extraites et nettoyées, le logiciel est capable de calculer les différentes variables qui seront utilisées pour « mesurer » l'ARC.

### (1) Calcul du COx

Dans le modèle que nous développons, comme expliqué précédemment, le COx est le résultat du calcul du coefficient de Pearson entre la rSO<sub>2</sub> et la PAM. Pour cela nous avons utilisé 30 valeurs de PAM, chacune appariée à une valeur de rSO<sub>2</sub>. Chacune de ces 30 valeurs correspond en réalité à une moyenne de l'ensemble des données mesurées sur une fenêtre de 10 secondes, filtrant ainsi les ondes à haute fréquence liées au pouls ou à la ventilation. Il faut donc une durée minimale de 300 secondes (5 minutes) pour obtenir la première valeur de COx. L'analyse est ensuite mise à jour toutes les minutes, à partir des 300 dernières secondes d'enregistrement (moving Pearson correlation) permettant d'obtenir un tracé continu (figure 19 B).

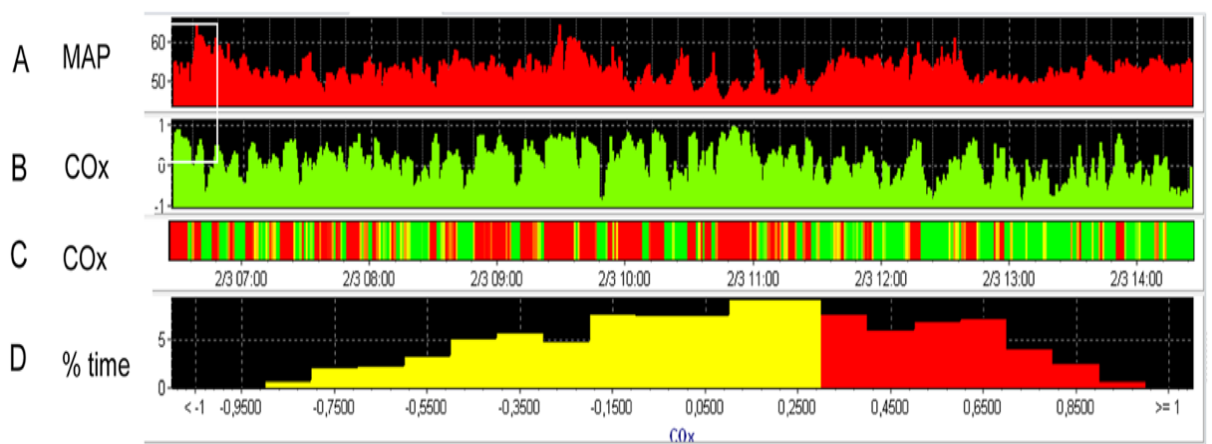


Figure 19 : Copie d'écran du logiciel ICM+®. Monitoring continu de la PAM (A) et du COx (B) sur une période de 8 heures chez un enfant assisté par ECMO. Le graphique C représente un diagramme colorimétrique de risque sur lequel un COx négatif est indiqué par une couleur verte, un COx entre 0 et 0,3 par une couleur orange, et un COx > 0,3 (considéré comme critique) par une couleur rouge. Le graphique D représente le pourcentage de temps passé dans chaque division de 0,1 de COx. La partie droite du graphique colorée en rouge correspond au pourcentage de temps passé en "zone critique" (COx > 0,3).

## (2) Regroupement des valeurs de COx en fonction du niveau de pression artérielle moyenne (data binning) et analyse automatique des courbes en U

Comme expliqué précédemment, nous avons réalisé le calcul du COx médian (+/- interquartiles) pour un groupe de PAM donné (figure 20). Ceci permet la création d'une courbe en U permettant de déterminer le niveau de MAPopt où l'autorégulation est la meilleure et les limites du plateau d'ARC (LLA et ULA), le cut-off de COx de 0.3 étant considéré comme critique dans les travaux présentés ci-après.

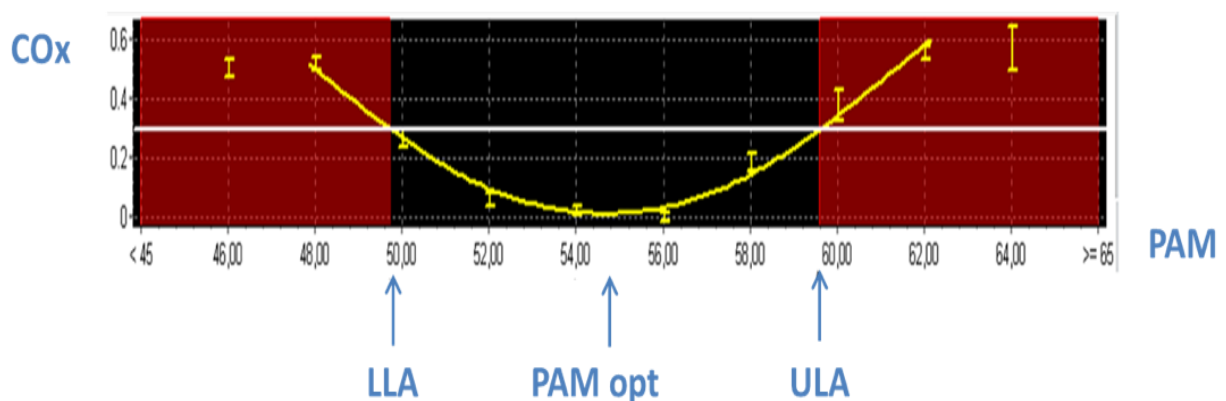


Figure 20 : Copie d'écran du logiciel ICM+®. Représentation graphique des valeurs médianes (+/- interquartiles) de COx pour chaque groupe de PAM (ici groupes de 2 mmHg) à partir de données présentées sur la figure 19. La courbe en U est tracée de manière automatique par le logiciel. Le PAM optimale (PAMopt) correspond à la valeur de MAP pour laquelle le COx médian est le plus bas (environ 55 mmHg). Le cut-off de COx considéré comme critique est 0.3 (ligne horizontale blanche). La LLA correspond au croisement de cette la ligne blanche et de la courbe en U sur sa partie gauche et l'ULA correspond au croisement de cette la ligne blanche et de la courbe en U sur sa partie droite. Les parties orangées de cette figure correspondent aux « zones critique de PAM », respectivement inférieures et supérieures à la LLA et à l'ULA.

Comme illustré dans la figure 21, nous avons ensuite programmé l'interprétation automatisée des courbes en U pour l'estimation des MAPopt, LLA et ULA. Pour cela, la qualité de ces courbes (en grande partie liée à la quantité de l'échantillonnage pour chaque groupe de PAM) est le point clé

pour l'utilisation ultérieure des données. Dans le domaine du traumatisme crânien par exemple, il est classique d'utiliser des fenêtres d'analyse de 4 heures et des regroupement de PAM par groupes de 5 mmHg (40 à 45 mmHg, 45 à 50 mmHg, etc...)(10).

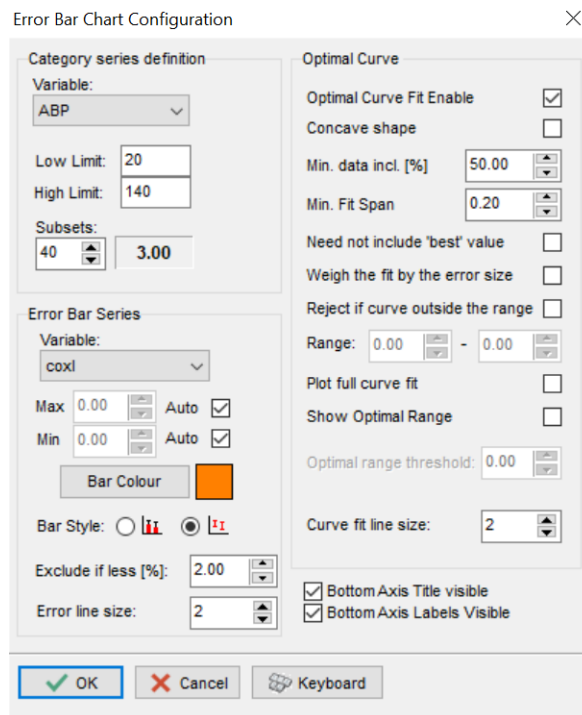


Figure 21 : Copie d'écran du logiciel ICM+. Outil de programmation du graphique « error bar chart » permettant la représentation de la valeur médiane de COx en fonction du niveau de PAM et la réalisation automatique des courbes en U.

Le logiciel n'avait jamais été utilisé dans notre population d'intérêt. L'étape préliminaire fondamentale a donc été de déterminer le bon modèle de construction de ces courbes avec en particulier deux questions : 1) Quelle est la bonne durée de la fenêtre d'analyse ? 2) Quelle est la bonne « amplitude » des groupes de PAM ?

Pour répondre à ces questions, nous avons « testé » les tracés de 10 patients représentatifs de l'ensemble de la population pédiatrique (4 enfants < 1 an, 3 enfants entre 1 et 10 ans et 3 enfants > 10 ans). Pour chaque patient, nous avons analysé une période donnée (toujours centrée sur la même heure) sur laquelle nous avons fait varier la durée (4, 6 et 8 heures) et l'amplitude des groupes de PAM (2, 3 et 5 mmHg), soit une analyse de 90 courbes au total (9 courbes par patient).

Les critères de jugement étaient les suivants:

- Comment les groupes de PAM sont-ils distribués?
- Quelle est la taille des barres d'erreur (interquartiles)?
- Obtient-on la courbe en forme de U ?
- Comment se passe l'ajustement de la courbe par le logiciel si la courbe en U est réalisée ?
- La valeur de PAMopt obtenue est-elle cliniquement pertinente ?

La figure 22 illustre le test pour un patient avec les 9 combinaisons possibles de durée d'analyse et d'amplitude des groupes de PAM.

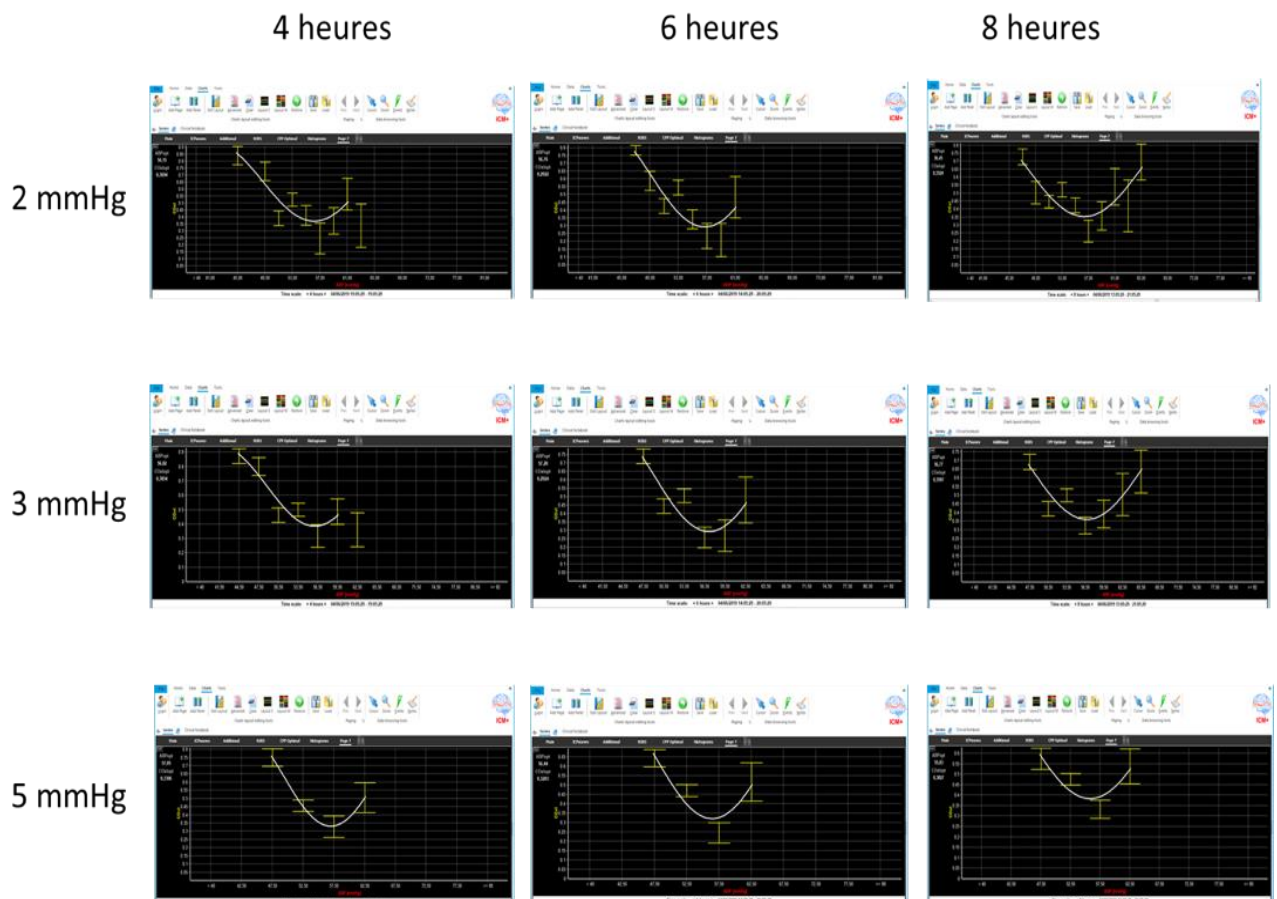


Figure 22 : Copies d'écrans du logiciel ICM+®. Exemples de création automatique des courbes en U en fonction de la durée de la période et de l'amplitude des groupes de PAM pour un même patient. Chez ce patient la courbe en U a pu être dessinée dans les 9 cas.

Les résultats de l'analyse automatique des 90 courbes en U (obtention oui/non, ajustement jugé satisfaisant oui/non, valeur de PAMopt cliniquement relevante oui/non) sont reportés dans le tableau suivant :

	4 heures (n=30)	6 heures (n=30)	8 heures (n=30)
2 mmHg (n=30)	Obtention : 6/10  Ajustement satisfaisant : 5/6  PAMopt cliniquement relevante : 6/6	Obtention : 6/10  Ajustement satisfaisant 5/6  PAMopt cliniquement relevante : 5/6	Obtention : 7/10  Ajustement satisfaisant : 6/7  PAMopt cliniquement relevante : 6/7
3 mmHg (n=30)	Obtention : 5/10  Ajustement satisfaisant : 4/5  PAMopt cliniquement relevante : 4/5	Obtention : 5/10  Ajustement satisfaisant : 4/5  PAMopt cliniquement relevante : 4/5	Obtention : 6/10  Ajustement satisfaisant : 5/6  PAMopt cliniquement relevante : 5/6
5 mmHg (n=30)	Obtention : 4/10  Ajustement satisfaisant : 3/4  PAMopt cliniquement relevante : 3/4	Obtention : 4/10  Ajustement satisfaisant : 4/4  PAMopt cliniquement relevante : 4/4	Obtention : 5/10  Ajustement satisfaisant : 5/5  PAMopt cliniquement relevante : 5/5

Tableau 1 : Résumé des résultats de l'évaluation de l'analyse automatisée des courbes en U en fonction de la durée de la période d'analyse et de l'amplitude des groupes de PAM utilisés.

Ainsi, à l'issue de l'analyse de ces 10 patients, nous avons retenu la durée de 8 heures et des groupes de PAM de 2 mmHg comme la meilleure combinaison pour l'analyse automatisée des courbes.

Dans le modèle final, nous avons ainsi programmé l'analyse des courbes selon les critères principaux suivants:

- Fenêtres de 8 heures
- Groupes de MAP de 2 mmHg d'amplitude
- Echelle de MAP affichées en abscisse de 20 à 120 mmHg
- Chaque groupe de MAP doit représenter au moins 2 % du total des données pour être conservé

### **(3) Obtention d'un calcul continu de la PAMopt, de la LLA et de l'ULA**

Pour l'obtention d'une mesure continue de la PAMopt, la LLA et l'ULA, l'analyse des courbes en U a été effectuée selon une « approche multi-fenêtres » (exponentially weighted multiwindow approach) inspirée par Depreitere *et al.* Cette méthode a été initialement mise au point à partir d'un ensemble de données rétrospectives chez des patients traumatisés crâniens, et récemment ajustée pour une utilisation prospective au chevet du patient par Beqiri *et al* (124, 145, 146). Dans le cadre de nos recherches, nous avons adapté cet algorithme à notre population clinique en appliquant les règles présentées dans le paragraphe précédent.

La figure 23 représente schématiquement le processus d'analyse à partir du démarrage du monitoring. Les étapes principales étaient les suivantes :

1. Après le démarrage du monitoring (H0), la première fenêtre d'analyse était d'une durée de 2 heures permettant l'obtention automatisée à H2 des premières valeurs de PAMopt, de LLA et d'ULA.
2. Entre H2 et H8, de nouvelles valeurs étaient obtenues par l'analyse de fenêtres d'une durée croissante (par paliers de 10 minutes). A H8, 36 courbes COx-PAM (6 par heure pendant 6 heures entre H2 et H8) ont ainsi été générées.
3. Ces 36 courbes étaient soumises à un filtre de qualité permettant de décider automatiquement si elles étaient conservées ou non. Enfin, un facteur de pondération leur était appliqué, fonction de la durée de la fenêtre, de la taille des barres d'erreurs (interquartiles) et de l'aspect de la courbe (parabolique ou non). Le nom des mesures était alors précédé de « ew » pour « exponentially weighted » (ewMAPopt, ewLLA et ewULA). Une moyenne de l'ensemble des mesures conservées (au maximum 36) et pondérées était alors

réalisée, donnant à H8 la première valeur moyenne d'ewPAMopt, de ewLLA et de ewULA respectivement.

4. Ce processus était ensuite répété toutes les minutes permettant l'obtention d'une mesure continue de ces mesures. La représentation graphique proposée qui en découle permet de comparer le niveau de PAM réelle mesurée chez le patient à sa ewPAMopt et d'afficher les limites du plateau d'ARC (ewLLA et ewULA). On peut donc considérer que le patient se situe sur son plateau d'ARC si sa PAM reste dans la zone colorée en violet.

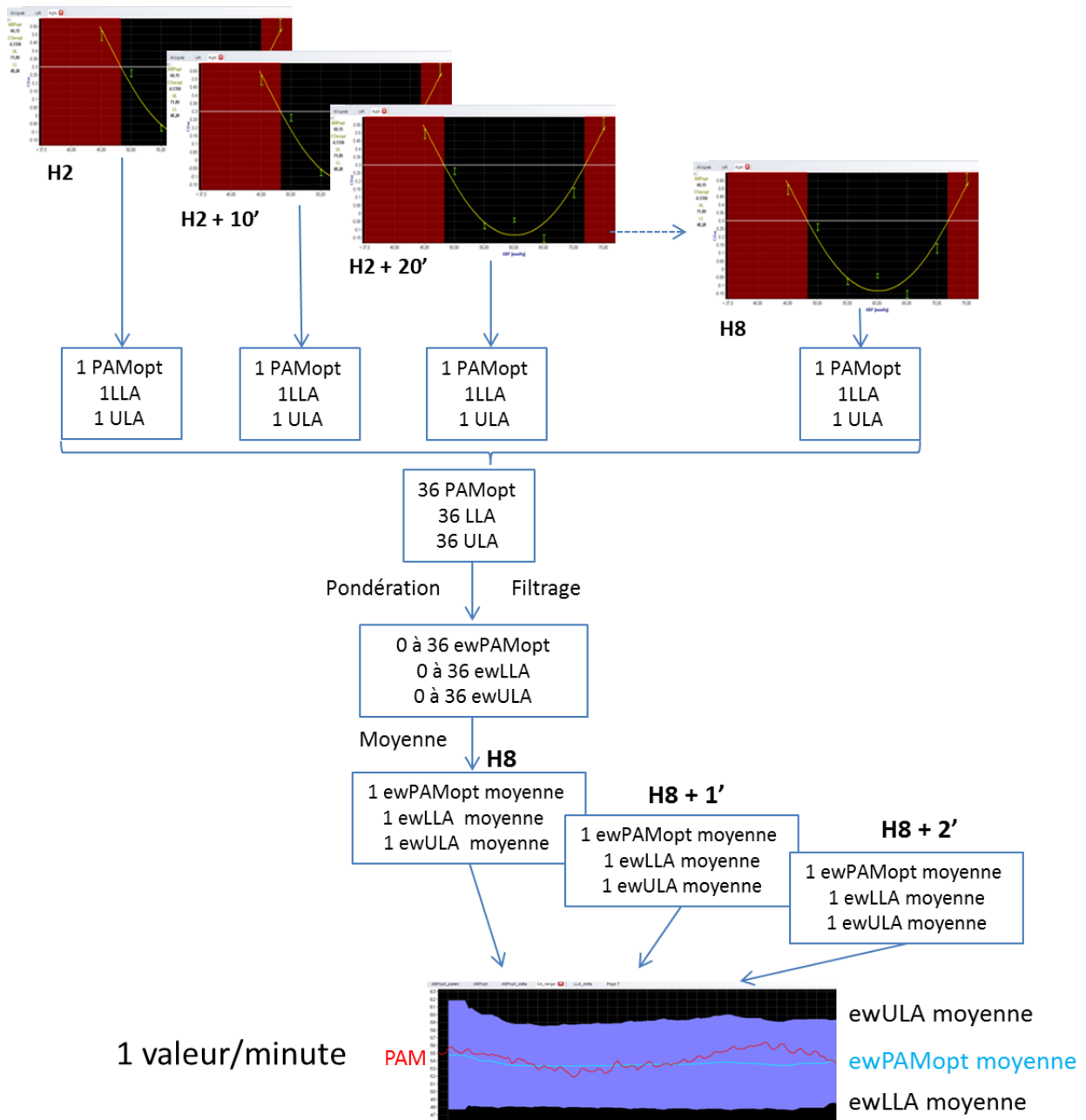


Figure 23 : Résumé des méthodes de monitoring continu (minute par minute) de la ewPAMopt, de l'ewULA et de la ewLLA par ICM+®. H0 représente le début du monitoring. Le graphique final représentant une période de monitoring de 6 heures d'un patient sous ECMO.

Cette représentation graphique permet donc également de visualiser les périodes où le patient se trouve en zone critique d'ARC c'est-à-dire quand sa PAM réelle mesurée est supérieure à l'ewULA ou inférieure à la ewLLA (figure 24).

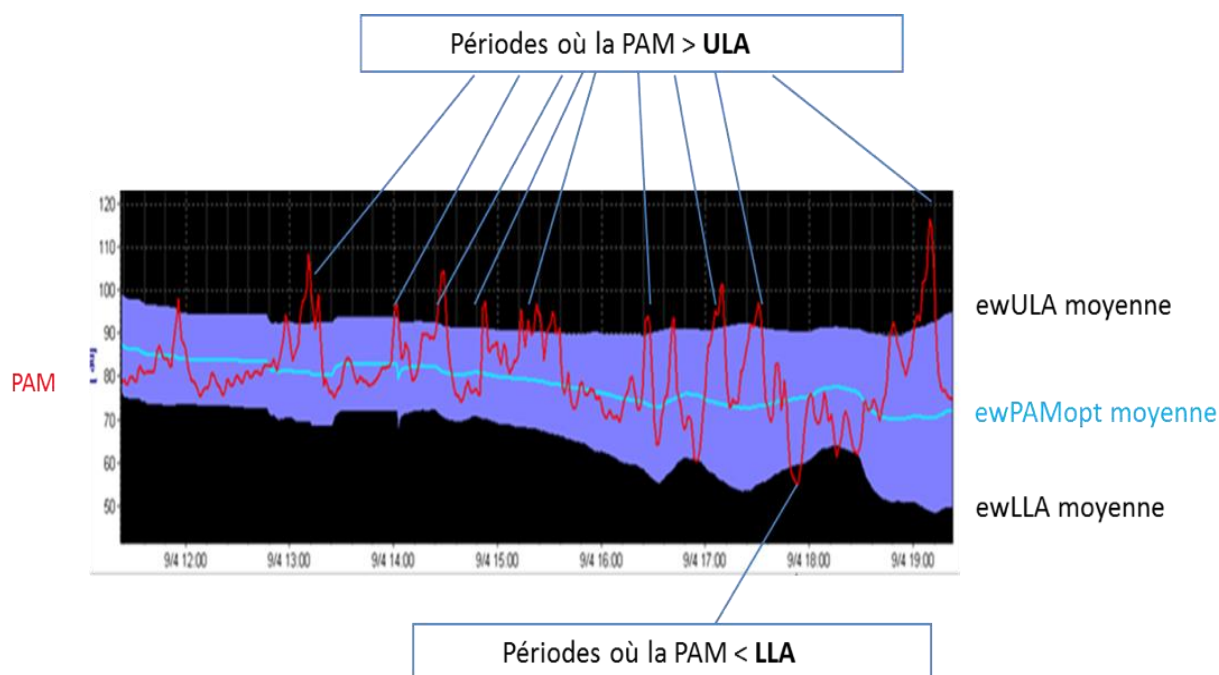


Figure 24 : Monitoring continu de l'ewPAMopt, l'ewLLA et de l'ewULA par le logiciel ICM+®. La représentation de la PAM par rapport à la ces mesures permettant de visualiser les périodes où le patient se trouve en zone critique d'ARC ( $PAM < ewLLA$  ou  $PAM > ewULA$ )

Comme expliqué précédemment, l'analyse des courbes est soumise à un filtrage. Le calcul des valeurs était donc parfois impossible si les critères qualités indispensables à l'analyse automatique des courbes n'étaient pas remplis, ce qui se traduisait graphiquement par des trous sur la courbe (figure 25). Le pourcentage de temps où le calcul était possible a représenté l'un des critères d'évaluation de la faisabilité du monitoring continu de l'ARC au lit du patient dans notre population.

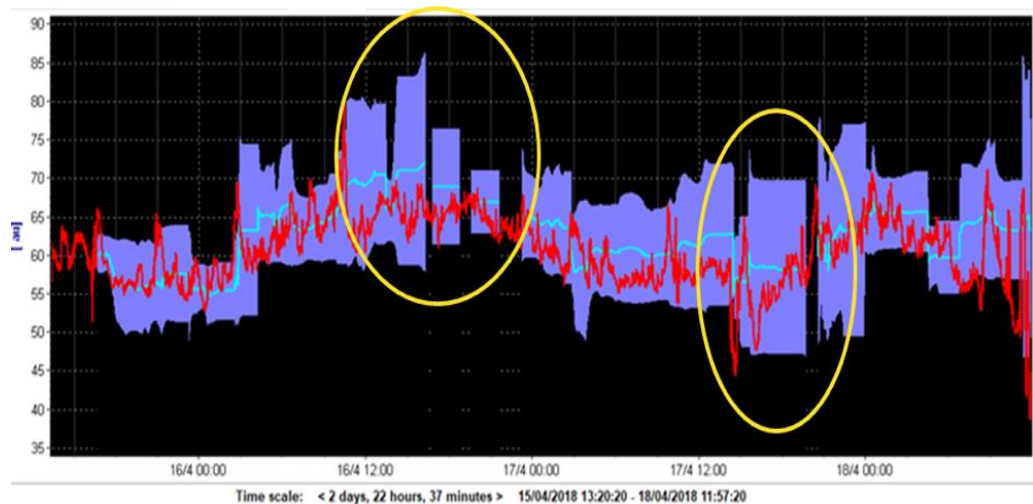


Figure 25 : Monitoring continu de la PAMopt, de la LLA et de l'ULA pondérées (ewPAMopt, ewLLA et ewULA) par le logiciel ICM+®. Les cercles jaunes représentent des périodes contenant des temps où le calcul automatisé des valeurs était impossible.

#### **(4) Exploitation des mesures, création des variables d'intérêt**

La dernière étape d'adaptation de l'outil était la détermination et la programmation du calcul automatisé des différentes variables cliniquement pertinentes par le logiciel.

Tout d'abord, nous avons cherché à exprimer en temps réel l'écart entre le niveau de pression artérielle réel du patient et les différents niveaux de pressions (optimale ou critiques) calculés. Ainsi, nous avons programmé les calculs suivants :

- Pour la ewPAMopt:
  - **$\Delta PAMopt = PAM - ewPAMopt$**

Ceci correspond à la **différence absolue** entre la PAM mesurée et la PAMopt. Si le patient présentait une PAM à 55 mmHg pour une PAMopt à 50 mmHg, sa  $\Delta PAMopt$  était de 5 mmHg, il était légèrement au-dessus mais proche du niveau de pression permettant la meilleure autorégulation.

- **$\% \Delta PAM_{opt} = \Delta PAM_{opt} \times 100 / ewPAM_{opt}$**

Ceci exprime le pourcentage (**valeur relative**) que représente la différence que nous venons de calculer par rapport au niveau de pression optimal. En reprenant l'exemple précédent, le patient présentait une PAM 10% au-dessus de son niveau de PAM<sub>opt</sub> permettant la meilleure autorégulation.

- Pour l'ewLLA et l'ewULA, nous n'avons considéré que les différences absolues :

- **$\Delta LLA = PAM - ewLLA$**

Si le patient présentait une PAM à 35 mmHg alors que sa LLA était à 40 mmHg, sa  $\Delta LLA$  était de - 5mmHg, il était en « zone critique » d'ARC, possiblement associée à un risque ischémique.

- **$\Delta ULA = PAM - ewULA$**

Si le patient présentait une PAM à 70 mmHg alors que son ULA était à 60 mmHg, sa  $\Delta ULA$  était de + 10mmHg, il était en « zone critique » d'ARC, possiblement associée à un risque hémorragique.

Ensuite, les variables d'intérêt suivantes, considérées comme cliniquement pertinentes, calculées pour une période donnée ont été retenues et leur calcul a été programmé dans le logiciel:

- Variables dérivées du Cox
  - COx moyen
  - Aire sous la courbe de COx (combinaison de l'amplitude de la valeur et du temps)
  - Pourcentage de temps passé avec un COx > 0.3
- Variables dérivées de l'ewPAM<sub>opt</sub>
  - Pourcentage de temps passé avec -5 mmHg <  $\Delta PAM_{opt}$  < +5 mmHg
  - Pourcentage de temps passé avec -10% <  $\% \Delta PAM_{opt}$  < +10%

- Variables dérivées de la ewLLA
  - Pourcentage de temps passé avec une  $\Delta LLA < 0$
  - Aire sous la courbe pour  $\Delta LLA < 0$
- Variables dérivées de l'ewULA
  - Pourcentage de temps passé avec une  $\Delta ULA > 0$
  - Aire sous la courbe pour  $\Delta ULA > 0$

## **B. Travaux de validation clinique réalisés**

Deux études observationnelles ont été menées et publiées dans la revue *Neurocritical Care* respectivement en 2020 et 2021. Les manuscrits de ces deux publications sont présentés en annexes 1 et 2.

Dans ces 2 études, la méthodologie de monitoring de l'ARC utilisée était celle décrite au paragraphe précédent. Les résultats les plus informatifs pour la suite de notre démarche de recherche sont résumés dans les deux paragraphes suivants.

### **1. Etude de faisabilité du monitoring de l'ARC chez l'enfant gravement malade assisté par ECMO (147) (Annexe 1)**

Au début de notre démarche de recherche, aucune étude clinique adulte ni pédiatrique n'avait été publiée sur le sujet. L'objectif principal de notre premier travail était donc d'évaluer la faisabilité du monitoring continu de l'ARC au lit du patient dans notre population et d'obtenir des résultats préliminaires concernant les mesures des paramètres d'ARC. L'objectif secondaire était d'évaluer l'association entre les perturbations de l'ARC et la survenue de complications neurologiques sous ECMO définies par la survenue d'un ENA (AVC et/ou convulsions et/ou mort encéphalique). Cette première étude observationnelle bi-centrique (CHU de Nantes et Istituto Giannina Gaslini, Gênes, Italie) a été menée à partir d'une cohorte de 29 enfants assistés en ECMO VA (n=22) ou VV (n=7) toutes indications confondues de juillet 2018 à septembre 2019. L'âge médian des patients était de 2,8 [0.4–42.5] mois pour un poids médian de 4.8 [3.2–15] kg. La majorité (62.1 %) des patients était assistée par ECMO pour indication hémodynamique.

Pour des raisons de clarté dans la présentation des résultats suivants, les termes de ewPAMopt, ewLLA et ewULA seront remplacés respectivement par les termes PAMopt, LLA et ULA.

- **Faisabilité**

En termes de faisabilité, les principaux résultats étaient les suivants :

- La durée médiane du monitoring de l'ARC sur l'ensemble de la cohorte était de 79.4 heures soit 65% de la durée d'ECMO. Ce résultat illustre la capacité de l'outil de réaliser des enregistrements prolongés avec un minimum d'interventions pour difficultés techniques.
- Un résultat de COx était obtenu chez 100% des patients et une valeur de PAMopt, LLA et ULA était calculée pendant plus de 90% du temps de monitoring.

- **Premières mesures d'autorégulation cérébrale**

Quatre messages importants émanent de ce premier travail :

- Ces patients gravement malades assistés par ECMO passent un temps important en zone critique d'ARC. En effet, le pourcentage temps médian passé avec un COx > 0.3 était de 23% sur l'ensemble de la cohorte et le pourcentage cumulé de temps passé en dessous de la LLA et au-dessus de l'ULA était de 13.7%.
- Le temps médian passé en dessous de la LLA était de 6.1%. Ce résultat est intéressant mais probablement peu à même de changer les pratiques dans la mesure où les cliniciens tolèrent assez peu l'hypotension sous ECMO. L'autre résultat moins attendu était un temps médian passé au-dessus de l'ULA de plus de 7%.
- L'ARC est significativement plus altérée durant le premier jour d'ECMO (J1) en comparaison aux autres jours (figure 2 de la publication).

- Même si la comparaison était réalisée sur des petits effectifs, les mesures d'ARC n'étaient pas significativement différentes entre les patients sous ECMO VA et ceux sous ECMO VV (tableau 1 supplémentaire de la publication).

### **c. Association entre les perturbations de l'autorégulation cérébrale et le risque d'évènement neurologique aigu**

Les deux résultats principaux à propos de cet objectif secondaire étaient les suivants :

- L'ARC était plus sévèrement altérée (COx moyen, pourcentage de temps passé avec un  $COx > 0.3$ , pourcentage de temps passé avec une  $PAM < LLA$  et pourcentage de temps passé avec une  $PAM > ULA$ ) chez les enfants ayant présenté un ENA comparé aux enfants sains (figure 3 de la publication).
- Cette différence était plus précisément constatée à J1 et J2 d'ECMO (figure 4 de la publication).

## **2. Impact du niveau de PaO<sub>2</sub> et de PaCO<sub>2</sub> sur l'autorégulation cérébrale chez l'enfant assisté par ECMO (148) (Annexe 2)**

Cette seconde étude a été menée sur une cohorte de 30 enfants sous ECMO VA (n=28) ou VV (n=2) pris en charge uniquement au CHU de Nantes. Cette cohorte était en partie commune à celle étudiée dans l'article précédent. L'âge médian des patient était de 4,8 [0.7–39.1] mois pour un poids médian de 5 [4–15] kg.

L'objectif principal de ce travail était d'étudier l'association entre la PaCO<sub>2</sub> et les mesures d'ARC. Son objectif secondaire était l'étude de l'association entre la PaO<sub>2</sub> et les mesures d'ARC.

Les méthodes de mesure de l'ARC étaient les mêmes que celle utilisées pour l'article précédent. La particularité était la « normalisation » de l'ensemble des mesures de pression artérielles. Cela signifie que chaque mesure était rapportée à la norme pour l'âge (expected MAP, expMAP) publiée dans la littérature. Plus exactement les valeurs de PAM étaient exprimées en valeurs relatives, c'est-à-dire en pourcentages des valeurs attendues pour l'âge. Cette méthode, déjà utilisée par d'autres auteurs, avait pour but de s'affranchir en partie de la variabilité d'âge de nos patients (149). Les variables suivantes étaient donc utilisées :

- PAM normalisée :  $nMAP = MAP \times 100/expMAP$
- LLA normalisée :  $nLLA = ewLLA \times 100/expMAP$
- ULA normalisée :  $nULA = ewULA \times 100/expMAP$

Pour répondre à nos objectifs, nous avons recueilli et moyenné les mesures d'ARC durant l'heure précédant chaque gaz du sang (GDS) artériel. La PaCO<sub>2</sub> et la PaO<sub>2</sub> étaient considérées comme stables durant cette heure.

Au total, sur l'ensemble de la cohorte, 390 périodes d'ARC correspondant à autant de GDS artériels ont été analysées.

A noter qu'il s'agissait donc d'une étude « statique » d'association entre une valeur unique de PaCO<sub>2</sub> ou de PaO<sub>2</sub> et les mesures d'ARC. En effet, dans la mesure où il est à ce jour impossible de monitorer en continu la PaCO<sub>2</sub> du patient sous ECMO, une étude dynamique d'association entre les variations de PaCO<sub>2</sub> et les mesures d'ARC est très complexe à mettre en œuvre.

Les résultats principaux de cette étude étaient les suivants :

**a. Association entre la PaCO<sub>2</sub> et les mesures d'autorégulation cérébrale**

La tendance globale montrait des COx plus bas en cas d'hypercapnie (>45 mmHg) comparées aux périodes où le patient était normocapnique (35-45 mmHg) (figure 3B de la publication).

Une corrélation positive statistiquement significative a été mise en évidence entre la PaCO<sub>2</sub> et la nLLA d'une part et entre la PaCO<sub>2</sub> et la nULA d'autre part (figure 4A de la publication). En extrapolant ces calculs mathématiques à la physiologie, cela reviendrait à signifier que plus la PaCO<sub>2</sub> est élevée, plus le plateau d'ARC se déplace vers la droite.

La largeur du plateau d'ARC (calculée par la différence nULA-nLLA) était significativement positivement corrélée à la PaCO<sub>2</sub> (figure supplémentaire 2 de la publication). En d'autres termes, ces résultats signifieraient que l'augmentation de PaCO<sub>2</sub> «élargirait» le plateau d'ARC.

L'analyse focalisée sur les 24 premières heures d'ECMO montrait une corrélation positive encore plus forte entre la PaCO<sub>2</sub> et la nLLA d'une part et entre la PaCO<sub>2</sub> et la nULA d'autre part (figure 4B de la publication).

## **b. Association entre la PaO<sub>2</sub> et les mesures d'autorégulation cérébrale**

Une corrélation négative faible mais statistiquement significative a été mise en évidence entre la PaO<sub>2</sub> et la nLLA d'une part et entre la PaO<sub>2</sub> et la nULA d'autre part (figure 5A de la publication). Là encore par extrapolation, cela reviendrait à signifier que plus la PaO<sub>2</sub> est élevée, plus le plateau d'ARC se déplace vers la gauche.

La largeur du plateau d'ARC (calculée par la différence nULA-nLLA) était significativement négativement corrélée à la PaO<sub>2</sub> (figure supplémentaire 2 de la publication). En d'autres termes, ces résultats signifieraient que l'augmentation de PaO<sub>2</sub> «réduirait» la largeur du plateau d'ARC.

L'analyse focalisée sur les 24 premières heures d'ECMO montre une corrélation négative encore plus forte entre la PaO<sub>2</sub> et la nLLA d'une part et entre la PaO<sub>2</sub> et la nULA d'autre part (figure 5B de la publication).

## **IV. Discussion**

### **A. Implication clinique des résultats**

#### **1. Faisabilité**

Ces études ont tout d'abord démontré la faisabilité du monitoring continu de l'ARC chez les enfants assistés par ECMO grâce à un outil développé initialement pour les patients traumatisés crâniens que nous avons adapté à notre population. Ces résultats, même s'ils peuvent encore être nettement améliorés apparaissent très rassurants en vue de la réalisation d'études interventionnelles. En effet, le pourcentage de temps de monitoring rapporté au temps d'ECMO de 65% qui peut paraître insuffisant était essentiellement dû au manque de matériel pour cette étude préliminaire (un seul ordinateur équipé par service) et à la nécessité de former les équipes à la mise en place de ce monitoring afin de le démarrer précocement tous les jours et à toute heure. En pratique, la courbe d'apprentissage des équipes s'est avérée rapide et la mise en place comme le maintien du monitoring tout au long de l'assistance ne posent à présent aucune difficulté.

La réalisation et la fiabilité des calculs automatiques des différentes mesures d'ARC ainsi que la maniabilité de l'outil pour répondre à nos questions peuvent, eux aussi, être optimisés. Suite aux travaux présentés et en vue d'études interventionnelles, plusieurs points techniques ont d'ores et déjà été améliorés. Par exemple, le repérage automatique des artefacts liés à la purge des lignes de pression artérielle est désormais possible et les périodes où la rSO<sub>2</sub> est supérieure à 94% sont désormais automatiquement supprimées.

L'autre point clé, peu développé jusqu'alors mais désormais disponible, est la signalisation d'évènements (exemple : « départ en ECMO » ou « réalisation d'un GDS »), permettant la réalisation automatisée de calculs sur des fenêtres temporelles d'intérêt précises (exemple : 24h premières heures d'ECMO ou analyse dans l'heure précédant le GDS). Cette signalisation d'un évènement était

graphiquement possible mais sans possibilité de l'utiliser pour les calculs automatiques. Très récemment et à notre demande, l'intégration de ces évènements a été ajoutée aux fonctions de calcul du logiciel.

## **2. Association entre perturbations de l'autorégulation cérébrale et devenir neurologique**

Comme dans d'autres pathologies à haut risque de lésions neurologiques séquellaires comme le traumatisme crânien ou l'anoxo-ischémie post arrêt cardiaque ou périnatale, nos résultats préliminaires montrent une association entre les perturbations de l'ARC et les complications neurologiques. Une autre équipe aux Etats-Unis s'intéresse également à cette question de l'impact des perturbations de l'ARC sur le devenir neurologique des enfants sous ECMO. Depuis le début de nos travaux, ce groupe a également publié deux études pilotes sur cette thématique (149, 150). Sur une cohorte de 47 enfants tous âges, indications et types d'ECMO confondus, les auteurs ont mis en évidence des COx significativement plus élevés pour les niveaux de pression artérielle les plus bas (nMAP entre 60 et 100%) chez les patients ayant présenté des complications cérébrales ischémiques (figure 26) (149).

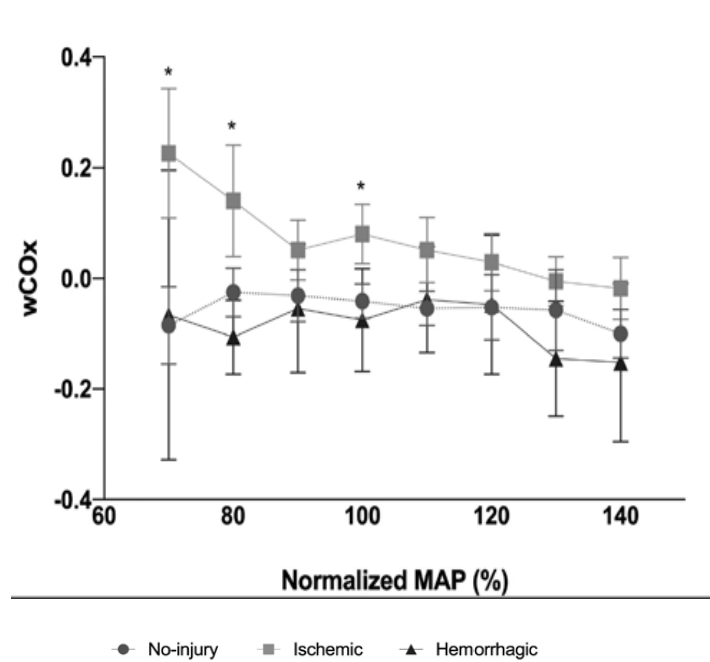


Figure 26 : Comparaison du COx moyen entre 3 groupes de patients classés selon la survenue de complications neurologiques (aucune, ischémiques ou hémorragiques) en fonction du niveau de PAM normalisée, à partir d'une cohorte de 47 enfants assistés par ECMO (149).

Les travaux sur cette question émanant de nos 2 groupes de recherche restent donc préliminaires et des études de plus large ampleur sont nécessaires, notamment en distinguant les sous-groupes de patients en fonction du type d'ECMO et de l'âge.

### 3. Impact des pressions artérielles élevées

La plupart des études sur l'ARC ou la pression reactivity se sont focalisées sur le temps passé proche de la PAM<sub>opt</sub> considérée comme le niveau de PAM où l'autorégulation est la plus efficace et sur le temps passé en dessous de la LLA représentant le risque ischémique. Le risque lié au temps passé au-dessus de l'ULA a en revanche été très peu investigué quel que soit le cadre pathologique.

Si elle se confirme, l'association entre le temps passé au-delà de l'ULA et le risque d'ENA mise en évidence dans notre première étude est particulièrement cliniquement intéressante. En effet, la population étudiée présente un haut risque hémorragique en raison de la fragilité de la barrière

hémato-encéphalique, des troubles de l'hémostase induits par la pathologie et par l'ECMO et, du traitement anticoagulant administré. De plus, l'hypertension artérielle sous ECMO VA et VV est un phénomène fréquent (151, 152). Dans notre étude, notons en particulier la différence très significative de temps passé au-delà de l'ULA à J1 entre les patients ANE+ et les patients ANE-. Ce résultat est particulièrement intéressant à la lecture d'une étude précédemment citée incluant 10 nouveau-nés supportés par une ECMO VA jugulo-carotidienne dans laquelle Van Heijst *et al* rapportaient une augmentation de PAM de près de 20 mmHg une heure après le démarrage de l'ECMO (59).

#### 4. **Hématose et perturbation de l'autorégulation cérébrale**

Les effets de la PaCO<sub>2</sub> sur la vasoconstriction des artères cérébrales et donc le DSC sont parfaitement validés. En revanche, l'analyse de la littérature sur les effets de la PaCO<sub>2</sub> sur l'ARC ou la pressure reactivity est beaucoup plus complexe et cette relation semble dépendre de plusieurs facteurs comme le niveau de PAM.

Chez les volontaires sains avec donc un niveau de PaCO<sub>2</sub> de base normal, il existe des preuves d'une relation inverse entre la «force de l'ARC» objectivée par différents index et la PaCO<sub>2</sub>. En d'autre terme, l'ARC semble perturbée par l'augmentation de PaCO<sub>2</sub> dans cette population (44, 153). Cependant, comme dans notre étude, une étude animale réalisée à partir d'un modèle porcin a confirmé la corrélation positive entre le niveau de PaCO<sub>2</sub> et la LLA, ce qui suggère une augmentation du risque ischémique en cas de pression artérielle basse (figure 27 A et B). Cette même étude a mis en évidence, indépendamment du niveau de PAM, des index statique d'autorégulation (static rate of autoregulation, SRoR) plus élevé en cas d'hypercapnie, suggérant avec cet index une meilleure autorégulation (figure 27 C). Les auteurs concluaient que l'hypercapnie pouvait en réalité encourager certains aspects de l'ARC à devenir « hyper-réactifs » (154).

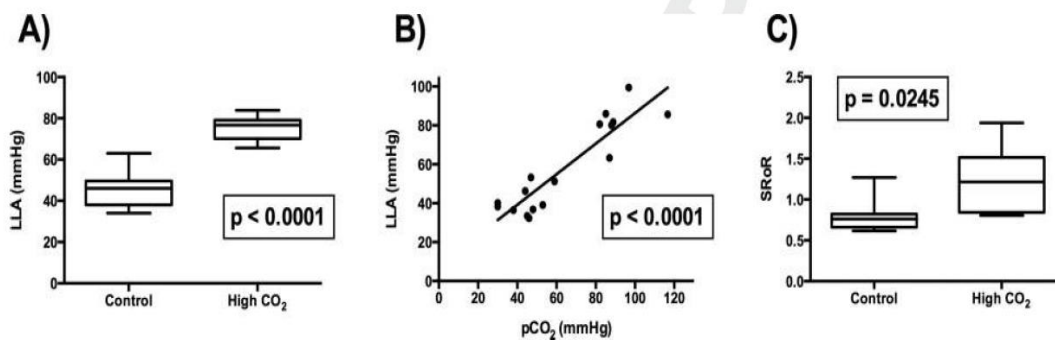


Figure 3 Evaluation of the lower limit of autoregulation (LLA) between the control group (on the left) and high CO<sub>2</sub> group (on the right). (A) Tukey plot representing the mean LLA for each group demonstrating a difference between the means [ $P < 0.0001$ , whiskers for min and max cerebral perfusion pressure (CPP)]. (B) Scatter plot of CPP at LLA vs arterial pCO<sub>2</sub> (Torr) demonstrating a significant linear correlation between increasing CO<sub>2</sub> and increasing LLA ( $R = 0.8243$ ,  $P < 0.0001$ ). (C) Tukey plot of mean static rate of autoregulation (SRoR) showing a difference between the two groups ( $P = 0.0245$ , whiskers again for min and max SRoR for control and high CO<sub>2</sub> groups).

Figure 27 : Evaluation de la LLA en cas d'hypercapnie comparée à un groupe contrôle. Modèle expérimental de porcs sous anesthésie générale.

En utilisant une approche par modélisation, Czosnyka *et al* ont également suggéré qu'il existait une association entre une élévation de la PaCO<sub>2</sub> et un déplacement vers la droite de la LLA (155).

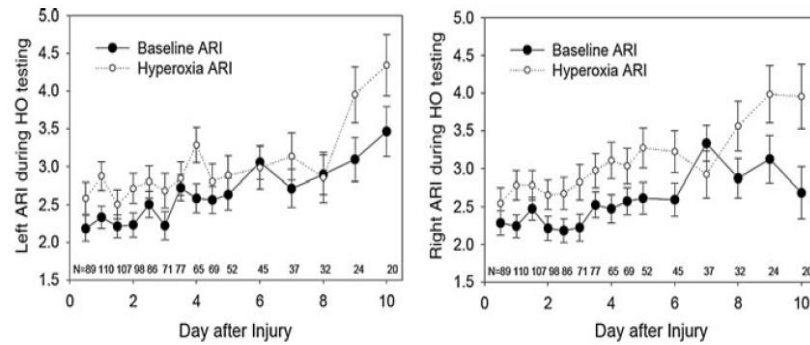
Cette relation a été peu explorée chez les patients gravement malades. Chez le patient traumatisé crânien, Steiner *et al* ont démontré que l'impact de la PaCO<sub>2</sub> sur le PRx était dépendant du niveau de base de ce dernier (156).

Aucune étude n'avait jusqu'alors investigué cette question dans le contexte de l'ECMO.

Des études adultes et pédiatriques ont mis en évidence des diminutions majeures de la PaCO<sub>2</sub> dans les 24 premières heures d'ECMO et que l'amplitude de cette diminution était associée à la survenue de complications neurologiques (22, 27, 157). Plus précisément, au moins 2 études incluant des adultes traités par ECMO VV pour indication respiratoire ont mis en évidence une association entre le risque de saignement intra-cérébral et une diminution importante de la PaCO<sub>2</sub> dans les 24 premières heures suivant le démarrage de l'assistance (22, 27). Connaissant le puissant pouvoir vasoconstricteur cérébral de la diminution de PaCO<sub>2</sub>, ces résultats peuvent apparaître surprenants. Dans ce contexte, les résultats mis en évidence dans notre seconde étude prennent tout leur sens. En effet, nous avons mis en évidence une corrélation positive entre la PaCO<sub>2</sub> et le niveau de nULA,

comme si l'hypercapnie jouait un rôle protecteur sur l'ARC dans la partie droite du plateau d'ARC, c'est-à-dire dans les zones de pression artérielle plutôt élevées. Une diminution de l'ULA par une capnie plus basse associée à une augmentation brutale de PAM au démarrage de l'ECMO comme décrit dans le paragraphe précédent pourrait être un mécanisme impliqué de façon plausible dans ce risque de saignement.

Au décours d'un arrêt cardiaque, d'une asphyxie périnatale ou d'un traumatisme crânien, l'hyperoxie semble être associée à une augmentation de la mortalité mais aussi à un mauvais devenir neurologique (156, 158–160). Durant l'assistance par ECMO, l'hyperoxie est un phénomène fréquent quel que soit le type d'ECMO et est également associé à une surmortalité (27, 161, 162). L'hyperoxie est connue pour réduire le DSC, en particulier par le biais de la libération de radicaux libres (Reactive Oxygen Species, ROS) et d'une diminution de la réactivité au NO (163–167). En revanche, l'impact du niveau de PaO<sub>2</sub> sur l'ARC dans des conditions médicales critiques n'a été que très peu étudié. Sur une cohorte de 186 adultes traumatisés crâniens exposés à une épreuve d'hyperoxie par une ventilation mécanique en FIO<sub>2</sub> 100% permettant d'obtenir une PaO<sub>2</sub> moyenne aux alentours de 400 mmHg, Rangel-Castilla *et al* ont mis en évidence une amélioration significative des index d'ARC durant l'hyperoxie par rapport à la situation basale (168) (figure 28). En revanche, les auteurs n'avaient pas étudié l'impact de cette épreuve d'hyperoxie sur les limites du plateau d'ARC.



**FIG. 5.** Graphs of the baseline (closed circles) and hyperoxia (HO, open circles) autoregulatory index (ARI) over time after injury (mean  $\pm$  standard error). The *p* values for these changes in ARI with hyperoxia over time are given in Table 3.

Figure 28 : Effets de l'hyperoxie sur les index d'ARC sur une cohorte de 186 patients traumatisés crâniens (168)

Dans notre seconde étude, même si la corrélation était faible, l'hyperoxie semblait être associée à une diminution de l'ULA. Par analogie avec les effets potentiels de la baisse de capnie sur la diminution de l'ULA précédemment décrits, ceci pourrait constituer un facteur de risque supplémentaire de saignement au décours du départ ECMO.

## 5. Focus sur la phase initiale d'ECMO

Nos deux études ont mis en évidence des perturbations plus marquées de l'autorégulation à la phase toute initiale de l'ECMO (J1 et J2). Cette information est capitale et plusieurs hypothèses sont à discuter. Tout d'abord, comme décrit dans la partie consacrée à la description physiologique du DSC et de l'ARC chez les patients requérant une ECMO (paragraphe II.B.), les conditions préalables à la mise sous ECMO induisent des perturbations de l'hémodynamique cérébrale et en particulier de l'ARC qui perdurent durant plusieurs heures après la mise sous ECMO (58, 69). Ensuite, comment également décrit précédemment, ces patients sont soumis à des grandes variations en termes d'hémodynamique générale et donc cérébrale durant les premières heures d'ECMO (paragraphe II.B.2) (59). D'autre part, l'introduction brutale d'une circulation non pulsatile joue probablement un rôle sur les perturbations de l'ARC comme évoqué par les études animales (21, 70). Enfin, la

corrélation entre le niveau de PaCO<sub>2</sub> (et de PaO<sub>2</sub>) et la nULA semblait encore plus forte durant les 24 premières heures d'ECMO.

En pratique clinique, même s'il n'est pas possible à ce stade de recommander des objectifs précis, il semble qu'une vigilance particulière soit nécessaire durant cette période en termes de contrôle de la PaCO<sub>2</sub>, de la PaO<sub>2</sub> et d'augmentation de la PAM. De la même manière en recherche clinique, un focus sur cette période semble indispensable pour analyser les différents facteurs d'influence potentiels sur l'hémodynamique cérébrale.

## **B. Limites de l'outil de mesure et des études présentées**

Tout d'abord, l'outil de mesure que nous utilisons présente certaines limites inhérentes à la technique de NIRS elle-même. En effet, la profondeur de la zone analysée par la NIRS est dépendante de l'épaisseur des tissus de surface. Ainsi la question de l'applicabilité de notre outil de monitoring de l'ARC aux patients de tous âges et de la comparaison des mesures entre les différentes populations se pose. Cependant, comme précédemment décrit, le monitoring de l'ARC basé sur la NIRS a été étudié de la période néonatale jusqu'à l'âge adulte avec des résultats comparables en terme d'association avec le devenir. De plus, le monitoring par NIRS cérébral tel que nous l'utilisons se limite à l'analyse de la zone frontale. Dans le contexte du traumatisme crânien, des différences en termes d'ARC ont été observées entre différentes zones du cerveau ce qui suggère la nécessité d'un « mapping » précis de l'ARC pour une meilleure compréhension et une prise en charge thérapeutique adaptée (169). Dans le domaine de l'ECMO, la situation est un peu différente. En l'absence de complication intracérébrale (AVC), les patients sont plutôt exposés à des situations à risque de perturbations de l'ARC de manière diffuse (ischémie, hypoxie, bas débit cérébral, etc...). Cependant,

ce point majeur reste à explorer, ce qui paraît envisageable grâce à un monitoring « multirégional » de la NIRS cérébrale qui reste à développer.

Ensuite, l'objectif de cet outil de mesure est de tenter de s'approcher de l'étude physiologique de l'ARC. Cependant, l'approche utilisée est purement mathématique et son extrapolation à la physiologie réelle nécessite une grande prudence. Comme illustré sur les figures 24 et 25 de ce manuscrit, les limites du plateau d'ARC et sa largeur représentée par la zone violette sont variables dans le temps ce qui apparaît très surprenant d'un point de vue physiologique. Il est plus probable que ces variations soient liées à l'imprécision de l'approche mathématique. Par ailleurs, dans les deux études que nous présentons ici, nous avons choisi la valeur de 0.3 comme cut-off pathologique d'ARC. Le choix de cette valeur est discutable et impacte directement certaines variables comme le niveau de LLA et d'ULA. La détermination mathématique de ces valeurs est intéressante pour comparer des groupes de patients entre eux (ANÉ+ vs ANÉ- par exemple) ou l'évolution du patient au cours du temps mais ne vise pas à mettre en évidence les réelles limites physiologiques du plateau d'ARC.

Les limites principales des deux études présentées dans le cadre de cette thèse sur travaux sont la taille des effectifs d'une part, et l'hétérogénéité de la population d'autre part. En effet, différences entre les âges comme décrites dans le paragraphe précédent ou entre les modes d'assistance sont des points majeurs à élucider. De la même manière, des différences inter-sexes chez les enfants sains ont été décrites et nécessiteront d'être étudiées dans notre population (170). Des études multicentriques telles que celle en cours présentées ci-après sont en particulier nécessaires pour individualiser des sous-groupes, d'âge, de sexe, de pathologie et/ou de type d'ECMO distincts. Dans la mesure où nous nous intéressons à des niveaux de PAM optimale ou critiques (LLA et ULA), la variabilité d'âge des patients que nous prenons en charge représente un obstacle majeur pour l'analyse des résultats. Dans ce contexte, la normalisation des valeurs de pression artérielle utilisée également par d'autres équipes semble un outil intéressant afin d'homogénéiser ces résultats (149).

Par ailleurs, comme présenté dans la partie consacrée à la présentation de notre sujet, l'ARC représente *stricto sensu* l'adaptation du DSC aux variations de PPC et non de PAM comme nous l'utilisons dans nos études. Or dans notre population, le niveau de PIC est impossible à déterminer mais est potentiellement élevé compte tenu des agressions cérébrales primaires préalables à l'ECMO chez ces patients. L'utilisation d'outils non invasifs d'évaluation de la PIC dans notre population serait probablement à étudier (171–173).

Comme décrit précédemment, l'analyse de l'association entre la PaCO<sub>2</sub> (et la PaO<sub>2</sub>) et l'ARC est complexe en termes de réalisation comme d'interprétation. Les résultats retrouvés dans notre seconde étude sont intéressants mais incitent à beaucoup de prudence et devront être confirmés. L'un des points majeurs est que le travail réalisé dans notre étude représentait une analyse «statique» de l'association entre une valeur de PaCO<sub>2</sub> à un temps donné et les mesures d'ARC au même moment (représentées par la moyenne des valeurs durant l'heure précédant l'examen). En effet, en dehors de la valeur brute, il est possible que l'amplitude et la vitesse des variations de PaCO<sub>2</sub> aient un impact sur l'ARC. Ainsi, une analyse «dynamique» de l'association entre ces variations de PaCO<sub>2</sub> et les mesures d'ARC serait très instructive mais difficile à réaliser en pratique en raison de l'impossibilité de monitorer en continu la PaCO<sub>2</sub> du patient. Dans ce contexte, des outils de monitoring indirect comme la PCO<sub>2</sub> trans-cutanée pourraient être intéressants pour affiner la relation entre la PaCO<sub>2</sub> et l'ARC.

## **V. Perspectives**

Les travaux que nous poursuivons sur l'ARC de l'enfant gravement malade portent tout d'abord sur la poursuite de la démarche de recherche présentée en introduction, consacrée à l'ARC chez le patient assisté par ECMO. Par ailleurs, le réseau que nous avons développé en particulier grâce à ces premiers travaux, nous a permis d'ouvrir nos champs de recherche sur l'ARC à d'autres domaines pathologiques comme décrit ci-après.

### **A. Suite de la démarche de recherche sur l'ARC chez l'enfant assisté par ECMO**

#### **1. Etude multicentrique ECMOX2**

Dans les suites des études préliminaires présentées dans le cadre de cette thèse sur travaux, nous avons mis en place et démarré en décembre 2020 une étude multicentrique consacrée à cette thématique (étude ECMOX2, identifiant clinical trial NCT04548739). Il s'agit d'une étude prospective, non interventionnelle multicentrique européenne menée dans 4 centres investigateurs (le CHU de Nantes, le CHU de Trousseau, le CHU de Necker et l'IRCCS Istituto Giannina Gaslini de Gênes en Italie). Cette étude est réalisée toujours en collaboration avec le laboratoire de Brain physics de l'Université de Cambridge au Royaume Uni.

L'objectif principal de cette étude est l'analyse de l'association entre l'atteinte de l'ARC et le devenir neurologique évalué par l'apparition d'un EAN sous ECMO. Le critère de jugement principal sera le pourcentage de temps passé avec un Cox > 0.3. Les objectifs secondaires sont l'analyse des facteurs influençant l'ARC (PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, site de cannulation, pressions de ventilation mécanique), l'analyse de l'association entre les perturbations de l'ARC et le score PCPC (Pediatric Cerebral Performance Category) à la sortie de l'hôpital (174) ainsi que l'analyse de l'association entre les perturbations de

l'ARC et le score Amiel Tison à la sortie de l'hôpital pour la population néonatale (175). La cohorte sera analysée en séparant les patients assistés par ECMO VA et ceux assistés par ECMO VV. Il est prévu d'inclure 100 patients de moins de 18 ans sous ECMO pour toutes indications (hémodynamique, respiratoire, ECPR) sur une période de 2 ans. Le monitoring de l'ARC est effectué selon les méthodes décrites dans les deux études préliminaires sus-citées. Le lancement de cette étude multicentrique a été possible grâce au soutien financier de la société Medtronic® (39 k€) ayant permis l'achat du logiciel ICM+ pour l'APHP ainsi que financement du temps d'ARC, des méthodologistes et statisticiens. Au 1<sup>er</sup> octobre 2022, 50 patients ont été inclus dans l'étude.

## **2. Etude ancillaire de l'étude ECMOX2 sur le Doppler trans-crânien**

En parallèle de l'étude principale, une étude ancillaire sur l'association entre les mesures du DTC et le devenir neurologique est menée dans les mêmes centres que l'étude principale. L'investigateur principal de cette étude est le Dr Judith Chareyre (service de réanimation pédiatrique du CHU de Necker puis du CHU de Bordeaux). Les critères d'inclusion sont identiques à ceux de l'étude principale. L'hypothèse de départ est que certains profils Doppler sont associés à une augmentation du risque neurologique. Ainsi l'objectif principal de cette étude est la recherche d'une association entre la présence d'une asymétrie inter hémisphérique et la survenue d'AVC après cannulation jugulo-carotidienne. Le critère de jugement principal sera une différence de vitesse moyenne dans l'artère cérébrale moyenne supérieure à 20%. L'objectif secondaire est la recherche d'une association entre la survenue de profils hyperhémiqes au décours du départ de l'assistance par ECMO et la survenue d'hémorragies cérébrales. Pour cette étude ancillaire, une mesure bilatérale dans l'artère cérébrale moyenne de la vitesse systolique, de la vitesse moyenne, de la vitesse télédiastolique et de l'index de pulsativité est effectuée selon le schéma suivant :

- Durant les 24 premières heures :

- 1 mesure entre H0 et H6
- 1 mesure entre H6 et H12
- 1 mesure entre H12 et H18
- 1 mesure entre H18 et H24
- Puis 1 mesure quotidienne durant toute la durée de l'ECMO

### **3. Etude de l'HVx**

Comme expliqué précédemment, la mesure de la concentration totale de l'hémoglobine cérébrale (rTHb) mesurée par la NIRS a été validée comme corrélée au volume sanguin cérébral, y compris chez l'enfant. L'index de corrélation correspondant entre les variations de PAM et la rTHb (HVx) a ensuite été validé comme marqueur de la pressure reactivity (127, 128). Cet index a par la suite été utilisé dans le cadre de la recherche dans les domaines de la chirurgie cardiaque, au décours d'une anoxo-ischémie périnatale et d'un arrêt cardiaque mais n'a jamais été évalué dans le domaine de l'ECMO (12, 114, 129–135). Le calcul de l'HVx est possible par le logiciel ICM+ et nous souhaitons étudier son intérêt dans notre population. A partir de la cohorte de l'étude ECMOX2, l'objectif principal sera d'analyser l'association entre l'HVx avec la survenue d'un ENA sous ECMO. Le critère de jugement principal sera le pourcentage de temps passé avec un HVx > 0.3. L'objectif secondaire seront la comparaison des variables associées au COx et celles associées à l'HVx.

### **4. Perspective d'étude interventionnelle**

Comme expliqué en introduction, les travaux présentés dans le cadre de cette thèse sur travaux s'intègrent dans une démarche de recherche dont l'objectif final est la réalisation d'études interventionnelles afin d'évaluer notre capacité, d'une part, à améliorer les paramètres d'ARC au lit du patient sous ECMO et, d'autre part, à améliorer le pronostic neurologique de ces patients via un meilleur contrôle de l'ARC. Dans le domaine du traumatisme crânien adulte, une étude

interventionnelle de faisabilité basée sur l'utilisation du logiciel ICM+ a été récemment publiée (176). Dans cette étude randomisée, les auteurs ont comparé un groupe traité selon les recommandations de la « brain trauma foundation » (groupe témoin) et un groupe pris en charge selon un traitement guidé par le monitoring de l'ARC (groupe d'intervention). Vingt-huit patients ont été randomisés dans le groupe témoin et 32 patients dans le groupe d'intervention. Dans le groupe d'intervention, la PPC se situait dans la fourchette cible (+/- 5 mmHg par rapport à la PAMopt) pendant 46,5 % du temps. Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes concernant le niveau d'intensité thérapeutique nécessaire ou concernant les autres paramètres de sécurité. Cette première étude de faisabilité met en évidence le caractère sécuritaire de l'utilisation du logiciel ICM+ dans le cadre d'une étude interventionnelle au lit du patient. La prochaine étape, dans cette population de patients traumatisés crâniens est donc la réalisation d'une étude randomisée dimensionnée pour étudier l'impact de l'utilisation de ce type de monitoring sur le devenir des patients.

## **B. Travaux et étude collaboratives dans le domaine de l'autorégulation cérébrale chez l'enfant gravement malade**

### **1. Etude Nemocard**

Depuis sa conception, j'ai participé à la réalisation de l'étude Nemocard (identifiant clinical trial NCT04295239) débutée en mars 2020. L'hypothèse de départ était que l'ARC est perturbée durant la chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (CEC) et que ces anomalies de l'ARC peuvent être associées au risque de complication neurologique chez le nouveau-né. Ainsi, cette étude monocentrique, menée au CHU de Nantes et dont l'investigateur principal est le Dr Pierre Bourgoin, a pour objectif principal la recherche d'une association entre les perturbations de l'ARC durant une chirurgie cardiaque sous CEC et l'apparition de lésions à l'IRM cérébrale chez le nouveau-né. Le critère de jugement principal est l'apparition de nouvelles lésions en comparant les IRM pré et post

opératoire, réalisée avant la sortie d'hospitalisation. Les inclusions dans cette étude sont à présent terminées (n=40) et l'analyse des données est en cours.

## **2. Collaboration avec le centre de Sainte-Justine, Montréal**

Le service de soins intensifs de pédiatrie de Sainte-Justine (Dr Laurence Tabone, Dr Guillaume Emeriaud, Dr Céline Thibault) à Montréal, Canada, a mené une étude retrospective sur le monitoring de l'ARC au décours d'une chirurgie cardiaque chez l'enfant. A leur demande, j'ai apporté ma connaissance sur le sujet pour le calcul de cet index et sa validation. Ce travail soumis en juillet 2022 est en cours de relecture dans la revue Critical Care Medicine. L'objectif, les matériels et méthodes et principaux résultats de cette étude incluant 51 enfants sont résumés dans l'abstract soumis à cette revue (figure 29). Le monitoring continu et le calcul d'une PAMopt était faisables dans cette population avec l'outil développé. Les patients passaient en moyenne 24% du temps en dehors de leur plateau d'ARC. Suite à cette étude, nous travaillons actuellement à l'élaboration d'une étude comparative de nos 2 méthodes de monitoring chez l'enfant hospitalisé en réanimation dans les suites d'une chirurgie cardiaque sous CEC.

**Critical Care Medicine**  
**Determining Optimal Mean Arterial Blood Pressure Based on Cerebral Autoregulation  
in Children after Cardiac Surgery**  
--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	
<b>Full Title:</b>	Determining Optimal Mean Arterial Blood Pressure Based on Cerebral Autoregulation in Children after Cardiac Surgery
<b>Article Type:</b>	Clinical Investigation
<b>Keywords:</b>	cerebral autoregulation; cerebral oximetry; congenital heart disease; child
<b>Corresponding Author:</b>	laurence tabone, M.D. CHU Sainte-Justine Département de Pédiatrie; Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine Département de Pédiatrie Montréal, Québec CANADA
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	CHU Sainte-Justine Département de Pédiatrie; Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine Département de Pédiatrie
<b>First Author:</b>	laurence tabone, M.D.
<b>Order of Authors (with Contributor Roles):</b>	laurence tabone, M.D. (Conceptualization; Formal analysis; Investigation; Methodology; Visualization; Writing – original draft) Jihad El-Tannoury (Software; Writing – review & editing) Michael Levy, MD PhD (Conceptualization; Methodology; Writing – review & editing) Michael Sauthier, MD PhD (Methodology; Software; Supervision; Writing – review & editing) Nicolas Joram, MD (Methodology; Supervision; Writing – review & editing) Geneviève Dupont-Thibodeau, MD (Supervision; Validation; Writing – review & editing) Pierre Bourgoin, MD (Methodology; Supervision; Writing – review & editing) Sally Al Omar, PhD (Investigation; Methodology; Writing – review & editing) Nancy Poirier, MD (Supervision; Writing – review & editing) Guillaume Emeriaud, MD PhD (Conceptualization; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Supervision; Validation; Visualization; Writing – review & editing) Céline Thibault, MD PhD (Methodology; Supervision; Validation; Writing – review & editing)
<b>Manuscript Region of Origin:</b>	CANADA
<b>Abstract:</b>	<p><b>Objectives:</b> To evaluate the feasibility of continuous determination of optimal mean arterial blood pressure (opt-MAP) derived from cerebral autoregulation (CAR) in children within 48 hours of cardiac surgery; to describe opt-MAP, lower and upper limits of CAR (LLA and ULA), and time spent outside the CAR range, according to patient age; and to explore if deviations from the optimal CAR range are associated with delirium.</p> <p><b>Design:</b> Retrospective analysis of a high-fidelity database.</p> <p><b>Setting:</b> Single-center university-affiliated pediatric intensive care unit.</p> <p><b>Patients:</b> Children admitted after cardiac surgery with available continuous mean arterial blood pressure (MAP) and cerebral oxygenation (rSO<sub>2</sub>) monitoring data.</p> <p><b>Interventions:</b> None</p> <p><b>Measurements and Main Results:</b> CAR was assessed using the correlation coefficient between rSO<sub>2</sub> and MAP (COx). COx-MAP plots were used to determine opt-MAP, LLA, and ULA using weighted multiple time windows calculation of COx and opt-MAP. For each patient, we estimated 1) the deviation from the optimal CAR range using the time spent with MAP outside the CAR limits and 2) the burden, defined as the area between the MAP curve and the limits of CAR when the MAP was outside these limits.</p>

	<p>Fifty-one patients with a median age of 7.1 (IQR 0.7-52.0) months old were included. The opt-MAP was calculated for 94 (90-96) % of the monitored time. The opt-MAP, LLA, and ULA were significantly lower in neonates &lt;1 month old. The patients spent 24 (18-31) % of the time outside the optimal CAR range, with no significant differences by age group. The burden of deviation from the optimal CAR range was 52 (21-77) mmHg*min*hours<sup>-1</sup> in patients with delirium vs. 33 (24-50) mmHg*min*hours<sup>-1</sup> in patients without (p=0.239).</p> <p><b>Conclusions:</b> Continuous determination of opt-MAP is feasible in children within the first 48 hours following cardiac surgery. Time spent outside the optimal CAR range is significant in these patients but did not differ between patients with or without delirium.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Figure 29 : Abstract de l'article consacré à l'étude de l'ARC chez l'enfant au décours d'une chirurgie cardiaque sous CEC soumis à la revue Critical Care Medicine.

### **3. Collaboration avec le centre de Gênes en Italie**

Le centre de Gênes en Italie avec lequel nous collaborons depuis le début de cette démarche de recherche a obtenu en 2021 un financement d'environ 205 k€ pour la réalisation de projets de recherche sur l'ARC en réanimation pédiatrique et néonatale ainsi qu'au bloc opératoire dans les domaines de la chirurgie cardiaque et de la neurochirurgie. Ces projets sont encore en phase de conception mais, par mon intermédiaire, notre centre s'est engagé à y participer.

### **4. Etude ancillaire de l'étude Shine : Neonatal cerebral Autoregulation Monitoring in hypoxic-ischemic Encephalopathy treated with Hypothermia and Sildenafil (The NAMES study)**

L'étude SHINE est une étude prospective interventionnelle randomisée menée chez les nouveau-nés pris en charge en réanimation et traités par hypothermie au décours d'une asphyxie périnatale. Le promoteur de cette étude est l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (Pr Pierre-Louis Léger, CHU Armand Trousseau). Son objectif principal est de comparer l'efficacité du Sildenafil à celle d'un placebo sur le pronostic neurologique de ces enfants. L'hypothèse de départ est que le Sildenafil améliore la perfusion cérébrale de ces patients cérébrolésés et donc diminue le risque de lésions neurologiques. Le critère de jugement principal est la survie sans lésions neurologiques décrites sur l'IRM précoce. Les critères de jugement secondaires seront la description des patterns EEG, des lésions IRM, l'évaluation neurodéveloppementale à 2 ans (score de Brunet-Lézine) associée à des scores d'évaluation parentale.

Comme décrit précédemment, des études préliminaires ont mis en évidence des altérations de l'ARC dans cette population et une association entre ces anomalies de l'ARC et un mauvais devenir neurologique de ces patients (12, 132, 133, 177–179). Ainsi, en collaboration avec le Pr PL Léger et le Pr O Baud et suite à leur proposition, je vais être l'investigateur coordonnateur d'une étude ancillaire de l'étude SHINE, qui cherchera à décrire la cinétique des paramètres d'autorégulation cérébrale au

cours de la période d'hypothermie, et l'effet du Sildénafil sur la perfusion cérébrale. Elle sera menée dans 3 centres (CHU Armand Trousseau, CHU Robert Debré et CHU de Nantes). L'objectif principal de l'étude sera la comparaison de l'ARC entre les patients traités par Sildenafil et les patients contrôles durant la période d'hypothermie et après réchauffement. Le monitoring de l'ARC sera basé sur le calcul du COx par le logiciel ICM+ qui est disponible à l'APHP suite à l'achat de sa licence pour l'étude ECMOX2.

## **5. Intégration du groupe de travail « neuromonitoring » de l'EuroELSO**

La publication des travaux présentés dans cette thèse sur travaux m'a permis d'étendre mon réseau de travail sur cette thématique. Ainsi, à la demande du Dr Aparna Hoskote, médecin réanimateur dans le service de réanimation pédiatrique du Great Ormond Street de Londres, présidente du comité scientifique d'EuroELSO et responsable du groupe de travail de l'EuroELSO sur le neuromonitoring, j'ai pu intégrer ce dernier en 2022. Les finalités de ce groupe de travail sont d'une part d'éditer des recommandations et, d'autre part, de fédérer la recherche sur cette thématique au niveau Européen.

## **VI. Conclusion**

Dans le cadre de cette thèse sur travaux, nous relatons les premières étapes de notre démarche de recherche consacrée au monitoring de l'ARC chez l'enfant gravement malade assisté par ECMO. Ces premiers travaux mettent en évidence la faisabilité du monitoring dans ce contexte ainsi que des premiers résultats prometteurs quant à l'association entre les perturbations de l'ARC et la survenue de complications neurologiques dans cette population. Ces résultats préliminaires nécessitent bien

entendu une validation sur de plus grands effectifs, ce qui fait l'objet de l'étude multicentrique en cours (étude ECMOX2).

Par ailleurs, même si la relation entre la PaCO<sub>2</sub> et l'ARC est complexe à étudier au lit du malade et à analyser, nos résultats semblent confirmer le fort impact de la PaCO<sub>2</sub> sur l'hémodynamique cérébrale et donc l'intérêt tout particulier à porter à cette relation au cours de futures recherches. Le contrôle de la PaCO<sub>2</sub> et de la PaO<sub>2</sub> semble un élément majeur à prendre en compte dans le cadre de futures études interventionnelles.

## VI. Bibliographie

1. Bourgoin P, Savary M, Leger P-L, et al.: Neonatal and pediatric ECMO organization in France: A national survey. *Arch Pédiatrie* 2019; 26:342–346
2. Boyle K, Felling R, Yiu A, et al.: Neurologic Outcomes After Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19:760–766
3. van Heijst AFJ, de Mol AC, IJsselstijn H: ECMO in neonates: Neuroimaging findings and outcome. *Semin Perinatol* 2014; 38:104–113
4. Hervey-Jumper SL, Annich GM, Yancon AR, et al.: Neurological complications of extracorporeal membrane oxygenation in children: Clinical article. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7:338–344
5. Lidegran MK, Mosskin M, Ringertz HG, et al.: Cranial CT for Diagnosis of Intracranial Complications in Adult and Pediatric Patients During ECMO: Clinical Benefits in Diagnosis and Treatment. *Acad Radiol* 2007; 14:62–71
6. Said AS, Williams KP, Bembea MM: Neurological Monitoring and Complications of Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Pediatr Neurol* 2020; 108:31–39
7. Cho S-M, Farrokh S, Whitman G, et al.: Neurocritical Care for Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients: *Crit Care Med* 2019; 47:1773–1781
8. Bembea MM, Felling R, Anton B, et al.: Neuromonitoring During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review of the Literature. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:558–564
9. Lassen NA: Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Man. *Physiol Rev* 1959; 39:183–238
10. Aries MJH, Czosnyka M, Budohoski KP, et al.: Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury\*: *Crit Care Med* 2012; 40:2456–2463
11. Crippa IA: Impaired cerebral autoregulation is associated with brain dysfunction in patients with sepsis. *Crit Care* 2018; 22:327
12. Burton VJ, Gerner G, Cristofalo E, et al.: A pilot cohort study of cerebral autoregulation and 2-year neurodevelopmental outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who received therapeutic hypothermia [Internet]. *BMC Neurol* 2015; 15
13. Vavilala MS, Muangman S, Tontisirin N, et al.: Impaired cerebral autoregulation and 6-month outcome in children with severe traumatic brain injury: preliminary findings. *Dev Neurosci* 2006; 28:348–353
14. Vavilala MS, Muangman S, Waitayawinyu P, et al.: Neurointensive care; impaired cerebral autoregulation in infants and young children early after inflicted traumatic brain injury: a preliminary report. *J Neurotrauma* 2007; 24:87–96
15. Udomphorn Y, Armstead WM, Vavilala MS: Cerebral blood flow and autoregulation after pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Neurol* 2008; 38:225–234

16. Lele AV, Watanitanon A, Lakireddy V, et al.: Prevalence, Evolution, and Extent of Impaired Cerebral Autoregulation in Children Hospitalized With Complex Mild Traumatic Brain Injury. *Pediatr Crit Care* 2019; 20:372–378
17. Thamjamrassri T, Watanitanon A, Moore A, et al.: A Pilot Prospective Observational Study of Cerebral Autoregulation and 12-Month Outcomes in Children With Complex Mild Traumatic Brain Injury: The Argument for Sufficiency Conditions Affecting TBI Outcomes. *J Neurosurg Anesthesiol* 2022; 34:384–391
18. Roberts JS, Vavilala MS, Schenkman KA, et al.: Cerebral hyperemia and impaired cerebral autoregulation associated with diabetic ketoacidosis in critically ill children. *Crit Care Med* 2006; 34:2217–2223
19. Short BL, Walker LK, Bender KS, et al.: Impairment of Cerebral Autoregulation during Extracorporeal Membrane Oxygenation in Newborn Lambs. *Pediatr Res* 1993; 33:289–294
20. Ingyinn M, Lee J, Short BL, et al.: Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation impairs basal nitric oxide production in cerebral arteries of newborn lambs: *Pediatr Crit Care Med* 2000; 1:161–165
21. Ingyinn M, Rais-Bahrami K, Viswanathan M, et al.: Altered cerebrovascular responses after exposure to venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: Role of the nitric oxide pathway: *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:368–373
22. Luyt C-E, Bréchet N, Demondion P, et al.: Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 2016; 42:897–907
23. Dalton HJ, Reeder R, Garcia-Filion P, et al.: Factors Associated with Bleeding and Thrombosis in Children Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 762-771
24. Dalton HJ: Intracranial Hemorrhage and Extracorporeal Membrane Oxygenation: Chicken or the Egg? 2017; *Crit Care Med* 2017;10:1781-1783
25. LaRovere KL, Vonberg FW, Prabhu SP, et al.: Patterns of Head Computed Tomography Abnormalities During Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation and Association With Outcomes. *Pediatr Neurol* 2017; 73:64–70
26. Bell JL, Saenz L, Domnina Y, et al.: Acute Neurologic Injury in Children Admitted to the Cardiac Intensive Care Unit. *Ann Thorac Surg* 2019; 107: 1831-37
27. Cavayas YA, Munshi L, Del Sorbo L, et al.: The Early Change in PaCO<sub>2</sub> After Extracorporeal Membrane Oxygenation Initiation is Associated with Neurological Complications. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:1525-35
28. Werho DK, Pasquali SK, Yu S, et al.: Epidemiology of Stroke in Pediatric Cardiac Surgical Patients Supported With Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg* 2015; 100:1751–1757

29. Biehl DA, Stewart DL, Forti NH, Cook LN.: Timing of intracranial hemorrhage during extracorporeal life support. *ASAIO* 1996; 42:938-41
30. Khan AM, Shabarek FM, Zwischenberger JB, et al.: Utility of daily head ultrasonography for infants on extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 1998; 33:1229–1232
31. Toussaint LCC, van der Cammen-van Zijp MHM, Janssen AJ, et al.: Perceived Motor Competence Differs From Actual Performance in 8-Year-Old Neonatal ECMO Survivors. *Pediatrics* 2016; 137:e20152724
32. Costello JM, O'Brien M, Wypij D, et al.: Quality of life of pediatric cardiac patients who previously required extracorporeal membrane oxygenation\*: *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:428–434
33. Madderom MJ, Reuser JJCM, Utens EMWJ, et al.: Neurodevelopmental, educational and behavioral outcome at 8 years after neonatal ECMO: a nationwide multicenter study. *Intensive Care Med* 2013; 39:1584–1593
34. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, et al.: Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev* 2021; 101:1487–1559
35. Godoy DA, Seifi A, Garza D, et al.: Hyperventilation Therapy for Control of Posttraumatic Intracranial Hypertension. *Front Neurol* 2017; 8:250
36. Brian JE, Faraci FM, Heistad DD: Recent insights into the regulation of cerebral circulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23:449–457
37. Brian JE: Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology* 1998; 88:1365–1386
38. Hoiland RL, Fisher JA, Ainslie PN: Regulation of the Cerebral Circulation by Arterial Carbon Dioxide. *Compr Physiol* 2019; 9:1101–1154
39. Claassen JAHR, Zhang R, Fu Q, et al.: Transcranial Doppler estimation of cerebral blood flow and cerebrovascular conductance during modified rebreathing. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2007; 102:870–877
40. Maa T, Yeates KO, Moore-Clingenpeel M, et al.: Age-related carbon dioxide reactivity in children after moderate and severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr* 2016; 18:73–78
41. Wyatt JS, Edwards AD, Cope M, et al.: Response of Cerebral Blood Volume to Changes in Arterial Carbon Dioxide Tension in Preterm and Term Infants. *Pediatr Res* 1991; 29:553–557
42. Minhas JS: Sex differences in cerebral haemodynamics across the physiological range of PaCO<sub>2</sub>. *Physiol Meas* 2018; 24:39
43. Hoffman SB, Lakhani A, Viscardi RM: The association between carbon dioxide, cerebral blood flow, and autoregulation in the premature infant [Internet]. *J Perinatol* 2021;41:324-9

44. Piechnik SK, Yang X, Czosnyka M, et al.: The Continuous Assessment of Cerebrovascular Reactivity: A Validation of the Method in Healthy Volunteers. *Anesth Analg* 1999 ;89:944-9
45. Yoon S, Zuccarello M, Rapoport RM: pCO<sub>2</sub> and pH regulation of cerebral blood flow. *Front Physiol* 2012;14;3:365
46. Battisti-Charbonney A, Fisher J, Duffin J: The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans: Cerebrovascular response to CO<sub>2</sub>. *J Physiol* 2011; 589:3039–3048
47. Curley G, Laffey JG, Kavanagh BP: Bench-to-bedside review: Carbon dioxide. *Crit Care* 2010; 14:220
48. Girouard H, Iadecola C: Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2006; 100:328–335
49. Iadecola C: The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron* 2017; 96:17–42
50. Hamel E: Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2006; 100:1059–1064
51. Hu X, De Silva TM, Chen J, et al.: Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circ Res* 2017; 120:449–471
52. Faraci FM, Heistad DD: Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev* 1998; 78:53–97
53. Katusic ZS, Austin SA: Endothelial nitric oxide: protector of a healthy mind. *Eur Heart J* 2014; 35:888–894
54. Longden TA, Dabertrand F, Koide M, et al.: Capillary K<sup>+</sup>-sensing initiates retrograde hyperpolarization to increase local cerebral blood flow. *Nat Neurosci* 2017; 20:717–726
55. Lassen NA: Control of cerebral circulation in health and disease. *Circ Res* 1974; 34:749–760
56. Rhee CJ: Neonatal cerebrovascular autoregulation. *Pediatr Res* 2018; 9
57. Helou S, Koehler RC, Gleason CA, et al.: Cerebrovascular autoregulation during fetal development in sheep. *Am J Physiol* 1994; 266:H1069-1074
58. Ashwal S, Majcher JS, Longo LD: Patterns of fetal lamb regional cerebral blood flow during and after prolonged hypoxia: studies during the posthypoxic recovery period. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139:365–372
59. van Heijst A, Liem D, Hopman J, et al.: Oxygenation and hemodynamics in left and right cerebral hemispheres during induction of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 2004; 144:223–228
60. Gleason CA, Short BL, Jones MD: Cerebral blood flow and metabolism during and after prolonged hypocapnia in newborn lambs. *J Pediatr* 1989; 115:309–314

61. Taylor GA, Short BL, Fitz CR: Imaging of cerebrovascular injury in infants treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1989; 114:635–639
62. Bulas DI, Taylor GA, Fitz CR, et al.: Posterior fossa intracranial hemorrhage in infants treated with extracorporeal membrane oxygenation: sonographic findings. *Am J Roentgenol* 1991; 156:571–575
63. Brunberg JA, Kewitz G, Schumacher RE: Venovenous extracorporeal membrane oxygenation: early CT alterations following use in management of severe respiratory failure in neonates. *Am J Neuroradiol* 1993; 14:595–603
64. Short BL: The effect of extracorporeal life support on the brain: a focus on ECMO. *Semin Perinatol* 2005; 29:45–50
65. Taylor GA, Catena LM, Garin DB, et al.: Intracranial flow patterns in infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation: preliminary observations with Doppler US. *Radiology* 1987; 165:671–674
66. O’Brien NF, Buttram SDW, Maa T, et al.: Cerebrovascular Physiology During Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Multicenter Study Using Transcranial Doppler Ultrasonography. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 9
67. Chenouard A, Toulgoat F, Rolland A, et al.: Right watershed cerebral infarction following neck cannulation for veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in pediatric septic shock: a case series. *Perfusion* 2021; 36:293–298
68. Lohrer RM, Bejar RF, Simko AJ, et al.: Internal carotid artery blood flow velocities before, during, and after extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Dis Child* 1960 1992; 146:201–207
69. Tweed A, Cote J, Lou H, et al.: Impairment of Cerebral Blood Flow Autoregulation in the Newborn Lamb by Hypoxia. *Pediatr Res* 1986; 20:516–519
70. Short BL, Walker LK, Traystman RJ: Impaired cerebral autoregulation in the newborn lamb during recovery from severe, prolonged hypoxia, combined with carotid artery and jugular vein ligation. *Crit Care Med* 1994; 22:1262–1268
71. Walker LK, Short BL, Traystman RJ: Impairment of cerebral autoregulation during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in the newborn lamb. *Crit Care Med* 1996; 24:2001–2006
72. Wagerle LC, Russo P, Dahdah NS, et al.: Endothelial dysfunction in cerebral microcirculation during hypothermic cardiopulmonary bypass in newborn lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:1047–1054
73. Bulas D, Glass P: Neonatal ECMO: Neuroimaging and neurodevelopmental outcome. *Semin Perinatol* 2005; 29:58–65
74. Svrckova P, Meshaka R, Holtrup M, et al.: Imaging of cerebral complications of extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital heart disease — ultrasound with multimodality correlation. *Pediatr Radiol* 2020; 50:997–1009

75. Gannon CM, Kornhauser MS, Gross GW, et al.: When Combined, Early Bedside Head Ultrasound and Electroencephalography Predict Abnormal Computerized Tomography or Magnetic Resonance Brain Images Obtained After Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment. *J Perinatol* 2001; 21:451–455
76. Pappas A, Shankaran S, Stockmann PT, et al.: Changes in Amplitude-integrated Electroencephalography in Neonates Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pilot Study. *J Pediatr* 2006; 148:125–127
77. Fox J, Jenks CL, Farhat A, et al.: EEG is A Predictor of Neuroimaging Abnormalities in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Clin Med* 2020; 9:2512
78. Okochi S, Shakoor A, Barton S, et al.: Prevalence of Seizures in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients as Measured by Continuous Electroencephalography. *Neurocrit Care* 2018; 19:6
79. Yuliati A, Federman M, Rao LM, et al.: Prevalence of Seizures and Risk Factors for Mortality in a Continuous Cohort of Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21:949–958
80. Sansevere AJ, DiBacco ML, Akhondi-Asl A, et al.: EEG features of brain injury during extracorporeal membrane oxygenation in children. *Neurology* 2020; 95:e1372–e1380
81. Horan M, Azzopardi D, Edwards AD, et al.: Lack of influence of mild hypothermia on amplitude integrated-electroencephalography in neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Early Hum Dev* 2007; 83:69–75
82. Chahine A, Chenouard A, Joram N, et al.: Continuous Amplitude-Integrated Electroencephalography During Neonatal and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Clin Neurophysiol* 2021; 9
83. Ejike JC, Schenkman KA, Seidel K, et al.: Cerebral oxygenation in neonatal and pediatric patients during veno-arterial extracorporeal life support: *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:154–158
84. Fenik JC, Rais-Bahrami K: Neonatal cerebral oximetry monitoring during ECMO cannulation. *J Perinatol* 2009; 29:376–381
85. Wong JK, Smith TN, Pitcher HT, et al.: Cerebral and Lower Limb Near-Infrared Spectroscopy in Adults on Extracorporeal Membrane Oxygenation: CEREBRAL AND LOWER LIMB NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY ON ECMO. *Artif Organs* 2012; 36:659–667
86. Liem KD, Hopman JC, Oeseburg B, et al.: Cerebral oxygenation and hemodynamics during induction of extracorporeal membrane oxygenation as investigated by near infrared spectrophotometry. *Pediatrics* 1995; 95:555–561
87. Papademetriou M, Tachtsidis I, Elliott MJ, et al.: Wavelet Cross-Correlation to Investigate Regional Variations in Cerebral Oxygenation in Infants Supported on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Adv Exp Med Biol* 2013; 765:203–209

88. Papademetriou MD, Tachtsidis I, Elliot MJ, et al.: Multichannel near infrared spectroscopy indicates regional variations in cerebral autoregulation in infants supported on extracorporeal membrane oxygenation. *J Biomed Opt* 2012; 17:067008
89. Clair M-P, Rambaud J, Flahault A, et al.: Prognostic value of cerebral tissue oxygen saturation during neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *PLOS ONE* 2017; 12:e0172991
90. Czosnyka M, Brady K, Reinhard M, et al.: Monitoring of Cerebrovascular Autoregulation: Facts, Myths, and Missing Links. *Neurocrit Care* 2009; 14
91. Brady K, Andropoulos DB, Kibler K, et al.: A New Monitor of Pressure Autoregulation: What Does It Add? *Anesth Analg* 2015; 121:1121–1123
92. Rivera-Lara L, Zorrilla-Vaca A, Geocadin R, et al.: Predictors of Outcome With Cerebral Autoregulation Monitoring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2017; 45:695–704
93. Budohoski KP, Czosnyka M, de Riva N, et al.: The Relationship Between Cerebral Blood Flow Autoregulation and Cerebrovascular Pressure Reactivity After Traumatic Brain Injury: *Neurosurgery* 2012; 71:652–661
94. Brady KM, Lee JK, Kibler KK, et al.: Continuous measurement of autoregulation by spontaneous fluctuations in cerebral perfusion pressure: comparison of 3 methods. *Stroke* 2008; 39:2531–2537
95. Tan CO, Taylor JA: Integrative physiological and computational approaches to understand autonomic control of cerebral autoregulation. *Exp Physiol* 2014; 99:3–15
96. Klein SP, Depreitere B, Meyfroidt G: How I monitor cerebral autoregulation. *Crit Care* 2019; 23:160
97. Willie CK, Tzeng Y-C, Fisher JA, et al.: Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol* 2014; 592:841–859
98. Czosnyka M, Miller C: Monitoring of Cerebral Autoregulation. *Neurocrit Care* 2014; 21:95–102
99. Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, et al.: Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke* 1995; 26:1014–1019
100. Panerai RB: Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans—a review of measurement methods. *Physiol Meas* 1998; 19:305–338
101. van Beek AH, Claassen JA, Rikkert MGO, et al.: Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28:1071–1085
102. Panerai RB, Dawson SL, Eames PJ, et al.: Cerebral blood flow velocity response to induced and spontaneous sudden changes in arterial blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280:H2162-2174

103. Richards HK, Czosnyka M, Whitehouse H, et al.: Increase in transcranial Doppler pulsatility index does not indicate the lower limit of cerebral autoregulation. *Acta Neurochir Suppl* 1998; 71:229–232
104. Carey BJ, Manktelow BN, Panerai RB, et al.: Cerebral autoregulatory responses to head-up tilt in normal subjects and patients with recurrent vasovagal syncope. *Circulation* 2001; 104:898–902
105. Mahony PJ, Panerai RB, Deverson ST, et al.: Assessment of the thigh cuff technique for measurement of dynamic cerebral autoregulation. *Stroke* 2000; 31:476–480
106. Vavilala MS, Lee LA, Boddu K, et al.: Cerebral autoregulation in pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:257–263
107. Fraser CD, Brady KM, Rhee CJ, et al.: The frequency response of cerebral autoregulation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2013; 115:52–56
108. Ragauskas A, Daubaris G, Petkus V, et al.: Clinical study of continuous non-invasive cerebrovascular autoregulation monitoring in neurosurgical ICU. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 95:367–370
109. Steinmeier R, Bauhuf C, Hübner U, et al.: Slow rhythmic oscillations of blood pressure, intracranial pressure, microcirculation, and cerebral oxygenation. Dynamic interrelation and time course in humans. *Stroke* 1996; 27:2236–2243
110. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, et al.: Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke* 1996; 27:1829–1834
111. Liu X, Akiyoshi K, Nakano M, et al.: Determining Thresholds for Three Indices of Autoregulation to Identify the Lower Limit of Autoregulation During Cardiac Surgery\*. *Crit Care Med* 2021; 49:650–660
112. Reinhard M, Wehrle-Wieland E, Grabiak D, et al.: Oscillatory cerebral hemodynamics--the macro- vs. microvascular level. *J Neurol Sci* 2006; 250:103–109
113. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, et al.: Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery* 1997; 41:11–17
114. Lee JK, Kibler KK, Benni PB, et al.: Cerebrovascular reactivity measured by near-infrared spectroscopy. *Stroke* 2009; 40:1820–1826
115. Panerai RB: Cerebral autoregulation: from models to clinical applications. *Cardiovasc Eng Dordr Neth* 2008; 8:42–59
116. Thewissen L, Caicedo A, Lemmers P, et al.: Measuring Near-Infrared Spectroscopy Derived Cerebral Autoregulation in Neonates: From Research Tool Toward Bedside Multimodal Monitoring. *Front Pediatr* 2018; 6:117
117. Birch AA, Dirnhuber MJ, Hartley-Davies R, et al.: Assessment of autoregulation by means of periodic changes in blood pressure. *Stroke* 1995; 26:834–837

118. Diehl RR, Linden D, Lücke D, et al.: Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure. A clinical test of autoregulation. *Stroke* 1995; 26:1801–1804
119. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, et al.: Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke* 1996; 27:1829–1834
120. Czosnyka M, Smielewski P, Piechnik S, et al.: Cerebral autoregulation following head injury. *J Neurosurg* 2001; 95:756–763
121. Riemann L, Beqiri E, Smielewski P, et al.: Low-resolution pressure reactivity index and its derived optimal cerebral perfusion pressure in adult traumatic brain injury: a CENTER-TBI study. *Crit Care Lond Engl* 2020; 24:266
122. Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, et al.: Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2002; 30:733–738
123. Brady KM, Shaffner DH, Lee JK, et al.: Continuous Monitoring of Cerebrovascular Pressure Reactivity After Traumatic Brain Injury in Children. *Pediatrics* 2009; 124:e1205–e1212
124. Liu X, Maurits NM, Aries MJH, et al.: Monitoring of Optimal Cerebral Perfusion Pressure in Traumatic Brain Injured Patients Using a Multi-Window Weighting Algorithm. *J Neurotrauma* 2017; 34:3081–3088
125. Lavinio A, Timofeev I, Nortje J, et al.: Cerebrovascular reactivity during hypothermia and rewarming. *Br J Anaesth* 2007; 99:237–244
126. Montgomery D, Addison PS, Borg U: Data clustering methods for the determination of cerebral autoregulation functionality. *J Clin Monit Comput* 2016; 30:661–668
127. Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, et al.: Quantitation of cerebral blood volume in human infants by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 1990; 68:1086–1091
128. Wyatt JS, Edwards AD, Cope M, et al.: Response of Cerebral Blood Volume to Changes in Arterial Carbon Dioxide Tension in Preterm and Term Infants. *Pediatr Res* 1991; 29:553–557
129. Lee JK, Brady KM, Chung S-E, et al.: A pilot study of cerebrovascular reactivity autoregulation after pediatric cardiac arrest. *Resuscitation* 2014; 85:1387–1393
130. Tekes A, Poretti A, Scheurkogel MM, et al.: Apparent Diffusion Coefficient Scalars Correlate with Near-Infrared Spectroscopy Markers of Cerebrovascular Autoregulation in Neonates Cooled for Perinatal Hypoxic-Ischemic Injury. *Am J Neuroradiol* 2015; 36:188–193
131. Sekhon MS, Smielewski P, Bhate TD, et al.: Using the relationship between brain tissue regional saturation of oxygen and mean arterial pressure to determine the optimal mean arterial pressure in patients following cardiac arrest: A pilot proof-of-concept study. *Resuscitation* 2016; 106:120–125
132. Carrasco M, Perin J, Jennings JM, et al.: Cerebral Autoregulation and Conventional and Diffusion Tensor Imaging Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2018; 82:36-43

133. Howlett JA, Northington FJ, Gilmore MM, et al.: Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy. *Pediatr Res* 2013; 74:525–535
134. Lee JK, Poretti A, Perin J, et al.: Optimizing Cerebral Autoregulation May Decrease Neonatal Regional Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Dev Neurosci* 2017; 39:248–256
135. Cabrera AG, Kibler KK, Easley RB, et al.: Elevated arterial blood pressure after superior cavo-pulmonary anastomosis is associated with elevated pulmonary artery pressure and cerebrovascular dysautoregulation [Internet]. *Pediatr Res* 2018; 84:356-61
136. Brady KM, Lee JK, Kibler KK, et al.: Continuous Time-Domain Analysis of Cerebrovascular Autoregulation Using Near-Infrared Spectroscopy. *Stroke* 2007; 38:2818–2825
137. Brady KM, Lee JK, Kibler KK, et al.: Continuous Measurement of Autoregulation by Spontaneous Fluctuations in Cerebral Perfusion Pressure Comparison of 3 Methods. *Stroke* 2008; 39:2531-7
138. Steiner LA, Pfister D, Strebel SP, et al.: Near-infrared spectroscopy can monitor dynamic cerebral autoregulation in adults. *Neurocrit Care* 2009; 10:122–128
139. Ono M, Brady K, Easley RB, et al.: Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147:483–489
140. Hori D, Hogue C, Adachi H, et al.: Perioperative optimal blood pressure as determined by ultrasound tagged near infrared spectroscopy and its association with postoperative acute kidney injury in cardiac surgery patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 22:445–451
141. Brady K, Joshi B, Zweifel C, et al.: Real-Time Continuous Monitoring of Cerebral Blood Flow Autoregulation Using Near-Infrared Spectroscopy in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *Stroke* 2010; 41:1951–1956
142. Smith B, Vu E, Kibler K, et al.: Does hypothermia impair cerebrovascular autoregulation in neonates during cardiopulmonary bypass? *Pediatr Anesth* 2017; 27:905–910
143. Ono M, Zheng Y, Joshi B, et al.: Validation of a Stand-Alone Near-Infrared Spectroscopy System for Monitoring Cerebral Autoregulation During Cardiac Surgery: *Anesth Analg* 2013; 116:198–204
144. Ono M, Arnaoutakis GJ, Fine DM, et al.: Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury. *Crit Care Med* 2013; 41:464–471
145. Depreitere B, Güiza F, Van den Berghe G, et al.: Pressure autoregulation monitoring and cerebral perfusion pressure target recommendation in patients with severe traumatic brain injury based on minute-by-minute monitoring data. *J Neurosurg* 2014; 120:1451–1457
146. Beqiri E, Smielewski P, Robba C, et al.: Feasibility of individualised severe traumatic brain injury management using an automated assessment of optimal cerebral perfusion pressure: the COGiTATE phase II study protocol [Internet]. *BMJ Open* 2019; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6756360/>

147. Joram N, Beqiri E, Pezzato S, et al.: Continuous Monitoring of Cerebral Autoregulation in Children Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pilot Study [Internet]. *Neurocrit Care* 2020;34:935-945
148. Joram N, Beqiri E, Pezzato S, et al.: Impact of Arterial Carbon Dioxide and Oxygen Content on Cerebral Autoregulation Monitoring Among Children Supported by ECMO. *Neurocrit Care* 2021; 35:480-90
149. Tian F, Farhat A, Morriss MC, et al.: Cerebral Hemodynamic Profile in Ischemic and Hemorrhagic Brain Injury Acquired During Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation [Internet]. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21:879-885
150. Tian F, Morriss MC, Chalak L, et al.: Impairment of cerebral autoregulation in pediatric extracorporeal membrane oxygenation associated with neuroimaging abnormalities. *Neurophotonics* 2017; 4: 041410
151. Heggen JA, Fortenberry JD, Tanner AJ, et al.: Systemic hypertension associated with venovenous extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure. *J Pediatr Surg* 2004; 39:1626–1631
152. Liviskie CJ, DeAvilla KM, Zeller BN, et al.: Nicardipine for the Treatment of Neonatal Hypertension During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pediatr Cardiol* 2019; 40:1041–1045
153. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, et al.: Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989; 20:45–52
154. Nusbaum DM, Brady KM, Kibler KK, et al.: Acute hypercarbia increases the lower limit of cerebral blood flow autoregulation in a porcine model. *Neurol Res* 2016; 38:196–204
155. Czosnyka M, Harris NG, Pickard JD, et al.: CO<sub>2</sub> cerebrovascular reactivity as a function of perfusion pressure--a modelling study. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 121:159–165
156. Steiner LA, Balestreri M, Johnston AJ, et al.: Effects of moderate hyperventilation on cerebrovascular pressure-reactivity after head injury. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;95:17-20
157. Diehl A, Burrell AJC, Udy AA, et al.: Association Between Arterial Carbon Dioxide Tension and Clinical Outcomes in Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation [Internet]. *Crit Care Med* 2020; 48:977-984
158. Brenner M, Stein D, Hu P, et al.: Association Between Early Hyperoxia and Worse Outcomes After Traumatic Brain Injury. *Arch Surg* 2012; 147:1042
159. Ferguson LP, Durward A, Tibby SM: Relationship Between Arterial Partial Oxygen Pressure After Resuscitation From Cardiac Arrest and Mortality in Children. *Circulation* 2012; 126:335–342
160. Klinger G: Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:F49–F52

161. Cashen K, Reeder R, Dalton HJ, et al.: Hyperoxia and Hypocapnia During Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation: Associations With Complications, Mortality, and Functional Status Among Survivors. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19:9
162. Hayes R, Shekar K, Fraser J: Is hyperoxaemia helping or hurting patients during extracorporeal membrane oxygenation? Review of a complex problem. *Perfusion* 2013; 28:184–193
163. Mattos JD, Campos MO, Rocha MP, et al.: Human brain blood flow and metabolism during isocapnic hyperoxia: the role of reactive oxygen species. *J Physiol* 2019; 597:741–755
164. Kolbitsch C, Lorenz IH, Hörmann C, et al.: The influence of hyperoxia on regional cerebral blood flow (rCBF), regional cerebral blood volume (rCBV) and cerebral blood flow velocity in the middle cerebral artery (CBFVMCA) in human volunteers. *Magn Reson Imaging* 2002; 20:535–541
165. Floyd TF, Clark JM, Gelfand R, et al.: Independent cerebral vasoconstrictive effects of hyperoxia and accompanying arterial hypocapnia at 1 ATA. *J Appl Physiol* 1985 2003; 95:2453–2461
166. Xu F, Liu P, Pascual JM, et al.: Effect of hypoxia and hyperoxia on cerebral blood flow, blood oxygenation, and oxidative metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32:1909–1918
167. Ainslie PN, Shaw AD, Smith KJ, et al.: Stability of cerebral metabolism and substrate availability in humans during hypoxia and hyperoxia. *Clin Sci Lond Engl* 1979 2014; 126:661–670
168. Rangel-Castilla L, Lara LR, Gopinath S, et al.: Cerebral Hemodynamic Effects of Acute Hyperoxia and Hyperventilation after Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 2010; 27:1853–1863
169. Vavilala MS, Tontisirin N, Udomphorn Y, et al.: Hemispheric differences in cerebral autoregulation in children with moderate and severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2008; 9:45–54
170. Tontisirin N, Muangman SL, Suz P, et al.: Early childhood gender differences in anterior and posterior cerebral blood flow velocity and autoregulation. *Pediatrics* 2007; 119:e610-615
171. Robba C, Cardim D, Czosnyka M, et al.: Ultrasound non-invasive intracranial pressure assessment in paediatric neurocritical care: a pilot study. *Childs Nerv Syst* 2019; 36:117-124
172. Robba C, Cardim D, Tajsic T, et al.: Ultrasound non-invasive measurement of intracranial pressure in neurointensive care: A prospective observational study [Internet]. *PLoS Med* 2017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5526499/>
173. Robba C, Santori G, Czosnyka M, et al.: Optic nerve sheath diameter: the next steps. *Intensive Care Med* 2019; 45:1842–1843
174. Fiser DH, Long N, Roberson PK, et al.: Relationship of pediatric overall performance category and pediatric cerebral performance category scores at pediatric intensive care unit discharge with outcome measures collected at hospital discharge and 1- and 6-month follow-up assessments. *Crit Care Med* 2000; 28:2616–2620

175. Amiel-Tison C: Update of the Amiel-Tison Neurologic Assessment for the Term Neonate or at 40 Weeks Corrected Age. *Pediatr Neurol* 2002; 27:196-212
176. Tas J, Beqiri E, van Kaam RC, et al.: Targeting Autoregulation-Guided Cerebral Perfusion Pressure after Traumatic Brain Injury (COGITATE): A Feasibility Randomized Controlled Clinical Trial. *J Neurotrauma* 2021; 38:2790–2800
177. Meek JH, Elwell CE, McCormick DC, et al.: Abnormal cerebral haemodynamics in perinatally asphyxiated neonates related to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81:F110-115
178. Lee JK, Poretti A, Perin J, et al.: Optimizing Cerebral Autoregulation May Decrease Neonatal Regional Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Dev Neurosci* 2017; 39:248–256
179. Tekes A, Poretti A, Scheurkogel MM, et al.: Apparent Diffusion Coefficient Scalars Correlate with Near-Infrared Spectroscopy Markers of Cerebrovascular Autoregulation in Neonates Cooled for Perinatal Hypoxic-Ischemic Injury. *Am J Neuroradiol* 2015; 36:188–193

# **Annexe 1**

Première publication :

Etude de faisabilité du monitoring de l'ARC  
chez l'enfant gravement malade assisté par  
ECMO

*Continuous Monitoring of Cerebral Autoregulation in Children Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pilot Study*

**Nicolas Joram, Erta Beqiri, Stefano Pezzato, Moscatelli Andrea, Chiara Robba, Jean-Michel Liet, Alexis Chenouard, Pierre Bourgoin, et al.**

Neurocritical Care

ISSN 1541-6933

Neurocrit Care

DOI 10.1007/s12028-020-01111-1



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Science +Business Media, LLC, part of Springer Nature and Neurocritical Care Society. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)".

ORIGINAL WORK

# Continuous Monitoring of Cerebral Autoregulation in Children Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pilot Study



Nicolas Joram<sup>1,6\*</sup>, Erta Beqiri<sup>2,3</sup>, Stefano Pezzato<sup>4</sup>, Moscatelli Andrea<sup>4</sup>, Chiara Robba<sup>2</sup>, Jean-Michel Liet<sup>1</sup>, Alexis Chenouard<sup>1</sup>, Pierre Bourgoin<sup>1</sup>, Marek Czosnyka<sup>2</sup>, Pierre-Louis Léger<sup>5,6</sup> and Peter Smielewski<sup>2</sup>

© 2020 Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature and Neurocritical Care Society

## Abstract

**Objective:** Cerebral autoregulation (CA) impairment may pose a risk factor for neurological complications among children supported by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Our first objective was to investigate the feasibility of CA continuous monitoring during ECMO treatment and to describe its evolution over time. The second objective was to analyze the association between CA impairment and neurological outcome.

**Design:** Observational prospective study.

**Patients and Setting:** Twenty-nine children treated with veno-arterial or veno-venous ECMO in the PICU of Nantes University Hospital, France, and the PICU of the IRCCSGiannina Gaslini Institute in Genoa, Italy.

**Measurements:** A correlation coefficient between the variations of regional cerebral oxygen saturation and the variations of mean arterial blood pressure (MAP) was calculated as an index of CA (cerebral oxygenation reactivity index, COx). A COx > 0.3 was considered as indicative of autoregulation impairment. COx—MAP plots were investigated allowing determining optimal MAP (MAPopt) and limits of autoregulation: lower (LLA) and upper (ULA). Neurological outcome was assessed by the onset of an acute neurological event (ANE) after ECMO start.

**Results:** We included 29 children (median age 84 days, weight 4.8 kg). MAPopt, LLA, and ULA were detected in 90.8% (84.3–93.3) of monitoring time. Mean COx was significantly higher during day 1 of ECMO compared to day 2 [0.1 (0.02–0.15) vs. 0.01 (– 0.05 to 0.1),  $p = 0.002$ ]. Twelve children experienced ANE (34.5%). The mean COx and the percentage of time spent with a COx > 0.3 were significantly higher among ANE+ compared to ANE– patients [0.09 (0.01–0.23) vs. 0.04 (– 0.02 to 0.06),  $p = 0.04$  and 33.3% (24.8–62.1) vs. 20.8% (17.3–23.7)  $p = 0.001$ ]. ANE+ patients spent significantly more time with MAP below LLA [17.2% (6.5–32.9) vs. 5.6% (3.6–9.9),  $p = 0.02$ ] and above ULA [13% (5.3–38.4) vs. 4.2% (2.7–7.4),  $p = 0.004$ ], respectively.

**Conclusion:** CA assessment is feasible in pediatric ECMO. The first 24 h following ECMO represents the most critical period regarding CA. Impaired autoregulation is significantly more severe among patients who experience ANE.

**Keywords:** ECMO, Cerebral autoregulation, Acute neurological event, Children

## Introduction

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a life support therapy for critically ill children presenting severe respiratory or hemodynamic failure or during

\*Correspondence: nicolas.joram@chu-nantes.fr  
<sup>1</sup> Pediatric Intensive Care Unit, University Hospital of Nantes, Nantes, France  
Full list of author information is available at the end of the article

cardiac arrest. These patients present a high risk of developing ischemic or hemorrhagic neurological complications which lead to a significant morbidity and represent a substantial risk factor for mortality in this population [1, 2].

Cerebral autoregulation (CA) is a physiological protective mechanism aimed to maintain steady cerebral blood flow (CBF) over changes of mean cerebral perfusion pressure (CPP). In some cases mean arterial pressure (MAP) is considered instead of CPP, when intracranial pressure (ICP) is low and stable or cannot be monitored [3]. Even if CBF is not always directly monitored at the bedside, several surrogates can be used and a wide variety of indices of correlation between the variations of these surrogates and CPP or MAP have been validated [4]. In particular, in critically ill children, monitoring of the regional cerebral oxygen saturation (rSO<sub>2</sub>) is routinely available using near-infrared spectrometry (NIRS). rSO<sub>2</sub> is widely believed to reflect CBF slow fluctuations (0.005 to 0.05 Hz), and the derived CA index is called cerebral oxygenation index (COx) [5]. In adults and children, CA may be disturbed in varying conditions including traumatic brain injury (TBI), perinatal asphyxia, cardiac surgery, cardiac arrest, or sepsis and impaired CA is usually associated with unfavorable outcome [4, 6–10]. Furthermore, some studies in healthy newborn lambs have shown an impact of ECMO itself on CA [11, 12].

In this overall context, CA impairment in critically ill patients treated by ECMO may be a key factor in the genesis of neurological complications. Recent preliminary studies using different methods have suggested an association with CA disorders and neurological outcome among children supported by ECMO [13–15].

In this context, the aim of our pilot study was to investigate the feasibility of continuous monitoring of CA in children supported by ECMO and to describe its evolution overtime and its association with neurological outcome.

## Methods

### Study Design

This is prospective observational study was conducted from July 2018 to September 2019 in the, respectively, 12-bed and 20-bed surgical and medical Pediatric Intensive Care Units (PICU) of the university-affiliated hospital in Nantes, France, and the IRCCS Giannina Gaslini Institute in Genoa, Italy.

### Patients

Patients from 0 to 15 years treated by veno-arterial (VA) or veno-venous (VV) ECMO for hemodynamic or respiratory failure or during cardiac arrest resuscitation were included. The study was approved by the local

ethics committees. Information of the parents was provided before inclusion. The only exclusion criterion was parental refusal. Clinical information on medical history, clinical, and biological parameters at PICU admission and during the PICU stay was collected prospectively.

### Patient Management Under ECMO

Patients were treated according to the local practice of each center. After surgical or percutaneous cannulation, all the patients were placed on centrifugal pumps (DeltaStream, Medos<sup>®</sup>, Germany, for Nantes and Centrimag, oratec Corporation<sup>®</sup>, Pleasanton, USA, for Genoa). For VA ECMO, cannulation was central through the ascending aorta and the right atrium or peripheral through right carotid artery and right internal jugular vein or through femoral vessels depending on the indication and the age of the patient. For VV ECMO, cannulation was through right internal jugular vein using double lumen cannulae (Avalon Elite<sup>®</sup>, Maquet, Germany) or through femoral vein and right internal jugular vein. Membrane oxygenator and circuitry were changed when fibrin deposition or thrombi had deleterious effects on blood oxygenation, platelet count or blood fibrinogen level decreased significantly or significant intravascular hemolysis appeared. In the two centers, heparin was the anticoagulation drug of choice. After a loading dose (50–100 UI/kg) at the time of cannulation, all patients were continuously infused with unfractionated heparin and the dose was adapted at least once a day according to the anti-Xa activity (targeting 0.3–0.5). Antithrombin III and platelet count measured at least once a day were maintained above 70% and 50,000/mm<sup>3</sup>, respectively.

All children were sedated with a combination of midazolam and morphine, fentanyl, or sufentanyl. Ketamine and dexmedetomidine were added if clinically indicated.

Arterial blood gas analysis was performed during the first hour following ECMO start and thereafter at least twice a day. Oxygenation was primarily managed adjusting FiO<sub>2</sub> on the ECMO blender, targeting SpO<sub>2</sub> from 88 to 97%. Gas flow in the blender was settled according to the blood gas measurement, targeting pH 7.30–7.45 and PaCO<sub>2</sub> 35–45 mmHg.

### Autoregulation Monitoring

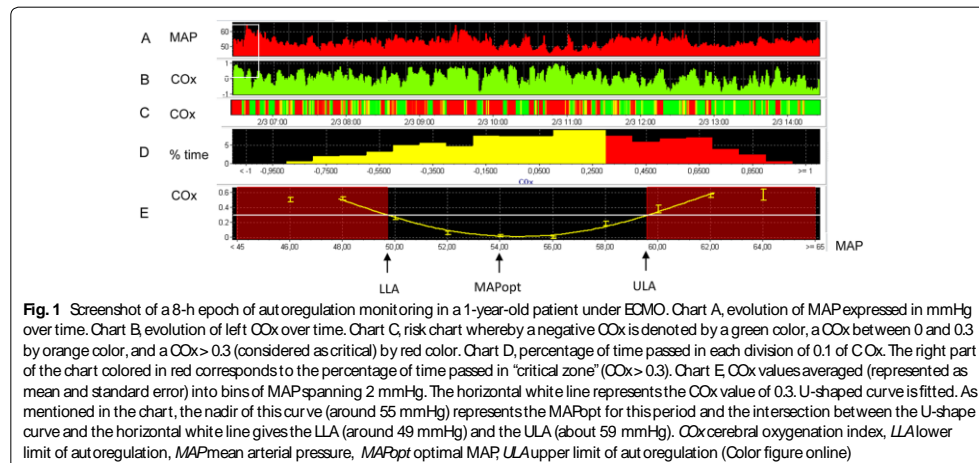
Routine hemodynamic and cerebral monitoring devices were used for the study. The only project-specific addition to the standard monitoring setup was calculation of CA, blinded for all the clinicians including radiologists. Arterial blood pressure (ABP) was continuously monitored from an indwelling radial or femoral arterial catheter (MX700 for Nantes, MX800 for Genoa, Philips<sup>®</sup>, Netherlands). NIRS pediatric sensors were placed at least on the left forehead (bilaterally in some patients),

and rSO<sub>2</sub> was continuously measured (INVOS 5100C, Medtronic®, Ireland). All signals were collected digitally, resampled at a frequency of 100 Hz, and integrated using a laptop computer with ICM+ software (<https://icmplus.neurosurg.cam.ac.uk>, University of Cambridge, Cambridge Enterprise Ltd, Cambridge, UK). The same software was used to process ABP and rSO<sub>2</sub> waveforms retrospectively as follows. Only the monitoring of left rSO<sub>2</sub> and periods corresponding to the ECMO run was selected. For patients who experienced brain death, only monitoring prior to the clinical diagnosis of brain death was considered. Artifacts of ABP and rSO<sub>2</sub> were manually identified and excluded for further analysis. MAP was calculated as the 10-s time-averaged value of ABP. CA was assessed with the CO<sub>x</sub> index, which uses variations in the rSO<sub>2</sub> signal as a surrogate of changes in CBF. CO<sub>x</sub> was calculated as a moving correlation coefficient between MAP and the mean rSO<sub>2</sub> (thus filtering out high-frequency waves from pulse and respiration) from 300-s duration data segments, thereby utilizing 30 data points for each CO<sub>x</sub> calculation, and was updated every minute. In case of CA impairment, CO<sub>x</sub> approaches 1, indicating that the CBF is blood pressure passive, while when MAP is within the limits of CBF autoregulation, CO<sub>x</sub> decreases. However, the absolute CO<sub>x</sub> cutoff for CA impairment is not entirely established, especially in this particular condition, but is likely between 0.3 and 0.5 [5, 16]. We have followed [9] and chose the value of 0.3 as the autoregulatory threshold. With that, several different summary (per patient) metrics of CA could be calculated including the mean value, the percentage time spent with a CO<sub>x</sub> above 0.3, the area under the curve

(AUC) of CO<sub>x</sub> > 0.3 during time. As CA monitoring duration differed from patient to patient, we normalized AUC by dividing it by the duration of the recording expressed in hours. CO<sub>x</sub> values were averaged for each day after ECMO start.

#### Assessment of Optimal MAP, Lower, and Upper Limits of Autoregulation

Optimal MAP (MAP<sub>Popt</sub>), lower, and upper limits of autoregulation (LLA and ULA, respectively) were calculated using a multi-window approach inspired by Depreitere et al., subsequently implemented in ICM+, investigated in a retrospective TBI dataset [17, 18], and recently adjusted for prospective bedside use by Beqiri et al. [19]. In this study, we adapted the algorithm to our clinical population and to the signals available; therefore, only an overview of the approach is given below, highlighting the main differences with the algorithm as described by Beqiri et al. At each time point, 36 CO<sub>x</sub>-MAP plots were generated from past data windows of increasing duration ranging from 2 to 8 h, using incremental steps of 10 min. The data points were divided into groups corresponding to MAP bins of 2 mmHg length within 20–120 mmHg range of MAP values and where each MAP bin must represent at least 2% of the total data count. For each bin, mean (Fisher transformed) CO<sub>x</sub> and MAP values were used to fit a second-order polynomial describing the theoretical U-shape, with its nadir determining MAP<sub>Popt</sub>, and with LLA and ULA defined by the MAP values at CO<sub>x</sub> = 0.3 (Fig. 1). This process was repeated for each progressively longer data window. Individual results were filtered using a set of quality



control criteria, and the accepted values were combined using weighted average operation. The calculations were repeated every minute, and the resulting time series were finally subjected to an exponentially weighted average filter of 2 h of duration forming the MAPopt, LLA, and ULA time trends. The missing data limit of the calculation was set at 75%; therefore, at least 2 h of data were necessary to generate the first MAPopt value. As shown in supplemental digital content Fig. 1, this method allowed building continuous curves of MAPopt, ULA, and LLA. The feasibility of the methodology was assessed using a metric of the percentage of MAP monitored time when MAPopt, LLA, and ULA were available. The difference between median MAP and MAPopt was calculated continuously ( $\Delta\text{MAPopt} = \text{median MAP} - \text{MAPopt}$ ). The percentage of time spent with a MAP more than 5 mmHg below ( $\Delta\text{MAPopt} < -5$  mmHg), more than 5 mmHg above ( $\Delta\text{MAPopt} > 5$  mmHg), or close to ( $\Delta\text{MAPopt} = -5$  to 5 mmHg) MAPopt was calculated for each patient. Percentage of time below LLA and above ULA and AUC of MAP below LLA and above ULA was also calculated, and these values were averaged for each day after ECMO start.

#### Neurological Outcome

No specific clinical or neuroimaging assessment protocol was introduced during the study. For neonates and children with open fontanels, head ultrasound (HUS) was performed during the pre-ECMO period if possible, every day during the ECMO run, and at least once after ECMO discharge. When available, patients in the two PICUs were monitored by continuous amplitude integrated electroencephalography (aEEG) and/or discontinuous electroencephalography (EEG). For all patients, in case of any ongoing concern of their neurological status, an emergent computed tomography (CT) while on ECMO and/or post-ECMO magnetic resonance imaging (MRI) could be performed. Patient outcome was assessed by the onset of any acute neurological event (ANE) during ECMO support. Patients presenting hemorrhagic or ischemic stroke and/or clinical or electrical seizure and/or brain death were considered ANE+ [20, 21]. The timing of ANE onset was defined as the delay between ECMO start and the first clinical and/or electrical manifestation corresponding to ANE.

#### Statistical Analysis

Baseline characteristics were reported as median (interquartile range) or mean (standard error of the mean) and  $n$  (%) for quantitative and qualitative variables, respectively. Intergroup comparisons were made by using the Mann–Whitney  $U$  test for continuous variables and Chi-square test or Fisher's test when appropriate for

categorical variables. The Wilcoxon signed-rank test was used to compare values between days of ECMO.  $p$  value of less than 0.05 was considered as significant. Statistical analysis was performed using SPSS 19 software (Chicago, IL).

## Results

### Baseline Characteristics and Outcome

All the 29 screened patients were included during the study period as no patient met the exclusion criterion. These 29 patients underwent 31 ECMO runs (including 22 VA runs and 9 VV runs) as 2 patients were converted from VA to VV ECMO. At least one neuroimaging procedure was performed in 25/29 (86%) patients (HUS  $n = 17$ , CT  $n = 7$ , MRI  $n = 13$ ), and 24/29 (82.8%) children were monitored by continuous aEEG, completed by discontinuous conventional EEG if necessary. Twelve of the 29 patients (41.4%) were considered ANE+. Baseline characteristics of the whole population and according to the ANE+ /ANE- status are described in Table 1. The only statistically significant difference between the two groups was a lower pH and a higher lactate rate before cannulation among ANE+ children. The case analysis summary of ANE+ patients is presented in Table 2. The 4 patients without neuroimaging presented no clinical or electrical neurological complication and were considered ANE- as the 5 patients without any EEG monitoring.

### Autoregulation Monitoring

Among the whole cohort, the median CA monitoring time was 79.4 h (44.8–115.2) corresponding to 65% (43.4–89.8) of ECMO run duration. Absolute monitoring time and monitoring time related to the ECMO length were not different comparing ANE- and ANE+ patients [82 h (49.4–205) vs. 66.1 h (43.6–111.6),  $p = 0.53$  and 51.9% (81.2–206) vs. 73.3% (61–96.6),  $p = 0.18$ ]. COx measurement was available in all the 29 monitored patients, and MAPopt, LLA, and ULA were available in 90.8% (84.3–93.3) of monitoring time. As shown in supplemental Digital Content-Table 1, CA metrics were not different comparing VA and VV ECMO runs. The evolution of COx and of the percentage of time spent with a MAP below LLA and above ULA over ECMO run in the whole cohort is shown in Fig. 2. COx trended to decrease over time and was significantly lower on D2 compared to D1 of ECMO ( $p = 0.002$ ). The percentage of time spent with a MAP below LLA and above ULA trended also to decrease over time. The results of CA metrics during the whole ECMO run in the whole cohort and according to the ANE- /ANE+ status are presented in Fig. 3. The mean COx and the percentage of time spent with a COx > 0.3 were significantly higher among ANE+ compared to ANE- patients ( $p = 0.04$  and

**Table 1 Characteristics of the patients in the whole cohort and according to ANE+ /ANE- status**

Characteristic	Whole cohort	ANE- (n= 17)	ANE+ (n= 12)	p value
Age (months)	2.8 (0.4–42.5)	2.3 (0.06–6.7)	3.2 (1.8–68.8)	0.18
Weight (kg)	4.8 (3.2–15)	4.1 (3.2–6.1)	13.5 (4.8–19)	0.09
Neonates (< 28 days)	8 (27.6)	6 (35.3)	2 (16.7)	0.25
Male	18 (62.1)	10 (58.8)	8 (66.6)	0.48
Chromosomal anomaly	5 (17.2)	4 (23.5)	1 (8.3)	0.29
Indication				0.36
Hemodynamic	18 (62.1)	10 (58.8)	8 (66.6)	
Respiratory	10 (34.5)	7 (41.2)	3 (25)	
ECPR	1 (3.4)	0 (0)	1 (8.3)	
Cannulation by mobile unit	5 (17.2)	2 (11.8)	3 (25)	0.33
Postcardiotomy ECMO				
Number of patients	9 (31)	7 (41.2)	2 (16.7)	0.22
Time of CFB (min)	210 (90.5–285)	239 (130–300)	81 (66-)	0.1
Oxygenation parameters for respiratory ECMO				
Oxygenation index	30.7 (9–39)	26.2 (5.2–36.1)	38.9 (32.5–43.4)	0.13
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	57 (49–325.8)	57 (51–211.8)	48.8 (33.8-)	0.31
Cardiac arrest before or during cannulation				
Number of patients	7 (24.1)	2 (11.8)	5 (41.6)	0.08
Total time until ROSC (min)	11.5 (3.2–33.7)	21 (7–28)	10 (2.7–31.2)	0.65
pH before cannulation	7.15 (7.05–7.34)	7.27 (7.15–7.43)	7.05 (6.95–7.18)	<b>0.001</b>
Lactate before cannulation (mmol/l)	5.2 (2.2–9.5)	3.2 (1.4–5.4)	9.5 (5.6–14)	<b>0.004</b>
ECMO VA <sup>a</sup>	22 (75.9)	12 (70.6)	10 (83.3)	0.37
First cannulation site <sup>a</sup>				0.09
VA (n= 22)				
Central	10 (34.5)	8 (47.1)	2 (16.7)	
Leg	2 (6.9)	1 (5.9)	1 (8.3)	
Neck	10	3 (17.6)	7 (58.3)	
VV (n= 7)				
Internal jugular vein <sup>b</sup>	6 (20.7)	4 (23.5)	2 (16.7)	
Femoral/jugular veins	1 (3.4)	1 (5.9)	0 (0)	
ECMO duration (h)	81 (48.5–160)	94 (49.5–460)	61.5 (45–94)	0.16
Outcome				
Length of mechanical ventilation (days)	10.5 (5.5–17.7)	12.5 (5.5–19.5)	9.5 (7.5–14.7)	0.25
PICU LOS	17 (9.5–30)	21 (9.5–50.5)	12.5 (8.5–18.7)	0.12
Hospital LOS (days)	37 (14–68)	45 (18.5–75)	23 (8.7–51.7)	0.17
Alive H24 ECMO discharge	19 (65.5)	12 (70.5)	7 (58.3)	0.38
Alive at hospital discharge	14 (48.3)	8 (47.1)	6 (50)	0.58

Data are expressed as median (in terquartile ranges) or n(% of the number of patients of the column). p<0.05 was considered significant. No correction for multiple comparison was applied

Significant p values are indicated in bold type in the table

CFBcardiopulmonary bypass, ECPRExtracorporeal cardiopulmonary resuscitation, LOSlength of stay, PICUpediatric intensive care unit, ROSCreturn of spontaneous circulation, VAveno-arterial, VVveno-venous

<sup>a</sup> Here is reported the first site of cannulation. Cannulation was further converted to VV (jugular vein/femoral vein) in 2 patients

<sup>b</sup> Dual lumen cannula through right internal jugular vein was used in 2 patients

p= 0.001, respectively). ANE+ patients spent also significantly more time with a MAP below LLA and above ULA (p= 0.02 and 0.004, respectively). Figure 4 describes the evolution of CA metrics over time according to the neurological outcome. Differences regarding CA metrics

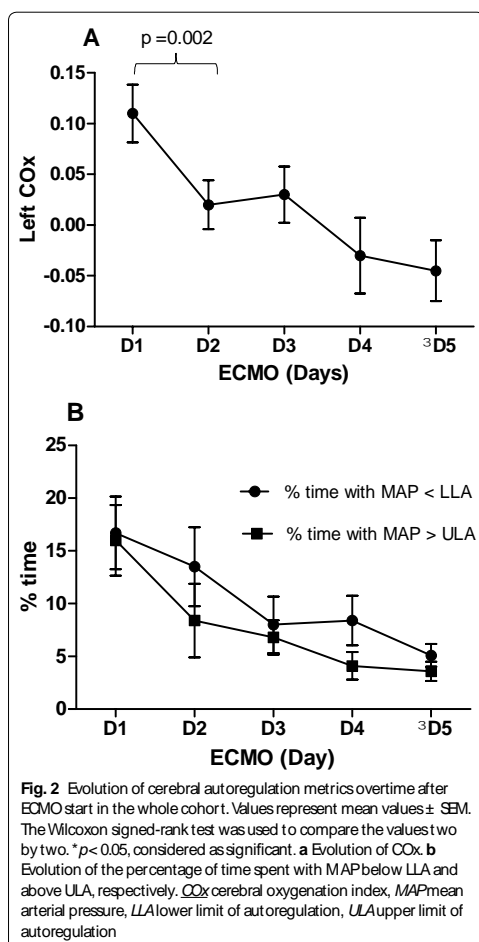
between ANE+ and ANE- patients globally trended to decrease over time after ECMO start. Statistically, the mean COx was significantly higher among ANE+ patients on D1 of ECMO (p= 0.04) and the percentage of time spent with a MAP above ULA was significantly

**Table 2 Case analysis summary for patients who met the criteria of ANE**

Case	Age	Primary Diagnosis	Cardiac arrest prior to ECMO	ECMO mode	Cannulation site	Main imaging findings	Seizures	Brain death	Timing of ANE after ECMO start <sup>a</sup>	Outcome at hospital discharge
1	4 years	Myocarditis	Yes	VA	Neck	Right watershed cerebral infarct and left mild cortical ischemia	Clinical and electrical	No	D1	Alive
2	9 years	Sickle cell disease, ARDS	No	VV	Neck	Right frontal and parietal hemorrhage	No	No	NA	Alive
3	0 day	Meconium aspiration, HIE	No	VA	Neck	Bilateral ischemic and hemorrhagic lesions of the white cerebral matter, left frontal hemorrhage	Electrical	No	D4	Alive
4	6 days	CDH	No	VA	Neck	No	Electrical	No	D1	Alive
5	14 years	Septic shock	No	VA	Leg	Left ischemic and hemorrhagic lesions of the cerebellum	No	No	NA	Alive
6	4 years	Myocarditis	Yes	VA	Neck	Right deep Sylvian ischemic stroke	No	No	D1	Dead
7	2 months	AVSD, Postoperative LCOS	No	VA	Chest	No	No	Yes	D3	Dead
8	2 months	TOF postoperative septic shock	Yes	VA	Chest	No	Clinical and electrical	No	D1	Dead
9	6 years	Drowning	Yes	VV	Neck	NA	Clinical and electrical	No	D1	Dead
10	3 years	Septic shock	No	VA	Neck	Right watershed cerebral infarct	No	No	D1	Alive
11	2 months	Pertussis	No	VA	Neck	NA	No	Yes	D3	Dead
12	2 years	Cardiogenic shock	Yes	Neck	Neck	No	Electrical	Yes	D1	Dead

ARDS: acute respiratory distress syndrome, AVSD: aortic ventricular septal defect, CDH: congenital diaphragmatic hernia, HIE: hypoxic-ischemic encephalopathy, LCOS: low cardiac output syndrome, TOR: teratology of fallot, VA: veno-arterial, VV: veno-venous

<sup>a</sup> Timing of ANE after ECMO start corresponds to the date of the first clinical and/or electrical manifestations of ANE after ECMO start



higher among these patients on D1 and D2 of ECMO ( $p = 0.006$  and  $p = 0.03$ , respectively).

### Discussion

We report an exploratory study focusing on CA monitoring in ECMO children. The first important result is that continuous CA monitoring at the bedside using routine monitoring devices is feasible. COx was available in all monitored patients, and MAPopt, LLA, and ULA were obtained in 90.8% of the monitored time using a multi-window approach. We report that the first 24 h of ECMO represent the most critical period regarding CA.

Children who developed ANE had higher COx and spent significantly more time above the autoregulatory threshold of COx > 0.3 during ECMO run. MAP was below LLA and above ULA over longer time in ANE+ compared to ANE- patients, especially within the initial period after ECMO start.

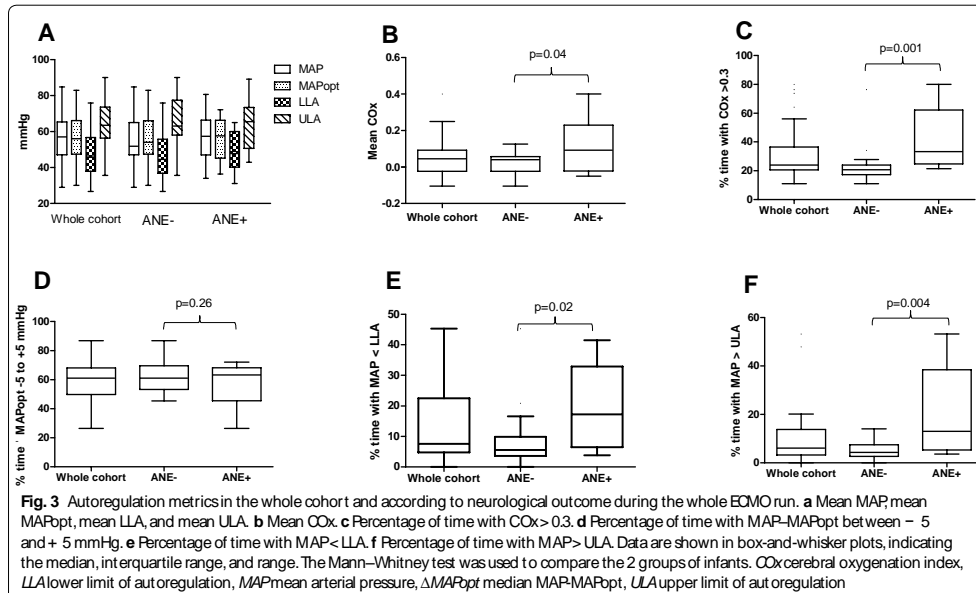
In our cohort, the incidence of ANE was 34.5%. As a comparison, Hervey-Jumper et al. reported an incidence of overall stroke of 13.1% among 31,335 ECMO patients in the USA [22]. This difference is largely due to the sensitivity of our outcome measure that includes clinical, electrophysiological, and radiological neurological evaluations. In a recent study, among 70 children treated by ECMO and continuously monitored by EEG, 23% presented electroencephalographic seizures, close to what we have seen in our patients [23]. ANE has been previously used to compare critically ill adults and children of various ages and appears relevant for evaluating early overall neurological impairment [20, 21, 24]. This incidence may also be explained by the young age at cannulation (median age 84 days, 27.6% of neonates) and a high rate of patient cannulated after cardiac surgery (31%) which are well-known risk factors for neurological complication under ECMO [22].

Another controversial point is the choice of 0.3 as the COx cutoff as various cutoffs of COx and other CA indexes are used in the literature [4]. However, all the statistical analyses presented in this report were also performed with the cutoffs of 0.2 and 0.4 with comparable results (data not shown).

CA metrics were not different during VA or VV runs, with the limitation that only 9 VV ECMO runs were studied. This could be surprising as patients cannulated in VA ECMO are hemodynamically unstable and one can imagine that direct arterial perfusion by a nonpulsatile flow may have severe impact on CA. However, patients in VV ECMO also present risk factors for cerebral hemodynamic disruption like PCO<sub>2</sub> and PO<sub>2</sub> variations or sepsis and animal models have also shown impairment of CA during VV ECMO [25].

In agreement with previous studies [23, 26], our data suggest that mostly ANE occurs within the first 24 h after ECMO start. Our study adds that this period also represents the most critical time with regard to CA disorders. Interestingly, recent studies have reported the independent relationship between a large decrease of PCO<sub>2</sub> immediately after ECMO start and the risk of cerebral damage [27, 28]. In this context, all the data are consistent to conclude that this period requires particular attention in clinical practice and in further studies.

The triggers of CA deterioration are very challenging to investigate individually at the bedside. In particular, the specific impact of ECMO itself suggested by



animal studies [11, 12] is impossible to analyze with such studies. Indeed, before ECMO start, all these patients experienced severe medical condition (cardiac arrest, associated TBI, septic shock, cardiopulmonary bypass, perinatal anoxia ischemia, etc.) which are all well-known risk factors of CA impairment [4, 6–10]. Furthermore, most ANE occurs promptly after ECMO start, during the most critical period with regard to CA. The causal relationship is unclear as CA impairment may represent a risk factor for ANE, but conversely, ANE may induce CA disorders. However, as the timing of ANE is too imprecise to compare CA before and after its onset, this issue is very challenging to address at the bedside and remains unresolved at this stage.

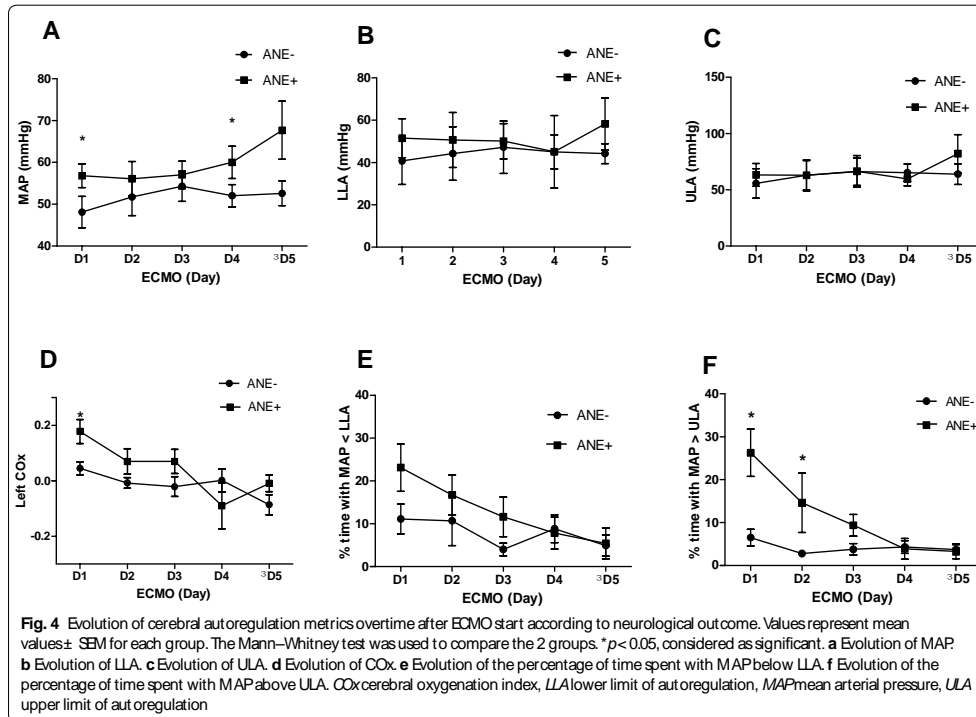
In such critically ill patients, neurological outcome is multifactorial and the primary cerebral insult caused by the underlying disease may have a very strong impact. However, the limitation of secondary injuries appears crucial and the control of CA regardless of its trigger represents an interesting candidate. In this context, like in other conditions, the MAP level may be a key target.

The association between low blood pressures and poor neurological outcome that we have shown appears intuitive. Interestingly, our data also suggest a strong association between the time above ULA and the risk of ANE which is an unusual result comparing with CA studies

in other conditions. As some studies have shown critical increase of MAP after ECMO onset and as time above ULA may be associated with the risk of cerebral bleeding, this appears as an underestimated potential secondary controllable factor [29, 30]. In our study, the mean MAP within the first 24 h was significantly higher among ANE+ patients. This result is interesting but needs to be considered with much caution as, even this was not statistically significant, the patients of the ANE+ group were slightly older. The impact of other candidates like  $PO_2$  and  $PCO_2$  variations, ECMO settings, or sedative agents on CA needs to be investigated. Subsequently, the following steps will be to investigate the ability of clinicians to improve CA at the bedside and, next, to improve outcome using CA-oriented therapy.

#### Limitations

First, the main limitations of this exploratory study are the small size and the heterogeneity of the cohort regarding age, underlying diseases, ECMO modes, and types of cannulation. This leads to interpret the results with caution, and our preliminary results will need to be confirmed in larger studies focusing on specific medical conditions, ECMO modes, and age groups. Secondly, CA monitoring was performed only within about two-third of ECMO time, due to connection delay. Even this



appears representative and clinically useful, this may be easily optimized by a better training of the teams to CA monitoring initiation. Furthermore, this study reports only results issued from left rSO<sub>2</sub>, justified as all patients were monitored by almost left NIRS, but only 19/29 had bilateral monitoring. However, Papademetriou et al. have shown some differences regarding oxygenation between the two cerebral hemispheres among infants treated by ECMO [31]. In addition, we report a univariate analysis of the association between CA metrics and neurological outcome as the small size of the cohort is a limitation for adjusting for suspected confounding factors. In particular, dynamic changes in cerebral oxygen consumption associated with cardiac arrest prior to ECMO start or with critically impaired hemodynamic condition may affect COx. Fourth, the use of COx as index of autoregulation presents some limitations. Even widely used in clinical research, this index has only been experimentally validated by Brady et al. using laser Doppler flow in the context of hypotension in a piglet model, with a good sensitivity but low specificity for detecting loss of autoregulation [5]. Finally, here we explore only the effect

of MAP on CA, neglecting CPP. However, ICP may be raised in some of these patients (for example after cardiac arrest) and the investigation of ICP by noninvasive methods may be a key point to understand better CA disorders [32, 33].

### Conclusion

Our study confirms the feasibility of monitoring CA in pediatric patients supported by ECMO using routine clinical practice monitoring devices. The first 24 h seem to be the most critical period with regard to impaired autoregulation, and an association was found between the CA deterioration and the incidence of ANE. Further studies are needed to understand better the underlying mechanisms of CA impairment under ECMO in order to imagine autoregulation-oriented MAP management in these patients.

Electronic supplementary material

The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s12028-020-01111-1>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

Author details

<sup>1</sup> Pediatric Intensive Care Unit, University Hospital of Nantes, Nantes, France. <sup>2</sup> Brain Physics Laboratory, Division of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, UK. <sup>3</sup> Department of Physiology and Transplantation, Milan University, Milan, Italy. <sup>4</sup> Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit, IROCCS Giannina Gaslini Institute, Genoa, Italy. <sup>5</sup> Pediatric Intensive Care Unit, Trousseau University Hospital, Paris, France. <sup>6</sup> INSERM U955-ENVA, University Paris 12, Paris, France.

Author contributions

The study concept and design were given by NJ, FB, AC and PLL. Data acquisition was performed by NJ, EB, SP, AM, JML, AC, FB, MC and PS. Data analysis was performed by NJ, EB, MC and PS. NJ prepared the first draft of the manuscript. Interpretation of the data was done by NJ, EB, SP, AM, CR, JML, AC, FB, MC, PLL and PS. All authors provided critical feedback of the manuscript and approved the final version.

Source of support  
None.

Conflict of Interest

Joram has nothing to disclose. Beqiri has nothing to disclose. Pezzato has nothing to disclose. Moscatelli has nothing to disclose. Robba has nothing to disclose. Liet has nothing to disclose. Chenouard has nothing to disclose. Bourgoin has nothing to disclose. Czosnyka reports personal fees from Cambridge Enterprise Ltd, UK, during the conduct of the study. Léger has nothing to disclose. Smielewski reports and receives part of licensing fees for the brain monitoring software ICM+ (Cambridge Enterprise Ltd, Cambridge, UK) used in this project.

Ethical Approval/Informed Consent

The study was approved by the local Ethics Committees. Information of the parents was provided before inclusion.

Trial Registration

ClinicalTrials.gov (NCT04282525, February 21, 2020) <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04282525&cntry=&state=&city=>

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 6 July 2020 Accepted: 9 September 2020  
Published online: 08 October 2020

References

- Dalton HJ, Reeder R, Garcia-Filion P, Holubkov R, Berg RA, Zuppa A, et al. Factors associated with bleeding and thrombosis in children receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(6):10.
- Lidegran MK, Mosskin M, Ringertz HG, Frenckner BP, Lindén VB. Cranial CT for diagnosis of intracranial complications in adult and pediatric patients during ECMO: clinical benefits in diagnosis and treatment. *Acad Radiol.* 2007;14(1):62–71.
- Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1990;2(2):161–92.
- Rivera-Lara L, Zorrilla-Vaca A, Geocadin R, Ziai W, Healy R, Thompson R, et al. Predictors of outcome with cerebral autoregulation monitoring: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2017;45(4):695–704.
- Brady KM, Lee JK, Kibler KK, Smielewski P, Czosnyka M, Easley FB, et al. Continuous time-domain analysis of cerebrovascular autoregulation using near-infrared spectroscopy. *Stroke.* 2007;38(10):2818–25.
- Burton VJ, Gerner G, Cristofalo E, Chung S, Jennings JM, Parkinson C, et al. A pilot cohort study of cerebral autoregulation and 2-year neurodevelopmental outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who received therapeutic hypothermia. *BMC Neurol.* 2018. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0464-4>.
- Lee JK, Brady KM, Chung S-E, Jennings JM, Whitaker EE, Aganga D, et al. A pilot study of cerebrovascular reactivity autoregulation after pediatric cardiac arrest. *Resuscitation.* 2014;85(10):1387–93.
- Aries MJH, Czosnyka M, Budohoski KP, Steiner LA, Lavinio A, Kolias AG, et al. Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2012;40(8):2456–63.
- Ono M, Brady K, Easley FB, Brown C, Kraut M, Gottesman FF, et al. Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):483–9.
- Crippa IA, Subirà C, Vincent JL, et al. Impaired cerebral autoregulation is associated with brain dysfunction in patients with sepsis. *Crit Care.* 2018;22(1):327.
- Short BL, Walker LK, Bender KS, Traystman RJ. Impairment of cerebral autoregulation during extracorporeal membrane oxygenation in newborn lambs. *Pediatr Res.* 1993;33(3):289–94.
- Ingyinn M, Rais-Bahrani K, Viswanathan M, Short BL. Altered cerebrovascular responses after exposure to venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: role of the nitric oxide pathway. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7(4):368–73.
- Tian F, Morris MC, Chalak L, Venkataraman R, Ahn C, Liu H, et al. Impairment of cerebral autoregulation in pediatric extracorporeal membrane oxygenation associated with neuroimaging abnormalities. *Neurophotonics.* 2017;4(04):1.
- Zamora CA, Oshmyansky A, Bambea M, Berkowitz I, Alqahtani E, Liu S, et al. Resistive index variability in anterior cerebral artery measurements during daily transcranial duplex sonography. *J Ultrasound Med.* 2016;35(11):2459–65.
- Busch DR, Baker WB, Mavroudis CD, Ko TS, Lynch JM, McCarthy AL, et al. Noninvasive optical measurement of microvascular cerebral hemodynamics and autoregulation in the neonatal ECMO patient. *Pediatr Res.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0841-6>.
- Czosnyka M, Brady K, Reinhard M, Smielewski P, Steiner LA. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links. *Neurocrit Care.* 2009;10:373–86.
- Depreitere B, Guiza F, Van den Bergh G, Schuhmann MU, Maier G, Pflper I, et al. Pressure autoregulation monitoring and cerebral perfusion pressure target recommendation in patients with severe traumatic brain injury based on minute-by-minute monitoring data. *J Neurosurg.* 2014;120(6):1451–7.
- Liu X, Maurits NM, Aries MJH, Czosnyka M, Ercole A, Donnelly J, et al. Monitoring of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injured patients using a multi-window weighting algorithm. *J Neurotrauma.* 2017;34(22):3081–8.
- Beqiri E, Smielewski P, Robba C, Czosnyka M, Cabeleira MT, Tas J, et al. Feasibility of individualised severe traumatic brain injury management using an automated assessment of optimal cerebral perfusion pressure: the COGTATE phase II study protocol. *BMJ Open.* 2019;9(9):e030727.
- Bell JL, Saenz L, Domina Y, Baust T, Panigrahy A, Bell MJ, et al. Acute neurologic injury in children admitted to the cardiac intensive care unit. *Ann Thorac Surg.* 2019;107:1831–7.
- Cavayas YA, Munshi L, Del Sorbo L, Fan E. The early change in PaCO<sub>2</sub> after extracorporeal membrane oxygenation initiation is associated with neurological complications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1525–35.
- Hervey-Jumper SL, Annich GM, Yanco AR, Garton HL, Muraszko KM, Maher CO. Neurological complications of extracorporeal membrane oxygenation in children: clinical article. *J Neurosurg Pediatr.* 2011;7(4):338–44.
- Okochi S, Shakoor A, Barton S, Zenilman AR, Street C, Streltsova S, et al. Prevalence of seizures in pediatric extracorporeal membrane oxygenation patients as measured by continuous electroencephalography. *Neurocrit Care.* 2018;19(12):6.
- Cashen K, Reeder R, Dalton HJ, Berg RA, Shanley TP, Newth CJL, et al. Hyperoxia and hypocapnia during pediatric extracorporeal membrane oxygenation: associations with complications, mortality, and functional status among survivors. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(3):9.
- Walker LK, Short BL, Traystman RJ. Impairment of cerebral autoregulation during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in the newborn lamb. *Crit Care Med.* 1996;24(12):2001–6.
- LaRovere KL, Vonberg FW, Prabhu SP, Kapur K, Harini C, Garcia-Jacques R, et al. Patterns of head computed tomography abnormalities during

- pediatric extracorporeal membrane oxygenation and association with outcomes. *Pediatr Neurol.* 2017;73:64–70.
27. Luyt C-E, Bréchet N, Demondion R, Jovanovic T, Hékimian G, Lebreton G, et al. Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):897–907.
28. Cavayas YA, Munshi L, del Sorbo L, Fan E. The early change in PaCO<sub>2</sub> after extracorporeal membrane oxygenation initiation is associated with neurological complications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020. <https://doi.org/10.1164/rccm.202001-0023OC>.
29. Heggen JA, Fortenberry JD, Tanner AJ, Reid CA, Mizzell DW, Pettignano R. Systemic hypertension associated with venovenous extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure. *J Pediatr Surg.* 2004;39(11):1626–31.
30. van Heijst A, Liem D, Hopman J, van der Staak F, Sengers R. Oxygenation and hemodynamics in left and right cerebral hemispheres during induction of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr.* 2004;144(2):223–8.
31. Papademetriou M, Tachtsidis I, Elliott MJ, Hoskote A, Ewell CE. Wavelet cross-correlation to investigate regional variations in cerebral oxygenation in infants supported on extracorporeal membrane oxygenation. *Adv Exp Med Biol.* 2013;765:203–9.
32. Robba C, Santori G, Czosnyka M, Corradi F, Oterio G. Optic nerve sheath diameter: the next steps. *Intensive Care Med.* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05769-w>.
33. Robba C, Cardim D, Czosnyka M, Abecasis F, Pezzato S, Buratti S, et al. Ultrasound non-invasive intracranial pressure assessment in paediatric neurocritical care: a pilot study. *Childs Nerv Syst.* 2019;36(1):117–24.

## **Annexe 2**

Seconde publication :

Etude de l'impact de la PaCO<sub>2</sub> et de la PaO<sub>2</sub>  
sur l'ARC chez l'enfant assisté par ECMO

ORIGINAL WORK

# Impact of Arterial Carbon Dioxide and Oxygen Content on Cerebral Autoregulation Monitoring Among Children Supported by ECMO



Nicolas Joram<sup>1,2,3\*</sup>, Erta Beqiri<sup>4,5</sup>, Stefano Pezzato<sup>6</sup>, Moscatelli Andrea<sup>6</sup>, Chiara Robba<sup>4,7</sup>, Jean-Michel Liet<sup>1,2</sup>, Alexis Chenouard<sup>1,2</sup>, Pierre Bourgoin<sup>1,2</sup>, Marek Czosnyka<sup>4</sup>, Pierre-Louis Léger<sup>3,8</sup> and Peter Smielewski<sup>4</sup>

© 2021 Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature and Neurocritical Care Society

## Abstract

**Background:** Cerebral autoregulation (CA) impairment is associated with neurological complications among children supported by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Severe variations of arterial CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) and O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) tension after ECMO onset are common and associate with mortality and poor neurological outcome. The impact of gas exchange on CA among critically ill patients is poorly studied.

**Methods:** Retrospective analysis of data collected prospectively from 30 children treated with veno-arterial or veno-venous ECMO in the PICU of Nantes University Hospital, France. A correlation coefficient between the variations of regional cerebral oxygen saturation (rSO<sub>2</sub>) and the variations of mean arterial blood pressure (MAP) was calculated as an index of CA (cerebral oxygenation reactivity index, COx). Cox-MAP plots were investigated allowing determining lower limit of autoregulation (LLA) and upper limit of autoregulation (ULA) limits of autoregulation. Age-based normal blood pressure was used to adjust the MAP, LLA, and ULA data from each patient and then reported as percentage (nMAP, nLLA, and nULA, respectively). rSO<sub>2</sub>, COx, nMAP, nLLA, and nULA values were averaged over one hour before each arterial blood gas (ABG) sample during ECMO run.

**Results:** Thirty children (median age 4.8 months [Interquartile range (IQR) 0.7–39.1], median weight 5 kg [IQR 4–15]) experiencing 31 ECMO runs were included in the study. Three hundred and ninety ABGs were analyzed. The highest values of COx were observed on day 1 (D1) of ECMO. The relationship between COx and PaCO<sub>2</sub> was nonlinear, but COx values tended to be lower in case of hypercapnia compared to normocapnia. During the whole ECMO run, a weak but significant correlation between PaCO<sub>2</sub> and nULA was observed ( $R = 0.432, p = 0.02$ ). On D1 of ECMO, this correlation was stronger ( $R = 0.85, p = 0.03$ ) and a positive correlation between nLLA and PaCO<sub>2</sub> was also found ( $R = 0.726, p < 0.001$ ). A very weak negative correlation between PaO<sub>2</sub> and nULA was observed within the whole ECMO run and on D1 of ECMO ( $R = -0.07, p = 0.04$  and  $R = -0.135, p < 0.001$ , respectively). The difference between nULA and nLLA representing the span of the autoregulation plateau was positively correlated with PaCO<sub>2</sub> and negatively correlated with PaO<sub>2</sub> ( $R = 0.224, p = 0.01$  and  $R = -0.051, p = 0.004$ , respectively).

**Conclusions:** We observed a complex relationship between PaCO<sub>2</sub> and CA, influenced by the level of blood pressure. Hypercapnia seems to be globally protective in normotensive or hypertensive condition, while, in case of very low

\*Correspondence: nicolas.joram@chu-nantes.fr

<sup>1</sup> Pediatric Intensive Care Unit, University Hospital of Nantes, Nantes, France

Full list of author information is available at the end of the article

---

MAP, hypercapnia may disturb CA as it increases LLA. These data add additional arguments for very cautiously lower PaCO<sub>2</sub>, especially after ECMO start.

**Keywords:** ECMO, Cerebral autoregulation, Carbon dioxide, Oxygen content, Children

## Introduction

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a life support treatment used in critically ill children suffering from severe respiratory or hemodynamic failure or cardiac arrest. These patients present a high risk of developing ischemic or hemorrhagic neurologic complications leading to a significant morbidity and representing a substantial risk factor of mortality in this population [1, 2].

Previous studies in adults and children have demonstrated an independent association between the amplitude of the decrease in arterial CO<sub>2</sub> tension (PaCO<sub>2</sub>) after ECMO initiation and neurologic outcome or mortality [3–5]. Surprisingly, this early decrease in PaCO<sub>2</sub> which may induce cerebral vasoconstriction is also independently associated with the risk of cerebral bleeding during ECMO [5, 6].

Cerebral autoregulation (CA) is a physiological protective mechanism aimed to maintain steady cerebral blood flow (CBF) over changes of mean cerebral perfusion pressure (CPP) or mean arterial pressure (MAP), when intracranial pressure (ICP) is low and stable [7]. In adults and children, CA may be disturbed by both intra- and extracranial conditions like traumatic brain injury (TBI), perinatal asphyxia, cardiac surgery, cardiac arrest or sepsis, and impaired CA is usually associated with unfavorable outcome [8–13]. In a recent study, we have shown that a continuous near-infrared spectrometry (NIRS)-based CA monitoring at the bedside in patients supported by ECMO was feasible [14]. As other preliminary studies, our results suggested an association between CA disorders and the risk of acute neurologic event (ANE), especially during the initial period after ECMO onset [14–18]. In order to develop CA-oriented management strategies for these patients, the analysis of the underlying mechanisms of CA impairment is crucial.

Carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) is a well-known powerful agent modulating the cerebral vascular tone, and it is well established that hypocapnia and hypercapnia induce cerebral vasoconstriction and vasodilatation, respectively [19–22]. However, as described by Harper et al. [19], this mechanism called CO<sub>2</sub> reactivity seems to disappear in case of extreme hypo- or hypercapnia and hypotension.

The impact of PaCO<sub>2</sub> on CA is much less understood and results in human and animal studies suggest a complex relationship. In healthy volunteers experiencing low PaCO<sub>2</sub> increase, there is evidence for an inverse relation between the rate or strength of regulation and PaCO<sub>2</sub>

[23, 24]. However, it has been argued in one elegant animal study that elevated levels of CO<sub>2</sub> may in fact encourage certain aspects of CA to become hyper-responsive [25]. This relationship has been poorly explored among severely ill patients. Czosnyka et al. [26] suggested, using a modeling approach, that there is an association between higher PaCO<sub>2</sub> and a rightward shift of lower limit of autoregulation (LLA), manifesting in practice in deteriorated autoregulation, while Steiner et al. [27] demonstrated that the reaction of PaCO<sub>2</sub> on the cerebral pressure reactivity index PRx in TBI depends on its baseline value.

Similarly to other conditions such as cardiac arrest, perinatal asphyxia or TBI, hyperoxia during ECMO has been associated with increased mortality [28–30]. However, the impact of hyperoxia on CA during critical medical condition is not well established.

In this context, the aim of our study was to investigate the association between PaCO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> values and CA metrics in severely ill children supported by ECMO.

## Methods

### Study Design

This is a retrospective analysis of prospectively collected data from July 2018 to January 2020 in the 12-bed surgical and medical Pediatric Intensive Care Units (PICU) of the University-affiliated hospital in Nantes, France.

### Patients

Patients from 0 to 15 years treated by veno-arterial (VA) or veno-venous (VV) ECMO for hemodynamic or respiratory failure or during cardiac arrest were included. The study was approved by the local Ethics Committee. Information of the parents was provided before inclusion. The only criterion for non-inclusion was a parental refusal.

### Patient Management Under ECMO

Patients were treated according to the local practice of our center. After surgical cannulation, all the patients were placed on centrifugal pumps (Deltastream, Medos®, Germany). For VA ECMO, cannulation was central through the right atrium and the ascending aorta, or peripheral through right internal jugular vein and right carotid artery or through femoral vessels depending on the indication and the age of the patient. For VV ECMO, cannulation was through right internal jugular vein using

double lumen cannula (Avalon Elite<sup>®</sup>, Maquet, Germany) or through femoral vein and right internal jugular vein.

#### Gas Exchanges Management and Blood Gas Analysis

Oxygenation was primarily managed adjusting FiO<sub>2</sub> on the ECMO blender, targeting SpO<sub>2</sub> from 88 to 97%. Gas flow in the blender was settled according to the blood gas measurement, targeting pH 7.30–7.45 and PaCO<sub>2</sub> 35–45 mmHg. No specific arterial blood gas (ABG) analysis was specifically performed for the study. In our center, the practice is to monitor ABG within the first hour following ECMO start and thereafter at least twice a day by taking blood from the indwelling radial or femoral arterial catheter. Hypocapnia and hypercapnia were defined as PaCO<sub>2</sub> values below 35 and above 45 mmHg, respectively. Hypoxia and hyperoxia were defined as partial pressure of arterial oxygen (PaO<sub>2</sub>) values below 50 and above 200 mmHg, respectively [31, 32]. Only ABGs with available corresponding cerebral metrics as described below were considered for the analysis. As significant deviations from PaCO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> norms could be confounded by severe clinical conditions that could dramatically change cerebral hemodynamics, ABGs were not considered if PaCO<sub>2</sub> was above 100 mmHg and/or if PaO<sub>2</sub> was below 30 mmHg. For patients who experienced brain death, only ABGs up to 24 h before clinical diagnosis were considered.

#### Autoregulation Monitoring

Routine hemodynamic and cerebral monitoring devices were used for the study. The only project-specific addition to the standard monitoring setup was calculation of CA, blinded for all the clinicians. Arterial blood pressure (ABP) was continuously monitored from the arterial catheter (MX700, Phillips<sup>®</sup>, Netherlands). NIRS sensors were placed on the left forehead, and rSO<sub>2</sub> was continuously measured (INVOS 5100C, Medtronic<sup>®</sup>, Ireland). All the CA monitoring analysis protocol was previously detailed [14, 33]. In short, all signals were integrated using a laptop computer with ICM+ software (<https://icmplus.neurosurg.cam.ac.uk>, University of Cambridge, Cambridge Enterprise Ltd., Cambridge, UK). The same software was used to process ABP and rSO<sub>2</sub> waveforms retrospectively. Only periods corresponding to the ECMO run were selected. After manual artifacts of ABP and rSO<sub>2</sub> removal, CA was assessed with the COx index, which uses variations in the rSO<sub>2</sub> signal as a surrogate of changes in CBF. COx was calculated as a moving correlation coefficient between MAP and the mean rSO<sub>2</sub>. In case of CA impairment, COx approaches 1, indicating that the CBF is blood pressure passive, while COx decreases when MAP is within the limits of CBF autoregulation.

LLA and upper limit of autoregulation (ULA) were calculated investigating COx–MAP plots using a multiwindow approach with windows of increasing duration ranging from 2 to 8 h [14, 34–36]. The data points were divided into groups corresponding to MAP bins of 2 mmHg length. For each bin, mean (Fisher transformed) COx and MAP values were used to fit a second-order polynomial describing the theoretical U-shape, with LLA and ULA defined by the MAP values at COx=0.3 (Fig. 1a). This process was repeated for each progressively longer data window, and the values were combined using weighted average operation, allowing building continuous curves of ULA and LLA (Fig. 1b).

In order to analyze the relationship between each PaCO<sub>2</sub> value and CA metrics, regional cerebral oxygen saturation (rSO<sub>2</sub>), COx, LLA, and ULA values were averaged over one hour before each arterial blood sample. Indeed, given the likelihood of the clinicians changing the ECMO settings after blood gas results, we had to limit CA metrics to the period prior to blood sample and assume that PaO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub> were stable over one hour.

#### Normalization of Arterial Blood Pressure Values

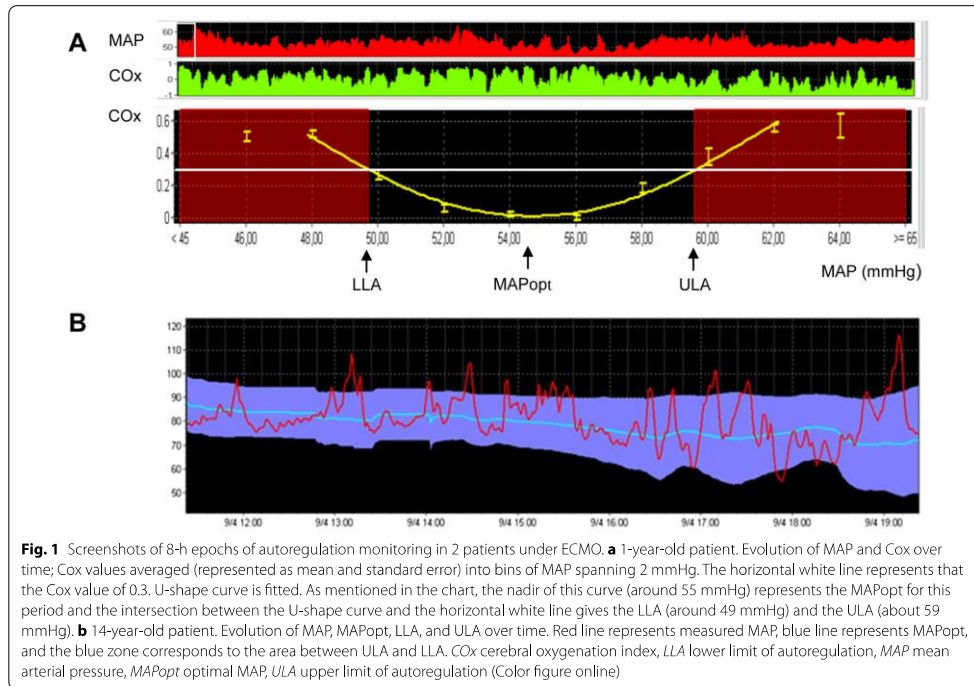
As our cohort included children of wide age range, expected value of MAP (expMAP) corresponding to the median value of MAP for the age, height, and sex was used to adjust all blood pressure data from each patient and then reported as percentage [18, 37–39]. MAP, LLA, and ULA were thus expressed as normalized MAP (nMAP=MAP×100/expMAP), normalized LLA (nLLA=LLA×100/expMAP), and normalized ULA (nULA=ULA×100/expMAP), respectively. The span of the autoregulation plateau was assessed by the difference between nULA and nLLA.

#### Statistical Analysis

Baseline characteristics were reported as median [interquartile range] or mean (standard error of the mean) for quantitative variables and as *n* (%) for qualitative variables. Correlation analyses for repeated measurements were performed using generalized estimating equation model in order to take into account the non-independence of the observations. *p* value of less than 0.05 was considered as significant. Statistical analysis was performed using SPSS 19 software (Chicago, IL).

#### Results

Thirty patients who underwent 31 ECMO runs were included in the study (median age 4.8 months [0.7–39.1], median weight 5 kg [4–15]). Baseline characteristics and outcomes of the whole population are presented in Table 1. A total of 439 ABGs were sampled during the 31 ECMO runs with a median number of samples per



patients of 9 [8–20], and 390 (88.8%) of them could be included in the analysis. Results of the CA metrics over one hour before each ABG, within the whole ECMO duration and within the first 24 h of ECMO, are shown in Table 2. Figure 2 represents the mean values of PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, rSO<sub>2</sub>, and COx according to the time after ECMO start. PaCO<sub>2</sub> mean values remained stable over time, while PaO<sub>2</sub> mean values tended to decrease slightly after D3. Even rSO<sub>2</sub> appeared stable, the mean COx values tended to decrease over time. The mean rSO<sub>2</sub> and COx according to ranges of PaCO<sub>2</sub> and to ranges of PaO<sub>2</sub> are, respectively, presented in Fig. 3. As shown in Fig. 3a, b, the impact of PaCO<sub>2</sub> on rSO<sub>2</sub> and on COx was very different. Figure 3b illustrates the lack of linearity regarding the association between PaCO<sub>2</sub> level and COx values. However, lowest COx values were observed in case of hypercapnia as compared with normocapnia. A trend for lower values of COx in case of hypocapnia as compared with normocapnia was also observed. Supplemental Digital Content-Fig. 1 illustrates the impact of the level nMAP on COx and the relationship between the PaCO<sub>2</sub> level and COx according to the level of nMAP. The lowest

values of COx were observed for nMAP between 80 and 100%, and we observed a trend for lower COx in hypercapnia condition as compared with normocapnia whatever the level of nMAP. As the number of ABGs per patient was heterogeneous, all children were not equally represented. Thus, no statistical analysis was performed from these data and only trends are presented in these three figures.

Figure 4 illustrates the correlations between PaCO<sub>2</sub> values and nLLA and between PaCO<sub>2</sub> values and nULA, respectively, considering the whole ECMO run (Fig. 4a) and focusing on D1 of ECMO (Fig. 4b). A significant positive correlation was found between PaCO<sub>2</sub> and nLLA and between PaCO<sub>2</sub> values and nULA, suggesting that higher PaCO<sub>2</sub> shifted LLA and ULA rightward. These correlations were stronger within the first 24 h of ECMO. Figure 5 shows very weak but significant negative correlations between PaO<sub>2</sub> and the limits of CA in particular within D1 of ECMO. As presented in Supplemental Digital Content-Fig. 2, the span of the CA plateau was positively correlated with PaCO<sub>2</sub> and negatively correlated with PaO<sub>2</sub>.

**Table 1 Characteristics of the 30 patients (n = 31 ECMO runs)**

Characteristic	Value
Age (months)	4.8 [0.7–39.1]
Weight (kg)	5 [4–15]
Neonates (< 28 days)	7 (22.6)
Male	20 (64.5)
Chromosomal anomaly	4 (12.9)
Indication	
Hemodynamic	24 (77.4)
Respiratory	7 (22.6)
ECPR	0 (0)
Cannulation by mobile unit	4 (12.9)
Post-cardiotomy ECMO	
Number of patients	12 (38.7)
Time of CPB (min)	239 [175–300]
Cardiac arrest before or during cannulation	
Number of patients	13 (41.9)
Total time until ROSC (min)	11.5 [3.2–33.7]
Lactate before cannulation (mmol/l)	5.8 [3.5–12.1]
Gas exchanges before cannulation <sup>a</sup>	
PaCO <sub>2</sub> before cannulation	42.7 [37.1–70.4]
Oxygenation index <sup>b</sup>	38.9 [18.9–41.1]
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	48.8 [41.2–131.3]
Gas exchanges during ECMO run	
pH	7.37 [7.30–7.44]
PaCO <sub>2</sub> 49.5 [41.2–58.5]	
PaO <sub>2</sub>	80.2 [62.2–122.2]
ECMO VA <sup>c</sup>	28 (90.3)
First cannulation site <sup>c</sup>	
VA	
Central	12 (38.7)
Femoral vein/Femoral artery	1 (3.2)
Jugular vein/Carotid artery	15 (48.4)
VV Dual lumen cannula	3 (9.7)
ECMO duration (hours)	73 [46–135]
Outcome	
Length of mechanical ventilation (days)	9 [5–15]
PICU LOS	11 [8–21]
Hospital LOS (days)	20 [10–49]
ANE+	14 (45)
Ischemic and/or hemorrhagic stroke	7 (23.3)
Clinical and/or electrical seizures	7 (23.3) 7 (23.3)
Brain death	4 (13.3)
Alive H24 ECMO discharge	20 (64.5)
Alive at hospital discharge	15 (50)

Data are expressed as median [interquartile ranges] or n (% of the number of patients of the column)

ANE acute neurological event, CPB cardiopulmonary bypass, ECMO extracorporeal membrane oxygenation, ECPR extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, LOS length of stay, PICU pediatric intensive care unit, ROSC return of spontaneous circulation, VA veno-arterial, VV veno-venous, defined as the onset of hemorrhagic or ischemic stroke and/or clinical or electrical seizure and/or brain death

**Table 1 (continued)**

<sup>a</sup> Last arterial blood sample within the 4 h before cannulation

<sup>b</sup> For respiratory indications only

<sup>c</sup> Here is reported the first site of cannulation. Cannulation was converted to VV (jugular vein/femoral vein) in 2 patients

**Table 2 Cerebral autoregulation metrics over one hour before each blood sample within all ECMO run and within the first 24 h**

Metrics	Whole ECMO run (n = 390)	First 24 h (n = 82)
COx	0.005 [– 0.126 to 0.13]	0.094 [– 0.03 to 0.216]
nLLA (% of expMAP)	73.6 [63.2 to 86.9]	74.8 [59.9 to 87]
nULA (% of expMAP)	103.4 [89.7 to 117.7]	95.6 [80.1 to 117.2]

Data are expressed as median [interquartile ranges]

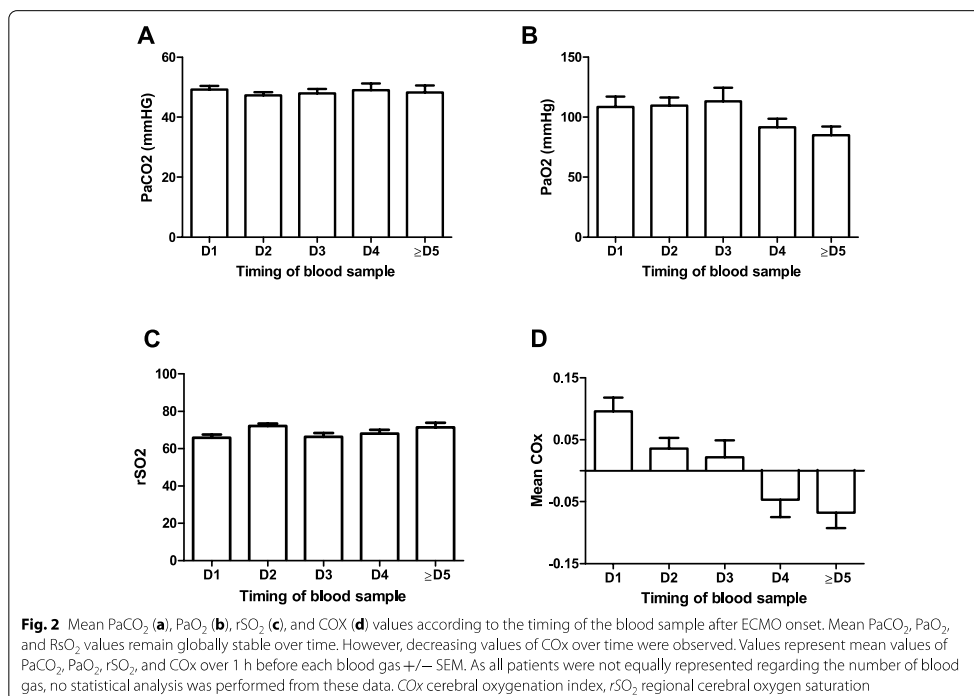
COx cerebral oxygenation index, ECMO extracorporeal membrane oxygenation, LLA lower limit of autoregulation, ULA upper limit of autoregulation, expMAP expected value of MAP (for the age, height, and sex); nLLA = LLA × 100/expMAP; nULA = ULA × 100/expMAP

## Discussion

We report the first study investigating the association between PaCO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> and CA metrics among severely ill children supported by ECMO. The impact of gas exchanges on CA has been poorly studied among critically ill patients because of the difficulty exploring it independently at the bedside. As previously suggested by experimental and human studies, this relationship appears complex. For example, in a recent study investigating the link between blood glucose and cerebrovascular pressure reactivity (PRx) among adults after TBI, pressure of end-tidal CO<sub>2</sub> (PETCO<sub>2</sub>) was reported not to be correlated with PRx [40].

In our investigation, we found a clear nonlinear relationship between PaCO<sub>2</sub> and CA index which is modulated by the level of MAP, finding supported by the classic paper on interplay between CBF and PaCO<sub>2</sub> by Harper and Glass [19]. Hence, our results need to be discussed step by step, first globally and secondly according to blood pressure conditions.

First, as shown in Fig. 3b and Supplemental Digital Content-Fig. 1, we observed a trend for lower COx values in case of hypercapnia as compared to normocapnia. This result conflicts with those of Piechnik et al. [24] who found a negative impact of mild hypercapnia on cerebrovascular reactivity assessed by transcranial Doppler-based mean index (Mx) among healthy volunteers. However, in an experimental study, Nusbaum et al. described an increased static rate of autoregulation (SRoR) in anaesthetized piglets exposed to severe hypercapnia, with MAP kept above LLA, suggesting that elevated levels of PaCO<sub>2</sub> may encourage certain

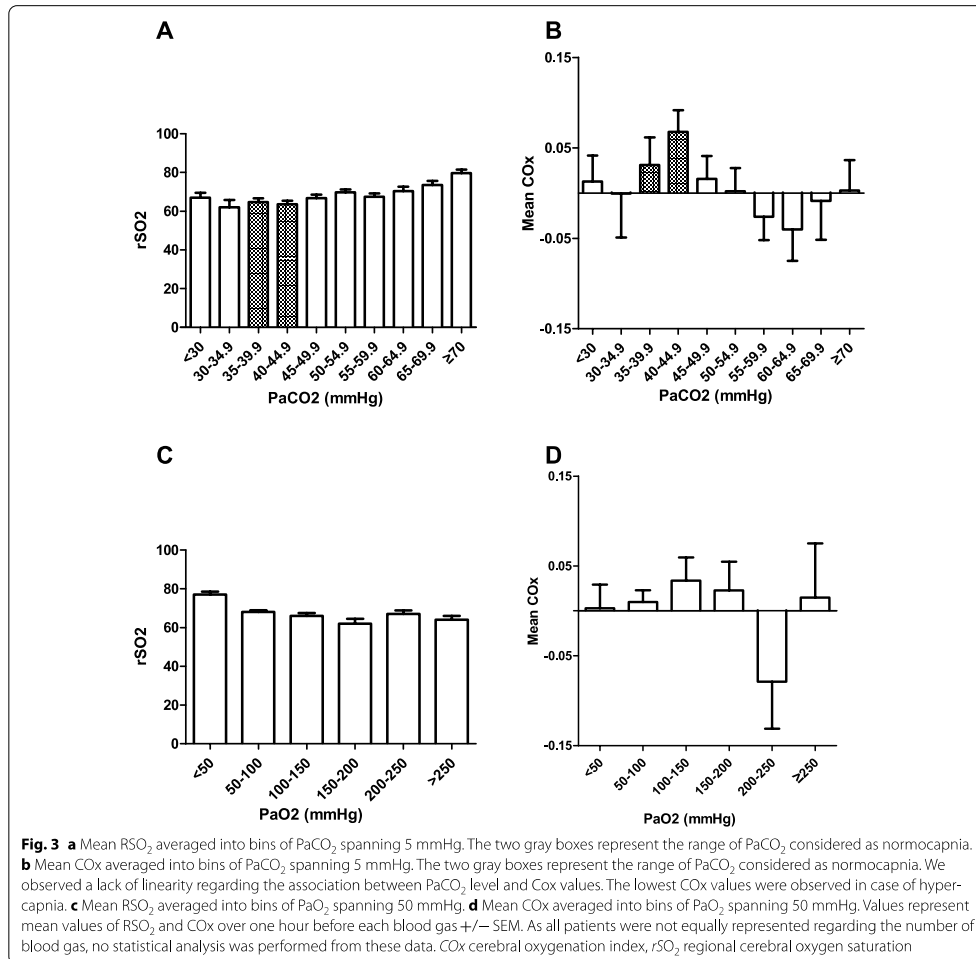


mechanisms of CA to become “hyper-responsive” when MAP is preserved [25]. Furthermore, the relationship between PaCO<sub>2</sub> and CA may not be straightforward, especially if coupling between PaCO<sub>2</sub> and vasodilatation is disrupted [41]. Moreover, in TBI, Steiner et al. [27] demonstrated that the response of pressure reactivity to PaCO<sub>2</sub> is influenced by baseline PRx suggesting that the impact of PaCO<sub>2</sub> value on CA may be different among healthy volunteers as compared to critically ill patients.

Secondly, we found a positive correlation between PaCO<sub>2</sub> and nULA, especially within the first 24 h after ECMO start. This result suggests a protective effect of hypercapnia with regards to CA in high blood pressure condition. To our knowledge, this result had never been described elsewhere. As children supported by ECMO are frequently exposed to high blood pressure and PaCO<sub>2</sub> variations, especially after its onset, this result appears clinically very relevant [4, 42, 43]. In our pilot study previously cited, we found that children supported by ECMO who experienced ANE spent significantly more time with MAP above ULA during the first 48 h of ECMO compared to ANE-free patients [14]. If we assume that the shift of PaCO<sub>2</sub> from hypercapnia to normocapnia,

frequently observed after ECMO onset, leads to less effective CA, one can imagine that a dramatic simultaneous increase in blood pressure may represent a high risk of cerebral bleeding. This may explain the independent impact of PaCO<sub>2</sub> drop after ECMO start on the incidence of cerebral hemorrhages observed in previous studies [5, 6]. As we are able to control gas exchanges tightly under ECMO, our results add additional arguments for a very slow decrease in PaCO<sub>2</sub> in case of hypercapnia and high blood pressure condition and for a careful attention to MAP increase after ECMO onset.

In case of severe hypotension, the impact of PaCO<sub>2</sub> on CA may be different and here our results do not seem fully consistent. Even Supplemental Digital Content-Fig. 1 shows a trend for lower COx with increasing PaCO<sub>2</sub> even in hypotensive condition, our LLA analysis suggests that hypercapnia right-shifts the lower limit of autoregulation, which should in practice ultimately lead to impairment of autoregulation at low MAP. The latter result is in agreement with those from previous experimental studies [25, 26]. Like in our study, Nusbaum et al. found a positive correlation between the level of PaCO<sub>2</sub> and LLA, suggesting an impairment of CA by increased

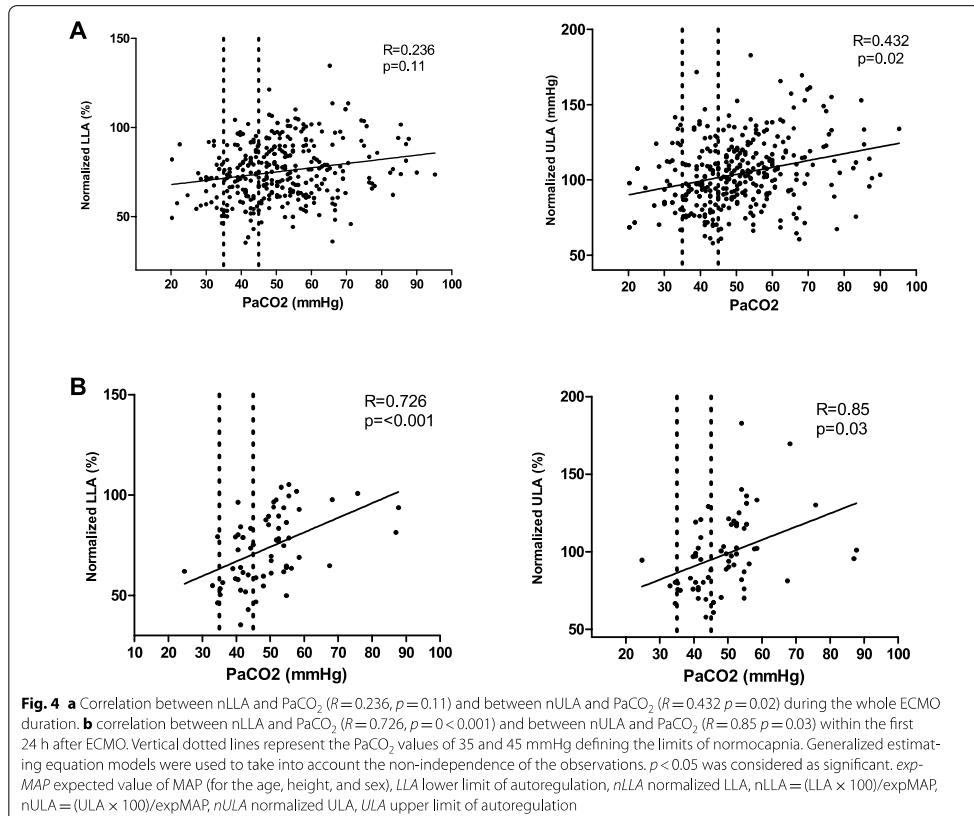


$PaCO_2$  in case of very low MAP. Given that  $CO_2$  reactivity is known to be impaired or even totally abolished in deep hypotensive condition [19], all these results collectively demonstrate that the effect of  $PaCO_2$  on cerebral hemodynamic is strongly different in hypotension. However, the question of the impact of  $PaCO_2$  on CA during severe hypotension appears secondary as, in this case, the priority for clinician is to normalize blood pressure.

Some studies in healthy volunteers have shown an improvement in CA during mild hypocapnia [44, 45]. In a recent feasibility study in 12 patients with acute

intracerebral hemorrhage, Minhas et al. [46] found an improvement in the autoregulatory index after an hyperventilatory maneuver leading to hypocapnia. In our cohort, we also saw a trend to lower COx during hypocapnia (Fig. 3b); however, hypocapnia was rare so that we could not investigate this point further.

We found a very weak negative correlation between  $PaO_2$  and nLLA and nULA, respectively, especially on D1 of ECMO. Even the causality link remains unclear, the association between hyperoxia and poor neurological outcome and mortality is well established from



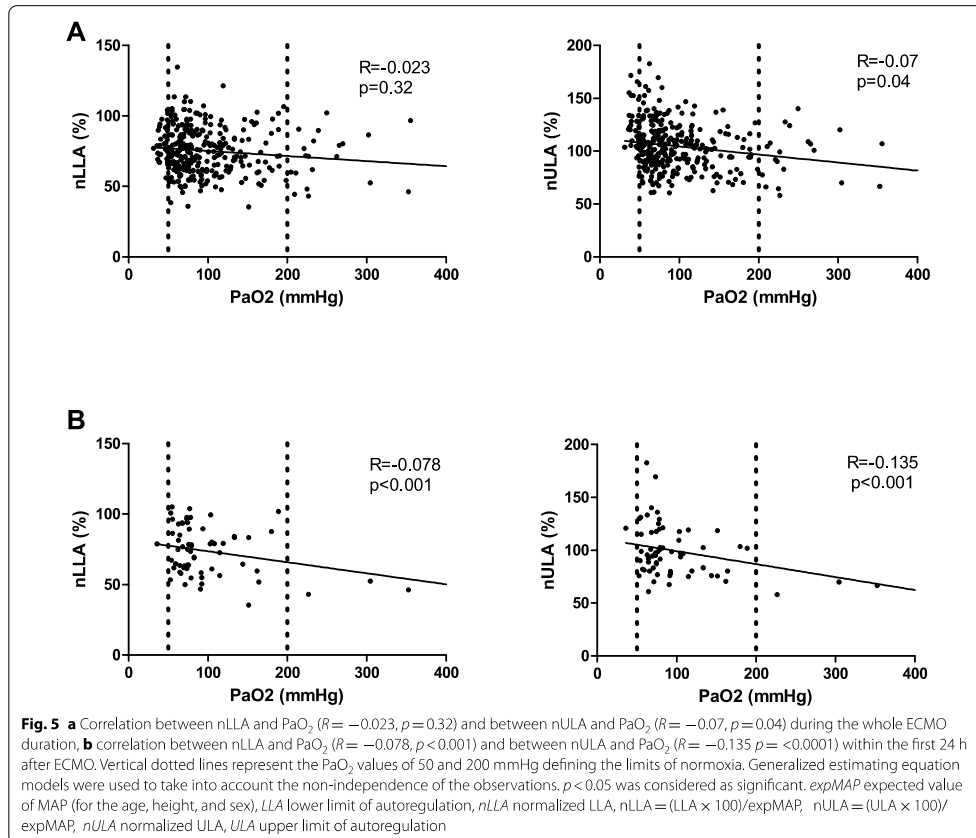
many critical conditions [28–30, 47]. Its adverse effects in particular regarding oxidative stress and platelets dysfunction have been proposed as the main underlying mechanisms [48–50]. The very weak but significant negative correlation between  $PaO_2$  and  $nULA$  suggested by our study had never been published before and needs to be confirmed. However, as hyperoxia is common after ECMO onset, this reinforces the recommendations for a very cautious oxygenation control after ECMO onset.

Finally, we found a significant correlation between  $PaCO_2$  and the span of the CA autoregulation plateau. Even one might consider this result as a global impact of  $PaCO_2$  on CA, this result needs to be interpreted very cautiously and appears secondary. First, even statistically significant, this correlation is very weak. Secondly, as previously mentioned, a conclusion of the global effect of  $PaCO_2$  on CA is impossible. In particular, all our results and experimental studies suggest that the impact of

$PaCO_2$  on CA must be interpreted according to the level of MAP.

#### Limitations

The main limitation of our study is the lack of continuous  $PaCO_2$  and  $PaO_2$  values for analysis, due to non-available continuous monitoring in clinical practice. Furthermore, as pulmonary circulation is partially bypassed during ECMO,  $PETCO_2$  is not usable in these patients. Hence, we had to use discontinuous values, plotted with the mean  $CO_x$  over one hour before the sample which is perhaps questionable. Furthermore, we studied only the static relationship between ABG values and CA metrics. A more dynamic approach including the amplitude and the speed of the variations of  $PaCO_2$  and  $PaO_2$  may be more informative. Unfortunately, this is practically impossible to investigate at the bedside, with observational studies limited to intermittent



sampling with variable intervals between the measurements. Further experimental and human interventional studies are needed to examine that point.

Finally, as described in the materials and methods section, the method allowing determining the LLA and the ULA uses COx–MAP plots within windows of increasing duration ranging from 2 to 8 h. This exposes to the risk of overlap in case of interval time between two samples shorter than 8 h. However, it must be noted that the use of an exponentially weighted average filter strongly favors the recent measurements, thus significantly reducing the risk of such a bias.

## Conclusion

Among critically ill children supported by ECMO, we found a significant impact of PaCO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> levels on CA, especially on the first day of support. The relationship between PaCO<sub>2</sub> and CA is complex and may be strongly influenced by the level of blood pressure condition. On the one hand, hypercapnia seems to be globally protective in normotensive or hypertensive condition. On the other hand, in case of very low MAP, hypercapnia may disturb CA as it increases LLA. The impact of PaO<sub>2</sub> remains unclear, even though our data seem to suggest that hyperoxia decreases ULA. Further experimental and human interventional studies are needed to understand better these relationships including a dynamic approach of PaCO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> variations. Finally, as pediatric

patients treated by ECMO are highly heterogeneous with regards to age, underlying disease or baseline PaCO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> level, the use of an individualized, continuous, high-resolution, CA monitoring at the bedside may lead to better understanding of all influencing mechanisms.

#### Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s12028-021-01201-8>.

#### Author details

<sup>1</sup> Pediatric Intensive Care Unit, University Hospital of Nantes, Nantes, France. <sup>2</sup> Clinical Investigation Center (CIC) 1413, University Hospital of Nantes, Nantes, France. <sup>3</sup> INSERM U955-ENVA, University Paris 12, Paris, France. <sup>4</sup> Brain Physics Laboratory, Division of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, UK. <sup>5</sup> Department of Physiology and Transplantation, Milan University, Milan, Italy. <sup>6</sup> Pediatric Intensive Care Unit, IRCCS Giannina Gaslini Institute, Genoa, Italy. <sup>7</sup> Policlinico San Martino IRCCS for Oncology and Neuroscience, Genoa, Italy. <sup>8</sup> Pediatric Intensive Care Unit, Trousseau University Hospital, Paris, France.

#### Author Contributions

The study concept and design were given by NJ, PB, AC and PLL. Data acquisition was performed by NJ, EB, SP, AM, JML, AC, PB, MC and PS. Data analysis was performed by NJ, EB, MC and PS. NJ prepared the first draft of the manuscript. Interpretation of the data was done by NJ, EB, SP, AM, CR, JML, AC, PB, MC, PLL and PS. All authors provided critical feedback of the manuscript and approved the final version.

#### Source of Support

None.

#### Conflict of interest

Dr. Joram has nothing to disclose. Dr. Beqiri has nothing to disclose. Dr. Pezzato has nothing to disclose. Dr. Moscatelli has nothing to disclose. Dr. Robba has nothing to disclose. Dr. Liet has nothing to disclose. Dr. Chenouard has nothing to disclose. Dr. Bourgoïn has nothing to disclose. Dr. Czosnyka reports personal fees from Cambridge Enterprise Ltd, UK, during the conduct of the study. Dr. Léger has nothing to disclose. Dr. Smielewski reports and receives part of licensing fees for the brain monitoring software ICM+ (Cambridge Enterprise Ltd, Cambridge, UK) used in this project.

#### Ethical Approval

The study was approved by the local Ethics Committee (Date 07/25/2018). Information of the parents was disclosed before inclusion. The only criterion for non-inclusion was a parental refusal.

#### Clinical Trial Registration

ClinicalTrials.gov (NCT04282525, February 21, 2020) <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04282525&cntry=&state=&city=&dist=>

#### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 16 October 2020 Accepted: 29 January 2021

Published online: 09 March 2021

#### References

1. Dalton HJ, Reeder R, Garcia-Filion P, et al. Factors associated with bleeding and thrombosis in children receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(6):762–71.
2. Lidegran MK, Mosskin M, Ringertz HG, et al. Cranial CT for diagnosis of intracranial complications in adult and pediatric patients during

- ECMO: clinical benefits in diagnosis and treatment. *Acad Radiol.* 2007;14(1):62–71.
3. Cavayas YA, Munshi L, Del Sorbo L, et al. The early change in PaCO<sub>2</sub> after extracorporeal membrane oxygenation initiation is associated with neurological complications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1525–35.
4. Bembea MM, Lee R, Masten D, et al. Magnitude of arterial carbon dioxide change at initiation of extracorporeal membrane oxygenation support is associated with survival. *J Extra Corpor Technol.* 2013;45(1):26–32.
5. Diehl A, Burrell AJC, Udy AA, et al. Association between arterial carbon dioxide tension and clinical outcomes in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med.* 2020;48(7):977–84.
6. Luyt C-E, Bréchet N, Demondion P, et al. Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):897–907.
7. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1990;2(2):161–92.
8. Rivera-Lara L, Zorrilla-Vaca A, Geocadin R, et al. Predictors of outcome with cerebral autoregulation monitoring: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2017;45(4):695–704.
9. Burton VJ, Gerner G, Cristofalo E, et al. A pilot cohort study of cerebral autoregulation and 2-year neurodevelopmental outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who received therapeutic hypothermia. *BMC Neurol.* 2015;15:209.
10. Lee JK, Brady KM, Chung S-E, et al. A pilot study of cerebrovascular reactivity autoregulation after pediatric cardiac arrest. *Resuscitation.* 2014;85(10):1387–93.
11. Aries MJH, Czosnyka M, Budošoski KP, et al. Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2012;40(8):2456–63.
12. Ono M, Brady K, Easley RB, et al. Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):483–9.
13. Crippa IA, Subirà C, Vincent JL, et al. Impaired cerebral autoregulation is associated with brain dysfunction in patients with sepsis. *Crit Care.* 2018;22(1):327.
14. Joram N, Beqiri E, Pezzato S, et al. Continuous monitoring of cerebral autoregulation in children supported by extracorporeal membrane oxygenation: a pilot study. *Neurocrit Care.* 2020;8. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01111-1>.
15. Tian F, Morriss MC, Chalak L, et al. Impairment of cerebral autoregulation in pediatric extracorporeal membrane oxygenation associated with neuroimaging abnormalities. *Neurophotonics.* 2017;4(4):041410. <https://doi.org/10.1117/1.NPh.4.041410>.
16. Zamora CA, Oshmyansky A, Bembea M, et al. Resistive index variability in anterior cerebral artery measurements during daily transcranial duplex sonography. *J Ultrasound Med.* 2016;35(11):2459–65.
17. Busch DR, Baker WB, Mavroudis CD, et al. Noninvasive optical measurement of microvascular cerebral hemodynamics and autoregulation in the neonatal ECMO patient. *Pediatr Res.* 2020;88(6):925–33.
18. Tian F, Farhat A, Morriss MC, et al. Cerebral hemodynamic profile in ischemic and hemorrhagic brain injury acquired during pediatric extracorporeal membrane oxygenation [internet]. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(10):879–85.
19. Harper AM, Glass HL. Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1965;28(5):449–52.
20. Battisti-Charbonney A, Fisher J, Duffin J. The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans: cerebrovascular response to CO<sub>2</sub>. *J Physiol.* 2011;589(12):3039–48.
21. Yoon S, Zuccarello M, Rapoport RM. pCO<sub>2</sub> and pH regulation of cerebral blood flow. *Front Physiol.* 2012;3:365.
22. Wyatt JS, Edwards AD, Cope M, et al. Response of cerebral blood volume to changes in arterial carbon dioxide tension in preterm and term infants. *Pediatr Res.* 1991;29(6):553–7.
23. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, et al. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989;20(1):45–52.
24. Piechnik SK, Yang X, Czosnyka M, et al. The continuous assessment of cerebrovascular reactivity: a validation of the method in healthy volunteers. *Anesth Analg.* 2020;89(4):944–9.

- 
25. Nusbaum DM, Brady KM, Kibler KK, et al. Acute hypercarbia increases the lower limit of cerebral blood flow autoregulation in a porcine model. *Neurol Res.* 2016;38(3):196–204.
  26. Czosnyka M, Harris NG, Pickard JD, et al. CO<sub>2</sub> cerebrovascular reactivity as a function of perfusion pressure—a modelling study. *Acta Neurochir.* 1993;121(3–4):159–65.
  27. Steiner LA, Balestreri M, Johnston AJ, et al. Effects of moderate hyper-ventilation on cerebrovascular pressure–reactivity after head injury. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;95:17–20.
  28. Brenner M, Stein D, Hu P, et al. Association between early hyperoxia and worse outcomes after traumatic brain injury. *Arch Surg.* 2012;147(11):1042–6.
  29. Ferguson LP, Durward A, Tibby SM. Relationship between arterial partial oxygen pressure after resuscitation from cardiac arrest and mortality in children. *Circulation.* 2012;126(3):335–42.
  30. Cashen K, Reeder R, Dalton HJ, et al. Hyperoxia and hypocapnia during pediatric extracorporeal membrane oxygenation: associations with complications, mortality, and functional status among survivors. *PediatrCrit Care Med.* 2018;19(3):245–53.
  31. Guerra-Wallace MM, Casey FL, Bell MJ, et al. Hyperoxia and hypoxia in children resuscitated from cardiac arrest. *PediatrCrit Care Med.* 2013;14(3):e143–8.
  32. Bennett KS, Clark AE, Meert KL, et al. Early oxygenation and ventilation measurements after pediatric cardiac arrest: lack of association with outcome. *Crit Care Med.* 2013;41(6):1534–42.
  33. Brady KM, Lee JK, Kibler KK, et al. Continuous time-domain analysis of cerebrovascular autoregulation using near-infrared spectroscopy. *Stroke.* 2007;38(10):2818–25.
  34. Depreitere B, Güiza F, Van den Berghe G, et al. Pressure autoregulation monitoring and cerebral perfusion pressure target recommendation in patients with severe traumatic brain injury based on minute-by-minute monitoring data. *J Neurosurg.* 2014;120(6):1451–7.
  35. Liu X, Maurits NM, Aries MJH, et al. Monitoring of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injured patients using a multi-window weighting algorithm. *J Neurotrauma.* 2017;34(22):3081–8.
  36. Beqiri E, Smielewski P, Robba C, et al. Feasibility of individualised severe traumatic brain injury management using an automated assessment of optimal cerebral perfusion pressure: the COGiTATE phase II study protocol [Internet]. *BMJ Open.* 2019;9(9):e030727.
  37. Pejovic B, Peco-Antic A, Marinkovic-Eric J. Blood pressure in non-critically ill preterm and full-term neonates. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(2):249–57.
  38. Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(1):17–32.
  39. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20171904.
  40. Donnelly J, Czosnyka M, Sudhan N, et al. Increased blood glucose is related to disturbed cerebrovascular pressure reactivity after traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2015;22(1):20–5.
  41. Zhang Y, Liu X, Steiner L, et al. Correlation between cerebral autoregulation and carbon dioxide reactivity in patients with traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl.* 2016;122:205–9.
  42. Heggen JA, Fortenberry JD, Tanner AJ, et al. Systemic hypertension associated with venovenous extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure. *J Pediatr Surg.* 2004;39(1):1626–31.
  43. van Heijst A, Liem D, Hopman J, et al. Oxygenation and hemodynamics in left and right cerebral hemispheres during induction of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr.* 2004;144(2):223–8.
  44. Dineen NE, Brodie FG, Robinson TG, et al. Continuous estimates of dynamic cerebral autoregulation during transient hypocapnia and hypercapnia. *J Appl Physiol.* 2010;108(3):604–13.
  45. Minhas JS, Panerai RB, Robinson TG. Modelling the cerebral haemodynamic response in the physiological range of PaCO<sub>2</sub>. *Physiol Meas.* 2018;39(6):065001.
  46. Minhas JS, Panerai RB, Swienton D, et al. Feasibility of improving cerebral autoregulation in acute intracerebral hemorrhage (BREATHE-ICH) study: results from an experimental interventional study. *Int J Stroke.* 2020;15(6):627–37.
  47. Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(1):49–52.
  48. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, et al. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:61–72.
  49. Hayes R, Shekar K, Fraser J. Is hyperoxaemia helping or hurting patients during extracorporeal membrane oxygenation? Review of a complex problem. *Perfusion.* 2013;28(3):184–93.
  50. de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care.* 2008;12(6):R156.

# Résumé

## Adaptation d'un outil de monitoring de l'autorégulation cérébrale aux enfants gravement malades sous assistance extra corporelle

Les patients assistés par ECMO pour une défaillance respiratoire et/ou hémodynamique sévère sont à haut risque de développer des lésions neurologiques. L'autorégulation cérébrale (ARC) est une réponse physiologique permettant de maintenir le débit sanguin cérébral (DSC) stable face aux variations de pression artérielle (PA) si celle-ci se maintient entre une limite inférieure (Lower Limit of Autoregulation (LLA)) et une limite supérieure (Upper Limit of Autoregulation (ULA)). Dans différentes pathologies dont le traumatisme crânien, il a été démontré que les altérations de l'ARC étaient associées à un mauvais pronostic neurologique. Par ailleurs, des études animales ont mis en évidence des perturbations de l'ARC induites par la mise en place d'une ECMO, suggérant que cette technique pourrait participer à la création ou à l'aggravation des lésions cérébrales chez ces patients. L'ARC peut être estimée par le calcul d'un index de corrélation (Cerebral Oxymetry Index, COx) entre les variations de la PA et de la saturation tissulaire cérébrale en oxygène (rSO<sub>2</sub>) utilisée comme substitut du DSC. Lorsque l'ARC est préservée, la rSO<sub>2</sub> n'est pas impactée par les modifications de la PA, ce qui se traduit par une diminution de la valeur du COx. Lorsque l'ARC est altérée, les modifications de rSO<sub>2</sub> sont directement corrélées aux changements de PA, le COx tendant alors vers 1.

La première partie pré-clinique de ces travaux a consisté à adapter un outil de monitoring continu de l'ARC (logiciel ICM+, Université de Cambridge) aux enfants assistés par ECMO : recueil du signal, past processing, automatisation de l'analyse des courbes, calcul des variables d'intérêt.

La seconde partie clinique prospective incluant 29 enfants a évalué la faisabilité de ce monitoring au lit du patient. Les résultats principaux étaient l'obtention d'un signal de COx chez 100% des patients et d'une valeur de PA optimale, de LLA et d'ULA durant 90,8% du temps de monitoring. Le COx moyen était significativement plus élevé durant le premier jour d'ECMO comparé au second (0.1 (0.02-0.15) vs 0.01 (-0.05-0.1), p=0.002). Chez les enfants ayant présenté un événement neurologique aigu (ENA) sous ECMO (accident vasculaire cérébral et/ou convulsions et/ou mort cérébrale, n=12), le COx moyen et le pourcentage de temps passé avec un COx supérieur à 0.3 étaient significativement plus élevés comparés aux enfants indemnes (0.09 (0.01-0.23) vs 0.04 (-0.02-0.06), p=0.04 et 33.3% (24.8-62.1) vs 20.8% (17.3-23.7), p=0.001, respectivement). Le temps passé en dessous de la LLA et au-dessus de l'ULA était également significativement supérieur chez ces patients ayant présenté un ENA comparés aux autres (17.2% (6.5-32.9) vs 5.6% (3.6-9.9), p=0.02 et 13% (5.3-38.4) vs 4.2% (2.7-7.4), p=0.004, respectivement).

La troisième partie était consacrée à l'étude de l'influence des échanges gazeux sur l'ARC dans cette population. Dans cette étude (n= 30 enfants), 402 gaz du sang artériels ont été recueillis et les paramètres d'ARC étaient moyennés durant l'heure précédant chaque prélèvement. La relation entre la valeur de COx et la PaCO<sub>2</sub> n'était pas linéaire mais la valeur de COx avait tendance à être plus élevée en cas d'hypercapnie comparée à la normocapnie. Les valeurs de MAP, de LLA et d'ULA étaient exprimées en pourcentage de la MAP attendue pour l'âge (nMAP, nLLA and nULA). Considérant la durée complète de l'assistance par ECMO, une corrélation faible mais statistiquement significative entre la PaCO<sub>2</sub> et la nULA (R=0.389, p=0.006) a été mise en évidence. Durant le premier jour d'ECMO, cette corrélation était plus forte (R=0.738, p=0.03) et une corrélation positive entre la nLLA et la PaCO<sub>2</sub> était observée (R=0.606, p=0.002). Une très faible corrélation négative entre la PaO<sub>2</sub> et la nULA était observée durant l'ensemble du traitement et durant le premier jour d'ECMO (R=-0.07 p=0.03 and R=-0.136 p<0.0001 respectivement).

## **Adaptation of a cerebral autoregulation monitoring tool for critically ill children under extracorporeal support**

Patients supported by ECMO for severe respiratory and/or haemodynamic failure are at high risk of developing neurological complications. Cerebral autoregulation (CAR) is a physiological process to maintain stable cerebral blood flow (CBF) in response to changes in arterial blood pressure (ABP) if the latter is maintained between a lower (LLA) and an upper limit of autoregulation (ULA). In various pathologies, including traumatic brain injury, it has been shown that alterations in CAR are associated with a poor neurological outcome. In addition, animal studies have shown disturbances in CAR induced by the use of ECMO itself, suggesting that this technique may contribute to the creation or aggravation of brain injury in these patients. CAR can be estimated by calculating a correlation index (Cerebral Oxymetry Index, COx) between changes in ABP and cerebral tissue oxygen saturation (rSO<sub>2</sub>) used as a surrogate for CBF. When the CAR is preserved, rSO<sub>2</sub> is not affected by changes in ABP, resulting in a decrease in the COx value. When the CAR is impaired, changes in rSO<sub>2</sub> are directly correlated with changes in BP, with COx tending towards 1.

The first pre-clinical part of this work consisted in adapting a continuous CAR monitoring tool (ICM+ software, University of Cambridge) to children assisted by ECMO: signal collection, past processing, automation of curve analysis, calculation of variables of interest.

The second prospective clinical part including 29 children evaluated the feasibility of this monitoring at the bedside. The main results were that a COx signal was obtained in 100% of the patients and an optimal ABP, LLA and ULA value during 90.8% of the monitoring time. The mean COx was significantly higher on the first day of ECMO compared to the second (0.1 (0.02-0.15) vs 0.01 (-0.05-0.1), p=0.002). In children with an acute neurological event (ANE) during ECMO (stroke and/or seizure and/or brain death, n=12), the mean COx and the percentage of time spent with a COx greater than 0.3 were significantly higher compared to unaffected children (0.09 (0.01-0.23) vs 0.04 (-0.02-0.06), p=0.04 and 33.3% (24.8-62.1) vs 20.8% (17.3-23.7), p=0.001, respectively). The time spent below the LLA and above the ULA were also significantly higher in those patients presenting ANE compared to those without (17.2% (6.5-32.9) vs. 5.6% (3.6-9.9), p=0.02 and 13% (5.3-38.4) vs. 4.2% (2.7-7.4), p=0.004, respectively).

The third part was devoted to the study of the influence of gas exchange on CAR in this population. In this study (n= 30 children), 402 arterial blood gases were collected and CAR metrics were averaged during the hour before each sampling. The relationship between COx value and PaCO<sub>2</sub> was not linear but COx value tended to be higher in hypercapnia compared to normocapnia. MAP, LLA and ULA values were expressed as a percentage of the MAP expected for age (nMAP, nLLA and nULA). Considering the full duration of ECMO support, a small but statistically significant correlation between PaCO<sub>2</sub> and nULA (R=0.389, p=0.006) was found. On the first day of ECMO, this correlation was stronger (R=0.738, p=0.03) and a positive correlation between nLLA and PaCO<sub>2</sub> was observed (R=0.606, p=0.002). A very weak negative correlation between PaO<sub>2</sub> and nULA was observed during the whole treatment and during the first day of ECMO (R=-0.07 p=0.03 and R=-0.136 p=<0.0001 respectively).