Neuro-développement et Cardiopathies Congénitales

Physio-pathologie & LESIONS

Dr ALACOQUE – Réanesthésie des cardiopathies congénitales @ CHU de Toulouse

CHU de Toulouse

Impact de la chirurgie sur le développement neurologique

- Petite ALTERATION du Q.I.
- **CONVULSIONS**
- **ALTERATION du TONUS**
- TROUBLES :
  - De la **conscience**
  - **Visuospatial & Visuomoteur**
  - De la **Mémoire** a court terme & apprentissage
  - **Vigilance et attention**
  - Hyperactivité
  - Autisme
  - **Fluence verbale** et du discours organisé

- <u>1 AN</u>
  - Retard **acquisitions motrices**
- <u>2 ANS ½</u>
  - Retard **acquisition langage**
- <u>4 ANS :</u>
  - Trouble des fonctions motrices fines & grossières
  - Trouble de la production du langage
- **↑ TROUBLES SCOLAIRES**

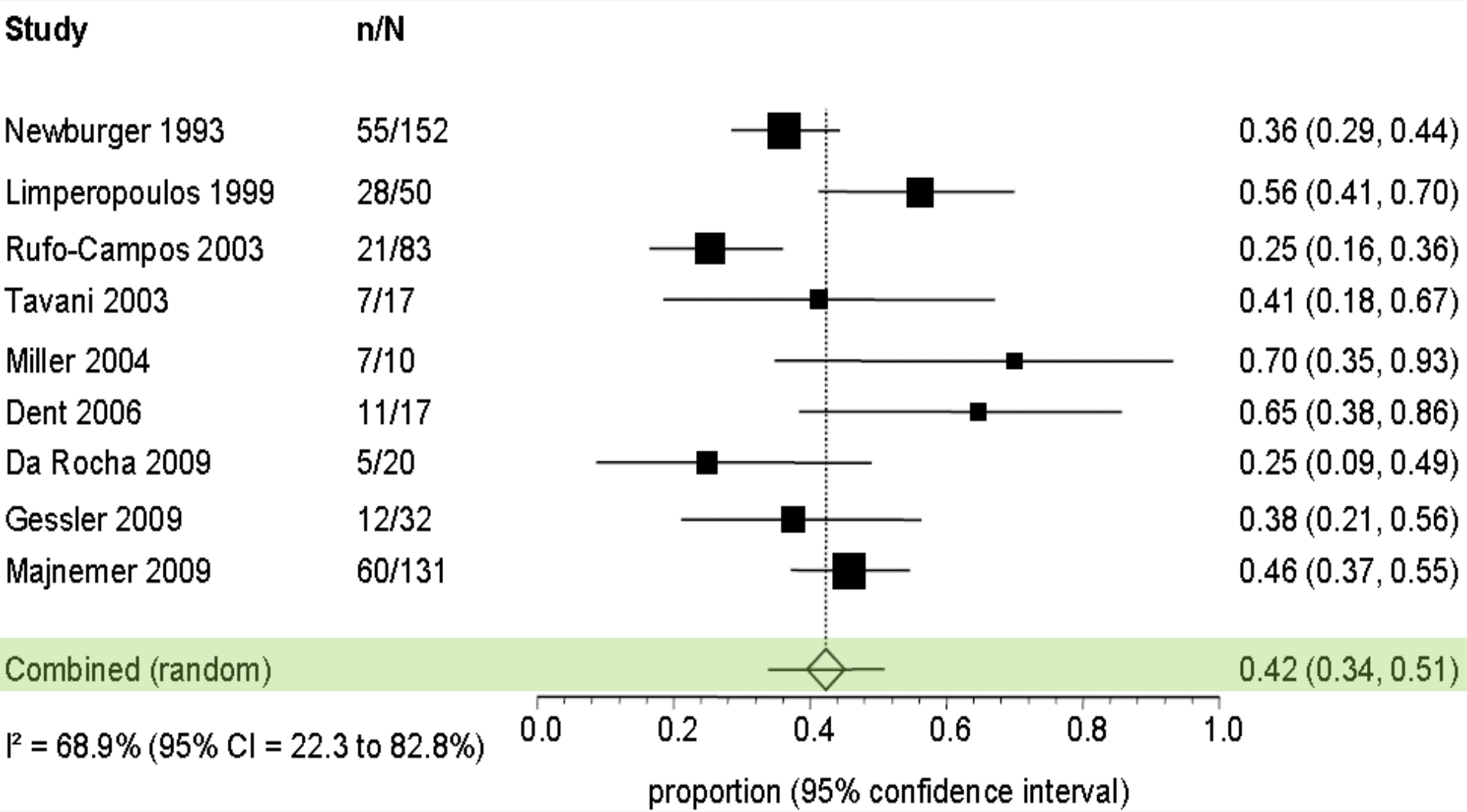
VULNERABILITE sélective du SNC

- **REGIONS VULNERABLES**
  - SYSTEME LIMBIQUE
    - Cellules pyramidales ⇔ Région CA1 hippocampe
  - CERVELET
    - Cellules de Purkinje
  - STRIATUM
    - Neurones petits et moyens
  - CORTEX
    - Couches 3,5, et 6
- **FACTEURS ↗ VULNERABILITE**
  - ↑↑ ® N-methyl-D-aspartate
  - ↓↓ N-acetyl-aspartate ⇔ marqueur neuronale cerveau adulte
  - ↑ DEMANDE METABOLIQUE par rapport à la S. BLANCHE

TROUBLES:

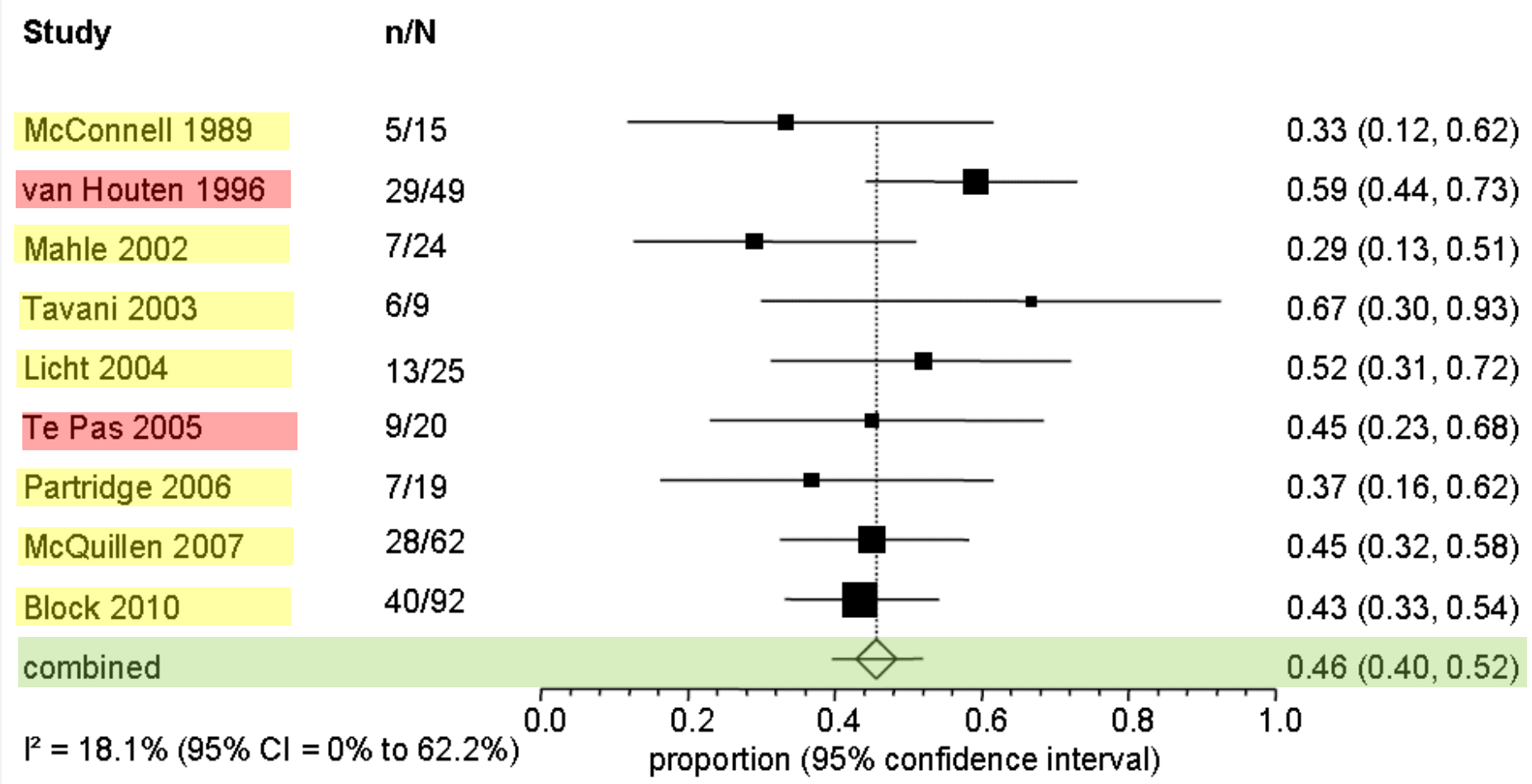
Moteur
Coordi-nation
Cognitif
Mémoire court terme
Emotion
Conduites

ALTERATION du neuro-développement 5 ans après chirurgie des C.H.D.



PREVALENCE : 42%

LESIONS cérébrales constituées après chirurgie des C.H.D.

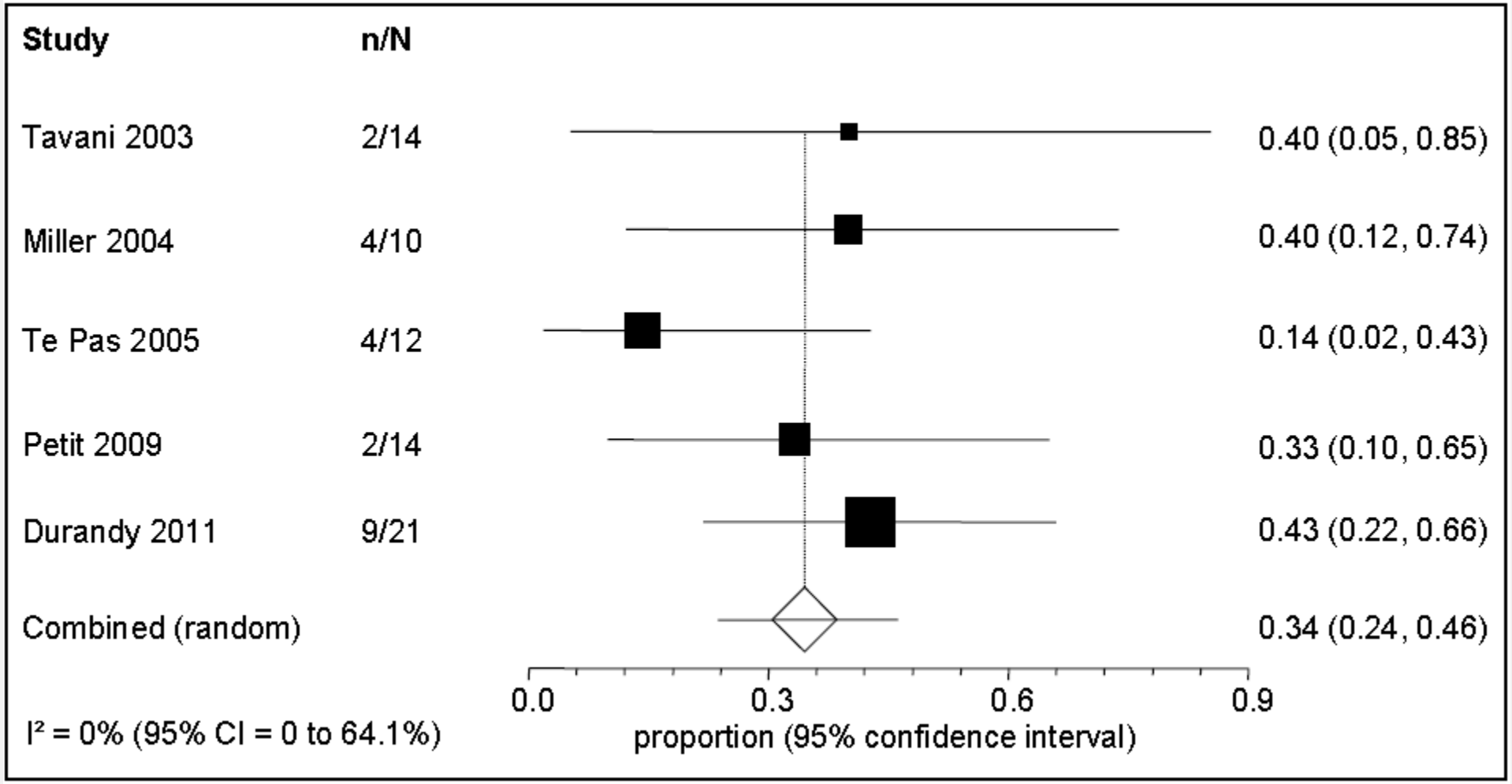


ETF IRM

PREVALENCE : 46%

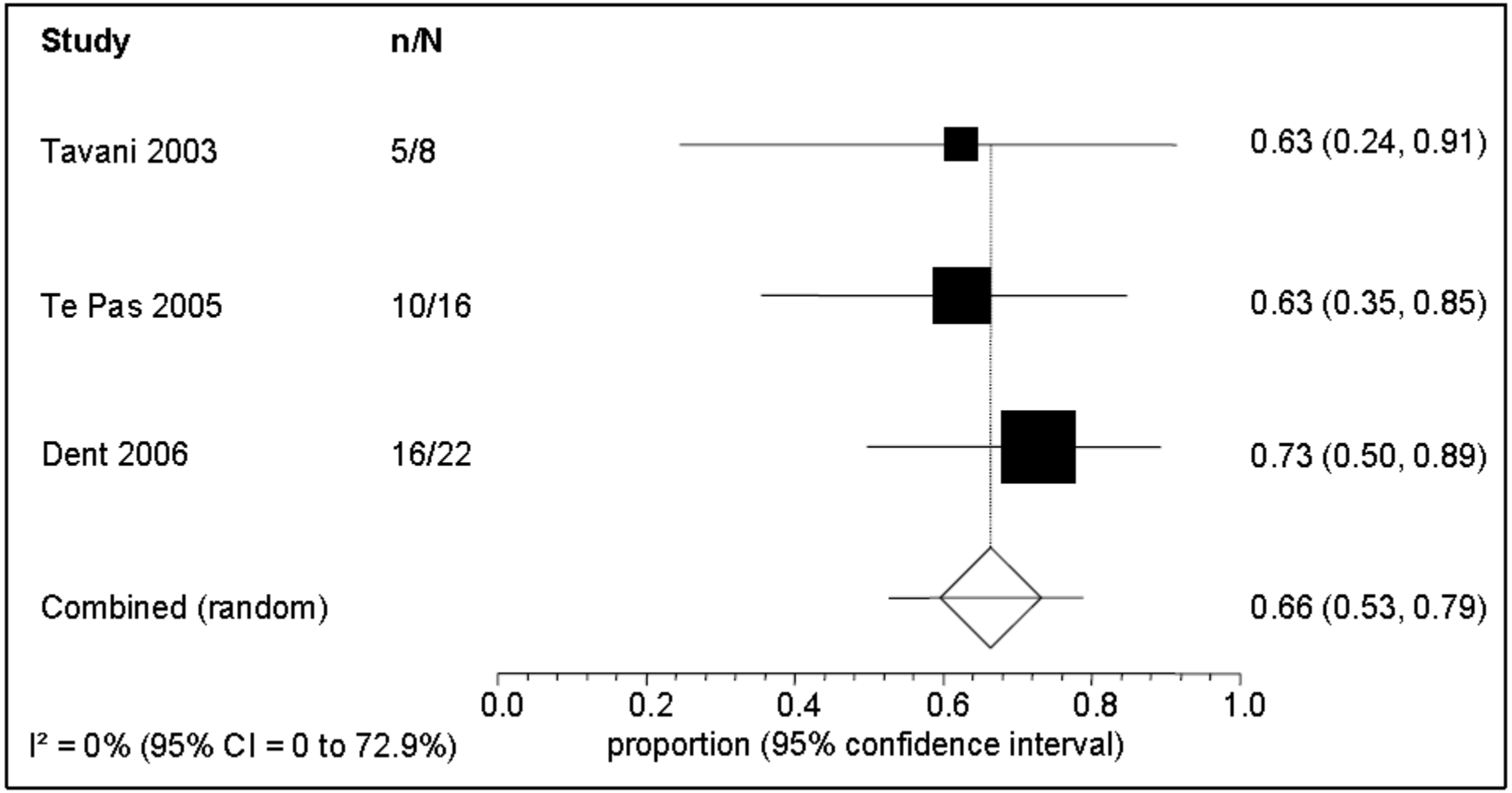
PREVALENCE des lésions pour les TGV

PREVALENCE des lésions pour les TGV



PREVALENCE : 34%

PREVALENCE des lésions pour chirurgie de la voie Gauche CoA et SAo



PREVALENCE : 67%

CAS DES CARDIOPATHIES CONGENITALES

VIE FOETALE	NAISSANCE	CATHE-TERISME	CHIRURGIE	REANI-MATION
•**Syndromes Génétiques** •Anomalie de perfusion cérébrale IU •**Infarctus et lésion SB néonatales** 30-40% •**ANOMALIE de développement et de fonction**	•💣Fermeture du **CANAL ARTERIEL** ☠ •Instabilité hémodyn. •**hypoxémie ⇔ lésions** : intérêt du dépistage + correction •Césa.> AVB •Hyperviscosité •Bas débit ❤	•Lésion **ischémique ou embolique** •0.3% -1.5% •**RASHKIND** : lésion embolique **Vs** lésion ischémique SB si PaO2<40 (à J3 de vie)	•**CEC** -embolies -**Inflammation** -Hémodilution -UF pH -débit continu -PPC -température •Ischémie-reperfusion (O2, RL)	•Arrêt cardiaque •MCE •**ECMO** •Bas Débit cardiaque (**LCOS + hypoxie**) •Embolie gazeuse

I

- **ISCHEMIE**
  - Embolie (gaz ,fibrinocruorique) , pb perfusion, Hypoxie, Hémodilution, désaturation

M

- **METABOLISME**
  - Hypoglycémie et Acidose , lactates ; Stress oxydatif de reperfusion.

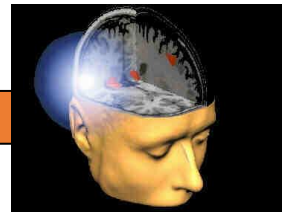
E

- **ELECTROLYTE (distorsion)**
  - HYPONATREMIE

L

- **LESION CEREBRALE**
  - **REVERSIBILITE** puis lésion constituée **(mécanisme TEMPS/INTENSITE dépendant)**

NEURO - monitoring



FACTEURS **PRE** OPERATOIRES

- **Lésions Cérébrales Pré existantes : 30-40%**
  - (3ème Trimestre)
  - Volume cérébral des CHD plus petit
  - retard de développement / maturation neuro-axonale
  - metabolisme altéré

Circulation , 2010;121:26-33 ; JTCS , 2009 NEJM , 2007

- **Complications du KT Cardiaque = 0,3 à 1,3 %**

FACTEURS **PER** OPERATOIRES

- **L'embolie cérébrale gazeuse, particulaire**
  - risque élevé (shunt D-G, TGV) :152/patient
- **La réponse inflammatoire**
  - chez l'adulte : 10% encéphalopathie, 70% altérations tests psychométriques
  - chez le NN et N risque accru de LPV, corrélé aux niveaux TNFα, IL-6, IL1-β
- **Le vol diastolique par la collatéralité aorto-pulm**
  - -> jusqu'à 30% du Qs
  - à partir des vaisseaux des tête et cou-> choréoathétose
  - collatérales ralentissent le refroidissement cérébral

FACTEURS **PER** OPERATOIRES

- **L'arrêt circulatoire en hypothermie profonde**
  - *Boston Circulatory Arrest Study*: *Newburger 1993, Hickey 1998*
  - *arrêt circulatoire vs perf cérébrale séléctive (ACP/RCP)*
  - arrêt circuilatoire > 30'
    - -> ⇑risque de convulsion postop
    - 1an : durée de l'arrêt circulatoire ~tests de psychomotricité
    - 4ans : developpement moteur, QI idem, altération des fonctions cognitives
  - perte de l'autorégulation, Greeley 1989: le DSC est proportionnel à la PAM à 18-22°C
  - La perte de l'autorégulation persiste en postop, (H6-H20)Bassan, 2005

TECHNIQUES SPECIFIQUES : CEC

- **Arrêt circulatoire hypothermique** : à 15° le métabolisme cérébral n'est que 17% (-7% par degré). Cela permet théoriquement une intervention de 30 minutes.
- **Utilisation de la perfusion rétrograde** améliore le pronostic et permet de prolonger le temps d'intervention
- Effets protecteurs de l'érythropoïétine et du fructose 1-6 biphosphate contre l'ischémie cérébrale
- Utilisation de filtre contre les leucocytes
- Hypothermie post-ischémique (modérée)

La controverse du Rashkind !!

McQuillen and col.(San Francisco), «Rashkind dangereux»
Vs **Petit and col.**(Philadelphia), «Rashkind inoffensif»

- Différences entre les deux études (n = 29 et 26), pour *Petit and col.* : Instabilité hémodynamique : critère d'exclusion
- Fréquence du Rashkind moindre (53 % vs 66 %)
- Rashkind effectué en salle de KT
- Accès ombilical très majoritaire
- Poursuite Prostine après Rashkind systématique
- Critères variables d'interprétation IRM (*Is it a small stroke or a single, large, acute WMI ?*)

A. Preoperative brain injury

		Stroke		WMI			IVH	
	Preoperative injury	<1/3	1/3–2/3	Mild	Moderate	Severe	Grade 1	Grade 2
TGA (62)	28 (45%)	17 (27%)	1 (2%)	9 (15%)	3 (5%)	1 (2%)	2 (3%)	2 (2%)
SVP (30)	12 (40%)	5 (17%)	—	3 (10%)	4 (13%)	1 (3%)	—	3 (10%)
Total (92)	40 (43%)*	23 (25%)			21 (23%)		7 (8%)	

- Facteurs de risques des lésions cérébrales préopératoires :
  - SaO2 basses (*p= .007*)
  - Septostomie Atriale (Risque X 2, *p= .003*)
- Les 18 nouveaux-nés associant TGV + Infarctus ont «bénéficié» d'un Rashkind
- Pour les nouveaux-nés présentant des lésions de la substance blanche (WMI), il existe une corrélation non significative avec :
  - un accouchement par césarienne(31% vs 10 %, *p= .05*)
  - un arrêt cardiaque préopératoire(10% vs 0%, *p= .05)*

La controverse du Rashkind !!

- R**isque accru de WMI si :**
  - Absence de saut de saturation après le Rashkind
  - PaO2 < 40 mmHg à J3 de vie

- Il faut **choisir entre deux risques potentiels**
  - Hypoxie prolongée Vs Rashkind

- le Rashkind n'est pas remis en question si **l'indication est correctement posée (Instabilité et/ou Hypoxie)**

Facteurs prédictifs CLINIQUES de l'atteinte neurologique postopératoire

- Facteurs prédictifs pour un retard de developpement psychomoteur et cognitif :
  - Sdr génétique,
  - RCIU,
  - allèle ε2 de l'apoprotéine A
  - chirurgie palliative,
  - anomalie ex neurologique en postop,
  - microcéphalie pré et postop
  - arrêt circulatoire en hypothermie plus à risque que la perfusion cérébrale sélective
  - cardiopathie cyanogène

Facteurs prédictifs (BIO-MONITORING) de l'atteinte neurologique postopératoire

- Marqueurs précoces (24-48h) :
  - bas âge , complexité CHD (OR=10), acidose métabolique (OR=0,4 pour pH > 7,35), lactate (OR=1/mg/dl≈1/mmol/L) <H24
- 13% convulsions éléctriques, sans valeur prédictive
- EEG:
  - ondes lentes à J2-J5 chez l'enfant, sans valeur prédictive
  - -silences > 50'' chez le NN prédictif pour séquelles lourdes
  - -ondes lentes chez le NN si hyponatrémie < 130mmol/L
- NSE
- prot S-100

CONCLUSIONS : PREVENTION

REANIMATION des ACSOS

NON MODIFIABLE ACTUELLEMENT

- Immaturité fétale et cerveau de «préma» à terme
- Développement In Utero

MODIFIABLE

- Condition du Rashkind
- Période pré opératoire: O2, Acidose, bas débits
- CEC et protection cérébrale
- Monitoring par la NIRS pré per & post opératoire
- Réa: Diagnostic rapide des bas débits post CEC, NIRS, anticoagulation, glycémie, Osmolarité =**ACSOS**

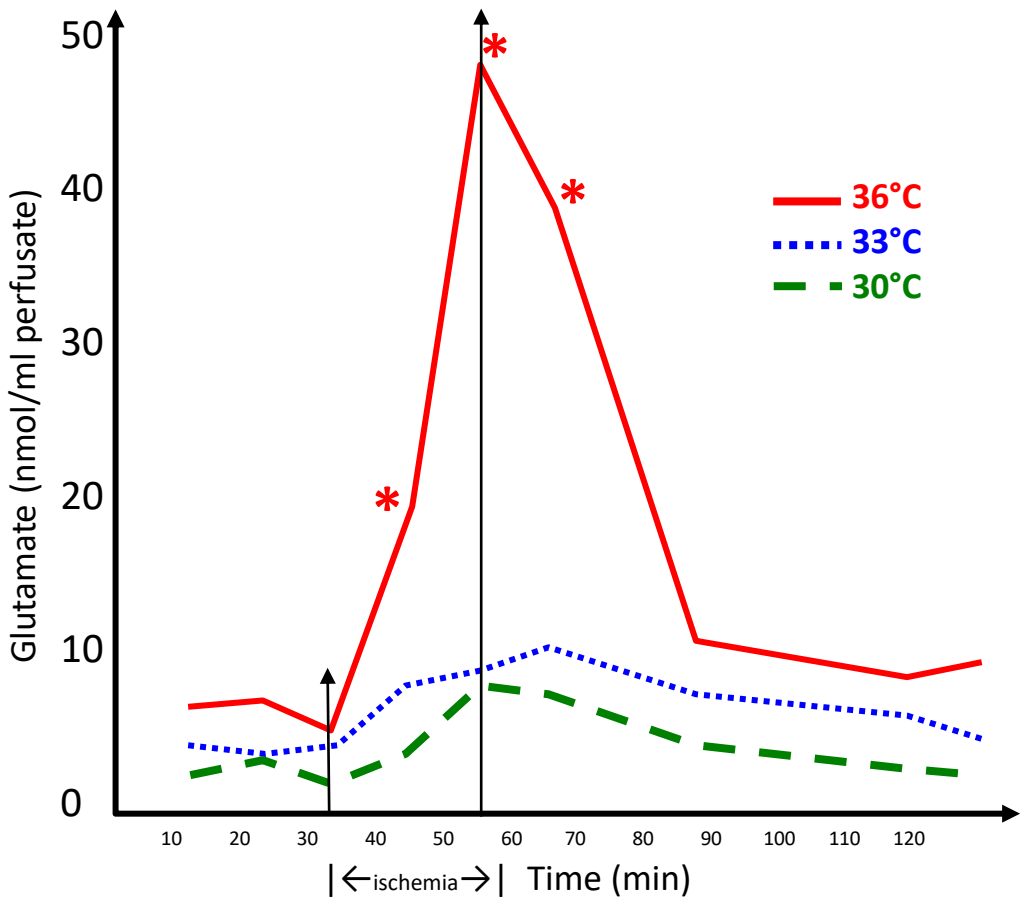
ISCHEMIE & LESION CEREBRALE

1) Effets sur le neurone

* Faillite énergétique : Arrêt des pompes ATPases (Na/K; Ca)
* Entrée d'ions Na+ et Ca++ et oedème cytotoxique
* EEG: plus d'activité électrique cérébrale
* Dépolarisation avec libération de glutamate: excitotoxicité
* Trouble fonctionnel avec restitution ad integrum

  ou →Nécrose tissulaire
* Réaction inflammatoire secondaire
* Déclenchement de **l'Apoptose**

Protection cérébrale par l'hypothermie: Effet sur la libération de glutamate



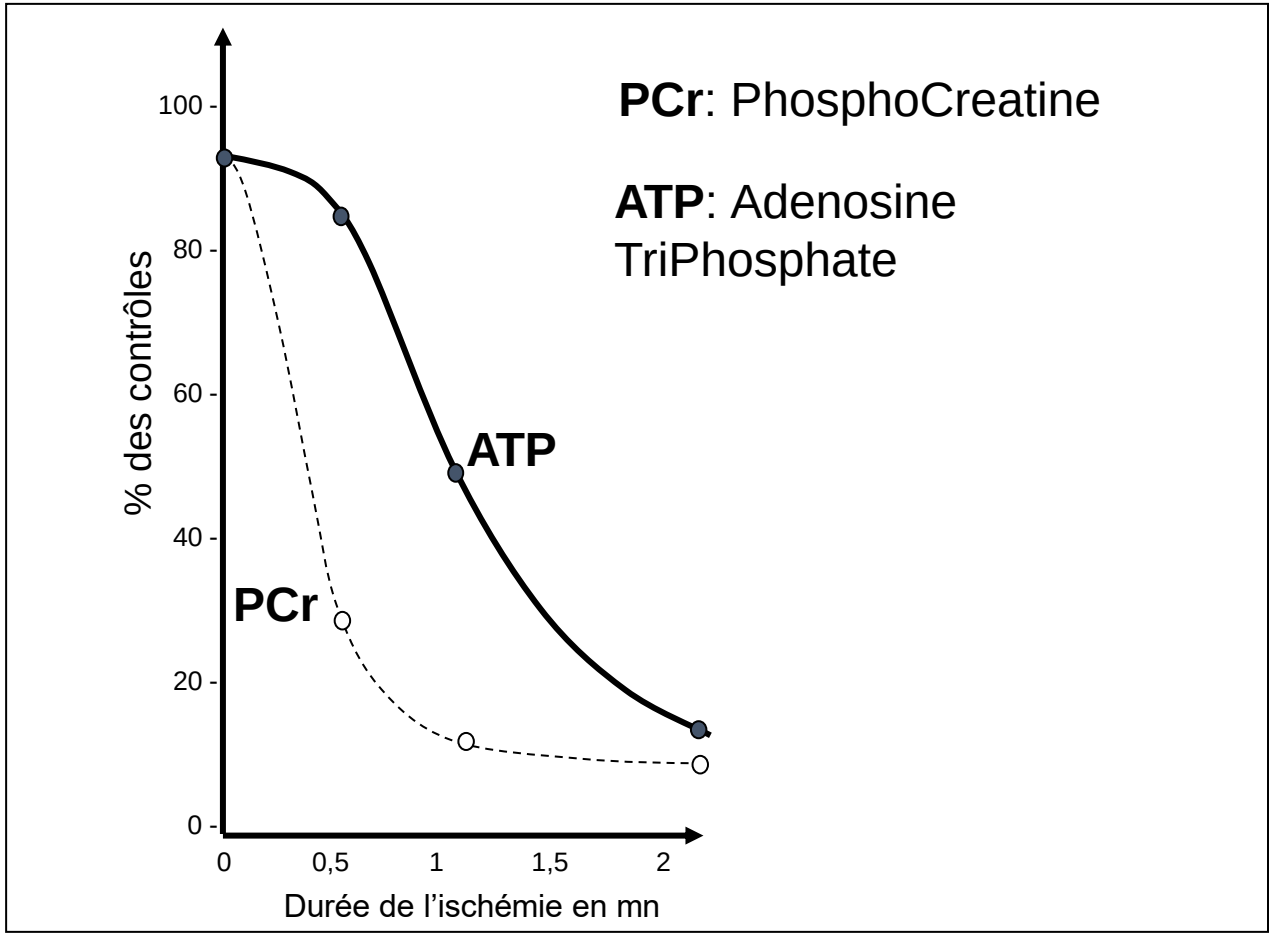
Effet du refroidissement du foyer d'infarctus sur le taux de glutamate libéré:

- à 36 °C, libération massive extracellulaire de glutamate ($p<0,01$)
- à 33°C et à 30°C, il n'y a pas de différence avec le groupe contrôle.

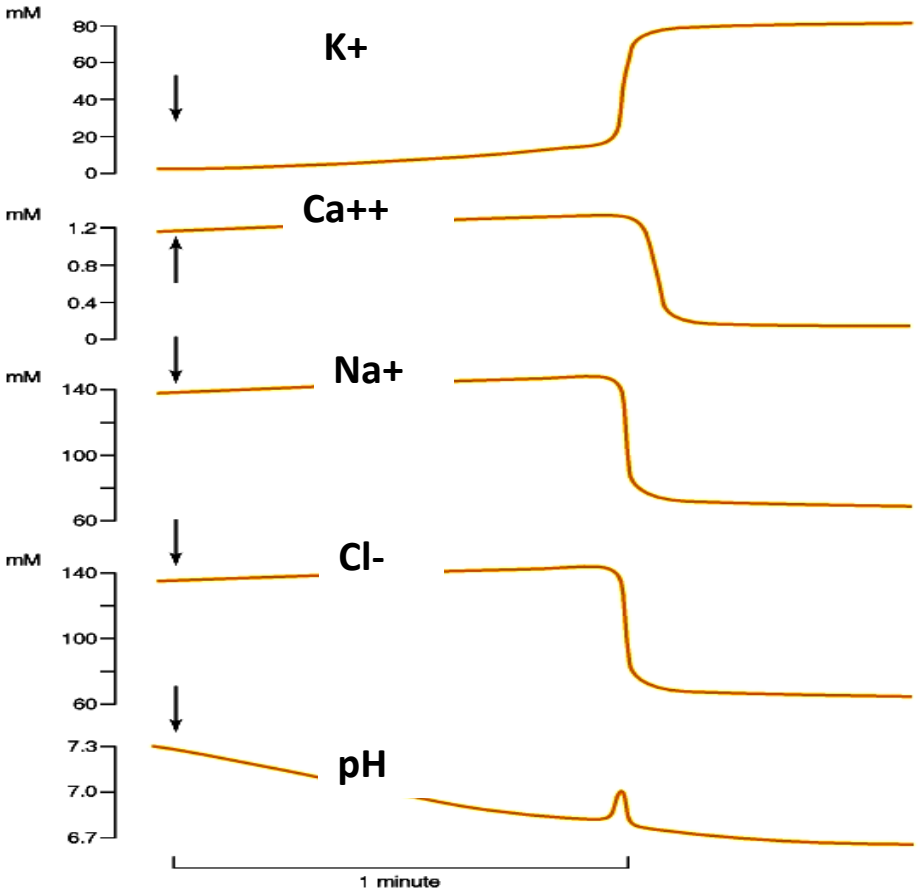
Les effets sur la libération de dopamine sont superposables.

Busto R, Globus MY, Dietrich WD et al. Stroke, 1989;20;904-910

Variations de l'ATP et de la PCr intra-neuronales lors de l'ischémie cérébrale



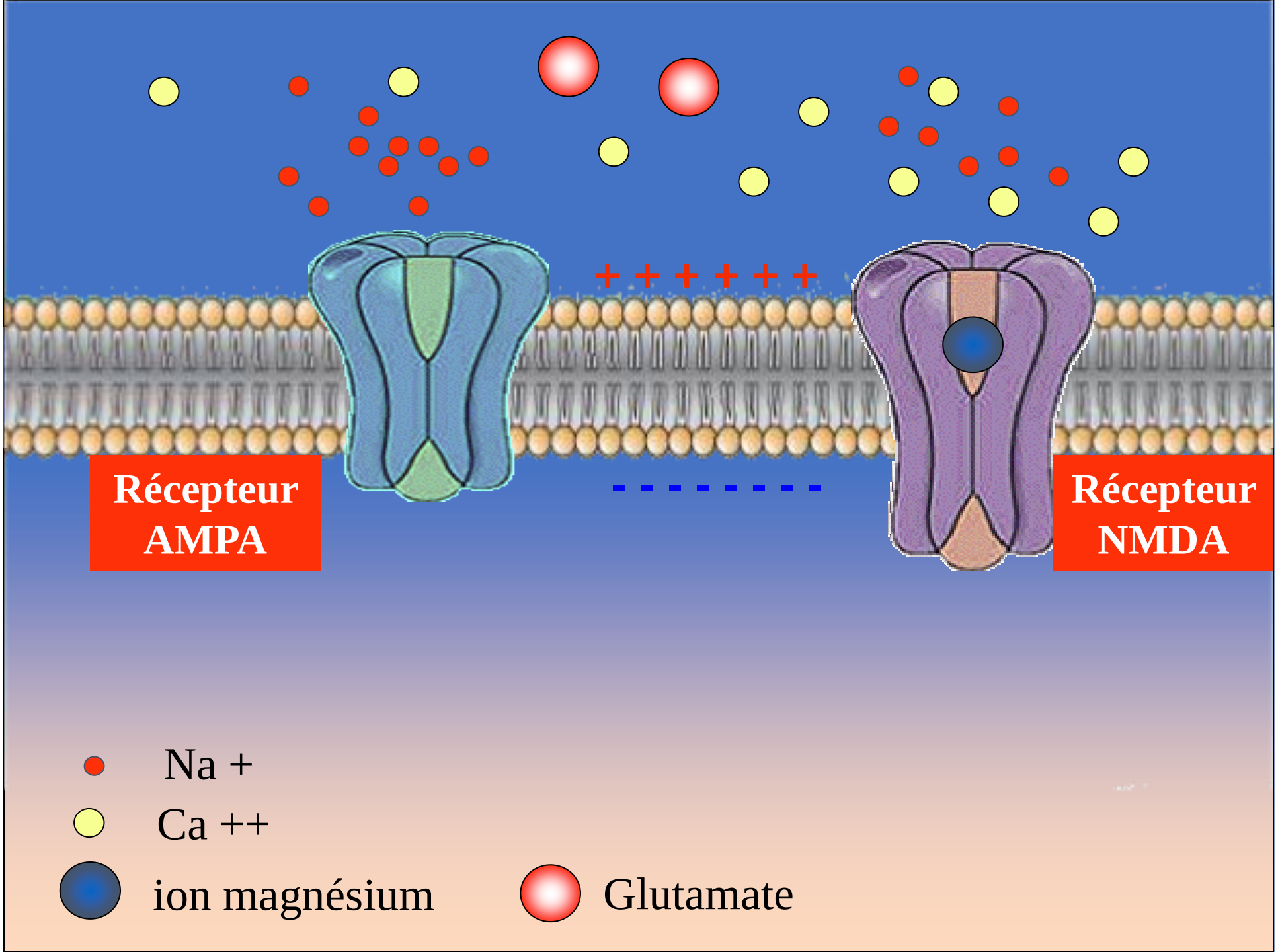
Modification des concentrations ioniques extracellulaires après ischémie

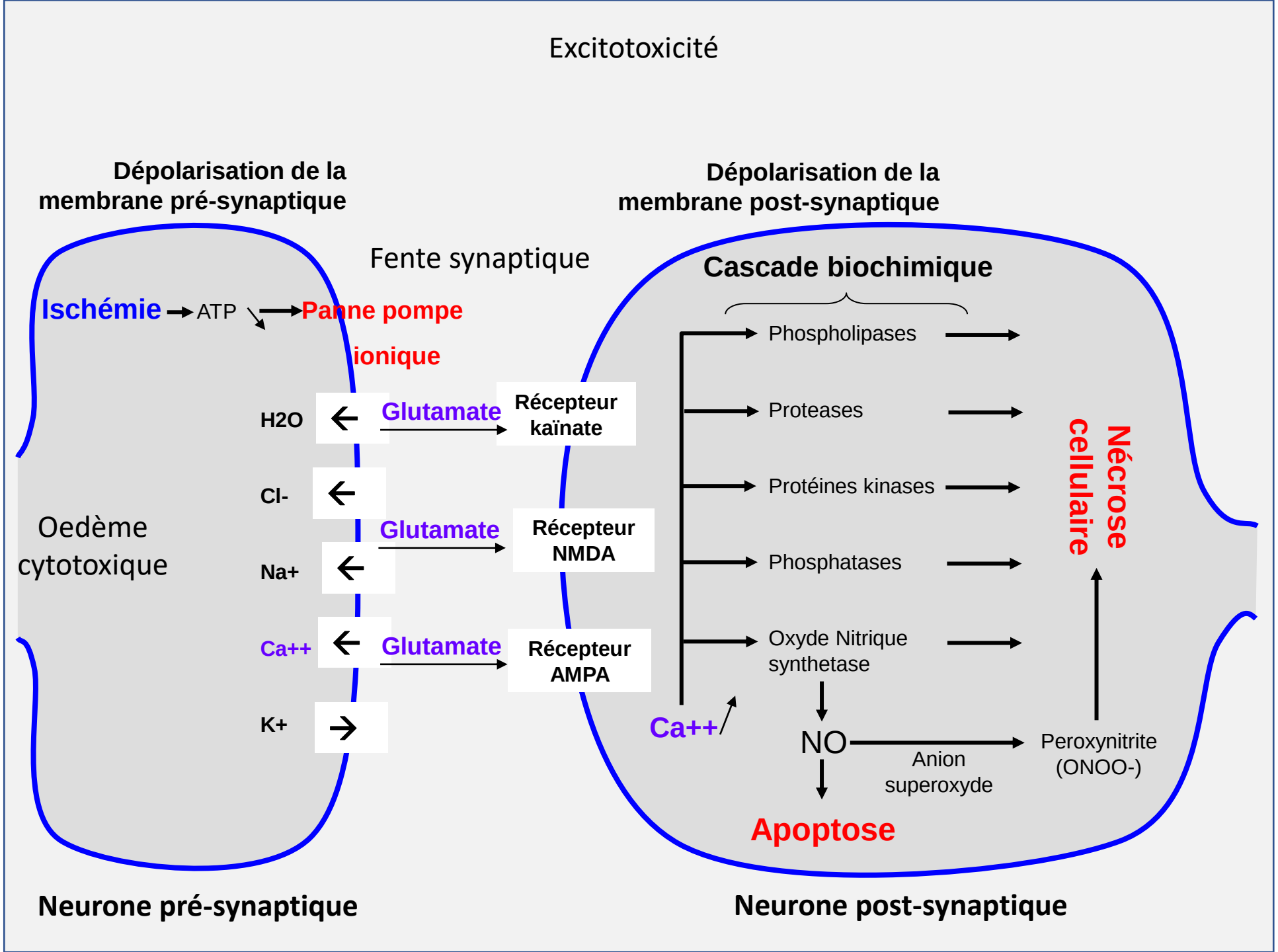


Immédiatement après le début de l'ischémie, le pH extracellulaire baisse (acidose).

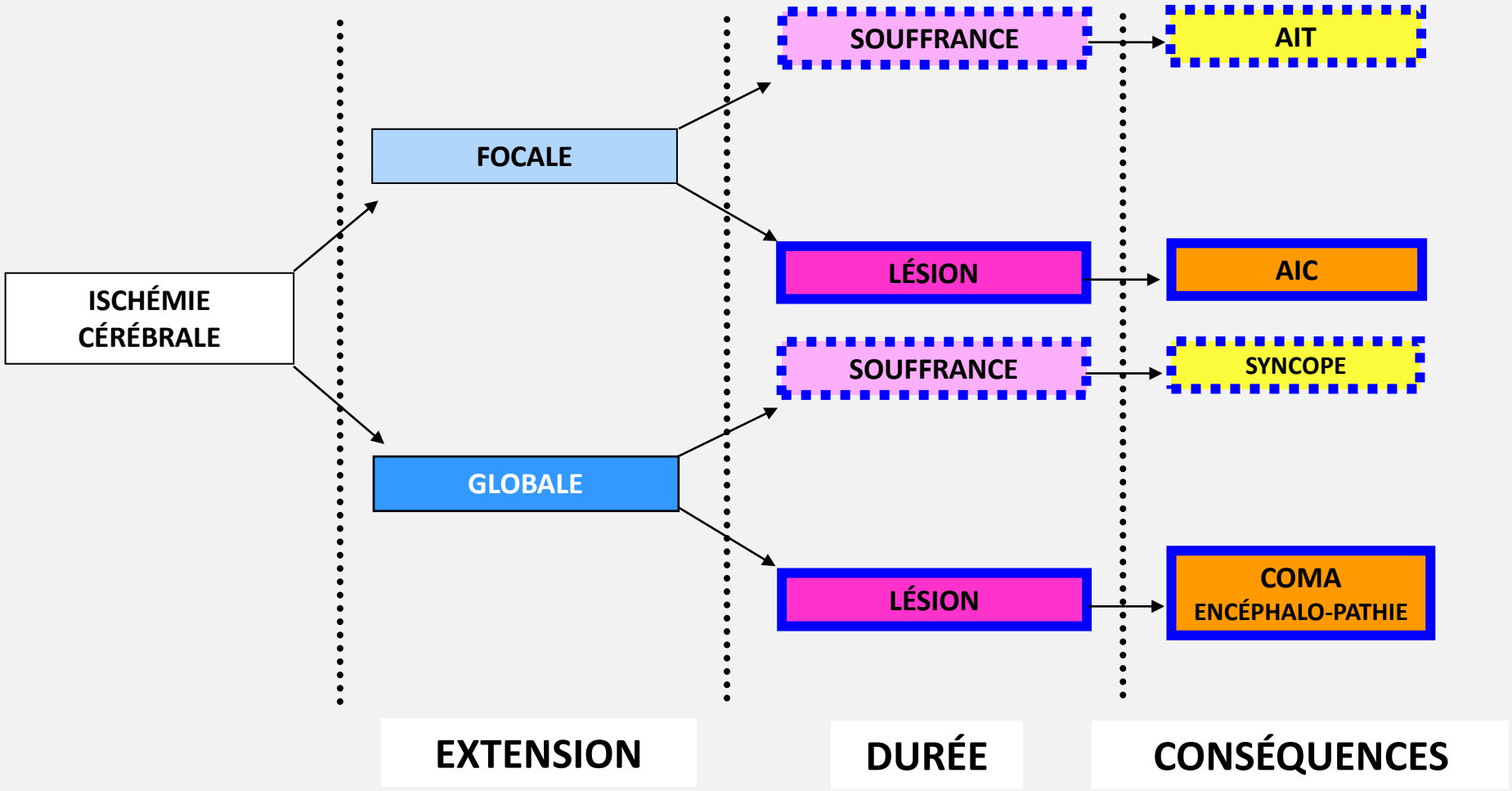
Cela entraîne une discrète augmentation extracellulaire des concentrations du K+, Cl- et Na+

Après 1 minute d'ischémie, important renversement de tendance:
- fuite du K+ de la cellule
- le Ca++, Cl- et Na+ entrent massivement dans la cellule


Récepteur AMPA
Récepteur NMDA
+ + + + + +
- - - - - - - -
Na +
Ca ++
ion magnésium
Glutamate


Excitotoxicité
Dépolarisation de la membrane pré-synaptique
Dépolarisation de la membrane post-synaptique
Fente synaptique
Ischémie
ATP
Panne pompe ionique
H2O
Cl-
Na+
Ca++
K+
Glutamate
Récepteur kaïnate
Glutamate
Récepteur NMDA
Glutamate
Récepteur AMPA
Oedème cytotoxique
Cascade biochimique
Phospholipases
Proteases
Protéines kinases
Phosphatases
Oxyde Nitrique synthetase
Ca++
NO
Anion superoxyde
Peroxynitrite (ONOO-)
Nécrose cellulaire
Apoptose
Neurone pré-synaptique
Neurone post-synaptique

Classification des ischémies cérébrales



ISCHEMIE FOCALE
pénombre ischémique & reperfusion

Mécanismes des ischémies focales

* ***Hémodynamique***
  - Sténo-thrombose athéromateuse d'un gros tronc artériel
  - Bas débit systémique
  - Clampage de gros troncs artériels
* ***Emboliques*** (Gazeuse, graisseuse, corps étrangers (CEC))
  - Cardiaque
  - Carotidienne
  - Aortique
* ***Thrombose veineuse***
  - Veine superficielle
  - Sinus veineux

Ischémie focale souffrance : AIT

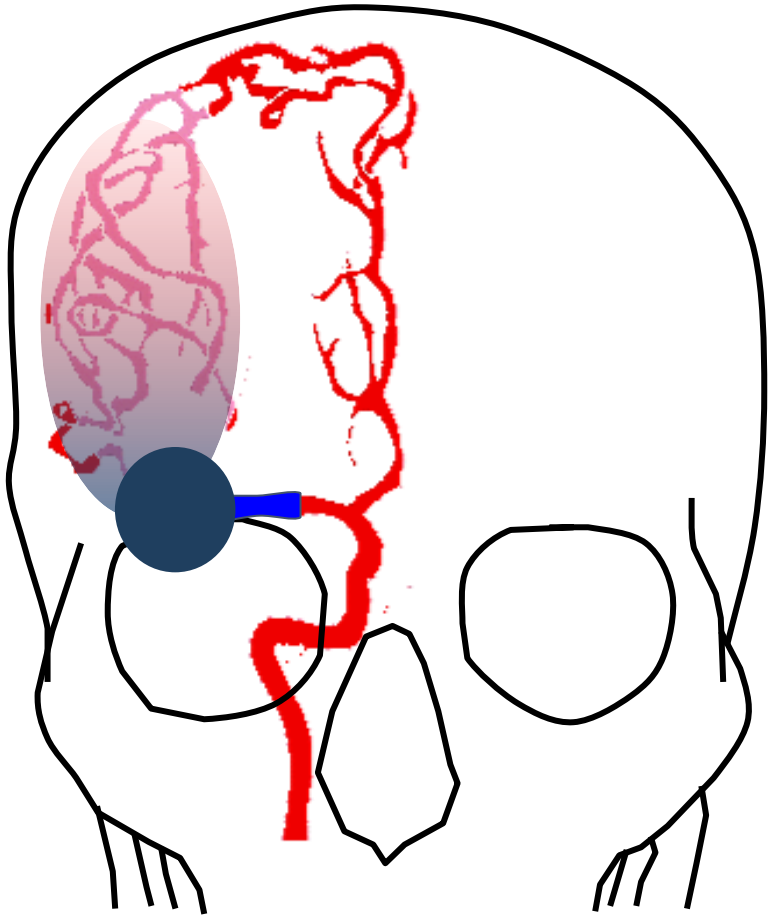
- Par définition les manifestations cliniques d'un accident ischémique transitoire ont une durée inférieure à 24 heures
- Expression clinique systématisée selon le territoire vasculaire touché (carotidien ou vertébro-basilaire):
  - Cécité monoculaire transitoire
  - Aphasie transitoire
  - Trouble sensitivo-moteur de l'hémicorps
  - Trouble neuro-psychologique isolé
  - Trouble brutal du tonus des membres inférieurs
  - Diplopie ; Etc…

Ischémie focale lésion : AIC

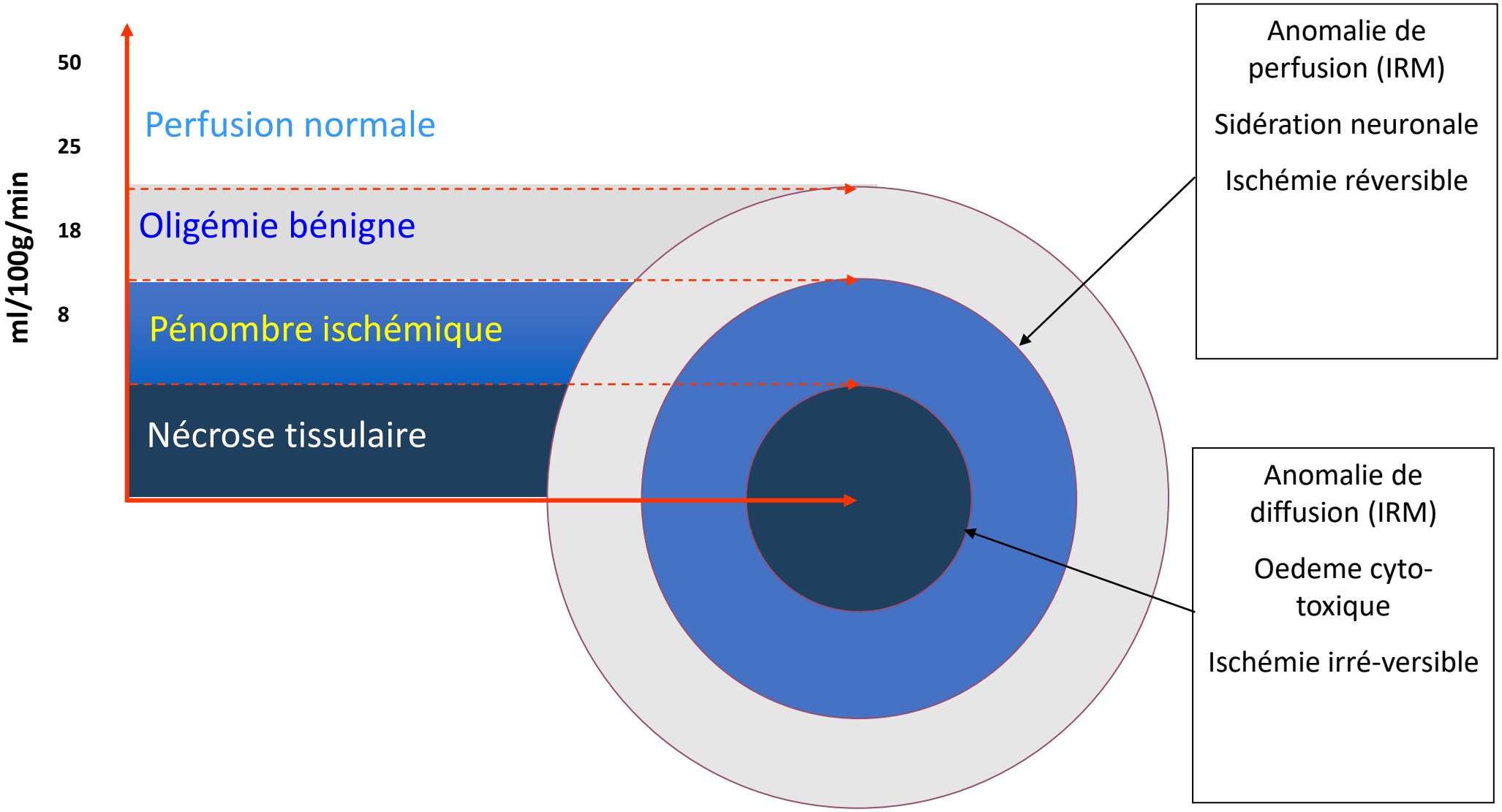
- Si la durée de l'occlusion artérielle est durable, les neurones sont détruits: c'est l'accident ischémique constitué (AIC)
- Précocement, les signes neurologiques sont massifs, systématisés selon le territoire vasculaire touché.
- Il n'y a pas de coma d'emblée
- Risque d'aggravation secondaire:
  - Transformation hémorragique,
  - Œdème cérébral (AIC malin)

Zone de pénombre ischémique

- C’est la zone dont la perfusion artérielle est comprise entre le seuil d’altération fonctionnelle et le seuil de nécrose neuronale.
- C’est un phénomène dynamique qui se rencontre durant l’évolution subaiguë d’un infarctus cérébral focal lors de la thrombose d’un gros tronc artériel
- La zone de pénombre est la cible de toute les thérapeutiques visant la reperfusion.

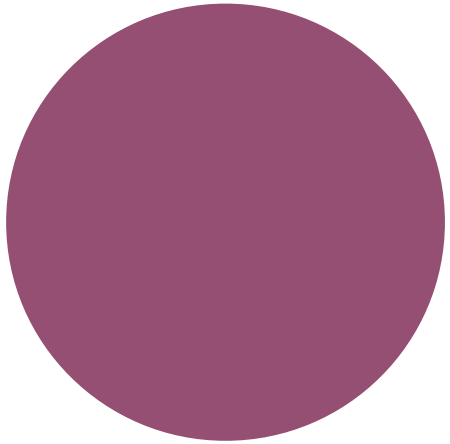


Zone de pénombre



Evolution de la zone de pénombre : effet thérapeutique

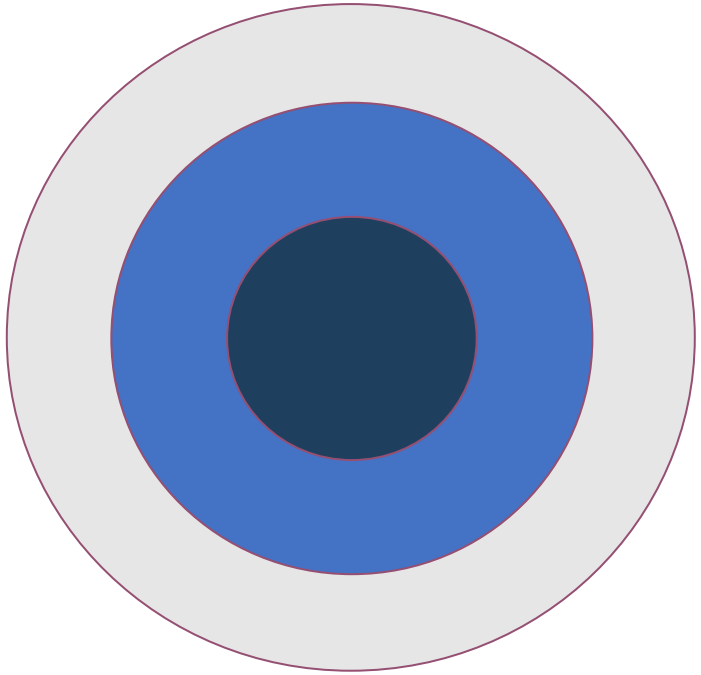
Phase chronique



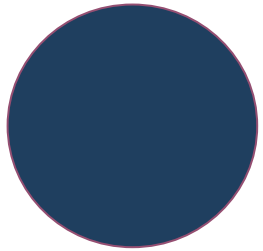
Pas de reperfusion

Pas d'optimisation du DSC

Phase aigue



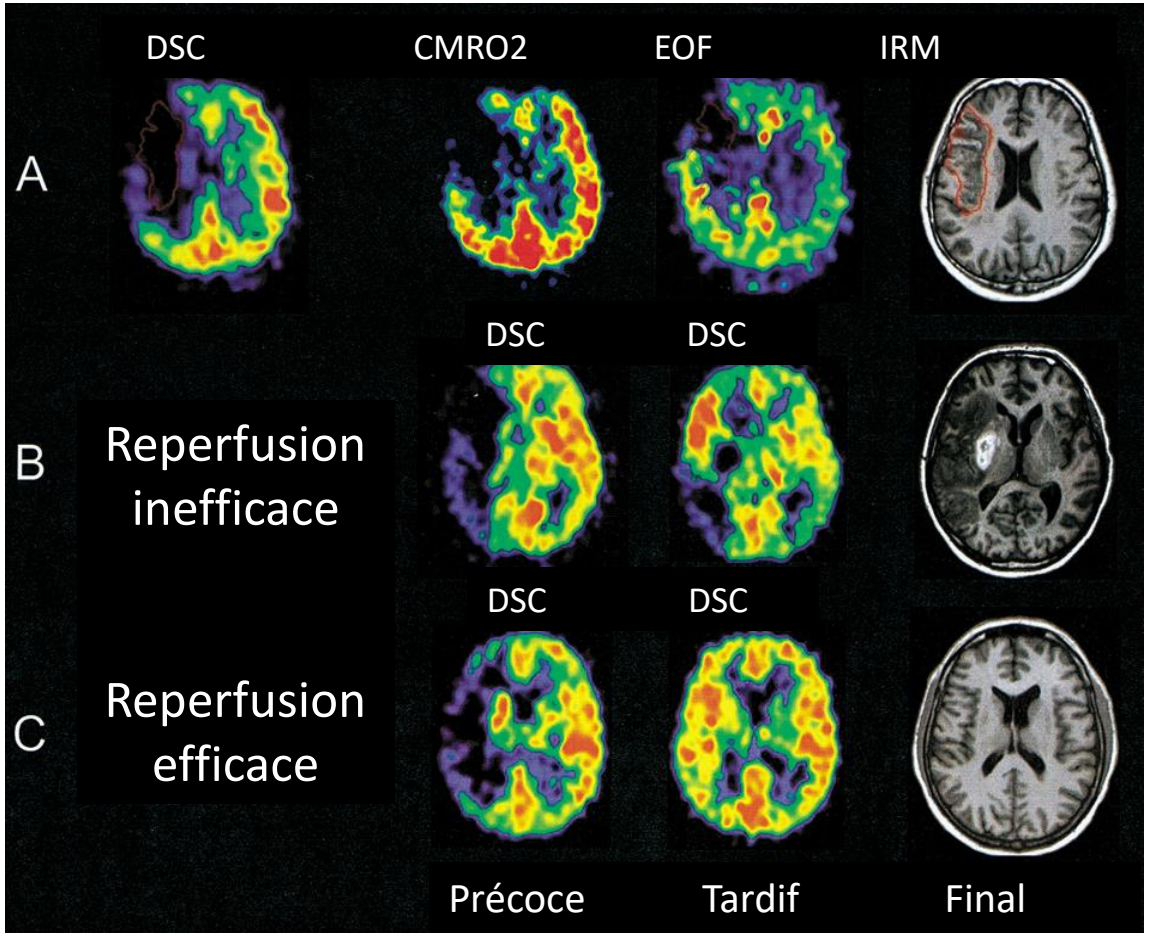
Phase chronique



Reperfusion

REANIMATION bien conduite

Zone de pénombre



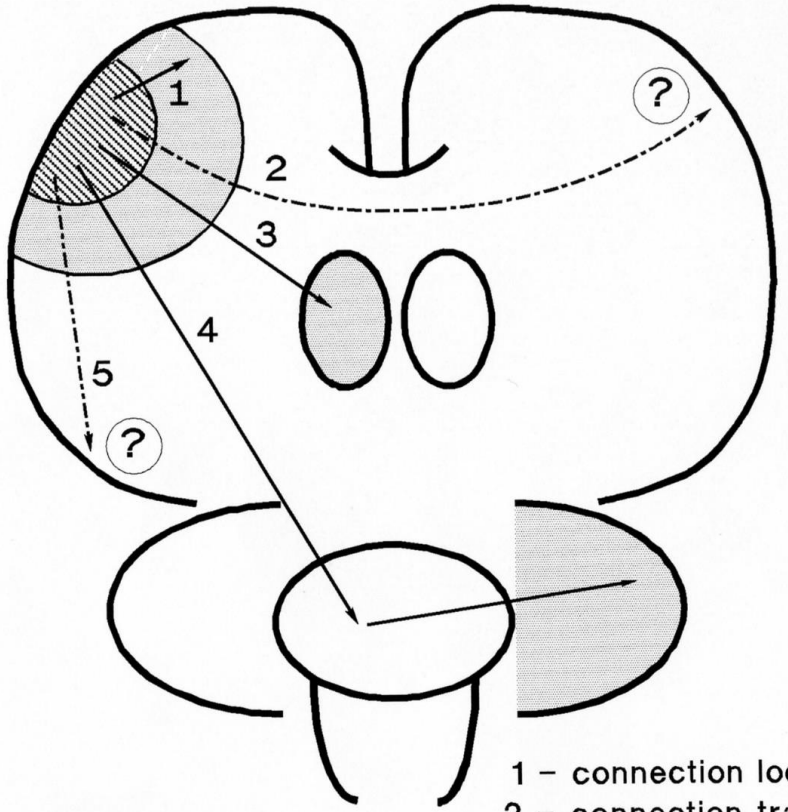
(A) Aire d'infarctus cérébral (IRM finale) prédite par la faible consommation d'O2 et la diminution de la fraction d'extraction d'O2 (EOF). La zone de pénombre en Périphérie de l'infarctus est caractérisée par le maintien de la consommation d'O2 et l'augmentation de l'extraction d'O2.

(B) La reperfusion n'est pas efficace si le tissu est déjà endommagé.

(C) Reperfusion efficace dans la zone de pénombre.

Wolf-Dieter Heiss - *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2000) **20,** 1276–1293

Rôle des interconnexions Diaschisis

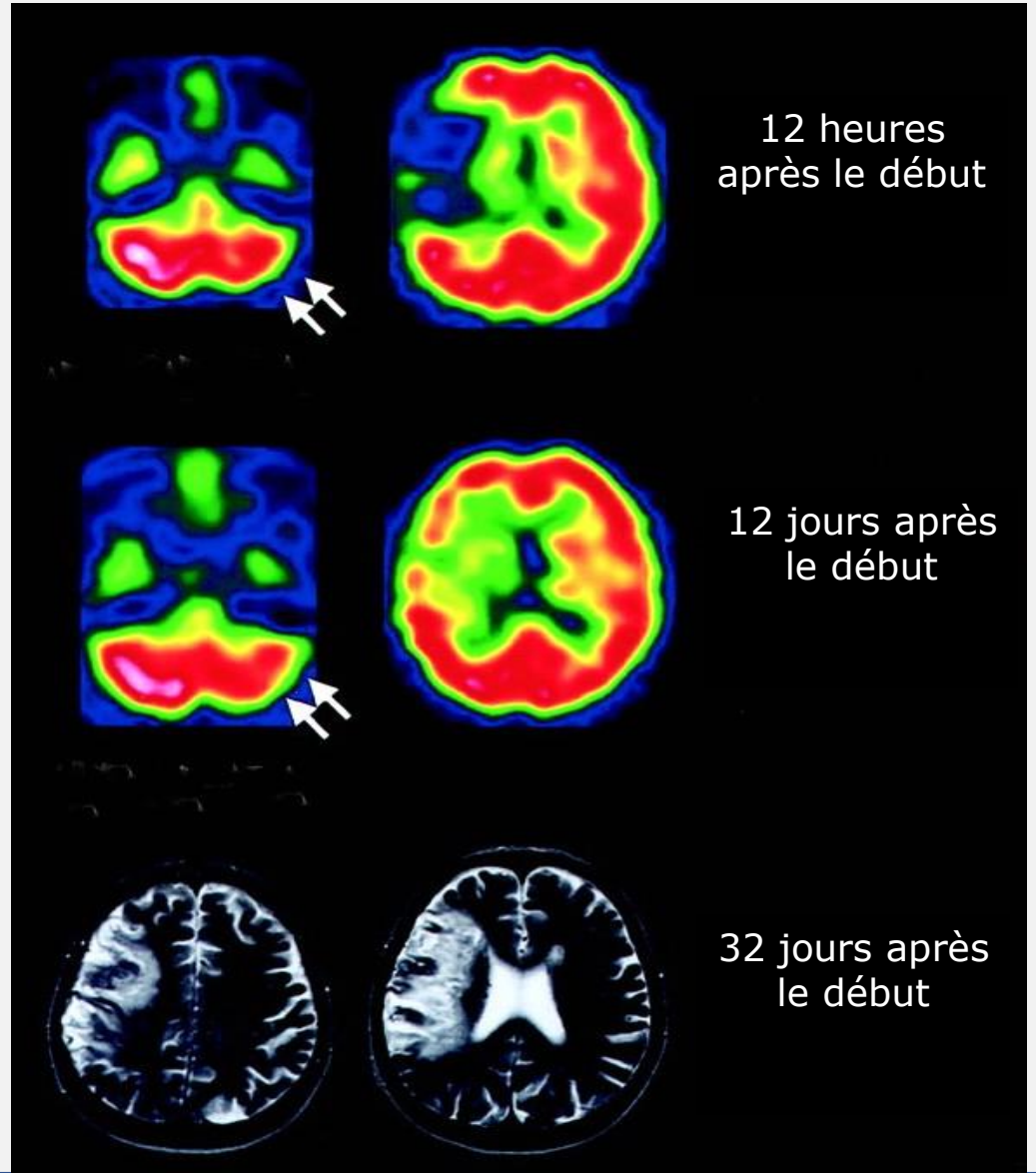


Lésion

Diaschisis

1 – connection locale
2 – connection transcalleuse
3 – connection cortico–thalamique
4 – connection cortico–ponto–cérébelleuse
5 – connection régionale

Effets à distance d'une lésion corticale par déafférentation

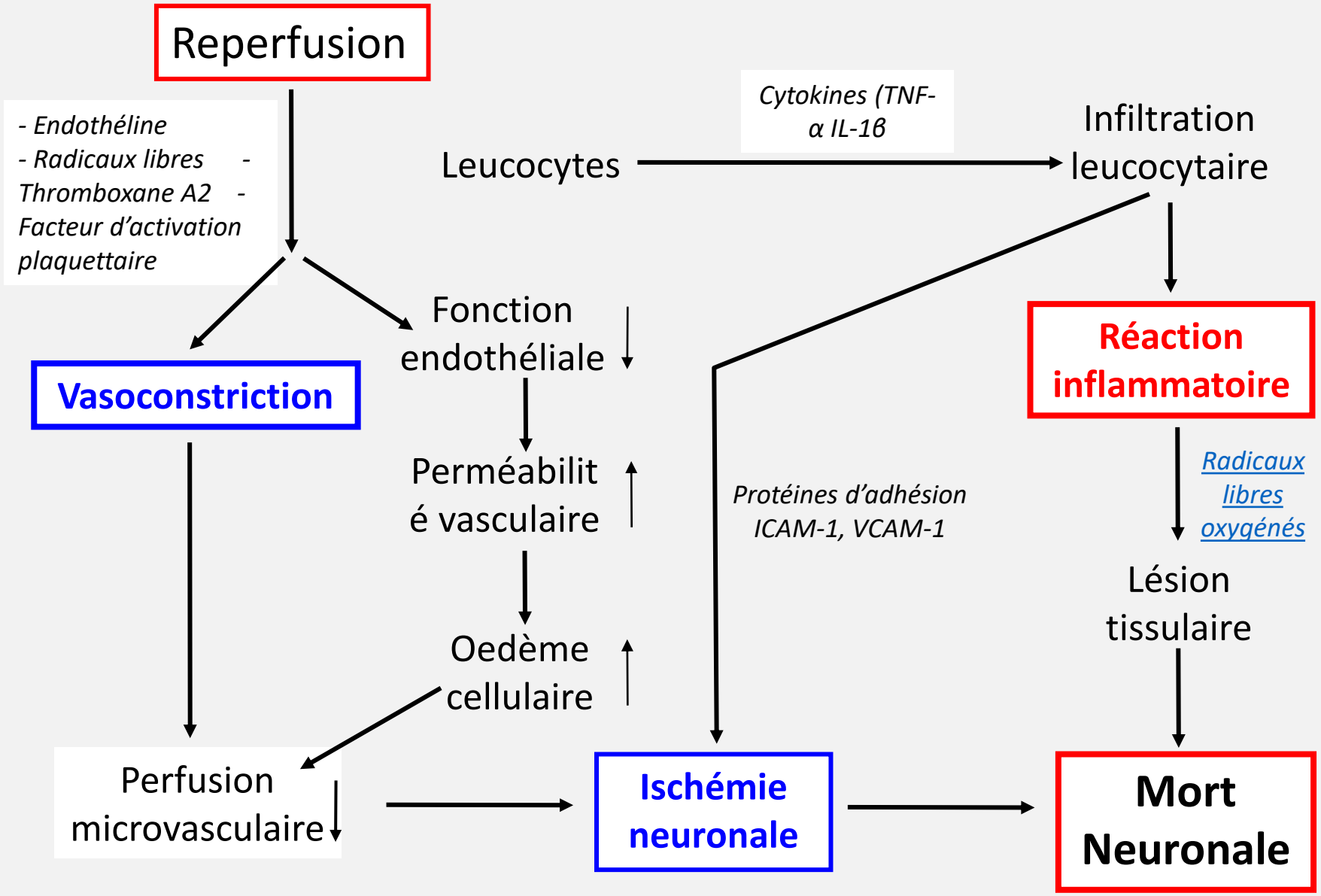


12 heures après le début

12 jours après le début

32 jours après le début

CONSÉQUENCES DE LA REPERFUSION



Lésions cérébrales d'une ischémie - reperfusion

Ischémie expérimentale – reperfusion 2 aire

CBF CMRO2 OEF

controle

Occlusion ACM

Re-perfusion

Final

CMRGlu

Thrombolyse

CBF

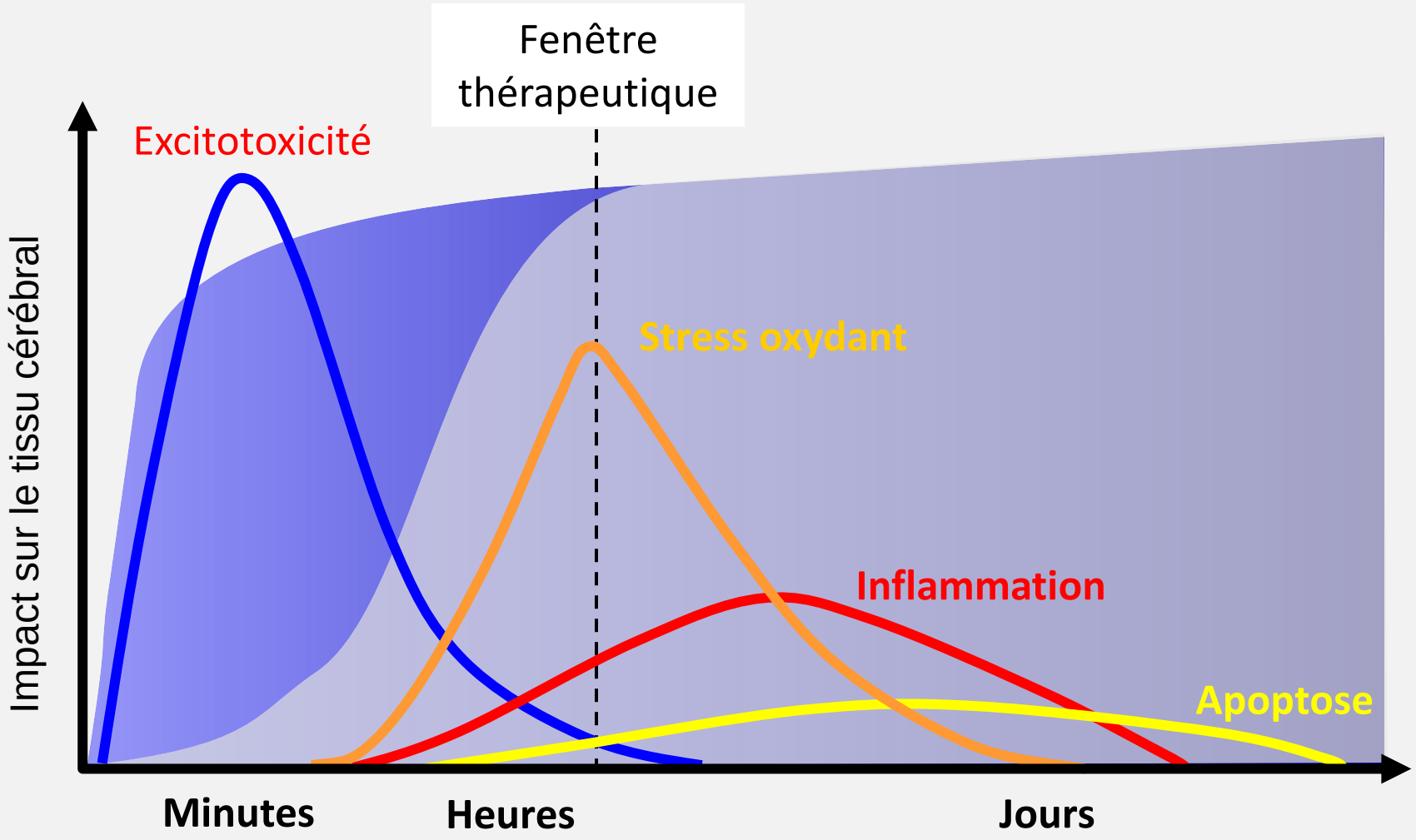
Avant

Après

IRM

Final

Évolution temporelle des évènements impliqués dans l'ischémie cérébrale



Effets du préconditionnement ischémique sur l'ischémie cérébrale

- Efficacité du préconditionnement ischémique chez l'animal : de courtes périodes d'ischémie améliore la tolérance du cerveau soumis par la suite à une ischémie-reperfusion
- Observation chez l'homme:
  - l'ischémie cérébrale est plus grave chez le sujet jeune que chez le sujet âgé (infarctus malin, craniectomie) ou chez l'enfant
- Les AIT peuvent-ils être considérés comme un préconditionnement chez l'homme?

ISCHÉMIE FOCALE:
(1) Thrombolyse

- Critères très stricts d'inclusion
- délai < 3 heures; patients < 80 ans
- Thrombolyse par voie veineuse (rtPA; streptokinase abandonnée)
- Thrombolyse intra-artérielle: AVC de l'ACM, sujet jeune ou thrombose du tronc basilaire. Au-delà de la 6ème heure.
- Risque de transformation hémorragique +++

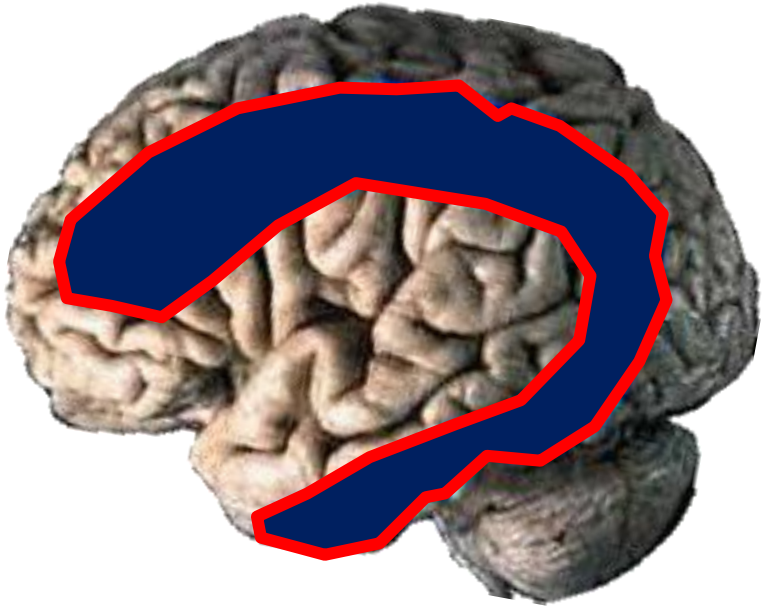
ISCHEMIE GLOBALE

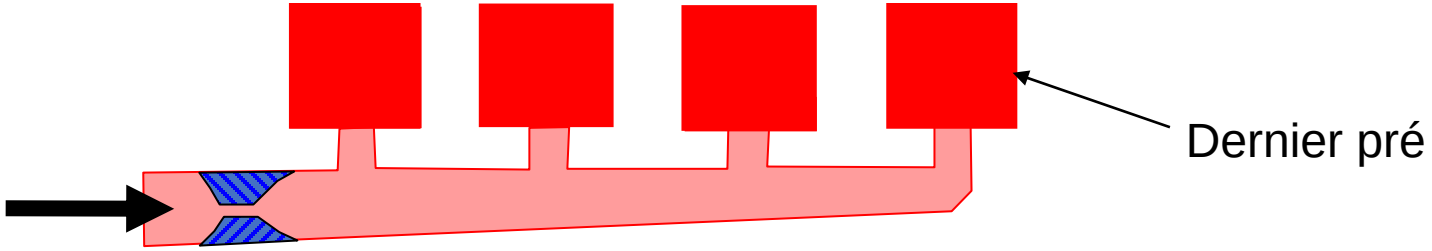
Mécanismes des anoxies cérébrales

L'anoxie cérébrales peut résulter de différentes causes

1) ***Anoxie anoxémique***: chute de la pO2
2) ***Anoxie anémique***: baisse du taux, ou blocage de l'hémoglobine, avec pO2 normale
3) ***Anoxie ischémique***: arrêt circulatoire avec pO2 et taux d'hémoglobine normaux
4) ***Anoxie histotoxique***: blocage des systèmes respiratoires cellulaires, avec pO2, taux d'hémoglobine et circulation sanguine normaux

Infarctus jonctionnels
(des « derniers prés »)





Ischémie-anoxie lésion globale
Encéphalopathie post-anoxique

- Une ischémie cérébrale durable (No flow > 10 minutes) provoque des lésions encéphaliques irréversibles
- Se traduit par un état comateux prolongé
- Le pronostic est fonction de la durée de l’arrêt circulatoire
- La reprise de la circulation sanguine va générer des effets délétères spécifiques
- Les différentes manifestations cliniques de la souffrance du système nerveux central sont regroupés sous la dénomination:

« ENCÉPHALOPATHIE POST-ANOXIQUE »

Lésions cérébrales anoxiques chroniques

* **<u>Nécrose laminaire:</u>**
  - Infarctus cortical étendu : vulnérabilité de la substance grise: couches profondes du cortex (surtout 3, 5 et 6)
  - Décortication étendue. Les lésions peuvent être limitées aux zones jonctionnelles (watersheds, derniers prés) cortex pariéto-occipital. Peut être limitée à l'hippocampe.
  - Perte des axones - Atrophie de la substance blanche.
  - Gliose secondaire

* **<u>Nécrose neuronale sélective</u>** peut intéresser:
  - les noyaux gris de la base,
  - le thalamus,
  - le cervelet

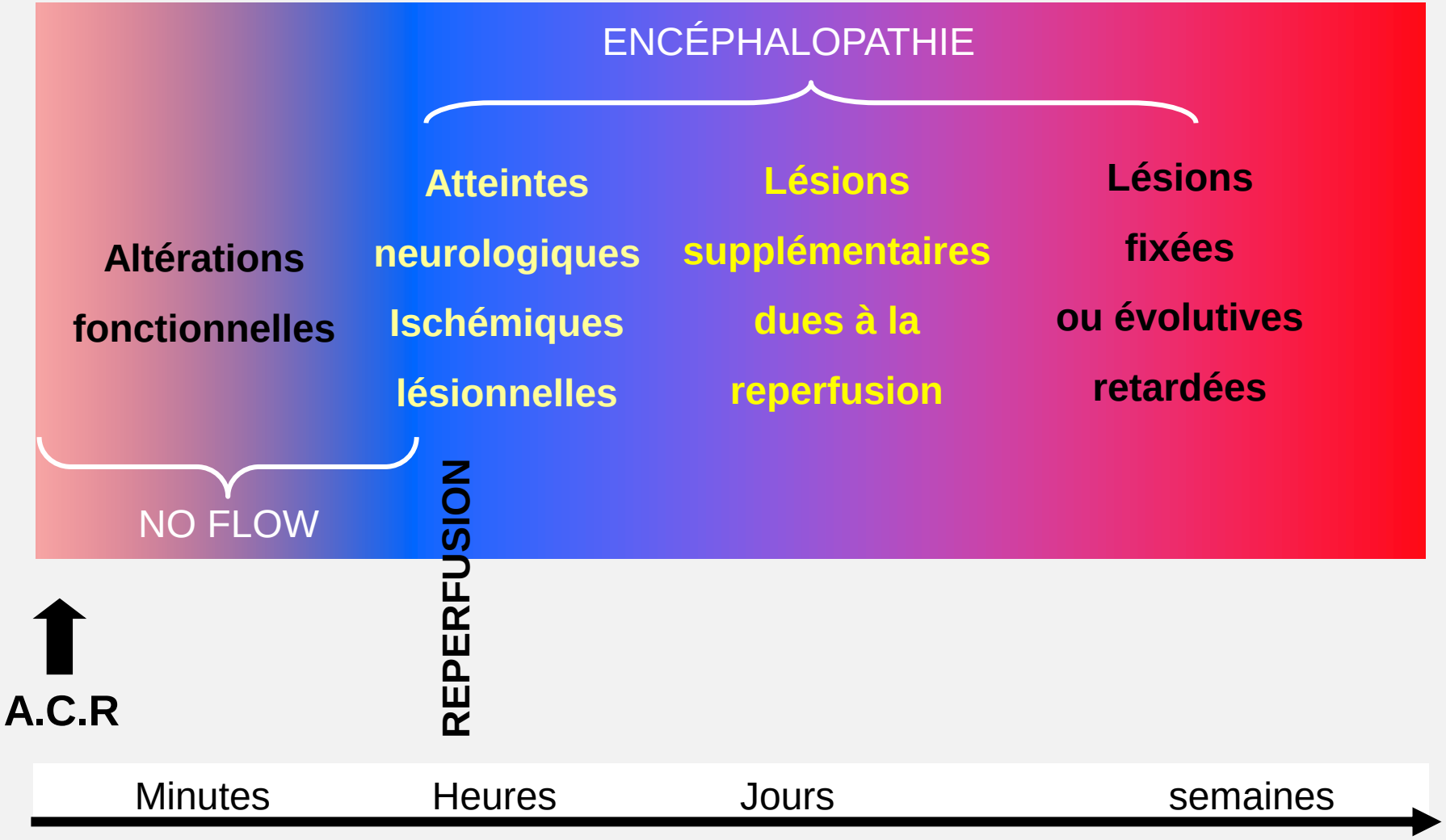
Encéphalopathie post-anoxique

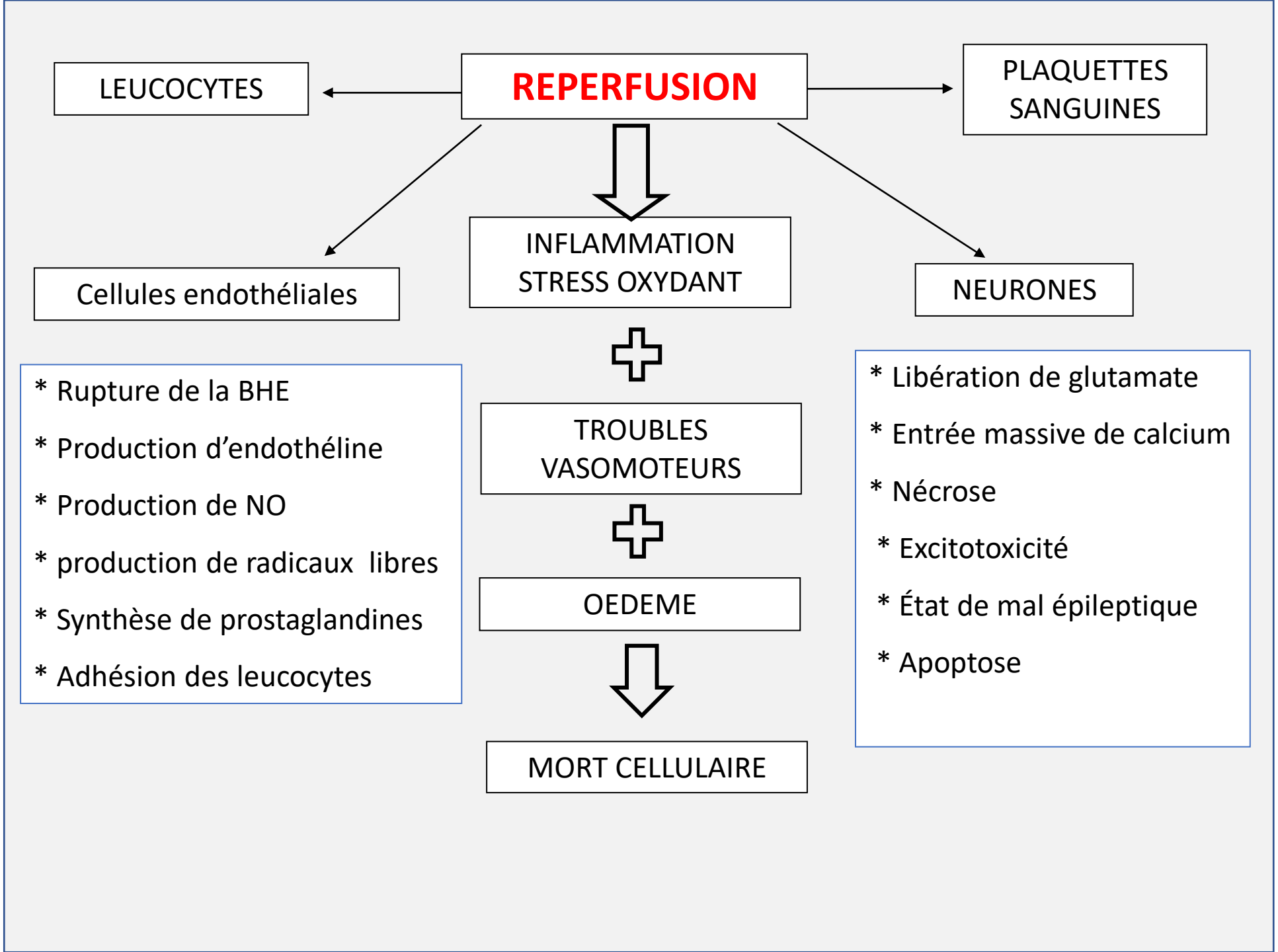
L'encéphalopathie post-anoxique résulte de 3 phénomènes successifs:

1) ***Ischémie cérébrale initiale globale***
   - Du cortex
   - Des noyaux gris
   - Du thalamus
   - Du tronc cérébral
   - Du cervelet …
2) Effets délétères de la ***reperfusion***
3) Effets retardés de l'***apoptose***

Ischémie-Anoxie cérébrale

Aspects évolutifs lésionnels

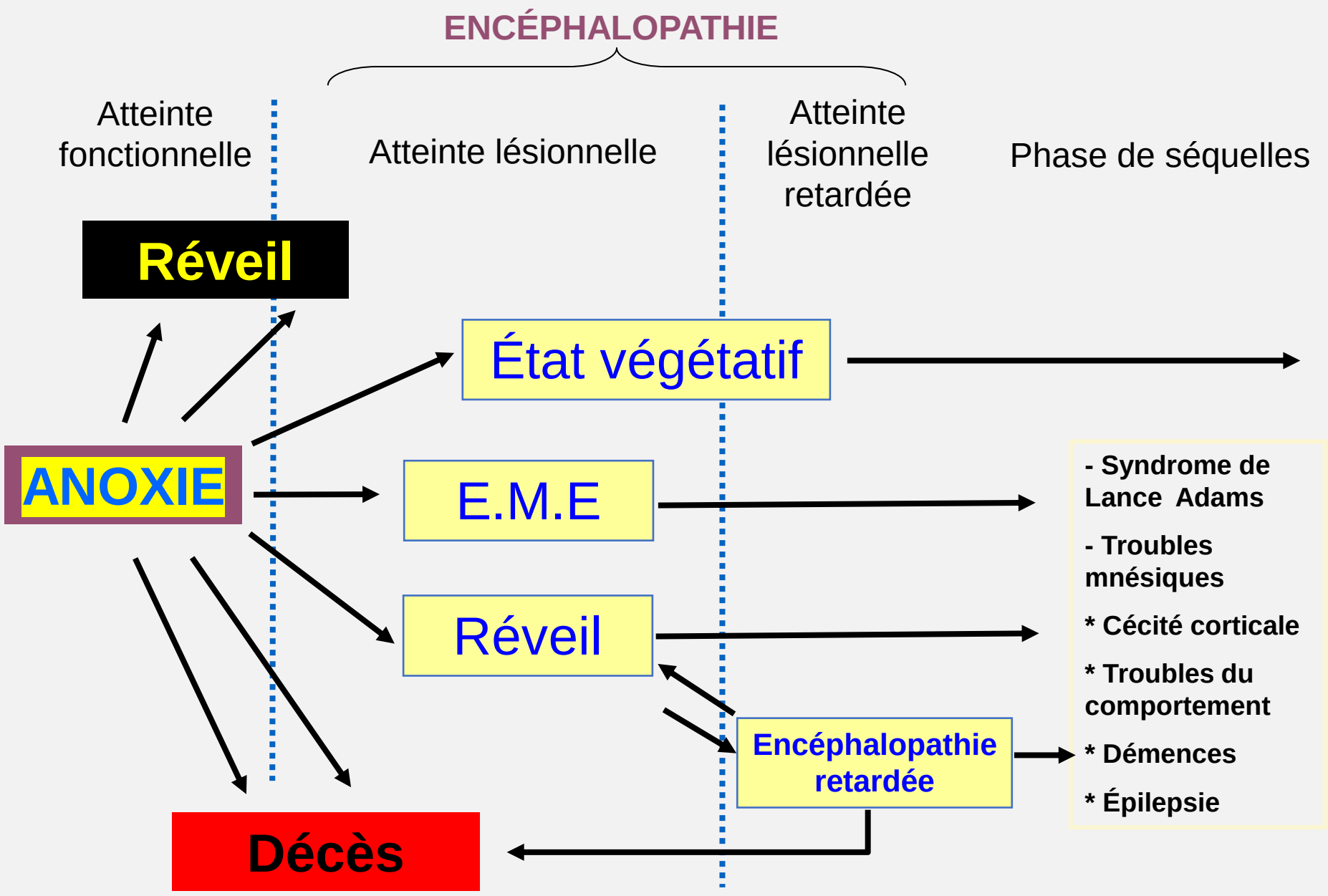



REPERFUSION
LEUCOCYTES
PLAQUETTES SANGUINES
Cellules endothéliales
INFLAMMATION STRESS OXYDANT
NEURONES
* Rupture de la BHE
* Production d'endothéline
* Production de NO
* production de radicaux libres
* Synthèse de prostaglandines
* Adhésion des leucocytes
TROUBLES VASOMOTEURS
OEDEME
MORT CELLULAIRE
* Libération de glutamate
* Entrée massive de calcium
* Nécrose
* Excitotoxicité
* État de mal épileptique
* Apoptose

Expressions cliniques de l’encéphalopathie anoxo-ischémique

Variables selon l’intensité et la durée de l’anoxie cérébrale:

* Coma plus ou moins profond
* Signes d’atteintes du tronc cérébral (réflexes pupillaire, et cornéen)
* Présence ou non de réflexes de posture:
  - de décérébration
  - de décortication
* Myoclonies
* État de mal épileptique
* Encéphalopathie retardée



Évolution – aspects cliniques

État de mal épileptique & encéphalopathie anoxique

* Peut survenir d’emblée (excitotoxicité)
* Ou après levée de la sédation
* Fait partie du tableau de l’encéphalopathie post-anoxique
* En général signes cliniques discrets (myoclonies, vidéo-EEG +++)
* Le diagnostic nécessite l’EEG avec injection de Rivotril
* N’est pas obligatoirement lié à un mauvais pronostic

Activité électrique cérébrale (EEG) dans l'encéphalopathie post-anoxique

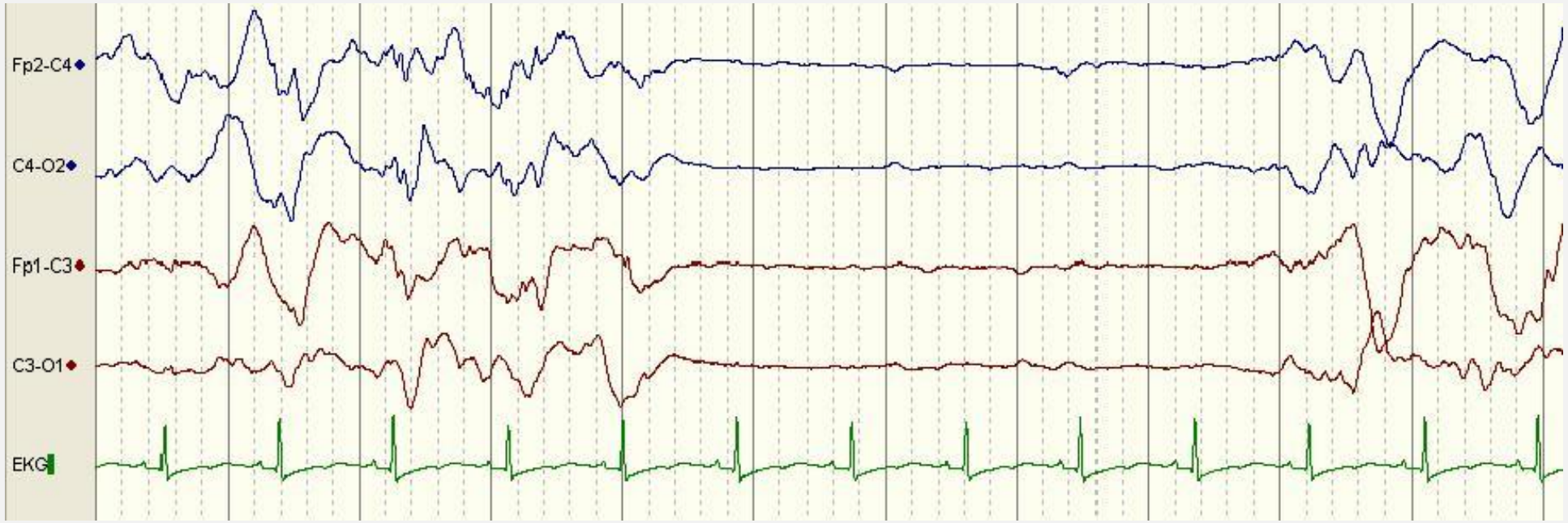
A la phase précoce (hypothermie + sédation): anomalies iatrogènes, nécessitant d'être confirmées dans le temps

* Tracé « plat », microvolté,
* Ébauches de bouffées suppressives (« Burst-Suppression »)
* Évolue dans le temps: d'abord ébauches puis francs
  - Figures pseudo-périodiques iatrogènes
    - Figures périodiques synchrones diffuses +++
    - Absence de réactivité aux stimulations douloureuses

Aspects évolutifs péjoratifs de l’EEG

Aspects de mauvais pronostic après arrêt de la sédation et réchauffement du patient

- État de mal électrique
- Activité paroxystique périodique (tracé classique d’encéphalopathie post-anoxique)
- Coma alpha, coma thêta
- Activité de ***burst-suppression***
- Tracé plat aréactif



Burst suppression (bouffées suppressives)

* Iatrogènes : barbituriques +++

* spontanées : de mauvais pronostic

Principes THERAPEUTIQUES généraux

- Lutter contre **l'excitotoxicité:** sédation - hypothermie initiale - anticonvulsivants - (inhibiteurs des récepteurs NMDA)
- Lutter contre les **radicaux libres** : anti-oxydants
- Lutter contre **l'inflammation** (échec corticoïdes)
- Lutter **contre l'ischémie secondaire**: agrégation plaquettaire, vasoconstriction, adhésion des leucocytes
- Lutter contre les facteurs aggravants comme l'hyperglycémie +++ : ACSOS

!!! PREVENIR ⇔ MONITORING !!!

Merci pour votre attention

VCARD pour me contacter