

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-62

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES Anesthésie-Réanimation

par

Ugo GOUEDARD

Présentée et soutenue publiquement le 28 mai 2021

Analyse de l'autorégulation cérébrale lors d'une chirurgie pédiatrique : détermination d'une méthode de monitoring et validation dans une cohorte de 244 nouveau-nés et enfants

Président : Monsieur le Professeur Bertrand Rozec

Directeur de thèse : Dr Pierre Bourgoin

A mon président de Thèse,
Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef de service du département d'Anesthésie-Réanimation du CHU de Nantes – Hôpital
Nord Laennec
Coordinateur local et régional du DESAR

Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.
Merci de votre disponibilité et de votre patience durant la préparation de ce travail de thèse.
Merci d'avoir soutenu le projet depuis le début.
Merci pour votre engagement dans ma formation d'anesthésie-réanimation.

A mes Juges,

Monsieur le Professeur Olivier BARON

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef du service de chirurgie thoracique

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Monsieur le Professeur Alban BARUTEAU

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef du service du département médico-chirurgical de cardiologie pédiatrique et congénitale

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le docteur Pierre BOURGOIN

Praticien hospitalier

(Département d'anesthésie-réanimation pédiatrique du CHU de Nantes)

Merci pour le temps passé sur ce travail de thèse.

Merci pour ta disponibilité.

Merci pour ta bienveillance.

Merci pour tout.

*J'espère continuer à travailler avec toi sur ce sujet passionnant qu'est l'autorégulation
cérébrale malgré ton départ vers des contrées lointaines.*

A Monsieur le docteur Nicolas JORAM,
Merci pour ta participation et tes conseils tout au long du projet.

A l'équipe d'anesthésiste pédiatrique du CHU de Nantes,
Merci pour d'avoir participé à ce projet.

A l'équipe d'infirmier anesthésique pédiatrique du CHU de Nantes
Merci pour d'avoir participé à ce projet.

A ma famille,
Merci de m'avoir soutenu tout le long de ces études et celles d'avant.
Merci de m'avoir transmis cette curiosité.

A Carole,
Merci pour ces derniers mois passés avec toi. J'espère qu'il y en aura beaucoup d'autres.

Introduction

Si la mortalité péri opératoire a été drastiquement abaissée au cours des vingt dernières années, les résultats à court et moyen terme de la chirurgie cardiaque pédiatrique, en particulier néonatale, restent grevés d'une morbidité neurologiques importantes (1). Si leur genèse est multifactorielle et non seulement liée à la période opératoire à elle seule, il existe un rationnel fort pour penser que la circulation extracorporelle (CEC), et en particulier des modifications brusques du débit sanguin cérébral, soient associées à des lésions d'hypo ou d'hyperperfusion (2). Cependant, la conduite de la CEC pédiatrique et en particulier l'ajustement de niveaux de pressions de perfusion cérébrale, restent méconnus et sujet à variations entre les différents centres.

Le monitoring de l'autorégulation cérébrale en per-opératoire est en moyen de déterminer des objectifs tensionnels personnalisés (3). En effet, il permet de déterminer des niveaux de pression de perfusion optimale ainsi que des limites de pression associées à une autorégulation préservée, que l'on pourrait rapprocher des limites inférieure et supérieure du plateau d'autorégulation cérébrale.

L'objectif de ce travail a donc consisté en la mise en place du monitoring de l'autorégulation en chirurgie cardiaque pédiatrique au CHU de Nantes afin de connaître la faisabilité de la technique et de décrire les variations de l'autorégulation cérébrale lors de chirurgie cardiaque pédiatrique pour des âges et des pathologies variées. Pour ce travail de thèse, nous rappellerons ce qu'est l'autorégulation cérébrale en physiologie, décrivons les outils de monitoring développés pour estimer la qualité de l'autorégulation cérébrale afin d'explicitier au mieux pour le lecteur

Table des matières

| | |
|--|----|
| 1. Théorie de l'autorégulation cérébrale..... | 10 |
| 1.1 Rappel anatomique | 10 |
| 1.1.1 Anatomie système nerveux..... | 10 |
| 1.1.2 Vascularisation cérébrale | 10 |
| 1.2 Rappel physiologique | 12 |
| 1.3 Autorégulation cérébrale | 12 |
| 1.3.1 Définitions | 12 |
| 1.3.2 Courbe de Lassen | 12 |
| 1.3.3 Systèmes régulateurs cérébraux..... | 14 |
| 1.3.4 Déterminants de l'autorégulation cérébrale | 14 |
| 1.4 Méthodes de monitoring de l'autorégulation cérébrale | 17 |
| 1.4.1 Principe..... | 17 |
| 1.4.2 Différentes méthodes de monitoring de l'autorégulation cérébrale | 20 |
| 2. Chirurgie cardiaque pédiatrique | 22 |
| 2.1 Généralité cardiopathie congénitale..... | 22 |
| 2.1.1 Etiologies des cardiopathies congénitales | 22 |
| 2.1.2 Classification cardiopathies congénitales | 22 |
| 2.1.3 Malformations associées..... | 23 |
| 2.1.4 Troubles du développement à long terme | 23 |
| 2.2 Circulation extracorporelle..... | 24 |
| 2.2.1 Principe de fonctionnement d'une machine de CEC | 25 |
| 2.2.2 Cardioplégie..... | 26 |
| 2.2.3 Anticoagulation de la circulation extra-corporelle | 27 |
| 2.2.4 Amorçage du circuit (Priming)..... | 27 |
| 2.2.5 Contrôle de l'équilibre acido-basique | 27 |
| 3. Phase Préparatoire – Détermination d'une méthode d'analyse..... | 29 |
| 3.1 Logiciel ICM+..... | 29 |
| 3.1.1 Présentation du logiciel ICM+ | 29 |
| 3.1.2 Formation au logiciel à l'université de Cambridge | 29 |
| 3.2 Choix d'une méthode d'analyse | 30 |
| 3.2.1 Enregistrement des données | 30 |
| 3.2.2 Pré-traitement des données | 30 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.2.3 | Exemple de pré-traitement | 30 |
| 3.3 | Choix d'un intervalle de MAP (bin) et d'une valeur seuil de COx | 33 |
| 3.3.1 | Taille d'un intervalle de MAP (bin) dans la littérature | 33 |
| 3.3.2 | Valeurs de COx dans la littérature | 33 |
| 4. | Article Original - Non-invasive Cerebral Autoregulation monitoring in neonates, infants, and children during congenital cardiac surgery: determination of age-based optimal blood pressures. | 35 |
| 4.1 | Introduction | 35 |
| 4.2 | Materials and Methods | 35 |
| 4.2.1 | Study design. | 35 |
| 4.2.2 | Patients..... | 35 |
| 4.2.3 | Anesthetic management. | 36 |
| 4.2.4 | Cardiopulmonary bypass..... | 36 |
| 4.2.5 | Signal acquisition..... | 36 |
| 4.2.6 | Determination of cerebral autoregulation (CA) status, identification of optimal map (MAPopt) and limits of autoregulation..... | 36 |
| 4.2.7 | Statistical analysis..... | 37 |
| 4.3 | Results..... | 38 |
| 4.3.1 | Patients..... | 38 |
| 4.3.2 | Identification of cerebral autoregulation limits during surgery. | 39 |
| 4.3.3 | Cerebral autoregulation metrics before, during, and after CPB..... | 40 |
| 4.3.4 | Influence of mean temperature during CPB and cerebral autoregulation metrics after CPB. | 43 |
| 4.4 | Discussion | 43 |
| 4.5 | Conclusion | 45 |

1. Théorie de l'autorégulation cérébrale

1.1 Rappel anatomique

1.1.1 Anatomie système nerveux

Le système nerveux est composé de deux parties : le système nerveux central et le système nerveux périphérique. Le système nerveux central est lui-même composé de l'encéphale et de la moelle spinale. L'encéphale est composé de quatre parties : le cerveau, le diencephale, le tronc cérébral et le cervelet. Nous décrivons ici plus en détail seulement le cerveau.

Le cerveau est composé de deux hémisphères, droit et gauche, séparés par une fissure longitudinale. La connexion entre les deux hémisphères se fait au niveau du corps calleux. Chaque hémisphère est composé, de l'extérieur vers l'intérieur, d'une couche périphérique (le cortex) constitué de substance grise, d'une couche constituée de substance blanche, d'une couche constituée de substance grise et enfin d'une cavité centrale.

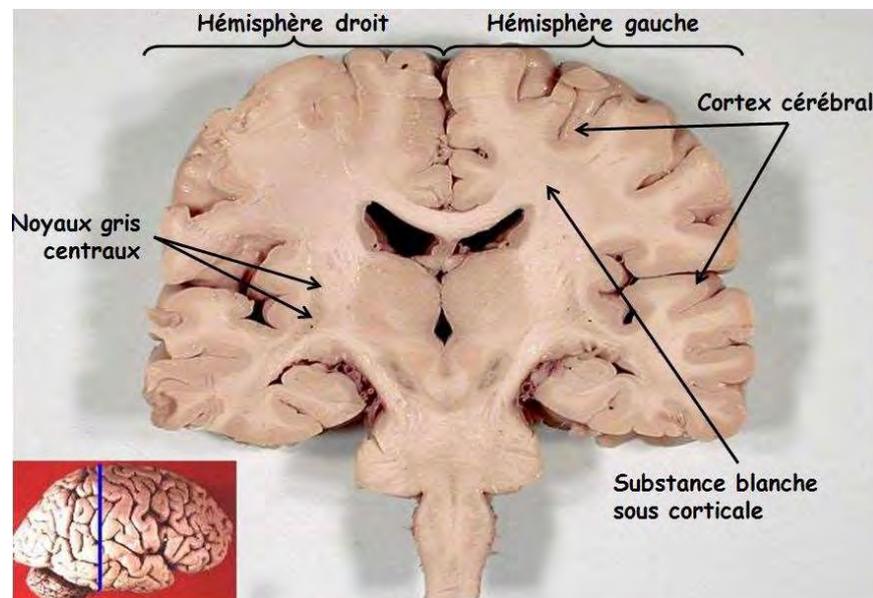


Figure 1 : Coupe coronale du cerveau. Source : unisciel.fr

La substance grise est richement vascularisée, elle comprend les différents corps cellulaires (neurone, cellules gliales) alors que la substance blanche contient les faisceaux d'axones moins vascularisés.

1.1.2 Vascularisation cérébrale

La vascularisation du cerveau est assurée par deux systèmes parallèles : la circulation antérieure assurée par les carotides et la circulation postérieure assurée par les artères cérébrales postérieures. Les deux systèmes sont reliés au niveau du polygone de Willis.

La carotide droite provient du tronc artériel brachiocéphalique partant de l'aorte, la carotide gauche provient directement de l'aorte. La carotide se sépare ensuite en carotide interne vascularisant le cerveau et en carotide externe vascularisant le massif facial. Les carotides internes vascularisent principalement la partie antérieure du cerveau

Les artères vertébrales naissent des artères sous-clavières droites et gauches. Elles se réunissent en artère basilaire avant de se jeter dans le polygone de Willis. Elles vascularisent principalement la partie postérieure du cerveau et le tronc cérébral.

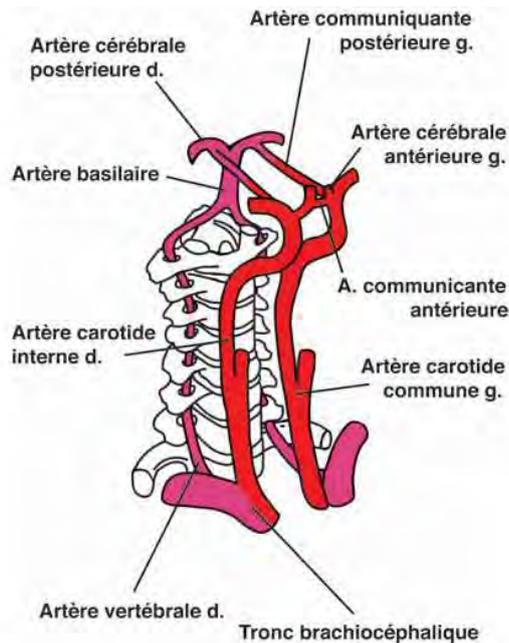


Figure 2 : Schéma des artères perfusant le cerveau. Source : Unige.ch - cours vascularisation système nerveux centrale

Le polygone de Willis permet de relier la circulation antérieure et postérieure du cerveau, et de réaliser un réseau de suppléance en cas de défauts de la circulation antérieure ou postérieure. Les artères terminales, permettant la perfusion du cerveau, partent du polygone de Willis : artère cérébrale antérieure, artère cérébrale moyenne, artère cérébrale postérieure. Ces artères sont dites terminales car il n'existe pas de réseau de suppléance après le polygone de Willis. Une artère perfuse donc un territoire donné. On appelle territoire jonctionnel, la limite entre deux territoires artériels. Ces territoires jonctionnels (*watersheds area*) sont donc particulièrement sensibles aux variations de débit sanguin cérébral ou de pression de perfusion cérébrale.

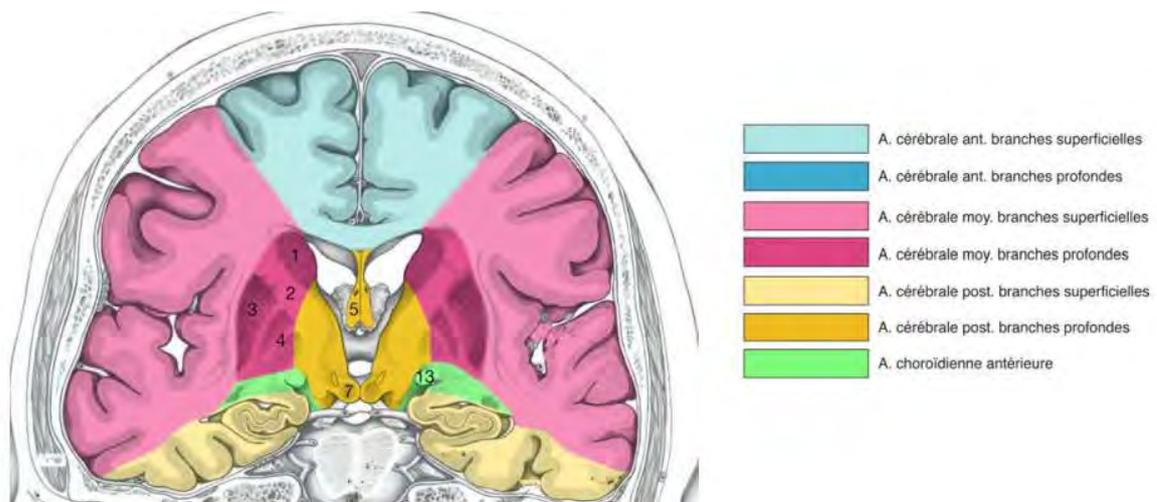


Figure 3 : Schéma des différents territoires de vascularisations des artères cérébrales. Source : Unige.ch- cours vascularisation système nerveux centrale – 2013

Le drainage veineux se fait au niveau des sinus veineux longitudinaux et transverses. Le tout se jette dans la jugulaire interne. Il n'existe pas de vaisseaux lymphatiques au niveau du cerveau,

les métabolites se drainent dans le liquide interstitiel puis dans le liquide céphalorachidien (LCR).

1.2 Rappel physiologique

Le système nerveux est composé de deux types de cellules : les cellules nerveuses (neurones) et les cellules gliales qui protègent et supportent les cellules nerveuses.

Les cellules du système nerveux n'ont pas de réserve énergétique, il faut donc un apport constant en oxygène et en glucose afin de maintenir le bon fonctionnement cellulaire. Le cerveau consomme ainsi 20 et 25% de l'oxygène et du glucose transportés par le sang, ce qui représente 15% du débit cardiaque. Le maintien d'un débit sanguin cérébral constant est donc essentiel au bon fonctionnement du cerveau et toute période d'hypoperfusion significative peut être associée à des séquelles ischémiques.

Tableau 1 : Valeurs du débit sanguin cérébral et de la consommation cérébrale d'oxygène. Source : Régulation de la circulation cérébrale - EMC - 2006

| | |
|---|--|
| DSC moyen | 50ml/100g/min (soit 15% du débit cardiaque) |
| Débit de la substance grise | 80ml/100g/min |
| Débit de la substance blanche | 20ml/100g/min |
| Consommation cérébrale d'O ₂ | 3,5ml/100G/min (soit 20% de la consommation totale de l'organisme) |

1.3 Autorégulation cérébrale

1.3.1 Définitions

L'**autorégulation (AR) cérébrale** est une fonction cérébrale définie par l'adaptation physiologique du calibre des artères cérébrales afin de garantir un débit sanguin cérébral (DSC) constant quel que soit le niveau de pression artérielle moyenne (PAM), au sein d'un intervalle de PAM compris entre des valeurs minimale et maximales dénommées limites d'autorégulation. Plus précisément, il s'agit d'une adaptation au niveau de pression de perfusion cérébrale (PPC), définie par $PPC = PAM - PIC$ (avec PIC = pression intracrânienne). Dans le cas de la chirurgie cardiaque, une pression intracrânienne est supposée normale est sera négligée, assumption qui pourrait se révéler fautive pour les patients avec des pressions veineuse élevées dans le système cave supérieur.

1.3.2 Courbe de Lassen

La paternité du concept d'AR cérébrale revient à un neurophysiologiste danois, Neils A. Lassen. Dans une revue détaillée publiée en 1959 dans le journal *Physiology*(4) , il résume deux décennies de recherche en physiologie. Notamment, il explicite deux techniques de mesures du DSC qui seront utilisées pour des expériences chez l'animal et l'humain. Ces techniques, considérées aujourd'hui comme Gold standard, mais difficilement reproductibles, faisaient appel à la technique des gaz inertes, appliquant la méthode de Fick, et l'injection d'un traceur. Lassen développe ensuite diverses expériences qui seront à l'origine du concept d'AR cérébrale.

Lassen rapportait ainsi une série d'expériences démontrant l'existence d'une régulation du DSC. Ces expériences consistaient en des modifications de posture rapide (tilting test ou stress gravitationnel en français), injection intrathécale d'anesthésiant diminuant brutalement les résistances systémiques par blocage sympathique, ou utilisation intraveineuse d'inhibiteurs calciques. Lassen critiquait ses données concernant des expériences visant à augmenter brutalement les résistances systémiques, utilisant pour cela des vasopresseurs dont il n'était pas assuré de produire une action concomitante sur les vaisseaux intracrâniens. Il construisit ainsi le diagramme de Lassen, mais sans apporter de preuve d'une limite supérieure d'autorégulation.

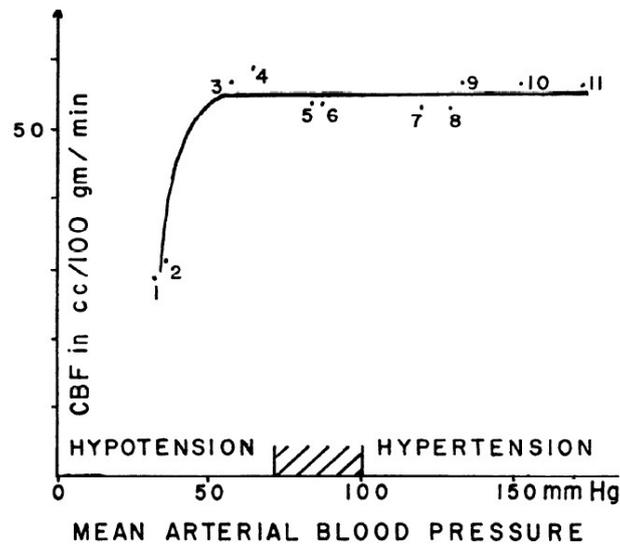


Figure 4 : Diagramme de Lassen publié en 1959. Source : *Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Man* - Lassen - 1959

Plus tard, on modifia le diagramme de Lassen après avoir démontré que les mécanismes d'autorégulation protecteurs pouvaient être dépassés sous un régime de forte pression de perfusion cérébrale, entraînant une hyperhémie (Figure 5).

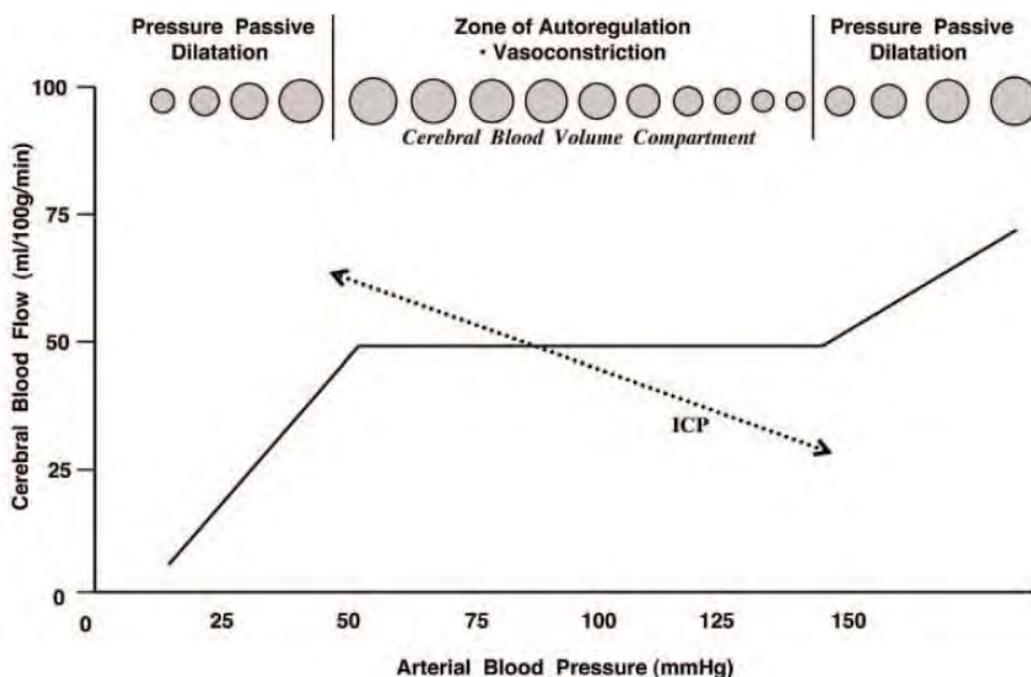


Figure 5 : Diagramme de Lassen modifié. Source : *A review of Cerebral autoregulation Assessment and measurements* - EW Lang - 2005

1.3.3 Systèmes régulateurs cérébraux

L'autorégulation cérébrale est médiée par la réactivité vasculaire, définie par des variations à basse fréquence du calibre des artéioles cérébrales en réponse à des variations de pression artérielle systémique. Plus généralement, on parle de vasodilatation ou de vasoconstriction cérébrale, ou respectivement, de baisse ou d'augmentation des résistances cérébrovasculaires.

Plusieurs systèmes régulateurs ont été décrits en physiologie classique, constituant autant de « théories » expliquant le contrôle de l'AR(5) :

- Une **théorie myogène** selon laquelle les cellules musculaires lisses sont sensibles aux variations de pression transmurale, définie comme la pression mesurée en intravasculaire moins la pression s'exerçant sur la paroi externe du vaisseau. Cette théorie est le fruit d'études anciennes sur des segments vasculaires isolés. Débit sanguin et viscosité en sont des déterminants et divers médiateurs dont l'acide arachidonique ont été décrits.
- Une **théorie métabolique**, selon laquelle l'accumulation de métabolites plasmatiques ou tissulaires en cas d'altération hémodynamique (bas débit cérébral ou hypotension) favorise une vasodilatation cérébrale.
- Une **théorie neurogène**, selon laquelle un baroréflexe impliquant le système sympathique extrinsèque induit une vasoréactivité par libération de NO.
- Plus récemment, une **théorie endothéliale** a été avancée, tenant son nom de l'effet de substances synthétisées et excrétées au niveau endothélial et exerçant un effet sur la cellule musculaire lisse. On distingue des substances vasodilatatrices (NO, prostacyclines, endothelium derived hyperpolarizing factor, adrénomodulline) et vasoconstrictrices (thromboxane A2, prostaglandine F2alpha, endothéline).

A côté de la description de cette régulation globale de l'AR cérébrale, il existe une régulation plus régionale ou locale du DSC, favorisant une élévation du DSC à l'endroit de territoires neuronaux le nécessitant. Cette théorie est encore appelée couplage neurovasculaire ou hyperhémie fonctionnelle, dont il existe un essor actuel grâce à l'imagerie fonctionnelle(6).

L'autorégulation cérébrale fait ainsi partie d'une multitude de mécanismes visant à maintenir un débit sanguin cérébral constant adapté au besoin énergétique cérébrale.

1.3.4 Déterminants de l'autorégulation cérébrale

1.3.4.1 Effet des anesthésiques sur l'autorégulation cérébrale

L'effet des médicaments anesthésiques sur l'autorégulation a été l'objet de nombreuses études, principalement chez l'animal. L'interprétation de la littérature sur le sujet est difficile devant la diversité des techniques mesurant l'autorégulation cérébrale.

A posologie habituelle la plupart des hypnotiques conservent l'autorégulation :

- Le propofol semble conserver l'autorégulation(7).
- Les gaz halogénés (desflurane, sevoflurane) entraînent une perte de l'autorégulation à partir de 1,5 MAC(7).

- L'effet de la kétamine sur l'autorégulation cérébrale et notamment l'élévation de la PIC a longtemps été controversé, cependant la kétamine et son énantiomère la S-kétamine ne semble pas avoir d'effet sur l'autorégulation cérébrale(8,9).
- L'étomidate semble conserver la réactivité au CO₂(10), l'effet sur l'autorégulation cérébrale n'est pas certain(11).
- La dexmedetomidine semble conserver l'autorégulation(12).
- Les morphiniques (fentanyl, sufentanil, remifentanil) semble conserver l'autorégulation(13,14)

1.3.4.2 Effet des Cathécholamines sur l'autorégulation

Une étude animale ne semble pas montrer d'effet de la perfusion systémique de catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine) sur l'autorégulation cérébrale(15). En effet, ces médicaments peuvent augmenter la pression de perfusion mais ne semble pas modifier les mécanismes d'autorégulation.

L'effet de la Milrinone sur l'autorégulation semble incertain(16,17).

1.3.4.3 Effet des variations de l'équilibre acido-basiques sur l'autorégulation cérébrale

La pression partielle en dioxyde de carbone artérielle (PaCO₂) est un facteur connu de la vasoconstriction ou la vasodilatation artérielle cérébrale. En effet, l'hypercapnie entraîne une vasodilatation artérielle cérébrale et l'hypocapnie entraîne une vasoconstriction artérielle cérébrale(18).

L'effet des variations de capnie sur l'autorégulation à proprement parler a fait l'objet de nombreuses études.

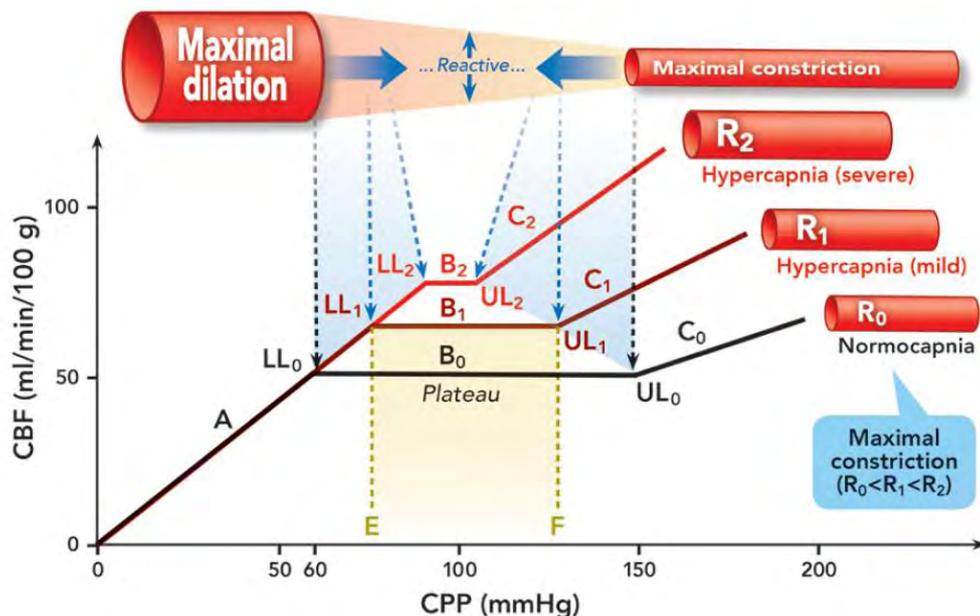


Figure 6 : Schématisation de l'effet de l'hypercapnie sur l'autorégulation cérébrale. Source : Régulation of Cerebral Autoregulation by Carbon dioxide – Meng – Anesthesiology – 2015

L'effet de l'hypercapnie semble dépendre du degré de sévérité de l'hypercapnie, avec une perte du plateau d'autorégulation pour des hypercapnies sévères (PaCO₂ > 70mmHg). Pour des hypercapnies plus modérées, le plateau d'autorégulation semble se raccourcir, avec une

augmentation de la limite inférieure d'autorégulation (LLA) et une diminution de la limite supérieure (ULA)(18).

L'hypocapnie semble peu modifier les limites du plateau d'autorégulation, elle entraîne une diminution du débit sanguin cérébral par vasoconstriction mais ne semble pas modifier l'autorégulation à proprement parler(18).

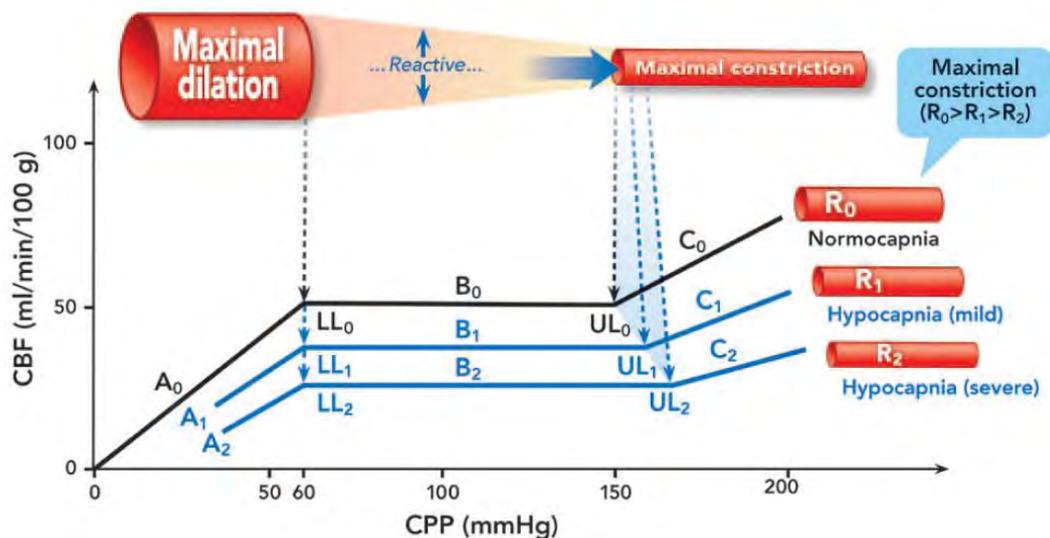


Figure 7 : Schématisation de l'effet de l'hypocapnie sur l'autorégulation cérébrale. Source : Régulation of Cerebral Autoregulation by Carbon dioxide – Meng – Anesthesiology – 2015

1.3.4.4 Effet de l'oxygénation sur l'autorégulation

La pression partielle en oxygène du sang est connue depuis longtemps comme un déterminant du débit sanguin cérébral(19). Une hypoxémie entraîne une vasodilatation cérébrale afin d'augmenter le débit sanguin cérébrale alors que l'hyperoxie entraîne une vasoconstriction modérée. Il semble que le contenu artériel en oxygène soit aussi un déterminant du DSC car l'anémie et l'hémodilution semble entraîner une augmentation du DSC par vasodilatation(20).

$$CaO_2 = [Hb] \times 1,34 (SaO_2) + 0,0031 PaO_2$$

Où

- CaO₂ est le contenu artériel en oxygène
- Hb est la concentration en hémoglobine
- SaO₂ est la saturation artérielle en oxygène
- PaO₂ est la pression partielle artérielle en oxygène

1.3.4.5 Effet de la variation du débit cardiaque sur l'autorégulation

Les variations du débit cardiaque ne semblent pas avoir d'effet sur l'autorégulation cérébrale(21). En effet, l'augmentation du débit cardiaque semble augmenter le débit sanguin cérébrale mais ne semble pas modifier les mécanismes d'autorégulation.

Lors d'une CEC, l'effet du débit de pompe sur le débit sanguin cérébral semble lié à la technique de gestion de la PaCO₂(22). En condition dite de l'alpha-stat, le débit sanguin cérébral ne semble pas corrélé au débit de pompe alors qu'il semble corrélé dans la technique

de pH-stat (alpha-stat et pH-stat sont explicités dans la partie 2.2.4). L'effet d'un débit continu en comparaison à un débit pulsatile n'est pas décrit.

1.3.4.6 Effet de la température sur l'autorégulation cérébrale

La baisse du métabolisme cérébrale associée à la baisse de température, même modérée, est connue(23). L'hypothermie thérapeutique est utilisée lors de chirurgie cardiaque, nécessitant un arrêt de la circulation sanguine cérébrale, et pour la protection cérébrale post-arrêt cardiaque. Lors d'une diminution du métabolisme cérébrale, le DSC diminue proportionnellement(24).

La mesure de l'effet de l'hypothermie sur l'autorégulation cérébrale est difficile. En effet, la baisse de la température est associée à une hypocapnie due à une augmentation de la solubilité du CO₂ à basse température. Il est donc difficile de différencier l'effet de l'hypothermie et celui de l'hypocapnie.

1.4 Méthodes de monitoring de l'autorégulation cérébrale

1.4.1 Principe

Le principe du monitoring de la qualité de l'AR cérébrale est basé sur :

- L'estimation du DSC en continu
- La mesure continue de la PPC, définie par $PPC = PAM - PIC$
- Le choix d'une méthode statistique pour décrire la corrélation entre PPC et DSC, et ainsi décrire les variations passives de l'une avec l'autre.

1.4.1.1 Estimation du Débit Sanguin Cérébral (DSC)

Il existe plusieurs techniques d'estimations du DSC, plus ou moins invasive, peu sont utilisables en continu au lit du patient. Nous détaillerons ici les principales. Nous ne détaillerons pas les techniques d'imagerie utilisant un scanner ou une IRM permettant d'estimer le DSC car non utilisable au lit du patient.

1.4.1.1.1 Méthode de Kety et Schmidt

Une des premières méthodes est la méthode de Kety et Schmidt développée en 1945 utilisant le principe de Fick(25). C'est-à-dire que la connaissance de la concentration d'un gaz avant et après un organe et la consommation de l'organe en ce gaz permet de déterminer le débit de perfusion de l'organe. Cette technique peut être appliquée avec différents gaz marqueurs comme le protoxyde d'azote, l'argon ou le xénon.

$$DSC = \frac{V_{Gaz}}{C_a - C_v}$$

Où :

- DSC est le débit sanguin cérébral
- V_{Gaz} est la consommation du cerveau en gaz marqueur
- C_a et C_v sont la concentration artérielle et veineuse en gaz marqueur

Il s'agit du gold standard pour la mesure du DSC cependant cette méthode est invasive et elle nécessite des prélèvements répétés artériels et veineux. Elle ne permet pas un monitoring continu du DSC. Elle peut être adaptée pour la thermodilution.

1.4.1.1.2 Débitmétrie par Laser-doppler

La débitmétrie par Laser-doppler consiste à placer une sonde laser à la surface du cerveau au niveau de l'espace sous-dural afin de mesurer les vitesses du flux sanguin. Il s'agit d'une méthode invasive peu utilisée en pratique courante.

1.4.1.1.3 Doppler transcrânien

Le DSC peut aussi être estimé à partir des vitesses mesurées grâce au doppler transcrânien. En effet, l'utilisation de l'échographie doppler et les mesures de vitesses dans l'artère cérébrale moyenne sont devenues quotidiennes en réanimation. Cette méthode permet un monitoring continu et non invasif du DSC. Cependant, elle ne fournit pas à proprement parler un monitoring du DSC. En effet, la corrélation entre les vitesses et le DSC ne sont pas parfaites(26), la corrélation est meilleure lorsque l'on s'intéresse à la variation de vitesses et à la variation de DSC(27).

1.4.1.1.4 Spectroscopie de proche infrarouge (NIRS)

Le principe du NIRS est d'utiliser une source de lumière dans le proche infrarouge afin de déterminer la proportion d'oxyhémoglobine et de désoxyhémoglobine dans les tissus. En effet, cette technique s'appuie, comme l'oxymétrie de pouls, sur la loi de Beer-Lambert : l'absorbance d'un milieu dépend des chromophores présents et de leur concentration. Cette technique s'appuie également sur le fait que dans le proche infrarouge la plus part des tissus sont transparents, l'absorbance n'est alors due qu'à l'oxyhémoglobine, la désoxyhémoglobine, la cytochrome oxydase(CytOx) et l'eau(28).

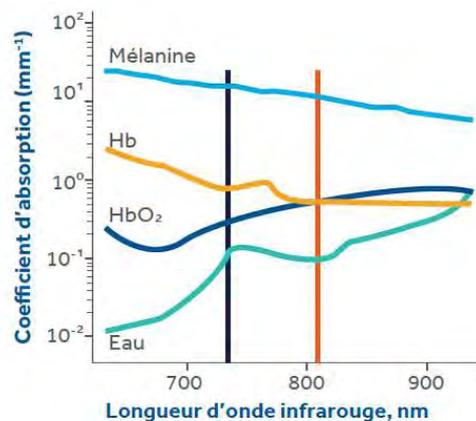


Figure 8 : Absorptions selon le type de substances. Source : Détection et Corrections des déséquilibres de l'oxygène cérébral - Edmonds - INVOS

Le dispositif est composé de deux électrodes ou optodes, une émettrice de lumière et une réceptrice. L'optode émet 2 à 4 longueurs d'onde selon les modèles de NIRS choisis. Schématiquement, la lumière transverse la peau, l'os, le LCR et le cerveau puis l'intensité est mesurée par l'optode réceptrice. L'atténuation de la lumière dépend de l'absorbance des tissus et de la diffusion de la lumière. La quantité de lumière diffusée n'étant pas quantifiable précisément, les valeurs absolues des concentrations des différentes substances (Hb, CytOx) ne sont pas mesurables, c'est pourquoi la technique permet seulement la mesure de ratio. Les algorithmes permettant d'obtenir ces ratios sont propres à chaque dispositif.

Sur des intervalles de temps court, les variations d'atténuation du signal sont dues en grande partie à la variation du volume total d'hémoglobine et donc corrélées au DSC. Le NIRS permet donc d'estimer les variations de DSC sur des intervalles de temps court(28).

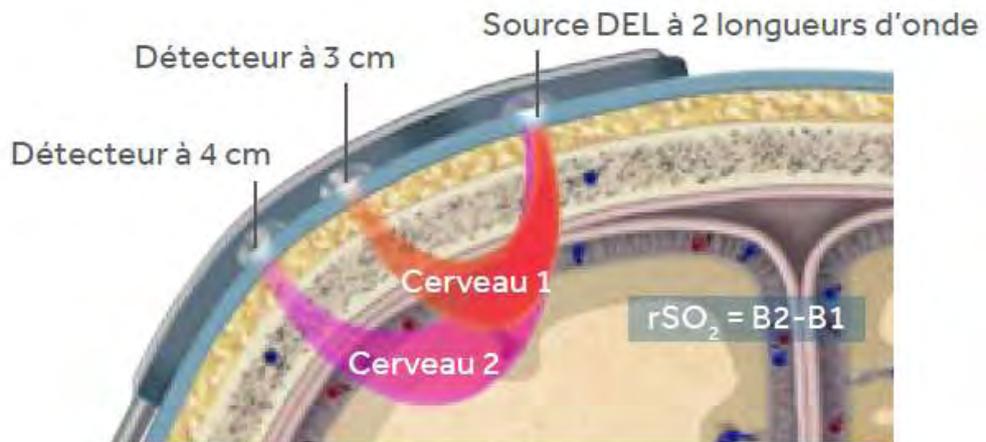


Figure 9 : Schéma du trajet de la lumière à travers le crâne. Source : Détection et Corrections des déséquilibres de l'oxygène cérébral - Edmonds - INVOS

1.4.1.2 Méthode de Corrélation statistique

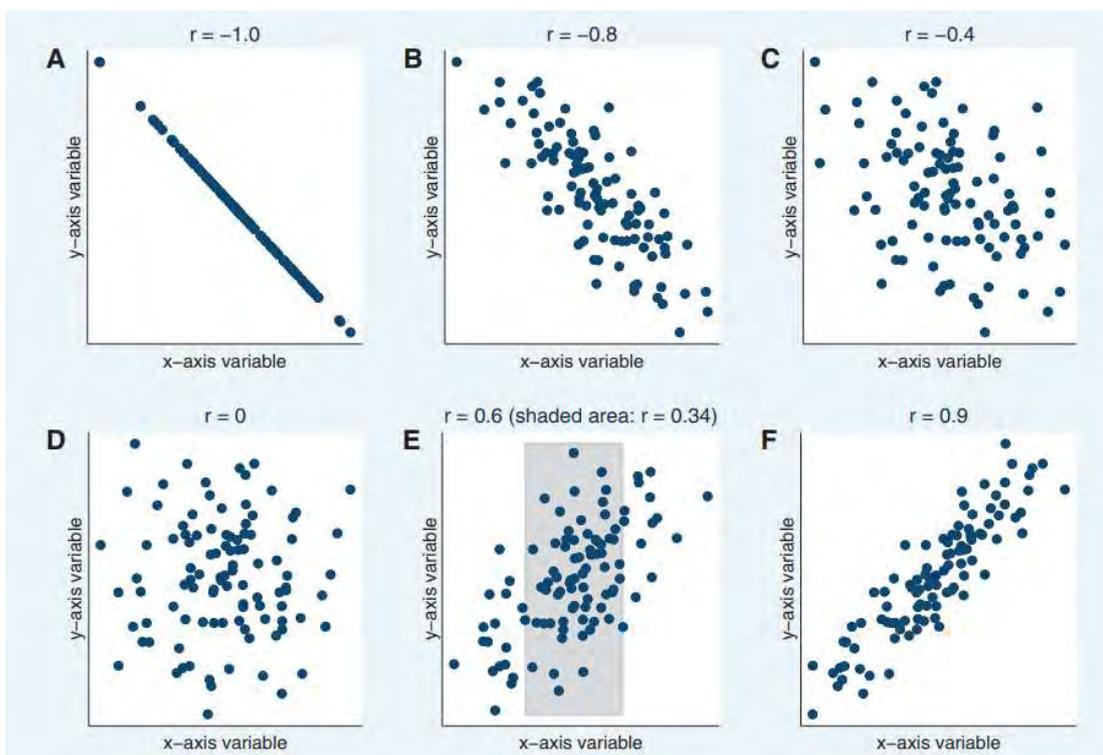


Figure 10 : Représentation graphique du coefficient de Pearson r . Plus le coefficient r est proche de 1 plus la relation est linéaire (A, B, F). Plus le coefficient r est proche de 0 moins il existe une relation linéaire (C, D, E). Source : Correlation Coefficients - Schober - Anesthesia and Analgesia - 2018(29)

Un coefficient de corrélation est classiquement noté r , il varie entre -1 et 1. 0 signifie qu'il n'existe pas de corrélation. 1 signifie qu'il y a une corrélation parfaite. Un coefficient de corrélation négative signifie que les variables varient dans deux sens différents.

Le choix de la méthode de mesure de la corrélation dépend du nombre de variable, du type de variable (variable continue suivant une loi normale, variable continue ne suivant pas une loi normale, variable discontinue) et du type de relation supposé entre les variables (relation linéaire, relation non linéaire).

Le coefficient de Pearson semble correspondre le mieux à la théorie de l'autorégulation. Il s'agit d'un coefficient de corrélation mesurant l'association linéaire entre deux variables suivant une distribution normale(29). En effet, le DSC et la PAM semblent varier selon une distribution normale et selon la théorie de l'autorégulation les variations en dehors du plateau d'autorégulation sont linéaires.

Afin de calculer le coefficient de Pearson en continu à partir des données de DSC et PAM, la méthode utilisée dans l'étude princeps(30) est de calculer le coefficient à partir de 30 points, chaque point correspondant à la moyenne du DSC et de la PAM sur 10 secondes. Il faut donc 300 secondes (5 minutes) pour calculer un coefficient de Pearson.

1.4.2 Différentes méthodes de monitoring de l'autorégulation cérébrale

1.4.2.1 Pressure Reactivity Index (PRx)

Le PRx est un des premiers indices d'autorégulation à avoir été décrit(31). Il s'agit d'un indice de corrélation entre la pression intracrânienne (PIC) et la pression artérielle systémique moyenne (PAM). En effet, les variations de PIC vont rendre compte de la conservation ou non de l'autorégulation chez les traumatisés crâniens : si l'autorégulation est conservée une élévation de PAM entraînerait une vasoconstriction donc une diminution de la PIC, si l'autorégulation n'est pas conservée une élévation de PAM entraînerait une vasodilatation passive donc une augmentation de PIC. Cela n'est vrai que lorsque les changements de MAP sont lents et lorsque la compliance du cerveau est basse, c'est-à-dire lorsque de petites variations de volume entraînent de grandes variations de pressions(31).

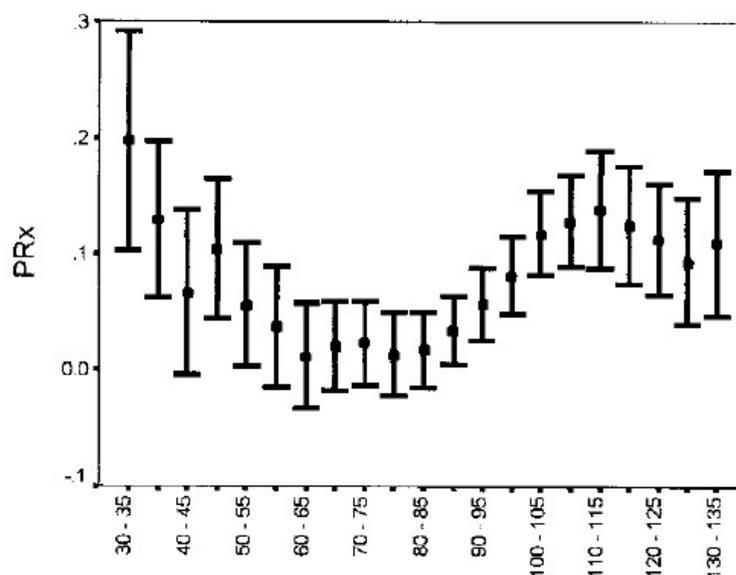


Figure 11 : Détermination de la pression de perfusion optimale correspondant au PRx le plus bas. Ici CPPopt = 65mmHg. Source : Continuous monitoring of Cerebrovascular reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure on patients with traumatic brain injury – Steiner - 2002

L'élévation du PRx (PRx > 0.3) semble corrélée à la mortalité lors des traumatismes crâniens graves indépendamment des autres facteurs(32). Le PRx permet de déterminer une pression de perfusion optimale (CPPopt) pour laquelle l'autorégulation semble optimale, c'est-à-dire pour laquelle le PRx est le plus bas. Cette technique permet de guider le choix de PAM pour le clinicien(31).

Chez les patients traumatisés crâniens, le monitoring de l'autorégulation cérébrale par le PRx est recommandé par plusieurs sociétés savantes(33).

Une des limitations de cette technique est la nécessité d'avoir un capteur de pression intracrânien ce qui rend la technique très invasive pour des patients non traumatisés crâniens.

1.4.2.2 *Moving Correlation Index (Mx)*

Le coefficient de corrélation entre la vitesse moyenne dans l'artère cérébrale moyenne mesurée par doppler transcrânien et la pression de perfusion cérébrale est nommé Mx(34). Elle a été initialement développée chez les traumatisés crâniens. La perte d'autorégulation mesurée par le Mx est corrélée à un devenir neurologique défavorable. Elle a secondairement été adaptée pour utiliser la pression artérielle systémique (PAM) au lieu de la pression de perfusion cérébrale qui nécessite un capteur de PIC(35).

1.4.2.3 *Cerebral Oximetry Index (COx)*

Le COx est le coefficient de corrélation entre le signal de NIRS (rSO₂) et la pression de perfusion cérébrale (CPP)(30). Bien que le NIRS ne soit pas une mesure directe du DSC, la détermination de l'autorégulation par le COx est comparable à celle utilisant des techniques de références de mesures du DSC comme le laser-doppler chez l'animal(30) ou le doppler transcrânien chez l'homme(36).

Le COx est utilisé lors d'étude sur l'autorégulation lors de CEC(37). L'utilisation du COx lors de chirurgie cardiaque a permis de montrer que l'importance du temps passé avec des régimes de PAM éloignées de la limite inférieure d'AR définies par monitoring du COx lors de la CEC était associée à plus d'insuffisance rénale aigue post-opératoire(38) et surtout à l'augmentation de la morbi-mortalité post-opératoire(39).

Ainsi le monitoring de l'autorégulation cérébrale est une technique qui s'est développée jusqu'à rendre possible un monitoring continu en per-opératoire de chirurgie cardiaque. Son utilisation en chirurgie cardiaque pédiatrique semble adaptée comme nous le verrons dans la partie suivante.

2. Chirurgie cardiaque pédiatrique

Cette partie n'a pas vocation à faire une présentation exhaustive de la chirurgie cardiaque pédiatrique, elle a pour but une présentation rapide pour des lecteurs non familiers avec les malformations cardiaques congénitales, la chirurgie cardiaque pédiatrique et la circulation extra-corporelle.

2.1 Généralité cardiopathie congénitale

La prévalence des cardiopathies congénitales est de 8 pour 1000 naissances vivantes en Europe(40). De nombreuses cardiopathies congénitales ont été décrites. Les malformations suivantes représentent à elles seules 80% des malformations cardiaques :

- Communication interventriculaire (CIV) : 34%
- Communication interauriculaire (CIA) : 13%
- Persistance du canal artériel : 10%
- Sténose pulmonaire : 8%
- Tétralogie de Fallot : 5%
- Coarctation de l'aorte : 5%
- Transposition des gros Vaisseaux (TGV) : 5%
- Sténose aortique : 4%

2.1.1 Etiologies des cardiopathies congénitales

L'origine des malformations cardiaques est multiple. Les facteurs de risque principaux sont génétiques avec de mutations connues pourvoyeuses de malformation cardiaque (trisomie 21, microdélétion 22q11, ...)(41) (42).

2.1.2 Classification cardiopathies congénitales

Les malformations cardiaques peuvent être classées selon leur répercussion hémodynamique et la cyanose qu'elles entraînent(41) :

- Les **cardiopathies cyanogènes avec shunt droite-gauche avec diminution du débit cardiaque pulmonaire** regroupent les malformations entraînant un flux sanguin du cœur droit vers le cœur gauche associé à une réduction du débit pulmonaire. La cyanose a donc deux origines : la diminution de l'oxygénation pulmonaire et le mélange du sang oxygéné et de sang peu oxygéné. La tétralogie de Fallot en est un exemple.
- Les **cardiopathies cyanogènes avec shunt droite-gauche avec diminution du débit cardiaque aortique** regroupent les malformations entraînant un flux sanguin du cœur droit vers le cœur gauche associé à une réduction du débit aortique. La cyanose est due à un mélange de sang oxygéné avec le sang peu oxygéné du cœur droit. Les coarctations aortiques sévères en sont un exemple.
- Les **cardiopathies cyanogènes avec shunt mixte** regroupent les malformations entraînant un flux bidirectionnel entre le cœur droit et le cœur gauche. La cyanose est due à un mélange de sang oxygéné avec le sang peu oxygéné du cœur droit. La transposition des gros vaisseaux en est un exemple.
- Les **cardiopathies obstructives** regroupent les malformations entraînant un obstacle à l'éjection des ventricules ou des oreillettes mais n'entraînant pas de shunt et pas de cyanose. La sténose aortique en est un exemple.

- Les **cardiopathies non-cyanogènes avec shunt gauche-droite** regroupent les malformations entraînant un flux sanguin du cœur gauche vers le cœur droit. Elles n'entraînent pas de cyanose car le sang systémique est normalement oxygéné, elles peuvent conduire à une hypertension pulmonaire due à l'augmentation du débit cardiaque pulmonaire. La communication inter-ventriculaire en est un exemple.

2.1.3 Malformations associées

Les mutations génétiques entraînant des cardiopathies congénitales peuvent entraîner d'autres malformations rendant la prise en charge complexe(43) :

- La trisomie 21 associe malformation cardiaque à type de canal atrio-ventriculaire, des malformations digestives (atrésie duodénale) et des atteintes neurologiques (syndrome de West, épilepsie).
- Le syndrome de Turner peut associer une malformation cardiaque, des malformations rénales et ORL.

Certains syndromes poly-malformatifs sans anomalies génétiques peuvent associer plusieurs malformations (Syndrome de VACTERL).

2.1.4 Troubles du développement à long terme

2.1.4.1 Définition troubles du développement

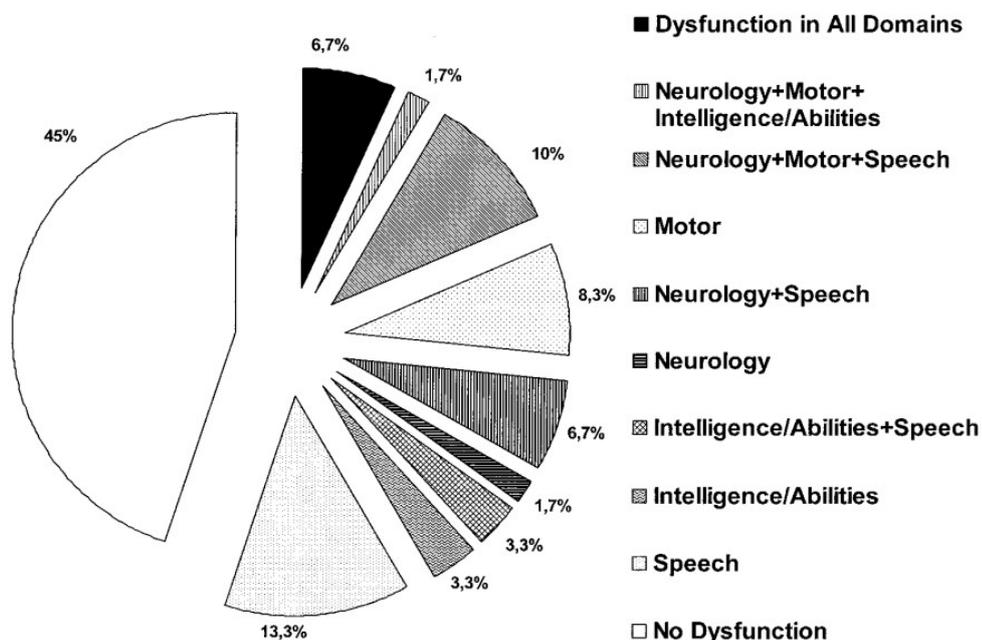


Figure 12 : Diagramme illustrant la diversité des troubles du développement. Source : Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation - Hövels-Gurich - The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery -2002

Le terme « troubles du développement » comprend un grand éventail de manifestations cliniques qui peut aller d'un simple retard à l'apprentissage, n'ayant pas d'impact à la vie adulte, à des troubles moteurs importants ayant un impact sur l'autonomie à l'âge adulte(44) :

- Retard moteur allant jusqu'à la paralysie cérébrale
- Trouble du langage
- Troubles de l'attention et hyperactivité

- Troubles du spectre autistique
- Difficulté d'apprentissage
- Retard mental

A l'âge scolaire (entre 8 et 14 ans), les troubles du développement touchent jusqu'à 55% des patients atteints de cardiopathies congénitales(45).

2.1.4.2 Etiologies trouble du développement

Les troubles du développement sont multifactoriels(45). Ils peuvent être liés à la phase pré-opératoire, per-opératoire ou post-opératoire.

Les facteurs de risque pré-opératoire semblent fortement liés au trouble du développement(46) :

- Les malformations cardiaques ont un impact important sur le développement et la croissance du cerveau fœtal(46). Il existe également de nombreuses lésions de la matière blanche que ce soit avant ou après la naissance(47).
- Le diagnostic anténatal permet une prise en charge optimisée et une stabilité hémodynamique rapide après la naissance permettant de diminuer les lésions cérébrales.
- Les anomalies génétiques associées à la cardiopathie congénitale sont aussi un facteur de trouble du développement.

Les facteurs de risque per-opératoire sont nombreux(46) :

- Les AVC compliquent 10% des CEC néo-natales. Les mécanismes sont emboliques et majoritairement ischémique par hypoperfusion au niveau des zones jonctionnelles(48).
- Les chirurgies à risque majoré sont les procédures de Norwood et les switchs artériels.
- La durée de chirurgie, l'arrêt cardiaque en hypothermie sont des facteurs de risque.
- L'hyperglycémie per-opératoire est également un facteur de risque.

Les facteurs de risque post-opératoires sont comparables aux facteurs per-opératoires(46) :

- L'hypoxémie, l'hypotension et l'hyperglycémie sont des facteurs de risque.
- L'utilisation d'une assistance circulatoire (ECMO) augmente le risque d'AVC.
- Les reprises chirurgicales multiplient également les risques.

2.2 Circulation extracorporelle

La majorité des chirurgies cardiaques nécessite un arrêt cardiaque afin d'être réalisée dans des conditions optimales. Une circulation extra-corporelle (CEC) est donc nécessaire afin de préserver la circulation et la perfusion de sang oxygéné au reste du corps.

Les objectifs de la circulation extra-corporelle sont donc de(49) :

- Optimiser les conditions de chirurgie en vidant le cœur de son sang et en le maintenant immobile.
- Assurer la perfusion du reste des organes
- Assurer les échanges gazeux (oxygène et dioxyde de carbone)
- Contrôler la température

2.2.1 Principe de fonctionnement d'une machine de CEC

Une machine de CEC est composée essentiellement de :

- Une canule veineuse avec un réservoir de sang veineux
- Une pompe
- Un oxygénateur
- Un échangeur de chaleur
- Un filtre artériel
- Une canule artérielle

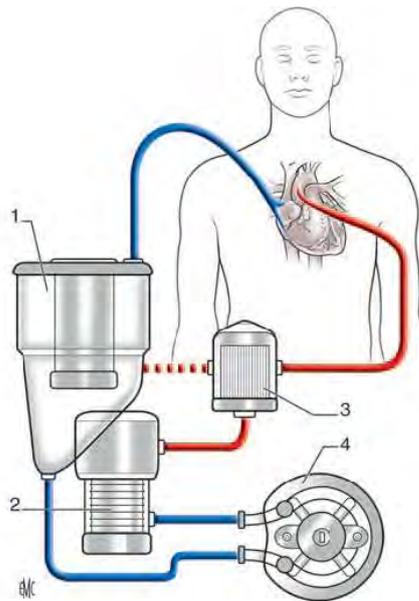


Figure 13 Schéma d'une machine de circulation extra-corporelle. 1 collecteur. 2 oxygénateur. 3. filtre. 4 Pompe. Source : Circulation extra-corporelle - Traité EMC

La canule veineuse est souvent placée au niveau des deux veines caves. Le sang s'écoule par gravité jusqu'au réservoir. Une pompe aspire le sang du réservoir vers un oxygénateur puis à travers l'échangeur de chaleur. La canule artérielle ramène ensuite le sang oxygéné jusqu'à l'aorte. Il s'agit ici d'une description rudimentaire du circuit permettant une circulation extracorporelle. Au fil des années, le circuit s'est doté de différents systèmes de sécurité permettant un monitoring continu des pressions, des températures et de l'oxygénation. Les parties en contact avec le sang sont à usage unique.

2.2.1.1 Oxygénateur

L'oxygénateur est la partie de la machine de CEC permettant les échanges gazeux. Il permet l'oxygénation du sang et l'épuration du CO₂. Les oxygénateurs actuels sont dits à membranes car les échanges gazeux sont faits à travers une membrane semi-perméable. La FiO₂ est contrôlée grâce à un mélangeur oxygène/air, l'épuration du CO₂ est contrôlée grâce au débit de gaz frais dans l'oxygénateur.

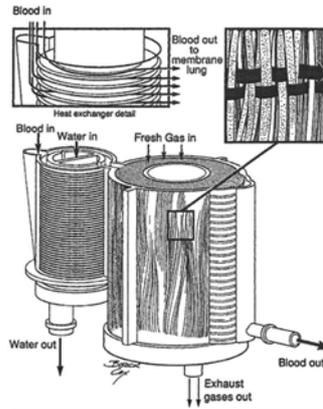


Figure 14 : Schéma d'un oxygénateur à membrane. Source : *Anesthetic Management During Cardiopulmonary Bypass* - Barry, A.E - *Anesthesia and Analgesia* - 2015

2.2.1.2 Pompe

La pompe permet d'assurer un débit sanguin. Les machines de CEC actuelles utilisent des pompes à galet placées en amont de l'oxygénateur à membranes. Elles permettent la propulsion du sang grâce à une subocclusion de la ligne par des galets rotatifs. Elles entraînent une hémolyse par écrasement des globules rouges. Les débits varient entre 2.2L/min et 2.8L/min. La majorité des pompes délivre un flux continu, un flux pulsatile permettrait de réduire les complications(50) mais les pompes permettant un tel flux ne sont pas utilisées de façon systématique actuellement et sont réservées pour des patients à haut risque de complications.

2.2.2 Cardioplégie

Une majorité de chirurgie cardiaque se font sur cœur arrêté(51), la technique visant à obtenir un arrêt électro-mécanique du cœur s'appelle la cardioplégie. La cardioplégie permet un déroulement optimal de la chirurgie sans mouvement du muscle cardiaque, permet une protection myocardique lors de la CEC et permet une protection contre le syndrome d'ischémie reperfusion.

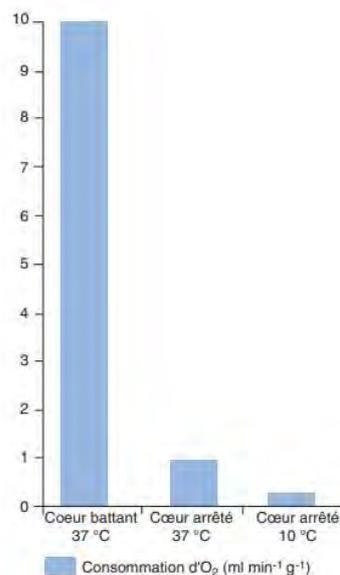


Figure 15 Consommation en oxygène du cœur. Source : Bel et al., *protection myocardique, EMC*

En effet, l'arrêt des contractions myocardiques permet de diminuer fortement la consommation en oxygène du cœur, l'hypothermie permet également de limiter la consommation d'oxygène. Cependant les besoins en oxygène ne sont jamais nuls malgré la mise en place d'un métabolisme anaérobie. Des lésions ischémiques sont donc inévitables et le syndrome d'ischémie reperfusion tant à aggraver les lésions secondairement notamment dues au processus inflammatoire induit par l'ischémie.

Il existe de nombreuses techniques de cardioplégie : le déclampage intermittent de l'aorte, la fibrillation induite, l'hypothermie. Actuellement la technique la plus utilisée est l'utilisation de solution de cardioplégie composée d'un soluté (cristalloïdes ou sang) associé à un mélange d'ions visant à provoquer une asystolie. En effet, l'hyperkaliémie permet un arrêt dépolarisé des cellules myocardiques. La circulation des solutions de cardioplégies se fait soit par voie antérograde au niveau de la racine de l'aorte soit par voie rétrograde au niveau des sinus coronaire.

2.2.3 Anticoagulation de la circulation extra-corporelle

L'anticoagulation est nécessaire au bon fonctionnement d'une CEC. En effet, le sang est en contact, lors de la CEC, avec l'air et des surfaces étrangères ce qui entraîne l'activation de la coagulation et un risque important de thrombose du circuit.

Actuellement, l'anticoagulation est réalisée grâce à de l'héparine non fractionnée (HNF) qui agit par le biais de l'anti-thrombine 3 (AT3). Une dose de 300 à 400UI/kg est administrée avec le départ de la CEC. L'effet de l'héparine sur la coagulation est vérifié avant tout départ de CEC grâce à des moniteurs délocalisé d'hémostase mesurant l'ACT (Activated Clotting Time). L'ACT habituellement recommandé pour une CEC est 480 secondes(50).

2.2.4 Amorçage du circuit (Priming)

Le volume circulant de la machine de CEC varie de 280ml à 1500ml. Ce volume est purgé par une solution d'amorçage (priming) avant d'être connecté au patient. Il existe donc une hémodilution au branchement de la CEC.

Cette hémodilution entraîne une baisse des concentrations de tous les éléments figurés du sang (globule rouges, plaquettes) mais également du plasma (facteur de coagulation, albumine, fibrinogène). Une trop grande hémodilution est donc délétère en termes de transport d'oxygène et de coagulation. L'hématocrite conseillé est autour de 25-28%(52). En pédiatrie, la plupart des patients sont transfusés car le volume de CEC est en partie constitué de sang de donneur. L'hématocrite cible se situe à 30% environ.

2.2.5 Contrôle de l'équilibre acido-basique

Il existe deux méthodes d'interprétation des gaz sanguins : alpha-stat et pH-stat. Le choix d'une technique par rapport à l'autre durant la CEC a été guidé par les complications neurologiques.

Les deux techniques diffèrent dans l'interprétation d'un gaz en hypothermie. En effet, la solubilité des gaz et notamment du dioxyde de carbone est modifiée par la baisse de température, la solubilité du CO₂ est augmentée diminuant ainsi la pression partielle en CO₂ (PaCO₂).

- Avec la méthode pH-stat, les mesures sont faites à la température du patient, avec l'objectif de maintenir un pH à 7,40 quelle que soit la température. Il faut donc

augmenter la $p\text{aCO}_2$ afin de maintenir le pH lorsque la température baisse, cela entraîne une hypercapnie.

- Avec la méthode alpha-stat, les échantillons de sang sont réchauffés à 37°C avant d'être mesurés, l'objectif est de maintenir un pH à 7,40 à 37°C . Il faut donc diminuer la PaCO_2 afin de maintenir le pH à 7,40, cela entraîne une hypocapnie.

Chez les patients adulte, la méthode alpha-stat doit être préférée lors de chirurgie réalisée en hypothermie modéré car elle diminue les complications neurologiques post-opératoires(50). Chez l'enfant, la méthode pH-stat est recommandée uniquement lors d'arrêt circulatoire en hypothermie profonde (53). Cette technique est remplacée par des techniques de perfusion sélective cérébrale en hypothermie modérée.

3. Phase Préparatoire – Détermination d’une méthode d’analyse

3.1 Logiciel ICM+

3.1.1 Présentation du logiciel ICM+

Le logiciel ICM+ (Intensive Care Monitor) est un logiciel développé par l’université de Cambridge afin d’enregistrer en continu les données de monitoring (pression artérielle, pression intracrânienne, NIRS, doppler transcrânien) et d’effectuer des analyses des données en direct au lit du malade.

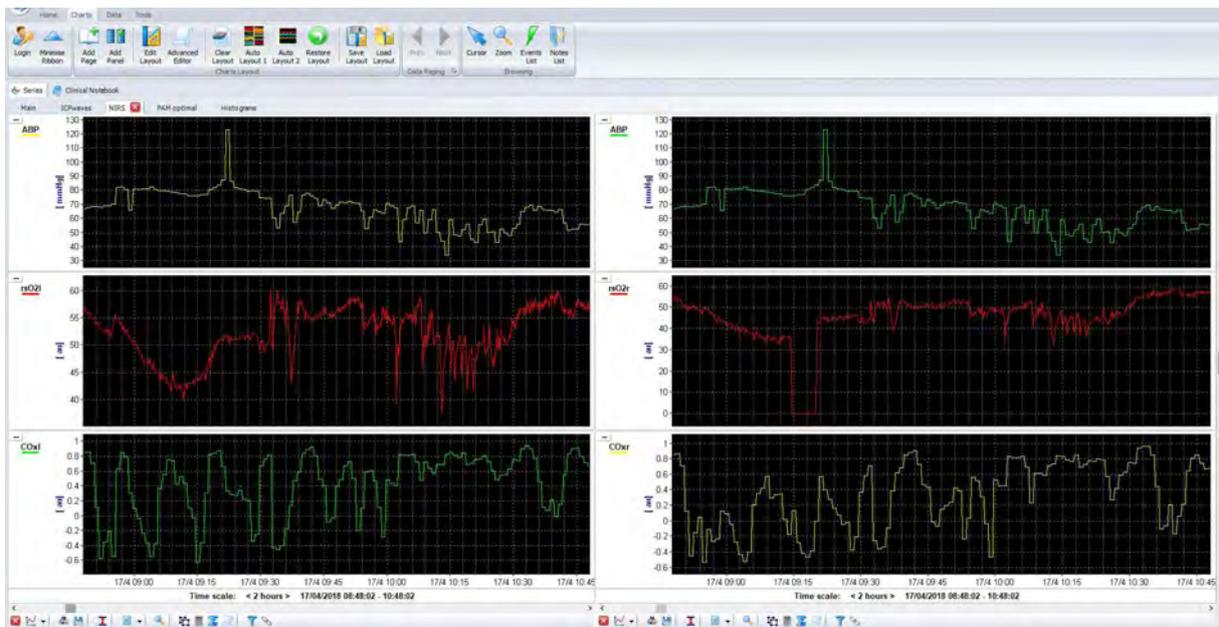


Figure 16: Exemple de l’interface du logiciel ICM+. Le logiciel enregistre le signal de PAM, le NIRS droite et gauche et calcul en direct l’indice de corrélation : le COx

Le Logiciel est développé depuis 1986 par Marek Czosnyka et Peter Smielewski. Il est maintenant utilisé dans un grand nombre de centre de recherche à travers le monde.



Figure 17: Carte des Centres utilisant ICM+. Source : icmplus.neurosurg.cam.ac.uk/home/about/

3.1.2 Formation au logiciel à l’université de Cambridge

Nous avons été formés au logiciel lors d’une conférence donnée par l’université de Cambridge en septembre 2018. La conférence comprenait la présentation des différents projets

d'équipe de recherche de par le monde utilisant ICM+ et des ateliers pratiques permettant de prendre en main le logiciel.

En outre, l'équipe de recherche de Cambridge (M. Czosnyka, P.Smielewski, E. Beqiri) est resté disponible tout au long du projet pour répondre à nos questions pratiques et théoriques.

3.2 Choix d'une méthode d'analyse

3.2.1 Enregistrement des données

Les données utilisées dans cette thèse ont été enregistrées entre novembre 2018 et décembre 2020. Les données étaient enregistrées lors de toutes les chirurgies cardiaques pédiatriques réalisées à l'Hôpital Mère enfant du CHU de Nantes durant cette période, ce qui représente au final 244 patients avec des données utilisables.

Le monitoring consistait en un monitoring classique pour ce type de chirurgie, aucun dispositif particulier n'a été utilisé. Il était composé d'une mesure de la Pression artérielle sanglante (PAS) continue (Intellivue Mx 700, Philips) et d'un monitoring de NIRS bilatéral grâce à des capteurs pédiatriques (INVOS 5100C, Medtronic).

3.2.2 Pré-traitement des données

La méthode de pré-traitement des données vise à enlever tous les artefacts des fichiers bruts afin de faciliter l'analyse des données en rétrospectif. Elle est similaire à une étude réalisée dans le service de réanimation pédiatrique du CHU de Nantes visant à décrire l'autorégulation cérébrale sous ECMO(54).

La méthode de pré-traitement est composée de 4 étapes :

- **Retrait des artefacts**, était considéré comme artefacts les déconnexions des monitorages et les purges de ligne de PAS.
- **Moyenne des données sur 10 secondes**, cela permet de filtrer les hautes fréquences des signaux de PAS et de NIRS correspondant aux ondes de pouls ou à la respiration et ne correspondant pas à des modifications dues l'autorégulation cérébrale(54).
- **Calcul de l'indice de COx** à partir des données moyennées. L'indice de COx est calculé comme un coefficient de corrélation de Pearson sur 300 secondes, chaque calcul de COx correspond donc à 30 points (30 x 10 secondes).
- **Analyse statistique des résultats**, cela permet de calculer la PAM optimale (PAM opt), la limite inférieure d'autorégulation (LLA) et la limite supérieure d'autorégulation (ULA) sur la chirurgie entière ou sur le temps de CEC.

3.2.3 Exemple de pré-traitement

3.2.3.1 Retrait des artefacts

Les artefacts retirés sont :

- Les purges de lignes de pression artérielle sanglante
- Les déconnexions de monitoring

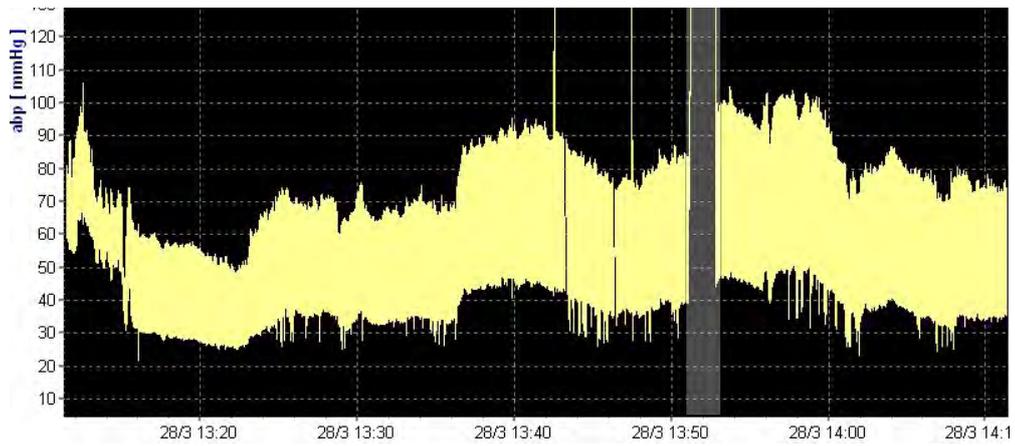


Figure 18 : Exemple de retrait d'artefact sur le logiciel ICM+. Retrait d'une purge de ligne sur la Pression artérielle sanglante correspondant à la zone grisée.

3.2.3.2 Moyenne des données sur 10 secondes

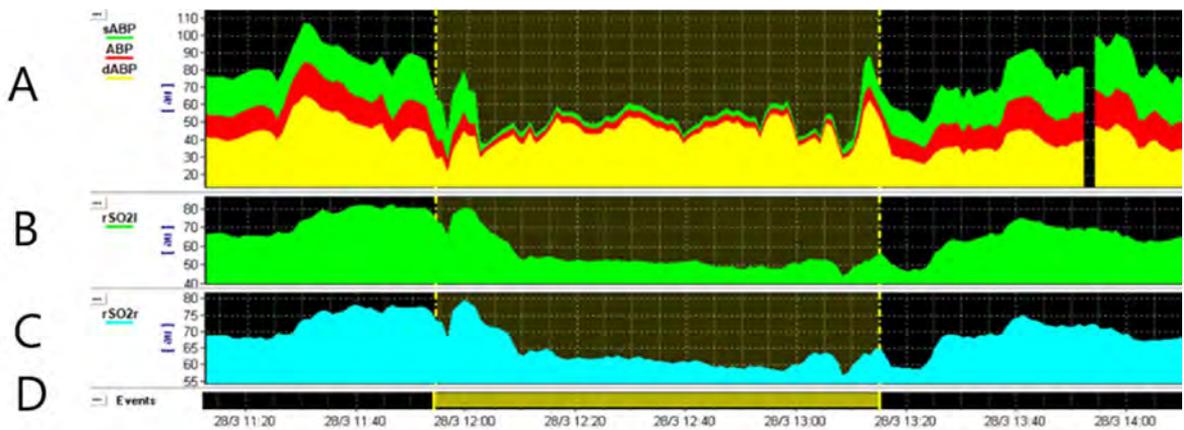


Figure 19 : Données moyennées sur 10 secondes avec le logiciel ICM+ pour un patient de 1 an sur toute une chirurgie. La Courbe A correspond au signal de PAS (PA systolique, PA moyenne, PA diastolique) moyenné sur 10s. La courbe B correspond au signal de NIRS (rSO2) gauche. La courbe C correspond au signal de NIRS (rSO2) droit. La courbe D représente le temps de CEC en jaune.

3.2.3.3 Calcul de l'indice de COx

L'indice de COx est calculé à partir des données de PAM et NIRS moyennées sur 10 secondes. Les mesures étant effectuées avec un NIRS bilatéral, il existe un COx droit et gauche.

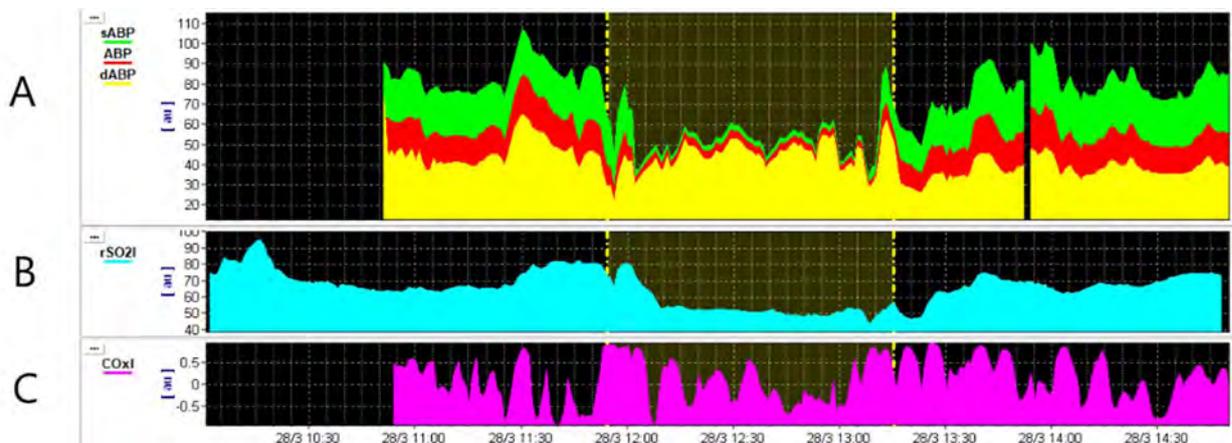


Figure 20 : Calcul du COx à partir de données moyennées sur toute une chirurgie pour un patient de 1 an. La Courbe A correspond au signal de PAS (PA systolique, PA moyenne, PA diastolique) moyenné sur 10s. La courbe B correspond au signal du NIRS gauche (rSO2l) moyenné sur 10s. La courbe C correspond au COx gauche calculé à partir de la MAP et du rSO2 gauche.

3.2.3.4 Analyse statistique des résultats

Une fois l'indice de COx calculé, le logiciel ICM+ permet de calculer la PAM optimale (PAM opt) et les limites d'autorégulation inférieures (LLA) et supérieures (ULA). Pour faire cela, le logiciel réalise une interpolation polynomiale (2^{ème} degré) de la courbe de COx en fonction de la PAM. Le logiciel réalise donc une courbe en U permettant le calcul de la PAM optimale correspondant au nadir de la courbe et les limites inférieure et supérieure de l'autorégulation correspondant au point de la courbe pour lesquelles le COx est égal au seuil choisi.

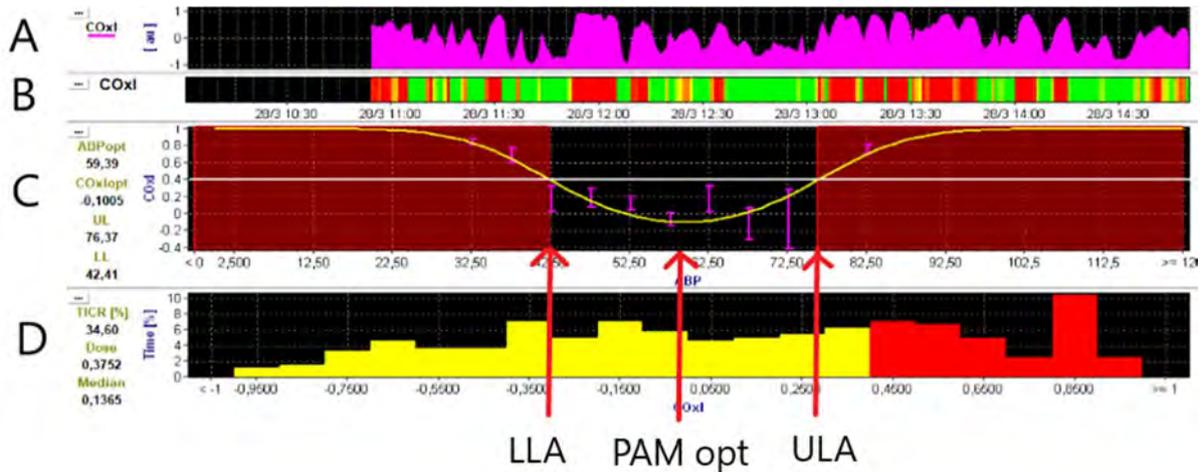


Figure 21 : Analyse du COx pour une chirurgie pour un patient de 1 an. La courbe B correspond au COx gauche calculé à partir de la MAP et du rSO2 gauche. La courbe B représente en rouge les temps où le COx est supérieur à 0.4, en orange les temps où le COx est entre 0 et 0.4, en vert les temps où le COx est négatif. La courbe C représente le COx en fonction de la PAM par pas de 5 mmHg, la ligne blanche horizontale représente un COx de 0.4, la courbe jaune interpolée à partir des différents points, la PAM optimale est le nadir (ici 59 mmHg), les limites de l'autorégulations sont les points d'intersection de la courbe jaune et de la ligne blanche (ici LLA = 42 mmHg et ULA = 76 mmHg). La Courbe D le pourcentage de temps passé sur des intervalles de COx donnée (ici 0.05), la partie rouge de l'histogramme représente le temps passé au-dessus d'un COx > 0.4.

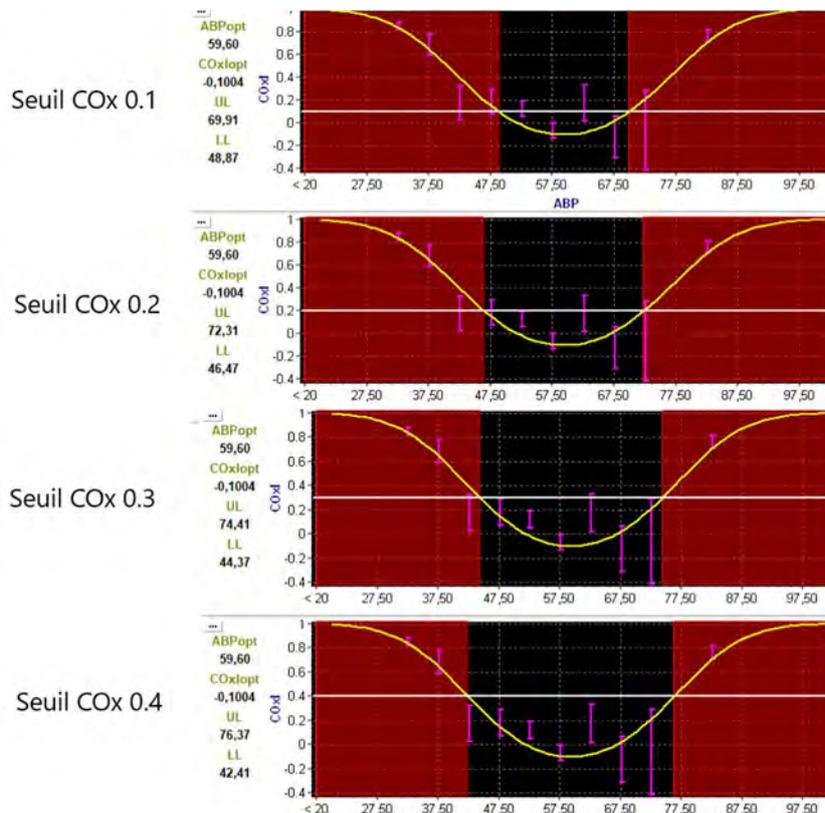


Figure 22 : Représentation des différentes limites de l'autorégulation en fonction du seuil choisi. Dans cet exemple, la limite inférieure de l'autorégulation (LLA) diminue lorsque le seuil de COx augmente (48 mmHg pour un seuil de COx à 0.1, 42 mmHg

pour un seuil de COx à 0.4) alors que la limite supérieure de l'autorégulation (ULA) augmente lorsque le seuil de COx augmente (70 mmHg pour un seuil de COx à 0.1, 76 mmHg pour un seuil de COx à 0.4). Le plateau d'autorégulation devient plus étroit lorsque le seuil de COx diminue.

Ainsi le calcul des limites de l'autorégulation dépend directement du seuil de COx choisi comme étant la limite de l'autorégulation. Plus le seuil choisi est bas, plus les limites du plateau d'autorégulation seront étroites.

Il existe également une différence des limites calculées en fonction du pas (*bin*) choisi lors de la construction de la courbe de COx en fonction de la PAM (Courbe C sur la figure 22) et une différence en fonction de la période choisie (analyse sur toute la chirurgie, analyse seulement sur le temps de CEC).

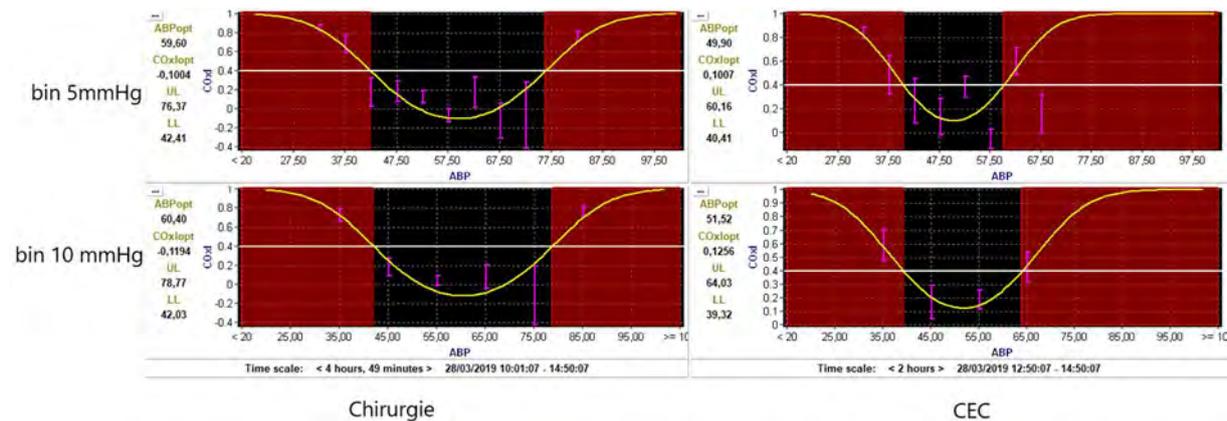


Figure 23 : Représentation de différentes limites de l'autorégulation en fonction du pas (*bin*) et de la période choisie. Sur la colonne de gauche, les courbes sont réalisées à partir des données de toute la chirurgie alors que sur la colonne de droite, les courbes sont réalisées à partir des données de la période de CEC exclusivement. La ligne du haut, les courbes sont réalisées avec un pas (*bin*) de 5mmHg alors que sur la ligne du bas, les courbes sont réalisées avec un pas (*bin*) de 10 mmHg. Toutes les limites d'autorégulation obtenues sont différentes.

Nous avons donc réalisé une recherche bibliographique afin de déterminer la taille de pas (*bin*), la période sur laquelle les calculs sont réalisés et le seuil de COx que l'on choisira pour analyser le reste de données de l'étude.

3.3 Choix d'un intervalle de MAP (*bin*) et d'une valeur seuil de COx

3.3.1 Taille d'un intervalle de MAP (*bin*) dans la littérature

Dans l'étude de Brady de 2007(30) où le COx est comparé au LDx (indice de corrélation du laser-doppler) chez l'animal (cochon), le pas (*bin*) choisi pour l'analyse du COx est 5 mmHg. Les raisons motivants ce choix ne sont pas détaillées. Dans les études réalisées à l'hôpital John Hopkins de Baltimore par l'équipe de K. Brady entre 2010 et 2014 sur le COx(39,55–57) lors de chirurgie cardiaque adulte, un pas de 5mmHg pour l'analyse du COx est utilisé.

Ainsi le choix d'un pas de 5mmHg semble majoritaire dans la littérature, cependant l'impact de ce choix n'est pas décrit dans la littérature.

3.3.2 Valeurs de COx dans la littérature

Dans l'étude de Brady de 2007(30) où le COx est comparé au LDx (indice de corrélation du laser-doppler) chez l'animal (porcelets), le seuil de COx retenu est 0,36 car il a la meilleure sensibilité et spécificité pour déterminer la limite inférieure de l'autorégulation par rapport à un gold standard fourni par le laser-doppler.

Dans l'étude de Brady de 2010(56) où le COx est utilisé pour la première fois lors de chirurgie cardiaque adulte, le seuil de COx est fixé à 0.4 de façon arbitraire, l'étude visant juste

à montrer la faisabilité d'un monitoring de l'autorégulation par le COx. Le même seuil de 0.4 est choisi lors d'une étude comparable de faisabilité lors de chirurgie cardiaque pédiatrique(58)

Dans l'étude de Ono de 2012(55) et également dans l'étude de Joshi de 2012(37) où le COx est utilisé lors de chirurgie cardiaque adulte en comparaison au Mx (indice du doppler), un seuil COx de 0.5 permettait de prédire au mieux la perte l'autorégulation en comparaison des limites déterminées par le Mx.

Dans l'étude de Liu de 2020(59), le COx est également utilisé dans le cadre de chirurgie cardiaque adulte. Le seuil de COx à 0.35 permet le mieux de prédire des insuffisances rénales aiguës post-opératoires. Il s'agit d'une des premières déterminations du seuil en fonction d'un résultat clinique.

Ainsi le seuil de COx définissant la perte d'autorégulation oscille entre 0.3 et 0.5 dans la littérature. Il n'y a cependant pas encore d'information sur le seuil à adopter lors de chirurgie cardiaque pédiatrique. Nous avons choisi un seuil à 0.4 car déjà utilisé lors de chirurgie cardiaque pédiatrique par des équipes référentes(58).

4. Article Original - Non-invasive Cerebral Autoregulation monitoring in neonates, infants, and children during congenital cardiac surgery: determination of age-based optimal blood pressures.

Cette partie contient un article scientifique rédigé en langue anglaise selon les recommandations du journal *Pediatric Critical Care Medicine*(60).

4.1 Introduction

The management of children with congenital heart disease (CHD) has undergone substantial progress in the last two decades. In developing areas, the crucial aim of reducing mortality has been replaced by the evaluation of short- and long-term morbidity, and primarily neurological impairment (1,2). There are numerous arguments that cardiac surgical procedures using cardiopulmonary bypass (CPB) itself causes brain damage, especially in the neonatal period (3,4). As a consequence, monitoring cerebral blood flow (CBF) during CPB has become a standard practice (5). Minimal CBF threshold in neonates were first assessed in the 90's using transcranial Doppler (6,7). Later, regional oxygen saturation measurement using near infra-red spectroscopy (NIRS) was proposed as a standard monitor of tissue oxygenation during pediatric CPB (8). However, there are several unanswered questions on the interest of NIRS-based algorithms during CPB (9,10). In particular, the optimal arterial blood pressure during CPB in adults has been suspected to vary largely (11), and it is probably even more true in a pediatric population of wide range of ages.

Monitoring of cerebral autoregulation (CA) refers to numerous methods developed with the principle of analyzing real time correlation of CBF and MAP fluctuations. Monitoring of CA using non invasive estimators of CBF has been proposed in adult cardiac surgery in order to investigate optimal blood pressure during CPB (11–13). Cerebral metrics derived from non invasive CA monitoring, ie lower and upper limits of CA (respectively LLA and ULA), have been shown to be associated with neurologic outcomes and renal function (13,14). The use of CA monitoring to determine limits of autoregulation in children undergoing congenital cardiac surgery have been reported in one pilot study involving 54 patients only¹⁵.

The present study aimed to describe optimal blood pressure and limits of CA in children of various ages and diagnosis categories using NIRS derived CA monitoring. Secondary objective was to explore cerebral metrics during CPB and the factors associated with impaired CA.

4.2 Materials and Methods

4.2.1 Study design.

Children aged 0-18y diagnosed with congenital heart disease that underwent cardiac surgery with PB and monitored using ICM+ software (Cambridge enterprise, UK), from April 2018 to December 2020 were prospectively enrolled. A local review board approved the study. No parental consent was sought.

4.2.2 Patients.

Cardiac diagnosis, type of surgery, patients characteristics analyzed in the present study are routinely recorded in the unit, and classified according to European Congenital Heart Surgery Association guidelines (16).

4.2.3 Anesthetic management.

Standardized protocols are used for anesthesia start and maintenance of anesthesia during CPB. Infants and children older than one year received oral premedication with midazolam 0.1mg/kg. Induction of anesthesia was either inhaled or through intravenous (IV) route. Anesthesia is usually started by IV route in neonates, using IV midazolam, sufentanil and atracurium. Infants and children may be first anesthetized with sevoflurane for a short time. Maintenance of anesthesia is commonly performed with an association of midazolam, 100-300 µg/kg/h in neonates and infants or propofol 6-10 mg/kg/h in children. Sufentanil is continued after induction, 1-2 µg/kg/kg. Dexmedetomidine infusion is started after intubation, 0.7-1.4µg/kg/h at the discretion of the anesthesiologist. Paralysis is continued until sternal closure. Venous central catheter is commonly placed in the internal jugular vein.

4.2.4 Cardiopulmonary bypass.

A standardized protocol is defined in the unit. Size of oxygenator and tubing is chosen according to patient's body area. Circuit's priming is standardized and includes packed red blood cells added to the priming in order to reach a hematocrit between 30-32% during CPB. Children above 10kg suffering non complicated septal defects are usually not transfused. CPB is conducted in steady state pH condition (alpha stat), PaCO₂ is maintained at 35-40 mmHg, PaO₂ is set at 120-150 mmHg. The target pump flow rate is set at 2.4 to 3 l/m².min⁻¹ at 37°C. The temperature may be lowered to a minimum of 28°C (rectal temperature) depending of surgical procedures. Anterograde cerebral perfusion may be applied in neonates operated for hypoplastic aortic arch surgery in a standardized way (17). All physiologic values during CPB are recorded continuously (CDI System 550, Terumo, Tokyo, Jpn).

4.2.5 Signal acquisition.

Mean arterial Pressure (MAP) was continuously monitored after induction of anesthesia through a radial or a femoral arterial catheter depending on patient's size and anesthesiologist's choice (MX 700, Phillips, Netherlands). Near Infra Red Spectroscopy (NIRSS) sensors were placed bilaterally on the forehead allowing continuous measure of cerebral Regional Oxygen Saturation (RSO₂) (INVOS 5100C, Medtronic, Ireland). Data were recorded by ICM+ Software + (<https://icmplus.neurosurg.cam.ac.uk>, Cambridge University, Cambridge Enterprise Ltd, Cambridge, UK).

4.2.6 Determination of cerebral autoregulation (CA) status, identification of optimal map (MAP_{opt}) and limits of autoregulation.

We followed description of Cox monitoring using ICM+ software as detailed in previous publication of our group (18–21). Cox monitoring was not available for the anaesthesiologist during surgery. Time point for CPB start and CPB termination were added and surgery was divided into 3 periods: before, during, and after CPB. Signal artefacts were removed manually from ABP and rSO₂ signal, then averaged on a 10 seconds-window. CA status was assessed with Cerebral Oxygenation Index (COx). Briefly, COx was calculated as a moving Pearson correlation coefficient between Mean arterial blood Pressure (MAP) and RSO₂, used as a surrogate of cerebral blood flow. In case of CA impairment, COx approaches 1, indicating that the CBF is blood pressure passive, whereas COx approaches 0 when MAP is within the limits of CBF autoregulation. One value of COx was calculated with a 300 seconds-window. The COx threshold, defining loss of autoregulation, was set at 0.4 in the present study, based on previous publications (15) and preliminary analysis (data not shown).

A COx-MAP plot separated into MAP bins of 5 mmHg was interpolated with a second-order polynomial. This U-shape curve allowing determination of LLA, ULA and MAPopt (**figure 1**). The limits were calculated using the data of the whole surgery.

The Area Under the Curve (AUC) is calculated as the sum of products of time (in minutes) and a variable (COx, RSO2 or MAP) under a threshold. For example, AUC for COx > 0.4 (AUC_Cox>0.4) is the sum of products of the time and the values of COx when COx is higher than 0.4.

$$AUC_{COx>0.4} = \sum \mu \times COx(t) \times dt$$

Where:

- μ is equal to 1 if COx is superior to 0.4 and 0 if COx is inferior to 0.4
- $COx(t)$ is the value of COx at the time t .
- dt is a period of time in minutes.

The Time in critical region (TICR) is the time spent with Cox values above 0.4.

Because of a wide range of CPB duration in the present study, AUC and TICR were normalized for CPB time (Respectively nAUC_Cox>0.4 and nTICR). Because age and body area varied extensively, we normalized MAP values, defined as a ratio of the observed MAP and the expected MAP in reference of standard values for age (22,23).

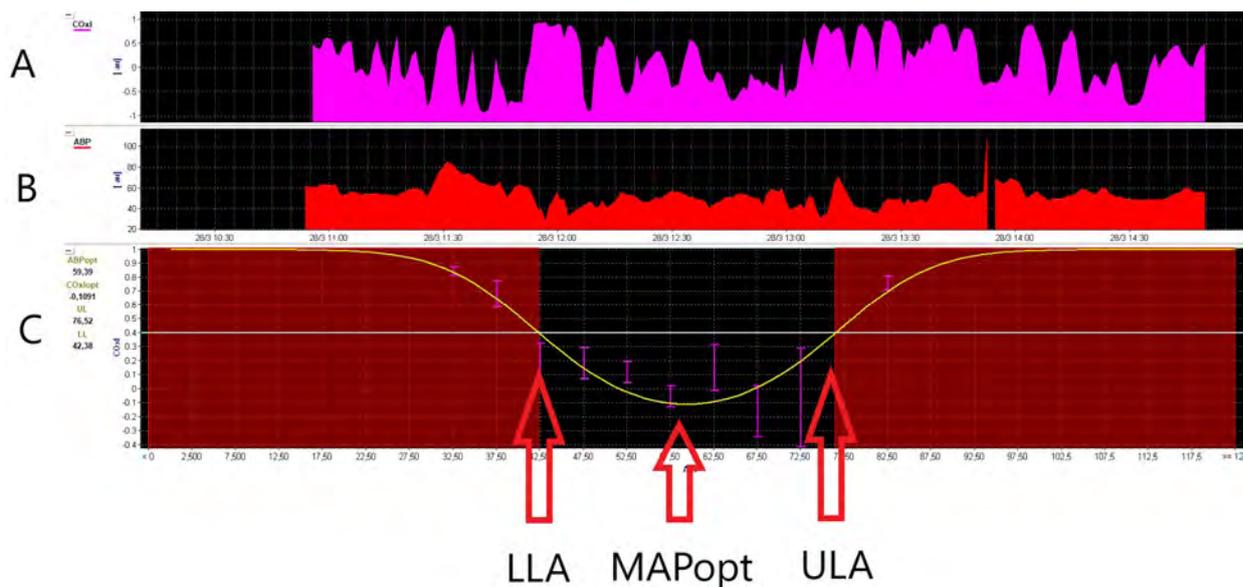


Figure 1 : Identification of Cerebral autoregulation metrics based on Cox monitoring during Pediatric cardiac surgery. Chart A, COx overtime of the surgery. Chart B, MAP in mmHg overtime of the surgery. Chart C, Cox-MAP plot, Cox values averaged into bins of 5 mmHg, the yellow U-shape curve is the curve interpolated from plots, white line represent the Cox threshold of 0.4. The nadir of the yellow curve is MAPopt, the intersection between the white and the yellow curves are LLA and ULA. COx Cerebral Oxynegeation index. MAP Mean arterial Pressure, MAPopt optimal MAP, LLA Lower Limit of Autoregulation, ULA Upper Limit of Autoregulation.

4.2.7 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. Normal distribution was tested for continuous variables using Shapiro Wilk test. Multiple comparisons of matched samples used Friedman test and Dunn’s test for each paired samples. Multiple comparisons of independent populations used either One-way repeated ANOVA with post hoc

Bonferroni test or Kruskal-Wallis with post-hoc Dunn's test for each pair of samples as appropriate. Univariate and multivariate analysis was conducted in order to explore intraoperative factors associated with impaired CA during CPB. P value of less than 0.05 was considered to be statistically significant. Statistical analysis was conducted using SPSS 19 software (Chicago, IL).

4.3 Results

4.3.1 Patients.

Six hundred and thirty five children underwent surgery with CPB during the study period (April 2018-December 2020). Of them, 244 patients were monitored using ICM+ software. Patient's characteristics are summarized in table 1. No significant difference was noted between Right and Left NIRSS values before, during nor after CPB and consequently left cerebral autoregulation metrics were arbitrarily presented in the results section.

Table 1 Patients characteristics (N = 244)

| Patient characteristics | Values |
|--|----------------|
| Age, day (median [IQR]) | 406 [88-1723] |
| Weight, kg (median [IQR]) | 7.4 [4.4-15.6] |
| ECHSA Diagnostic Category (N, %) | |
| Septal defects | 81 (33%) |
| Right heart lesions | 52 (21%) |
| Left heart lesions | 31 (13%) |
| Transposition of the great arteries | 21 (9%) |
| Thoracic Arteries and veins | 17 (7%) |
| Palliative procedures, Uni Ventricule Heart | 15 (6%) |
| Pulmonary Venous Anomalies | 12 (5%) |
| Others (Double Outlet Right Ventricule Cardiomyopathy, Conduit operations, Cor Triatrium, Double Outlet Left Ventricule, Electrophysiological procedures, heart transplant) | 15 (6%) |
| Neonatal Cardiac Surgery (N, %) | 44 (18%) |
| Cyanotic heart disease | 85 (34%) |

| Patient characteristics | Values |
|--------------------------------|-----------|
| STAT mortality Category | |
| 1 | 115 (47%) |
| 2 | 52 (21%) |
| 3 | 28 (11%) |
| 4 | 48 (20%) |
| 5 | 1 (0.4%) |

4.3.2 Identification of cerebral autoregulation limits during surgery.

Cox values were available in 240/244 (98.4%) patients, 4 patients were not analyzed as a consequence of a loss of arterial signal during procedure. LLA, MAPopt and ULA were respectively identified in 167/244 (68.4%), 192/244 (79%), and 167/244 (68.4%) patients. The population was divided into clinically relevant age groups with a minimum of 20 patients per group. The values of LLA, MAPopt and ULA classified by age group are represented on the **figure 2**. Plateau width (ULA minus LLA) was calculated in 166/244 (68%) patients. Mean plateau width was 32 ± 21 mmHg. Mean plateau width in neonates was significantly narrower as compared with infants and children (16.2 ± 15 mmHg versus 35.2 ± 23 mmHg, $p=0.021$).

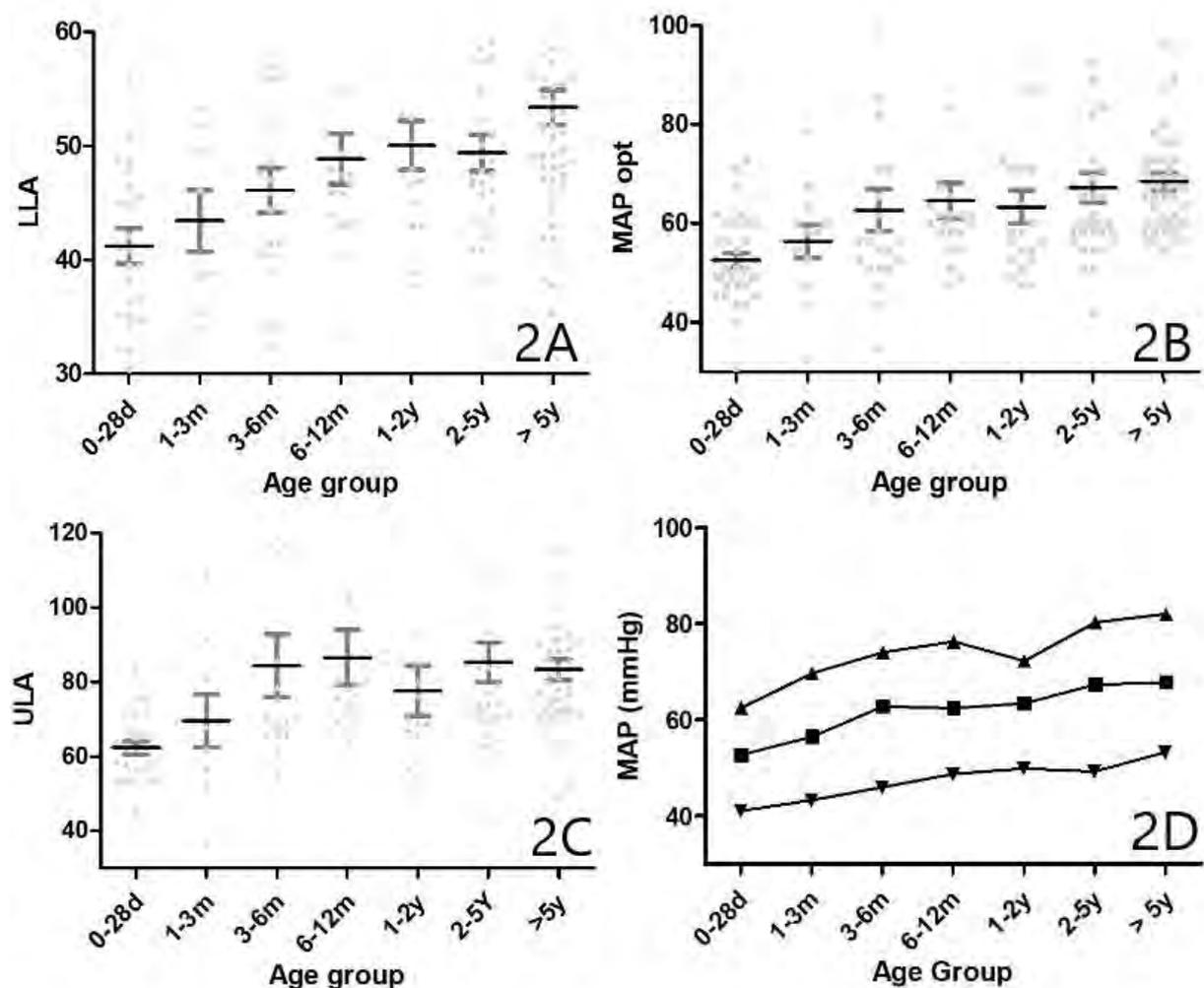
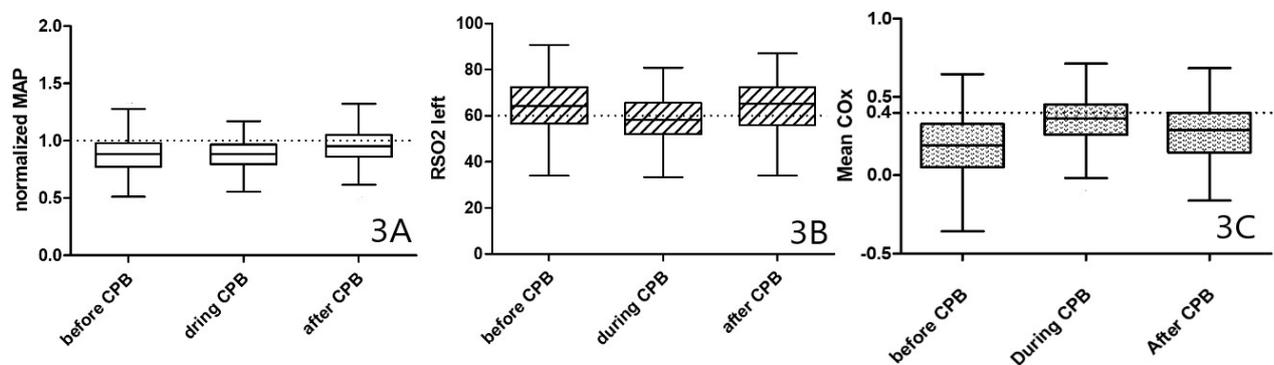


Figure 2 : Scatterplot, mean \pm SEM of LLA (2A), MAPopt (2B) and ULA (2C) plotted for age groups. Graphic representation of mean values of LLA (bottom line), MAPopt (middle line) and ULA (top line) according to age (2D).

4.3.3 Cerebral autoregulation metrics before, during, and after CPB.

Figure 3 displays the evolution of mean Cox values before, during, and after CPB. CPB initiation resulted in significant increase of mean Cox values (0.36 ± 0.15 vs 0.20 ± 0.19 , $p < 0.05$), suggesting an impairment of cerebral autoregulation. Mean Cox values were restored after CPB, without any difference between before and after CPB (0.28 ± 0.17 vs 0.20 ± 0.19 , ns) status of cerebral autoregulation (mean Cox values were 0.20 ± 0.19 ; 0.36 ± 0.15 and 0.28 ± 0.17 respectively before, during, and after CPB, $p < 0.05$ for each period). In the same time, nMAP values did not change after initiation of CPB, but were significantly higher after weaning of CPB. Mean Left RSO2 values were slightly lower during CPB (63.9 ± 11.3 , 58.6 ± 10.3 , 64.1 ± 12.0 respectively before, during, and after CPB, $p < 0.05$ during vs before and $p < 0.05$ during vs after).

Figure 4 displays the evolution of mean Cox values before, during, and after CPB in neonates, infants and children. We found a significant alteration in cerebral autoregulation during CPB for each age group. Neonates and infants showed higher degree of cerebral autoregulation during CPB. Fifty percent of neonates and 48% of infants presented a mean Cox > 0.4 during CPB.



Comparative evolution of COx values before, during, and after CPB. Wiskers boxes (Tukey) indicates Mean, 25-75th percentiles, min and max values. See Results section for statistical analysis.

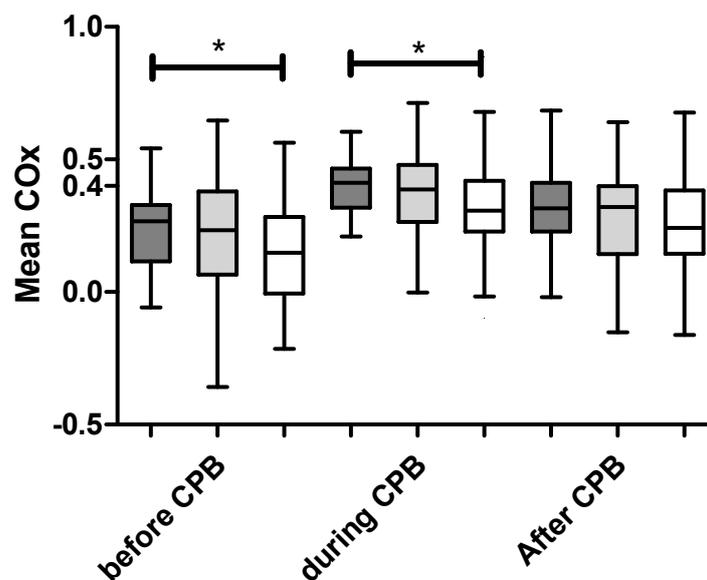


Figure 4: Comparative evolution of mean Cox values before, during, and after CPB, according to neonatal age (dark grey wiskers boxes), infants (clear grey wiskers boxes), and children (white wiskers boxes). Wiskers boxes (Tukey) indicates Mean, 25-75th percentiles, min and max values. See Results section for statistical analysis. Asterisks indicate significant intergroup comparisons.

Table 2 summarizes cerebral metrics derived from COx monitoring during CPB in neonates, infants, and children. Neonates presented longer time in critical region (TICR), as well as a greater magnitude of COx above 0.4, as represented by AUC_COx>0.4. In addition, a highest degree of cerebral autoregulation impairment was found in neonates and infants after comparison of the values of TICR and AUC_COx>0.4 normalized for CBP time (nTICR, nAUC_COx>0.4 respectively). Physiologic measures recorded during CPB and their comparison between ages groups are also reported in **table 2**.

Table 2. Summary of cerebral metrics derived from non-invasive monitoring of Cerebral Oxygenation Index in neonates, infants, children during CPB.

| variables | Neonates (N=44) | Infants, 1-24 months (N=104) | Children up to 2 years (N=96) | p-value | p-value (NN vs Infant; | p-value NN vs children) |
|-------------------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|---------|------------------------|-------------------------|
| nMAP, mean±SD | 1.27±0.18 | 1.26±0.16 | 1.06±0.14 | <0.005 | ns | <0.005 |
| Left RSO2, mean±SD | 56.02±8.4 | 56.9±11.3 | 61.7±9.2 | 0.016 | ns | 0.07 |
| COx, mean±SD | 0.41±0.1 | 0.37±0.16 | 0.32±0.17 | 0.04 | ns | 0.04 |
| AUC_COx>0.4, median [IQR] | 28.64 [17.7-33.08] | 19.1 [13.79-26.42] | 13.9 [9.29-20.75] | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| TICR, min, median [IQR] | 93.50 [56.75-114.50] | 61 [46-84] | 44 [31-69] | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| nAUC_COx>0.4, median [IQR] | 0.18 [0.14-0.21] | 0.16 [0.11-0.22] | 0.13 [0.09-0.18] | 0.02 | ns | <0.005 |
| nTICR_COx>0.4,%, median [IQR] | 58 [50-66] | 54 [42-66] | 47 [38-69] | 0.023 | ns | 0.04 |
| CPB time, min (mean±SD) | 167±77 | 124±56 | 119±73 | 0.05 | 0.001 | ns |
| Clamp time, min (mean±SD) | 91±45 | 80±44 | 74±51 | 0.135 | | |
| Mean values CPB time | | | | | | |
| %thCl (mean±SD) | 0.65±0.16 | 0.86±0.18 | 0.93±0.13 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| SvO2 | 74.3±5.5 | 66.5±6.1 | 69.3±5.3 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| PaCO2, mmHg (mean±SD) | 34.3±3.8 | 37.4±2.8 | 37.8±2.6 | 0.05 | <0.005 | <0.005 |
| PaO2, mmHg (mean±SD) | 158.2±132 | 133.7±19.4 | 141.1±22.3 | 0.05 | | <0.005 |
| Hematocrit, % (mean±SD) | 31.8±3.11 | 32.3±2.36 | 31.1±3.3 | 0.06 | ns | |
| pH, mean±SD | 7.48±0.7 | 7.45±0.1 | 7.42±0.05 | 0.01 | <0.005 | <0.005 |
| Temperature, °C, mean±SD | 31.3±2.6 | 34.02±1.92 | 34.89±1.40 | <0.005 | | <0.005 |

In order to identify factors associated with CA impairment during CPB, we conducted an uni- and multivariate analysis using binary multimodal regression. “CA impairment” was retained if the patient spent more than 60% of CPB time with COX measurement above 0.4. By doing so, 172/240 (71%) patients were classified as having no impairment in CA, and 68/240 (29%) had CA impairment. Results of univariate analysis are summarized in **table 3**. We include Age class, CPB time, Temperature, PaCO2 in a binary logistic regression model. Results are summarized in table 3. Age class (neonates 0-28 day and infants (1-24m) as compared with children) was strongly associated with impaired CA. CPB time, here classified by 30 min increments, was negatively associated with impaired CA. Lower PaCO2 was associated with CA

impairment in univariate analysis only. Temperature was not associated with impaired CA, after adjustment for Age class, CPB duration and PaCO₂.

Table 3. Factors associated with CA impairment during CPB, as defined by more than 50% time spent with CO_x>0.4.

| Univariate analysis | | | | Multivariate analysis | | | |
|--|-------|-----------|---------|-----------------------|------|-----------|---------|
| Variable | OR | 95%CI | p value | Variable | OR | 95%CI | p value |
| Age class (ref: children) | | | | | | | |
| Neonate | 5.2 | 2.3-11.7 | <0.005 | NN | 8.8 | 3.07-27.8 | 0.001 |
| Infant | 2.5 | 1.4-4.46 | <0.005 | Infant | 3.3 | 1.74-7.77 | 0.001 |
| Temperature (ref:>34°C) | | | | | | | |
| 32-34°C | 0.83 | 0.37-2.64 | 0.975 | | | | |
| 30-32°C | 1.47 | 0.58-3.7 | 0.41 | | | | |
| <30°C | 0.98 | 0.37-2.64 | 0.67 | | | | |
| CPB duration (per 30 min increment, ref <60min) | 0.84 | 0.72-0.9 | 0.047 | CPB | 0.71 | 0.57-0.89 | 0.04 |
| Clamping duration (per 15 min increment, ref<45 min) | 0.76 | 0.35-1.5 | 0.43 | | | | |
| nMAP (mmHg) | 1.69 | 0.43-6.6 | 0.44 | | | | |
| Arterial pH (ref 7.35-7.40) | | | | | | | |
| <7.35 | 0.4 | 0.12-1.2 | 0.11 | | | | |
| >7.40 | 0.81 | 0.43-1.39 | 0.40 | | | | |
| PaCO₂ (ref: 35-40 mmHg) | | | | | | | |
| <35 mmHg | 2.31 | 1.06-5.0 | 0.035 | PCO ₂ <35 | 1.5 | 0.84-3.8 | 0.12 |
| >40 mmHg | 0.813 | 0.40-2.04 | 0.813 | | | | |
| PaO₂ (ref: <125 mmHg) | | | | | | | |
| 125-150 mmHg | 0.92 | 0.45-1.9 | 0.83 | | | | |
| > 150 mmHg | 1.38 | 0.62-3.1 | 0.42 | | | | |

| | | | | | | | |
|--------------------------------|------|-----------|------|--|--|--|--|
| Cyanotic heart disease | 1.33 | 0.77-2.31 | 0.29 | | | | |
| STAT mortality category | | | | | | | |
| 2 | 1.2 | 0.69-2.33 | 0.60 | | | | |
| 3 | 1.7 | 0.73-4.2 | 0.20 | | | | |
| 4 | 0.9 | 0.48-1.88 | 0.88 | | | | |

4.3.4 Influence of mean temperature during CPB and cerebral autoregulation metrics after CPB.

In order to better describe a potential association between lower temperatures and mean Cox values, we selected neonates and infants among the whole population of patients. Then we separated the cohort into 4 categories based on the mean body temperature during CPB: less than 30°C (N=18 patients); 30-32°C (N=19 patients); 32-34°C (N=24 patients) and > 34°C (N=77 patients). CPB duration was significantly different between temperature categories (227±63, 167±77, 166±52, and 111±34 respectively in temperature categories <30°C, 30-32°C, 32-34°C and >34°C, interclass comparison p<0.005). Mean Cox values were not different between temperature categories (p=0.86). **Figure 5** presented the values of TICR, minutes, between temperature categories. Patients experiments longer time in critical region for each temperature category (interclass comparison p<0.005). When normalized for CPB time, the ratio of time spent in critical region (TICR) on CBP time was not different according to temperature class (interclass comparison, p=0.71)

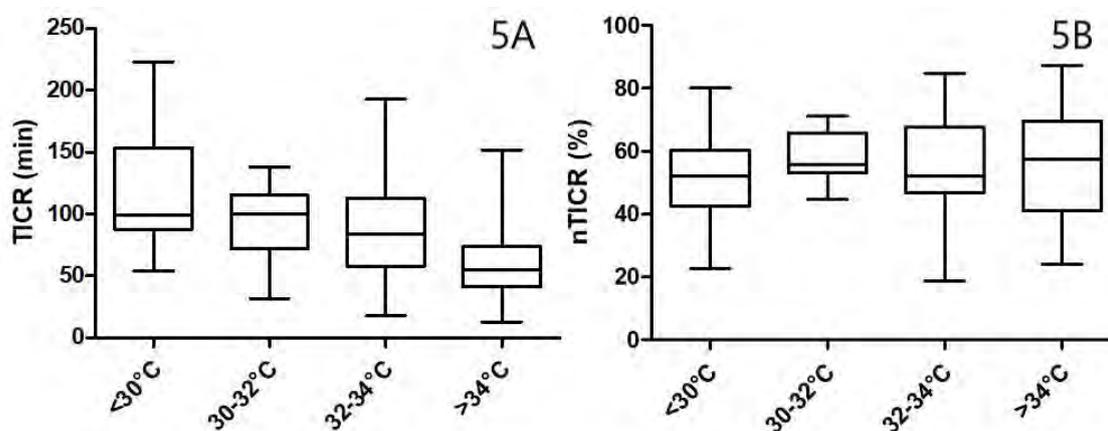


Figure 5: Comparison of time spent in critical region (COx>0.4), TICR, for various mean temperature categories during CPB (5A) and values normalized for CPB time (nTICR) (5B).

4.4 Discussion

In this study we described age-based optimal MAP values across various diagnostic categories representative of most common cardiac surgical procedures in children, as well as lower and upper limits of autoregulation that could be used as guiding-values during cardiac surgery in neonates and children.

There is no recommendation for adjustment of optimal blood pressure during pediatric cardiac surgery, in particular during CPB. If age-based values derived from pediatric intensive care databases are commonly used to guide practitioners during surgery^{22–25}, these values are not necessarily issued from children subject to critical CA impairment. In our study, one can find that the difference between limits of CA, in other words a plateau of autoregulation, was shown to be narrow, especially in neonates (16 mmHg). Consecutively, commonly used aged-based table, where MAP values seem to be distinct from MAPopt, LLA and ULA, may be of limited help. There are similar studies showing very narrow AC plateau width among adults during cardiac surgery (11,12). These values of optimal pressures have been clinically validated in numerous studies evaluating the association between the time and magnitude of blood pressure below or above CA threshold and i) stroke (14) or delirium(26) 2014), ii) mortality and major comorbidities (14), or iii) acute kidney injury (13,27). Recently, Hogue et al presented a randomized control trial evaluating the interest of individualized adjustment of MAP thresholds based on CA monitoring in cardiac surgery (28). This strategy resulted in a 45% reduction of postoperative delirium. Even if neurologic impairment in older subjects and children are not comparable, the monitoring of CA is of clear clinical evidence, reinforcing the interest of age-based optimal MAP values determined according to such approach.

We found CPB itself to be a circumstance of dramatically impaired CA. In our study, almost 50 % of patients presented altered CA status at CPB initiation, and interestingly CA resolved after termination of CPB. This study also makes a case for a potential of critical CBF variations especially for neonates and infants. The association of CA impairment and the use of extracorporeal oxygenation have been studied first in newborn lambs by Short B et al in 1994 (29), demonstrating the deleterious effect of CPB itself, independently of pre CPB condition. Several explanations can be deduced based on few studies. First, the loss of pulsatility during CPB is associated with alteration of NO-mediated cerebrovascular reactivity (30,31), leading to CA impairment. Second, CPB initiation results in abrupt changes of arterial pH and PaCO₂, that are known to disturb CA during cardiac surgery in adults but also in children (32). In a recent investigation of our group involving neonates and children supported with ECMO, we also found an association between PaCO₂ variations and CA impairment (33). In the present study, patients were not supposed to be submitted to hypercarbia and PaCO₂ is controlled during CPB, but one can see that pH is slightly alkalotic in neonates, suggesting abrupt decrease in PaCO₂ at CPB initiation. Furthermore, the negative association between CPB time and CA impairment suggest that CA impairment likely occurs in the early phase of CPB, when abrupt change in hematocrit, PaCO₂ or PAO₂ may occur. Further analysis should focus on Pre CPB condition and the magnitude of CA impairment. In the same idea, further analysis should evaluate trends for CA quality comparing initiation of CPB and later periods. . Third, the use of hypothermia during CPB is deemed to produce CA impairment. Even if neonates included in our study operated in moderated hypothermia (<30°C, 30-32°C) are likely to present highest time ratio in critical region, and as a consequence are probably at higher risk of inappropriate CBF, the causality of temperature in developing CA impairment is not verified in our study, where normalized TCR (TCR expressed as a ratio of CPB time) are similar in each temperature group. In a recent study from Smith et al (34), the association of hypothermia and dysautoregulation was shown, but adjustment for MAP was not feasible, remembering the effect of MAP itself on CA. The effect of temperature on CA during CPB was also been questioned in a very recently published stud, were neonatal swine were submitted to various CPB protocols resulting in non-significant difference between controls in normothermia versus hypothermic groups (35). Finally, brain immaturity is known to be associated with CA impairment (36), not only in premature newborns (37), but in newborn with CHD also (38–40).

Limitations and future directions. i) This study does not strictly explore the association of intraoperative factors associated with CA modifications. Further analysis in selected patients should focus on CPB induced variations in hematocrit, PaCO₂, PaO₂, pH, Temperature, or MAP. In the same order, we used several sedative drugs according to age class or diagnosis. The effect of sedative agents on CA is another well known fact (41). ii) There is a lack of clinical studies investigating the association of variables derived from COx monitoring with clinical outcomes in children under CPB. To our point of view, our results may be informative for clinical practice based on the growing evidence that CA monitoring derived metrics are strongly associated with clinical outcomes during cardiac surgery in adults, but also during hypoxic ischemic encephalopathy in newborns (42,43). In the other hand, further studies must investigate the deleterious effect of time spend with MAP above limits of CA in this particular population of neonates and infants submitted to CPB. With this in mind, we started a study focused on neonates and especially we will investigate the association between CA monitoring (time spend with MAP above individual limits of CA) and neurologic impairment (See [Clinicaltrial.gov, NCT04295239](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04295239)).

4.5 Conclusion

Non invasive monitoring of CA provides ranges of optimal MAP thresholds during neonatal and pediatric surgery. CPB constitutes a high risk period for CBF variations in smaller infants. Further studies will investigate factors associated with CA impairment or brain protection.

Conclusion

Cette étude observationnelle a donc permis de montrer l'intérêt du monitoring de l'autorégulation dans l'obtention de limites tensionnelles personnalisées. Les limites d'autorégulation trouvées durant l'étude peuvent ainsi servir de références tensionnelles pour de futures CEC. Cette étude permet également de détecter une population plus à risque de perte d'autorégulation que sont les nouveau-nés.

Le projet NEMOCARD, en cours au CHU de Nantes, s'intéresse donc à l'autorégulation chez les nouveau-nés lors de CEC. En effet, il vise à relier l'apparition de nouvelles lésions cérébrales lors de la CEC néonatale et la perte d'autorégulation lors de la CEC.

Ainsi le monitoring de l'autorégulation cérébrale permet d'obtenir des objectifs tensionnels personnalisés, cependant sa pertinence clinique, dans la prévention de l'apparition de complications liées à la CEC, est encore à prouver.

Bibliographie

1. Algra SO, Jansen NJG, van der Tweel I, Schouten ANJ, Groenendaal F, Toet M, et al. Neurological Injury After Neonatal Cardiac Surgery: A Randomized, Controlled Trial of 2 Perfusion Techniques. *Circulation*. 14 janv 2014;129(2):224-33.
2. Calderon J, Willaime M, Lelong N, Bonnet D, Houyel L, Ballon M, et al. Population-based study of cognitive outcomes in congenital heart defects. *Arch Dis Child*. janv 2018;103(1):49-56.
3. Hori D, Nomura Y, Ono M, Joshi B, Mandal K, Cameron D, et al. Optimal blood pressure during cardiopulmonary bypass defined by cerebral autoregulation monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg*. nov 2017;154(5):1590-1598.e2.
4. Lassen NA. Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Man. *Physiol Rev*. 1 avr 1959;39(2):183-238.
5. Brian JE, Faraci FM, Heistad DD. RECENT INSIGHTS INTO THE REGULATION OF CEREBRAL CIRCULATION. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. juill 1996;23(6-7):449-57.
6. Stadlbauer A, Kiefe TM, Zimmermann M, Eyüpoglu I, Brandner N, Buchfelder M, et al. Association between tissue hypoxia, perfusion restrictions, and microvascular architecture alterations with lesion-induced impairment of neurovascular coupling. *J Cereb Blood Flow Metab*. 12 août 2020;0271678X2094754.
7. Strebel stephan. Dynamic and Static Cerebral autoregulation during isoflurane, Desflurane, and Propofol anesthesia. *American Society of Anesthesiologists*; 1995.
8. Engelhard K, Werner C, Möllenberg O, Kochs E. S(+)-ketamine/propofol maintain dynamic cerebrovascular autoregulation in humans. *Can J Anesth Can Anesth*. nov 2001;48(10):1034-9.
9. Godoy DA, Badenes R, Pelosi P, Robba C. Ketamine in acute phase of severe traumatic brain injury “an old drug for new uses?” *Crit Care*. déc 2021;25(1):19.
10. Renou AM, Vernhiet J, Macrez P, Constant P, Billerey J, Khadaroo MY, et al. CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM DURING ETOMIDATE ANAESTHESIA IN MAN. *Br J Anaesth*. :5.
11. Milde L. Cerebral Functional, Metabolic, and Hemodynamic Effects of Etomidate in Dogs. *Anesthesiology*; 1985.
12. Banik S, Rath GP, Lamsal R, Bithal PK. Effect of dexmedetomidine on dynamic cerebral autoregulation and carbon dioxide reactivity during sevoflurane anesthesia in healthy patients. *Korean J Anesthesiol*. 1 août 2020;73(4):311-8.
13. Froese L, Dian J, Batson C, Gomez A, Unger B, Zeiler FA. Cerebrovascular Response to Propofol, Fentanyl, and Midazolam in Moderate/Severe Traumatic Brain Injury: A Scoping

Systematic Review of the Human and Animal Literature. *Neurotrauma Rep.* 1 oct 2020;1(1):100-12.

14. Albanese, Jacques MD; Viviand, Xavier MD; Potie, Frederic MD; Rey, Marc MD; Alliez, Bernard MD; Martin, Claude MD. Sufentanil, fentanyl, and alfentanil in head trauma patients. *Critical Care Medicine.* févr 1999;
15. Myburgh JA, Upton RN, Grant C, Martinez A. The effect of infusions of adrenaline, noradrenaline and dopamine on cerebral autoregulation under propofol anaesthesia in an ovine model. *Intensive Care Med.* mai 2003;29(5):817-24.
16. Sulek CA, Blas ML, Lobato EB. Milrinone increases middle cerebral artery blood flow velocity after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* févr 2002;16(1):64-9.
17. Chavez-Valdez R, O'Connor M, Perin J, Reyes M, Armstrong J, Parkinson C, et al. Sex-specific associations between cerebrovascular blood pressure autoregulation and cardiopulmonary injury in neonatal encephalopathy and therapeutic hypothermia. *Pediatr Res.* mai 2017;81(5):759-66.
18. Meng L. Regulation of Cerebral Autoregulation by Carbon Dioxide. :10.
19. Kety SS, Schmidt CF. THE EFFECTS OF ALTERED ARTERIAL TENSIONS OF CARBON DIOXIDE AND OXYGEN ON CEREBRAL BLOOD FLOW AND CEREBRAL OXYGEN CONSUMPTION OF NORMAL YOUNG MEN 1. *J Clin Invest.* 1 juill 1948;27(4):484-92.
20. Hoiland RL, Bain AR, Rieger MG, Bailey DM, Ainslie PN. Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 1 mars 2016;310(5):R398-413.
21. Deegan BM, Devine ER, Geraghty MC, Jones E, ÓLaighin G, Serrador JM. The relationship between cardiac output and dynamic cerebral autoregulation in humans. *J Appl Physiol.* nov 2010;109(5):1424-31.
22. Meng L, Gelb AW. Cardiac Output and Cerebral Blood Flow. :11.
23. Minamisawa, H. The Influence of Mild Body and Brain Hypothermia on Ischemic Brain Damage. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolisme;* 1990.
24. Harrois A. Traumatisme crânien : de la physiologie à la pratique. :14.
25. Kety SS, Schmidt CF. THE DETERMINATION OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN MAN BY THE USE OF NITROUS OXIDE IN LOW CONCENTRATIONS. *Am J Physiol-Leg Content.* 1 janv 1945;143(1):53-66.
26. Sorteberg W, Lindegaard K-F, Rootwelt K, Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, et al. Blood velocity and regional blood flow in defined cerebral artery systems. *Acta Neurochir (Wien).* mars 1989;97(1-2):47-52.
27. Jørgensen LG. Transcranial Doppler ultrasound for cerebral perfusion. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1995;

28. Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, Goldstone JC. Near infrared spectroscopy. *Infrared Spectrosc.* :9.
29. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg.* mai 2018;126(5):1763-8.
30. Brady KM, Lee JK, Kibler KK, Smielewski P, Czosnyka M, Easley RB, et al. Continuous Time-Domain Analysis of Cerebrovascular Autoregulation Using Near-Infrared Spectroscopy. *Stroke.* oct 2007;38(10):2818-25.
31. Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, Smielewski P, Chatfield D, Menon DK, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury: *Crit Care Med.* avr 2002;30(4):733-8.
32. Petkus V, Preiksaitis A, Chaleckas E, Chomskis R, Zubaviciute E, Vosylius S, et al. Optimal Cerebral Perfusion Pressure: Targeted Treatment for Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 15 janv 2020;37(2):389-96.
33. Bouglé A, Leblanc P-E. Quel niveau de pression artérielle moyenne au cours du traumatisme crânien grave ? :9.
34. Czosnyka M. Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke.* oct 1996;
35. Lang EW, Lagopoulos J, Griffith J, Yip K, Mudaliar Y, Mehdorn HM, et al. Noninvasive Cerebrovascular Autoregulation Assessment in Traumatic Brain Injury: Validation and Utility. *J Neurotrauma.* janv 2003;20(1):69-75.
36. Steiner LA, Pfister D, Strebel SP, Radolovich D, Smielewski P, Czosnyka M. Near-Infrared Spectroscopy can Monitor Dynamic Cerebral Autoregulation in Adults. *Neurocrit Care.* févr 2009;10(1):122-8.
37. Joshi B, Ono M, Brown C, Brady K, Easley RB, Yenokyan G, et al. Predicting the Limits of Cerebral Autoregulation During Cardiopulmonary Bypass: *Anesth Analg.* mars 2012;114(3):503-10.
38. Ono M, Arnaoutakis GJ, Fine DM, Brady K, Easley RB, Zheng Y, et al. Blood Pressure Excursions Below the Cerebral Autoregulation Threshold During Cardiac Surgery are Associated With Acute Kidney Injury*: *Crit Care Med.* févr 2013;41(2):464-71.
39. Ono M, Brady K, Easley RB, Brown C, Kraut M, Gottesman RF, 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.* janv 2014;147(1):483-9.
40. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. *J Am Coll Cardiol.* nov 2011;58(21):2241-7.
41. Pg C. Précis d'anesthésie Cardiaque - chapitre 14 - Chirurgie cardiaque pédiatrique. 2020;200.

42. Kussman BD, Holzman RS. Cardiac Embryology: Understanding Congenital Heart Disease for the Noncardiac Anesthesiologist. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* mars 2001;5(1):2-20.
43. Wolf M, Basson CT. The molecular genetics of congenital heart disease: a review of recent developments. *Curr Opin Cardiol.* mai 2010;25(3):192-7.
44. Verrall CE, Blue GM, Loughran-Fowlds A, Kasparian N, Gecz J, Walker K, et al. 'Big issues' in neurodevelopment for children and adults with congenital heart disease. *Open Heart.* juill 2019;6(2):e000998.
45. Hövels-Gürich HH, Seghaye M-C, Schnitker R, Wiesner M, Huber W, Minkenbergr R, et al. Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* sept 2002;124(3):448-58.
46. Barkhuizen M, Abella R, Vles JSH, Zimmermann LJ, Gazzolo D, Gavilanes AWD. Antenatal and Perioperative Mechanisms of Global Neurological Injury in Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol.* janv 2021;42(1):1-18.
47. Brossard-Racine M, du Plessis A, Vezina G, Robertson R, Donofrio M, Tworetzky W, et al. Brain Injury in Neonates with Complex Congenital Heart Disease: What Is the Predictive Value of MRI in the Fetal Period? *Am J Neuroradiol.* 1 juill 2016;37(7):1338-46.
48. Chen J, Zimmerman RA, Jarvik GP, Nord AS, Clancy R, Wernovsky G, et al. Perioperative Stroke in Infants Undergoing Open Heart Operations for Congenital Heart Disease. 2010;16.
49. Pg C. Précis d'anesthésie cardiaque, chapitre 7, Circulation extra-corporelle. 1971;210.
50. Kunst G, Milojevic M, Boer C, De Somer FMJJ, Gudbjartsson T, van den Goor J, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Br J Anaesth.* déc 2019;123(6):713-57.
51. Pavie A, Logeais Y, Wattel F, Iradj MMG, Jacques B, Jacques B, et al. La chirurgie cardiaque en 2025. *Bull Académie Natl Médecine.* nov 2016;200(8-9):1677-91.
52. F. Alexandre, J-N. Fabiani. Circulation extra-corporelle. EMC. 2018;
53. Hirsch JC, Jacobs ML, Andropoulos D, Austin EH, Jacobs JP, Licht DJ, et al. Protecting the Infant Brain During Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg.* oct 2012;94(4):1365-73.
54. Joram N, Beqiri E, Pezzato S, Andrea M, Robba C, Liet J-M, et al. Continuous Monitoring of Cerebral Autoregulation in Children Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pilot Study. *Neurocrit Care* [Internet]. 8 oct 2020 [cité 12 avr 2021]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12028-020-01111-1>
55. Ono M, Joshi B, Brady K, Easley RB, Zheng Y, Brown C, et al. Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass and postoperative stroke. *Br J Anaesth.* sept 2012;109(3):391-8.

56. Brady K, Joshi B, Zweifel C, Smielewski P, Czosnyka M, Easley RB, et al. Real-Time Continuous Monitoring of Cerebral Blood Flow Autoregulation Using Near-Infrared Spectroscopy in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *Stroke*. sept 2010;41(9):1951-6.
57. Ono M, Arnaoutakis GJ, Fine DM, Brady K, Easley RB, Zheng Y, et al. Blood Pressure Excursions Below the Cerebral Autoregulation Threshold During Cardiac Surgery Are Associated With Acute Kidney Injury. 2013;15.
58. Brady KM, Mytar JO, Lee JK, Cameron DE, Vricella LA, Thompson WR, et al. Monitoring Cerebral Blood Flow Pressure Autoregulation in Pediatric Patients During Cardiac Surgery. *Stroke*. sept 2010;41(9):1957-62.
59. Liu X, Akiyoshi K, Nakano M, Brady K, Bush B, Nadkarni R, et al. Determining Thresholds for Three Indices of Autoregulation to Identify the Lower Limit of Autoregulation During Cardiac Surgery. *Crit Care Med* [Internet]. 4 déc 2020 [cité 15 avr 2021]; Publish Ahead of Print. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/CCM.0000000000004737>
60. Tasker RC. Writing for PCCM: The 3,000-Word Structured Clinical Research Report. *Pediatr Crit Care Med*. mars 2021;22(3):312-7.

Bibliographie article

Non-invasive Cerebral Autoregulation monitoring in neonates, infants, and children during congenital cardiac surgery: determination of age-based optimal blood pressures.

1. Calderon J, Willaime M, Lelong N, et al. Population-based study of cognitive outcomes in congenital heart defects. *Arch Dis Child*. 2018;103(1):49-56. doi:10.1136/archdischild-2016-310830
2. Oster ME, Lee KA, Honein MA, Riehle-Colarusso T, Shin M, Correa A. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1502-1508. doi:10.1542/peds.2012-3435
3. Algra SO, Jansen NJG, van der Tweel I, et al. Neurological injury after neonatal cardiac surgery: a randomized, controlled trial of 2 perfusion techniques. *Circulation*. 2014;129(2):224-233. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003312
4. McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SEG, et al. Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke*. 2007;38(2 Suppl):736-741. doi:10.1161/01.STR.0000247941.41234.90
5. Finucane E, Jooste E, Machovec KA. Neuromonitoring Modalities in Pediatric Cardiac Anesthesia: A Review of the Literature. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(12):3420-3428. doi:10.1053/j.jvca.2020.02.054
6. Zimmerman AA, Burrows FA, Jonas RA, Hickey PR. The limits of detectable cerebral perfusion by transcranial Doppler sonography in neonates undergoing deep hypothermic low-flow cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114(4):594-600. doi:10.1016/S0022-5223(97)70049-7
7. Taylor RH, Burrows FA, Bissonnette B. Cerebral pressure-flow velocity relationship during hypothermic cardiopulmonary bypass in neonates and infants. *Anesth Analg*. 1992;74(5):636-642. doi:10.1213/00000539-199205000-00003
8. Andropoulos DB, Stayer SA, McKenzie ED, Fraser CD. Novel cerebral physiologic monitoring to guide low-flow cerebral perfusion during neonatal aortic arch reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(3):491-499. doi:10.1067/mtc.2003.159
9. Hirsch JC, Charpie JR, Ohye RG, Gurney JG. Near-infrared spectroscopy: what we know and what we need to know--a systematic review of the congenital heart disease literature. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(1):154-159, 159e1-12. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.08.005
10. Hirsch JC, Charpie JR, Ohye RG, Gurney JG. Near infrared spectroscopy (NIRS) should not be standard of care for postoperative management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2010;13(1):51-54. doi:10.1053/j.pcsu.2010.01.005

11. Hori D, Nomura Y, Ono M, et al. Optimal blood pressure during cardiopulmonary bypass defined by cerebral autoregulation monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(5):1590-1598.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.04.091
12. Joshi B, Ono M, Brown C, et al. Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2012;114(3):503-510. doi:10.1213/ANE.0b013e31823d292a
13. 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.* Published online December 4, 2020. doi:10.1097/CCM.0000000000004737
14. 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. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2014;147(1):483-489. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.07.069
15. Brady KM, Mytar JO, Lee JK, et al. Monitoring cerebral blood flow pressure autoregulation in pediatric patients during cardiac surgery. *Stroke.* 2010;41(9):1957-1962. doi:10.1161/STROKEAHA.109.575167
16. Maruszewski B, Tobota Z. The European Congenital Heart Defects Surgery Database experience: Pediatric European Cardiothoracic Surgical Registry of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2002;5:143-147. doi:10.1053/pcsu.2002.29714
17. Maminirina P, Pavy C, Bourgoin P, Baron O. Continuous cerebral and myocardial selective perfusion in neonatal aortic arch surgery. *J Card Surg.* 2020;35(11):2920-2926. doi:10.1111/jocs.14930
18. Brady KM, Lee JK, Kibler KK, et al. Continuous time-domain analysis of cerebrovascular autoregulation using near-infrared spectroscopy. *Stroke.* 2007;38(10):2818-2825. doi:10.1161/STROKEAHA.107.485706
19. Lee JK, Kibler KK, Benni PB, et al. Cerebrovascular reactivity measured by near-infrared spectroscopy. *Stroke.* 2009;40(5):1820-1826. doi:10.1161/STROKEAHA.108.536094
20. Lee JK, Yang Z-J, Wang B, et al. Noninvasive autoregulation monitoring in a swine model of pediatric cardiac arrest. *Anesth Analg.* 2012;114(4):825-836. doi:10.1213/ANE.0b013e31824762d5
21. 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.* Published online October 8, 2020. doi:10.1007/s12028-020-01111-1
22. Haque IU, Zaritsky AL. Analysis of the evidence for the lower limit of systolic and mean arterial pressure in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8(2):138-144. doi:10.1097/01.PCC.0000257039.32593.DC

23. Roberts JS, Yanay O, Barry D. Age-Based Percentiles of Measured Mean Arterial Pressure in Pediatric Patients in a Hospital Setting. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(9):e759-e768. doi:10.1097/PCC.0000000000002495
24. Goldstein B, McNames J, McDonald BA, et al. Physiologic data acquisition system and database for the study of disease dynamics in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2003;31(2):433-441. doi:10.1097/01.CCM.0000050285.93097.52
25. Brilli RJ, Goldstein B. Pediatric sepsis definitions: past, present, and future. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3 Suppl):S6-8. doi:10.1097/01.PCC.0000161585.48182.69
26. Hori D, Brown C, Ono M, et al. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium. *Br J Anaesth*. 2014;113(6):1009-1017. doi:10.1093/bja/aeu319
27. 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(2):464-471. doi:10.1097/CCM.0b013e31826ab3a1
28. Hogue CW, Brown CH, Hori D, et al. Personalized Blood Pressure Management During Cardiac Surgery With Cerebral Autoregulation Monitoring: A Randomized Trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. Published online November 10, 2020. doi:10.1053/j.semtcvs.2020.09.032
29. 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(8):1262-1268. doi:10.1097/00003246-199408000-00010
30. Ingyinn M, Rais-Bahrami 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):368-373. doi:10.1097/01.PCC.0000225372.38460.12
31. Ingyinn M, Lee J, Short BL, Viswanathan M. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation impairs basal nitric oxide production in cerebral arteries of newborn lambs. *Pediatr Crit Care Med*. 2000;1(2):161-165. doi:10.1097/00130478-200010000-00013
32. Bassan H, Gauvreau K, Newburger JW, et al. Identification of pressure passive cerebral perfusion and its mediators after infant cardiac surgery. *Pediatr Res*. 2005;57(1):35-41. doi:10.1203/01.PDR.0000147576.84092.F9
33. 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*. Published online March 9, 2021. doi:10.1007/s12028-021-01201-8
34. Smith B, Vu E, Kibler K, et al. Does hypothermia impair cerebrovascular autoregulation in neonates during cardiopulmonary bypass? *Paediatr Anaesth*. 2017;27(9):905-910. doi:10.1111/pan.13194

35. Padawer-Curry JA, Volk LE, Mavroudis CD, et al. Effects of circulatory arrest and cardiopulmonary bypass on cerebral autoregulation in neonatal swine. *Pediatr Res*. Published online May 4, 2021. doi:10.1038/s41390-021-01525-3
36. Rhee CJ, da Costa CS, Austin T, Brady KM, Czosnyka M, Lee JK. Neonatal cerebrovascular autoregulation. *Pediatr Res*. 2018;84(5):602-610. doi:10.1038/s41390-018-0141-6
37. Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, et al. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res*. 2007;61(4):467-473. doi:10.1203/pdr.0b013e31803237f6
38. Votava-Smith JK, Statile CJ, Taylor MD, et al. Impaired cerebral autoregulation in preoperative newborn infants with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(3):1038-1044. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.05.045
39. Andropoulos DB, Hunter JV, Nelson DP, et al. Brain immaturity is associated with brain injury before and after neonatal cardiac surgery with high-flow bypass and cerebral oxygenation monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(3):543-556. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.08.022
40. Peyvandi S, Lim JM, Marini D, et al. Fetal brain growth and risk of postnatal white matter injury in critical congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Published online October 1, 2020. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.09.096
41. Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, et al. The different effects of midazolam and propofol sedation on dynamic cerebral autoregulation. *Anesth Analg*. 2010;111(5):1279-1284. doi:10.1213/ANE.0b013e3181f42fc0
42. Howlett JA, Northington FJ, Gilmore MM, et al. Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2013;74(5):525-535. doi:10.1038/pr.2013.132
43. 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. doi:10.1186/s12883-015-0464-4

Annexe 1 – Liste des Abréviations

ACM : Artère Cérébrale moyenne

ACT : Activated Clotting Time

AVC : Accident Vasculaire Cérébrale

AR : Autorégulation Cérébrale

AT3 : AtniThrombine 3

CEC : Circulation extracorporelle

CIA : Communication interauriculaire

CIV : Communication interventriculaire

CO₂ : Dioxyde de Carbone

COx : Cerebral Oximetry Index

DSC : Débit sanguin Cérébral

ECMO : Extracorporeal Membrane Oxygenation

FEVG : Fraction d'éjection Ventricule Gauche

HNF : Héparine Non Fractionnée

HTAP : Hypertension artérielle Pulmonaire

ICM + : Intensive Care Monitor, logiciel d'autorégulation

IRA : Insuffisance rénale aigue

LCR : Liquide Céphalorachidien

LLA : Lower Limit of Autoregulation, limite inférieure de l'autorégulation

Mx : Moving Correlation Index

NIRS : Near InfraRed Spectroscopy

NO : Monoxyde d'azote

OD : Oreillette Droite

OG : Oreillette Gauche

PaCO₂ : Pression artérielle en dioxyde de Carbone

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression artérielle sanglante

PIC : Pression intracrânienne

PPC : Pression de Perfusion Cérébrale

PRx : Pressure Reactivity Index

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue

TGV : transposition des gros vaisseaux

ULA : Upper Limit of Autoregulation, limite supérieure de l'autorégulation

VD : Ventricule Droit

VG : Ventricule Gauche

Annexe 2 – table des illustrations

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Coupe coronale du cerveau. Source : unisciel.fr..... | 10 |
| Figure 2 : Schéma des artères perfusant le cerveau. Source : Unige.ch - cours vascularisation système nerveux centrale | 11 |
| Figure 3 : Schéma des différents territoires de vascularisations des artères cérébrales. Source : Unige.ch- cours vascularisation système nerveux centrale – 2013 | 11 |
| Figure 4 : Diagramme de Lassen publié en 1959. Source : Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Man - Lassen - 1959..... | 13 |
| Figure 5 : Diagramme de Lassen modifié. Source : A review of Cerebral autoregulation Assessment and measurements - EW Lang - 2005 | 13 |
| Figure 6 : Schématisation de l'effet de l'hypercapnie sur l'autorégulation cérébrale. Source : Régulation of Cerebral Autoregulation by Carbon dioxide – Meng – Anesthesiology – 2015..... | 15 |
| Figure 7 : Schématisation de l'effet de l'hypocapnie sur l'autorégulation cérébrale. Source : Régulation of Cerebral Autoregulation by Carbon dioxide – Meng – Anesthesiology – 2015..... | 16 |
| Figure 8 : Absorptions selon le type de substances. Source : Détection et Corrections des déséquilibres de l'oxygène cérébral - Edmonds - INVOS..... | 18 |
| Figure 9 : Schéma du trajet de la lumière à travers le crâne. Source : Détection et Corrections des déséquilibres de l'oxygène cérébral - Edmonds - INVOS | 19 |
| Figure 10 : Représentation graphique du coefficient de Pearson r. Plus le coefficient r est proche de 1 plus la relation est linéaire (A, B, F). Plus le coefficient r est proche de 0 moins il existe une relation linéaire (C, D, E). Source : Correlation Coefficients - Schober - Anesthesia and Analgesia - 2018(29)..... | 19 |
| Figure 11 : Détermination de la pression de perfusion optimale correspondant au PRx le plus bas. Ici CPPopt = 65mmHg. Source : Continuous monitoring of Cerebrovascular reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pression on patients with traumatic brain injury – Steiner - 2002 | 20 |
| Figure 12 : Diagramme illustrant la diversité des troubles du développement. Source : Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation - Hövels-Gurich - The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery -2002..... | 23 |
| Figure 13 Schéma d'une machine de circulation extra-corporelle. 1 collecteur. 2 oxygénateur. 3. filtre. 4 Pompe. Source : Circulation extra-corporelle - Traité EMC | 25 |
| Figure 14 : Schéma d'un oxygénateur à membrane. Source : Anesthetic Management During Cardiopulmonary Bypass - Barry, A.E - Anesthesia and Analgesia - 2015 | 26 |
| Figure 15 Consommation en oxygène du cœur. Source : Bel et al., protection myocardique, EMC | 26 |
| Figure 17: Exemple de l'interface du logiciel ICM+. Le logiciel enregistre le signal de PAM, le NIRS droite et gauche et calcul en direct l'indice de corrélation : le COx | 29 |
| Figure 18: Carte des Centres utilisant ICM+. Source : icmplus.neurosurg.cam.ac.uk/home/about/..... | 29 |
| Figure 19 : Exemple de retrait d'artefact sur le logiciel ICM+. Retrait d'une purge de ligne sur la Pression artérielle sanglante correspondant à la zone grisée. | 31 |

Figure 20 : Données moyennées sur 10 secondes avec le logiciel ICM+ pour un patient de 1 an sur toute une chirurgie. La Courbe A correspond au signal de PAS (PA systolique, PA moyenne, PA diastolique) moyenné sur 10s. La courbe B correspond au signal de NIRS (rSO2) gauche. La courbe C correspond au signal de NIRS (rSO2) droit. La courbe D représente le temps de CEC en jaune.....31

Figure 21 : Calcul du COx à partir de données moyennées sur toute une chirurgie pour un patient de 1 an. La Courbe A correspond au signal de PAS (PA systolique, PA moyenne, PA diastolique) moyenné sur 10s. La courbe B correspond au signal du NIRS gauche (rSO2I) moyenné sur 10s. La courbe C correspond au COx gauche calculé à partir de la MAP et du rSO2 gauche.31

Figure 22 : Analyse du COx pour une chirurgie pour un patient de 1 an. La courbe B correspond au COx gauche calculé à partir de la MAP et du rSO2 gauche. La courbe B représente en rouge les temps où le COx est supérieur à 0.4, en orange les temps où le COx est entre 0 et 0.4, en vert les temps où le COx est négatif. La courbe C représente le COx en fonction de la PAM par pas de 5 mmHg, la ligne blanche horizontale représente un COx de 0.4, la courbe jaune interpolée à partir des différents points, la PAM optimal est le nadir (ici 59 mmHg), les limites de l'autorégulation sont les points d'intersection de la courbe jaune et de la ligne blanche (ici LLA = 42 mmHg et ULA = 76 mmHg). La Courbe D le pourcentage de temps passé sur des intervalles de COx donnée (ici 0.05), la partie rouge de l'histogramme représente le temps passé au-dessus d'un COx > 0.4.32

Figure 23 : Représentation des différentes limites de l'autorégulation en fonction du seuil choisi. Dans cet exemple, la limite inférieure de l'autorégulation (LLA) diminue lorsque le seuil de COx augmente (48 mmHg pour un seuil de COx à 0.1, 42 mmHg pour un seuil de COx à 0.4) alors que la limite supérieure de l'autorégulation (ULA) augmente lorsque le seuil de COx augmente (70 mmHg pour un seuil de COx à 0.1, 76 mmHg pour un seuil de COx à 0.4). Le plateau d'autorégulation devient plus étroit lorsque le seuil de COx diminue.....32

Figure 24 : Représentation de différentes limites de l'autorégulation en fonction du pas (bin) et de la période choisie. Sur la colonne de gauche, les courbes sont réalisées à partir des données de toute la chirurgie alors que sur la colonne de droite, les courbes sont réalisées à partir des données de la période de CEC exclusivement. La ligne du haut, les courbes sont réalisées avec un pas (bin) de 5mmHg alors que sur la ligne du bas, les courbes sont réalisées avec un pas (bin) de 10 mmHg. Toutes les limites d'autorégulation obtenues sont différentes.33

Table illustrations article/ Figure legends

Non-invasive Cerebral Autoregulation monitoring in neonates, infants, and children during congenital cardiac surgery: determination of age-based optimal blood pressures.

Figure 1. Figure 1 Identification of Cerebral Autoregulation (CA) metrics based on Cerebral Oxygenation Index (COx) monitoring during Pediatric cardiac surgery. Evolution of COx over Surgery (Chart A). Mean Arterial Pressure (Chart B). COx-MAP plot, Cox values averaged into bins of 5 mmHg, the yellow U-shape curve is the curve interpolated from plots, white line represent the Cox threshold of 0.4. The nadir of the yellow cure is the Optimal MAP (MAPopt),

the intersection between the white and the yellow curves before and after MAPopt are respectively the lower and the Upper limits of CA (LLA and ULA).

Figure 2. Scatterplot, mean \pm SEM of LLA (2A), MAPopt (2B) and ULA (2C) plotted for age groups. Graphic representation of mean values of LLA (bottom line), MAPopt (middle line) and ULA (top line) according to age (2D).

Figure 3. Comparative evolution of COx values before, during, and after CPB. Wiskers boxes (Tukey) indicates Mean, 25-75th percentiles, min and max values. See Results section for statistical analysis.

Figure 4. Comparative evolution of mean Cox values before, during, and after CPB, according to neonatal age (dark grey wiskers boxes), infants (clear grey wiskers boxes), and children (white wiskers boxes). Wiskers boxes (Tukey) indicates Mean, 25-75th percentiles, min and max values. See Results section for statistical analysis. Asterisks indicate significant intergroup comparisons.

Figure 5. Comparison of time spent in critical region (COx>0.4), TICR, for various mean temperature categories during CPB (5A) and values normalized for CBP time (%TICR).

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



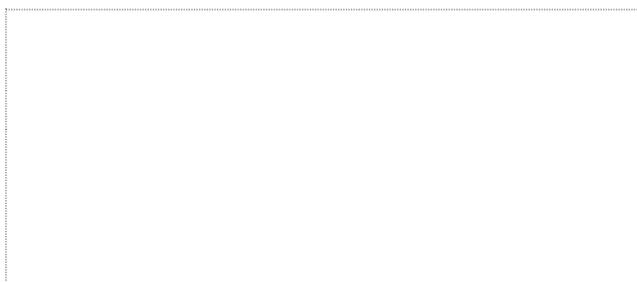
Professeur Bertrand ROZEC

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Docteur Pierre BOURGOIN

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NAME: GOUEDARD

FIRSTNAME: UGO

Title:

Non-invasive Cerebral Autoregulation monitoring in neonates, infants, and children during congenital cardiac surgery: determination of age-based optimal blood pressures.

ABSTRACT

Cardio-pulmonary bypass seems to add brain injuries to an immature brain. Using NIRS, as a surrogate for cerebral blood flow, allowed a non-invasive method (Cerebral Oximetry index) for cerebral autoregulation monitoring during paediatric cardiac surgery. Children aged 0-18y diagnosed with congenital heart disease operated under CPB from April 2018 to December 2020 were enrolled in a retrospective study and using Cox monitoring to determine cerebral autoregulation (CA) status and limits of autoregulation. Limits of autoregulation were identified in 68.4% of the patients providing ranges of optimal MAP thresholds during neonatal and pediatric surgery. CPB initiation resulted in significant impairment of cerebral autoregulation and weaning of CPB resulted in restored status of cerebral autoregulation.

KEYWORDS

CEREBRAL AUTOREGULATION, MONITORING, NIRS, PEDIATRIC CARDIAC SURGERY, CONGENITAL HEART DEFECT

NOM : GOUEDARD

PRENOM : UGO

Titre de Thèse :

Analyse de l'autorégulation cérébrale lors d'une chirurgie pédiatrique : détermination d'une méthode de monitoring et validation dans une cohorte de 244 nouveau-nés et enfants

RESUME

Les complications neurologiques après chirurgie cardiaque dans l'enfance sont fréquentes et peuvent altérer la qualité de vie des patients atteints de cardiopathies congénitales à l'âge scolaire avec notamment des troubles du neurodéveloppement.

Le monitoring de l'autorégulation en continu grâce au NIRS semble prometteur afin de guider les objectifs de tension lors de circulation extra-corporelle. Nous avons donc mis en place le monitoring de l'autorégulation en chirurgie cardiaque pédiatrique au CHU de Nantes entre avril 2018 et décembre 2020. Les limites de l'autorégulation cérébrale ont été déterminées pour 68,9% des patients permettant de définir des niveaux de PAM optimale lors de chirurgie cardiaque néonatale et pédiatrique.

MOTS-CLES

AUTOREGULATION CEREBRALE, MONITORAGE, NIRS, CHIRURGIE CARDIAQUE PEDIATRIQUE, CARDIOPATHIE CONGENITALE, OBJECTIF TENSIONNEL, TROUBLE DU NEURODEVELOPPEMENT, CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE