

COMMUNICATION BRÈVE / BRIEF COMMUNICATION

Le cerveau : une nouvelle frontière pour la réanimation

Actes du 6^e Séminaire de Recherche Translationnelle de la Société de Réanimation de Langue Française (Paris, 3 décembre 2019)

The brain: a new frontier for intensive care medicine: Reports from the 6th Translational Research Meeting of the French Intensive Care Society (Paris, December 3, 2019)

S. Silva^{1*} • É. Azabou² • D. Vodovar³ • G. Voiriot⁴ • M. Oualha⁵ • F. Uhel⁶ • L. Zafrani⁷ • B. Jung⁸ • P. Radermacher⁹
N. de Prost¹⁰ • S. Préau¹¹

Reçu le 19 août 2020 ; accepté le 13 octobre 2020.

Pour la Commission de Recherche Translationnelle de la SRLF.

© SRLF 2020.

Résumé

Le séminaire annuel de la Commission de Recherche Translationnelle de la SRLF a eu lieu à Paris le 3 décembre 2019. Ce séminaire est un moment privilégié d'échange entre cliniciens et scientifiques autour des axes de recherche propres à la réanimation. La sixième édition a porté sur les défis et les promesses inhérents à la recherche translationnelle autour des agressions cérébrales aiguës. Illustrant les dernières avancées dans ce domaine, les chercheurs ont présenté et discuté leurs travaux basés sur des approches complémentaires, allant de l'étude des cellules nerveuses isolées à celle des réseaux cérébraux complexes, situés au carrefour des nombreuses modulations systémiques. Une part importante des présentations a été dédiée aux nouveautés dans le domaine de l'étude du coma et des troubles acquis de la conscience. Des pistes de recherche prometteuses concernant les pathologies neurologiques prises en charge en réanimation comme le delirium, le traumatisme crânien, les encéphalopathies métaboliques ou auto-immunes ont été aussi discutées. Enfin, nombre d'orateurs ont pu souligner les promesses et les faiblesses des nouvelles technologies actuellement disponibles pour l'étude *in vivo* du cerveau humain en état critique.

Mots-clés : *agression cérébrale aiguë, coma, encéphalopathies, monitoring multimodal, imagerie cérébrale électrophysiologie*

Abstract

The Translational Research Committee of the French Intensive Care Society organized its annual Seminar in Paris on December 3, 2019. This seminar aims to bring together clinicians and scientists to discuss major research questions in the field of intensive care medicine. The topic of the 5th edition of the meeting was on challenges and promises related to research on acute brain injury. The lectures focused on translational research built upon very diverse and complementary methods from single neuron recording to systemic modulation of complex brain connectomes. New data about expanding research on coma and acquired disorders of consciousness was presented. Besides, lectures shed light on neurological illness related to critical care as delirium, traumatic brain injury and encephalitis. And last but not the least, strengths and weakness of new technologies that might be used to *in vivo* assess the structural, functional and metabolic brain impact of critical brain injuries.

Keywords: *acute brain injury, coma, encephalitis, multimodal monitoring, brain imaging, electrophysiology*

Introduction

La sixième édition du séminaire annuel de la Commission de Recherche Translationnelle de la SRLF a permis un

moment d'échange unique entre chercheurs et cliniciens autour des dernières données issues de la recherche translationnelle sur les agressions cérébrales aiguës. L'étude du cerveau en état critique a trop longtemps été

* Stein Silva

Service de Réanimation URM, Toulouse NeuroImaging Center (ToNIC lab UMR 1214 INSERM/UPS)
CHU Purpan, F-31300 Toulouse, France

silva.s@chu-toulouse.fr

La liste complète des auteurs est disponible à la page suivante.



réduite à ses aspects hémodynamiques et a souvent sous-estimé l'impact des agressions cérébrales aiguës sur le pronostic fonctionnel des patients à distance. Néanmoins, des évolutions récentes dans des domaines aussi divers que la neurobiologie, la modélisation mathématique et l'intelligence artificielle ouvrent des nouvelles voies pour l'étude *in vivo* du cerveau agressé. La convergence de la réanimation et de ces approches scientifiques pourrait avoir un impact clinique majeur dans la prise en charge des patients cérébrolésés, mais pourrait permettre aussi de répondre à des questions majeures posées par les neurosciences contemporaines : Quel est le substrat neuronal de la conscience ? Est-il possible de moduler les processus de plasticité cérébrale post-lésionnels ? Faut-il optimiser l'homéostasie énergétique du cerveau en état critique ? Les actes du séminaire ont été rédigés par les membres de la Commission de la Recherche Translationnelle de la SRLF et validés par les orateurs.

Une conscience durant le coma ; approche clinique : limites et alternatives

D'après la communication du Dr Benjamin Rohaut (Département de Neurologie APHP Pitié Salpêtrière ; Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Paris, France)

La conscience peut être définie comme notre capacité à nous rapporter nos propres états mentaux, indépendamment de leur contenu [1]. L'évaluation clinique de l'état de conscience est centrée sur l'identification des comportements non réflexes (intentionnels) traduisant une perception du monde extérieur. L'échelle FOUR-score (*Full Outline of UnResponsiveness*), cotée de 0 à 16, semble supérieure au Glasgow Coma Scale car elle intègre des tests d'évaluation de l'intégrité du tronc cérébral et prend en compte l'impossibilité de la réponse verbale chez le patient intubé [2]. Mais le *Gold Standard* pour l'étude des patients ayant des troubles de la conscience est l'échelle CSR-R (*Coma Recovery Scale-Revised*). Cette échelle est cotée de 0 à 23 et contient des items qui marquent clairement l'existence d'un état de conscience minimale. La recherche d'une poursuite oculaire, un des indicateurs de la fonction visuelle, peut être sensibilisée par l'utilisation d'un miroir. Cependant, l'évaluation clinique a des limites, liées en particulier à la variabilité inter-observateur ou encore à la fluctuation de la vigilance au cours du nyctémère.

Des outils non cliniques en cours de développement font principalement appel à l'imagerie fonctionnelle et à l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale. L'EEG multimodal propose ainsi d'identifier des marqueurs de connectivité entre des zones distinctes du cerveau, qui, intégrés dans un algorithme diagnostique, pourraient renseigner sur l'existence d'un état conscient, indépendamment

de la cause de l'agression cérébrale et de son ancienneté [3]. L'IRM fonctionnelle est utilisée dans la technique dite de la « tâche active ». Elle consiste à observer en IRM l'activation adaptée d'une zone cérébrale en réponse à une commande verbale (ex : activation de la zone motrice/prémotrice consécutive à la commande « imaginez que vous jouez au tennis ») [4]. Utilisée chez des patients classés état végétatif, cette technique a montré qu'une activation cérébrale adaptée était détectée chez 10 à 15 % des patients, reclassés dans un état de conscience minimale dit de dissociation cognitivo-motrice, de meilleur pronostic en termes d'évolution et de récupération.

Tester les connexions sous-jacentes de la conscience chez le patient cérébrolésé

D'après la communication du Dr Estelle Bonin (COMA Science group, Liège, Belgique)

La conscience peut être subdivisée en deux parties : la conscience de soi et la conscience de l'environnement. La conscience de soi va être médiée par les régions internes et médiales du cerveau. La conscience de l'environnement fait appel au réseau externe de la conscience. Chez les sujets sains une bascule d'un réseau à l'autre est constante. En revanche chez les patients en état de consciences altérées, ces deux réseaux et leurs connexions sont altérés. L'évolution d'un coma peut se faire vers un état d'éveil non répondant (ENR), un état de conscience minimale (ECM) ou un état de conscience émergent. L'évaluation de ces états est clinique, mais il existe des dissociations cognitivo-motrices que l'on ne peut évaluer que par la neuroimagerie et la neurophysiologie. L'exemple le plus remarquable est celui du syndrome *locked-in* (verrouillage de l'intérieur). Dans notre CHU (à Liège) nous avons à disposition plusieurs outils de neuroimagerie et de neurophysiologie permettant d'explorer tous ces états de conscience : l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomographie par émission de positons (TEP), l'électroencéphalogramme (EEG) et la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) couplée à l'EEG. Ces outils mesurent la structure et la fonction de la conscience au repos, à la stimulation passive et à la réalisation de tâches actives (paradigme actif).

Chez les patients en ENR il y a une forte diminution du métabolisme cérébral mais il arrive parfois que ces patients diagnostiqués en ENR récupèrent un niveau de conscience (ECM) sans qu'il y ait pour autant de changement au niveau du métabolisme global ce qui montre bien que tout le cerveau n'est pas nécessaire à la conscience. L'implication des cortex primaires dans l'élaboration de la conscience est évidente (activation de ces régions à la stimulation douloureuse, absente chez les patients en

état de mort encéphalique) mais insuffisante quand ces cortex sont déconnectés des autres régions du cerveau comme cela a été observé chez les patients en ENR [5]. Par ailleurs, une approche complémentaire à l'étude de la conscience dans ce contexte peut être effectuée à l'aide de la SMT couplée à l'EEG [6]. La conscience normale est associée à une activité complexe et différenciée. L'ENR est associé à une activité qui restera locale sans diffusion aux régions adjacentes. Enfin, l'IRM fonctionnelle est un autre outil qui permet à la fois l'évaluation de l'architecture cérébrale au repos nécessaire à l'émergence de la conscience (réseau du mode par défaut) et l'identification des états de dissociation cognitivo-motrice (taches actives d'imagerie mentale : bouger la main ou le pied, jouer au tennis ou naviguer par exemple) [7].

En conclusion, la conscience est la propriété émergente d'un large réseau neuronal dynamique incluant plusieurs régions et connexions sous corticales. L'altération de la conscience au décours d'une agression cérébrale cliniquement visible doit bénéficier d'outils d'exploration tels que la neuroimagerie et de la neurophysiologie qui permettent (i) de mieux apprécier le degré d'altération, (ii) de laisser entrevoir les capacités de récupération et (iii) d'évaluer l'efficacité des thérapeutiques.

Moduler le retour de la conscience

D'après la communication du Pr Jacques Luauté (Hospices Civils de Lyon, Hôpital Henry Gabrielle, Mouvement et Handicap, Saint-Genis Laval, 69230, France; Integrative, Multisensory, Perception, Action and Cognition Team, Lyon Neuroscience Research Center, INSERM U1028-CNRS UMR5292, Lyon 69000, France)

Plusieurs méthodes ont été proposées afin d'améliorer la récupération neurologique des patients cérébrolésés graves présentant des troubles de la conscience : l'approche comportementale, l'électrostimulation et les traitements médicamenteux. Les méthodes comportementales de stimulation multisensorielle intensive « systématique » ne semblent pas efficaces pour améliorer la récupération neurologique des patients. L'approche comportementale évolue actuellement vers le concept de régulation sensorielle personnalisée. Il s'agit d'intégrer des phases de stimulations sensorielles à valence émotionnelle, l'aménagement de plages de repos, une détection et une prise en charge efficace de la douleur, un respect du rythme veille/sommeil et la mise au fauteuil et la verticalisation des malades. La narration d'histoires personnelles par des proches et la stimulation par la musique pourraient améliorer les déficits cognitifs et l'état thymique de patients cérébrolésés [8]. La musique « préférée » pourrait également être utilisée pour détecter chez un patient les

stigmates électrophysiologiques de reconnaissance de son propre prénom [9]. Les effets cliniques de méthodes d'électrostimulation non invasive semblent très modérés dans des populations peu sélectionnées. Des méthodes invasives par électrostimulation directe de zones profondes du cerveau comme le nerf vague ou le thalamus ont montré des résultats prometteurs sur des cas isolés ou dans quelques essais thérapeutiques de faible puissance [10]. Alors que certains patients sont significativement répondeurs, d'autres ne montrent aucun signe d'amélioration clinique ou métabolique. Enfin, il existe principalement deux molécules étudiées dans le traitement des patients atteints de coma persistant : l'amantadine et le zolpidem. L'amantadine a été étudiée dans un essai thérapeutique randomisé contrôlé chez 184 patients en état végétatif ou pauci-relationnel persistant après un traumatisme crânien [11]. Par rapport au groupe placebo, l'amantadine diminuait modérément mais significativement la perte d'autonomie après deux à quatre semaines d'administration. Cet effet bénéfique disparaissait après l'arrêt du traitement. La réponse clinique au zolpidem a été très peu étudiée. Le délai d'action est probablement de quelques heures et environ 5 % des patients pourraient en bénéficier.

En conclusion, les méthodes de régulation sensorielle personnalisée, l'électrostimulation, l'amantadine et le zolpidem peuvent être proposés pour améliorer la récupération neurologique des patients cérébrolésés avec des troubles de la conscience chroniques. Aucun traitement spécifique n'a montré à ce jour une efficacité chez les patients cérébrolésés aigus (coma). Une meilleure caractérisation clinique et paraclinique de ces patients pourrait permettre de sélectionner des sous-groupes plus homogènes pouvant potentiellement bénéficier de ces thérapeutiques.

Anoxie cérébrale : imagerie cérébrale multimodale à visée pronostique

D'après la communication du Pr Stein Silva (Réanimation URM CHU Purpan, Toulouse NeuroImaging Center INSERM1214, Toulouse, France)

L'évaluation précoce du pronostic neurologique des patients ayant survécu à un arrêt cardiaque est au centre de leur prise en charge. Il est recommandé à l'heure actuelle de combiner et de répéter des évaluations cliniques, biologiques et électrophysiologiques afin d'appréhender au mieux le potentiel de retour à la conscience de ces patients. Néanmoins, il faut noter que le niveau de validation de ces procédures est variable et souvent fragilisé par des difficultés méthodologiques inhérentes à l'évaluation pronostique des patients cérébrolésés sévères : risque de raisonnement circulaire, étendue

des capacités cognitives qui doivent être évaluées, évaluation ponctuelle des processus dynamiques, etc.

D'un point de vue théorique, la conscience serait la propriété émergente d'un réseau cérébral métastable et largement distribué. Ces modèles connectivistes de la conscience peuvent inspirer des approches innovantes pour la prédiction neurologique à partir du coma. En effet, on peut faire l'hypothèse qu'une description **structurale** (intégrité architecturale), **fonctionnelle** (communication entre régions cérébrales) et **mécanistique** (neuroinflammation secondaire) de lésions induites par l'agression anoxo-ischémique au niveau des connexions cérébrales liées à la conscience pourrait changer de manière radicale la prise en charge de ces patients. Quelques travaux récents effectués à l'aide des techniques modernes d'imagerie chez des patients en coma anoxo-ischémique ont exploré cette hypothèse :

- Structure : des anomalies cérébrales au niveau de la substance grise (IRM : morphométrie corticale) [12] ou de la substance blanche (IRM : tenseur de diffusion) [13] semblent liées au pronostic neurologique à 1 an après un coma post-anoxique.
- Fonction : des altérations globales (IRM : séquences fonctionnelles et analyse topologique) [14] ou locales (IRM fonctionnelle et analyse par régions d'intérêt) [15] des communications cérébrales à l'état basal semblent avoir une valeur pronostique à 3 mois post-arrêt cardiaque.
- Intégration des données disponibles : des travaux en cours ont pour objectif d'évaluer les performances pronostiques de l'ensemble de ces anomalies structurales et fonctionnelles (méthodes d'intelligence artificielle) [16]. Par ailleurs, la description conjointe de ces anomalies cérébrales structurale / fonctionnelles et métabolique (TEP) pourrait nous permettre de mieux comprendre l'impact spécifique des lésions cérébrales primaire et secondaire. Ce dernier point pourrait être à l'origine de traitements spécifiques visant à contrôler ces facteurs (neuroinflammation).

Ces approches innovantes devront être validées par des travaux à venir, mais leur étude apporte déjà des éléments importants à la compréhension des liens entre cerveau et conscience et ouvre des pistes très prometteuses pour la prise charge de ces patients.

Dysoxie neuronale : un état de choc cérébral ?

*D'après la communication du Pr Mauro Oddo
(Service de Médecine Intensive, CHUV, Lausanne)*

La prise en charge des patients cérébrolésés repose sur l'utilisation d'un monitoring neurologique multimodal. Celui-ci permet d'informer sur le pronostic des lésions

et d'optimiser le traitement à la phase aiguë, notamment en prévenant ou diagnostiquant les agressions cérébrales secondaires. Cependant, les outils de référence – monitoring de la pression intracrânienne, imagerie ou explorations électrophysiologiques – ne permettent pas toujours de diagnostiquer efficacement les perturbations secondaires les plus complexes. La microdialyse cérébrale est une technique micro-invasive innovante qui permet d'analyser la biochimie des tissus et de monitorer l'état métabolique du cerveau lésé [17]. Elle repose sur la mise en place d'un cathéter de microdialyse dans la substance blanche du parenchyme cérébral. Un analyseur enzymatique mesure dans le microdialysat les concentrations de glucose, lactate, pyruvate et glutamate et de calculer le rapport lactate/pyruvate.

Le glucose est un substrat énergétique essentiel pour le cerveau. En contexte d'agression, son utilisation est altérée, conduisant à un état de défaillance énergétique potentiellement néfaste. Au sein du cerveau, ce sont les astrocytes qui assurent le métabolisme du glucose grâce à la glycolyse. Cette cascade enzymatique aboutit à la formation de pyruvate qui est soit utilisé par la mitochondrie (phosphorylation oxydative), soit transformé en lactate. Deux situations physiopathologiques conduisent à une augmentation de la production de lactate :

- En cas de carence en oxygène (hypoxémie / ischémie) ou de dysfonction mitochondriale, la chaîne de transfert d'électron et le cycle de Krebs sont altérés. On observe une accumulation de H⁺ et de lactate, et une altération de l'état redox cellulaire qui se traduit par une augmentation du rapport lactate pyruvate. Cet état caractérise la glycolyse anaérobie et l'hyperlactatémie de type A.
- La stimulation des récepteurs β -adrénergiques (états hyperadrénergiques secondaires à l'état d'agression ou au traitement par catécholamines) entraîne la production d'ADP par l'AMPc, l'activation des transporteurs du glucose et la stimulation des enzymes de la glycolyse. Celle-ci aboutit à une production accrue de pyruvate et de lactate. Dans cette situation, la glycolyse est dite aérobie et ne s'accompagne pas d'acidose. On parle d'hyperlactatémie de type B.

La microdialyse cérébrale permet de mesurer les perturbations du métabolisme oxydatif cérébral et de détecter plus précocement une hypoperfusion cérébrale chez les patients traumatisés crâniens [18] ou au décours des hémorragies méningées [19]. La microdialyse cérébrale a également permis de mieux comprendre les mécanismes d'adaptation du cerveau lésé. Par exemple, afin de compenser la carence relative en glucose, le cerveau met en place des mécanismes adaptatifs permettant d'utiliser le lactate ou les corps cétoniques (β -hydroxybutyrate et acétoacétate) comme substrats énergétiques alternatifs [20]. Des données expérimentales *in vitro* et chez l'animal

suggèrent que le lactate possède des effets neuroprotecteurs potentiellement intéressants en thérapeutique.

Trauma crânien : garder les idées fixes

D'après la communication du Dr Thomas Kapapa (Service de Neurochirurgie, Hôpital Universitaire de Ulm, Allemagne)

L'intitulé de cet exposé a été choisi comme un « clin d'œil » à la publication en 2011, par une équipe de neurochirurgiens Allemands, d'une revue étudiant la prévalence, les facteurs de risque et le pronostic des traumatismes crâniens dans la bande dessinée *Astérix et Obélix* [21]. Sur les 34 volumes alors publiés, les auteurs ont décompté 704 traumatismes faciaux et/ou crâniens (sexe ratio homme/femme 116). Les deux-tiers de ces traumatismes affectaient des Romains (450/704, 64 % - en grande majorité des hommes de troupe) alors que les Gaulois ne représentaient que 120/704 (12 %) victimes. À l'inverse, les Gaulois étaient à l'origine de 614/704 (87 %) traumatismes crâniens (dont 406/704 (57 %) directement attribuables à Astérix et Obélix) alors que les Romains n'étaient à l'origine que de 32/704 (5 %) des traumatismes crâniens. Le mécanisme le plus fréquemment impliqué était un choc direct contondant (696/704, 99 %) au cours d'une attaque (690/704, 98 %).

Concernant la gravité des traumatismes crâniens, 225/704 (32 %) étaient considérés comme légers (GCS 13-15), 89/704 (13 %) comme modérés (GCS 9-12) et 390/704 (55 %) comme sévères. Des ecchymoses périorbitaires étaient associées dans 359/704 (51 %) et 71/704 (10 %) des cas respectivement, sans autre signe évocateur de fracture de la base du crâne. Il était noté néanmoins des signes cliniques inquiétants chez 14/704 (2 %) des victimes ; 13 patients avaient des signes de décérébration/décortication et 1 patient présentait un myosis bilatéral punctiforme. Enfin, il était fréquemment relevé (188/704, 28 %) une paralysie d'un des deux nerfs hypoglosses, responsable d'une protrusion latérale de la langue. Certains facteurs associés à la gravité du traumatisme crânien ont été étudiés dans cette étude. La perte du casque pendant le combat (porté par 497/704 (71 %) des victimes) apparaissait comme associée à un traumatisme crânien plus sévère. De même, lorsque l'auteur du traumatisme crânien avait absorbé une substance appelée « potion magique », on observait une diminution significativement plus importante du niveau de conscience. Enfin, la présence à l'examen clinique d'une paralysie d'un nerf hypoglosse était associée à un traumatisme crânien plus sévère. Le pronostic des traumatismes crâniens était néanmoins excellent dans cette étude. Aucun décès ni aucune séquelle neuro-

logique n'étaient observés. Bien que le suivi, à court/moyen/long terme, soit inconstant, des nouvelles de certaines victimes étaient parfois disponibles plusieurs mois après. Les symptômes neurologiques régressaient le plus souvent en quelques minutes ou quelques heures. Il était noté que la substance appelée « potion magique » permettait dans un nombre non négligeable de cas une amélioration franche des symptômes, notamment des troubles de la conscience.

Encéphalopathies métaboliques en réanimation

D'après la communication du Dr Nicolas Weiss (Réanimation Neurologique APHP Pitié Salpêtrière. Brain Liver Study Group)

L'encéphalopathie métabolique correspond à une agression cérébrale aiguë ou chronique due à un déficit en une substance ou à une « intoxication » à une substance endogène ou exogène. Son incidence varie entre 10 à 30 % des troubles de la conscience en réanimation. Une encéphalopathie métabolique doit être évoquée devant des troubles neurologiques dans un contexte particulier (diabète, insuffisance rénale chronique, cirrhose, prise médicamenteuse importante (nombreux médicaments), erreur innée du métabolisme connue). La présence d'ondes triphasiques à l'EEG signe le diagnostic d'encéphalopathie métabolique. Cependant, ces ondes peuvent manquer sans éliminer le diagnostic et elles n'orientent pas sur la cause. En l'absence de diagnostic ou de contexte évident (hypoglycémie, hypercapnie, urémie importante, dysnatrémie, dyscalcémie, cirrhose, intoxication), le dosage de l'ammoniémie doit être demandé. En l'absence de démarche diagnostic validée, le raisonnement pourra ensuite intégrer le dosage de l'ammoniémie [22] et les résultats de l'IRM cérébrale.

- Une ammoniémie augmentée doit faire évoquer une encéphalopathie hépatique de type C (sur cirrhose), des *shunts* portosystémiques, les hyperammoniémies médicamenteuses, les anomalies du cycle de l'urée, une chirurgie bariatrique ou une urétérosigmoidostomie
- Certaines encéphalopathies présentent des anomalies IRM : encéphalopathie hépatique (mais uniquement en spectroscopie), encéphalopathies liées à la présence de *shunts* porto-systémiques, encéphalopathie au métronidazole, encéphalopathie de Gayet-Wernicke, encéphalopathie carencielle en B12 ou folates.
- Si l'ammoniémie et l'IRM cérébrale sont normales, il faudra évoquer une hypothyroïdie, un hypocorticisme, des erreurs innées du métabolisme (≠ cycle de l'urée), des encéphalopathies carencielles (B1, PP, C, B12, folates...) ou le plus souvent une encéphalopathie médicamenteuse.

En cas d'hyperammoniémie et de défaillance hépatique [23], le NH₄⁺ en excès est transformé par les astrocytes en glutamine, substance osmotiquement active. Dans l'encéphalopathie hépatique de type A (insuffisance hépatocellulaire aiguë), l'augmentation brutale de glutamine dans l'astrocyte va être responsable d'un œdème cytotoxique et d'un relargage de glutamate. Dans l'encéphalopathie hépatique de type C (cirrhose), l'astrocyte s'adapte à cette augmentation de glutamine en relarguant des osmolytes (taurine et myoinositol) permettant d'éviter l'œdème cytotoxique.

Les maladies héréditaires du métabolisme sont des pathologies rares et sont secondaires à un déficit enzymatique dû à une ou plusieurs mutations. Elles peuvent être distinguées en 3 groupes physiopathologiques :

1. Une intoxication endogène par accumulation de substances toxiques en amont du déficit enzymatique
2. Un déficit énergétique par défaut de production de substrats en aval du déficit enzymatique
3. Un déficit de synthèse ou de catabolisme de molécules complexes (maladies lysosomiales, peroxysonales, défauts de glycosylation des protéines)

En dehors de troubles neurologiques inexplicables (sommolence, confusion, encéphalopathie, absence de réveil à l'arrêt des sédations), la présence d'une rhabdomyolyse, d'une hyperammoniémie et d'une hyperlactacidémie doit faire évoquer une maladie héréditaire du métabolisme. D'autres examens comme la spectroscopie par résonance magnétique peuvent aider au diagnostic [24].

Encéphalopathie septique : c'est quoi ce délire ?

D'après la communication du Pr Tarek Sharshar (Réanimation Médico-chirurgicale, Hôpital Raymond Poincaré)

L'encéphalopathie associée au sepsis (EAS) est un syndrome multifactoriel caractérisé par un dysfonctionnement cérébral diffus induit par la réponse systémique à l'infection sans signe clinique ou de laboratoire d'infection cérébrale directe ou d'autres types d'encéphalopathie (par exemple, encéphalopathie hépatique ou rénale) [25]. Le terme encéphalopathie associée au sepsis est préférable au terme habituellement utilisé « encéphalopathie septique » qui, pour certains, implique une infection directe du système nerveux central [26]. La dysfonction cérébrale due au sepsis a été une cause sous-estimée de délirium ou d'altération de l'état mental chez les patients gravement malades, principalement parce qu'il n'y a pas de marqueurs cliniques ou biologiques précis et bien établis des dommages pour évaluer la dysfonction cérébrale résultant du sepsis. Le spectre clinique de l'EAS peut aller d'une légère

inattention ou désorientation, agitation et hyper-sommolence au coma. Il existe maintenant un faisceau de preuves biologiques, neurologiques et neurophysiologiques soutenant l'hypothèse d'un dysfonctionnement cérébral et plus particulièrement du tronc cérébral chez les patients souffrant d'EAS. Il a été documenté des anomalies de l'électroencéphalographie (EEG) [27] et des potentiels évoqués somatosensoriels (SSEP) [28] de même qu'une augmentation des biomarqueurs tels que la NSE, la protéine S-100 β et des anomalies structurelles cérébrales détectées par neuroimagerie. Il faut souligner qu'aucune de ces anomalies n'est spécifique et que l'EAS reste un diagnostic d'exclusion qui ne peut être diagnostiqué qu'après que d'autres causes infectieuses, métaboliques et toxiques ont été écartées par des investigations appropriées. Les manifestations neurologiques les plus connues et établies de la septicémie sont aiguës au début et supposées être largement réversibles avec un traitement adéquat. Cependant, des preuves de plus en plus nombreuses dans les modèles animaux et les études humaines suggèrent que des séquelles cognitives importantes à long terme sont associées à l'EAS. Ces changements cognitifs à long terme sont variés et englobent principalement l'activité psychomotrice, les déficits de mémoire visuelle et fonctionnelle, la fluidité verbale et la construction visuelle.

Une histoire d'anticorps : encéphalites auto-immunes

D'après la communication du Pr Romain Sonnevill (Service de Réanimation et Maladies Infectieuses, APHP Bichat)

Les encéphalites recoupent un panel hétérogène de maladies caractérisées par une inflammation du parenchyme cérébral se manifestant typiquement par des troubles de la vigilance, de la fièvre, éventuellement associés à des signes de localisation neurologiques et des manifestations épileptiques. L'incidence des encéphalites est d'environ 5 à 10 cas pour 100 000 habitants. Dans l'étude de Granerod *et al.*, les principales causes étaient infectieuses (42 %) et immunes (21 %), aucune étiologie n'était retrouvée dans 37 % des cas [29]. Une encéphalite à *Herpes simplex virus* (HSV) était diagnostiquée dans 22 % des cas, une encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) dans 14 % des cas et une encéphalite auto-immune dans 9 % des cas. Un traitement anti-infectieux probabiliste par acyclovir (10 mg/kg/8h IVL) et amoxicilline (200 mg/kg/24h en perfusion continue) est recommandé. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a un intérêt diagnostique et les lésions temporales bilatérales étaient associées à un risque relatif d'encéphalite à

HSV (*versus* auto-immune) < 1 dans l'étude de Chow *et al.* [30]. L'identification de nouveaux biomarqueurs associés à de nouveaux syndromes a modifié l'approche diagnostique des encéphalites auto-immunes au cours des dix dernières années. L'encéphalite à anticorps (Ac) anti-NMDA est ainsi l'entité clinique la plus emblématique dans ce contexte. Elle touche des femmes jeunes dans la majorité des cas et est associée à la découverte d'une tumeur dans près d'un cas sur deux [31]. Un traitement immunomodulateur précoce associant une corticothérapie associée à d'autres interventions (e.g., Immunoglobulines intraveineuses, échanges plasmatiques, rituximab, cyclophosphamide) est associé à une amélioration du pronostic. L'encéphalite à Ac anti-NMDA peut survenir dans les suites d'une encéphalite à HSV, particulièrement chez l'enfant. L'ADEM se manifeste par de la fièvre, des crises d'épilepsie dans 30 % des cas, un déficit moteur dans 70 % des cas, une pléiocytose à l'examen du liquide céphalo-rachidien sans diagnostic microbiologique et des lésions de la substance blanche diffuses ou multifocales à l'IRM encéphalique. Sa prise en charge repose sur une corticothérapie à haute dose par voie intraveineuse.

Conclusions

Si le cerveau est une nouvelle frontière pour la réanimation, nous avons déjà effectué les premiers pas au-delà de cette limite. Nous avons appris à détecter des signatures non comportementales des processus cognitifs et nous assistons probablement à la naissance d'une nouvelle taxonomie des troubles de la conscience. Nous avons amélioré notre compréhension des pathologies neurologiques liées à la réanimation et l'utilisation de ces connaissances dans la création des nouvelles approches thérapeutiques plus personnalisées et plus efficaces semble déjà à notre portée. Nombreuses questions sont encore sans réponse, mais des interactions synergiques entre chercheurs et réanimateurs nous permettent d'espérer des avancées cliniques et fondamentales majeures dans un avenir proche.

Remerciements

Les auteurs remercient Martin Lavillonnière, Mathieu Lloung et Florence Neels pour leur aide dans l'organisation de ce séminaire au sein de la Maison de la Réanimation.

La Commission de Recherche Translationnelle remercie chaleureusement pour leur participation au séminaire : Benjamin Rohaut, Estelle Bonin, Jacques Luauté, Stein Silva, Maur Oddo, Thomas Kapapa, Étienne Gayat, Nicolas Weiss, Romain Sonnevill, Tarek Sharshar.

Conflits d'intérêts

Le séminaire de Recherche Translationnelle a été financé grâce à un soutien des laboratoires MICROMED et NATUS DELTAMED.

Affiliations

¹Service de Réanimation URM

Toulouse NeuroImaging Center (ToNIC lab UMR 1214 INSERM/UPS) CHU Purpan, F-31300 Toulouse, France

²Unité de Neurophysiologie et Neuromodulation

Service de Physiologie Exploration Fonctionnelle et Service de Réanimation Hôpital Raymond-Poincaré, Assistance Publique- Hôpitaux de Paris GHU Paris Saclay Inserm UMR 1173 Infection et inflammation (2I) Université de Versailles (UVSQ)

³Centre antipoison et toxicovigilance de Paris

Fédération de toxicologie, Hôpital Fernand-Widal Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, F-75475 Paris, France

⁴Service de Médecine Intensive Réanimation

Hôpital Tenon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris 75020 Paris, France

⁵Service de Réanimation et Surveillance Continue Médico-Chirurgicales

Pédiatriques, Hôpital Necker Enfants-Malades Université de Paris, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris 75743, Paris Cedex 15

⁶Center for Experimental and Molecular Medicine

Amsterdam University Medical Centers, location Academic Medical Center University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Service de Réanimation Médicale et Maladies Infectieuses

CHU de Rennes, Hôpital Pontchaillou, F-35033 Rennes, France

⁷Service de Médecine Intensive et Réanimation

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Hôpital Saint-Louis, F-75010 Paris, France

⁸Service de Réanimation

CHU de Montpellier

F- 34090 Montpellier France

⁹Institut für Anästhesiologische Pathophysiologie

Und Verfahrensentwicklung, Universitätsklinikum

D-89081 Ulm, Germany

¹⁰Service de Réanimation Médicale

Hôpital Henri-Mondor

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, F-94010 Créteil, France

¹¹Service de Médecine Intensive

Hôpital Salengro

CHU de Lille, F-59037 Lille, France

Références

- Dehaene S, Changeux JP (2011) Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*.;70:200-227. DOI : [10.1016/j.neuron.2011.03.018](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.03.018)
- Wijdicks EF, Rabinstein AA, Bamlet WR, Mandrekar JN (2011) FOUR score and Glasgow Coma Scale in predicting outcome of comatose patients: a pooled analysis. *Neurology*. 77:84-85. DOI : [10.1212/WNL.0b013e318220ac06](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318220ac06)
- Claassen J, Doyle K, Matory A et al (2019) Detection of Brain Activation in Unresponsive Patients with Acute Brain Injury. *N Engl J Med*. 380:2497-2505. DOI : [10.1056/nejmoa1812757](https://doi.org/10.1056/nejmoa1812757)
- Monti MM, Vanhauzenhuyse A, Coleman MR et al (2010) Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med*. 362:579-589. DOI : [10.1056/nejmoa0905370](https://doi.org/10.1056/nejmoa0905370)

5. Stender J, Gosseries O, Bruno MA et al (2014) Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *Lancet*. 384:514-522. DOI : [10.1016/s0140-6736\(14\)60042-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60042-8)
6. Sarasso S, Rosanova M, Casali AG et al (2014) Quantifying cortical EEG responses to TMS in (un)consciousness. *Clin EEG Neurosci*. 45:40-49. DOI : [10.1177/1550059413513723](https://doi.org/10.1177/1550059413513723)
7. Fernandez-Espejo D, Norton L, Owen AM (2014) The clinical utility of fMRI for identifying covert awareness in the vegetative state: a comparison of sensitivity between 3T and 1.5T. *PLoS One*. 9:e95082. DOI : [10.1371/journal.pone.0095082](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095082)
8. Perrin F, Castro M, Tillmann B, Luaute J (2015) Promoting the use of personally relevant stimuli for investigating patients with disorders of consciousness. *Front Psychol*. 6:1102. DOI : [10.3389/fpsyg.2015.01102](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01102)
9. Heine L, Tillmann B, Hauet M et al (2017) Effects of preference and sensory modality on behavioural reaction in patients with disorders of consciousness. *Brain Inj*. 31:1307-1311. DOI : [10.1080/02699052.2017.1306108](https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1306108)
10. Bourdillon P, Hermann B, Sitt JD, Naccache L (2019) Electromagnetic Brain Stimulation in Patients With Disorders of Consciousness. *Front Neurosci*. 13:223. DOI : [10.3389/fnins.2019.00223](https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00223)
11. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E et al (2012) Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 366:819-826. DOI : [10.1056/nejmoa1102609](https://doi.org/10.1056/nejmoa1102609)
12. Silva S, Peran P, Kerhuel L et al (2017) Brain Gray Matter MRI Morphometry for Neuroprognostication After Cardiac Arrest. *Crit Care Med*. 45:e763-e771. DOI : [10.1097/ccm.0000000000002379](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002379)
13. Velly L, Perlberg V, Boulier T et al (2018) Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long-term neurological outcomes in patients after cardiac arrest: a multicentre, international, prospective, observational, cohort study. *Lancet Neurol*. 17:317-326. DOI : [10.1016/s1474-4422\(18\)30027-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30027-9)
14. Malagurski B, Peran P, Sarton B et al (2019) Topological disintegration of resting state functional connectomes in coma. *Neuroimage*. 195:354-361. DOI : [10.1016/j.neuroimage.2019.03.012](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.03.012)
15. Malagurski B, Peran P, Sarton B et al (2017) Neural signature of coma revealed by posteromedial cortex connection density analysis. *Neuroimage Clin*. 15:315-324. DOI : [10.1016/j.nicl.2017.03.017](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.03.017)
16. Peran P, Malagurski B, Nemmi F et al (2020) Functional and Structural Integrity of Frontoparietal Connectivity in Traumatic and Anoxic Coma. *Crit Care Med*. 48:e639-e647. DOI : [10.1097/ccm.0000000000004406](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004406)
17. Oddo M, Hutchinson PJ (2018) Understanding and monitoring brain injury: the role of cerebral microdialysis. *Intensive Care Med*. 44:1945-1948. DOI : [10.1007/s00134-017-5031-6](https://doi.org/10.1007/s00134-017-5031-6)
18. Bouzat P, Marques-Vidal P, Zerlauth JB et al (2015) Accuracy of brain multimodal monitoring to detect cerebral hypoperfusion after traumatic brain injury*. *Crit Care Med*. 43:445-452. DOI : [10.1097/ccm.0000000000000720](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000720)
19. Patet C, Quintard H, Zerlauth JB et al (2017) Bedside cerebral microdialysis monitoring of delayed cerebral hypoperfusion in comatose patients with poor grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurosurg Psychiatry*. 88:332-338. DOI : [10.1136/jnnp-2016-313766](https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313766)
20. Oddo M, Vespa P, Menon DK (2019) Boosting the injured brain with supplemental energy fuels. *Intensive Care Med*. 45:872-875. DOI : [10.1007/s00134-018-05517-6](https://doi.org/10.1007/s00134-018-05517-6)
21. Kamp MA, Sloty P, Sarikaya-Seiwert S et al (2011) Traumatic brain injuries in illustrated literature: experience from a series of over 700 head injuries in the Asterix comic books. *Acta Neurochir (Wien)*. 153:1351-1355; discussion 1355. DOI : [10.1007/s00701-011-0993-6](https://doi.org/10.1007/s00701-011-0993-6)
22. Mallet M, Weiss N, Thabut D, Rudler M (2018) Why and when to measure ammonemia in cirrhosis? *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 42:505-511. DOI : [10.1016/j.clinre.2018.01.004](https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.01.004)
23. Weiss N, Jalan R, Thabut D (2018) Understanding hepatic encephalopathy. *Intensive Care Med*. 44:231-234. DOI : [10.1007/s00134-017-4845-6](https://doi.org/10.1007/s00134-017-4845-6)
24. Rudler M, Weiss N, Perlberg V et al (2018) Combined diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy to predict neurological outcome before transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Aliment Pharmacol Ther*. 48:863-874. DOI : [10.1111/apt.14938](https://doi.org/10.1111/apt.14938)
25. Annane D, Sharshar T (2015) Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir Med*. 3:61-69. DOI : [10.1016/s2213-2600\(14\)70246-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70246-2)
26. Heming N, Mazeraud A, Verdonk F et al (2017) Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy. *Crit Care*. 21:65. DOI : [10.1186/s13054-017-1643-z](https://doi.org/10.1186/s13054-017-1643-z)
27. Azabou E, Fischer C, Guerit JM et al (2017) Neurophysiological assessment of brain dysfunction in critically ill patients: an update. *Neurol Sci*. 38:715-726. DOI : [10.1007/s10072-017-2824-x](https://doi.org/10.1007/s10072-017-2824-x)
28. Azabou E, Magalhaes E, Braconnier A et al (2015) Early Standard Electroencephalogram Abnormalities Predict Mortality in Septic Intensive Care Unit Patients. *PLoS One*. 10:e0139969. DOI : [10.1371/journal.pone.0139969](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139969)
29. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW et al (2010) Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 10:835-844. DOI : [10.1016/s1473-3099\(10\)70222-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70222-x)
30. Chow FC, Glaser CA, Sheriff H et al (2015) Use of clinical and neuroimaging characteristics to distinguish temporal lobe herpes simplex encephalitis from its mimics. *Clin Infect Dis*. 60:1377-1383. DOI : [10.1093/cid/civ051](https://doi.org/10.1093/cid/civ051)
31. de Montmollin E, Demeret S, Brule N et al (2017) Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis in Adult Patients Requiring Intensive Care. *Am J Respir Crit Care Med*. 195:491-499. DOI : [10.1164/rccm.201603-0507oc](https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0507oc)