

# LA MICRODIALYSE CÉRÉBRALE

## MISE AU POINT

F. LABACI<sup>1</sup>, N. YADEL<sup>1</sup>, M. E.H. BENMATI<sup>1</sup>, T. BENBOUZID<sup>2</sup>

*Département d'Anesthésie Réanimation<sup>1</sup> - CHU Bab El Oued*

*Service de Neurochirurgie<sup>2</sup> - CHU Bab El Oued*

### RESUME

La microdialyse cérébrale est une méthode de monitoring qui permet d'analyser l'activité métabolique du cerveau. Elle est réalisée à l'aide d'une sonde équipée à son extrémité d'une membrane semi perméable et implantée au niveau d'une région précise du cerveau. Son principe repose sur la diffusion des substances hydrosolubles à travers la membrane de microdialyse. Le liquide recueilli permet le dosage des différents substrats : glucose, lactate, pyruvate, glutamate, glycérol et neurotransmetteurs. La microdialyse cérébrale améliore la compréhension d'événements neurologiques aigus, constitue un outil de pronostic et représente un moyen très intéressant de détection de l'ischémie cérébrale. Elle permet, par ailleurs, de mesurer l'efficacité des thérapeutiques médicales et chirurgicales mises en œuvres.

**Mots clés :** *Microdialyse cérébrale, Lactate, Glutamate, Glycérol.*

### INTRODUCTION

La microdialyse cérébrale est une technique relativement lourde et invasive ; elle permet de recueillir, d'analyser et de quantifier certaines substances chimiques présentes dans le milieu extra cellulaire interstitiel du parenchyme cérébral.

Ces substances étudiées vont permettre d'évaluer d'une part l'état métabolique du cerveau physiologique et pathologique et d'autre part, d'étudier l'impact des moyens thérapeutiques mis en route.

La microdialyse cérébrale est devenu un moyen de surveillance systématique intégré dans le monitoring multimodal du traumatisme crânien grave.

### HISTORIQUE

La microdialyse cérébrale a été introduite en 1960 chez l'animal, par l'implantation d'un ballon équipé d'une membrane semi perméable dans le cerveau d'un chien ; sa première application sur le cerveau humain ne s'est faite qu'en 1990 dans la recherche sur l'épilepsie. A partir de 1995, elle est devenue une technique standard en neurosciences, connaît un développement important et devient largement utilisée en neuro-réanimation.

### TECHNIQUE

#### MATÉRIEL

Le système de microdialyse est composé d'une pompe et d'un cathéter ou sonde.

La sonde de microdialyse habituellement utilisée est concentrique, de diamètre externe de 0,5 mm et de longueur de 10 à 30 mm ; cette sonde comporte à son extrémité une membrane cylindrique semi perméable qui constitue la chambre de dialyse, elle a une longueur de 2 à 4 mm et un diamètre externe variant entre 0,23 à 0,5 mm (Fig. 1).

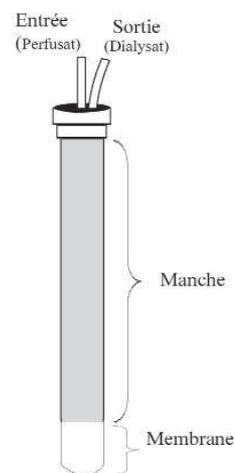


Fig. 1 : Sonde de microdialyse

La membrane de microdialyse comporte des pores dont les dimensions doivent être deux à trois fois supérieures au poids moléculaire de la substance étudiée, mesuré en kilo Dalton (KD) ; la limite théorique de passage d'une molécule à travers les pores de la membrane définit le seuil de coupure ou le Cut-Off, les seuils des sondes utilisés en pratique sont de l'ordre de 6 à 100 KD (Fig. 2)

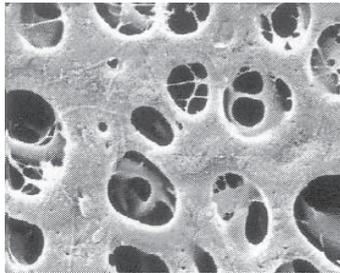


Fig. 2 : Membrane de microdialyse avec des pores de 20 KD

La membrane peut être faite à partir de différentes matières : polycarbonate, poly-éthersulfone ou en cuprophane.

#### PRINCIPE

L'implantation de la sonde de dialyse au niveau du cerveau peut être réalisée de deux façons selon les circonstances :

- soit en salle opératoire à travers un trou de trépan
- soit au lit du malade en unité de soins intensifs par voie percutanée à travers un

orifice de craniostomie réalisée à l'aide d'un petit perceur.

Son principe de base repose sur celui de la dialyse conventionnelle c'est-à-dire possibilité de diffusion de molécules à travers la membrane semi-permeable.

La chambre de microdialyse est perfusée en continu avec un liquide iso osmotique au milieu interstitiel, appelé "Perfusat" (Liquide céphalo-rachidien artificiel, solution de Ringer, serum physiologique) ; ce liquide arrive par le conduit interne qui est situé au milieu de la membrane et va provoquer une diffusion de molécules du milieu interstitiel cérébral vers le perfusat jusqu'à équilibre des forces osmotiques. Le milieu recueilli constitue le dialysat qui est collecté et acheminé par le conduit externe (Fig. 3).

La composition de ce dialysat reflète celle du milieu interstitiel cérébral.

La vitesse de perfusion varie entre 0,1 à 5 ul/minute et la fréquence d'échantillonnage varie en moyenne entre 30 et 60 minutes, les volumes d'ultrafiltrat collectés varient entre 10 à 100 ug et sont analysés soit :

- Immédiatement au lit du malade à l'aide d'un automate.
- Différés : le dialysat peut alors être congelé et conservé jusqu'à 3 mois à une température de moins 70° C.

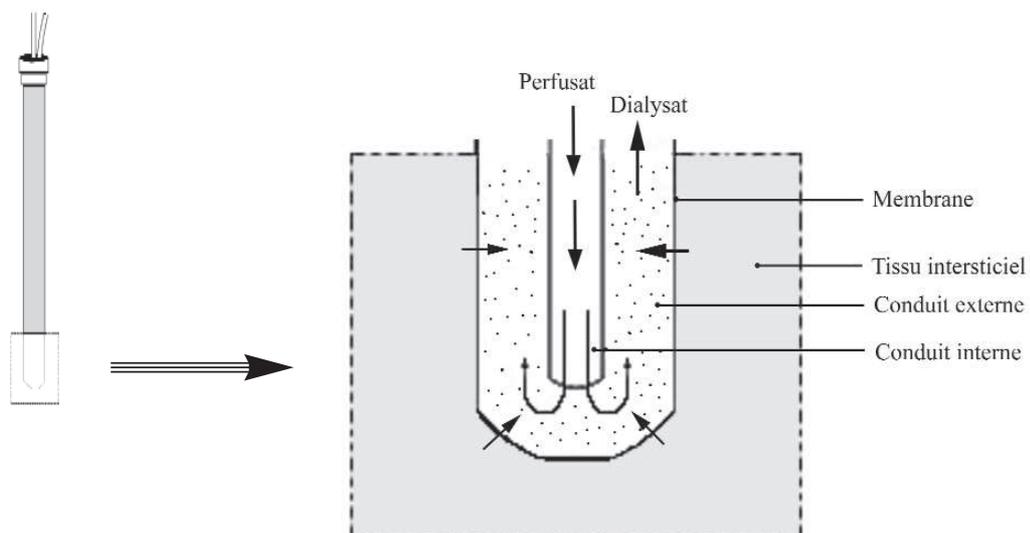


Fig. 3 : la chambre de dialyse : diffusion des marqueurs

### RENDEMENT RELATIF DE LA SONDE : "RELATIVE RECOVERY"

Le rendement des échanges à travers la membrane de microdialyse pour une molécule donnée constitue le rendement relatif ou recovery ; c'est le rapport de la concentration de la substance donnée recueillie dans le dialysat sur sa concentration interstitielle réelle. Il dépend de plusieurs facteurs :

- La longueur de la membrane : les échanges moléculaires sont directement proportionnels à cette dernière ; en effet, plus la membrane est courte (2 mm), la surface d'échange devenant réduite et plus le rendement se voit diminué ; par contre, il est augmenté si la longueur est de 4 mm.
- Le débit ou la vitesse de perfusion de la sonde : si le débit augmente (1 ug par litre), le temps de contact avec la membrane est court et le rendement diminue, il sera par contre meilleur si la vitesse de perfusion est faible (0,1 ug /l), mais en contre partie, le volume de dialysat sera réduit.
- La taille des pores et le seuil de coupure de la membrane utilisée doivent être largement supérieurs au poids moléculaire des métabolites à mesurer, dans le cas contraire, la molécule ne peut traverser le pore et la diffusion ne peut pas se faire.

### MARQUEURS BIOCHIMIQUES

Les substances les plus fréquemment dosées sont : le glucose, lactate, pyruvate, glycérol, glutamate, urée et les différents neurotransmetteurs. Ces substrats sont des marqueurs fiables des désordres métaboliques énergétiques en situation physiologique et pathologique (Tab. 1)

Conditions métaboliques	Substances
Métabolisme énergétique	Glucose, Lactate Lactate/ pyruvate Glycose/ pyruvate
Excitotoxicité	Glutamate, Asparate
Lésion des memb. cellulaires	Glycérol

Tab. 1 : Substances et état métabolique

Ces marqueurs dont les valeurs normales sont connues (Tab. 2), vont permettre de calculer des rapports qui vont eux même refléter les états métaboliques de la région cérébrale analysée.

Substances	Normes	Fiabilité
Lactate	3 mmol/l	+
Glutamate	2 - 10 umol/l	+
Glycérol	20 - 160 umol/l	++
Lactate / Pyruvate	< 30	++

Tab. 2 : Valeurs normales des marqueurs

**LE GLUCOSE** : Il est directement proportionnel à la glycémie plasmatique ; en cas d'ischémie complète, son utilisation est accrue dans la voie anérobie, et il devient alors nul dans les dosages, alors que dans l'ischémie incomplète, il est encore mesurable dans le dialysat.

**LE LACTATE** : Il reflète également l'ischémie complète, et est produit à partir du pyruvate en cas d'hypoxie.

Le rapport Lactate /pyruvate est plus fiable pour la détection de l'ischémie que le lactate mesuré seul.

Le rapport Lactate/glucose est un marqueur de l'hypoxie ou de l'ischémie cérébrale suite à une augmentation de la glycolyse.

**GLUTAMATE** : C'est un neuro transmetteur physiologique ; il est anormalement accumulé dans le milieu interstitiel en situation d'ischémie et entraîne des lésions secondaires en provoquant une entrée massive du calcium dans les neurones.

**GLYCÉROL** : Sa libération témoigne de la gravité de l'agression cérébrale, car il est le résultat de la dégradation des membranes cellulaires suite à la faillite énergétique, à l'activation des récepteurs du glutamate et l'entrée du calcium ; par conséquent, le glycérol serait un meilleur marqueur que le glutamate pour l'ischémie cérébrale.

Selon la littérature, le glycérol et le rapport lactate/pyruvate constituent les indices les plus fiables dans la détection de l'ischémie cérébrale.

## LIMITES

Comme la plupart des techniques, la microdialyse cérébrale connaît les limites suivantes :

- Tout d'abord, le choix du point d'implantation du cathéter est important à préciser. La zone essentielle d'insertion de la sonde est la zone pénombre qui entoure les contusions cérébrales et le vasospasme des hémorragies sous arachnoïdiennes, car c'est dans cette région que l'ischémie est la plus marquée.

Le repérage de la lésion est réalisé grâce à l'imagerie cérébrale et la sonde de microdialyse est alors implantée en périphérie de cette lésion.

- Pour une interprétation plus fiable, on peut être amené à placer une deuxième sonde au niveau d'une région saine du cerveau afin de comparer les résultats.

- La sonde de microdialyse modifie la biochimie du tissu cérébral dans lequel elle est implantée et provoque la libération de ces différents métabolites ; pour cette raison, il faut toujours attendre six heures de temps pour l'interprétation correcte des résultats.

- Le rendement de la membrane peut être altéré du fait d'une prolifération gliale autour de la sonde, qui constitue en tout état de cause un corps étranger.

## INTERET

Elle connaît un double intérêt clinique ou pratique et dans la progression des recherches scientifiques.

### En Clinique

La microdialyse cérébrale permet l'évaluation du métabolisme énergétique cellulaire par dosage des différents marqueurs ainsi que la détection des situations d'ischémie observées chez le traumatisé crânien grave et dans les hémorragies sous arachnoïdiennes.

Elle permet aussi d'évaluer l'efficacité thérapeutique et le niveau de la neuroprotection cérébrale et constitue d'ailleurs un complément du monitoring cérébral (Pression tissulaire cérébrale en O<sub>2</sub>, Pression intracrânienne, saturation de jugulaire en O<sub>2</sub> et Doppler transcranien).

## Dans les voies de recherche

Après injection en intra veineux ou à travers une sonde de microdialyse d'un médicament donné, elle permet d'analyser la répercussion de ce médicament sur le métabolisme cérébral ainsi que sa captation par la cellule nerveuse.

## CONCLUSION

La microdialyse cérébrale permet de préciser les différents profils métaboliques du cerveau, et connaît une large utilisation d'abord comme un moyen dans la recherche en science fondamentale et un outil de diagnostic très fiable de l'ischémie cérébrale en neuro-réanimation, notamment dans les situations pathologiques telles que le traumatisme crânien grave. Elle est le seul moyen d'évaluation de l'efficacité des différentes armes thérapeutiques et constitue un outil déterminant dans la prévision du pronostic.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] AGREN - WILSON A., EKLUND A., KOSKINEN LOD, BERGENHEIM A. T., MALH J., Brain energy metabolism and intra cranial pressure in idiopathie adult hydrocephalus syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005 ; 76 : 1088 - 1093.
- [2] AUDIBERT A., CHARPENTIER C., MERTES P.M., Apport de la microdialyse cérébrale en pratique clinique, 2006 ; 25 : 741 - 747.
- [3] BELLANDER B.O., MICHAEL AND AL. : Consensus meeting of microdialysis in neurointensive care. *Int. care med. Springer Verlag*, 2004.
- [4] CHEN K.C. : Effets of tissue trauma on the characteristics of microdialysis zeno-net flux method sampling neurotransmitters. *J. Theor Biol. Elsevier*, 2005 ; 26.
- [5] DABOUSSI A., FOURCADE O. : Seuil ischémique en pratique clinique. *Ann. Fr. Anesth. Réa*, 2006 ; 25 : 729 - 734.

- [6] GEERAERTS T., FRIGGERI A., VIGUE B. : Microdialyse et agression cérébrale / importance des études animales. *Ann. Fr. Anesth. Réa.*, 2006 ; 25 : 735 - 740.
- [7] HUTCHINSON PJ ET AL. : Clinical microdialysis a methodological study. *Journal of neurosurgery* 2000 ; 93 (1)
- [8] MARIA A. POCA : Percutaneous implantation of cerebral microdialysis catheters by Twist-Drill craniostomy in neurocritical patients : Description of the technique and results of a feasibility study in 97 patients. *Journal of Neurotraumatology* 2006 ; 23 (10) : 1510 - 1517
- [9] MINASSIAN A. TER : Monitoring multimodal en neuro-réanimation. *Conférence d'Actualisation*, 2003 ; 755 - 771.
- [10] NOSKE D. P. and Al. Cerebral microdialysis and positron emission tomography after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in grade I ; 64 : 109 - 115.
- [11] PETER REINSTRUP et AL. : Intracerebral microdialysis in clinical practice : Baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia and neurosurgery. *Neurosurgery*. 2000 ; 43 (3) : 701 -710.
- [12] REA K., CREMERS T.I.F.H., WESTERINK B.H.C., H PLC Conditions are critical for the detection of GABA by microdialysis. *Journal of neurochemistry*, 2005 ; 94 : 672 - 679.
- [13] ROSENBLOOM A. J., SPIDE D. M., WEEDEN V. W. Microdialysis of proteins : performance of the CMA/ 20 probe. *Journal of Neuroscience methods*, July 2005.
- [14] SOUTHAM E. and al. : Effect of lometrigine on the activities of monoamine oxidases A and B in vitro and on monoamine disposition in vitro. *European Journal of pharmacology*, 2005 ; 519 : 237 - 245.
- [15] STOCCHETTI N., PROTTI A., LATTUDA N. and al. : Impact of pyrexia on neurochemistry and cerebral oxygenation after acute brain injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005 ; 76 : 1135 - 1139.
- [16] WANG X., AL. J. Hampson DR, SNEAD O.C. : Altered glutamate and GABA release within thalamocortical circuitry in metabotropic glutamate receptor 4 Knockout mice. *Neuroscience*, 2005 ; 134 : 1195 - 1203.
- [17] YOSHITAKE T., KEHR J., TODOROKI K., NOHTA H., YAMAGUCHI N. : Derivatization chemistries for determination of serotonin, norepinephrine and dopamine in Brain Microdialysis samples by liquid chromatography with fluorescence detection *biomedical chromatogr.* 2005.
- [18] ZHANG MEI YI, Beyer Chade : Measurement of neurotransmitters from extracellular fluid in brain by in vivo microdialysis and chromatography mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, July 2005.