



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UFR de Médecine

THESE PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR
DE L'UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1

MENTION
ENVIRONNEMENT ET SANTE

HYDROCEPHALIE
MESURE DU DEBIT EXTERIORISE DU LIQUIDE CEREBROSPINAL CHEZ
L'ADULTE HYDROCEPHALE PORTEUR D'UNE DERIVATION
VENTRICULAIRE EXTERNE (DVE)
RELATIONS PRESSION ET RESISTANCE EN FONCTION DU DEBIT DES
SYSTEMES DE DVE

Par

Olivier **KLEIN**

Soutenu le 06 Novembre 2009

Devant le jury composé de :

Rapporteurs

Monsieur Jean CHAZAL ,	Professeur	Université Auvergne, Clermont-Ferrand 1
Monsieur Pascal ROUSSEAUX ,	Professeur	Université de Reims Champagne-Ardennes

Examineurs

Monsieur Michel ZERAH ,	Professeur	Université Paris V, René Descartes
Monsieur Jean AUQUE ,	Professeur	Université Henri Poincaré, Nancy 1
Monsieur Jean-Claude MARCHAL , (Directeur de thèse)	Professeur	Université Henri Poincaré, Nancy 1

Invité

Monsieur Pierre NABET ,	Professeur	Université Henri Poincaré, Nancy 1
--------------------------------	------------	------------------------------------

EA 3450. Régulations de la respiration, de la circulation et de la locomotion et applications aux pathologies du développement.

Directeur de laboratoire : Professeur François MARCHAL

« The problem isn't with what we don't know, the problem is with what we do know that isn't so » - Will Rogers.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur **Michel Zérah**,

Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Je tiens à t'exprimer toute ma reconnaissance, pour tout ce que tu as pu m'apporter dans ma vie professionnelle et dans ma vie tout court. Tes connaissances neurochirurgicales, ta disponibilité, ton esprit constructif et ta culture sont immenses.

A Monsieur le Professeur **Jean-Claude Marchal**,

Vous nous faites l'honneur d'avoir dirigé ce travail et de le juger. Votre enseignement est sans pareil, de même que vos qualités chirurgicales et votre profonde réflexion. Soyez assuré de notre admiration sincère et de notre dévouement.

A Monsieur le Professeur **Jean Auque**,

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Vous avez toujours été un maître sérieux, patient et attentif. Nous nous inspirons souvent de vos qualités d'opérateur. Nous avons toujours pu compter sur votre soutien.

A Monsieur le Professeur **Jean Chazal**,

Vous nous faites l'honneur d'être rapporteur de ce travail. Vos travaux sur l'hydrocéphalie et la manière dont vous portez notre spécialité nous ont impressionnés et ont fait notre admiration secrète depuis longtemps.

A Monsieur le Professeur **Pascal Rousseaux**,

Vous nous faites l'honneur d'être rapporteur de ce travail. Soyez en sincèrement remercié. Nous avons souvent apprécié et été séduit par votre indépendance d'esprit, vos idées novatrices et votre rigueur.

A Monsieur le Professeur **François Marchal**,

Vous avez dirigé ce travail de main de maître. Cette thèse n'aurait pas pu voir le jour sans votre aide, vos conseils et votre rigueur scientifique. Sachez que nous avons énormément apprécié d'avoir pu travailler avec vous et votre équipe. Soyez en sincèrement remercié.

A Monsieur le Professeur **Pierre Nabet**,

Sois remercié pour avoir accepté de participer à cette soutenance.

J'ai toujours pu, auprès de toi, trouver amitié, sagesse, patience, écoute. Tes connaissances sont immenses, ta générosité indiscutée. Tu es pour moi un modèle, mon cher Pierre.

A Monsieur le Professeur **Christian Sainte-Rose**,

Nous avons appris à vos côtés l'art de la Neurochirurgie Pédiatrique. Votre rigueur scientifique et votre maîtrise chirurgicale ont toujours fait notre admiration. Vous êtes à l'origine de ce travail. Soyez en remercié.

A mes enfants,

Lucie, Raphaëlle, Alexis, Laure et Héloïse,

Avec vous, tout devient bonheur. Vous avez bousculé ma vie, mes idées, mes théories... Je vous aime de tout mon cœur, mes trésors !

A mes parents,

Vous êtes le socle sur lequel s'est construite ma vie. Puissiez-vous trouver dans ce travail tout l'amour et la reconnaissance d'un fils.

A Delphine,

A toi et à toute ta famille que j'aime tant. Les mots ne sauraient traduire tout l'amour que j'ai pour toi, ma petite sœur.

A Bruno Demoulin et Claude Duvivier,

Sans qui la réalisation de ce travail n'aurait pas été possible.

A Philippe Leiterer et à la société Sophysa,

Pour avoir financé l'impression de ce document.

A Jean-Jacques Pommier,

Pour ton amitié, ton soutien constant et ton humanisme.

A Claude Meistelman,

Tu me fais le privilège de ton amitié. Longue vie à nos travaux passés et futurs !

A Pascale et Dominique Langard,

Pour votre amitié sans faille. Pour tous ces moments passés ensemble et qui sont autant de cadeaux.

A Odile et Jean-Noël Mouton,

A vous, mes amis toujours présents, bienveillants et généreux. Merci pour tout.

A Michel Parache,

J'ai beaucoup de chance d'avoir un parrain comme toi.

A mes collègues et à mes maîtres du Service de Neurochirurgie de Nancy

A tout le personnel du Service de Neuroréanimation.

Aux patients et à leurs familles

A Sophie,

Toi qui fus ma compagne des jours heureux et des jours plus difficiles

Et qui m'a donné cinq enfants magnifiques

Bonne chance dans ta nouvelle vie !

RESUME

L'hydrocéphalie est un trouble de l'hydrodynamique du liquide cérébro-spinal (LCS) responsable d'une augmentation de volume du compartiment imparti à ce liquide. Nous présentons l'état actuel des connaissances concernant le LCS et sa dynamique (sécrétion, circulation, réabsorption), l'hydrocéphalie et son traitement. Nous abordons également la pression intracrânienne (PIC), indissociable des éléments précédents.

Outre cette recherche bibliographique, ce travail se compose d'une partie recherche clinique et d'une partie recherche fondamentale en laboratoire.

Le but de l'étude clinique est de mesurer le débit externalisé de LCS (Q^{ext}_{csf}) et la PIC chez le patient hydrocéphale porteur d'une dérivation ventriculaire externe. Douze patients sont inclus. Les moyennes (+/- DS) de Q^{ext}_{csf} et de la PIC sont respectivement 7.5 +/- 3.4 ml/h et 12.4 +/- 2.7 mmHg. Deux profils de Q^{ext}_{csf} sont identifiés : un profil de sécrétion continu et un profil de sécrétion discontinu. Les variations à court terme de Q^{ext}_{csf} et de la PIC ne sont généralement pas reliées, probablement en raison des relations pression/volume à l'intérieur du compartiment intracrânien. Q^{ext}_{csf} est plus faible que le débit de sécrétion de LCS (21 ml/h), laissant supposer une absorption persistante ou une sécrétion diminuée.

Le but de la recherche en laboratoire est de comparer les relations pression/résistance en fonction du débit de deux systèmes de dérivation ventriculaire externe. L'un des systèmes commercialisés présente, pour les bas débits, une résistance très importante, qui décroît quand le débit augmente, pour se stabiliser à 0.05 hPa/ml/h à partir de 20 ml/h. L'autre système de dérivation présente une résistance pratiquement nulle quel que soit le débit.

Mots clés : Drainage ventriculaire externe, hydrocéphalie, liquide cérébrospinal, physiopathologie, pression intracrânienne, sécrétion de liquide cérébrospinal.

SUMMARY

Hydrocephalus is a hydrodynamic disorder of cerebrospinal fluid (CSF) responsible for an increasing volume of its dedicated compartment. We present the current knowledge regarding CSF and its dynamic (secretion, circulation and absorption), hydrocephalus and its treatment. In addition, we study intracranial pressure (ICP), a variable indissociable from the previous ones. In addition to this bibliographic research, this work is composed of a clinical research and a fundamental research.

The aim of the clinical study is to monitor externalized CSF outflow ($Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$) and ICP in hydrocephalic patients with external ventricular drainage. Twelve patients are included. The mean \pm SD $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ and ICP are respectively 7.5 ± 3.4 ml/h and 12.4 ± 2.7 mmHg. Two patterns of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ are identified: a continuous profile and a discontinuous one. The short term variations of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ and ICP are usually unrelated, presumably because of the pressure/volume relationships within the intracranial compartment. $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ is lower than the reference production rate (21 ml/h), raising the question of persistent CSF absorption and/or depressed secretion.

The aim of the fundamental research is to compare the pressure/resistance relationships to flow of two external ventricular drainage sets. One of the two existing systems present, for lower outflow, a very important resistance, decreasing with flow increase, and stabilizing at 0.05 hPa/ml/h when flow reaches 20 ml/h. the other system shows an almost nil resistance whatever the flow.

Key words: cerebrospinal fluid, cerebrospinal fluid production, external ventricular drainage, hydrocephalus, intracranial pressure, pathophysiology

ECOLE DOCTORALE : BIOLOGIE SANTE ENVIRONNEMENT

RESPONSABLE DU LABORATOIRE D'ACCUEIL : Professeur François Marchal –

LABORATOIRE D'ACCUEIL :

Laboratoire de Physiologie – Université Henri Poincaré (Nancy I) EA 3450 :

Régulations respiratoire, circulatoire, et locomotrice chez l'adulte et l'enfant : aspects expérimentaux et physiopathologiques.

Faculté de Médecine - 9 avenue de la Forêt de Haye - BP 184 – 54505 Vandoeuvre-lès-Nancy.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
RESUME	8
SUMMARY	9
TABLE DES MATIERES	11
ABREVIATIONS	12
AVANT PROPOS	13
PARTIE 1 – BIBLIOGRAPHIE	15
INTRODUCTION	16
ANATOMIE	17
HISTORIQUE et CLASSIFICATIONS	20
LA CIRCULATION DU LCS	24
FONCTIONS ET COMPOSITION DU LCS	27
SECRETION DU LCS	29
1) Les plexus choroïdes	29
2) Débit de sécrétion du LCS	35
REABSORPTION DU LCS	40
1) Les villosités arachnoïdiennes et le système veineux	40
2) Autres sites de réabsorption	42
3) Rôle du système lymphatique	44
4) La réabsorption rachidienne	46
LA PRESSION INTRACRANIENNE	48
MODELISATION DE LA DYNAMIQUE DU LCS ET DE LA PRESSION INTRACRANIENNE	57
L'HYDROCEPHALIE	59
1) Définition et contexte général	59
2) Epidémiologie et pronostic de l'hydrocéphalie	60
3) L'hydrocéphalie chronique de l'adulte	61
4) Le traitement de l'hydrocéphalie	62
a. Le traitement médical	63
b. Le traitement chirurgical	63
5) Limites actuelles du traitement de l'hydrocéphalie	67
PARTIE 2 – RECHERCHE CLINIQUE	71
PROJET DE RECHERCHE	72
1) Les objectifs du projet	73
2) Patients et Méthodes	73
3) Résultats	77
4) Discussion	97
a. Aspects méthodologiques	97
b. Valeurs moyennes et profils de Q_{ext}^{csf}	98
c. Q_{ext}^{csf} et PIC	100
5) Conclusion	102
PARTIE 3 – ETUDE EXPERIMENTALE EN LABORATOIRE	103
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	127
REFERENCES	130
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	143
ANNEXES	144

ABREVIATIONS

AVC : Accident Vasculaire Cérébral
CCPPRB : Comité Consultatif des Personnes se Prêtant à la Recherche Biomédicale
DVE : Dérivation ventriculaire externe
ESA : Espaces sous arachnoïdiens
FC : Fréquence cardiaque
GFAP : Glial Fibrillary Acidic Protein (protéine gliofibrillaire acide)
HTIC : Hypertension Intracrânienne
IL : Interleukine
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LCS : Liquide cérébro-spinal
MA : Maladie d'Alzheimer
MP : Maladie de Parkinson
PAd : Pression artérielle diastolique
PAM : Pression artérielle moyenne
PAs : Pression artérielle systolique
PC : Plexus choroïdes
 $Q_{\text{ext}}^{\text{csf}}$: débit externalisé de LCS par la dérivation ventriculaire externe (en ml/h)
R : Résistance
SSS : Sinus sagittal supérieur
VCE : Ventriculocisternostomie endoscopique.
VVP : Valve ventriculo-péritonéale

AVANT PROPOS

« *Hydrocephalus is far more complicated than a simple disorder of CSF circulation* » (37). Cette assertion, nous avons pu la vérifier au cours de chacune des étapes de ce travail... Nous l'avons cependant déjà appréciée dans notre pratique neurochirurgicale quotidienne.

Trois composants influencent la dynamique du LCS : la production, la circulation et la réabsorption. Si, dans la partie recherche clinique de ce travail, nous nous sommes essentiellement consacrés au « débit externalisé » du LCS chez le patient adulte hydrocéphale porteur d'une DVE, nous avons souhaité ne pas perdre de vue que débit de LCS dans une DVE, production, circulation et réabsorption du LCS sont liés. C'est pourquoi une large part de cette thèse leur est également consacrée, ainsi qu'à l'hydrocéphalie, à son traitement et aux limites de ce dernier.

En pratique clinique, le neurochirurgien doit s'occuper de patients hydrocéphales tous les jours. L'hydrocéphalie, qui pourtant occupe tant le neurochirurgien, est une pathologie encore mal comprise, comme on le verra. Nos conceptions de l'hydrocéphalie, celles qui sont encore enseignées à la faculté de médecine, sont mises à l'épreuve par les difficultés de compréhension et de traitement de cette affection au quotidien. Comme nous le verrons, les choses évoluent cependant petit à petit et les domaines tels que la sécrétion, la circulation, la réabsorption du LCS et l'hydrocéphalie commencent à nous être mieux connus. Il était temps ! Depuis les années cinquante et les premières valves de dérivation efficaces du LCS, nous avons grand besoin de clarifier nos connaissances sur ce sujet éminemment complexe, plus complexe que nous n'osions nous l'avouer. Ces cinquante ou soixante années de recul par rapport aux pionniers du traitement de l'hydrocéphalie nous ont montré que le traitement de l'hydrocéphalie par valve de dérivation (ventriculo-atriale ou le plus souvent ventriculo-péritonéale) était efficace, à n'en pas douter. Elles nous en ont aussi montré les limites, avec en particulier la fréquence des dysfonctionnements de ces dérivations, conduisant souvent à de multiples ré interventions chez un même patient, conduisant également à une morbidité et à une mortalité non négligeables. Certes, le développement d'autres méthodes de traitement, telles que la ventriculocisternostomie endoscopique, a aussi bouleversé nos méthodes de travail, en particulier pour l'hydrocéphalie obstructive. Mais là encore, il persiste des inconnues (et notamment dans la sélection des patients)... des limites et une morbidité propre, même si elle peut paraître peu fréquente.

En reprenant l'histoire de l'hydrocéphalie, de sa « compréhension » et de son traitement, il devient évident que l'interaction entre pratique clinique neurochirurgicale et recherche fondamentale concernant le LCS, sa sécrétion, sa réabsorption peut-être encore plus, sa circulation et ses défauts, la pression intracrânienne, etc... devient indissociable ; nous, cliniciens, ne pouvant nous passer de cette recherche fondamentale et vice-versa, le chercheur ne pouvant parfaitement comprendre le LCS et ses pathologies qu'après de nombreuses discussions avec le clinicien. C'est ce nous avons tenté de faire ressortir de ce travail, les discussions avec François Marchal, Bruno Demoulin, Claude Duvivier, Gérard Audibert (et d'autres !) nous ont bien entendu beaucoup aidé en cela.

Dans nos services de neurochirurgie, nous connaissons à mon sens trop de complications du traitement de l'hydrocéphalie. Nous pensons qu'une meilleure connaissance de la physiopathologie du LCS, c'est-à-dire de la dynamique du LCS chez un patient hydrocéphale et une meilleure compréhension du fonctionnement des valves et des DVE (la partie recherche au laboratoire de ce travail tentera d'apporter une petite pierre à cet édifice) est certainement un premier pas pour, d'une part, espérer diminuer la morbidité de ce traitement, et, peut-être, d'autre part, pouvoir, à l'avenir disposer de traitements prenant mieux en compte la physiologie du LCS.

Le présent travail se compose donc d'une partie recherche clinique et d'une partie recherche en laboratoire, associées à une recherche bibliographique qui se veut la plus précise possible concernant sécrétion, réabsorption du LCS et hydrocéphalie.

PARTIE 1

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'hydrocéphalie n'est pas une maladie au sens où nous l'entendons habituellement. Il s'agit d'un trouble de l'hydrodynamique du liquide cérébro-spinal (LCS) à l'origine d'une augmentation de volume du compartiment imparti à ce liquide (c'est-à-dire essentiellement le système ventriculaire intra-cérébral) (153). Le LCS remplit les cavités ventriculaires et les ESA péri-cérébraux et péri-médullaires. Le LCS est un liquide qui a été étudié en détail, particulièrement en ce qui concerne sa composition, les variations de cette composition au cours de différentes pathologies, qu'elles soient infectieuses (méningite) ou neuro-dégénératives comme par exemple la maladie d'Alzheimer (159, 163). Mais que savons nous réellement de la production journalière de LCS et de ses variations ? A vrai dire pas grand-chose, si ce n'est le postulat que cette sécrétion se fait selon un débit moyen de 21 ml/h chez l'adulte et chez l'enfant (34, 57, 107, 108, 129, 149, 150) et qu'il existe probablement des variations de cette sécrétion au cours du sommeil paradoxal (52).

Les buts de ce travail sont les suivants : rappeler ce que nous savons actuellement de la sécrétion et de la réabsorption du LCS et de leur pathologie, à savoir l'hydrocéphalie. Nous étudierons également la pression intracrânienne, élevée par définition dans l'hydrocéphalie (en dehors peut-être de l'hydrocéphalie à pression normale encore appelée hydrocéphalie chronique de l'adulte). Ce travail comporte une étude clinique (protocole de recherche DGS 2007-A00245-48 de la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Nancy ayant reçu l'accord du CCPPRB de Lorraine en juillet 2007 et l'accord de la Direction Générale de la Santé en août 2007). Cette étude vise à mieux connaître le flux de LCS et ses variations chez un patient adulte, hydrocéphale et porteur d'une dérivation ventriculaire externe (DVE). Nous avons également réalisé une étude en laboratoire afin de mieux connaître les relations pression/résistance en fonction du débit de deux systèmes de DVE.

Comme nous le verrons, de nombreux travaux s'efforcent d'étudier la PIC, la modélisation de l'hydrocéphalie, de nouvelles valves de dérivation du LCS, mais très peu d'études cliniques (trois à notre connaissance) (15, 52, 182) s'attachent à mieux connaître le débit externalisé (extériorisé) de LCS dans une DVE.

Ce point nous semble constituer une originalité de ce travail par rapport à l'abondante littérature disponible concernant LCS, PIC, ... et hydrocéphalie.

ANATOMIE

1) Anatomie générale du système nerveux central

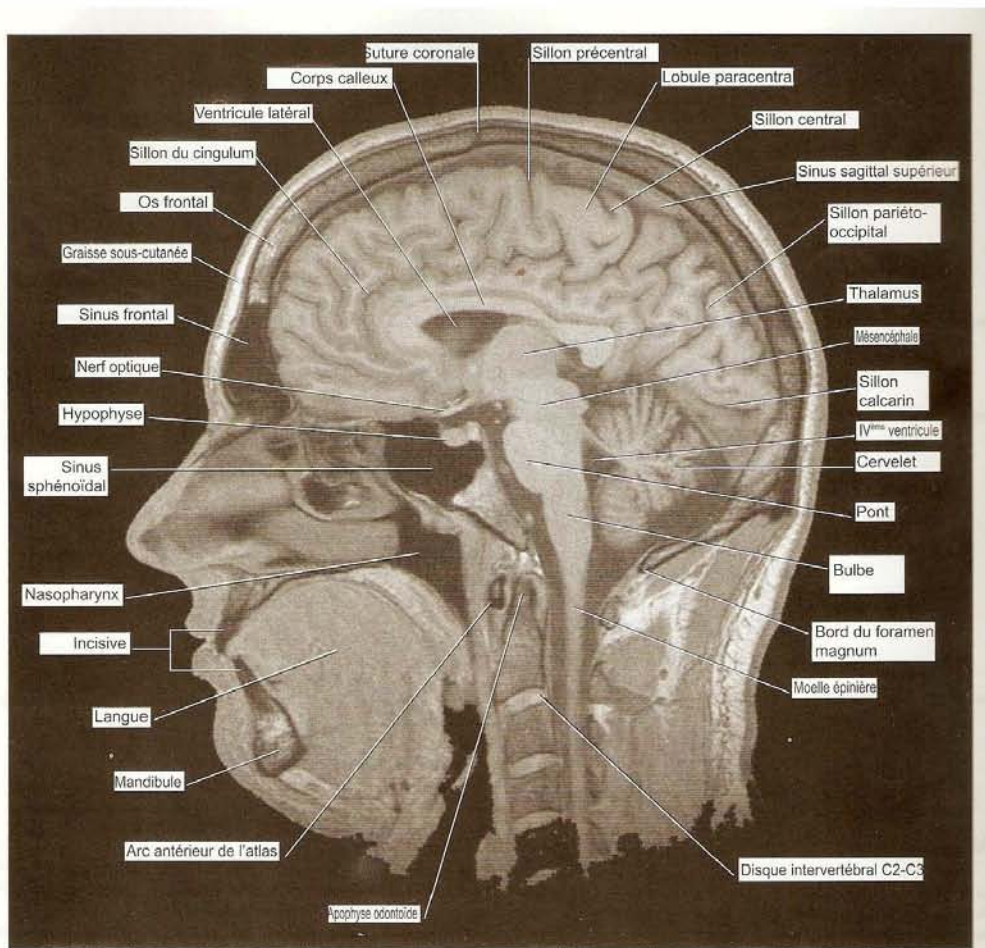


Figure 1. Coupe sagittale médiane d'un cerveau normal : IRM en séquence pondérée T1. Extrait de « Neuro-Anatomie Clinique et Neurosciences Connexes. Fitzgerald MJT, Folan-Curran J. Editions Maloine, Paris, 2003 ».

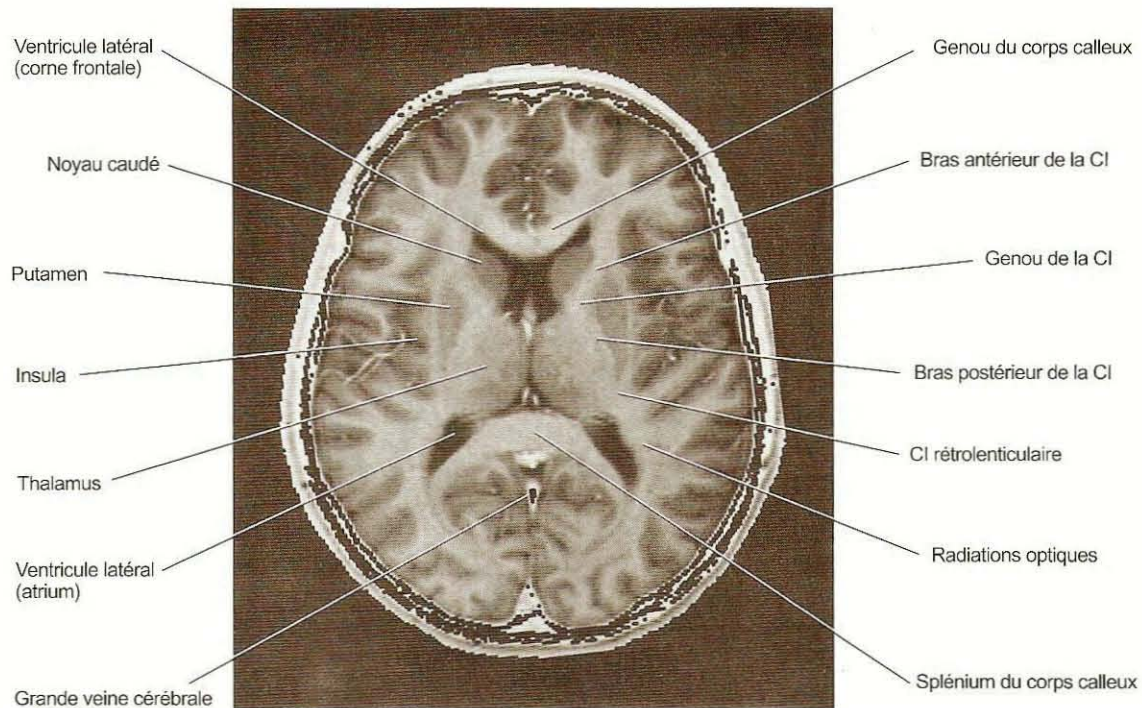


Figure 2. Coupe axiale IRM en séquence pondérée T1. Anatomie cérébrale normale. Extrait de « Neuro-Anatomie Clinique et Neurosciences Connexes. Fitzgerald MJT, Folan-Curran J. Editions Maloine, Paris, 2003 ».

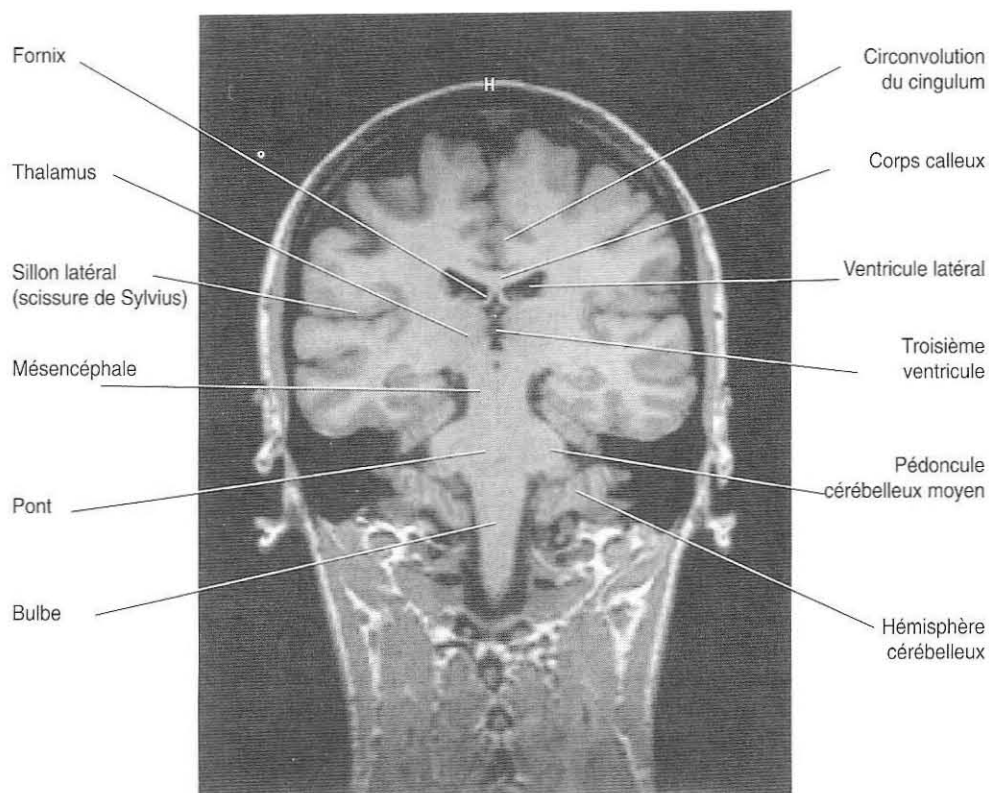


Figure 3. Coupe coronale IRM en séquence pondérée T1. Anatomie cérébrale normale. Extrait de « Neuro-Anatomie Clinique et Neurosciences Connexes. Fitzgerald MJT, Folan-Curran J. Editions Maloine, Paris, 2003 ».

2) Anatomie du système ventriculaire

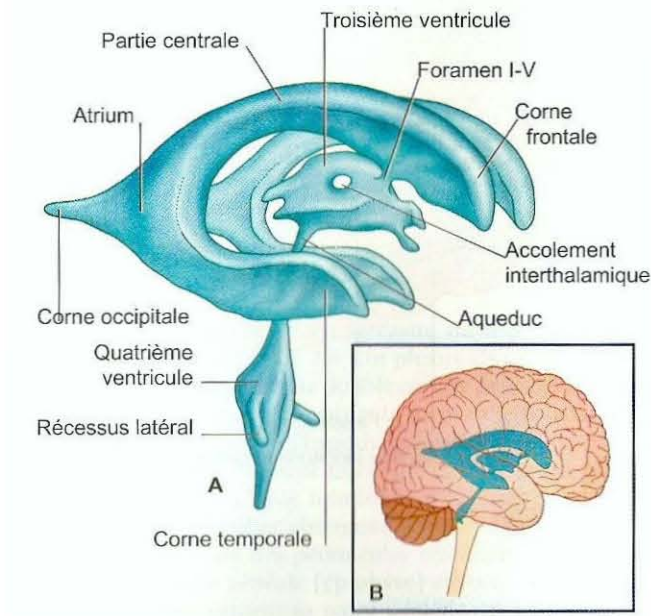


Figure 4. Anatomie normale du système ventriculaire (A). En encart (B), situation du système ventriculaire au niveau cérébral. Extrait de « Neuro-Anatomie Clinique et Neurosciences Connexes. Fitzgerald MJT, Folan-Curran J. Editions Maloine, Paris, 2003 ».

A l'intérieur des ventricules, le LCS est séparé du tissu nerveux par l'épendyme. Il s'agit d'une membrane formée d'une seule couche de cellules épithéliales, perméable aux ions et aux macromolécules. Cette membrane permet des échanges entre le liquide interstitiel cérébral et le LCS.

3) Les plexus choroïdes

Les PC sécrètent le LCS au niveau des ventricules cérébraux. Un paragraphe complet leur est consacré (cf infra) en raison de leur importance primordiale dans la dynamique du LCS.

HISTORIQUE et CLASSIFICATIONS

A propos de l'hydrocéphalie

L'hydrocéphalie est une pathologie qui, bien que reconnue et identifiée depuis plusieurs siècles, n'est véritablement traitée avec succès que depuis la seconde moitié du 20^{ème} siècle. Hippocrate est peut-être le premier à avoir reconnu que l'accumulation de liquide à l'intérieur du crâne pouvait faire grossir ce dernier ; il a également réalisé une ponction de ce qu'il croyait être le système ventriculaire dilaté, mais qui était plus probablement les espaces sous arachnoïdiens (ESA) (41).

Le premier à avoir donné une description précise de l'hydrocéphalie est Vésalius (1514-1564), de l'université de Padoue :

« The water had not collected between the skull and its outer surrounding membrane, or the skin (where the doctor's book teach that water is deposited in other cases), but in the cavity of the brain itself, and actually in the right and left ventricles of the brain. The cavity and breadth of these had so increased – and the brain itself was so distended – that they contained about nine pounds of water or three Augsburg wine-measures (so help me god) ». (168).

Par la suite, les connaissances à la fois anatomiques et pathologiques se développent avec notamment la description de l'aqueduc du mésencéphale par Sylvius (1614-1672), des granulations arachnoïdiennes par Pacchioni en 1701, des foramen inter ventriculaires par Monro (1733-1817) et les travaux de Morgagni (1682-1771) (8).

Les véritables voies d'écoulement du LCS ont été correctement identifiées à partir des travaux de Key et Retzius, prolongeant la découverte par Magendie (1738-1855) des orifices de sortie du quatrième ventricule (94).

Le premier à avoir décrit l'hydrocéphalie en tant que maladie fut Robert Whytt, notamment à partir d'observations d'hydrocéphalie « interne » dans les suites de méningites tuberculeuses (179). Ces travaux ont été prolongés et perfectionnés par Dandy et Blackfan (40) (voir paragraphe suivant).

Classifications de l'hydrocéphalie

Au début du 20^{ième} siècle, les travaux de Dandy et Blackfan, en réalisant l'obstruction des foramen de Monro ou de l'aqueduc du mésencéphale chez le chien, permirent de différencier l'hydrocéphalie « communicante » de l'hydrocéphalie « non communicante » (40). Un peu plus tard, en 1949, les travaux de Russel aboutiront à la classification des hydrocéphalies selon qu'elles sont « obstructives » (dilatation tri ventriculaire le plus souvent) ou « non obstructives » (dilatation tétra ventriculaire le plus souvent) (151).

Il est important de comprendre qu'en clinique neurochirurgicale, nous raisonnons encore le plus souvent sur la base de ces classifications. Or, si celles-ci restent à peu près valables pour l'hydrocéphalie obstructive (non communicante), elles sont de plus en plus sujettes à caution pour les hydrocéphalies non obstructives (communicantes). Pour ReKate, toute hydrocéphalie est « obstructive » et nous disposons des outils nécessaires pour définir le site de cette obstruction dans tous les cas (146).

Dans les années soixante, Ransohoff et coll. suggérèrent de changer la nomenclature concernant l'hydrocéphalie : ils proposèrent de dénommer l'hydrocéphalie obstructive « hydrocéphalie obstructive intra ventriculaire » et l'hydrocéphalie communicante « hydrocéphalie obstructive extra-ventriculaire » (139).

Une classification plus récente de l'hydrocéphalie de l'enfant a été proposée par Oi (« Perspective classification of congenital hydrocephalus ») (126). Cette classification tient compte de l'âge, du caractère primaire, malformatif ou secondaire de l'hydrocéphalie et de l'état de maturation neuronale (stade de prolifération cellulaire, de migration cellulaire, maturation axonale ou dendritique et myélinisation) lors du diagnostic. L'intérêt clinique de cette classification reste cependant à démontrer.

A propos du traitement de l'hydrocéphalie

Les premières ponctions ventriculaires ont été pratiquées dans la Grèce Antique, avec des résultats très inégaux (64) et se sont poursuivies par la suite avec nos actuelles DVE.

C'est Hippocrate, au cinquième siècle avant Jésus Christ qui aurait le premier tenté et décrit le traitement de l'hydrocéphalie (84). Hippocrate est souvent cité comme étant le premier à avoir réalisé des ponctions ventriculaires, encore que cela soit débattu et il est possible qu'il ait en fait drainé l'espace sous dural ou les ESA (41, 49).

Avicenne décrit l'importante mortalité associée à l'hydrocéphalie dite interne et mit en garde les médecins vis-à-vis de l'inefficacité du traitement chirurgical (1).

La ventriculocisternostomie, traitement actuel et de référence de l'hydrocéphalie obstructive, a été décrite initialement en 1922 par Dandy (39). Ces premières ventriculocisternostomies étaient réalisées par voie sous frontale avec ouverture du plancher du troisième ventricule sous contrôle de la vue (et parfois avec sacrifice d'un nerf optique). La technique fut ensuite abandonnée en raison d'une part de ses trop nombreuses complications (mortalité importante) et d'autre part de l'avènement des dérivations du LCS (valves ventriculo-atriales et ventriculo-péritonéales).

C'est John Holter (1916-2003) qui conçut la première valve de dérivation du LCS, en collaboration avec le neurochirurgien Eugène Spitz en 1956 (9, 49). Il s'agissait alors de traiter son propre fils, porteur d'un dysraphisme spinal responsable d'une hydrocéphalie. Ce type de valve a été posé pour la première fois en Europe deux ans plus tard. Elle utilisait le silicone comme matériau pour les cathéters et fut, avec peu de modifications, utilisées pendant plusieurs décennies dans les services de neurochirurgie. Il n'est pas exagéré de dire que les valves de dérivation du LCS ont révolutionné le traitement et le pronostic des patients hydrocéphales, ce qui a aussi contribué à limiter la recherche d'autres thérapeutiques. La recherche concernant l'hydrocéphalie a par la suite souvent été limitée à montrer l'efficacité de telle ou telle valve, ...souvent dans le but d'obtenir l'accord de la FDA (Food and Drug Administration) (180). La dérivation elle-même du LCS, avant d'être majoritairement destinée soit au péritoine, soit à l'atrium droit, a été proposée vers la plèvre, l'uretère, la vésicule biliaire, les trompes de Fallope, l'iléon et les canaux des glandes salivaires (112).

A propos de la sécrétion du LCS

Thomas Willis fut le premier, en 1664, à suggérer que le LCS soit sécrété par les PC, contrairement aux idées de son siècle qui voyaient le contenu des ventricules comme vaporeux, se condensant en élément liquide après la mort (181). Cette thèse a ensuite été soutenue par Dandy : lorsque l'on réalise l'ablation unilatérale des PC et l'obstruction du foramen inter ventriculaire homolatéral, le ventricule où a eu lieu la plectomie se collabe, alors que le ventricule controlatéral se dilate ; Dandy conclut alors que les PC sont la seule source de sécrétion du LCS (39).

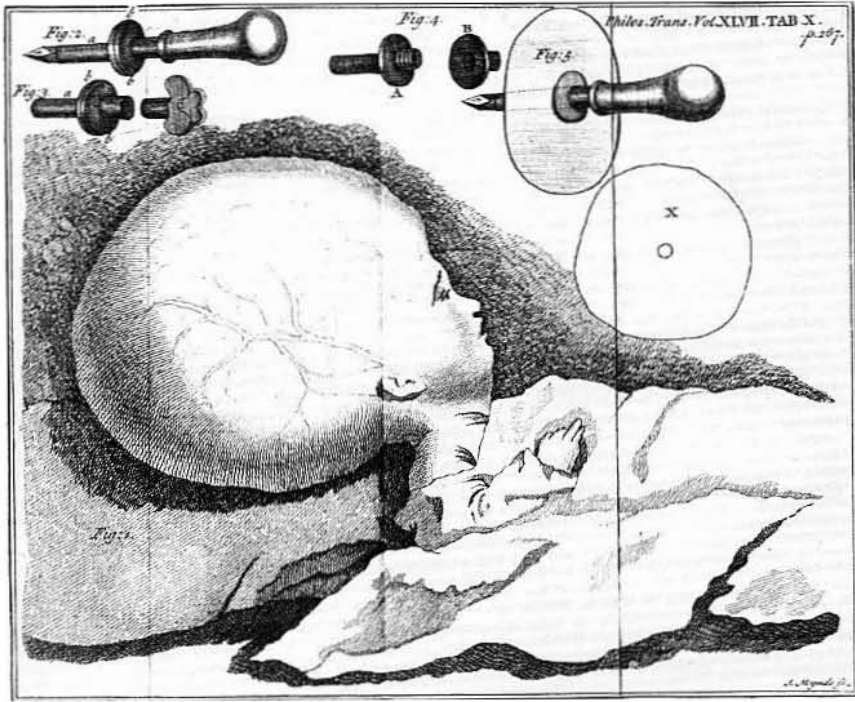


Figure 5. Historique : Enfant hydrocéphale (d'après Claude Nicolas LeCat) (101)

LA CIRCULATION DU LCS

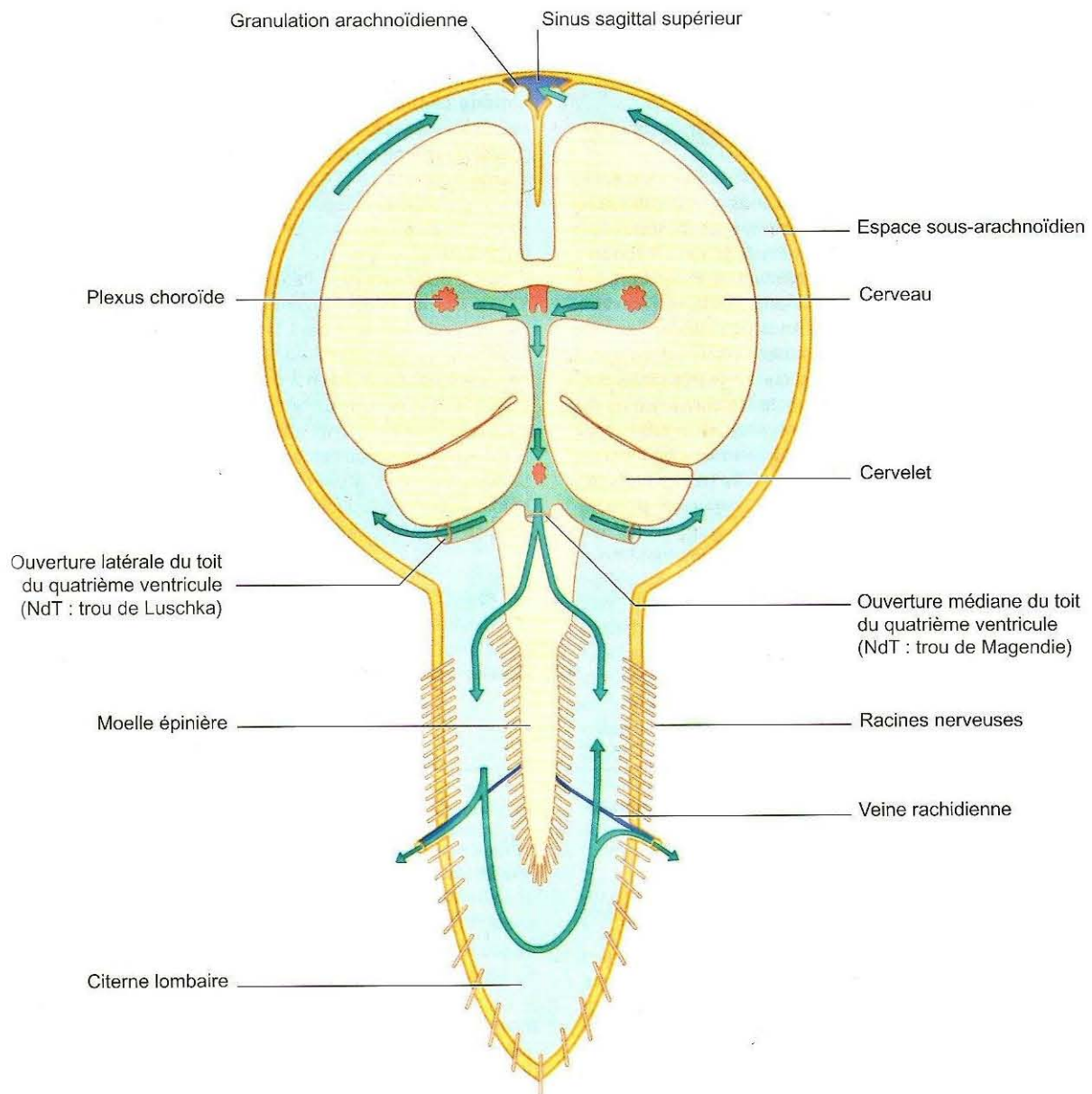


Figure 6. Schéma de la circulation du LCS au niveau encéphalique, péri-cérébral et péri-spinal. Extrait de « Neuro-Anatomie Clinique et Neurosciences Connexes. Fitzgerald MJT, Folan-Curran J. Editions Maloine, Paris, 2003 ».

On distingue deux « voies » de circulation du LCS : la voie « majeure » et la voie « mineure » (124). La voie majeure débute au niveau des deux ventricules latéraux par la sécrétion de LCS à partir des plexus choroïdes. Le LCS passe ensuite au niveau du troisième

ventricule par les foramen interventriculaires (un droit et un gauche), puis rejoint le quatrième ventricule en passant par l'aqueduc du mésencéphale. Le LCS quitte alors le système ventriculaire pour se diriger vers les ESA péri médullaires et vers les citernes de la base du crâne. On distingue trois orifices de sortie du quatrième ventricule : un médian (foramen de Magendie) et deux latéraux (foramen de Luschka). Le LCS rejoint ensuite les ESA de la convexité par transmission de l'onde systolique de pression artérielle, transmise par les battements carotidiens au niveau des citernes de la base du crâne. Le site de réabsorption le plus important est situé au niveau des granulations (ou villosités) arachnoïdiennes (encore appelées granulations de Pachioni) (figure 7) qui font hernie au niveau des grands sinus veineux de retour de l'encéphale et en particulier au niveau du sinus sagittal supérieur (SSS) (24, 176).

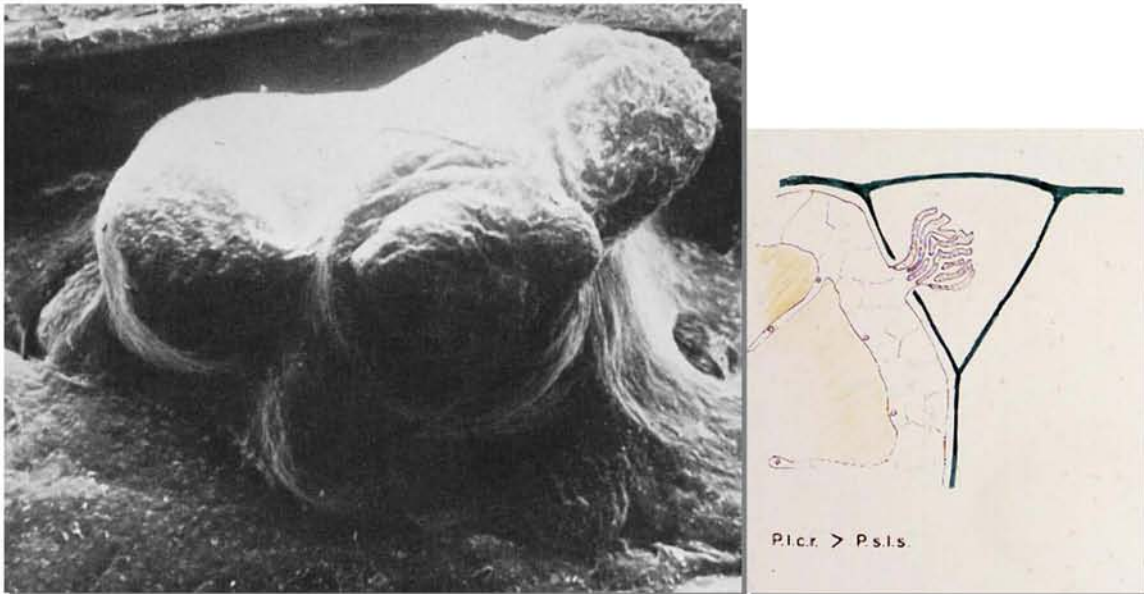


Figure 7. Microscopie électronique à balayage : villosité arachnoïdienne faisant issue dans la lumière du sinus sagittal supérieur. A droite, schéma montrant cette villosité pour une PIC supérieure à la pression régnant dans le SSS. (Collection Jean Chazal).

La voie mineure comporte tous les sites de réabsorption du LCS en dehors des villosités arachnoïdiennes (*cf infra*).

Volume de LCS circulant

Il est approximativement de 150 à 160 ml chez l'homme (163). Pour Tsunoda (170), ce volume est estimé à 195 ml chez l'homme sain (mesures réalisées à partir de techniques

d'IRM). Le taux de renouvellement du LCS chez l'homme est de trois fois le volume circulant par jour.

FONCTIONS ET COMPOSITION DU LCS

Le LCS est un liquide clair, « eau de roche », avec une densité comprise entre 1.003 et 1.008 g/cm (24).

Le LCS permet, par un effet mécanique, un **effet protecteur vis-à-vis du parenchyme cérébral et de la moelle spinale**, qui, littéralement, baignent dans le LCS (tampon mécanique). De fait, il permet à l'organisme de mieux supporter le poids du cerveau et de la moelle, ces derniers perdant leur poids relatif, suivant le principe d'Archimède. Le poids apparent du cerveau serait alors diminué de plus de 60% (158).

Il permet par ce même mécanisme de diminuer la tension au niveau des racines nerveuses. Tous les gradients de pression potentiels au niveau intracérébral sont annulés par la libre circulation du LCS. En conditions physiologiques, il n'y a aucun risque d'engagements cérébraux.

Rôle dans le maintien de l'homéostasie cérébrale.

La composition du LCS diffère de celle du plasma. Les ratios LCS/sérum pour les ions Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , sont respectivement de 1.005, 0.675, 1.23, 0.92, et 0.45, ce qui traduit l'existence de transports actifs (157).

La principale différence réside cependant dans le faible taux de protéines du LCS : la concentration en albumine est de 0.25 g/l (versus 35 g/l pour le sang), le fibrinogène et les β lipoprotéines sont présents à l'état de traces, et les taux d'IgG, IgA et IgM sont abaissés avec des ratios respectifs de 1/440, 1/800 et 1/3400 (142).

Enfin, la glycorachie (environ 0.5 à 0.6 g/l) est égale à la moitié de la glycémie.

En résumé, le LCS possède des taux inférieurs à ceux du plasma en ce qui concerne les protéines, le glucose, le potassium et des taux supérieurs en ce qui concerne le chlore.

La composition varie également en fonction du lieu de prélèvement : les concentrations intraventriculaires d'albumine sont plus basses que les concentrations lombaires (100 mg/l versus 250 mg/l) (142).

L'homéostasie du LCS est un facteur remarquable, et en particulier concernant la concentration de K^+ et le pH. Ainsi, lorsque la concentration plasmatique de K^+ augmente de 1.6 à 11 mM, la concentration de K^+ dans le LCS augmente de moins de 2 mM (5).

Le LCS joue donc un rôle important dans l'homéostasie cérébrale, mais, curieusement, il n'y a pas de pathologie décrite pour les plexus choroïdes, en dehors des rares pathologies tumorales (papillomes ou carcinomes des plexus choroïdes). Ces éléments suggèrent cependant des cibles potentielles, encore non explorées, pour le traitement médical de l'hydrocéphalie.

Le LCS transporte de nombreuses molécules synthétisées ou secrétées par les plexus choroïdes, telles que la transthyrétine, l'albumine, les folates, la thyroxine, la vitamine B12, la vitamine C, la vitamine E, etc...(159).

L'effet « vidange » (*sink action*) : le LCS permet d'« épurer » les produits du métabolisme et de l'activité synaptique, en les diluant puis en les éliminant (89, 158). Le LCS joue ainsi un rôle de détoxification du parenchyme cérébral, en particulier en ce qui concerne le CO_2 et les lactates (65). Il élimine aussi l'excès d'ions K^+ et de neurotransmetteurs provenant du cerveau (92) ainsi que des produits de dégradation des cellules épithéliales, des particules bactériennes et des particules virales (43).

Le LCS n'est donc en aucun cas un liquide inerte qui sert au remplissage des cavités ventriculaires et des ESA. Il a cependant essentiellement été étudié comme témoin des désordres cérébraux. L'augmentation du taux de la GFAP dans le LCS traduit une neurodégénérescence, celle de F2 isoprostane un stress oxydatif, alors qu'une augmentation des taux d'IL-1 β , d'IL-6, d' α 1-antichymotrypsine ou de TNF- α est associée à des phénomènes inflammatoires cérébraux (169). Dans la maladie d'Alzheimer, l'association d'une baisse des taux de $A\beta_{1-42}$ et d'une augmentation de la protéine tau dans le LCS est considérée comme un outil diagnostique (167).

SECRETION DU LCS

1) Les plexus choroïdes

Les plexus choroïdes secrètent la presque totalité du LCS. Cependant, quelques sites de production extra choroïdiens existent : c'est le cas de l'épendyme ventriculaire, des ESA, des capillaires sous piaux et du parenchyme cérébral lui-même (115, 124). On estime d'autre part qu'entre 10 et 30% du LCS intraventriculaire proviendraient du liquide interstitiel cérébral (95, 141, 166).

Les PC représentent 0.003% du poids du corps (135) mais sont néanmoins essentiels à l'intégrité des fonctions cérébrales et vitales. Ils appartiennent à la barrière hémato-encéphalique. Le LCS n'est pas seulement un ultrafiltrat plasmatique à partir du sang artériel cérébral, il est aussi réellement sécrété au niveau des PC (42, 111).

Les PC ont une structure vasculaire : ils sont constitués de réseaux capillaires faisant saillie dans le ventricule, revêtus par des cellules épendymaires modifiées (figure 8): les cellules épithéliales choroïdiennes sont séparées de la couche de capillaires sous jacente et de leur tissu conjonctif de soutien par une membrane basale. Leur pôle apical présente de longues microvillosités en forme de bulbe et leur cytoplasme contient de nombreuses mitochondries (figure 9) (177). Des PC existent aussi, mais plus petits, au niveau des foramen de Luschka (orifices latéraux de sortie du quatrième ventricule).

Les PC sont des structures hautement vascularisées. Cette vascularisation provient des artères choroïdiennes (postéro-médiales et postéro-latérales), branches terminales des artères carotide internes, et de l'artère cérébelleuse postéro-inférieure pour les PC du quatrième ventricule. Le retour veineux s'effectue par les veines choroïdiennes, puis les veines cérébrales internes et l'ampoule de Galien. Il existe également une innervation sympathique et parasympathique des PC, sans qu'il soit possible de dire aujourd'hui dans quelle mesure cette innervation joue un rôle dans la sécrétion du LCS (123). **Par contre, cette riche vascularisation influence le débit de sécrétion du LCS par les variations du flux sanguin au niveau des PC (69).**

Chez l'homme, le poids total des PC est d'environ 2g. Le débit de sécrétion du LCS est donc d'environ 0.2 ml/min/g de plexus choroïde (ce qui est très nettement supérieur à beaucoup d'autres épithéliums sécrétants) (25). La surface de l'épithélium des PC représente environ 200 cm² (95).

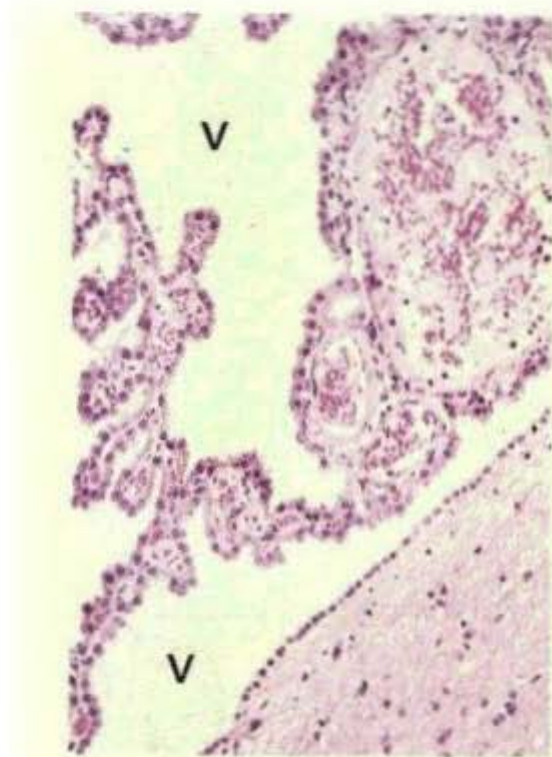


Figure 8. Coupe histologique d'un plexus choroïde. (Hématoxyline – éosine, x128). Chaque plexus choroïde est composé de réseaux capillaires faisant saillie dans le ventricule (V), revêtu par des cellules épendymaires modifiées. Les cellules épithéliales choroïdiennes sont séparées de la couche de capillaire sous jacente et de leur tissu conjonctif de soutien par une membrane basale. Leur pôle apical présente de longues microvillosités en forme de bulbe et leur cytoplasme contient de nombreuses mitochondries. Extrait de « Histologie Fonctionnelle. Wheater, Burkitt & Daniels. 2^{ème} édition, MEDSI / McGRAW-HILL, 1987 ».

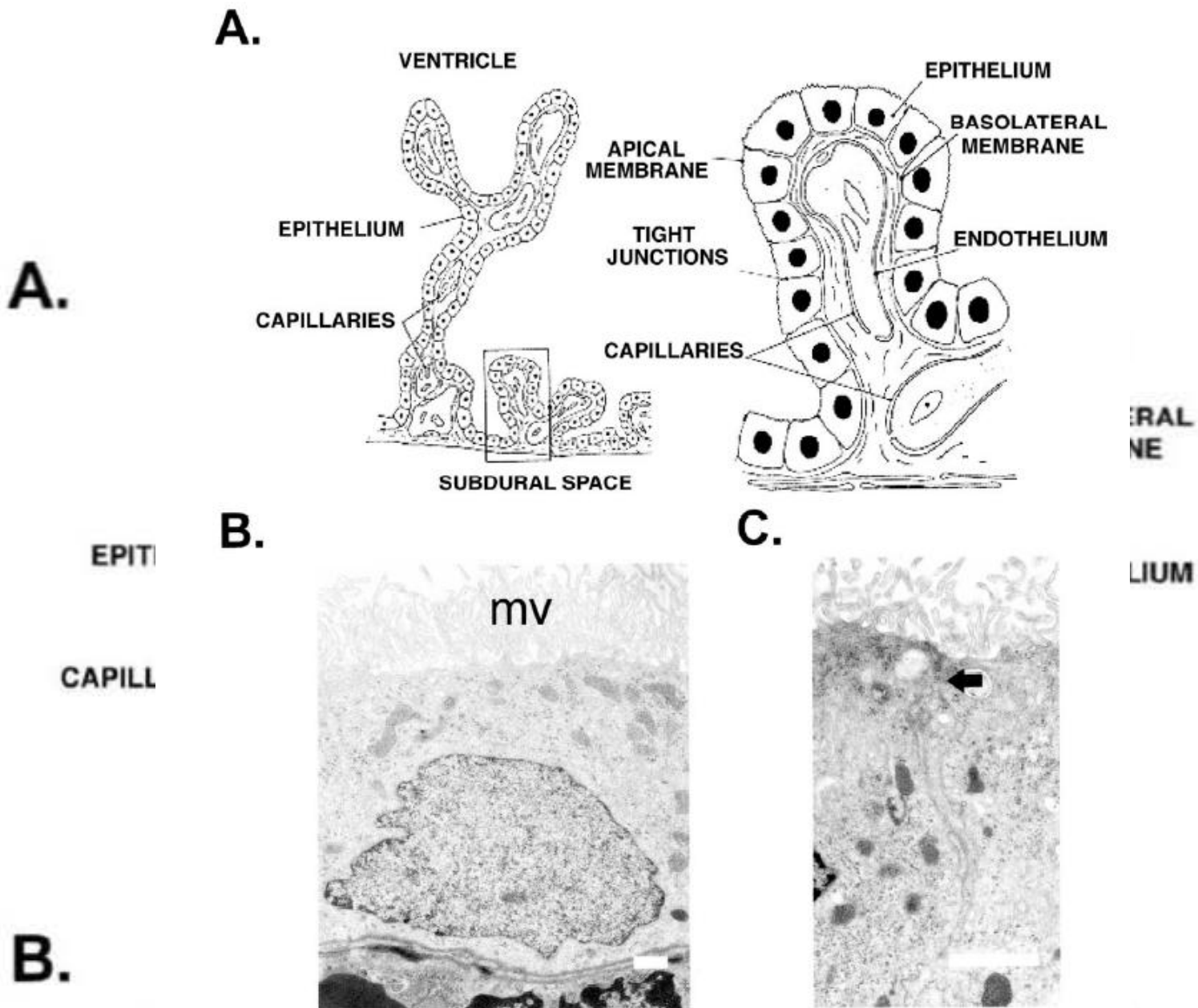


Figure 9. Structure microscopique des PC. A : villosités des PC faisant hernie au niveau du ventricule. Chaque villosité comprend un réseau de capillaires recouvert d'un épithélium à une seule couche de cellules. Les cellules épithéliales (B) contiennent de nombreuses mitochondries et un réticulum endoplasmique développé, ce qui correspond bien à des cellules sécrétrices, ainsi que de nombreuses microvilli (mv) au niveau de leur pôle apical. C : jonction serrée entre les cellules épithéliales (tight junction) (flèche) (25).

La sécrétion du LCS par les PC est un mécanisme actif, une sécrétion active par les cellules épithéliales des PC. Ce processus fait intervenir une pompe à sodium située dans l'épithélium. Le mouvement de l'eau est un mouvement osmotique qui va des capillaires aux ventricules cérébraux et est sous la dépendance de l'ATPase Na^+/K^+ dépendante et de l'anhydrase carbonique. Chaque pompe injecte dans le LCS trois ions Na^+ pour deux ions K^+ réabsorbés, ce qui crée un gradient osmotique et favorise la diffusion de l'eau (figure 10). On

admet qu'il existe environ 6000 pompes à sodium par cellule épithéliale. Les cellules des PC sont donc polarisées.

Au niveau cellulaire, cette sécrétion met en jeu des systèmes de pompes, de canaux ioniques, mais aussi de cotransporteurs et l'aquaporine (90, 127).

Elle est également soumise à une modulation neuroendocrine et hormonale (122, 175).

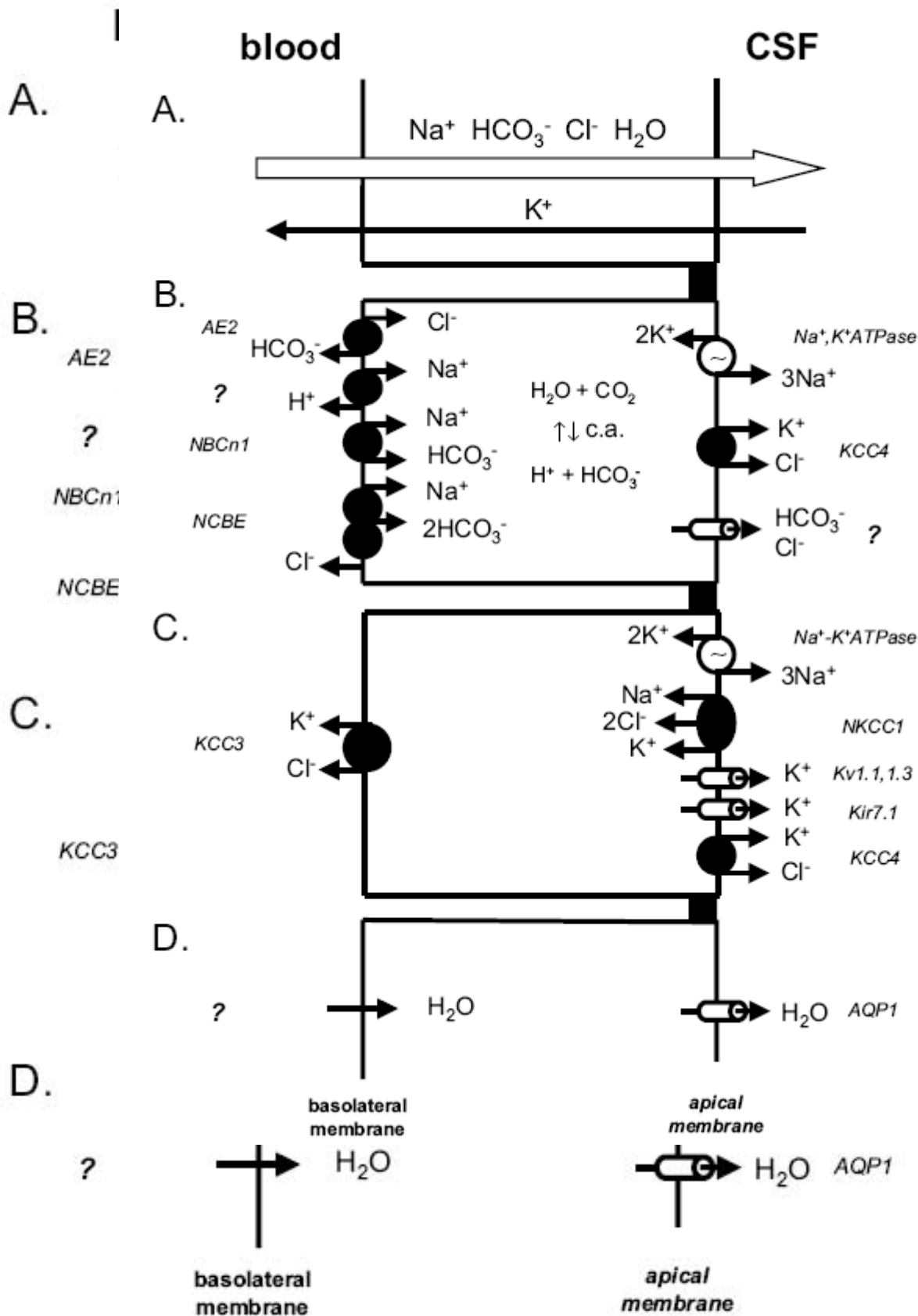


Figure 10. Transport d'ions au travers des PC. A : principaux flux ioniques au travers de l'épithélium des PC. B : transporteurs d'ions impliqués dans la sécrétion de Na^+ , HCO_3^- , et Cl^- par les PC. C : mécanismes de l'absorption de K^+ . D : transport de l'eau au travers de l'épithélium des PC. (ca : anhydrase carbonique). (25).

L'anhydrase carbonique est en fait un groupe d'enzymes qui catalysent la production de HCO_3^- et d'ions H^+ à partir de l'eau et du CO_2 . L'anhydrase carbonique n'est pas directement impliquée dans les transports ioniques, mais participe à la sécrétion du LCS. Son mécanisme d'action exact est cependant encore mal connu (25, 135). Son inhibition (par le furosémide, les corticoïdes et surtout par l'acétazolamide) entraîne une réduction de la sécrétion de LCS (114).

Les PC contribuent donc à l'homéostasie du LCS, principalement en ce qui concerne la régulation de l'eau et du sodium. Les molécules d'eau pénètrent dans le LCS, selon le gradient ionique induit essentiellement par le sodium, par le canal AQP1 (aquaporine 1) (135).

Les PC servent également à épurer le LCS (140, 159) : les cellules épithéliales présentent à leur pôle apical plusieurs protéines de transport impliquées dans l'élimination des acides aminés, des cations, des anions organiques et anorganiques. Ils aideraient à éliminer certaines substances xénobiotiques (étrangères à l'organisme), telles que les antibiotiques (24, 61).

Les PC apportent également au cerveau des acides aminés et des facteurs de croissance tels que l'IGF II (Insulin like growth factor II), le TGF β (Transforming growth factor β), l'hormone de croissance, le FGF (Fibroblast growth factor) (24, 61).

Les PC contrôlent aussi le transfert de la circulation périphérique vers le cerveau de substances telles que les nucléosides, la leptine et la prolactine. (140).

En conclusion et schématiquement, les cellules épithéliales des plexus choroïdes sécrètent le LCS par un processus impliquant des transports de Na^+ , Cl^- , HCO_3^- du sang jusqu'aux ventricules cérébraux. Ce transport d'ions est lui-même le fait d'une polarité des cellules épithéliales des PC. Les protéines permettant ces passages d'ions sont différentes au niveau de la membrane basolatérale (celle qui est en contact avec le sang) et au niveau de la membrane apicale (en rapport avec le ventricule). Ce mouvement d'ions crée un gradient osmotique qui conduit la sécrétion de l'eau (25).

Ils offrent des pistes de recherche pharmacologiques. En effet, la connaissance précise de ces transports ioniques offrira peut-être un jour des cibles thérapeutiques pour traiter l'hydrocéphalie. En particulier, des thérapeutiques ciblées (pour réduire la production de LCS dans l'hydrocéphalie) pourraient être utilisées au niveau d'isoformes spécifiques des PC de transporteurs d'ions, enzymes, récepteurs et facteurs de transcription (135). A titre d'exemple, l'inhibition du canal transmembranaire aquaporine 1 (AQP1), qui permet le passage de l'eau de l'épithélium des PC vers le système ventriculaire, a été proposée comme traitement expérimental de l'hydrocéphalie chez la souris. Cependant, les souris « AQP knockouts », c'est-à-dire qui n'expriment pas le canal AQP1, ont une production de LCS qui reste normale, suggérant l'existence d'autres mécanismes de transports transmembranaires de l'eau (77, 95).

Chez l'adulte, les PC peuvent également être impliqués dans des processus de réparation neuronale et de restauration de l'environnement ionique cérébral après traumatisme crânien et ischémie cérébrale. (140). Cette fonction des PC pourrait constituer à l'avenir une cible thérapeutique possible et nouvelle en traumatologie crânienne et lors des AVC ischémiques. Les PC pourraient enfin jouer le rôle de « nurserie » pour les cellules progénitrices neuronales et astrocytaires (140).

Avec l'âge, la capacité de sécrétion du LCS par les PC diminue (61, 110, 137, 140, 163), avec comme corollaire un ralentissement de la circulation du LCS et l'augmentation de la concentration dans le LCS de métabolites et de peptides potentiellement toxiques. Dans les conditions où ces métabolites s'accumulent (MA par exemple), une dérivation du LCS semble être une possibilité thérapeutique (avec drainage à débit très faible), en permettant de diminuer leur concentration dans le LCS (136). En fait, au cours du vieillissement, les PC se modifient, avec notamment une diminution de hauteur des cellules épithéliales de 10%, un aspect en dôme des cellules, des noyaux devenant allongés, un stroma fibreux qui s'épaissit et un épaissement irrégulier des membranes basales épithéliales et endothéliales, (160). Toujours au cours du vieillissement, les concentrations du LCS en albumine, IgG et α 2-macroglobuline augmentent (diminution probable de leur clairance) (137). Les taux de folate, d'acide ascorbique et d' α tocophérol diminuent (33, 159). La clairance de la protéine amyloïde diminue également (137) et la concentration de la protéine tau augmente, comme cela est retrouvé dans la MA (165). Enfin, en résumé, toutes les fonctions des PC diminuent avec l'âge, ce qui augmente le risque d'hydrocéphalie ou de MA (140).

2) Le débit de sécrétion du LCS : 21ml/h

(34, 57, 107, 108, 115, 129, 149, 174).

« The daily volume of secretion of CSF in man has been the subject of considerable speculation and controversy. Knowledge of the capacity of man to secrete and reabsorb CSF is vital to an understanding of CSF physiology and dynamics » (34).

Ce questionnement de Cutler, en 1968, est toujours d'actualité et ce travail tente d'y apporter quelques pistes de réponses. Il est intéressant de noter que dans l'article de Marvin Bergsneider en date du mois de mars 2006 intitulé « What we don't (but should) know about hydrocephalus », 10 questions clés sont posées afin de servir de base à de futurs travaux concernant l'hydrocéphalie, mais curieusement, aucune ne concerne le débit de sécrétion du LCS (12).

Une des méthodes utilisées pour déterminer le débit de sécrétion est celle de Pappenheimer (129), également utilisée par Cutler (34): il s'agit de la perfusion d'un traceur de concentration connue en intraventriculaire, puis recueil de ce traceur au niveau d'un site distal au niveau des espaces sous arachnoïdiens lombaires. Lorsque la concentration du traceur mesurée au niveau distal atteint un état d'équilibre, le débit de sécrétion du LCS peut alors être calculé. Cette méthode est probablement assez précise, mais « moyenne » tout le caractère dynamique de la sécrétion de LCS.

L'article « princeps » de Cutler (34) poursuit les travaux de Rubin (149, 150) en les étendant à l'enfant. Les données de Cutler concernant le débit de sécrétion du LCS ont été obtenues à partir de la perfusion d'agents médicamenteux pour chimiothérapie (5-iodo-2 deoxyuridine, 8-azaguanine et méthotrexate) lors d'une perfusion ventriculo-lombaire de ces médicaments. Cette perfusion permettait également l'injection d'albumine humaine marquée à l'iode 123 ou 131. Cette perfusion était réalisée entre un réservoir d'Ommaya permettant les injections intra-ventriculaires, placé en situation sous cutanée, relié à un cathéter placé dans la corne frontale d'un ventricule latéral, et les espaces sous arachnoïdiens lombaires, où une aiguille à ponction lombaire était insérée au niveau de l'espace L4-L5. 32 perfusions ventriculo-lombaires ont été réalisées chez 12 enfants. Le débit est alors calculé à 0,35 ml/min +/- 2 ml/min. Cependant, les patients sélectionnés présentent pour huit d'entre eux une panencéphalite subaiguë sclérosante et pour les quatre autres une lésion tumorale du tronc

cérébral, ce qui pourrait modifier la composition et le débit de sécrétion du LCS. Cette méthode n'est cependant pas une méthode rapide et ne permet pas des mesures multiples ni continues. Cette valeur du débit a également été calculée chez l'adulte avec des résultats similaires (174). Les variations de ce débit au cours du cycle nyctéméral ne sont pas évaluées par cette méthode.

Le débit de sécrétion du LCS, considéré donc comme constant, n'est supposé diminuer qu'au cours d'importantes augmentations de la PIC (70).

Rubin a utilisé les mêmes techniques de perfusion du LCS pour en déterminer le débit de formation (150), mais pour des patients adultes et à l'occasion du traitement local (intraventriculaire) de tumeurs cérébrales.

Le débit de sécrétion du LCS peut également être calculé en utilisant la méthode de Masserman, décrite en 1934. Cette méthode consiste à déterminer l'intervalle de temps nécessaire pour restaurer la pression intracrânienne d'un patient après avoir réalisé une soustraction de LCS au niveau des ESA lombaires, et ainsi à calculer le taux de renouvellement du LCS, et donc, selon l'auteur, le débit de sécrétion (107, 108). La méthode dite de « Masserman modifiée » peut aussi être utilisée : le cathéter lombaire est remplacé par un cathéter ventriculaire (163). Cependant, ces techniques renseignent là encore uniquement sur un débit mesuré sur une courte période de temps et évaluent mal les fluctuations de la sécrétion de LCS sur une période de 24 heures. En outre, ces méthodes ne permettent pas de mesurer la sécrétion indépendamment de la réabsorption. De plus, la méthode de Masserman se révèle inexacte, car le temps pris en compte (temps pour lequel la PIC revient à une valeur de base après soustraction d'un volume connu de LCS) est théoriquement infini, à moins que la PIC ne devienne inférieure à la pression du sinus sagittal supérieur (environ 4 à 5 mmHg) et que la réabsorption du LCS soit nulle (37).

Le débit de sécrétion a également été déterminé par Ekstedt en 1977 aux alentours de 0,35 ml/min (0,27 – 0,45 ml/min) (57). Il s'agit d'une étude importante, car portant sur 783 déterminations effectuées chez 705 patients âgés de trois jours à 92 ans, sur une période de six ans. Ekstedt a utilisé ce qu'il appelle la méthode de perfusion à pression constante. Cette méthode permet effectivement d'obtenir plus de renseignements sur les relations pression/débit, sur une période de temps donnée, en général 60 minutes. Le patient est installé en decubitus dorsal et deux aiguilles à ponction lombaire sont mises en place au niveau des

pressure regulator

ESA lombaires (A et B sur la figure 11). Elles sont reliées chacune à un capteur de pression, permettant d'enregistrer la pression du LCS et la pression perfusée. Le LCS artificiel est perfusé à pression constante par une des aiguilles. Le débit est calculé à partir de la pesée du flacon qui contient le LCS artificiel. Les résultats sont également disponibles sur un graphique (figure 12).

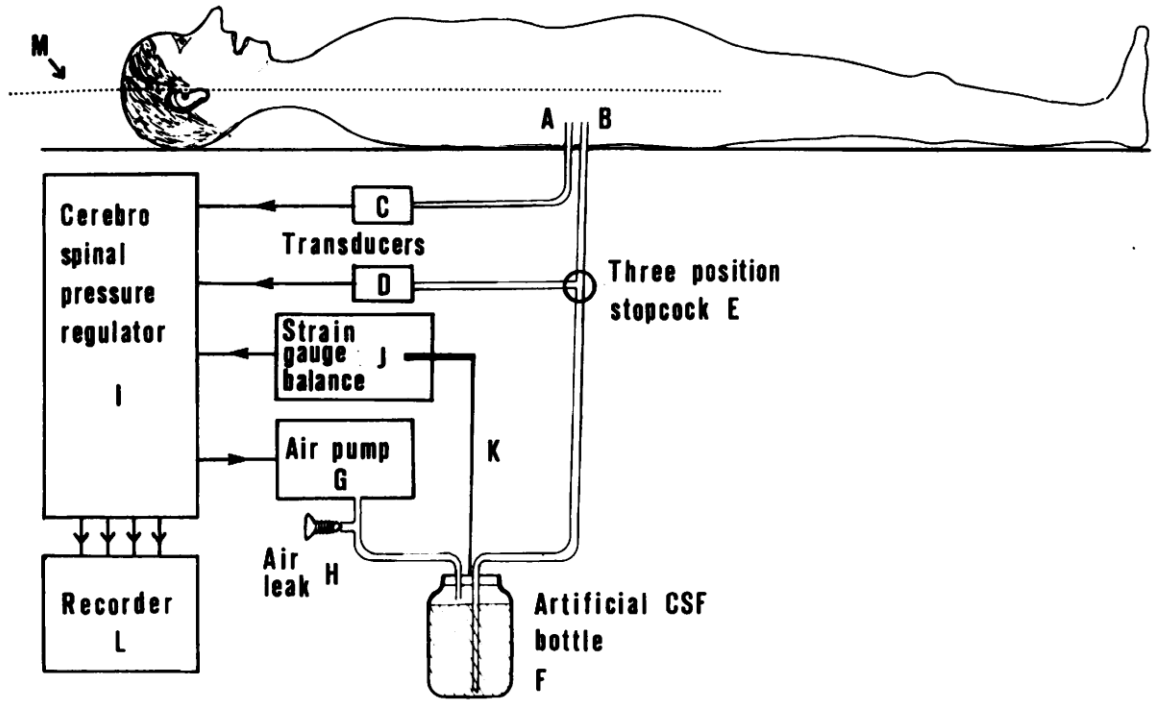
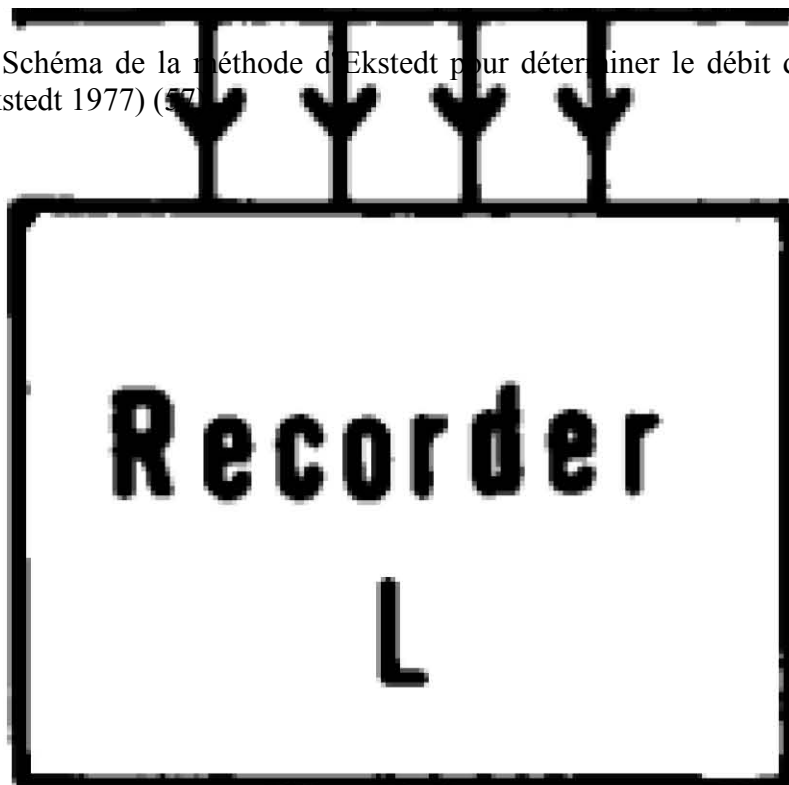


Figure 11. Schéma de la méthode d'Ekstedt pour déterminer le débit de sécrétion du LCS (D'après Ekstedt 1977) (57)



Air leak

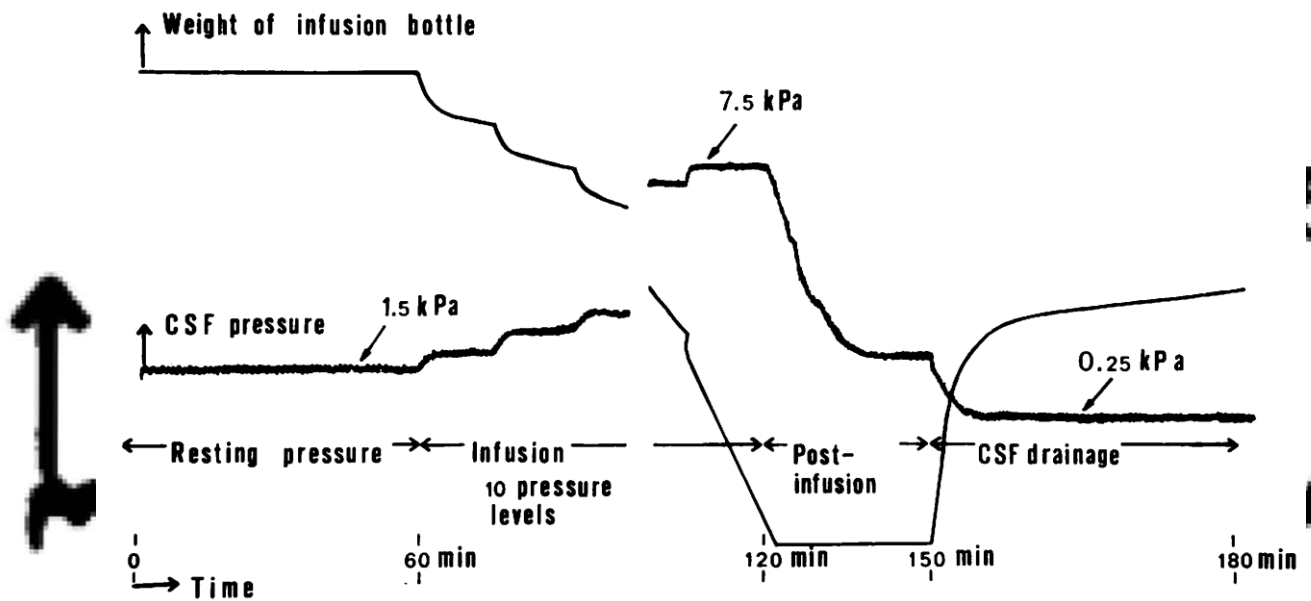


Figure 12. Représentation graphique des résultats obtenus par la méthode d'Ekstedt (Ekstedt 1977) (57). La pression du LCS au repos (« resting pressure ») est mesurée pendant 30 à 60 minutes, puis la pression de perfusion du LCS est augmentée par paliers de 0.5 kPa (jusqu'à un maximum de 7.5 kPa). Après avoir atteint la plus haute pression de perfusion, on stoppe la perfusion et la pression mesurée va donc diminuer (« post infusion »). Puis, la pression de perfusion est réglée au-dessous de la valeur 0.25 kPa (pression inférieure à celle du sinus sagittal supérieur), ce qui provoque un afflux de LCS de l'ESA vers le flacon de perfusion (« CSF drainage »). Lorsque la pression est stabilisée, le débit de LCS est égal au débit de sécrétion.

On retrouve donc, dans cette étude comme dans d'autres, le caractère très reproductif de ces valeurs de débit de sécrétion. (Johanson a estimé ce débit entre 0,3 à 0,6 ml/min (18 à 36 ml/h) (89)). L'étude réalisée par Ekstedt, bien que scientifiquement très poussée, demeure très invasive (presque tous les patients ont présenté des effets secondaires dus à l'expérimentation) et n'explore pas la dynamique de la sécrétion du LCS. Les CCPPRB actuels n'autoriseraient probablement plus ce type d'études.

Il n'existe cependant, à notre connaissance, aucune méthode permettant d'approcher ce débit de sécrétion sur de très courtes périodes de temps, et donc pas de réelle étude de la dynamique de cette sécrétion. Par ailleurs, les paramètres vitaux (fréquence cardiaque, PAM) et la PIC sont curieusement souvent absents de ces études. Des progrès récents ont été réalisés concernant la dynamique de cette production de LCS : à l'aide de séquences d'IRM spéciales (« pulse sequence »), il a été montré que la production de LCS était, chez l'individu

normal (non hydrocéphale), deux fois plus importantes la nuit que le jour, établissant ainsi la notion de rythme circadien de sécrétion du LCS (121).

La pathologie du LCS modifie le débit de sécrétion

Silverberg et coll. ont utilisé la technique de Masserman modifiée (dont on a ci-dessus précisé les limites) pour calculer le débit de sécrétion du LCS chez des patients atteints de MP et chez des patients atteints de MA. Pour les patients atteints de la MP et qui avaient moins de 60 ans, le débit était de $0,47 \pm 0,13$ mL/min ; il était de $0,40 \pm 0,12$ mL/min pour les patients de plus de 60 ans. Pour les patients atteints de la MA, ce débit était significativement réduit, et calculé à $0,20 \pm 0,06$ mL/min (163). Encore une fois, il est probable que le débit de sécrétion du LCS soit diminué au cours de la MA, mais les valeurs retrouvées sont, pour les raisons explicitées précédemment sujettes à caution, et ce d'autant que très peu de patients ont été inclus dans cette étude (163) et que la quantité de LCS soustraite par voie ventriculaire pour effectuer les calculs est faible (3 mL).

La production de LCS serait également diminuée en cas d'hydrocéphalie chronique : $0,25 \pm 0,08$ mL/min versus $0,42 \pm 0,13$ mL/min chez le patient atteint de MP (méthode de Masserman modifiée) (164).

REABSORPTION DU LCS

1) Les villosités arachnoïdiennes et le système veineux

La réabsorption du LCS s'effectue au niveau des villosités arachnoïdiennes (ou granulations de Pacchioni), qui font hernie au niveau des grands sinus veineux de retour de l'encéphale (figures 7, 13 et 14), et en particulier le SSS. Le LCS rejoint ainsi le système cave supérieur. Le passage en sens inverse, c'est-à-dire des sinus vers les granulations est impossible : la réabsorption ne se fait plus si la PIC est inférieure à la pression au niveau du sinus sagittal supérieur. Il s'agit donc d'un phénomène passif qui s'effectue par différence de pression entre les espaces sous arachnoïdiens (PIC=10 à 12 mmHg) et la pression intrasinusienne (4 mmHg).

Ce circuit est exact, mais néanmoins incomplet.

En effet, il est actuellement admis que les capillaires cérébraux contribuent à la réabsorption du LCS (71-74). Pour Greitz (75), même l'hydrocéphalie aigüe est provoquée par un défaut d'absorption du LCS par les capillaires péri-ventriculaires.

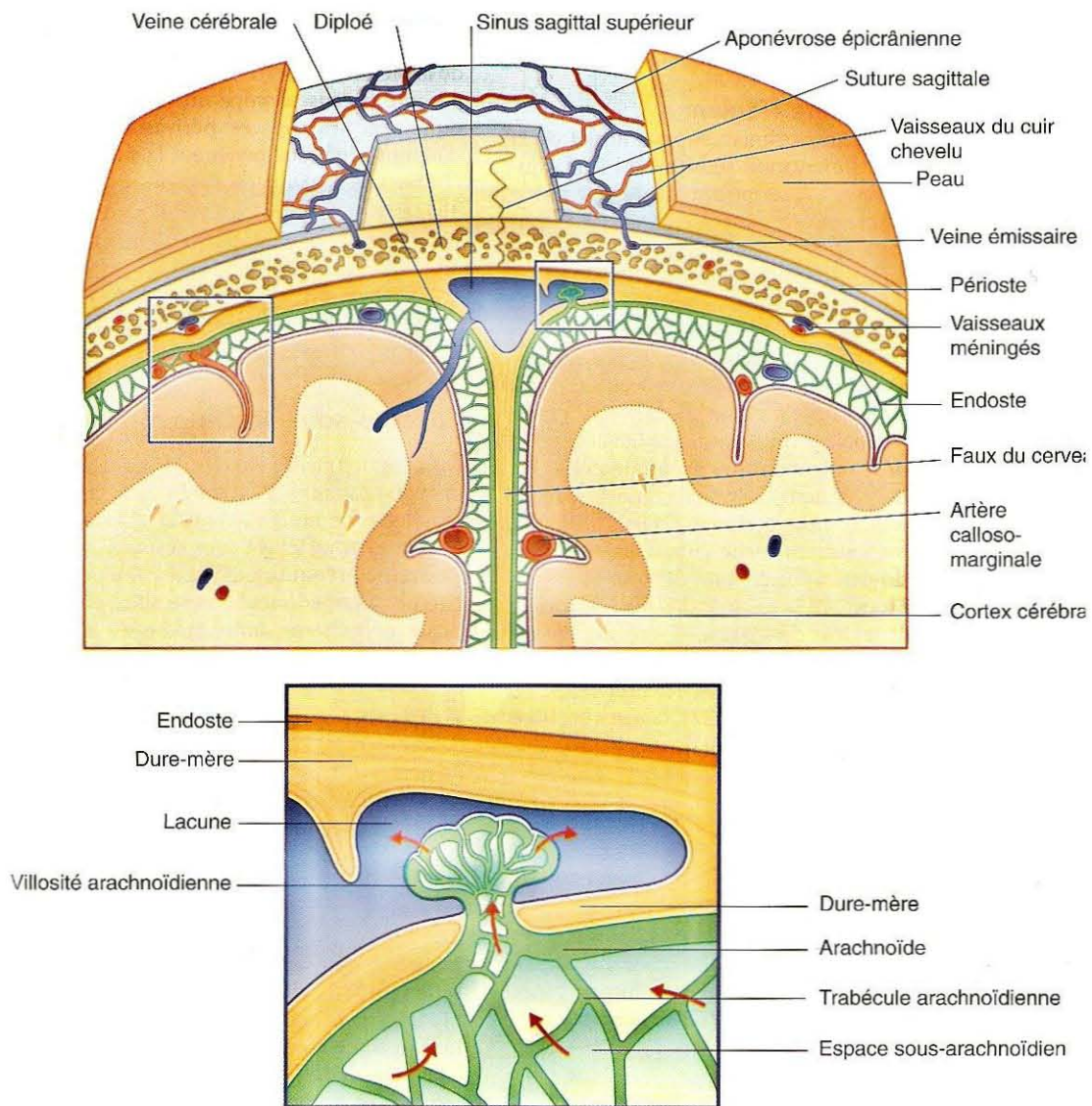


Figure 13. La réabsorption du LCS. Extrait de « Neuro-Anatomie Clinique et Neurosciences Connexes. Fitzgerald MJT, Folan-Curran J. Editions Maloine, Paris, 2003 ».

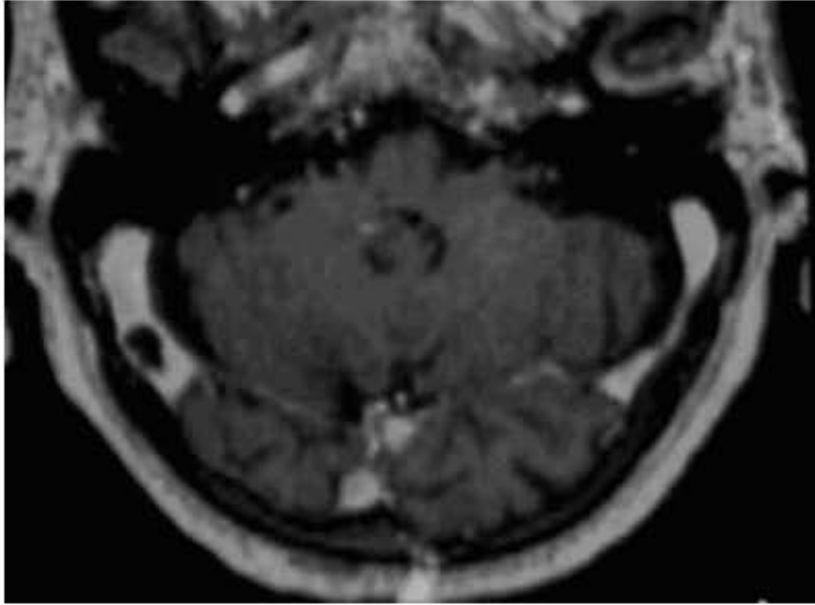


Figure 14. IRM encéphalique en coupe axiale, séquence pondérée T1 avec injection de gadolinium : grosse granulation arachnoïdienne visible au niveau du sinus latéral droit.

Pour Greitz (75), il n’y a pas de preuves véritables que la réabsorption s’effectue par l’intermédiaire du sinus sagittal supérieur chez l’enfant.

2) Autres sites de réabsorption

Chez l’enfant de moins d’un an, la réabsorption du LCS par voie trans ventriculaire trans parenchymateuse (voie « mineure ») est prépondérante par rapport à la voie « majeure » décrite ci-dessus (124). (Cela expliquerait les échecs plus fréquents de la VCE dans cette tranche d’âge, pour le traitement des hydrocéphalies non communicantes).

De plus, chez l’homme, les granulations de Pachioni (villosités arachnoïdiennes) ne sont pas développées dès la naissance : elles ne le sont qu’après l’âge d’un an. La voie « majeure » de circulation du LCS n’est donc pas encore développée.

D’autre part, chez le rat, la souris, le lapin et le chat, les granulations de Pachioni n’existent pas, y compris à l’âge adulte (83), et ces animaux développent tout de même un système de réabsorption du LCS, probablement par l’intermédiaire des plexus choroïdes et par les capillaires veineux péri ventriculaires en direction du retour veineux profond de l’encéphale. Chez d’autres animaux, tels que le mouton, le cheval ou le singe, les villosités arachnoïdiennes ne sont pas développées à la naissance et donc n’assurent pas leur rôle de

réabsorption. Elles ne se développent que plus tard au cours de la vie (171). Il en serait en fait de même pour l'espèce humaine, d'après les travaux de Oi (124).

Les sites de résorption (en dehors des villosités arachnoïdiennes) sont les suivants (18, 63, 68, 83, 85, 91, 104, 124) :

- à partir de l'épendyme des parois ventriculaires vers les veines subépendymaires
- à partir des leptoméniges vers les veines corticales
- à partir des capillaires sous piaux vers les veines corticales
- à partir des plexus choroïdes vers le système veineux profond de l'encéphale
- à partir des espaces périneuraux vers le système lymphatique cérébral

Ces sites sont les voies principales de réabsorption du LCS chez les rongeurs, les petits mammifères et dans l'espèce humaine lorsque la voie majeure de réabsorption est encore immature (enfant de moins de un an) (figures 15 et 16).

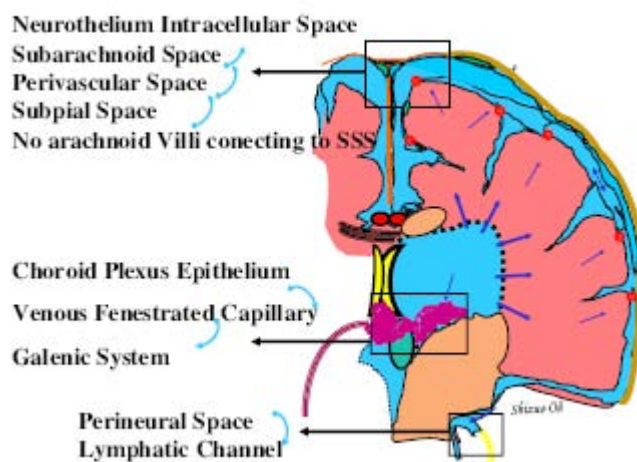
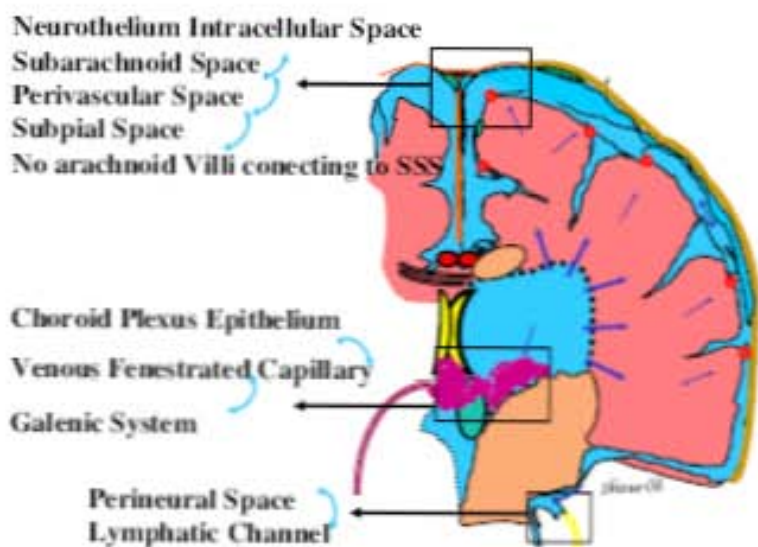


Figure 15. Sites de réabsorption du LCS pour le cerveau immature, d'après Oi et Di Rocco (124).



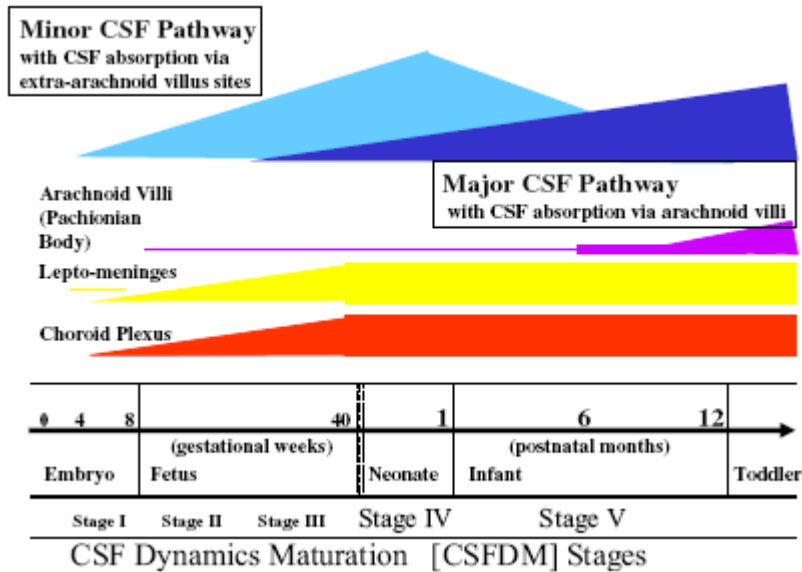


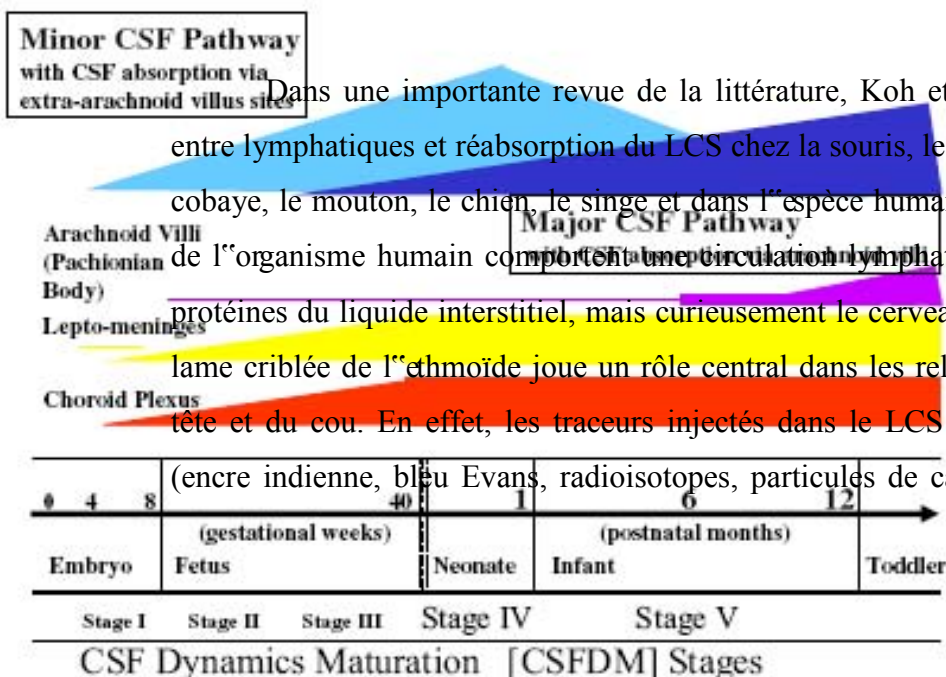
Figure 16. Voie majeure et mineure de réabsorption du LCS, en fonction de l'âge (124).

Il est admis à présent qu'une partie du LCS est réabsorbée au niveau des plexus choroïdes (études réalisées à partir des mouvements de mélatonine et d'inuline au niveau du compartiment ventriculaire) (109).

3) Rôle du système lymphatique

La résorption du LCS s'effectue également par l'intermédiaire de lymphatiques extra-cérébraux. Encore largement ignorées, les relations LCS – système lymphatiques sont connues depuis plus de cent ans. Quincke (138) avait en effet démontré, en 1872, qu'un traceur injecté dans le LCS chez le chien, se retrouvait au niveau des ganglions lymphatiques sous maxillaires et cervicaux.

Dans une importante revue de la littérature, Koh et al., (96) retrouvent une relation entre lymphatiques et réabsorption du LCS chez la souris, le rat, le lapin, le chat, le cochon, le cobaye, le mouton, le chien, le singe et dans l'espèce humaine. En effet, la plupart des tissus de l'organisme humain comportent une circulation lymphatique qui permet l'élimination de protéines du liquide interstitiel, mais curieusement le cerveau humain n'en n'est pas doté. La lame criblée de l'éthmoïde joue un rôle central dans les relations LCS – lymphatiques de la tête et du cou. En effet, les traceurs injectés dans le LCS ou dans le parenchyme cérébral (encre indienne, bleu Evans, radioisotopes, particules de carbone, sérumalbumine humaine,



silicone...) transitent par les foramen de la lame criblée associés aux nerfs olfactifs pour aboutir au niveau des vaisseaux lymphatiques de la sous muqueuse des systèmes olfactifs et respiratoires (96). Pour Jackson et al., (87) deux possibilités existent : les cellules des gaines péri neurales disparaissent à la partie postérieure de la lame criblée, le LCS circulant alors dans les espaces interstitiels avant d'être absorbé par les lymphatiques ; l'autre théorie suggère que les vaisseaux lymphatiques accompagnent les cellules péri neurales permettant ainsi un accès direct au LCS. Enfin, Zakharov et al., suggèrent, quant à eux, une communication directe LCS – vaisseaux lymphatiques (183).

En dehors de la lame criblée (qui reste la plus importante), d'autres voies de résorption du LCS via le système lymphatique ont été décrites chez l'animal : gaines des nerfs crâniens et en particulier les gaines du nerf optique (96).

La dure-mère elle-même pourrait être impliquée dans la réabsorption du LCS. Chez le rat, des vaisseaux lymphatiques ont été mis en évidence autour de la paroi du SSS (6).

Cette réabsorption du LCS par voie lymphatique est très difficile à apprécier quantitativement en raison, en particulier, de la complexité des voies anatomiques impliquées. Boulton et coll., (17, 18) ont mesuré cette absorption de LCS par les ganglions lymphatiques cervicaux chez le mouton à 1,86 ml/h, trois heures après injection d'un traceur radioactif dans la grande citerne.

Cette réabsorption lymphatique est également importante avant la naissance, d'après les expérimentations effectuées chez le mouton (118, 128).

La PIC est également reliée à la circulation lymphatique, toujours chez le mouton. Silver et coll., (162) ont montré qu'avec une PIC à 70 cmH₂O, le débit de lymphé dans les ganglions cervicaux augmentait de 4 fois la valeur de base et que 80% de cette lymphé provenait du LCS.

Effets du blocage de la voie lymphatique

La ligature chronique des canaux lymphatiques cervicaux chez le chien provoque un œdème cérébral, une augmentation de la PIC, des anomalies EEG et des troubles du comportement (66). De même, la ligature des canaux lymphatiques chez le chat et le lapin provoque un œdème cérébral (28, 29). L'obstruction de la lame criblée chez le mouton adulte

entraîne une augmentation transitoire de la PIC (161). Cette augmentation de la PIC est probablement nécessaire pour pouvoir maintenir une réabsorption suffisante de LCS par l'intermédiaire des autres voies de réabsorption. Chez l'homme, dans une pratique neurochirurgicale courante, l'obstruction de la lame criblée de l'éthmoïde ne semble pas entraîner de pathologie du LCS. Ce dernier, s'il ne peut plus être drainé vers les lymphatiques cervicaux, est probablement pris en charge par les autres voies de résorption. L'autre hypothèse est que le drainage lymphatique du LCS soit très minoritaire quantitativement chez l'homme. Néanmoins, 8% des patients développent une hydrocéphalie dans les suites d'une chirurgie de la base du crâne, et la moitié d'entre eux présentent également un écoulement de LCS (53). Enfin, l'absence de développement des bulbes olfactifs chez l'homme peut s'accompagner d'une hydrocéphalie (62).

En résumé, bien que les relations LCS – système lymphatiques soient connues depuis plus de 100 ans (138), ces dernières sont encore assez largement ignorées et devraient être intégrées dans nos raisonnements concernant le LCS et l'hydrocéphalie. De plus, la voie lymphatique mériterait d'être explorée pour peut-être fournir des cibles thérapeutiques nouvelles.

4) La réabsorption rachidienne

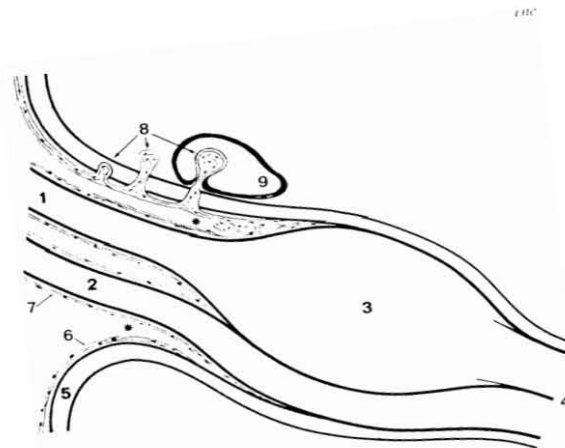


Figure 17. La résorption rachidienne chez l'homme.

D'après Maillot 1991 (105).

- (1) les racines postérieures et antérieures (2) se réunissent l'une à l'autre au voisinage du ganglion spinal (3) et donnent naissance au nerf spinal (4). La dure mère (5) s'accroche progressivement à ces structures et se prolonge avec l'épinèvre. L'arachnoïde (6) et la pie mère (7) se confondent progressivement avec la dure mère et limitent ensemble l'angle dural (*) dans lequel prolifère parfois l'arachnoïde. Celle-ci émet également

des prolongements (8) intraduraux, extraduraux, voire intra-vasculaires, faisant irruption dans la lumière d'une veine (9) à la manière des granulations arachnoïdiennes intracrâniennes.

Chez l'homme, il a été montré (54) (études avec radionucléotides) que chez le volontaire sain, 0.11 à 0.23 mL/min de LCS peuvent être absorbés au niveau spinal, ce qui correspond à 40 à 70% de la sécrétion théorique. Ces valeurs augmentent à l'effort.

Chez le mouton, cette réabsorption du LCS au niveau spinal représente 25% de la réabsorption totale (19).

LA PRESSION INTRACRANIENNE

La pression intracrânienne (PIC) est la pression qui règne à l'intérieur de la boîte crânienne, à l'étage sus tentorial. Ce sont deux français, Guillaume et Jany qui ont, en 1951, réalisé le premier enregistrement de la PIC par voie ventriculaire (76). C'est toujours cette pression du LCS en intraventriculaire qui est considérée comme étant la référence pour évaluer la PIC (figure 18). Cependant, eu égard entre autres au risque infectieux assujetti à la DVE, d'autres instruments de mesure de la PIC ont été développés avec notamment les capteurs de pression intraparenchymateux. Ces derniers sont actuellement utilisés en routine pour le monitoring de la PIC dans les services de neurochirurgie (facilité de pose, risques infectieux faibles). Le capteur est mis en place au niveau cérébral entre 0.5 et 1.5 cm de profondeur. Une dérive du zéro est cependant possible pour les monitorages prolongés (3, 4, 133). Dans notre étude c'est le système de capteur de type Codman qui a été utilisé (Codman Microsensor, Johnson and Johnson Professional Inc, Raynham, Massachusetts, USA). En pratique neurochirurgicale, et surtout en neuroréanimation, la mesure continue de la PIC fournit des renseignements précieux, à la fois sur le plan diagnostique et sur le plan pronostique. Elle est un guide pour les thérapeutiques médicales et chirurgicales. Elle est surtout utilisée dans le cas de la surveillance des traumatismes crâniens, des hémorragies sous arachnoïdiennes, des hydrocéphalies, des hémorragies intra-cérébrales, mais aussi des tumeurs, de l'hypertension intracrânienne bénigne, des accidents vasculaires cérébraux, de certaines formes de craniosténoses complexes, des encéphalites et de certaines perturbations métaboliques.

Chez l'adulte, en decubitus dorsal, la valeur normale de la PIC se situe entre 120 et 180 mmH₂O, c'est-à-dire en dessous de 14 mmHg (20).

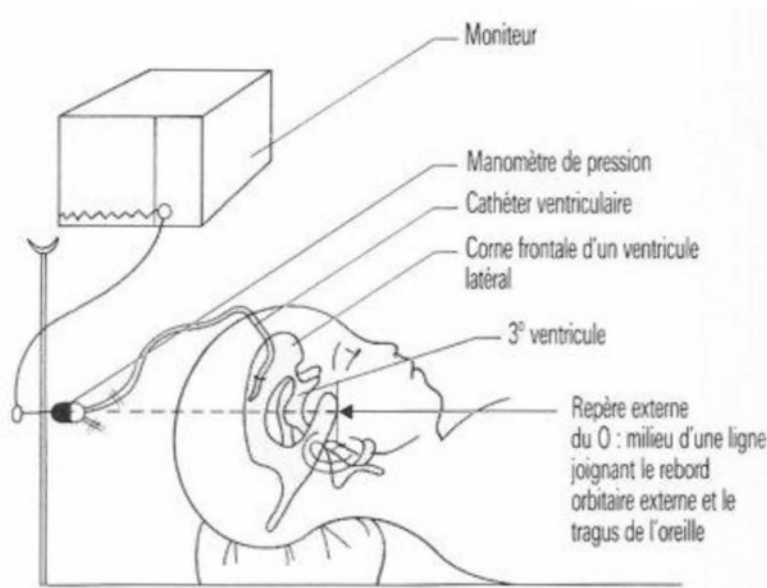


Figure 18. Technique de monitoring de la PIC à partir d'un capteur intraventriculaire. In : Lemaire F. Techniques en réanimation. Masson éd, 1990 (Lemaire F) (102).

Chez un patient au repos, en décubitus dorsal avec la tête à + 30°, la valeur normale de la PIC est ≤ 10 mmHg. Cependant, un enregistrement continu est indispensable pour interpréter la PIC et ses variations au cours du cycle nyctéméral. De plus, il est malgré tout très difficile de fixer une « norme » pour cette valeur de PIC, tant elle peut varier avec l'âge, la position du corps, ou au cours du cycle nyctéméral (38). Il est de même assez difficile de définir un seuil critique d'augmentation de la PIC. En traumatologie crânienne, il est toujours décidé d'instaurer une thérapeutique visant à diminuer la PIC pour des valeurs de celle-ci supérieures à 25 mmHg. Pour l'hydrocéphalie, une PIC ≥ 15 mmHg peut être considérée comme élevée (38).

Selon Davson (42), la relation qui existe entre PIC, sécrétion et réabsorption du LCS a été formulée par l'équation suivante :

$$PIC = R_{LCS} \times DS_{LCS} + P_{SSS}$$

Avec :

R_{LCS} : Résistance à l'écoulement du LCS

DS_{LCS} : Débit de sécrétion du LCS

P_{SSS} : Pression à l'intérieur du sinus sagittal supérieur

Or, nous savons à présent (voir paragraphe précédent) que la réabsorption du LCS s'effectue aussi par l'intermédiaire de nombreux autres sites.

Conséquences de l'augmentation de la PIC

En physiologie, le débit sanguin cérébral (DSC) reste constant dans la gamme de pression artérielle moyenne, et pour une PPC comprise entre 50mmHg et 150mmHg (autorégulation par vasomotricité des artérioles cérébrales) (figure 19).

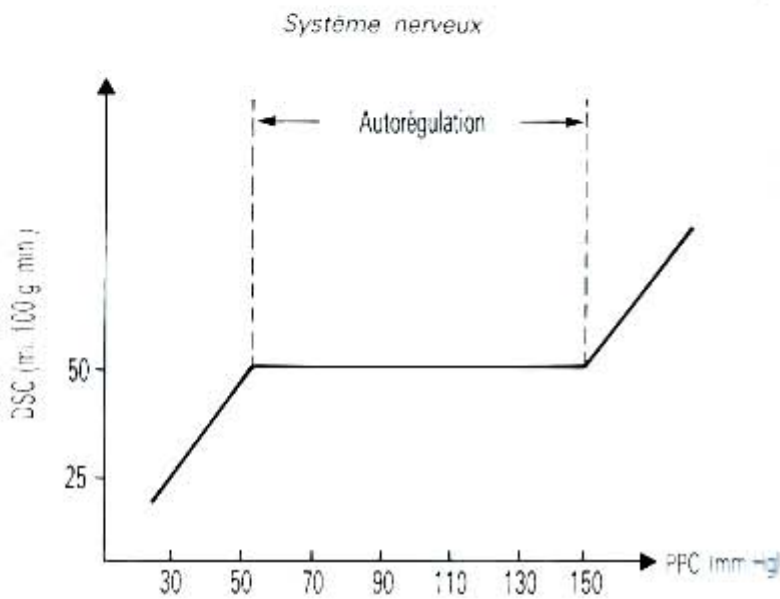


Figure 19. Stabilité du DSC pour des valeurs de PPC comprises entre 50 et 150 mmHg. In : Lemaire F. Techniques en réanimation. Masson éd, 1990

(La Pression de Perfusion Cérébrale (PPC) est égale à la différence de la Pression artérielle moyenne (PAM) et la PIC ($PPC = PAM - PIC$). Quand la PIC augmente, la PPC diminue).

En clinique neurochirurgicale, la PPC est un facteur majeur à connaître et donc à monitorer. En effet, il y a ischémie cérébrale lorsque la PPC diminue, et arrêt circulatoire cérébral (donc décès) lorsque la PIC rejoint et, *a fortiori*, dépasse la PPC. Ce facteur est ainsi constamment monitoré chez les patients en neuro-réanimation porteurs d'un capteur de PIC.

L'augmentation de la PIC a pour conséquence de diminuer le débit sanguin cérébral, soit globalement, soit localement dans les zones où l'autorégulation n'est plus efficace. L'autre conséquence est le déplacement des structures cérébrales des zones de haute pression vers les zones de plus faible pression, ce qui se traduit par des phénomènes d'engagement cérébral avec risque de décès.

Relations PIC et volume intracrânien (relations « pression-volume »)

La boîte crânienne étant inextensible, tout changement de volume de l'un des compartiments intracrâniens (LCS, parenchyme cérébral, vaisseaux) doit être compensé par un changement de volume dans l'un des autres compartiments (hypothèse de Monro-Kellie).

Les relations PIC et volume intracrânien sont schématisées par la courbe de Langfitt (97) (figure 20). Dans une première phase, appelée phase de compensation (conservation des phénomènes d'autorégulation), l'augmentation de volume intracrânien se traduit par une augmentation très faible de la PIC. Survient ensuite un point d'inflexion de la courbe, au-delà duquel est décrite une phase dite de décompensation, où une augmentation très faible du volume intracrânien va se traduire par une augmentation très importante des valeurs de PIC (perte des phénomènes d'autorégulation).

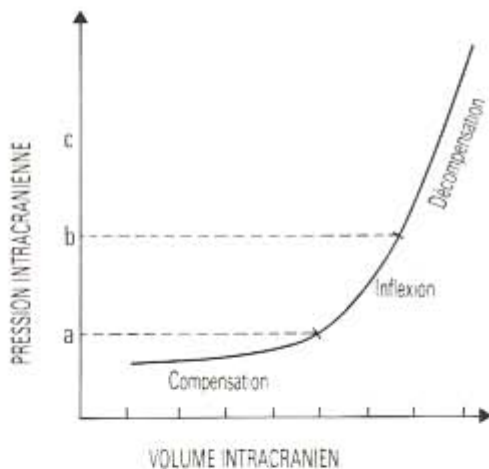


Figure 20. Courbe de Langfitt. In : Lemaire F. Techniques en réanimation. Masson éd, 1990

Analyse des ondes de PIC

L'onde de PIC, «P» est de forme complexe et variable. Elle est de courte durée, de l'ordre d'une seconde. Elle est synchrone du pouls.

On lui reconnaît trois composantes principales : P1, P2 et P3 (Figure 21).

- P1 : pointue, d'amplitude constante chez un même patient
- P2 : d'amplitude et de forme variable ; elle serait le reflet de la compliance cérébrale

- P3 : plus petite, de signification mal connue

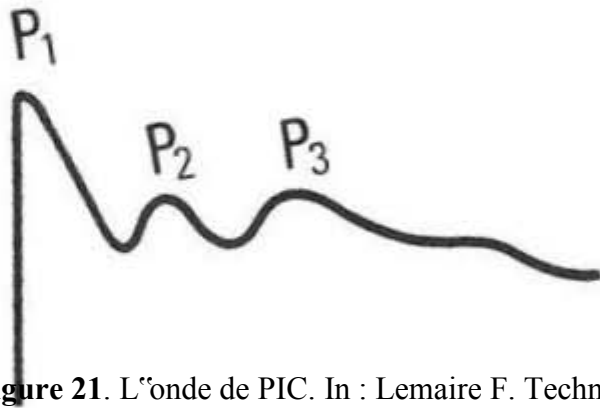


Figure 21. L'onde de PIC. In : Lemaire F. Techniques en réanimation. Masson éd, 1990

L'onde P se modifie au cours de la ventilation : au début de l'expiration, P3 est élevée et diminue au début de l'inspiration. Elle reste synchrone des mouvements respiratoires (figure 22).

Sa morphologie varie également dans l'hyper ou l'hypoventilation et dans toutes les circonstances qui modifient le DSC et le niveau de la PIC.

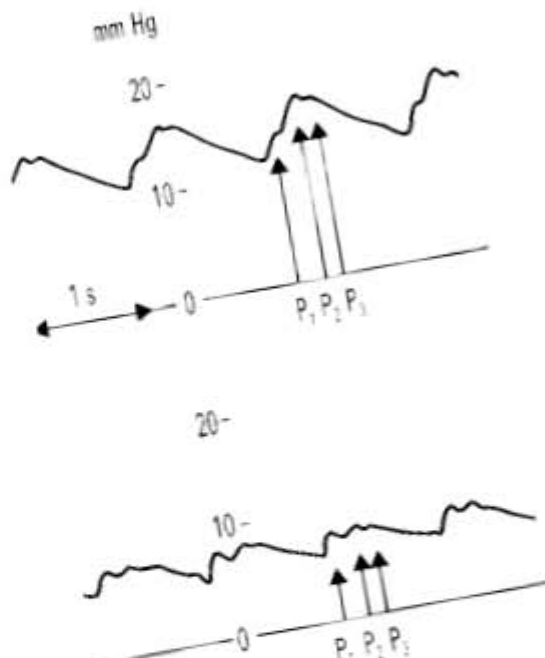


Figure 22. Variations de la PIC avec le rythme respiratoire. In : Lemaire F. Techniques en réanimation. Masson éd, 1990.

Quand la PIC est basse, P1, P2 et P3 sont de faible amplitude et $P1 > P2 > P3$.

Quand la PIC augmente, P1 se modifie peu. En revanche, P2 augmente plus que P3, et si la PIC augmente encore (haute pression), P prend un aspect pyramidal.

Lors de l'hypertension intracrânienne (cas de l'hydrocéphalie, par exemple), les ondes de PIC peuvent prendre des aspects pathologiques très caractéristiques : il s'agit, entre autres, des ondes dites de Lundberg.

Les ondes de Lundberg

On décrit des ondes « A » et des ondes « B » de Lundberg (figure 23).

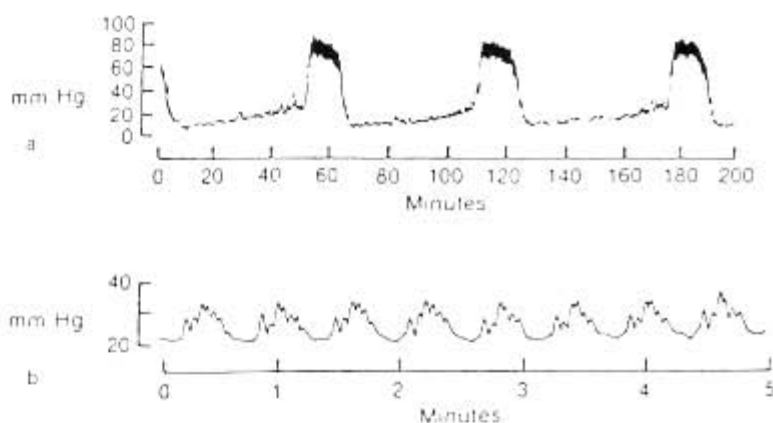


Figure 23. Ondes A (en haut) et B de Lundberg, visibles au cours des hypertensions intracrâniennes importantes. In : Lemaire F. Techniques en réanimation. Masson éd, 1990.

Les ondes A sont des ondes pathologiques observées en cas d'hypertension intracrânienne : il s'agit d'augmentations de PIC périodiques qui atteignent des valeurs de plus de 50 mmHg et durent 5 à 10 minutes sur un fond permanent d'hypertension intracrânienne

Les ondes B sont également décrites dans les situations d'hypertension intracrânienne ; elles sont cependant observées pour des valeurs de PIC moins élevées (entre 20 et 30 mmHg) et sont de moins grande amplitude.

Morphologie et interprétations actuelles des ondes de PIC

La morphologie des ondes de PIC peut maintenant être analysée par certains logiciels informatiques (38). Czosnyka et al., ont ainsi défini huit profils morphologiques différents des ondes de PIC en cas d'hypertension intracrânienne (38). Ces méthodes d'analyse, qui pourraient s'avérer très utiles, ne sont cependant pas disponibles en routine dans de très nombreux centres et demeurent du domaine de la recherche.

L'amplitude des ondes de PIC semble avoir un effet pronostique plus important que la valeur moyenne de la PIC, chez l'enfant (59) ou chez l'adulte souffrant d'HCA. En effet, chez ces derniers, les meilleurs patients répondeurs à la dérivation du LCS avaient des ondes de PIC avec une amplitude plus élevée que chez les autres patients (58).

En effet, en clinique, la PIC est interprétée par de nombreux médecins comme un chiffre, lui-même résumant les relations pression-volume au niveau cérébral. Cependant, l'analyse de la PIC peut aussi comporter, ce qui ne se fait pas encore en routine hospitalière, l'analyse de la dynamique de la PIC, de la morphologie des ondes et d'autres variables dérivées, telles que l'index de « pression réactivité ». Cet index pourrait être utilisé pour définir la PPC optimale pour un patient donné et éviter ainsi l'utilisation trop importante d'amines vasopressives (35). L'utilité clinique véritable de ces indices dérivés de la PIC reste cependant encore à démontrer par des essais cliniques.

Pour Czosnyka et al., la morphologie de l'onde de PIC est la résultante de trois composants quasi périodiques : la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et les ondes lentes vasogéniques. Ces éléments peuvent être isolés et quantifiés par analyse spectrale (spectre des fréquences) (35). On peut ainsi obtenir une représentation spectrale des ondes de PIC (figure 24).

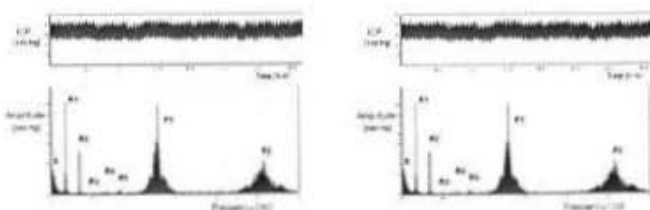


Figure 24. Représentation spectrale des ondes de PIC, d'après Czosnyka (35).

Sur la figure 24, R1 à R5 correspondent à la composante respiratoire (les pics sont très étroits car le patient bénéficie d'une assistance ventilatoire mécanique) ; P correspond à l'onde de PIC (avec deux harmoniques P1 et P2). L'onde de PIC comporte ainsi une fréquence fondamentale, équivalente à la fréquence cardiaque, et plusieurs harmoniques. C'est l'amplitude du composant fondamental qui semble prometteuse pour décrire différents indices permettant d'apprécier la dynamique cérébro-spinale. En utilisant cette méthode, il a été démontré l'effet pronostique défavorable des grandes amplitudes du composant fondamental. En outre, plus l'amplitude du composant fondamental est importante, moindre est la réserve d'autorégulation des artérioles cérébrales. Cette méthode permettrait surtout au clinicien d'évaluer la réserve compensatoire pression-volume cérébrale, qui bien entendu guide la réanimation d'un traumatisé crânien grave. Dans cette optique, Czosnyka et al. (35) ont défini le « RAP » (R pour coefficient de corrélation, A pour amplitude de la PAM et P pour PIC moyenne). Le RAP correspond ainsi à l'index de corrélation (qui mesure le degré de corrélation) entre le composant fondamental et la PIC moyenne sur de courtes périodes de temps (quatre minutes environ). Il évalue la réserve compensatoire cérébrale qui régit les relations pression/volume à l'intérieur du crâne.

Un RAP proche de zéro indique l'absence de synchronisation entre l'amplitude du composant fondamental et la PIC moyenne. Il existe alors une bonne réserve compensatoire pression-volume sous un régime de PIC basse, dans lequel un changement de volume ne produit que peu ou pas de modification de pression (figure 25).

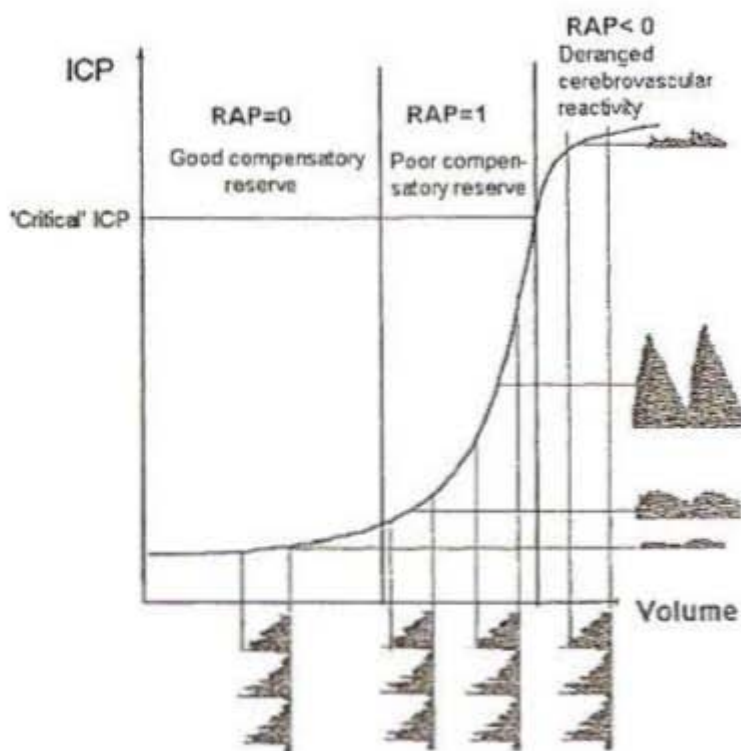


Figure 25. Evaluation de la réserve compensatoire pression/volume intracrânienne par le RAP, d'après Czosnyka. (35).

Lorsque le RAP augmente jusqu'à +1, le composant fondamental varie directement avec la PIC. La réserve compensatoire est faible, et chaque augmentation de volume se traduit par une augmentation rapide de la PIC (cas de l'hydrocéphalie aiguë ou du traumatisé crânien avec œdème cérébral).

Autre indice pronostic : la relation entre le produit PIC moyenne x (1-RAP) et pronostic du traumatisé crânien grave semble plus forte que celle existant entre PIC et RAP seul (36).

La même équipe a décrit, entre autres, un autre index, le « PRx ». Cet index est déterminé en calculant le coefficient de corrélation entre PIC et PAM (sur 40 mesures consécutives). Lorsque le PRx est positif, le lit vasculaire cérébral est supposé être non réactif (perte de l'autorégulation). Lorsqu'il est négatif, l'autorégulation est conservée (35). Ces index sont cependant beaucoup plus utilisés en termes pronostic pour les traumatisés crâniens que pour l'hydrocéphalie.

MODELISATION DE LA DYNAMIQUE DU LCS ET DE LA PRESSION INTRACRANIENNE

La dynamique (hydrodynamique) du LCS et de la pression intracrânienne a fait l'objet de nombreux travaux. Nous en rapporterons ici quelques uns, qui nous ont paru parmi les plus pertinents et les plus adaptés à notre étude.

Benabid et al., ont défini en 1975 des modèles mathématiques à la fois mécaniques et électriques pour l'analyse du système de circulation et réabsorption du LCS, sans proposer une équation générale les reliant à la PIC (10).

En 1978, Marmarou (106) a décrit le « système » du LCS en utilisant pour la première fois une analogie avec un circuit électrique (figure 26).

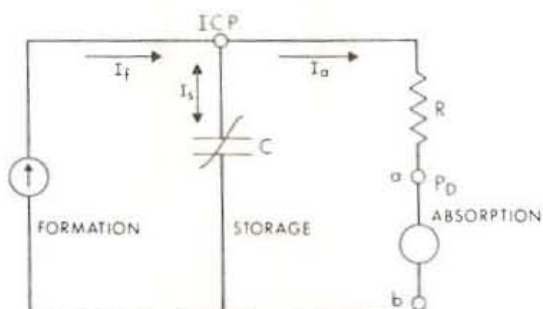


Figure 26. Analogie électrique permettant l'étude de la dynamique du LCS, d'après Marmarou (106).

Dans cette configuration, la dynamique du LCS est caractérisée par trois paramètres fondamentaux : la formation (sécrétion), représentée par un générateur de débit constant, le stockage (LCS circulant), représenté par une capacitance non linéaire, et l'absorption, représentée par une résistance. Le site de résorption veineuse (sinus duraux) est représenté par un générateur de pression constante. **Ces éléments ont été déterminés chez le chat adulte et ont permis de proposer des tests dynamiques pour mesurer la formation du LCS, la résistance à la réabsorption et la compliance intracrânienne.** Ce modèle a également permis d'établir qu'il existe une relation non linéaire entre les différents éléments du

système : en particulier, il est mis en évidence une relation exponentielle entre pression du LCS et volume de LCS. Cette relation pression /volume montre que la compliance du système est variable, et non linéaire (106). Cette relation préfigure la courbe de Langfitt.

Plus récemment, une autre modélisation de la dynamique du LCS a été proposée par Eklund et coll. (60). Ce modèle (figure 27) est très proche de celui de Marmarou. Il y apporte P_0 , la pression de référence du LCS circulant. (Dans le modèle de Marmarou, $P_0 = 0$). Il indique que R_{out} (Résistance à l'absorption du LCS) peut être modélisée par une résistance linéaire ; une diode est ajoutée, pour indiquer l'impossibilité de passage du LCS des sinus duraux vers les ESA (le volume de LCS réabsorbé est positif ou nul).

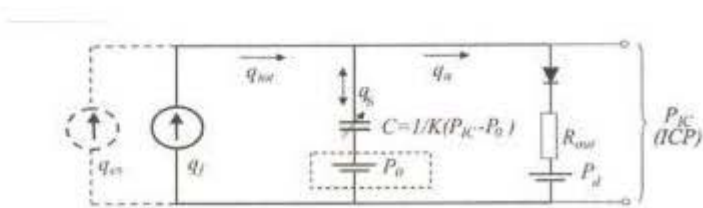


Figure 27. Modélisation de la circulation du LCS avec modélisation du système permettant des infusions de LCS (en pointillés) et l'étude de leurs conséquences sur les autres paramètres (modélisation de l'hydrocéphalie) (d'après Eklund, 2007) (60).

Dans tous ces modèles, le débit de sécrétion est considéré comme constant. En outre, ces modèles ne prennent pas en compte l'importance des espaces sous arachnoïdiens corticaux (146), le LCS étant étudié dans sa « globalité » (LCS intra ventriculaire et LCS présent au niveau des ESA). Or, pour des patients porteurs de valve de dérivation du LCS (surtout chez l'enfant), il peut se produire un dysfonctionnement de valve sans modification de la taille des ventricules. Dans ce cas, ReKate et coll., ont pu montrer qu'il existait constamment une communication entre le LCS des ventricules cérébraux et les ESA corticaux et/ou péri-médullaires (146). L'importance que peuvent avoir ces ESA est également prouvée par l'efficacité des ventriculocisternostomies endoscopiques, qui traitent l'hydrocéphalie en faisant communiquer le troisième ventricule et les ESA de la base du crâne.

Nous tentons, dans notre étude, de mieux comprendre ce débit de sécrétion, « externalisé », dans le cadre de patients hydrocéphales.

L'HYDROCEPHALIE

1) Définition et contexte général

L'hydrocéphalie est un trouble de l'hydrodynamique du liquide cérébro-spinal (LCS) responsable d'une augmentation de volume du compartiment imparti à ce liquide dans le crâne (essentiellement les ventricules cérébraux) (153). Pour Oi, il s'agit d'un trouble de l'harmonie de la dynamique du LCS (125). Le déséquilibre entre sécrétion et réabsorption du LCS conduit ainsi à l'hydrocéphalie.

La définition de l'hydrocéphalie varie encore cependant en fonction des auteurs (12).

La figure 28 illustre l'aspect scanographique de l'hydrocéphalie non communicante (obstructive).



Figure 28. Hydrocéphalie triventriculaire. Coupe axiale IRM en pondération T1 avec injection de gadolinium : hydrocéphalie. Les cornes temporales et le troisième ventricule sont très dilatés. Ce patient présentait une tumeur de la fosse cérébrale postérieure.

Concernant l'hydrocéphalie communicante, deux théories tentent d'en expliquer la physiopathologie : la théorie dite du « bulk flow » et la théorie dite « hydrodynamique ».

Dans la théorie du bulk flow, le mouvement net de sécrétion – circulation – réabsorption est engendré par le gradient de pression entre le système artériolaire, les espaces liquidiens et le système veineux intradural.

Dans l'hypothèse hydrodynamique, l'augmentation de la pression artérielle est la cause principale de l'hydrocéphalie. Lorsque les pulsations intraventriculaires augmentent, Egnor et coll. (56) ont montré qu'il existait une différence de voltage croissante entre le système ventriculaire et les ESA (ce qui correspond au gradient de pression de part et d'autre du manteau cérébral).

Pour Dan Greitz (71), la théorie hydrodynamique est très supérieure à la théorie du bulk flow, en clinique, en théorie et en expérimentation animale.

2) Epidémiologie et pronostic de l'hydrocéphalie

Dans les pays développés, l'incidence de l'hydrocéphalie est estimée entre 3 et 5 cas pour 1000 naissances vivantes (47, 144, 154), aboutissant à environ 15000 nouveaux cas par an (154). Les données épidémiologiques concernant l'hydrocéphalie sont cependant difficiles à obtenir. En effet, la prévalence à la naissance ou la prévalence totale (c'est-à-dire incluant les interruptions de grossesse), est connue par l'intermédiaire des registres des malformations. Les valeurs obtenues par ces derniers sont très différentes d'un registre à l'autre (critères d'enregistrements différents, exhaustivité variable, différences selon les populations). Si l'on inclut les hydrocéphalies diagnostiquées entre 20 semaines d'aménorrhée et la fin de la première année, l'incidence selon les études varie de 1,2 à 25 pour 10 000 naissances (156). Par ailleurs, le registre « France Centre Est » de l'Institut Européen des Génomutations (basé à Lyon) a enregistré pour l'année 2000 un total de 2223 malformations congénitales dont 54 hydrocéphalies (22 nouveaux nés et 32 interruptions de grossesse) (86). Ce registre surveille environ 100 000 naissances annuelles et l'incidence de l'hydrocéphalie congénitale est donc, pour la région Centre-Est, de 5,4 pour 10 000 naissances par an. Ces données ne tiennent pas compte des hydrocéphalies acquises ultérieurement au cours de la vie (origine tumorale, post-infectieuses, post-hémorragiques...). Pour ces dernières, une des sources possibles est le nombre de valves implantées, les chiffres étant alors donnés par les fabricants de valves. On estime qu'environ 3500 valves sont posées chaque année dans un pays comme la France (153). Pour la population pédiatrique française, le nombre de nouveaux patients traités chaque année se situerait entre 600 et 800 (153).

Les conséquences de l'hydrocéphalie, et donc de l'augmentation de la taille des ventricules cérébraux sont l'interruption ou la destruction de l'épendyme qui borde les cavités

ventriculaires, une gliose périventriculaire, un amincissement du corps calleux, une perte axonale. Ces dommages neuronaux (et en particulier axonaux) sont parfois incomplètement réversibles après mise en place d'un shunt (7). Les autres conséquences de l'hydrocéphalie comportent l'altération de neurotransmetteurs, une diminution du débit sanguin cérébral et, d'une manière générale, une altération (diminution) du métabolisme cellulaire (44-46). Après pose d'une dérivation du LCS, on observe une augmentation du DSC au niveau de la substance blanche, ce qui pourrait expliquer l'amélioration des symptômes cliniques (180).

L'hydrocéphalie non communicante est une affection qui, non traitée, va aboutir au décès du patient (98, 148). Mais, même traitée, l'hydrocéphalie (communicante ou non) reste une pathologie avec une mortalité non négligeable : une large étude américaine a comptabilisé 10406 décès chez l'enfant hydrocéphale (1979 à 1998) (31), témoignant de l'absolue nécessité d'une part, de surveiller de manière très stricte un patient porteur d'une dérivation du LCS, mais également, d'autre part, de mieux comprendre la physiopathologie du LCS afin de pouvoir proposer des traitements plus adaptés.

3) L'hydrocéphalie chronique de l'adulte

Elle peut être considérée comme le « modèle » de l'hydrocéphalie communicante.

Initialement appelée hydrocéphalie à pression normale (HPN) dans l'article princeps de Salomon Hakim (80), l'hydrocéphalie chronique de l'adulte (HCA) est caractérisée par une triade d'éléments cliniques, diversement associés les uns aux autres : troubles de la marche (marche à petit pas, ataxie, démarche traînante), troubles sphinctériens (le plus souvent urinaires), troubles mnésiques ou cognitifs. Cette triade est le plus souvent incomplète, les troubles de la marche étant l'élément le plus fréquent (48).

Elle est, depuis les travaux de Bret et Chazal, plus volontiers appelée hydrocéphalie chronique de l'adulte dans la littérature francophone (22, 23, 30). Le diagnostic différentiel principal reste celui de la maladie d'Alzheimer, avec laquelle elle ne doit pas être confondue.

Sa physiopathologie n'est encore actuellement pas totalement élucidée. Deux théories principales sont proposées : la théorie du « bulk flow » (voir paragraphe précédent) qui suggère que le LCS est uniquement réabsorbé par les granulations arachnoïdiennes et que la

cause de l'hydrocéphalie est un problème de réabsorption du LCS (Théorie de Monro et Kelly). L'autre théorie indique que l'HCA est provoquée par une diminution de la compliance cérébrale (elle-même étant la conséquence d'une diminution de la capacitance des veines et capillaires cérébraux avec diminution du volume sanguin cérébral), ce qui majorerait la transmission de la pression systolique au niveau du cerveau et en particulier au niveau ventriculaire. La conséquence serait une ventriculomégalie avec compression des régions péri-ventriculaires (74, 75). Selon Egnor (55, 56), l'hydrocéphalie communicante (type HCA) est liée à un trouble fondamental des pulsations intracrâniennes du LCS, modifiant l'impédance des voies d'écoulement du LCS, de manière asymétrique : l'impédance au niveau des ESA deviendrait proportionnellement beaucoup plus élevée que l'impédance du système ventriculaire, ce qui aboutirait à une redistribution du flux de LCS des ESA vers les ventricules avec pour conséquence la ventriculomégalie. En outre, Peña et coll. ont montré qu'une diminution relative de la pression du LCS associée à une diminution de l'élasticité cérébrale provoque à la fois une ventriculomégalie et un stress mécanique au niveau du manteau cortical (131). Quoiqu'il en soit, les capacités de réabsorption du LCS dans l'HCA sont toujours présentes, sinon la PIC augmenterait constamment au lieu de rester pratiquement stable.

L'HCA est le plus souvent idiopathique, mais elle peut aussi être secondaire, et notamment après hémorragie sous arachnoïdienne, AVC, traumatisme crânien, méningite, hémorragie intracérébrale ou post intervention neurochirurgicale.

L'incidence exacte reste inconnue (147). Elle est probablement sous-estimée. En France, elle pourrait toucher 0.5 à 1% de la population âgée de plus de 65 ans (30).

Le traitement de l'HCA, c'est-à-dire l'implantation d'une VVP, est explicité dans le paragraphe suivant.

4) Le traitement de l'hydrocéphalie

« When one reviews the treatment of hydrocephalus, the integral relationship between basic science and therapy is reaffirmed » Jason I. Lifshutz (103).

a. Le traitement médical

Le traitement de l'hydrocéphalie est pratiquement exclusivement chirurgical. Le traitement médical a une place limitée, avec pour objectif de diminuer la sécrétion de LCS (acétazolamide et/ou furosémide, qui sont des inhibiteurs d'une enzyme, l'anhydrase carbonique, impliquée dans la production du LCS) (79, 134). Il est également difficile de ne pas tenir compte de l'avis des détracteurs de ce type de traitement (en termes d'inefficacité et d'effets secondaires) (178).

b. Le traitement chirurgical

Concernant le traitement chirurgical, plusieurs méthodes thérapeutiques sont disponibles. Bien entendu, le traitement de la cause de l'hydrocéphalie est indispensable, parallèlement à une éventuelle intervention de dérivation du LCS, et en particulier l'exérèse d'une lésion tumorale.

La dérivation ventriculaire externe

Il s'agit d'une technique qui peut être réalisée en urgence et qui consiste à cathétériser le système ventriculaire (le plus souvent la corne frontale du ventricule latéral droit), puis de recueillir le LCS dans un système dédié, dont on pourra faire varier la hauteur en fonction du débit de sécrétion souhaité (figures 29 et 30). Il s'agit d'un traitement qui ne pourra être que provisoire. Le patient pourra ensuite soit être sevré de la DVE, soit, en cas d'impossibilité (hydrocéphalie persistante), bénéficier d'une autre méthode (définitive) de dérivation du LCS.

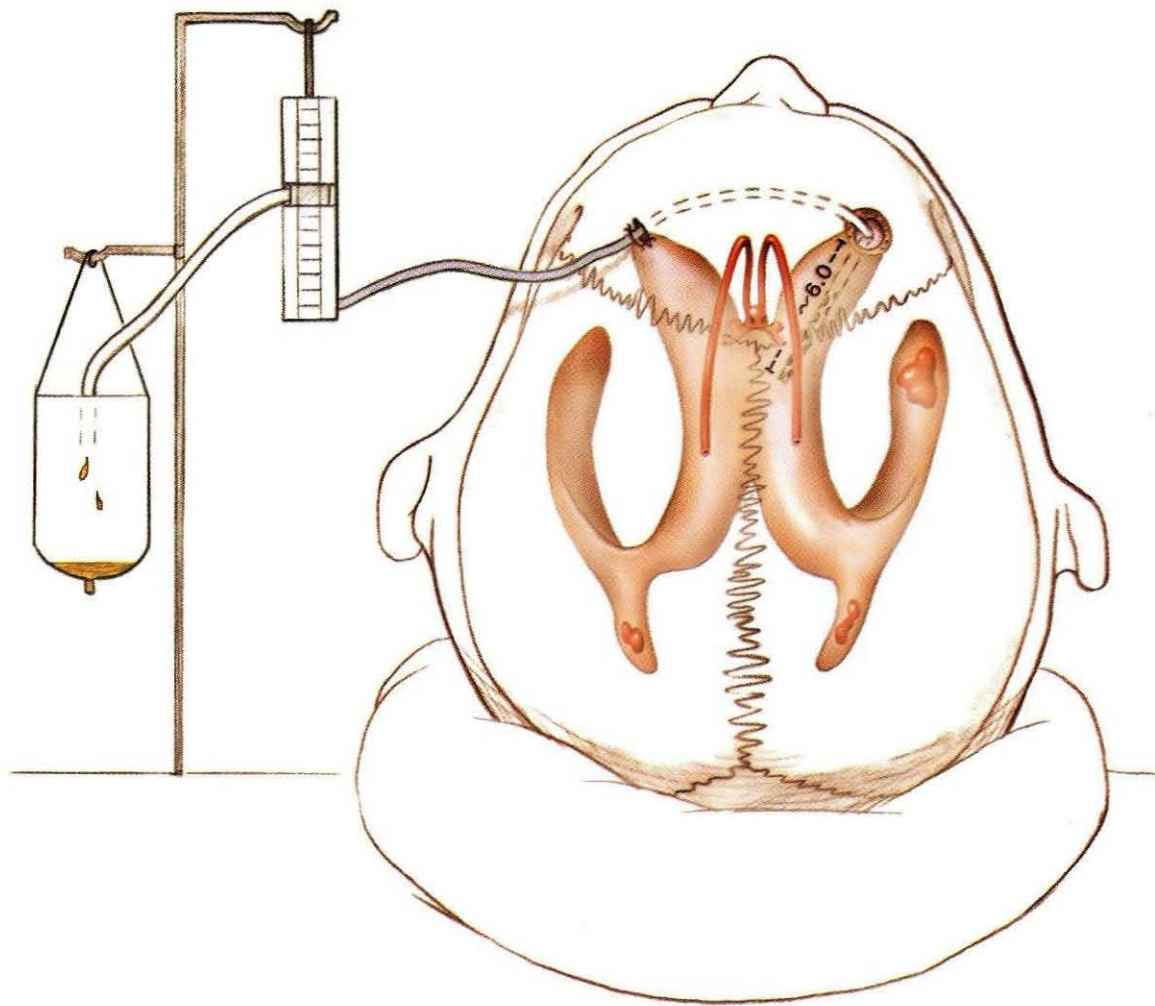


Figure 29. Le système de dérivation ventriculaire en place : le cathéter ventriculaire est ici implanté au niveau de la corne frontale du ventricule latéral droit. Il est ensuite tunellisé en sous cutané et relié à la poche de recueil. Extrait de « Atlas of Neurosurgery. Basic approaches to cranial and vascular procedures. Fredric B Meyer, Churchill Livingstone, Mayo Foundation, 1999 ».



Figure 30. Le système de DVE et sa poche de recueil (exemple : DVE commercialisée par la société Medtronic[®]).

La dérivation ventriculo-atriale

Elle est de moins en moins utilisée en raison d'un taux de complications plus élevé qu'avec la dérivation ventriculo-péritonéale. D'autre part, elle impose le sacrifice d'une veine jugulaire interne ou de l'une de ses branches pour pouvoir implanter le cathéter inférieur dans l'atrium droit.

La dérivation ventriculo-péritonéale

Elle consiste à cathétériser le système ventriculaire (en pratique, le cathéter ventriculaire, encore appelé cathéter supérieur est inséré le plus souvent au niveau de la corne occipitale d'un ventricule latéral, à droite le plus souvent). Une tunellisation sous cutanée est ensuite réalisée entre l'incision crânienne et l'abdomen, où une contre-incision est réalisée (sus ombilicale, voire ombilicale ou sous costale). Cette tunellisation permet d'insérer le cathéter inférieur de la dérivation. Signalons que la valve de dérivation elle-même peut être déjà livrée fixée au cathéter inférieur. Si ce n'est pas le cas, la valve est alors implantée, en solidarissant son plot supérieur au cathéter supérieur et son plot inférieur au cathéter inférieur. On réalise alors, au niveau abdominal, une dissection des différents plans musculo-aponévrotiques afin d'exposer le péritoine. Une petite moucheture péritonéale est réalisée, permettant, après vérification du caractère fonctionnel de la dérivation (présence d'un

écoulement de LCS à l'extrémité du cathéter inférieur), de positionner le cathéter inférieur au niveau de la grande cavité péritonéale.

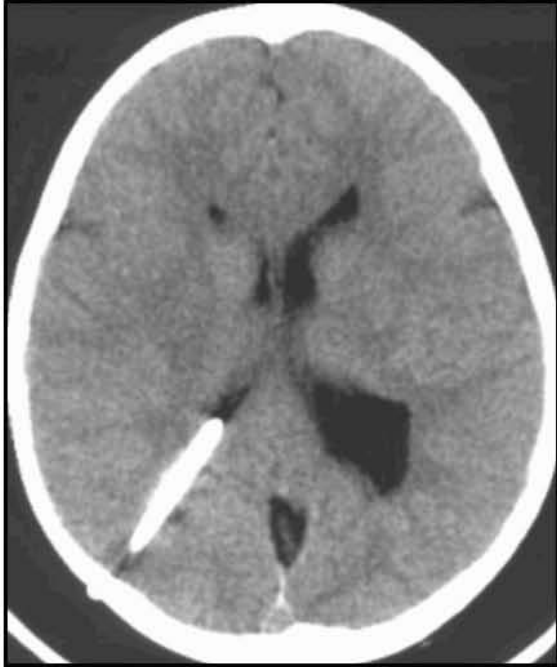


Figure 31. Hydrocéphalie traitée. Le cathéter supérieur est placé au niveau de la corne occipitale du ventricule latéral droit.

La ventriculocisternostomie endoscopique.

La VCE consiste à réaliser une communication entre le système ventriculaire et les ESA. En pratique, une stomie est réalisée, sous endoscopie, entre le plancher du troisième ventricule et la citerne inter pédonculaire. Ce procédé, plus physiologique qu'une dérivation du LCS (car ici, le LCS rejoint les ESA), n'est pas fonctionnel pour tous les types d'hydrocéphalie, et en particulier controversé dans le cadre des hydrocéphalies dites « communicantes ». La VCE est en principe réservée au traitement de l'hydrocéphalie obstructive. Quelques succès sont cependant aussi rapportés dans le cadre de l'hydrocéphalie communicante (et en particulier dans les étiologies post-infectieuses et l'HCA) (67, 173).

Traitement de l'HCA

C'est la pose d'une VVP. L'implantation d'une VVP doit idéalement s'effectuer avant la dégradation cognitive (27, 81, 134, 155) et si possible dans les 6 mois qui suivent le début

des signes (27) Pour Albeck, c'est la mesure de la conductance du LCS qui peut déterminer au mieux si un patient atteint d'HCA doit bénéficier d'une VVP (2).

L'amélioration clinique reste cependant très variable, s'échelonnant de 46 à 63% (147) et les complications du traitement fréquentes, avec 2% de complications graves (11).

Les valves à pression ajustables sont le plus souvent utilisées pour traiter l'HCA. La ventriculocisternostomie est proposée par certaines équipes, dans le but de réduire le stress pulsatile au niveau des parois ventriculaires et de rééquilibrer les pressions entre espaces liquidiens intra et péri-cérébraux (67, 74, 116).

La figure 32 résume l'évolution parallèle des conceptions et théories concernant le LCS et du traitement de l'hydrocéphalie.

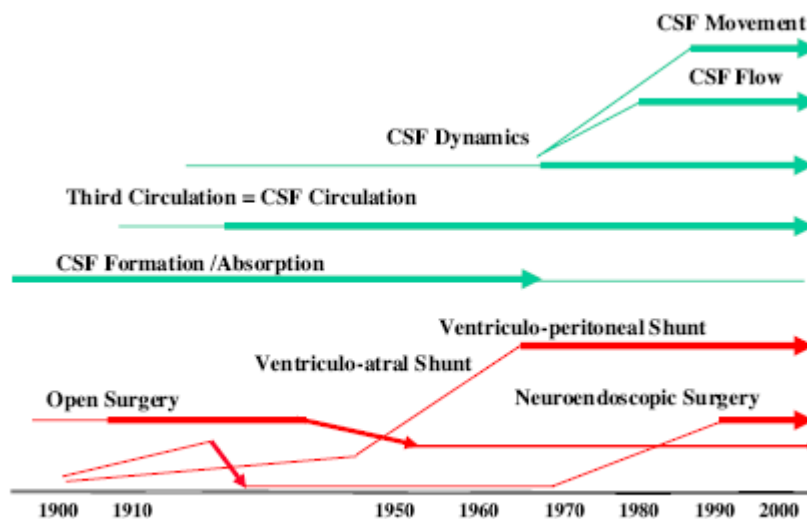


Figure 32. Evolution des conceptions, théories et des axes de recherche sur le LCS, en parallèle avec l'évolution du traitement de l'hydrocéphalie au XXème siècle, d'après Oi (124).

5) Limites actuelles du traitement de l'hydrocéphalie

Ce que disait Davidoff de l'hydrocéphalie en 1929 est malheureusement toujours d'actualité en 2009 :

« Hardly any other pathological condition has been accorded more determined attention on the part of the medical profession... than has hydrocephalus. And in hardly a single other condition have cures so elusive or so often wrecked on purely mechanical obstacles » (41).

Aux Etats-Unis, la prévalence des dérivations du LCS est estimée à 125.000. (Cette valeur est d'ailleurs probablement sous estimée). On estime à environ 69.000 les patients quittant l'hôpital chaque année avec un diagnostic d'hydrocéphalie. Ces hospitalisations représentent 36.000 actes chirurgicaux en rapport avec une valve de dérivation du LCS (15). Le principal problème qui se pose après valve de dérivation du LCS est la fréquence élevée des complications. Pour un enfant valvé en période néonatale, une moyenne de trois ré-interventions par enfant sera nécessaire (119). Plus de 30% des DVP posées (première implantation) présenteront un dysfonctionnement dans l'année (50, 51, 113), et moins d'un tiers des DVP seront encore fonctionnelles à 10 ans sans avoir été au moins une fois révisées chirurgicalement (132, 152). Pour Lazareff et coll., qui ont étudié la fréquence des ré-interventions sur VVP sur une période de 7 ans, seuls 55,7% des 244 patients porteurs d'une DVP n'ont pas eu de révisions de leur système de drainage du LCS. 9% d'entre eux ont nécessité 4 révisions ou plus (99). Miyake et coll. retrouvent un taux de complications sur DVP de 15,8 à 21,1% (en fonction du type de valve) par patient sur une année (4093 cas d'hydrocéphalie étudiés sur une année au Japon) (117). Pour Gupta et coll. (78), sur une série de 1459 patients traités dans l'enfance pour hydrocéphalie, 54% des enfants ont eu au moins quatre révisions chirurgicales de la valve. De plus, 21% des patients ont nécessité 11 révisions ou plus ! Cette étude, malgré un certain nombre de limites, montre également la morbidité sur le long terme du traitement de l'hydrocéphalie (dépressions, limitations au niveau de la vie sociale, etc...) (78).

Ces interventions multiples ont bien entendu un impact économique : aux Etats-Unis, l'étude de Bondurant et coll., a montré que le coût annuel des procédures de dérivation du LCS est estimé à 100 millions de dollars US, et qu'environ la moitié de cette dépense concerne les révisions chirurgicales des valves (15). Toujours aux Etats-Unis, le coût global du traitement de l'hydrocéphalie est estimé à un billion de dollars par an (130).

Parmi les différentes valves disponibles, il est difficile d'affirmer la supériorité d'une valve par rapport à une autre (82), comme l'ont montré deux essais randomisés (50, 51, 93). Les valves à débit régulé semblent intéressantes, avec une « survie » de la valve de 62% à 5 ans (71% à 1 an et 67% à 2 ans), limitent les phénomènes d'hyperdrainage, mais présentent un taux d'obstruction légèrement supérieur aux autres valves (82). Le fait que les dysfonctionnements de valve, dans la même large étude prospective et multicentrique citée précédemment, soient plus fréquents dans la tranche d'âge 0-6 mois (55% de valves

fonctionnelles à 5 ans), nous conduit également à nous interroger sur le débit de sécrétion (et les phénomènes de réabsorption) du LCS en fonction de l'âge (82).

En pratique clinique, on remarque que l'hyperdrainage d'une valve (symptomatique ou non) est un événement fréquent, chez l'adulte et chez l'enfant (50), parfois très difficile à traiter (143, 145), ce qui incite à mieux connaître, certes, le véritable fonctionnement d'une valve, mais également le débit de sécrétion du LCS.

Ceci montre aussi la nécessité de recourir à des alternatives à la VVP dès que cela est possible (hydrocéphalie non communicante) (32).

Il est de plus très difficile de connaître *in vivo* le fonctionnement réel d'une valve. Certes, le flux de LCS qui circule à l'intérieur d'une valve peut être déterminé par méthode de convection thermique (en transcutané) (120). Il s'agit cependant d'une mesure très locale du débit. Le caractère local de ces mesures est certainement un facteur limitant de cette méthode qui pourrait cependant devenir très utile pour vérifier de manière simple le caractère fonctionnel ou non d'un shunt.

La poursuite de la recherche dans le cadre du perfectionnement des valves reste donc éminemment nécessaire (fréquence des complications avec les valves actuelles, étiologies de l'hydrocéphalie incompatibles avec un traitement endoscopique), ce qui est l'objectif à long terme de ce travail. Avant d'arriver à ce stade, une meilleure compréhension de la sécrétion du LCS, dans des conditions physiopathologiques, nous semble nécessaire.

Il est actuellement évident, pour le clinicien, que le diagnostic, le traitement et le pronostic de l'hydrocéphalie doivent être mieux définis et nécessitent des améliorations substantielles. Aux Etats-Unis, un « workshop » qui réunissait en 2005 les plus grands spécialistes mondiaux de l'hydrocéphalie ainsi que des chercheurs en neurosciences et des associations de patients réunis sous l'autorité du National Institute of Health a entériné ce constat et indiqué des priorités concernant la recherche sur l'hydrocéphalie : améliorer les évaluations neurocognitives, mieux contrôler les paramètres du LCS tels que pression, circulation et pulsatilité, encourager les approches multidisciplinaires nouvelles, mieux connaître la physiopathologie des mécanismes d'atteinte et de réparation neuronale dans l'hydrocéphalie, et la nécessité de projets novateurs (180).

Là encore, le débit de sécrétion du LCS n'est pas mentionné, et assez curieusement d'ailleurs, eu égard au caractère particulièrement exhaustif des axes de recherche proposés. Nous pensons au contraire qu'il s'agit là d'un élément particulièrement important, qui est « oublié » ou considéré comme acquis dans d'autres publications souhaitant faire le point sur ce qui est encore mal connu dans le domaine de l'hydrocéphalie (12).

En conclusion, une nouvelle étude dans le domaine d'une meilleure compréhension de la sécrétion du LCS dans des conditions physiopathologique nous semble donc importante pour pouvoir proposer à terme des traitements de l'hydrocéphalie plus adaptés aux différentes situations d'hydrocéphalie.

PARTIE 2

RECHERCHE CLINIQUE

PROJET DE RECHERCHE

Les résultats énoncés dans cette thèse font partie d'un projet de recherche clinique plus vaste, multicentrique, dont le promoteur est le CHU de Nancy et l'investigateur principal le Dr. Olivier Klein, Neurochirurgien des Hôpitaux, Praticien Hospitalier dans le Service de Neurochirurgie du CHU de Nancy.

Les investigateurs associés sont : le Professeur Hervé Vespignani (Service de Neurologie – CHU Nancy), le Professeur Jean-Claude Marchal (Service de Neurochirurgie – CHU Nancy), le Professeur Jean Auque (Service de Neurochirurgie – CHU Nancy), le Docteur Federico Di Rocco (Service de Neurochirurgie Pédiatrique – Hôpital Necker Enfants-Malades) et le Professeur Christian Sainte-Rose (service de Neurochirurgie Pédiatrique – Hôpital Necker Enfants-Malades).

Le projet de recherche clinique sur lequel s'appuie ce travail est le suivant :

« Etude physiopathologique du débit instantané de sécrétion du liquide cérébro-spinal (LCS) chez des patients hydrocéphales (adultes et enfants) porteurs d'une dérivation ventriculaire externe et de ses variations au cours du cycle nyctéméral ». Il s'agit d'une étude sans surcoût. L'autorisation de mise en œuvre de cette recherche biomédicale a été accordée par le CCPPRB de Lorraine en juillet 2007 et par le Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports (Direction Générale de la Santé) le 06 Août 2007 sous le numéro DGS2007-0381.

Ce travail clinique a été réalisé avec l'aide de la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Nancy, et en particulier avec l'aide de Mme Valérie Bouaziz, attachée de recherche clinique responsable du projet, et de M. Philippe Boulangé, Directeur de la Recherche Clinique au CHU de Nancy.

L'étude se poursuivra à l'Hôpital Necker Enfants-Malades (Paris), dans le Service de Neurochirurgie Pédiatrique du Professeur Christian Sainte-Rose, pour l'inclusion d'enfants et l'interprétation des résultats chez l'enfant hydrocéphale porteur d'une DVE.

1) Les objectifs du projet

L'objectif primaire est de déterminer le débit instantané extériorisé du LCS (nous le nommons $Q_{\text{ext}}^{\text{csf}}$) par mesure continue chez des patients hydrocéphales (adultes et enfants) porteurs d'une dérivation ventriculaire externe (DVE) sur 24 heures et ses variations au cours du cycle nyctéméral dans le cadre d'une étude pilote.

Remarque : en ce qui concerne le centre de Nancy, seuls les patients adultes sont étudiés. L'étude sur la population pédiatrique sera réalisée à l'hôpital Necker Enfants-Malades à Paris.

2) Patients et Méthodes

La population étudiée est celle de patients adultes présentant une hydrocéphalie traitée par DVE. Les patients étudiés sont ceux admis dans l'unité de Neuro-Réanimation du Service de Neurochirurgie du CHU de Nancy.

Critères d'inclusion

- Patient adulte présentant une hydrocéphalie aiguë pour laquelle un traitement provisoire par DVE est indiqué.
- Protéinorachie inférieure ou égale à 1,5g/l (condition qui permet de poser une dérivation définitive du LCS)
- Stérilité du LCS
- Possibilité de monitoring de la PIC
- Admission du patient en neuroréanimation (meilleure surveillance possible du protocole par l'équipe para médicale).

Critères d'exclusion

- Patient à la phase précoce (72 heures) d'une hémorragie cérébro ventriculaire ou intra ventriculaire (en raison de l'importance de la protéinorachie).
- Patient porteur de plusieurs DVE.

- Patient porteur d'une DVE sur externalisation de cathéter inférieur avec valve en place (infection du matériel).
- Patients présentant une infection non maîtrisée du LCS
- Patients présentant une infection systémique non contrôlée

Le consentement oral et écrit du patient ou de la personne de confiance est obtenu avant l'inclusion du patient dans le protocole.

Le protocole initial prévoyait l'enregistrement en continu de l'électroencéphalogramme du patient, sur une durée de 24 heures. Le but était de vérifier s'il existe une relation entre Q'_{extcsf} et le cycle veille / sommeil. Cet enregistrement n'a pas pu être utilisé en raison de l'encombrement des chambres de réanimation par l'appareil, rendant malaisés les soins quotidiens nécessaires au patient.

Paramètres étudiés (en dehors de Q'_{extcsf})

Les paramètres suivants sont recueillis : FC, PAS, PAD, PAM, Saturation transcutanée en oxygène ($StcO_2$) et PIC.

Ces paramètres sont enregistrés sur la base d'une minute à partir des données fournies par le « scope » des patients. Un « mouchard » centralisé dans le service de réanimation neurochirurgicale permet de retrouver ces données sur 24 heures, pour chacun des patients, avec un enregistrement toutes les minutes.

Le LCS est régulièrement échantillonné (une fois avant l'inclusion du patient, puis en règle générale deux fois par semaine en l'absence de suspicion d'infection). Sont essentiellement notés : la cellularité, la glycorachie, la protéinorachie et l'analyse bactériologique.

Tous les patients bénéficient d'un scanner cérébral à l'admission. Ce scanner est répété en fonction de l'état clinique du patient.

Au moment de l'étude, tous les patients sont admis en réanimation neurochirurgicale, pour la plupart confinés au lit. L'état clinique du patient à l'admission est soigneusement consigné ainsi que l'étiologie de l'hydrocéphalie, la description du scanner initial et le devenir du patient. Le comportement du patient est également noté : veille, sommeil, toux,... de

même que tous les médicaments délivrés, les aspirations oro trachéales, la kinésithérapie respiratoire et ses modalités, s'ils sont sous ventilation mécanique ou non et s'ils sont sédatisés ou non.

La DVE

Le cathéter de DVE est implanté dans la corne frontale du ventricule latéral droit et est connecté à une burette puis à une poche de recueil. Le système utilisé pour cette étude est commercialisé par la société Intégra Neurosciences (Integra Neurosciences Integra Lifesciences Holdings Corporation, Plainsboro, New Jersey, USA).

La « hauteur » de la DVE (correspondant à la hauteur du système de recueil, exprimée en centimètres, par rapport au méat auditif externe) se situe entre 5 et 12 cm (moyenne : 8.8 cm). Le méat auditif externe correspond à la projection des foramen inter ventriculaire. Cette hauteur de la dérivation est déterminée de manière assez empirique, de manière en tout cas à obtenir une PPC optimale et à éviter un drainage excessif du LCS en fonction de l'état clinique du patient.

Mesure du débit externalisé du LCS par la DVE : Q'_{extcsf}

Une balance électronique de précision, au 1/100 g (Mettler PM4000, Mettler Instruments SA, Switzerland) est utilisée pour peser en continu le système de drainage extracrânien (cathéter, burette, poche de recueil). On réalise, préalablement à toute mesure, une vidange et un changement de la poche de recueil et un tarage du système « à vide ».

Le matériel utilisé comporte aussi un support télescopique pour la balance permettant de faire varier la hauteur du plateau qui supporte la balance.

Un logiciel spécifiquement créé pour l'étude (conception : M. Bruno Demoulin, laboratoire de Physiologie de la faculté de Médecine de Nancy – EA3450) a permis de calculer le débit instantané de sécrétion du LCS en fonction du poids mesuré par la balance. Ce logiciel permet de stocker les données recueillies sur disque dur et sous forme de tableau

Excel. Le système permet une sortie digitale à 1Hz et un contrôle qualité binaire. Ce dernier est particulièrement utile dans un environnement de réanimation car il permet de supprimer des valeurs « aberrantes » liées aux vibrations, aux flux d'air présents dans les chambres ou aux allées et venues dans la chambre du patient. Le logiciel permet, pour le personnel réalisant l'étude, la saisie directe sur un menu des « événements » : aspirations trachéales, kinésithérapie respiratoire, injections, soins, périodes où la DVE est clampée (patient mobilisé pour se rendre au scanner, par exemple). Ces événements s'inscrivent en temps réel sur la courbe des variations de Q_{extcsf} .

La balance est reliée à un ordinateur portable (Dell, Dimension L500r, Pentium III) qui contient le logiciel conçu pour l'étude.

Le débit externalisé du LCS par la DVE, Q_{extcsf} , est déterminé de manière instantanée, puis enregistré sur la base d'une minute, puis moyenné sur cinq minutes (« moving average »).

Il est nécessaire, avant de débiter un enregistrement, de synchroniser les horloges du scope du patient (elle-même est déjà synchronisée avec l'horloge du mouchard) et de l'ordinateur. La durée d'un enregistrement par patient est de 24 heures et n'interfère en rien vis à vis de la qualité des soins donnés au patient.

Mesure de la PIC

Un capteur de pression (Codman Microsensor Basic Kit, Reference 826631, Codman, Johnson and Johnson Professional Inc, Raynham, Massachussets, USA) est implanté en intracérébral au cours de la même procédure de pose de la DVE. Les valeurs de PIC sont également transmises au logiciel.

Rappelons que, chez l'adulte, en decubitus dorsal, la valeur normale de la PIC se situe entre 120 et 180 mmH₂O, c'est-à-dire en dessous de 14 mmHg (20).

Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne +/- déviation standard.

Les tests utilisés dans cette étude sont : le Chi-2, le test de Mann et Whitney et l'analyse de corrélation. Ils sont réalisés avec le logiciel WINKS (WINKS SDA6 Software, Windows Kwikstat, Texasoft, USA).

Des valeurs de $p < 0.05$ sont considérées comme significatives.

3) Résultats

Les résultats de cette recherche clinique sont rapportés dans l'article « Cerebrospinal fluid outflow and intracranial pressure in hydrocephalic patients with external ventricular drainage », accepté pour publication dans la revue *Acta Neurologica Scandinavica* (Référence ANE-O-09-05-217) et fourni dans la rubrique « Annexes ».

Douze patients ont été inclus entre mai et décembre 2008. Il s'agit de cinq hommes et de sept femmes âgés de 30 à 69 ans.

Tous présentent une hydrocéphalie aiguë nécessitant la pose en urgence d'une DVE avec les étiologies suivantes :

- Hémorragie sous arachnoïdienne : n=3
- Traumatisme crânien : n=1
- Hydrocéphalie post chirurgie (tumeur intra ventriculaire) : n=2
- Hémorragie intra cérébrale : n=6 (dont 2 hématomes de la fosse cérébrale postérieure).

Le contrôle qualité des paramètres enregistrés retrouve pour un patient des valeurs anormales pendant plus de 80% du temps de mesure, et ces données n'ont donc pas pu être exploitées. Au total, les données issues de 11 patients sont exploitables.

Les caractéristiques anthropométriques de ces patients sont résumées dans le tableau I (qui correspond au tableau 1 de l'article).

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Sex (M/F)	M	F	M	M	M	M	F	F	M	F	F
Age at admission (years)	30	38	67	67	52	60	58	69	69	50	37
Clinical presentation	coma	coma	coma	coma	coma	GCS 14	coma	coma	coma	coma	Aphasia, left hemiparesis
CT-scan at admission	SHA	SHA	IVH, SHA	IVH, SHA	aSDH, IPH	IVH	SHA	IPH, IVH	PFH	IPH	IVH
Sedation	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-
Paralyzed	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artificial ventilation	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-
Height of EVD (*)	5	12	10	10	12	5	10	8	10	10	5

GCS: Glasgow Coma Scale

IPH: (Intracerebral) Intraparenchymal hematoma

IVH: Intraventricular haemorrhage

PFH: Posterior Fossa Hematoma

aSDH: acute Subdural Hematoma

SHA: Subarachnoid haemorrhage

(*): centimetre above the external auditory meatus.

Tableau I. Caractéristiques anthropométriques des patients et étiologies de l'hydrocéphalie.

Le Tableau II présente les paramètres vitaux, la PIC, le profil de sécrétion et le devenir du patient (GOS et s'il a été valvé ou non). Il correspond au tableau 2 de l'article.

Patient	Mabp (av)	Mabp (sd)	HR (av)	HR (v)	ICP (av)	ICP (sd)	Q'csf	Pattern	GOS	shunt
1	98.82	4.40	108.40	1.42	14.05	2.21	12.05	continuous	4	-
2	86.06	2.30	78.19	4.41	13.31	2.49	1.49	discontinuous (*)	5	-
3	100.39	7.20	86.74	8.07	11.30	1.54	6.48	continuous	3	+
4	-	-	-	-	-	-	2.17	discontinuous	3	+
5	152.48	10.11	81.00	3.92	10.69	1.80	12.04	discontinuous	3	-
6	-	-	-	-	-	-	10.39	continuous	4	+
7	94.57	7.96	91.59	11.32	8.78	2.28	6.96	discontinuous	1	- (**)
8	87.18	4.92	69.49	4.42	14.99	2.64	7.62	continuous	1	-
9	101.61	11.42	61.15	15.74	8.05	1.57	6.35	continuous	3	-
10	82.99	5.14	86.37	3.67	14.41	3.23	8.64	continuous	3	-
11	89.28	4.41	95.11	4.34	16.12	2.18	8.57	discontinuous	4	+
Average	99.26		84.23	6.37	12.41		7.52			

Mabp: Mean arterial blood pressure (mmHg)

av: average

Q'csf : CSF outflow rate (ml/h)

Sd: standard deviation

HR: Heart rate (bpm)

v: index of variability

- : data non available

(*): "exhaust valve" profile

(**): theoretical indication for shunting (refused by the family due to poor condition)

Tableau II. Paramètres vitaux, PIC, le profil de sécrétion et devenir du patient (GOS et s'il a été valvé ou non).

Pour des raisons techniques, il n'a pas été possible de récupérer les résultats des paramètres vitaux pour les patients 4 et 6.

Pour tous les patients (en dehors des manœuvres d'aspiration trachéales entraînant une hypoxémie transitoire), la $StcO_2$ est supérieure à 95%.

Tous les patients, à l'exception du patient 5, ont une PAM normale. Sept présentent une tachycardie ($FC > 80/\text{min}$). Il s'agit des patients 1, 3, 4, 5, 7, 10 et 11.

La PIC moyenne se situe dans les valeurs normales pour tous les patients.

Les enregistrements réalisés au début de notre étude étaient pratiquement inutilisables (voir figures 33 et 34), en raison d'un bruit de fond trop important imposant un filtrage des mesures sur 20 points. Malgré ce filtrage, l'interprétation des courbes et la corrélation des mesures avec les « événements » restait aléatoire, et en tout cas, nous semblait insuffisamment précise.

Un second logiciel a alors été réalisé par le laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Nancy (conception Bruno Demoulin) intégrant en outre un système de contrôle qualité des mesures et permettant de limiter le bruit de fond. (Par exemple, les mesures de poids du LCS recueilli dans son sac de drainage pouvaient être négatives en raison des déplacements d'air à l'intérieur de la chambre du patient, ou en raison des allées et venues du personnel ou de la famille du patient).

La conception de ce nouveau logiciel a nécessité trois mois.

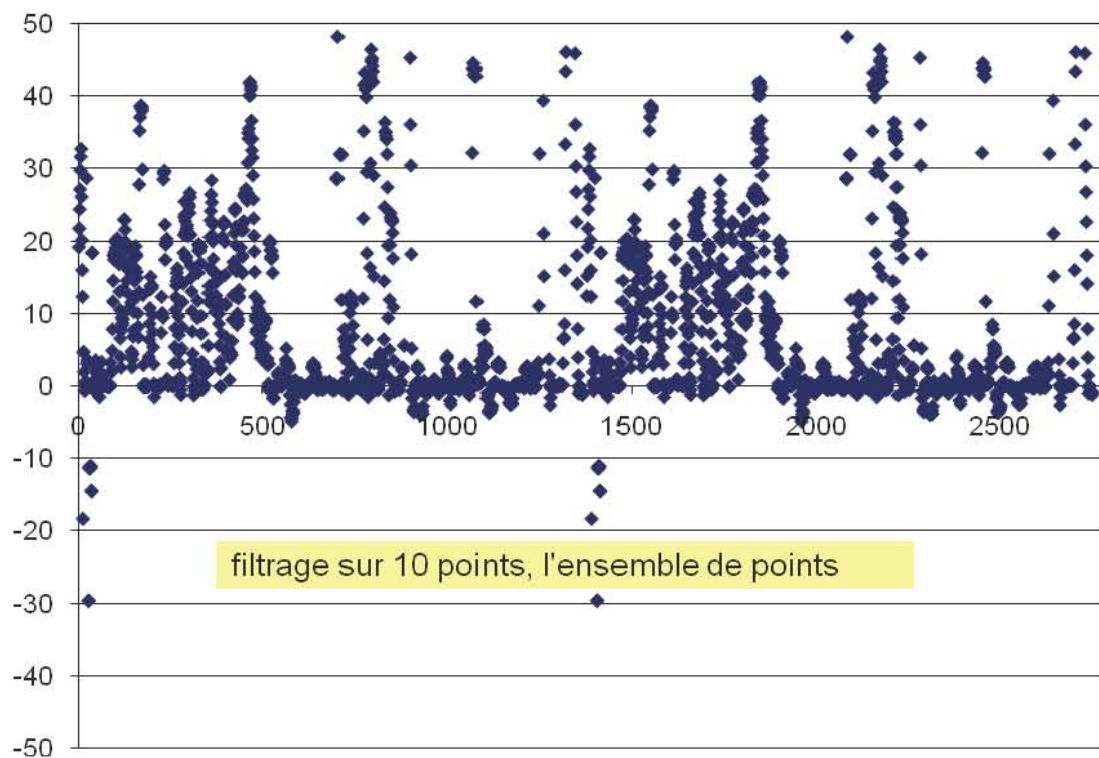


Figure 33. Données brutes, après filtrage sur 10 points, sur 24 heures, concernant le débit externalisé de LCS. Les échelles sont arbitraires.

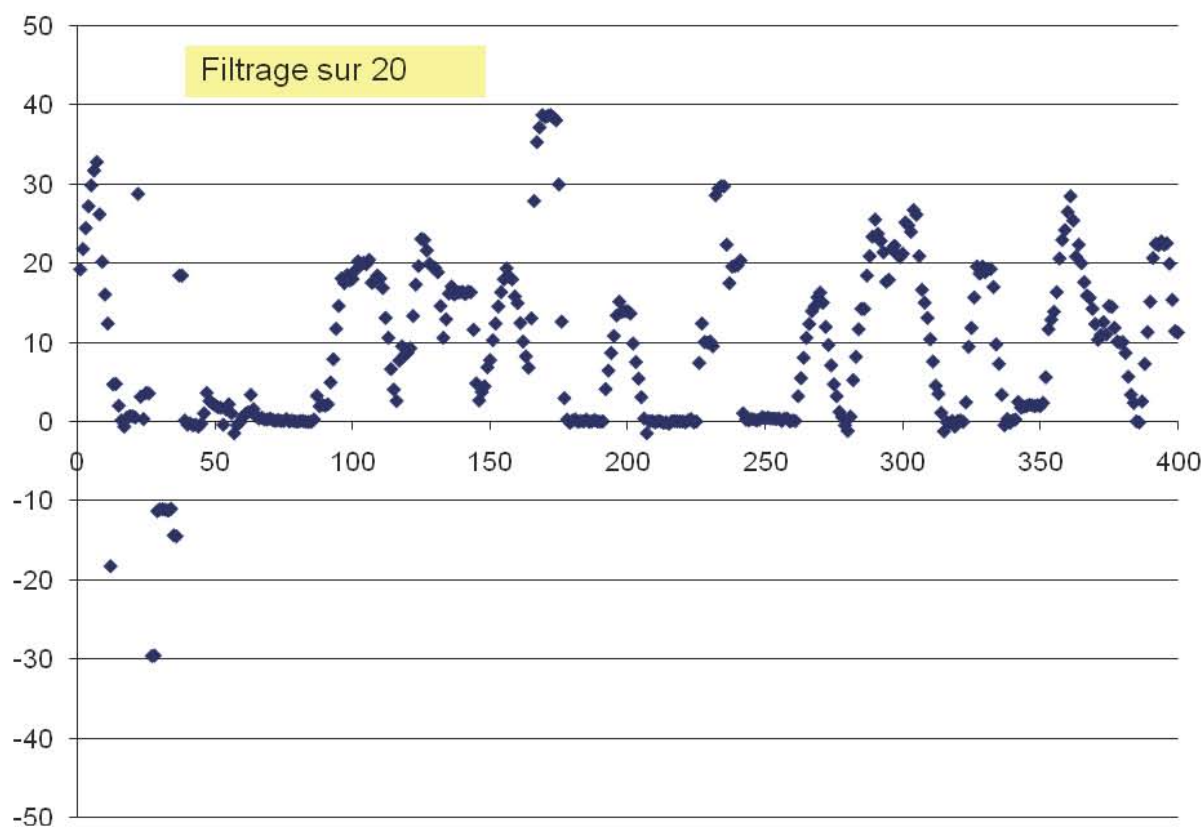


Figure 34. Même exemple que sur la figure précédente, avec un filtrage des données de Q'_{extcsf} sur 20 points. La courbe reste encore difficilement interprétable.

Les tableaux suivants montrent le type de données (et leur présentation) recueillies à l'aide du système de mesure des différents paramètres étudiés et du logiciel mis en place.

	Time	Vital Sign	ART/s(mmHg)	ART/d(mmHg)	ART/m(mmHg)	ICP/m(mmHg)	HR/ECG1	SpO2	CO/BT2	Poids	Débit (ml/h)
09:15	06-juin-08	112	65	81	2	65	100	36.7			
	09:15										
09:16	06-juin-08	111	64	81	3	66	100	36.7			
	09:16										
09:17	06-juin-08	113	67	82	3	68	100	36.7			
	09:17										
09:18	06-juin-08	111	63	80	5	64	100	36.7			
	09:18										
09:19	06-juin-08	112	65	82	3	64	100	36.7			
	09:19										
09:20	06-juin-08	112	65	82	2	66	100	36.6			
	09:20										
09:21	06-juin-08	110	64	80	3	65	100	36.6			
	09:21										
09:22	06-juin-08	112	65	82	4	69	100	36.6		1.5	
	09:22										
09:23	06-juin-08	113	66	82	5	68	100	36.6		1.5	
	09:23										
09:24	06-juin-08	114	66	83	4	68	100	36.6		1.5	
	09:24										
09:25	06-juin-08	111	63	80	4	65	100	36.6		1.5	18
	09:25										
09:26	06-juin-08	111	64	81	4	68	100	36.7		1.52	18.24
	09:26										
09:27	06-juin-08	111	64	81	3	65	100	36.7		1.58	0.96
	09:27										
09:28	06-juin-08	113	65	82	5	68	100	36.6		1.59	1.08
	09:28										
09:29	06-juin-08	112	64	81	4	65	100	36.6		1.94	5.28
	09:29										
09:30	06-juin-08	113	65	82	2	63	100	36.6		1.99	5.88
	09:30										
09:31	06-juin-08	111	64	80	3	66	100	36.7		1.99	5.64
	09:31										
09:32	06-juin-08	114	66	83	4	68	100	36.6		1.99	4.92
	09:32										
09:33	06-juin-08	111	64	81	5	65	91	36.7		2.04	5.4
	09:33										
09:34	06-juin-08	112	65	82	4	65	100	36.6		2.05	1.32
	09:34										

Tableau III. Exemple d'enregistrement brut obtenu (ici de 09h15 à 09h34, patient #6). Ces enregistrements, disponibles sous forme de tableaux Excel, couvrent 24 heures. Les horaires de mesure, les différents paramètres vitaux étudiés (Pas, Pad, PAM, FC, SpO2), le poids du sac collecteur de la DVE et le débit de LCS extériorisé sont enregistrés chaque minute.

16:27:41
poids valide
0.03 1
0.03 1
0.04 0
0.03 0
0.03 0
0.04 0
0.04 0
0.04 0
0.04 0
0.04 0
0.04 0
0.04 0
0.04 0
0.04 0
0.04 0
0.04 0
0.04 0
0.04 0
0.03 0
0.02 1
0.01 1
0.01 0

Tableau IV. Exemple de tableau réalisé pour chacun des patients (ici : patient 2), pendant toute la durée de l'enregistrement : sur la colonne de gauche figure le poids instantané du LCS qui arrive dans la poche de recueil (1 mesure par minute). La colonne de droite concerne le contrôle qualité binaire branché sur l'ordinateur: « 1 » indique une mesure considérée comme valide et « 0 » une mesure non retenue.

Les résultats sont ensuite moyennés heure par heure (« moving average ») et présentés, pour chaque patient, dans les tableaux Excels suivants.

heure	time pt 5	mapmoy5	PICmoy5	HRmoy5	Q'moy5
1	5:00:00 pm	100.2	20.3	111.933333	10.461066
2	6:00:00 pm	96.67	13.4833333	110.366667	7.61418
3	7:00:00 pm	96.6	14.0666667	106.866667	10.93936
4	8:00:00 pm	98.08	15	105.033333	12.56756
5	9:00:00 pm	96.9	10.5333333	102.816667	8.59974
6	10:00:00 pm	102.5	13.4833333	102.216667	9.46462
7	11:00:00 pm	103.9	18.4385965	104.583333	13.57052
8	12:00:00 am	103.1	10.1833333	102.842105	8.61448
9	1:00:00 am	104.5	13.3333333	99.9166667	9.7483
10	2:00:00 am	112.4	15.2833333	100.85	8.4265
11	3:00:00 am	112.3	14.8166667	101.283333	12.9648
12	4:00:00 am	106.7	16.05	100.466667	11.6022
13	5:00:00 am	107.5	11.0833333	97.6666667	11.6204
14	6:00:00 am	104.3	9.7	97.2166667	13.1606
15	7:00:00 am	105.3	12.0166667	97.5666667	12.6336
16	8:00:00 am	105.1	11.4333333	99.9833333	13.6642
17	9:00:00 am	99.37	9.65	111.9	20.1186
18	10:00:00 am	84.78	10.0166667	116.033333	15.1038
19	11:00:00 am	87.77	12.8333333	116.883333	13.9442
20	12:00:00 pm	94.17	17.0877193	122.95	14.8004
21	1:00:00 pm	89.91	18.0833333	129.45614	11.366
22	2:00:00 pm	80.37	15.8596491	128.766667	13.657
23	3:00:00 pm	80.72	15.8596491	125.649123	12.4168
24					
mean	time pt 5	98.82	13.8519832	108.402059	12.0460403
sd		9.06	3.02086849	10.2819582	2.77161113

Tableau V. patient #5. Résultats moyennés sur une heure (PAM, FC, PIC et Q^{ext}csf). Les moyennes et déviation standard sont indiquées pour chaque variable.

time pt 5	mapsd	PICsd	HRsd	Q'csf
5:00:00 pm	3.18984972	2.18236382	0.68560666	0.85199905
6:00:00 pm	2.0474595	2.75742449	1.23462293	0.77014901
7:00:00 pm	1.74860719	1.06550961	0.72408134	2.78126224
8:00:00 pm	10.940969	1.0229016	0.75838067	1.41470869
9:00:00 pm	1.83838544	1.44972236	0.79172985	0.98343225
10:00:00 pm	2.63912329	1.28177137	1.82349698	2.23906064
11:00:00 pm	1.63506768	2.53445188	0.92592906	1.17755276
12:00:00 am	4.89686872	8.68088529	1.55597321	0.91551819
1:00:00 am	8.23489887	1.71228529	1.55456318	2.0590447
2:00:00 am	3.0437024	2.44718217	1.07079885	1.88633516
3:00:00 am	1.94732904	1.85117156	0.66617213	3.60459819
4:00:00 am	3.72573126	2.12723794	0.92912692	3.12953627
5:00:00 am	15.7150743	3.72542797	1.48057097	2.75495412
6:00:00 am	1.4570111	0.92592906	0.66617213	2.07635698
7:00:00 am	4.27791596	1.07829118	1.58773548	0.58333117
8:00:00 am	7.63991895	5.64933374	2.89061407	1.87513688
9:00:00 am	8.58845632	1.4186012	4.90831187	8.28381244
10:00:00 am	1.90531519	0.60576328	1.22081755	5.36789856
11:00:00 am	3.20680773	0.77002458	1.10609508	0.96963596
12:00:00 pm	2.52557539	2.25619048	4.06900229	2.21913313
1:00:00 pm	3.98336138	1.4051017	0.59970753	1.3558101
2:00:00 pm	2.77376735	1.2926345	2.30229559	0.90613951
3:00:00 pm	3.20019188	2.6954896	2.03093247	1.15852917
mean	4.3983212	2.21459542	1.54707551	2.14625805
sd	3.55188259	1.79559643	1.10381148	1.7445769

Tableau VI. Patient #5. Déviations standard horaires pour chaque variable.

A partir des données Excel recueillies, un index de variabilité est calculé pour chaque paramètre étudié et par patient.

timept5	mapcv	PICcv	HRcv	Q'cv
5:00:00 pm	3.18454215	10.6854328	0.6125134	7.91379384
6:00:00 pm	2.11806155	13.5833719	1.11865563	10.0620461
7:00:00 pm	1.81015237	7.90241987	0.67755584	24.1261471
8:00:00 pm	11.1547687	7.27181232	0.72203809	11.4886202
9:00:00 pm	1.89719859	9.66481572	0.77004038	11.5561956
10:00:00 pm	2.57559202	12.1687156	1.7839527	22.1645282
11:00:00 pm	1.57318892	18.7969237	0.8853505	8.78770718
12:00:00 am	4.75181337	47.0799678	1.51297293	10.839666
1:00:00 am	7.880286	16.8145855	1.55585973	20.1748452
2:00:00 am	2.70751881	18.3538663	1.06177377	23.3978561
3:00:00 am	1.73455675	12.1123548	0.65773125	29.5265252
4:00:00 am	3.49232738	14.3570614	0.92481114	30.6396737
5:00:00 am	14.6254763	23.2113892	1.51594297	24.9497747
6:00:00 am	1.39761257	8.3542472	0.68524478	16.9167099
7:00:00 am	4.0638847	11.1164039	1.62733394	5.04873784
8:00:00 am	7.27149646	47.0124861	2.89109592	15.6888962
9:00:00 am	8.64319656	12.4075907	4.38633769	56.925594
10:00:00 am	2.24727564	6.2773397	1.05212658	27.5729328
11:00:00 am	3.65378777	7.68743341	0.94632404	8.3488545
12:00:00 pm	2.68202697	17.580705	3.30947726	15.1187705
1:00:00 pm	4.4302751	8.2228744	0.46325151	10.9480789
2:00:00 pm	3.45139031	7.14820923	1.7879593	8.65132243
3:00:00 pm	3.96459329	16.9958968	1.61635229	8.9186233
mean	4.40482706	15.4263436	1.41585659	17.8159087
sd	3.36290884	10.945804	0.95769029	11.5124825

Tableau VII. Calcul d'un index de variabilité pour chaque paramètre (exemple : patient 5).

Les exemples de graphiques suivants, établis pour chaque patient, montrent les variations de $Q'_{ext}csf$, de la PIC, et des paramètres vitaux (FC, StO₂, PAM).

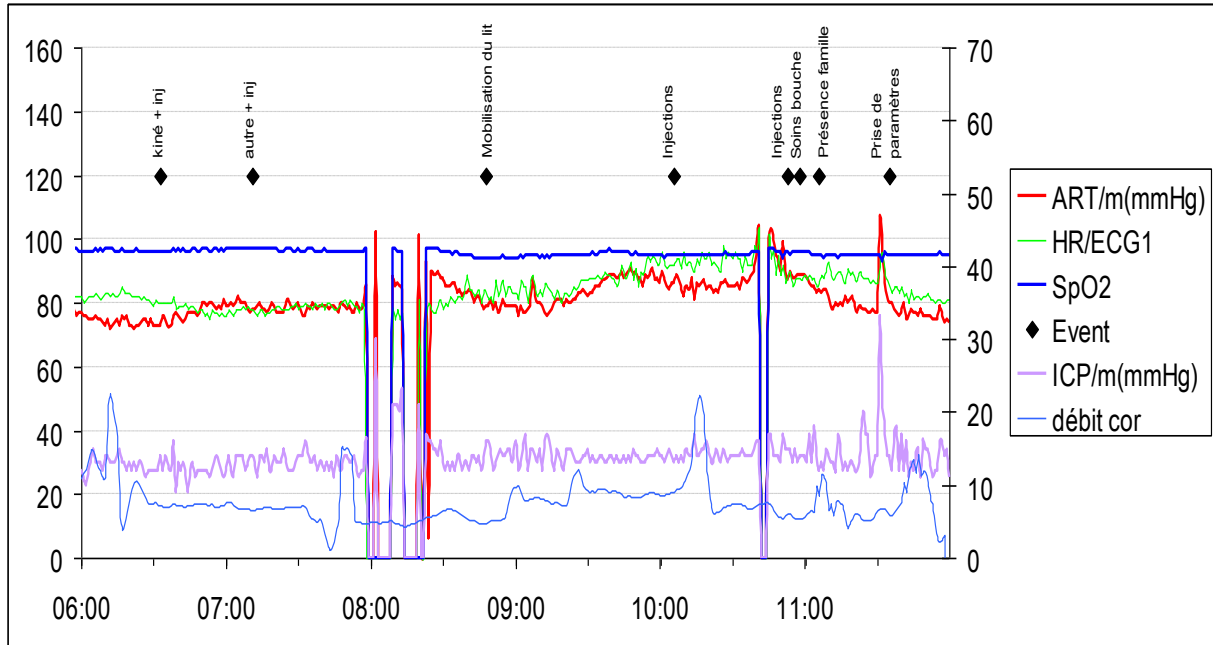


Figure 35. Exemple de tracé obtenu (patient #3, entre 06 heures et 12 heures). Le débit externalisé de LCS est en bleu, la PIC en mauve, la PAM en rouge, la FC en vert et la saturation en oxygène transcutanée en bleu foncé. Les « événements » (kinésithérapie, injections,...) sont figurées par des losanges noirs et sont directement inscrits par l'équipe infirmière en utilisant le clavier de l'ordinateur fourni. Une échelle différente est nécessaire pour que l'ensemble des paramètres puisse être figuré sur le même graphique. Les horaires d'enregistrement sont figurés en abscisse.

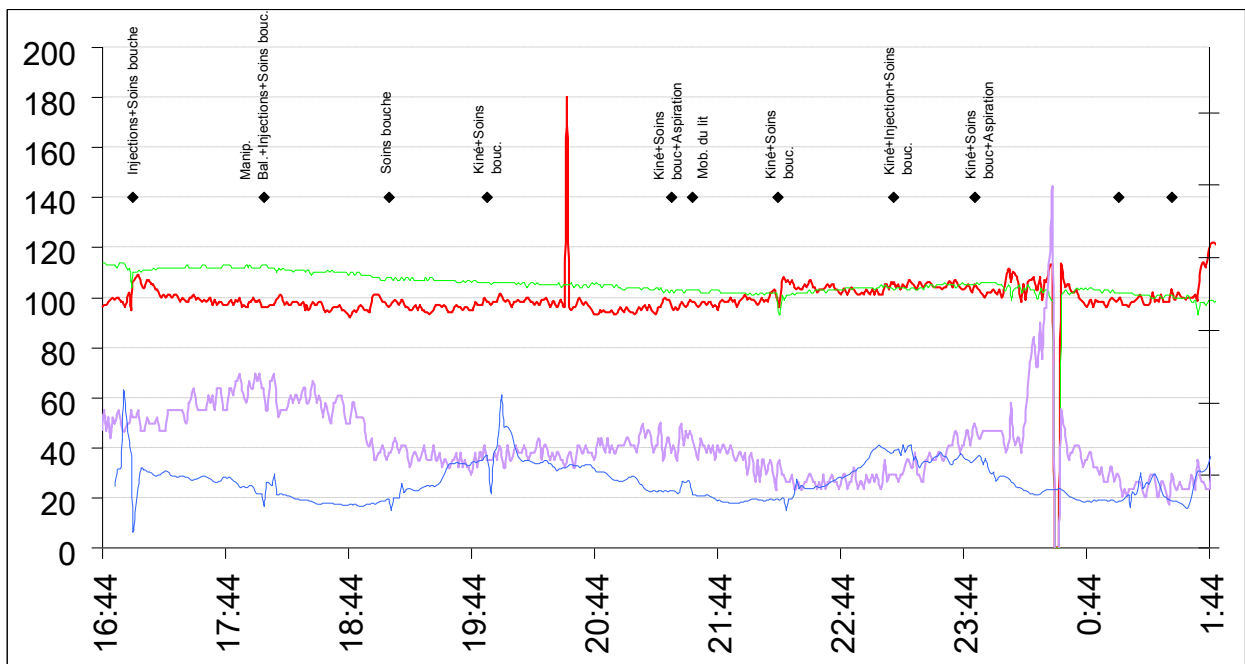


Figure 36. Exemple de tracé obtenu (patient #1). Ce tracé montre des variations de $Q'_{ext}csf$ et de la PIC en opposition de phase. La PAM et la FC restent stables.

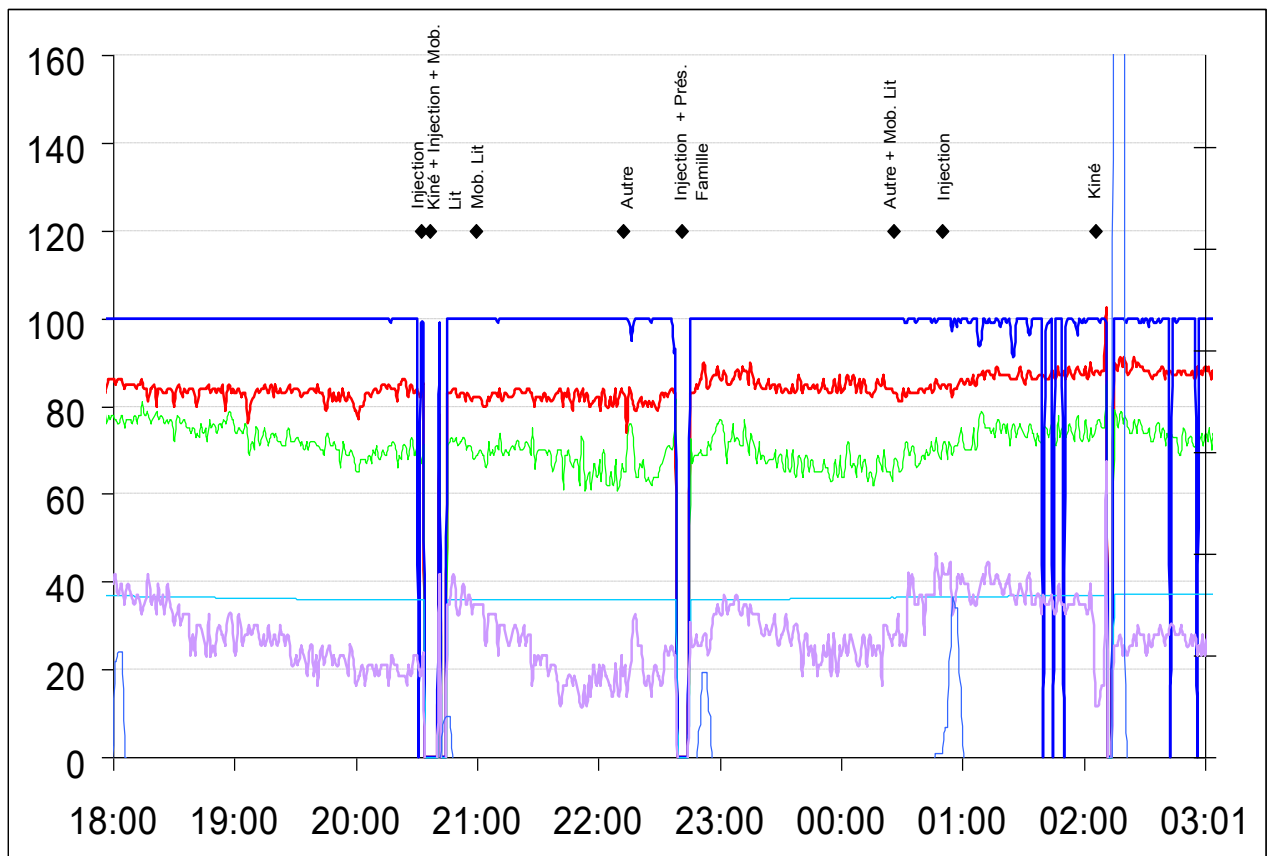


Figure 37. Ce graphique montre une PIC dont la moyenne se situe dans les limites supérieures de la normale, avec un débit externalisé de LCS nul le plus souvent, ne se positivant (sous forme de pics) que lors des manœuvres qui augmentent la pression intra thoracique. Nous avons dénommé ce profil : « soupape », car la DVE ne sert qu'à permettre au LCS d'être extériorisé lorsque la pression intra thoracique augmente. En dehors de ces périodes, le débit est nul, témoignant probablement d'une capacité de résorption du LCS restaurée. Cette patiente a pu être sevrée de sa DVE (patiente #2).

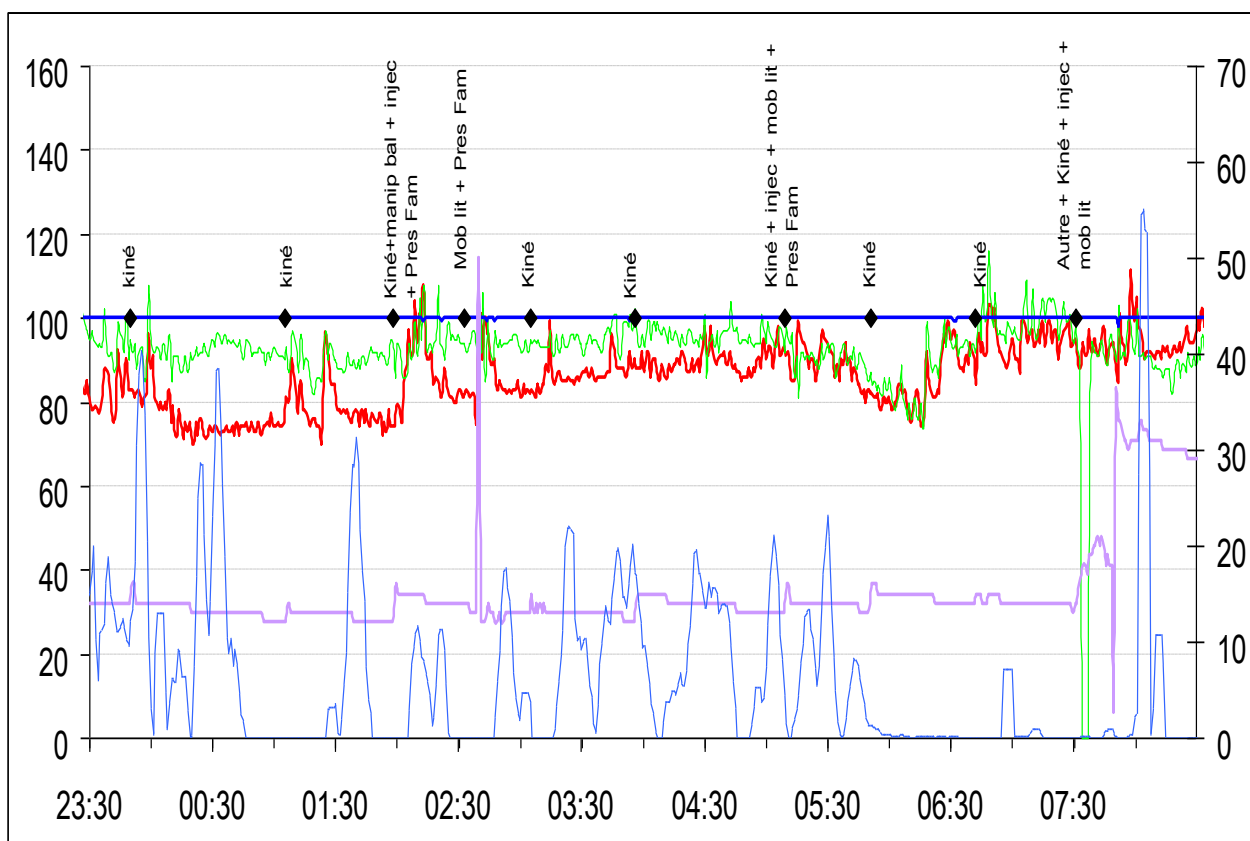


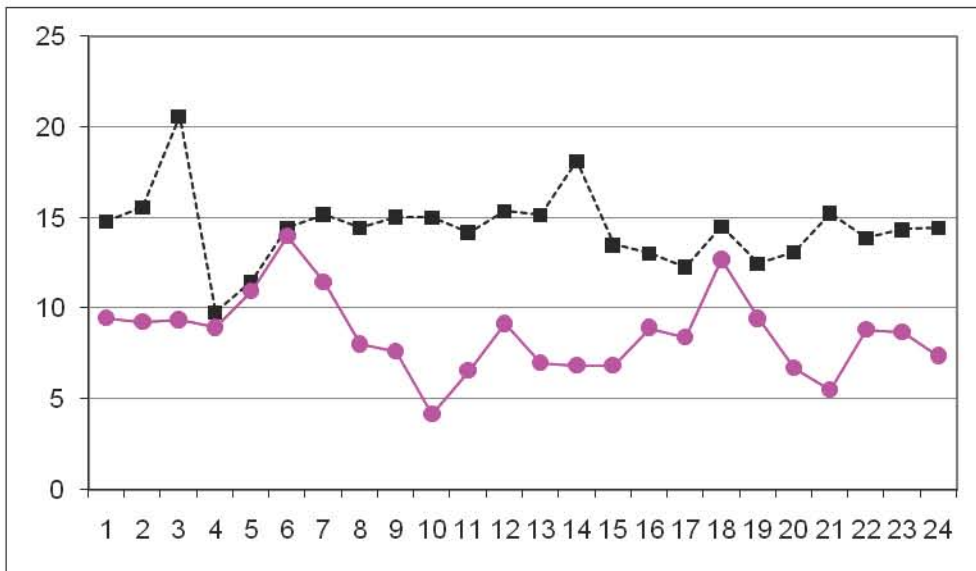
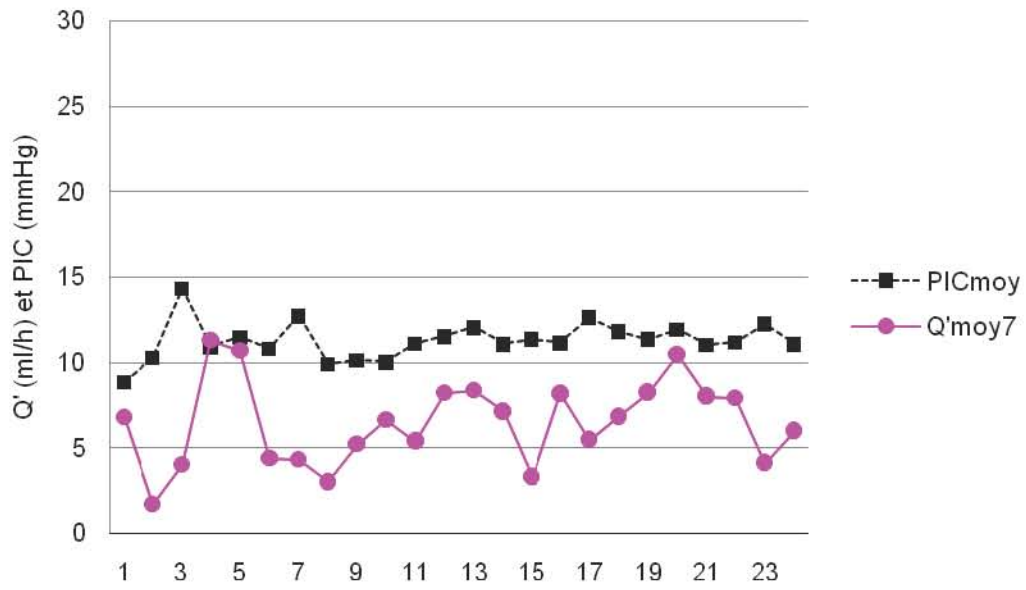
Figure 38. Graphique illustrant un débit externalisé de LCS discontinu. Le patient est par ailleurs tachycarde. La saturation en oxygène est stable à 100% pendant toute la durée de l'enregistrement.

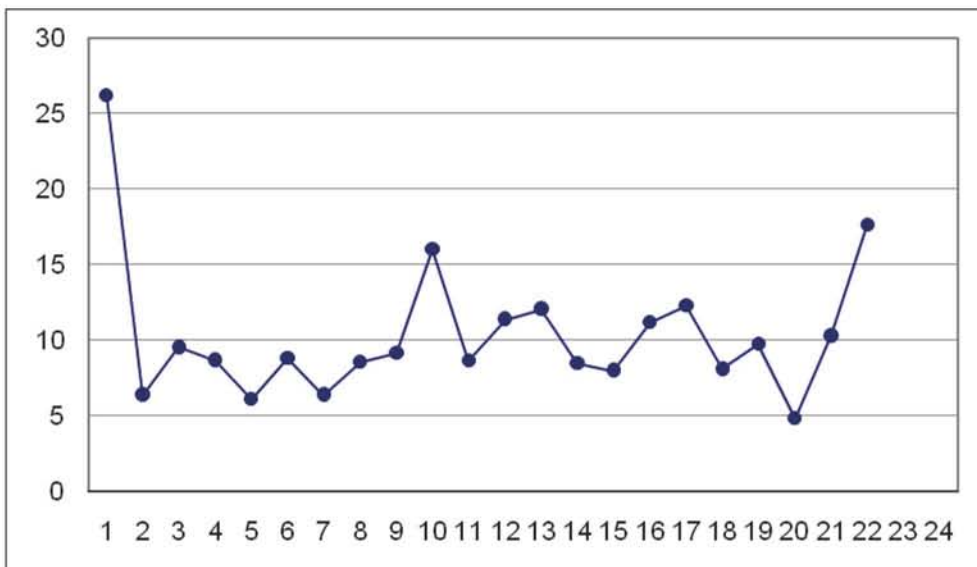
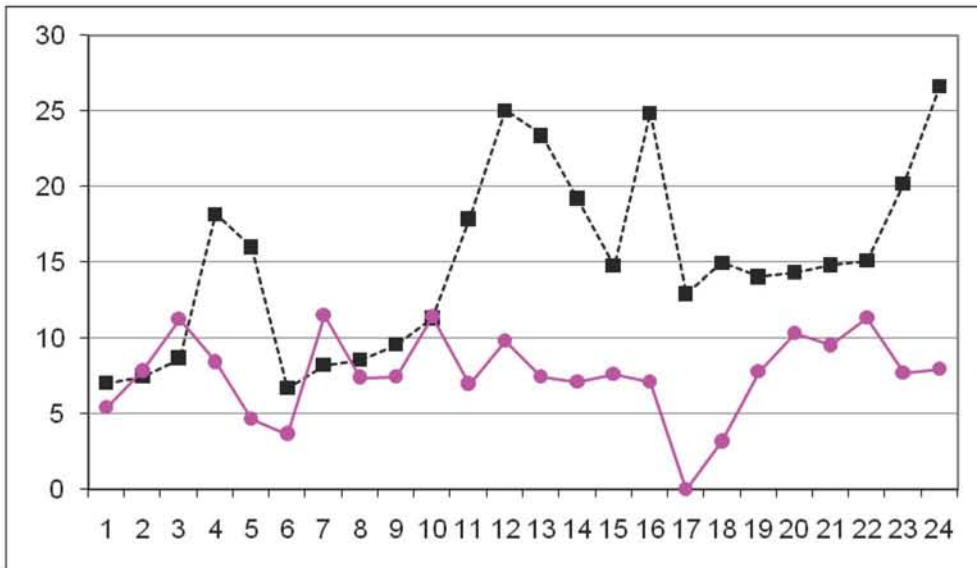
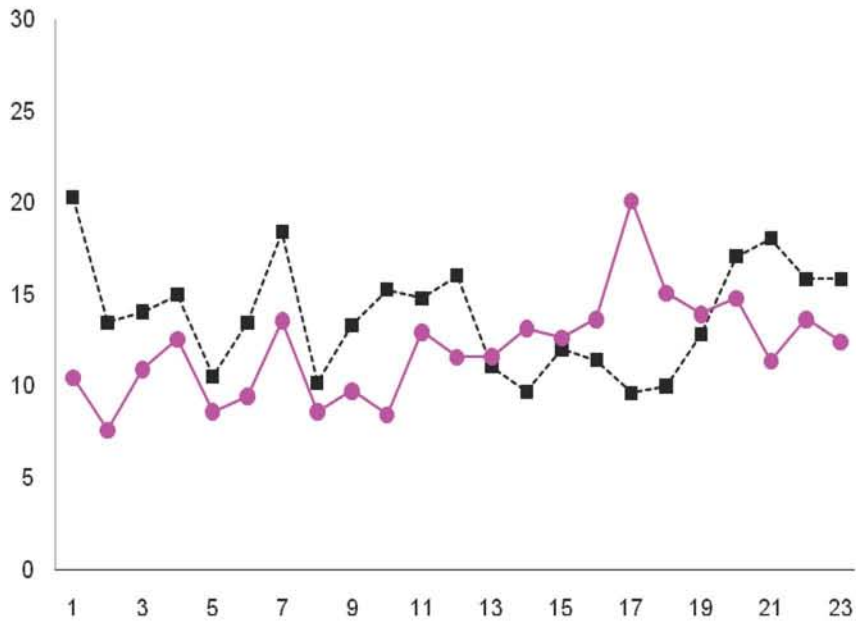
Profils de $Q'_{ext}csf$ et relation $Q'_{ext}csf$ et PIC

Les graphiques suivants, établis pour chacun des patients de la série, montrent les variations sur 24 heures de $Q'_{ext}csf$ et de la PIC. A partir de ces variations ont été établis deux types de profils (analyse qualitative). Six patients (cf Tableau II) présentent un profil que nous avons nommé « continu », où $Q'_{ext}csf$ varie peu en fonction du temps. Cinq patients présentent un profil « discontinu », avec un $Q'_{ext}csf$ très irrégulier où des pics d'écoulement de LCS voisinent avec des périodes où la sécrétion est très diminuée, voire nulle.

Au niveau des graphiques, les carrés représentent la valeur de la PIC moyennée sur une heure et les ronds $Q'_{ext}csf$. L'échelle de temps est en abscisse.

Variations de Q'_{ext} et de la PIC pendant 24 heures





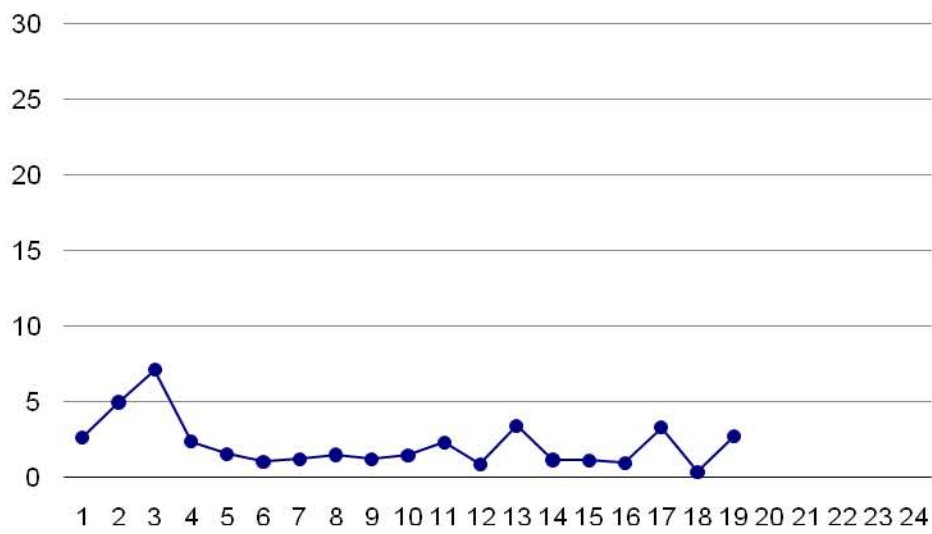
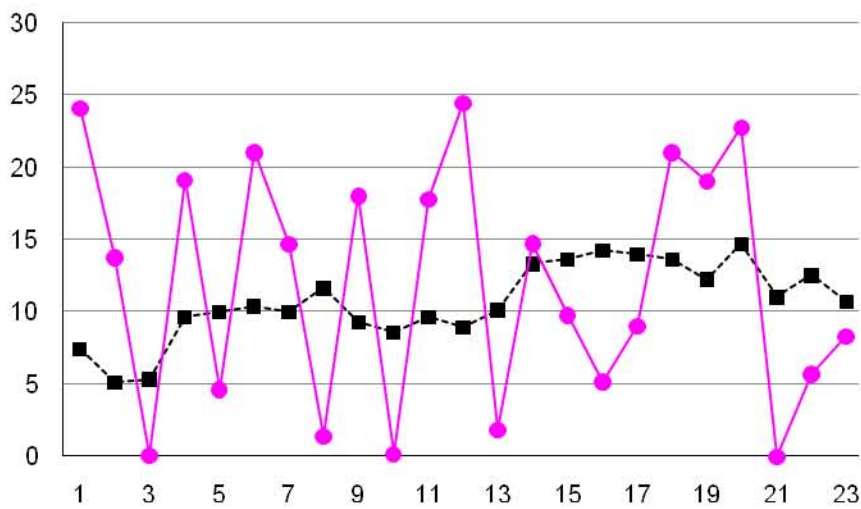
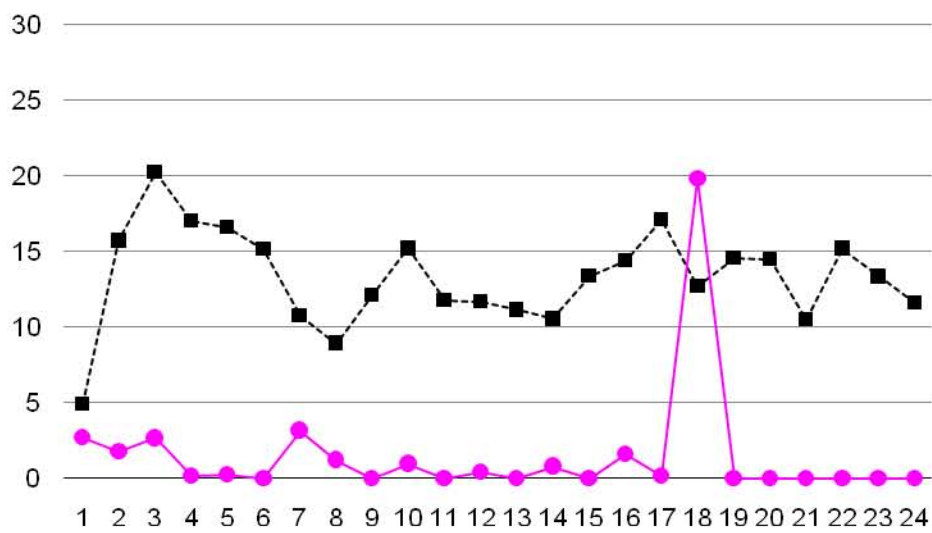


Figure 39. Profils continus (6 patients).



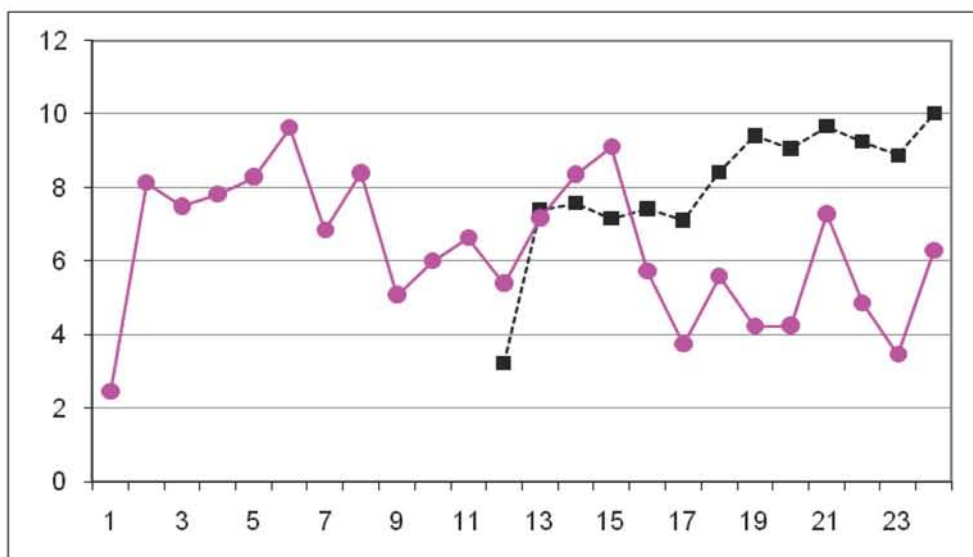
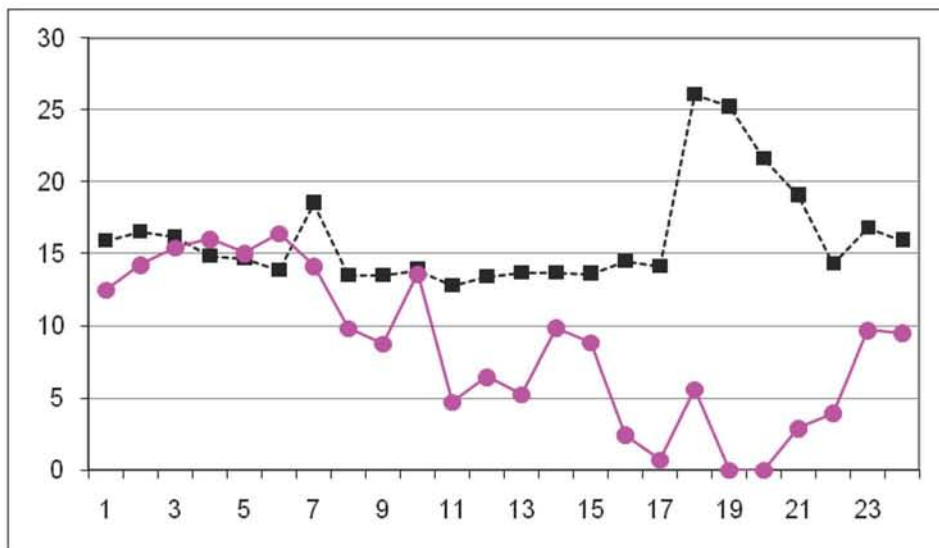
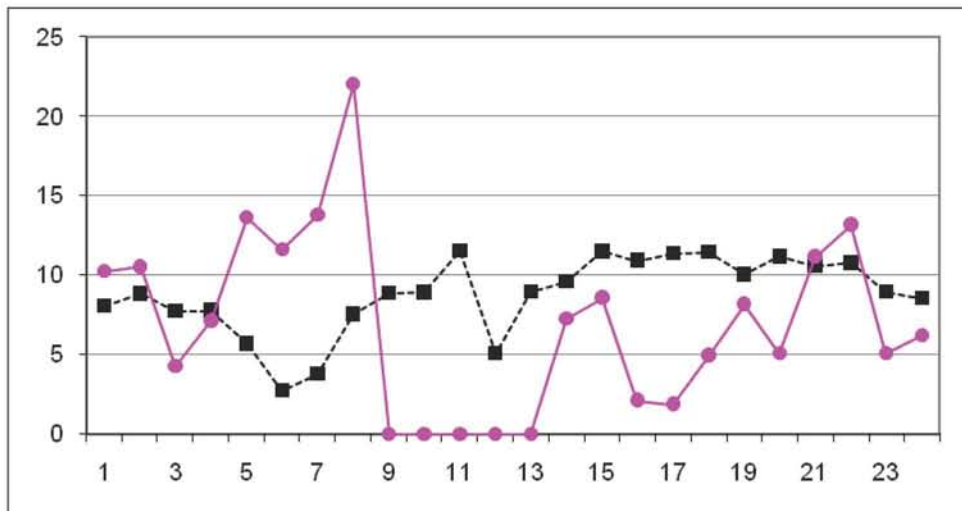


Figure 40. Profils discontinus (5 patients).

Nous avons très souvent observé un pic de $Q''_{\text{ext}}\text{csf}$ coïncidant avec des manœuvres telles que la kinésithérapie respiratoire, les aspirations trachéales ou la toux (figure 41).

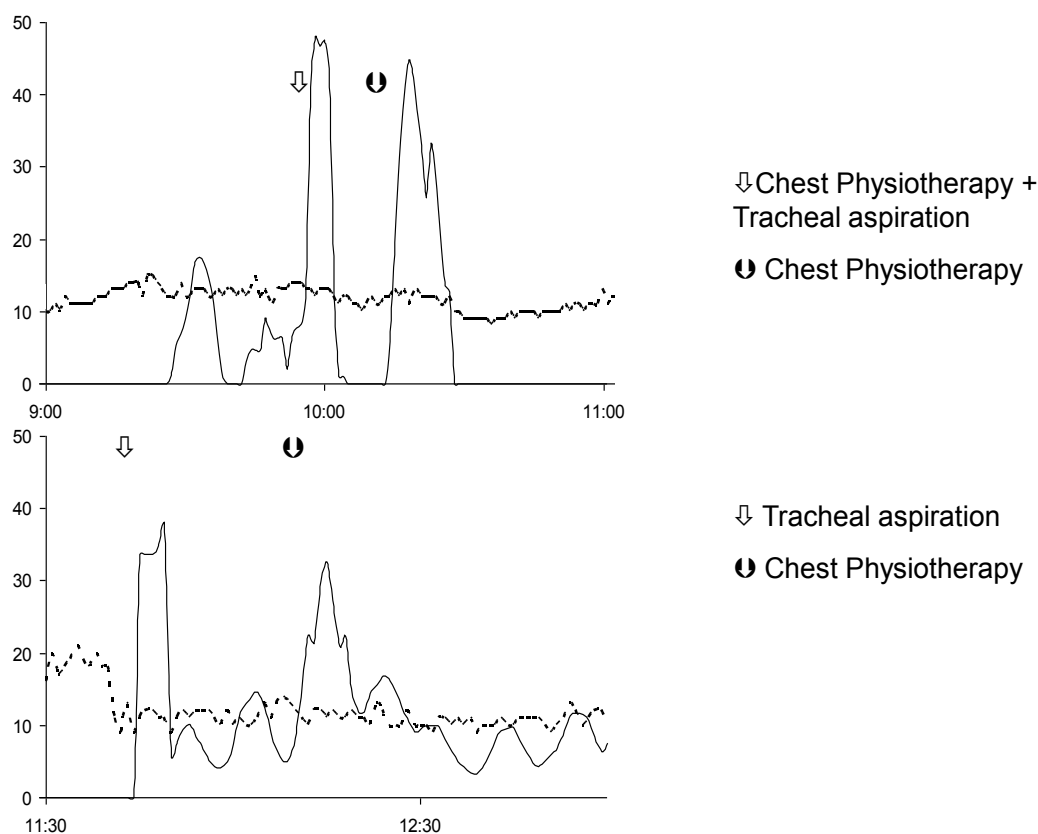


Figure 41. (qui correspond à la figure 4 de l'article). Illustration des relations étroites entre l'augmentation importante de $Q''_{\text{ext}}\text{csf}$ (trait plein) et les manœuvres de kinésithérapie respiratoire (dont le début est indiqué par les flèches creuses). A noter la remarquable stabilité de la PIC(en pointillés) au cours de ces manœuvres.

Pour un patient (patient #2), $Q''_{\text{ext}}\text{csf}$ est pratiquement nul tout au long de l'enregistrement, sauf lors d'un brusque pic de sécrétion. Nous avons appelé ce profil (qui appartient au groupe de profils discontinus) « profil soupape » (figure 42).

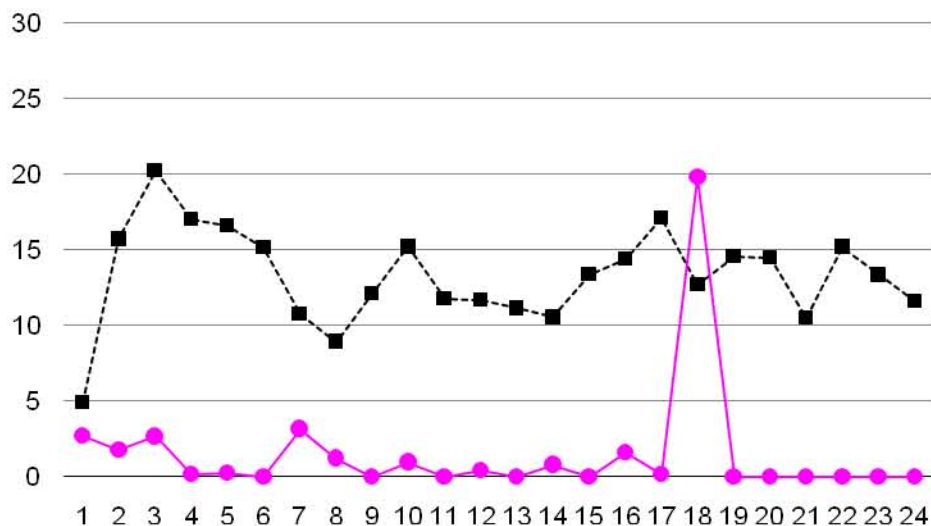


Figure 42. Patient #2. Profil « soupape » (discontinu) de Q'_{extcsf} .

On retrouve une variabilité intersujets importante en ce qui concerne Q'_{extcsf} (voir tableau II). Cependant, malgré les différences de profil de Q'_{extcsf} , les moyennes entre les deux groupes sont peu différentes : 8.6 +/- 2.3 ml/h pour le groupe avec profil continu et 6.4 +/- 4.4 ml/h pour le groupe avec profil discontinu.

La différence de moyenne entre les deux groupes n'est cependant pas significative ($p=0.33$).

L'analyse qualitative, visuelle, des relations Q'_{extcsf} et PIC ne retrouve pas de liaison entre ces deux variables. Au contraire, plusieurs exemples suggèrent des **variations indépendantes de Q'_{extcsf} et de la PIC**. Pour les patients avec un profil discontinu de Q'_{extcsf} , la PIC reste remarquablement stable. Pendant les manœuvres de kinésithérapie respiratoire, qui sont associées à une augmentation brusque de Q'_{extcsf} , la PIC varie très peu (figure 41).

Dans la dernière partie de l'enregistrement correspondant au patient 8, lorsque la PIC augmente jusqu'à 25 mmHg (avec par la suite décès du patient par hypertension intracrânienne), Q'_{extcsf} n'augmente pas (figure 43).

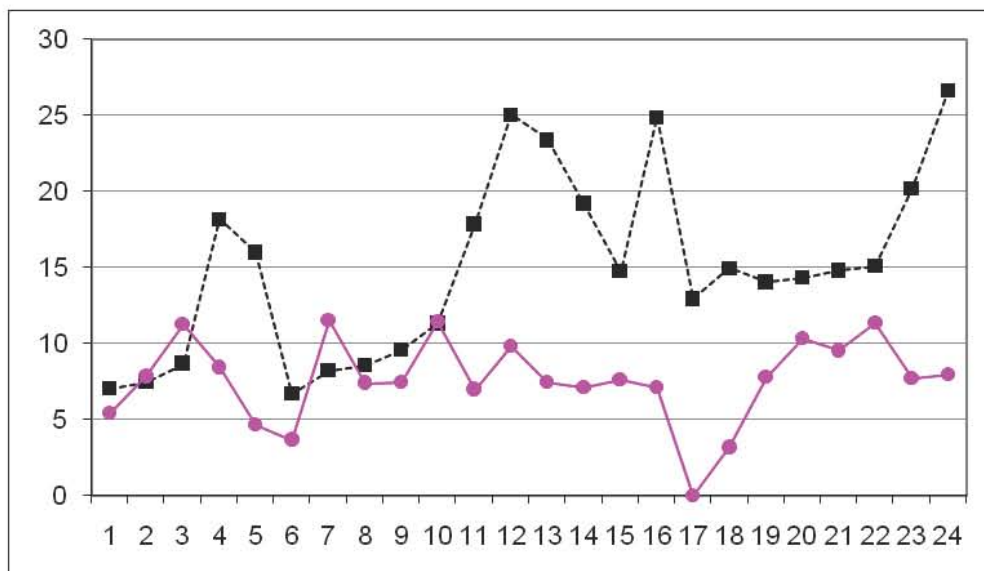


Figure 43. Patient 8. L'augmentation importante de la PIC en fin d'enregistrement ne s'accompagne pas d'une augmentation de Q_{ext}^{csf} .

En ce qui concerne le patient 11, la seconde moitié de l'enregistrement met en évidence une diminution progressive de Q_{ext}^{csf} sans modification de la PIC. Par la suite, la PIC augmente jusqu'à 25 mmHg alors que Q_{ext}^{csf} atteint sa valeur la plus basse sur tout l'enregistrement (Figure 44).

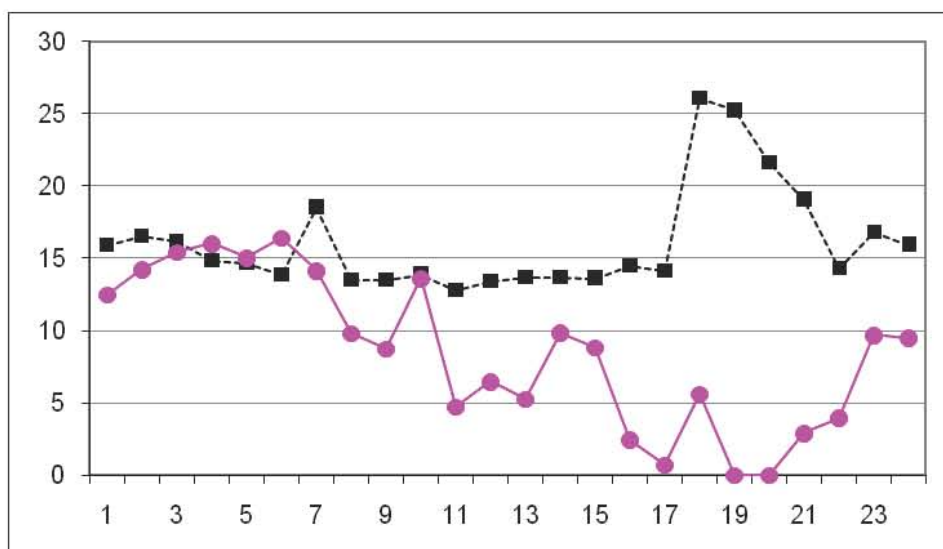


Figure 44. Patient 11. La seconde partie de l'enregistrement met en évidence un découplage entre Q_{ext}^{csf} et la PIC.

Concernant le patient 1, on remarque des oscillations apparemment en opposition de phase entre Q_{ext}^{csf} et la PIC (figure 36). **Cependant, on retrouve chez ce patient une corrélation bien plus évidente entre Q_{ext}^{csf} et PAM, et entre Q_{ext}^{csf} et PPC (PPC = PAM - PIC) (figure 45).**

Ce point est confirmé par l'analyse statistique qui montre, après calcul des coefficients de corrélation partiels, une corrélation forte entre $Q''_{\text{ext}}\text{csf}$ et PAM, PIC et PPC.

Cette corrélation est :

- Positive entre $Q''_{\text{ext}}\text{csf}$ et PAM ($r=0.33$; $p<0.0001$)
- Positive entre $Q''_{\text{ext}}\text{csf}$ et PPC ($r=0.39$; $p<0.0001$)
- Négative entre $Q''_{\text{ext}}\text{csf}$ et PIC ($r=-0.32$; $p<0.0001$)

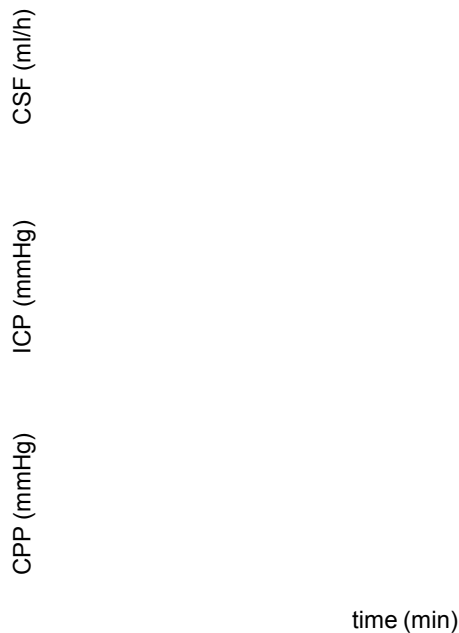


Figure 45. Graphique montrant un aspect de découplage entre $Q''_{\text{ext}}\text{csf}$ et PIC. On retrouve par contre une corrélation positive entre $Q''_{\text{ext}}\text{csf}$ et la pression de perfusion cérébrale (patient 1).

Devenir des patients

Le suivi des patients (de 46 à 206 jours) est suffisant pour apprécier la nécessité d'implanter ou non une dérivation définitive (VVP) du LCS. Quatre patients ont ainsi bénéficié d'une telle dérivation. Une indication théorique supplémentaire existait pour le patient 7, mais, en raison d'un état général trop précaire, l'intervention a été refusée par la famille.

Nous avons également utilisé le « Glasgow Outcome Scale » (88) pour apprécier le devenir fonctionnel des patients. Ce dernier était considéré comme « bon » pour un GOS à 4 ou 5 et « défavorable » pour un GOS ≤ 3 .

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation apparente entre la nécessité de poser une VVP et le profil de $Q'_{\text{ext}}\text{csf}$ ($p=0.92$), ni entre VVP et $Q'_{\text{ext}}\text{csf}$ ($p=0.44$), ni entre GOS et $Q'_{\text{ext}}\text{csf}$ ($p=0.92$).

4) Discussion

A notre connaissance, ce travail est le seul dans la littérature qui étudie simultanément le débit externalisé du LCS ($Q'_{\text{ext}}\text{csf}$) et la PIC chez un patient adulte, hydrocéphale, porteur d'une DVE.

Les principaux résultats de l'étude peuvent être résumés comme suit :

- **Mise en évidence de deux profils distincts de $Q'_{\text{ext}}\text{csf}$**
- **Les pics importants de $Q'_{\text{ext}}\text{csf}$ sont souvent associés à la toux, aux aspirations trachéales et à la kinésithérapie respiratoire, toutes conditions qui augmentent la pression intra thoracique.**
- **Les variations à court terme de $Q'_{\text{ext}}\text{csf}$ apparaissent le plus souvent indépendantes de la PIC.**

a. Aspects méthodologiques

Un des points essentiels du déroulement de l'étude a été la formation du personnel de réanimation neurochirurgicale, personnel qui était amené à indiquer les « événements » par une entrée directe sur le clavier de l'ordinateur. La synchronisation de ces éléments (kinésithérapie respiratoire, aspirations trachéales,...) avec leur inscription a parfois été difficile à obtenir. En effet, il existe toujours (et forcément) un délai entre le soin et sa traçabilité. Il a été expliqué aux équipes soignantes de réanimation la nécessité d'inscrire la manœuvre immédiatement avant de la réaliser (et non après). Des données ont cependant été perdues ou non exploitables en raison de ce type de difficulté.

Les enregistrements ont souvent été perturbés en raison de la grande sensibilité de la balance (vibrations, flux d'air, déplacements dans la chambre,...). En raison de ce type de perturbations, les données d'un patient n'ont pas pu être incluses dans cette étude. Ce point peut à notre sens être limité en plaçant la balance sous une cloche.

De plus, il est évident qu'un tel protocole impose une charge de travail supplémentaire à l'équipe soignante.

Toutes ces raisons expliquent que nous n'avons pas pu inclure autant de patients que nous le souhaitions au départ.

En conséquence, il n'a pas été possible de réaliser des groupes de patients homogènes. Nos patients sont hétérogènes en ce qui concerne l'étiologie de l'hydrocéphalie, en ce qui concerne le type d'hydrocéphalie (obstructive / non obstructive) et en ce qui concerne le niveau de réanimation (patient ventilé ou non). De même, la hauteur de la DVE n'est pas standardisée, mais prescrite par le neurochirurgien en charge du patient, essentiellement sur des critères cliniques.

Cela étant dit, en dépit des limites apparentes de l'étude, les patients présentent tout de même des caractéristiques communes (notamment dans la présentation clinique initiale : coma) et les résultats obtenus sont originaux, en particulier les relations entre Q'_{extCSF} et PIC.

b. Valeurs moyennes et profils de Q'_{extCSF}

Il existe très peu de données concernant le débit externalisé de LCS par une DVE (16, 52, 182). Une seule étude s'attache à définir ce débit externalisé chez l'adulte (16). Le débit moyen est de 0.17 ml/min (soit 10.2 ml/h), ce qui est du même ordre de grandeur que nos résultats, encore qu'un peu supérieur au nôtre (voir tableau II). Dans cette étude, le calcul est effectué à partir du volume total (cumulé) du LCS recueilli et non à partir de débits instantanés. On retrouve dans cette étude une description des profils de sécrétion qui est proche de nos deux profils (continu et discontinu), sans que cela soit mentionné comme tel par les auteurs. Pour le profil discontinu, les auteurs remarquent qu'il est associé aux stimuli nociceptifs et, comme dans notre étude, que les pics de Q'_{extCSF} sont associés aux manœuvres qui augmentent la pression intra thoracique.

Lorsque la compliance intracrânienne est modifiée, ce qui est le cas dans l'hydrocéphalie, on observe une redistribution des pulsations du LCS avec une augmentation des pulsations intra ventriculaires (172). Selon la compliance cérébrale résiduelle des patients porteurs de

DVE, ces pulsations peuvent probablement influencer le pattern de $Q_{\text{ext}}^{\text{csf}}$ (continu ou discontinu).

Les autres séries ont surtout étudié le débit de LCS dans une DVE après infection sur valve, et elles ont été réalisées chez l'enfant (52, 182). Là encore, de manière qualitative, certains résultats se rapprochent des nôtres, notamment l'observation fréquente d'un profil discontinu de $Q_{\text{ext}}^{\text{csf}}$ (52). Dans ces séries, la valeur moyenne sur 24 heures de $Q_{\text{ext}}^{\text{csf}}$ est de 6.3 ml/h (52) et de 8.1 ml/h (182). Ces valeurs augmentent proportionnellement à l'âge et au poids des enfants, ce qui conduit les auteurs à suggérer une augmentation de la production de LCS avec la croissance cérébrale (52, 182).

On peut cependant se demander dans quelle mesure $Q_{\text{ext}}^{\text{csf}}$ (voir tableau II) est représentatif de la production de LCS, car la résorption résiduelle du LCS nous est inconnue dans ce type de situation. Nous savons que dans certaines pathologies du LCS (MA, MP, hydrocéphalie chronique), le débit de sécrétion est diminué (163, 164). Une résorption résiduelle importante peut être légitimement suspectée chez un patient présentant à la fois un $Q_{\text{ext}}^{\text{csf}}$ bas, essentiellement dépendant des manœuvres augmentant la pression intrathoracique, une PIC normale et une évolution clinique favorable (exemple : patient 2, figure 42). D'un autre côté, le processus de résorption est supposé être largement altéré dans l'hydrocéphalie aiguë. Dans ce cas, $Q_{\text{ext}}^{\text{csf}}$ pourrait probablement se rapprocher du taux de sécrétion du LCS, et en particulier si le patient présente un profil continu.

Pour les patients 1 et 11, la hauteur de la DVE est de +5 cm (à partir du plan du méat acoustique externe) et la pression hydrostatique du LCS est donc inférieure à la pression qui existe au niveau du sinus sagittal supérieur, avec pour conséquence une résorption faible. Chez ces deux patients, $Q_{\text{ext}}^{\text{csf}}$ est respectivement de 12.1 ml/h et 8.6 ml/h, ce qui correspond à environ la moitié du débit de sécrétion du LCS (21 ml/h) (34, 107, 108, 129, 149, 150). Nous avons, dans un paragraphe précédent, montré comment ce débit avait été calculé par plusieurs équipes. Brièvement, ce débit de sécrétion a été déterminé à partir de l'intervalle de temps nécessaire pour retrouver une PIC normale après ponction lombaire (107, 108) ou à partir de méthodes de dilution de traceurs perfusés en intra ventriculaire et prélevés au niveau des ESA lombaires (34, 129). Ces méthodes nous semblent plus apprécier un « taux de renouvellement » qu'un débit de production. De plus, ce temps est théoriquement infini, à moins que la PIC ne devienne inférieure à la pression du sinus sagittal supérieur et que la résorption cesse (37). Ce type d'études ne permet pas des mesures prolongées ou répétées.

Elles retrouvent cependant un débit de sécrétion de 0.35 ml/min (34, 129) à 0.40 ml/min (149, 150), à peu près deux fois les valeurs de $Q'_{\text{ext}}\text{csf}$ les plus élevées du tableau II (0.20 ml/min). Si ce débit de sécrétion était appliqué dans le tableau II, cela signifierait alors que le déséquilibre dans la dynamique du LCS favoriserait la rétention de celui-ci avec augmentation de la PIC et dilatation ventriculaire. Or, dans notre série, les valeurs moyennes de PIC sont dans la norme et les scanners post opératoires retrouvent des ventricules de taille normale. L'autre hypothèse est celle d'une diminution sévère et transitoire de la sécrétion du LCS, mais celle-ci est à moduler avec le fait qu'empiriquement, pour ces patients, leurs besoins de drainage du LCS rejoignent le débit qui est externalisé dans leur DVE (52). L'idéal eût été de pouvoir baisser le niveau de la DVE en dessous du niveau de pression du sinus sagittal supérieur chez tous les patients, ce qui aurait pu s'avérer dangereux cliniquement. Ce point peut certainement être déterminant pour des études futures.

Toutes ces données nous semblent mettre en évidence la persistance d'une résorption résiduelle du LCS dans l'hydrocéphalie aigüe après pose d'une DVE et/ou une divergence entre le débit de référence de sécrétion du LCS et le débit retrouvé dans les conditions de l'étude. Cette question ne peut pas être résolue avec les données disponibles dans cette étude.

c. $Q'_{\text{ext}}\text{csf}$ et PIC

La PIC est partiellement déterminée par la hauteur de la poche de DVE. Comme nous l'avons vu, une valeur de $\text{PIC} < 14$ mmHg correspond à la normale chez l'adulte, en decubitus dorsal (20). Le tableau II montre ainsi que la PIC moyenne est dans la norme pour les patients de l'étude. Cependant, il est de plus en plus admis que le seul chiffre de la PIC n'a qu'une valeur limitée (35) et ceci est illustré par le fait que la PIC présente parfois des valeurs très différentes au cours d'un enregistrement. Ainsi, deux patients ont présenté des épisodes d'élévation brusque et importante de la PIC, sur un fond de PIC stable (figures 43 et 44). Il est certes difficile, à partir de cette série portant sur des patients hétérogènes, de tirer des conclusions générales sur les relations $Q'_{\text{ext}}\text{csf}$ et PIC, mais leur étude longitudinale (c'est-à-dire pour chaque patient, sur 24 heures) est informative. De plus, il est intéressant de remarquer que les profils de $Q'_{\text{ext}}\text{csf}$ et de PIC présentent des caractéristiques similaires parmi les patients. Dans la plupart des cas, il n'y a en fait pas de relation entre $Q'_{\text{ext}}\text{csf}$ et PIC. Les capteurs de PIC peuvent être soumis à une dérive qui viendrait en fausser l'interprétation (3, 4), mais nos mesures ont été réalisées quelques jours après l'implantation des capteurs et pendant une durée brève (24 heures). Ce phénomène est donc considéré comme négligeable.

La compliance intracrânienne est représentée par une courbe non linéaire pression (axe des ordonnées) – volume (axe des abscisses), avec plus précisément une portion plate à gauche où le volume peut augmenter avec des changements faibles au niveau de la pression. Cette portion de la courbe correspond à la zone de réserve compensatoire pression – volume (35, 97). Dans cette zone, une augmentation du volume de LCS peut se produire sans modification importante de la PIC. Chez certains patients, le profil discontinu de $Q'_{\text{ext}csf}$ (avec en particulier de brusques augmentations de débit sans modification de la PIC) peut, au moins en partie, être attribué à la restauration d'un comportement pression – volume normal du compartiment intracrânien à la suite de la DVE.

D'un autre côté, la relation $Q'_{\text{ext}csf}$ et PIC est loin d'être simple, car la PIC n'est pas seulement déterminée par la dynamique du LCS, mais elle y contribue également, par l'intermédiaire de la PPC (35). La figure 36 montre des oscillations lentes de $Q'_{\text{ext}csf}$ et de PIC en opposition de phase, alors qu'il existe une relation plus directe entre $Q'_{\text{ext}csf}$ et PAM ou PPC (figure 45). En fait, la production de LCS dépend du débit sanguin cérébral et, dans une situation où l'autorégulation est défaillante, le débit sanguin cérébral et donc la production de LCS doivent dépendre directement des conditions hémodynamiques et de la pression artérielle. De plus, la sécrétion de LCS est sous la dépendance des PC, eux-mêmes richement vascularisés, faisant dépendre la sécrétion des conditions hémodynamiques au niveau des PC (13).

5) Conclusions

Cette étude met en évidence une variabilité significative de $Q'_{\text{ext}csf}$ intra et inter individuelle chez les patients adultes hydrocéphales porteurs d'une DVE. Bien que la série soit limitée et les patients hétérogènes, il existe néanmoins des caractéristiques communes aux patients.

On retrouve une relation forte entre $Q'_{\text{ext}csf}$ et événements tels que toux, aspirations trachéales, ou kinésithérapie respiratoire.

La valeur de $Q'_{\text{ext}csf}$, proche de celle retrouvée dans d'autres séries, est très inférieure au débit de référence de sécrétion du LCS, suggérant une résorption persistante et/ou une diminution de la production de LCS chez nos patients.

Les besoins ultérieurs de drainage du LCS chez ces patients sont évalués par le débit de LCS dans la DVE (16). Dans ce cadre, le monitoring de $Q'_{\text{ext}csf}$ semble

important non seulement dans la phase aiguë de l'hydrocéphalie, mais également pour déterminer ultérieurement les caractéristiques mécaniques idéales de la VVP si le patient doit bénéficier d'un shunt. Ce monitoring nous semble ainsi important pour la conception de nouvelles valves permettant de traiter l'hydrocéphalie, peut-être plus physiologiques et plus adaptées à chaque patient que celles existant sur le marché.

Nous pensons que la quantification du débit de sécrétion du LCS chez un patient hydrocéphale porteur d'une DVE devrait être ajoutée à la liste des questions non résolues ou débattues concernant l'hydrocéphalie (12).

$Q'_{\text{ext}csf}$ et la PIC présentent des variations indépendantes sur le court terme, probablement en raison des propriétés élastiques non linéaires du compartiment intracrânien.

Le monitoring conjoint de $Q'_{\text{ext}csf}$ et de la PIC mérite certainement d'être réalisé sur une série de patients plus importante.

PARTIE 3

ETUDE EXPERIMENTALE EN LABORATOIRE

La partie « recherche en laboratoire » de ce travail a été réalisée de Février 2008 à Avril 2009. Nous avons pu nous appuyer sur l'aide de M. Claude Duvivier, ingénieur au laboratoire de Physiologie de la faculté de Médecine de Nancy (EA 3450) et sur l'aide de M. Ismaël Chehaibou, étudiant en médecine en DCEM1 et qui effectuait un stage d'initiation à la recherche.

Plusieurs systèmes de DVE existent sur le marché. Leurs caractéristiques rhéologiques et physiques sont en général ignorées par les cliniciens qui utilisent ce type de cathéters pour des gestes urgents de dérivation du LCS. Au CHU de Nancy, deux types de DVE existent : le système développé par la société Intégra Neurosciences et le système développé par la société Codman. Nous avons choisi d'étudier un des systèmes disponible à Nancy (Intégra Neurosciences) (car il s'agit du système de DVE qui a été posé chez les patients ayant participé à notre recherche clinique) et de le comparer, en terme de résistance, au système Sophysa, référence que nous ne possédons plus au CHU de Nancy actuellement.

Les références de ces deux systèmes sont les suivantes :

- Accu DrainTM External CSF Drainage System, Integra LifeSciences Corporation, Plainsboro, New Jersey, USA
- The External Neurological Drainage System (Système de Drainage Externe du LCR), Société Sophysa, Parc Club Orsay Université, Orsay, France.

Le but de l'étude est de mesurer *in vitro* la résistance de chacun des systèmes de drainage ventriculaire (étude des relations pression / résistance en fonction du débit) depuis la sortie du ventricule jusqu'à la poche de recueil du LCS.

Modèle de calcul d'une résistance à l'écoulement :

Selon la loi de Poiseuille, dans un tube rectiligne cylindrique et de section constante, le débit Q est donné par la relation suivante (l'écoulement de LCS est supposé laminaire) :

$$Q = \Delta P/R,$$

$$\text{Avec } R = 8.L.\eta / \pi.r^4$$

ΔP étant la différence de pression entre les deux extrémités du tube,

R la résistance à l'écoulement du tube, qui s'exprime en mmHg.ml⁻¹.min⁻¹

r le rayon du tube,

L sa longueur,

η le coefficient de viscosité du LCS (exprimé en Pa.s⁻¹).

Les différentes parties de la DVE étant cylindriques et de section constante, cette équation peut s'appliquer.

La viscosité du LCS nous est donnée par la littérature : $\eta / \eta_0 = 1.0235 (100)$.

Avec η_0 coefficient de viscosité de l'eau

$$\text{Or, } \eta_0 = 10^{-3} \text{ Pa.s}^{-1}, \text{ d'où } \eta = 1.0235.10^{-3} \text{ Pa.s}^{-1}$$

Les autres données (en particulier les longueurs et sections des différents cathéters) sont fournies par les fabricants.

Perspectives envisagées :

Selon la relation : $\Delta P = QR$, en connaissant la valeur de la résistance (R) du système de drainage ventriculaire et en mesurant le débit (Q) dans le cathéter (réalisé dans l'étude clinique), il est possible de déterminer la différence entre la pression (ΔP) dans le cathéter à la sortie du ventricule, et à l'extrémité terminale du cathéter, à l'entrée dans la poche de recueil. On connaîtrait ainsi la chute de pression dans le cathéter. Or la pression dans la poche de recueil correspond à la pression atmosphérique lorsque celle-ci est ouverte vers l'extérieur.

Il serait ainsi envisageable, par cette méthode, de déterminer la pression dans le ventricule (et de la comparer avec les valeurs indiquées par un capteur de pression intraparenchymateux, par exemple).

Notre étude restera cependant, à ce stade, très descriptive et préliminaire, mais elle est totalement originale au regard de la littérature et des données fournies par les fabricants de DVE.

Matériel et méthodes

Schéma général de la mesure *in vitro* de la résistance du système de drainage (DVE).

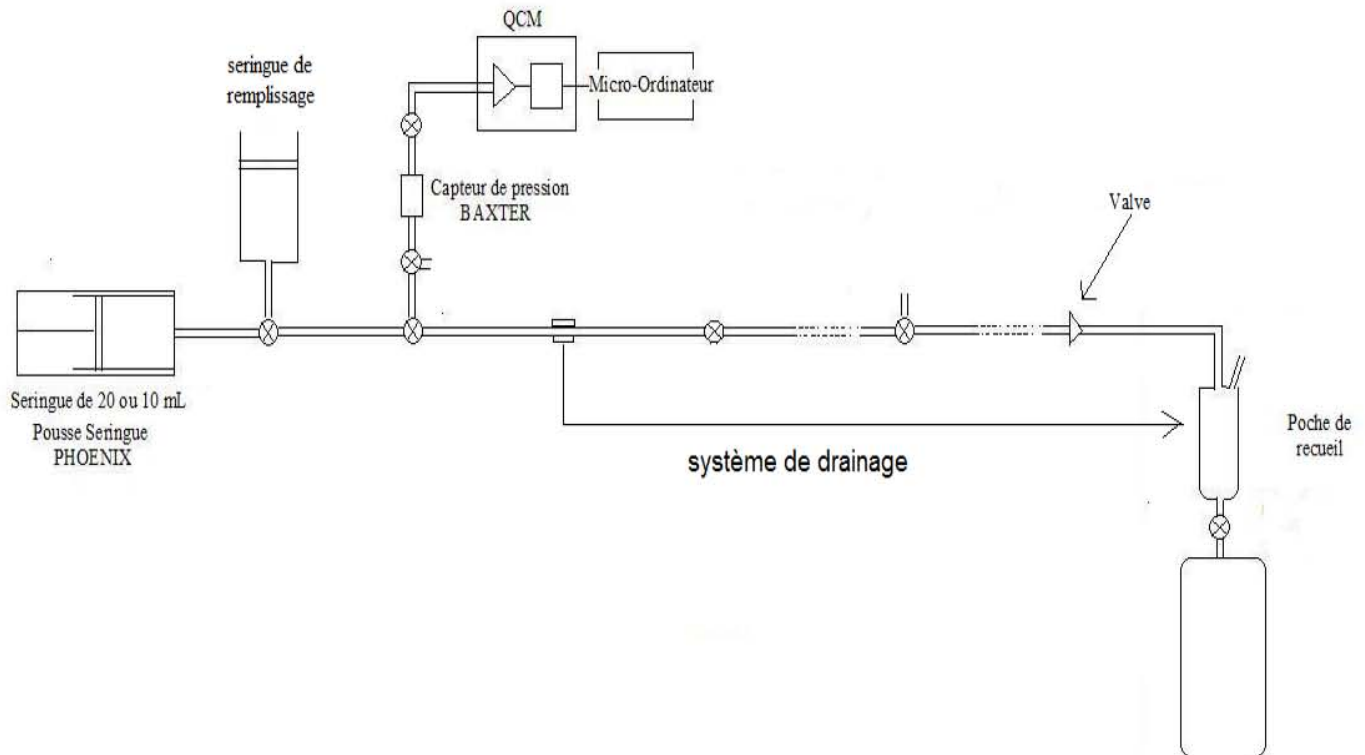


Figure 46. Schéma général de la mesure *in vitro* de la résistance de la DVE.

Le cathéter dont on veut mesurer la résistance est branché à un pousse seringue électronique de marque PHOENIX qui produira un débit constant.

Le liquide circule le long du cathéter en amont duquel est branché un capteur de pression de marque BAXTER. Ce capteur est relié à un système qui amplifie et traduit le signal physique en signal numérique, QCM (Qualité Contrôle Maintenance). Ce système QCM est relié à un micro-ordinateur qui nous permettra d'exploiter les données. **On étudiera ainsi les variations de pressions qui résultent de la résistance du système de drainage depuis le cathéter crânien jusqu'à la poche de recueil.**

Le long du système de drainage on trouve une valve (attention : il ne s'agit pas du terme qui désigne une VVP, mais un système anti-reflux présent sur la DVE. Dans ce qui suit, cette valve sera parfois désignée sous le terme « valvule » pour éviter les confusions), puis la poche de recueil dans laquelle on récupère le liquide drainé ; celle-ci communique avec le milieu ambiant lorsque des mesures de pression sont réalisées.

Pour les mesures on remplacera le LCS par du sérum physiologique dont la viscosité est pratiquement identique à celle du LCS (14, 26).

Une seringue de remplissage est branchée sur le circuit. Celle-ci, en utilisant un robinet permet de remplir la seringue mise en place dans le pousse seringue sans démonter cette dernière, ce qui permet de limiter les perturbations du système et notamment l'entrée de bulles d'air.

Le pousse seringue électronique génère un débit constant exprimé en mL/h. Le sérum physiologique traverse alors le cathéter jusque dans la poche de recueil. Au niveau de la poche de recueil, la pression correspond à la pression atmosphérique. Un capteur de pression (Baxter) mesure la pression à l'entrée du cathéter.

Grâce à la relation $R = \Delta P / Q$ on pourra estimer la valeur de la résistance du cathéter.

La résistance dépend directement du débit (Q) ; il est donc essentiel de bien le connaître. Dans un premier temps, on réalise donc **l'étalonnage du pousse seringue (pompe)**.

Etalonnage de la pompe

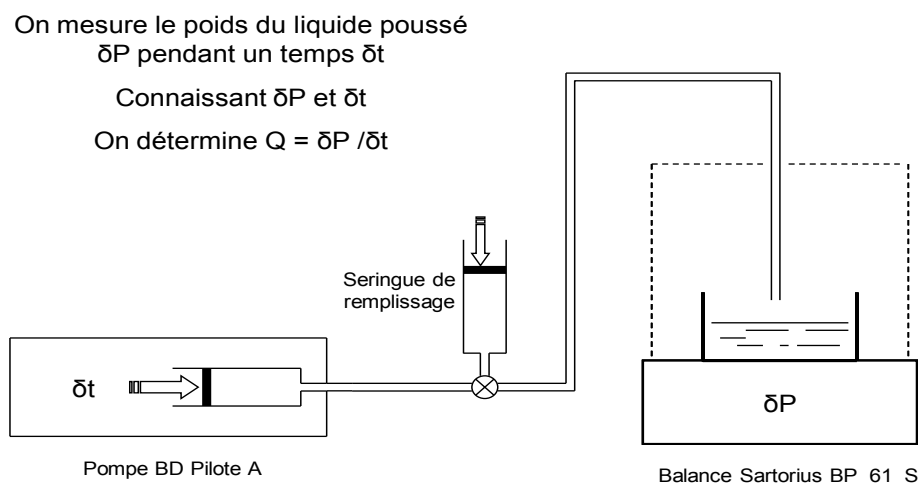


Figure 47. Schéma de l'étalonnage du pousse seringue.

On branche le pousse seringue à une partie du cathéter qui se draine dans un récipient posé sur une balance de marque SARTORIUS. On utilisera un chronomètre pour les mesures de temps. Connaissant le volume (lié au poids) et le temps, on en détermine le débit Q .

NB : On étalonne préalablement la balance à l'aide de tares de 100g, 50g, 20g et 10g.

De plus on vérifie que la densité du sérum physiologique est de 1 et on s'assure de la précision de la seringue. Pour ce faire on injecte manuellement l'équivalent d'une graduation de la seringue dans un récipient posé sur la balance et on vérifie la correspondance masse/volume.

On réalise chaque mesure 3 fois et on calcule la moyenne.

On réalise l'étalonnage de la pompe avec des seringues de 10 et 20 mL, pour des débits de 10, 20, 30, 40 et 50 mL/h.

On vérifie les valeurs affichées par le pousse seringue en mesurant le débit de deux manières simultanément.

- On applique un débit sur le pousse seringue et on repère le volume écoulé en utilisant les repères marqués de la seringue. On détermine pour chaque manipulation le temps écoulé à l'aide d'un chronomètre pour chaque mL pour la seringue de 10mL et tous les 2mL pour la seringue de 20mL. On peut ainsi calculer un débit instantané V^*1 en mL/h. On pourra alors vérifier la correspondance entre Q^*1 et le débit affiché sur le pousse seringue.

Comme une erreur de lecture sur la seringue peut entraîner des résultats très approximatifs, on envisage une deuxième méthode de mesure.

- A l'aide d'une balance étalonnée préalablement on mesure les variations de poids au centième de gramme près pour chaque graduation (tous les mL pour la seringue de 10mL et tous les 2 mL pour la seringue de 20mL). On s'assurera que la masse volumique du sérum physiologique est de 1g/mL. Ainsi on pourra déterminer le débit instantané Q^*2 correspondant à la variation de masse mesurée par la balance entre deux graduations divisée par le temps nécessaire déterminée à l'aide du chronomètre. On pourra alors vérifier la correspondance entre Q^*2 et le débit affiché sur le pousse seringue

Cette méthode permet de corriger le biais de lecture sur la seringue

On réalise un tirage au sort afin de déterminer l'ordre de passage des différents débits, et on réalise 3 fois chaque mesure pour un débit et une seringue donné :

Ordre de passage	Vol Seringue (mL)	Débit (mL/h)	
1 :	20	20	=20/20
2 :	20	50	=20/50
3 :	10	40	=10/40
4 :	10	50	=10/50
5 :	10	20	=10/20
6 :	20	30	=20/30
7 :	10	10	=10/10
8 :	20	40	=20/40
9 :	10	30	=10/30
10 :	20	10	=20/10

Tableau VIII. Etalonnage du pousse seringue.

Vérification globale du système

Dans un premier temps, les mesures ont été réalisées sur un modèle du système de drainage aussi simple que possible. Il ne comporte pas de valve et est simplement constitué d'un tube en plastique souple de 2.25 m de longueur et 1.2 mm de diamètre et d'un second en série, de 2.75 m de longueur et 2 mm de diamètre.

Le schéma suivant illustre le montage réalisé pour cette mesure. L'extrémité du circuit est placée dans un petit récipient rempli de sérum physiologique pour éviter les « effets de bout ».

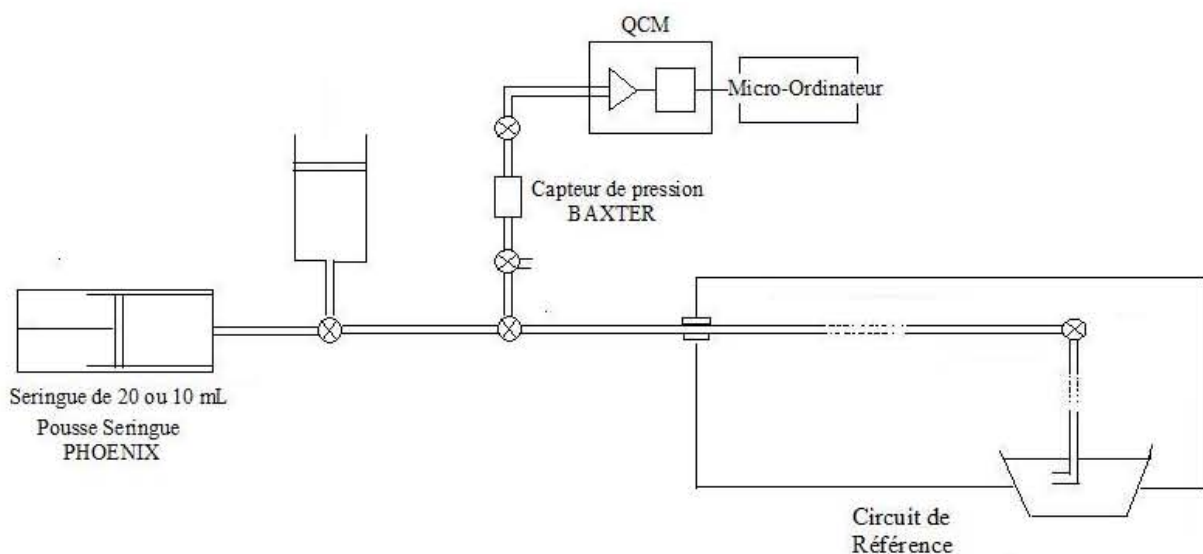


Figure 48. Schéma général de la mesure *in vitro* de la résistance du système de drainage sans la valve.

Mesure avec le système de drainage

Les mesures avec le système de drainage habituel y compris la valve ont été réalisées avec la poche de recueil horizontale d'une part et verticale d'autre part. La poche de recueil placée horizontalement évite les effets de bouts.

Système de Mesure

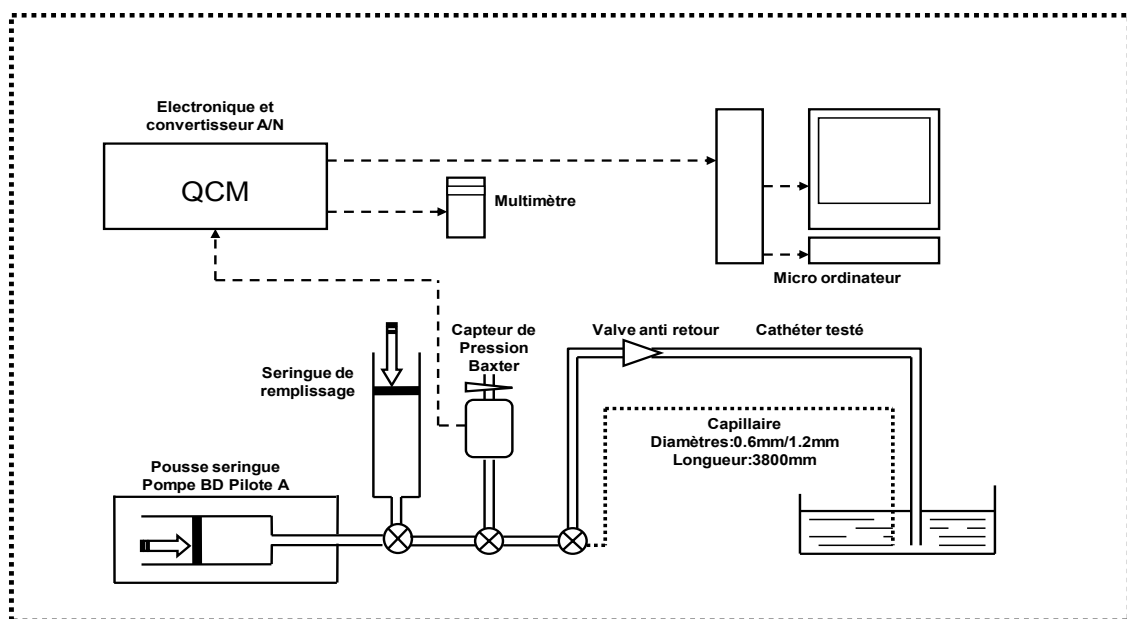


Figure 49. Schéma de la mesure de la résistance du système de drainage (avec la valve anti retour).

On cherche à déterminer la résistance du système par la relation $R = \Delta P/Q$.

- Le débit Q est constant, connu et choisi par l'opérateur au niveau du pousse seringue.
- Il reste à mesurer la variation de pression dans le cathéter entre la sortie du pousse seringue et l'entrée dans la poche de recueil.

Mesure de la variation de pression (les pressions sont exprimées en cmH₂O).

- La pression dans le cathéter au niveau de la poche de recueil est égale à la pression atmosphérique et considérée ici comme valeur de référence.
- Les mesures sont réalisées avec la seringue de 20mL.

On applique sur le pousse seringue le débit voulu et on enregistre les variations de pression au cours du temps pour des débits de 10 à 50mL/h pour chacun des trois montages.

Puis on calculera la valeur de la résistance pour chaque débit et chaque montage en prenant une pression moyenne au milieu du graphique que l'on obtiendra pour chaque débit.

NB : Après calibration du capteur de pression, la sensibilité déterminée est de 496mV/cmH₂O

Résultats

NB : on utilisera le Tableur Microsoft Excel pour l'exploitation des données.

Etalonnage du pousse seringue

On réalise trois séries de mesures pour chaque débit par seringue. On obtiendra ainsi trois tableaux (un par série de mesure).

Dans chaque tableau figurent :

- les variations du temps en secondes (Δt), mesurées par le chronomètre, correspondent à la durée nécessaire à l'écoulement d'une graduation.
- Q en mL/h qui correspond au débit mesuré en utilisant les variations de volumes directement mesurées sur la seringue.
- Δt cumulé qui correspond à la somme des variations de temps.
- le poids mesuré à chaque fois que l'on passe devant une graduation, exprimé en gramme.

- la variation de poids correspondant au poids de liquide versé entre deux graduations (permettant de gommer les erreurs de lecture sur la seringue).
- Q^2 en mL/h qui correspond au débit calculé à partir des variations de volumes estimées à partir des variations de poids mesurées par la balance.
- Q^{moy} qui correspond au débit calculé à partir des variations de poids cumulées et de temps cumulées.

Série 2 :

Repère seringue	Δt (sec)	Q'1 (mL/h)	Δt cumulé (sec)	Poids mesuré (g)	ΔP (g)	ΔP cumulée(g)	Q'2 (mL/h)	Q' moy (mL/h)
0	0			54.89				
2	124	58.06	124	56.79	1.9	1.9	55.16	55.16
4	132	54.54	256	58.85	2.06	3.96	56.18	55.68
6	128	56.25	384	60.89	2.04	6	57.37	56.25
8	130	55.38	514	62.94	2.05	8.05	56.77	56.38
10	125	57.6	639	64.91	1.97	10.02	56.73	56.45
12	125	57.6	764	66.89	1.98	12	57.02	56.54
14	138	52.17	902	69.09	2.2	14.2	57.93	56.67
16	118	61.01	1020	70.87	1.78	15.98	54.30	56.4
18	126	57.14	1146	72.86	1.99	17.97	56.85	56.45
20								

Tableau IX. Exemple : données obtenues pour la seringue de 20ml au débit de 50ml/h.

On exprime la variation de volume cumulée en fonction de la variation de temps cumulée. Le coefficient directeur de chaque droite correspond au débit instantané moyen pour chaque point ; ceci nous a permis de vérifier la linéarité et donc la constance du pousse seringue.

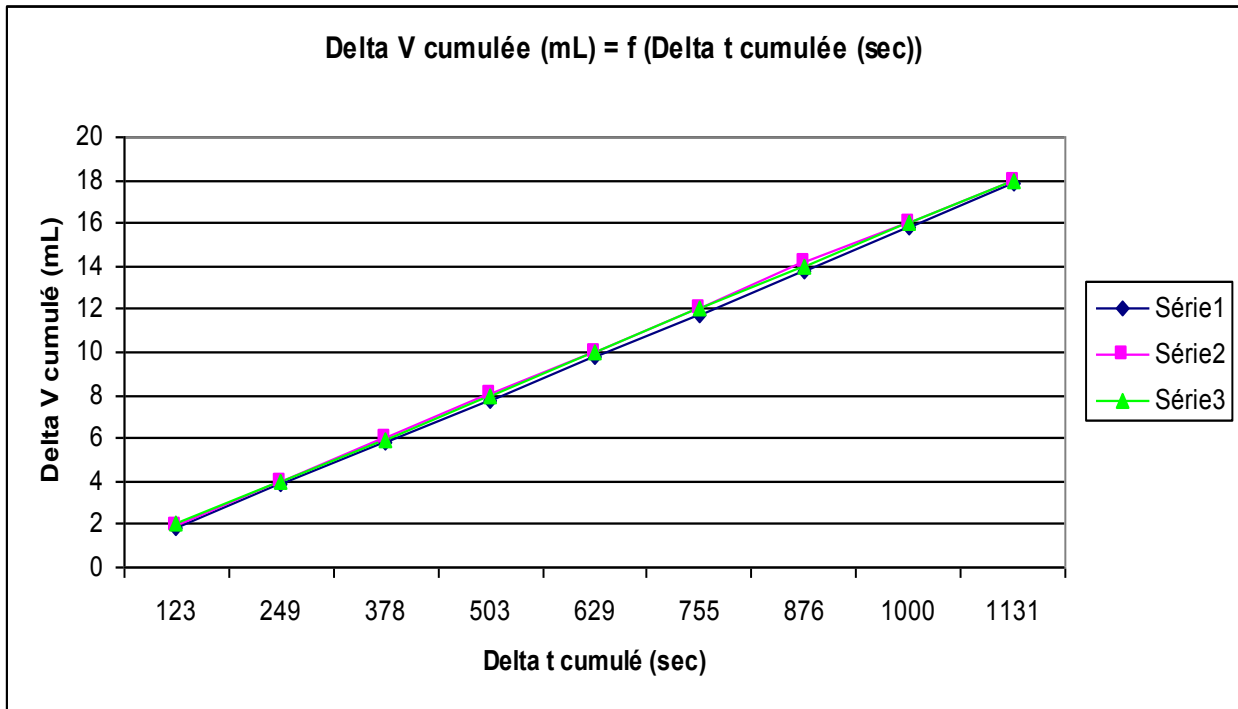


Figure 50. Etalonnage du pousse seringue : variation de volume cumulée en fonction de la variation de temps cumulée (résultats des trois séries de mesure).

Le tableau suivant représente l'erreur relative commise par le pousse seringue pour chacun des débits affichés en fonction de la seringue utilisée.

Seringue de 10 mL			Seringue de 20mL		
Q' attendu	Q' mesuré	Erreur relative	Q' attendu	Q' mesuré	Erreur relative
10	12.08	20.84	10	11.02	10.28
20	24.52	22.61	20	22.58	12.92
30	36.10	20.34	30	34.21	14.04
40	48.94	22.37	40	44.36	10.90
50	61.32	22.64	50	56.50	13.00

Tableau X. Erreur relative du pousse seringue pour chacun des débits affichés en fonction de la seringue utilisée.

Les graphiques suivants indiquent Q'' mesuré en fonction de Q'' affiché par le pousse seringue : on obtient une relation grossièrement linéaire pour chaque seringue. Le pousse seringue effectue une erreur relative systématique de 21.7% pour la seringue de 10ml et de 12.2% pour la seringue de 20ml.

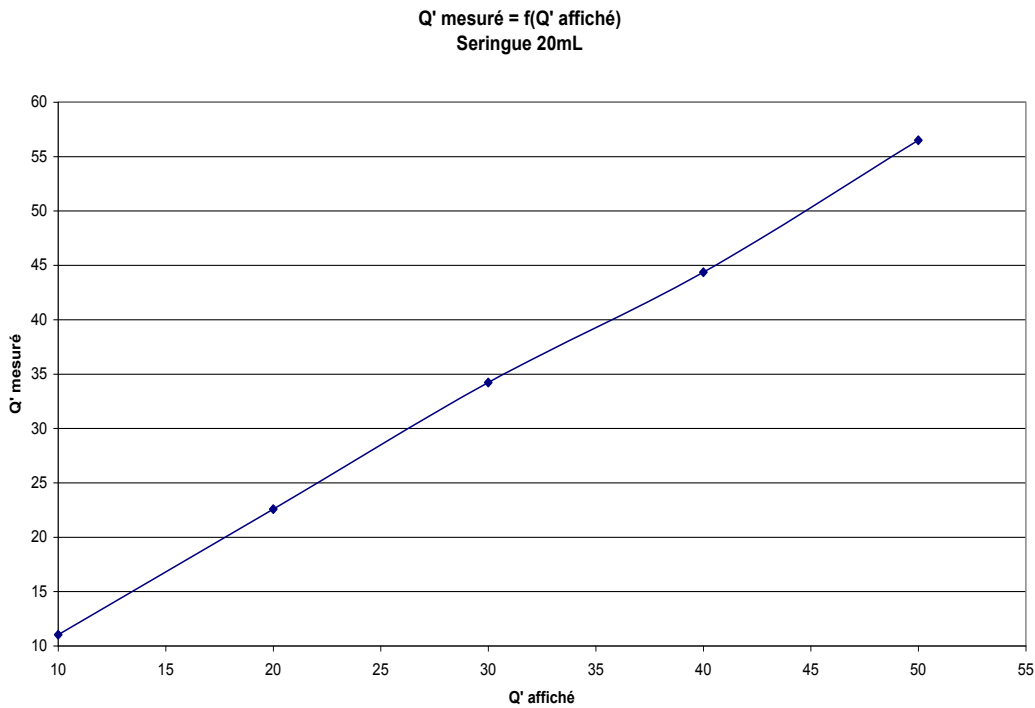
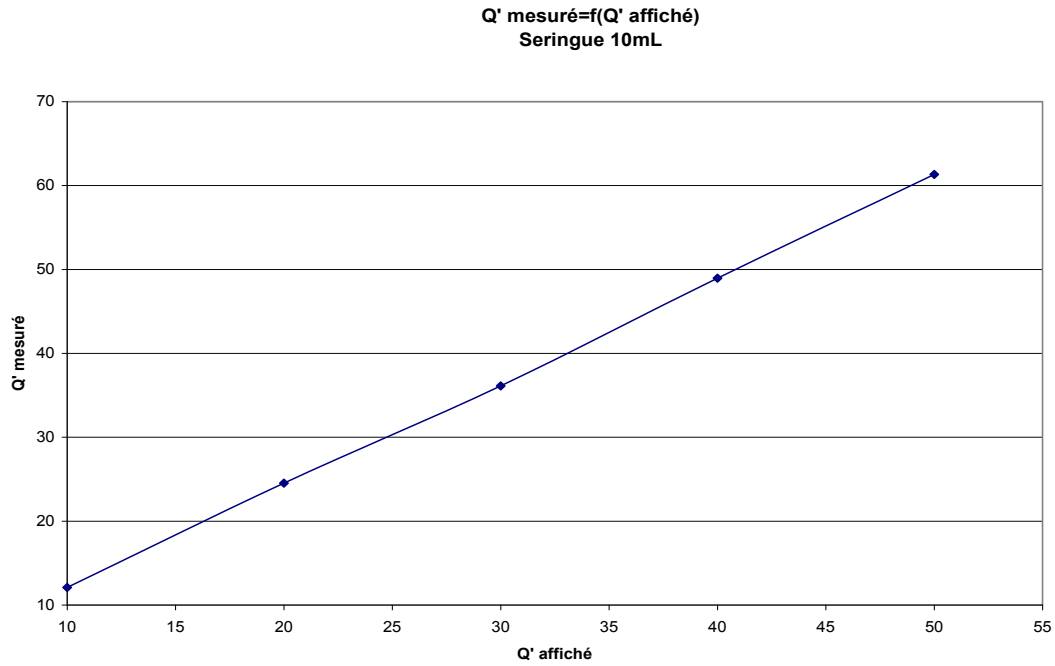


Figure 51. Relation entre Q' mesuré et Q' affiché par le pousse seringue

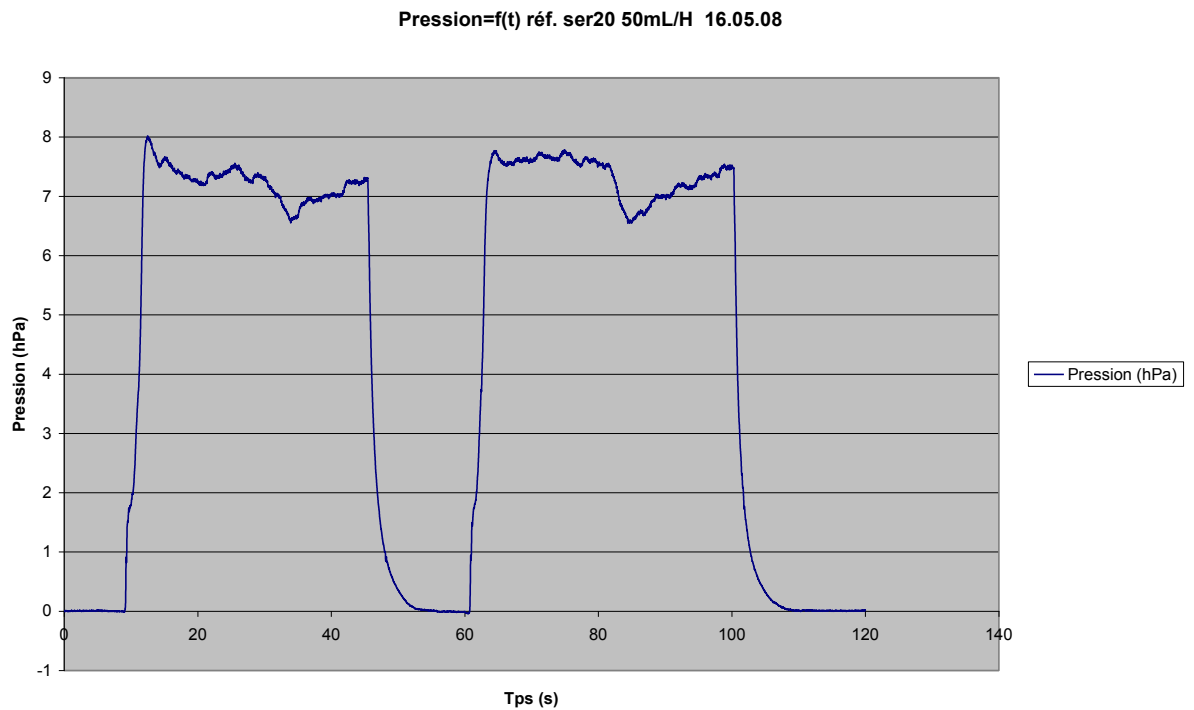
Mesure de la résistance

- Pour la seringue de 20mL, pour les valeurs de débits 10, 20, 30, 40 et 50mL/h on réalise 3 graphiques représentant la pression en fonction du débit, un graphique pour chacun des 3 montages (référence, horizontale, et verticale). On obtient ces graphiques

grâce à la mesure de pression à l'entrée du cathéter lorsque l'on applique le débit à l'aide du pousse seringue.

- Quelque soit le montage lorsque l'on démarre le pousse seringue, la pression augmente, se stabilise à une valeur moyenne et diminue lorsque l'on stoppe le pousse seringue.

Les graphiques suivants (figure 52) montrent les tracés obtenus avec la seringue de 20ml pour un débit de 50ml/h. Le premier graphique correspond au circuit horizontal et le second au circuit vertical.



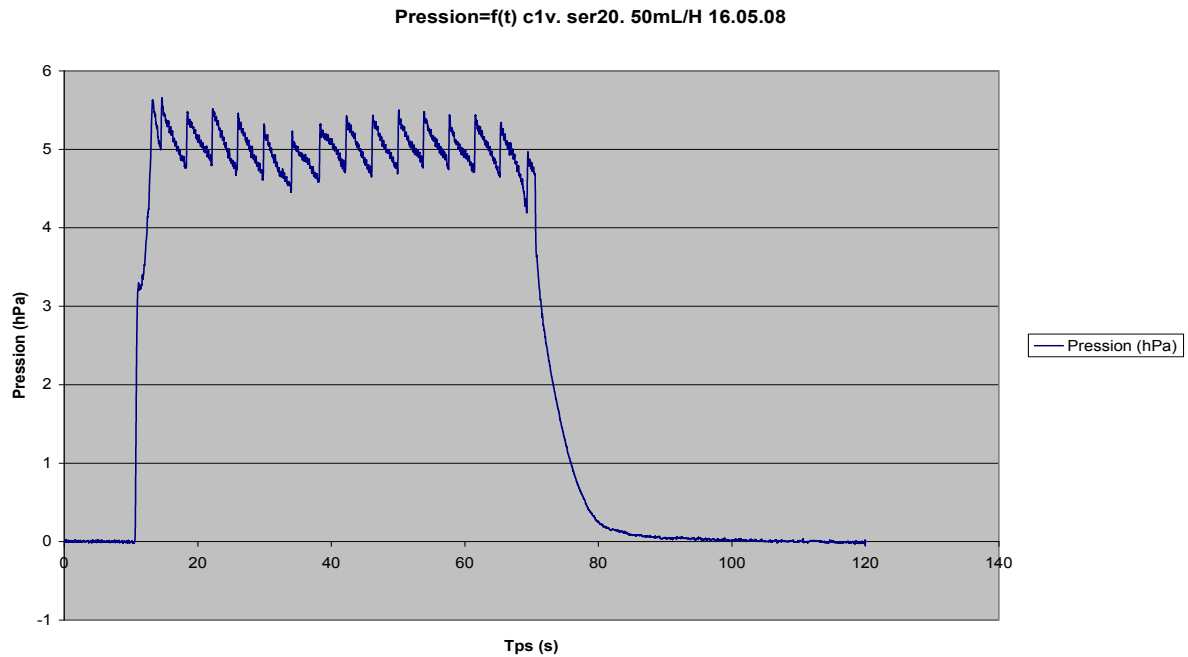


Figure 52. Mesures de la résistance : tracés obtenus avec la seringue de 20 ml, pour un débit de 50 ml/h.

On remarque que la pression varie en « dent de scie » lorsqu'elle a atteint sa pression moyenne. Ceci est dû à l'augmentation de différence de pression lorsque la goutte se forme à l'extrémité du cathéter avant de s'écouler dans la poche.

Pour chaque valeur de débit et chaque montage, on retient une valeur moyenne prise au milieu du plateau atteint par la pression après démarrage du pousse seringue. On exprime alors sur un même graphique les valeurs de pression en fonction des valeurs de débits.

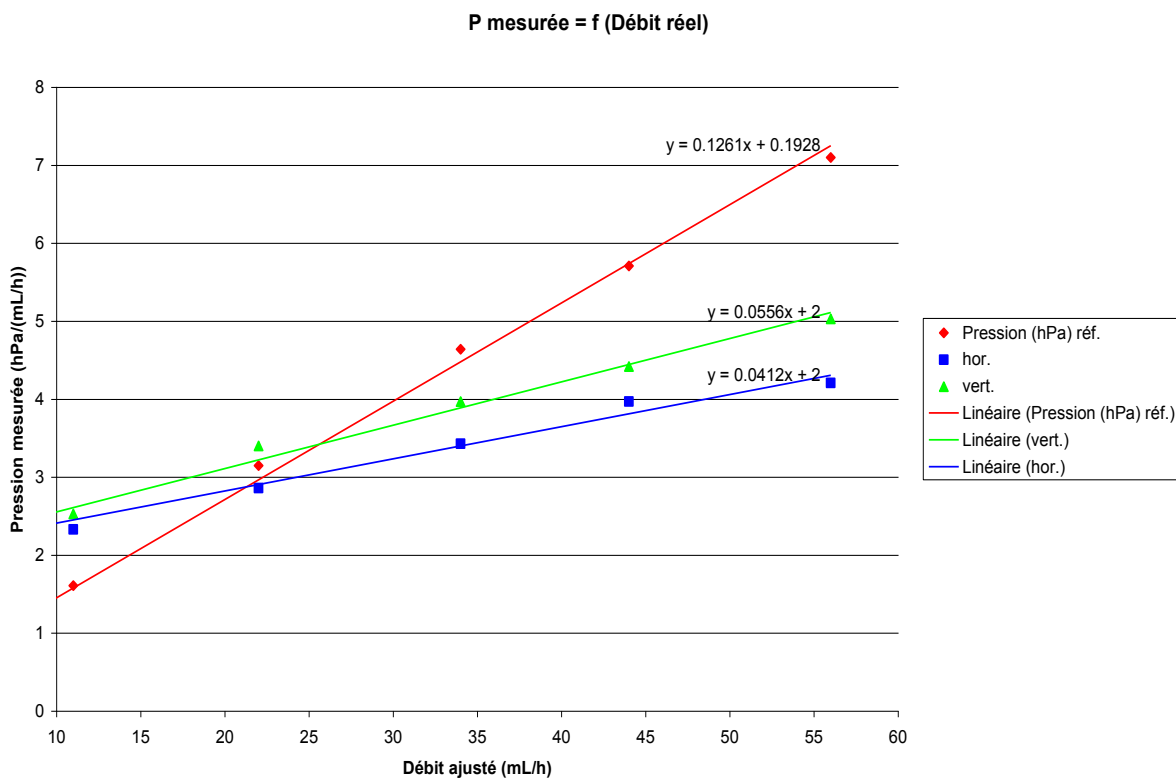


Figure 53. Mesure des résistances. Valeurs des pressions en fonction des débits.

Enfin dans un dernier graphique on présente la résistance en fonction du débit. On calcule la résistance en faisant le rapport de la variation de pression sur la variation de débit appliqué.

On constate pour les circuits horizontaux et verticaux que la résistance approchée est très importante à faibles débits et décroît de manière très importante pour se stabiliser à 0.05hPa à partir de 20ml/h.

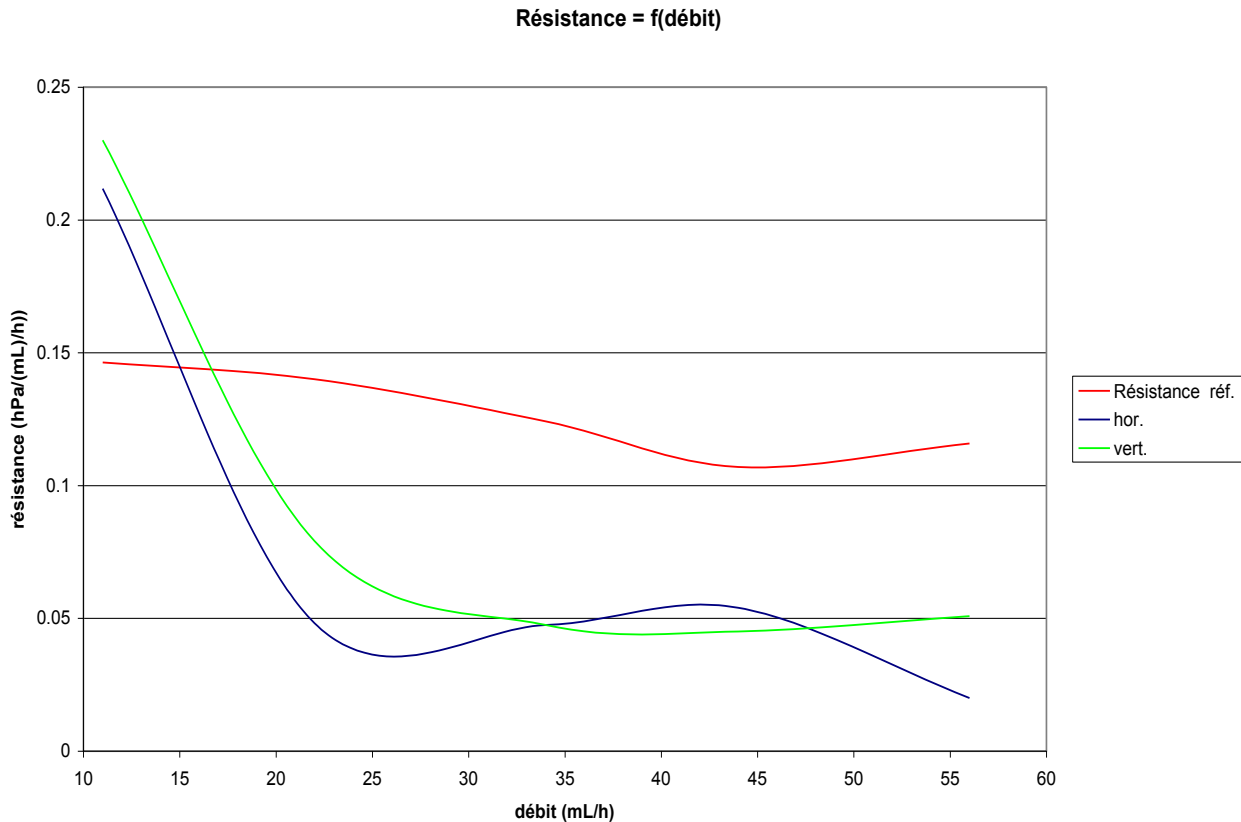


Figure 54. Graphique indiquant la résistance du système de DVE en fonction du débit. La résistance est très importante pour les faibles débits.

Discussion

On trouve une **résistance apparente élevée à bas débit** (inférieur à 20 mL/h) qui décroît de manière importante quand le débit augmente, pour se stabiliser à environ 0.05 hPa/(mL/h) à partir de 20 à 25 mL/h.

Au-delà de 25 mL/h la résistance apparente du système de drainage est très faible 0.05 hPa/(mL/h), Il serait théoriquement possible de connaître la pression intra ventriculaire (pression de correction) à condition de connaître la pression seuil de la valve (pression nécessaire à l'ouverture de la valve) et le débit (que l'on pourrait calculé à partir du volume recueilli dans la poche et du temps).

*(Pression de correction=pression seuil de la valve + résistance du système de drainage * débit Q)*

Cependant en dessous de 25ml/h on ne connaît pas le comportement exact de la valve qui mériterait d'être étudié.

L'importance de la résistance apparente à bas débit témoigne d'un **effet seuil** secondaire à la présence de la valve (« valvule ») car on ne le retrouve pas dans le circuit de référence. Cette valve serait donc à l'origine de la régulation du drainage contre l'hyper-drainage.

Les limites de l'étude :

- Les mesures de pression de cette étude sont difficiles à mettre en place à cause de la formation de microbulles qui perturbent complètement le système et peuvent donc fausser les valeurs si elles sont présentes ; il pourrait donc être intéressant de travailler avec du liquide dégazé ou de trouver un modèle de mesure plus facile à réaliser.
- La température joue un rôle important sur la viscosité. *In vivo* le cathéter plonge dans le ventricule où la température est de 37°C puis arrive dans le milieu ambiant à une température de 20°C ; nous ne tenons pas compte ici de ces variations de températures.
- D'autre part, *in vivo*, ces systèmes de drainage, même s'ils sont implantés transitoirement, peuvent rester en place pendant 7 à 10 jours, et la formation de dépôts de fibrine peut modifier la résistance du système (14, 26). Pour des questions d'hygiène nous n'avons pas pu prendre cela en considération.
- Ce travail préliminaire serait à compléter en étudiant plus spécifiquement le fonctionnement de la valve notamment à bas débit.

Comparaison des résistances des DVE Sophysa et Intégra Neurosciences.

Protocole :

Les conditions de réalisation de cette étude sont identiques à celles réalisées précédemment. On compare les systèmes de DVE Intégra Neurosciences et Sophysa, en ce qui concerne leurs caractéristiques pression/résistance en fonction du débit. Les deux schémas suivants indiquent le principe général des mesures effectuées. Chaque mesure de pression, pour un débit déterminé, est réalisée trois fois. L'ordre de passage du débit est tiré au sort. Seule la pression moyenne est retenue pour les calculs. Les mesures sont réalisées avec du sérum physiologique à température ambiante (20 à 24°C). Pour que les conditions initiales de mesure soient identiques (en particulier le zéro de pression), un capillaire présentant une résistance de 4,6 cmH₂O/mL/h est placé en parallèle sur le circuit testé. La pression mesurée est corrigée pour tenir compte de cette résistance.

Système de Mesure

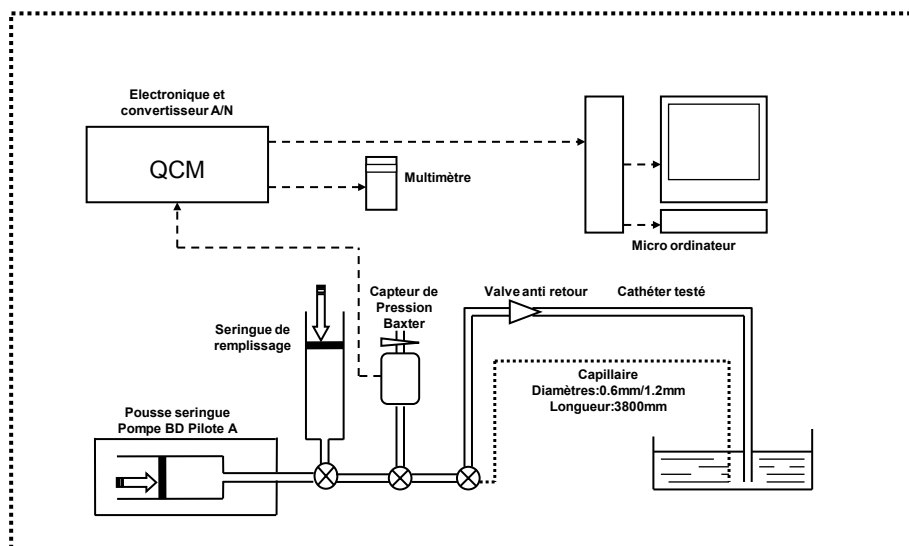
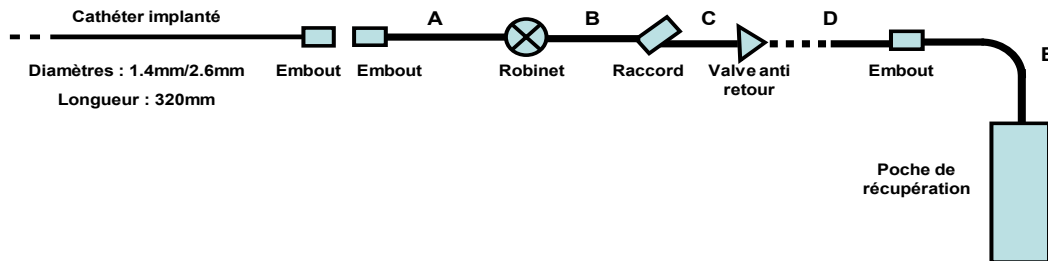


Figure 55. Rappel du schéma général du système de mesures.

Circuits Integra et Sophysa



Integra

A	Diamètres : 2.6mm/3.7mm	Longueur : 100mm
B	Diamètres : 2.6mm/3.7mm	Longueur : 100mm
C	Diamètres : 2.6mm/3.7mm	Longueur : 120mm
D	Diamètres : 2.6mm/3.7mm	Longueur : 130mm
E	Diamètres : 2.6mm/3.7mm	Longueur : 40mm

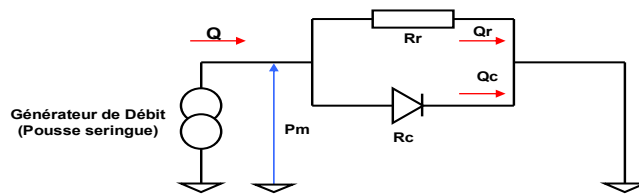
Sophysa

A	Diamètres : 3.0 mm/4mm	Longueur : 100mm
B	Diamètres : 3.0mm/4mm	Longueur : 100mm
C	Diamètres : 3.0mm/4mm	Longueur : 120mm
D	Diamètres : 3.0mm/4mm	Longueur : 130mm
E	Diamètres : 3.0mm/4mm	Longueur : 30mm

Figure 56. Circuits (DVE) Intégra Neurosciences et Sophysa : schéma général de la manipulation et caractéristiques des cathéters.

La figure suivante indique le principe du calcul des corrections réalisées.

Calcul des corrections



- | | | |
|--|--|--|
| P_m : Pression mesurée | On connaît : | $Q = Q_c + Q_r$ (1) |
| P_c : Pression corrigée | P_m, R_r, Q | $P_m = R_r * Q_r$ (2) |
| R_r : Résistance en parallèle | On cherche : | $P_m = R_c * Q_c$ (3) |
| R_c : Résistance du cathéter | La Pression corrigée | $P_m = (R_r * R_c) / (R_r + R_c)$ (4) |
| Q : Débit total | La résistance du cathéter | $P_c = Q * R_c$ (5) |
| Q_r : Débit dans résistance parallèle | | $R_c = (P_m * R_r) / ((Q * R_r) - P_m)$ (6) |
| Q_c : Débit dans le cathéter | | D'où $P_c = Q * ((P_m * R_r) / ((Q * R_r) - P_m))$ |

Figure 57. Principe du calcul des corrections, appliqué à la pression mesurée.

La figure suivante montre les caractéristiques rhéologiques du capillaire mis en place en parallèle sur le circuit.

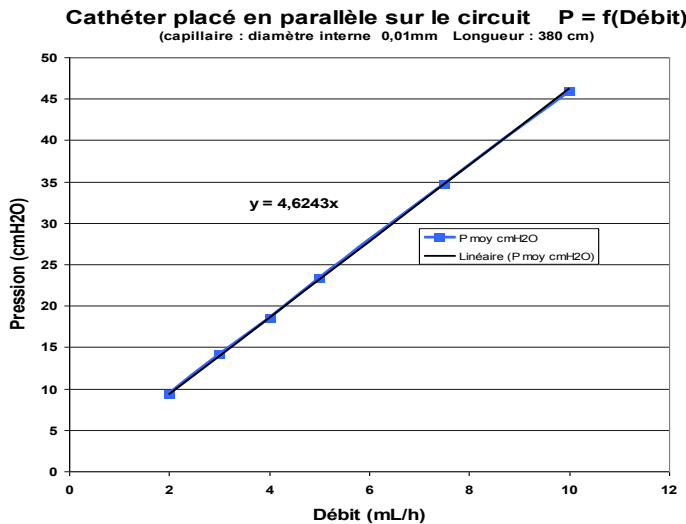


Figure 58. Relation linéaire pression/débit au niveau du capillaire mis en place en parallèle sur le circuit.

Circuit Integra P = f(Débit) Avec et Sans correction

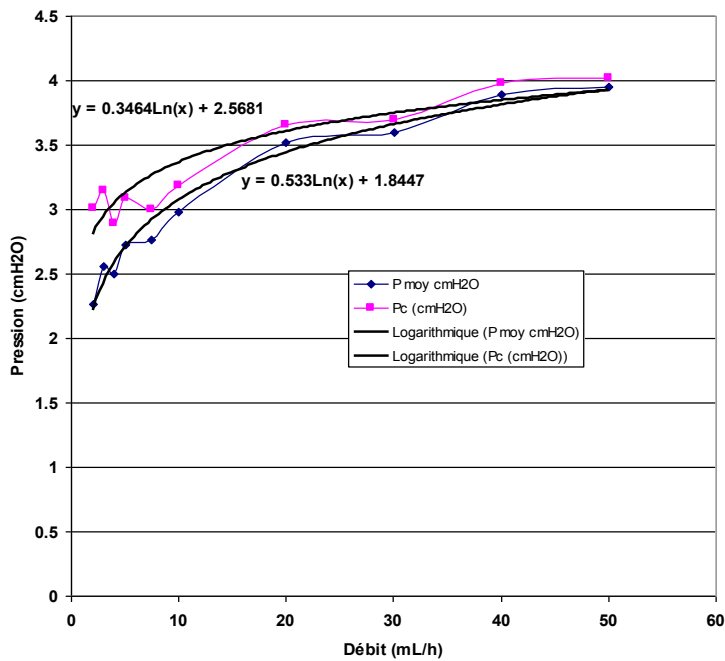


Figure 59. Exemple de courbes pression en fonction du débit, obtenues avec et sans corrections des mesures réalisées (exemple du circuit Intégra). Pour la suite de l'étude, seules les courbes (et calculs) réalisés avec les corrections sont prises en compte.

Les deux graphiques suivants montrent les relations pression/débit des systèmes Intégra, puis Sophysa, obtenues selon notre méthodologie.

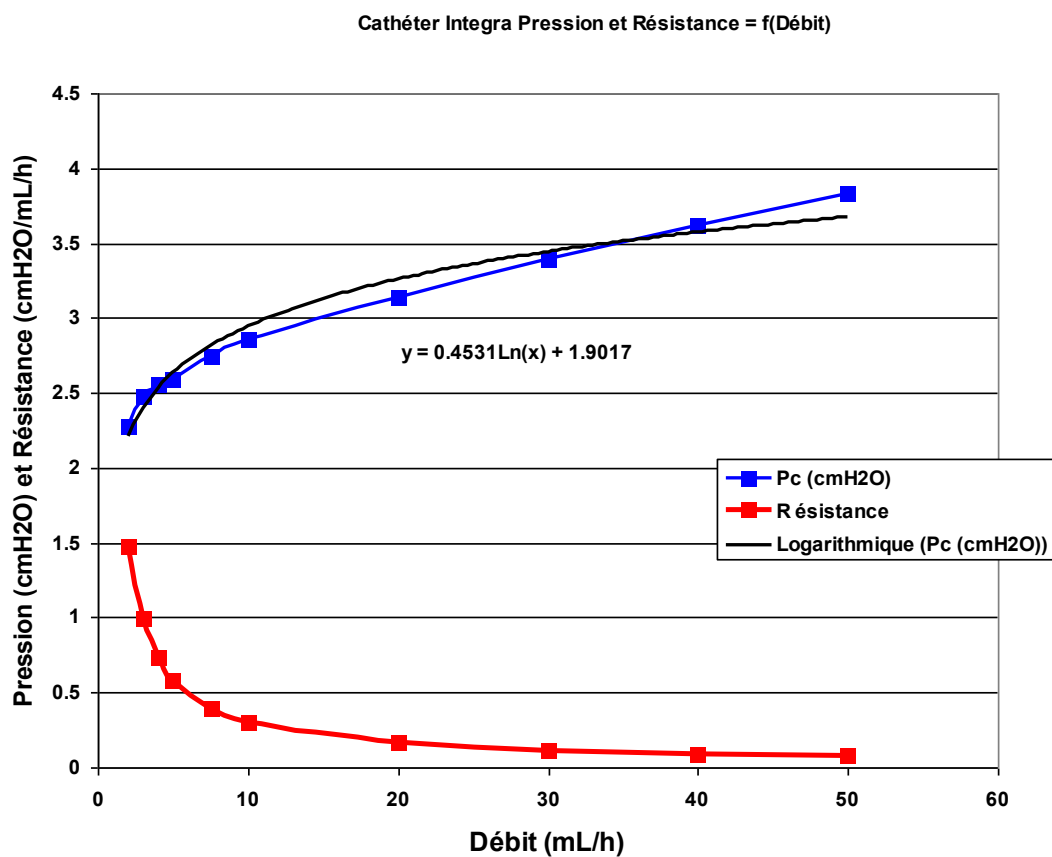


Figure 60. La résistance de la DVE Integra Neurosciences est très importante pour les pressions basses et décroît quand le débit augmente. (Pc=Pression corrigée).

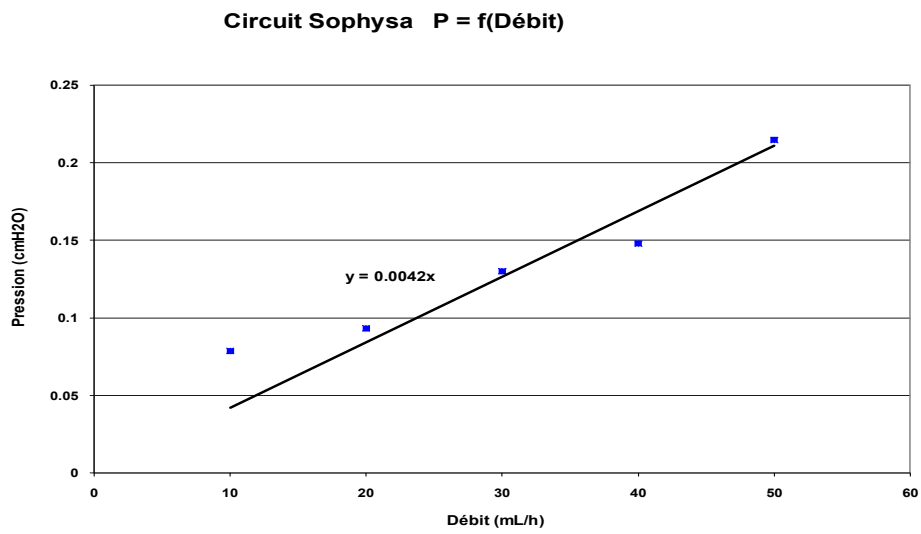


Figure 61. Graphique illustrant les relations (linéaires) pression/débit en ce qui concerne la DVE Sophysa.

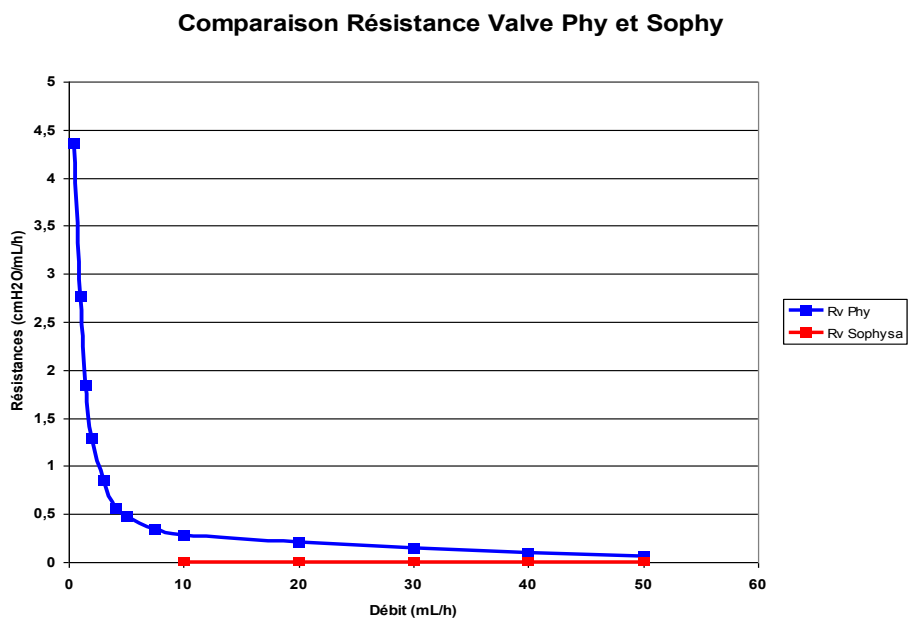


Figure 62. Comparaison des résistances des deux circuits de DVE.

On remarque que, contrairement au circuit Intégra Neurosciences (courbe bleue), le circuit Sophysa (courbe rouge) ne présente pratiquement aucune résistance au débit, quel que soit le régime de pression.

Conclusion

Cette étude en laboratoire reste très descriptive et préliminaire. Elle est cependant originale, aucune autre étude similaire n'ayant été réalisée à notre connaissance. Elle a surtout le mérite d'avoir permis la mise au point et d'avoir validé une méthode d'étude des résistances des DVE et des relations pression / résistance des DVE en fonction du débit.

Ce modèle, dont nous attendons beaucoup dans nos études futures, a permis de montrer que deux systèmes de DVE pouvaient avoir des profils de résistance très différents. En particulier, la DVE Intégra Neurosciences (utilisée dans notre étude clinique) présente une résistance élevée au débit lors des régimes de faible pression (ce qui est le cas chez les patients hydrocéphales inclus dans notre étude). Le comportement rhéologique de la DVE Sophysa est lui radicalement différent, puisque cette DVE n'offre pratiquement aucune résistance au débit, quel que soit le régime de pression.

Il est difficile de dire si cette différence entre les deux systèmes est importante ou non en clinique neurochirurgicale, mais cette différence peut s'avérer non négligeable dans le calcul de la pression hydrostatique du LCS (disponible grâce à notre protocole de laboratoire et à notre protocole clinique) et sa comparaison avec la PIC monitorée en intra cérébral. En effet, selon une étude récente (21), la mesure de la PIC en intraventriculaire est comparable à la mesure de la PIC par un capteur intracérébral.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Ce travail de thèse comporte donc une recherche bibliographique, une partie recherche clinique et une partie recherche fondamentale en laboratoire.

Dans la première partie, nous avons décrit l'anatomie du système nerveux central et ventriculaire, la sécrétion du LCS, sa circulation, sa résorption (avec en particulier le rôle du système lymphatique dans cette résorption). Il nous a semblé utile de préciser les caractéristiques physico chimiques du LCS et d'insister sur les plexus choroïdes, qui sécrètent le LCS. En effet, il nous semble qu'une meilleure compréhension de la sécrétion du LCS offre de nombreuses cibles thérapeutiques potentielles dans l'hydrocéphalie.

Les plexus choroïdes nous ont mené à la détermination du débit de sécrétion du LCS, dont la valeur de référence (mais est-elle vraiment exacte ?) est 21 ml/h. Nous avons alors rappelé les différentes méthodes qui ont conduit à la détermination de ce débit, leurs mérites, et leurs limites.

Nous avons également fait le point sur la pression intracrânienne, qui, de plus en plus, nous montre qu'elle ne doit pas être interprétée comme un simple chiffre, mais intégrée dans un raisonnement plus large (et plus complexe) concernant ses relations avec le débit sanguin cérébral, la dynamique du LCS et l'hydrocéphalie.

Ces notions nous ont tout naturellement conduit à l'hydrocéphalie, trouble de l'hydrodynamique du LCS à l'origine d'une augmentation de volume du compartiment imparti à ce liquide (essentiellement les ventricules cérébraux) pour certains, rupture d'harmonie dans la dynamique du LCS pour d'autres. L'hydrocéphalie et son traitement (qui est présenté également) fait partie intégrante de la vie d'un service de neurochirurgie et sa complexité déroute le clinicien. Ce que nous observons, en clinique, c'est un nombre important de dysfonctionnements des valves de dérivation du LCS, d'où la nécessité de s'astreindre à mieux comprendre la physiopathologie du LCS pour espérer, peut-être, faire émerger d'autres solutions thérapeutiques.

Le nombre important de patients hydrocéphales suivis au service, porteurs pour certains d'une dérivation ventriculaire externe nous a fourni l'opportunité de réaliser un protocole de recherche clinique concernant le « débit extériorisé de LCS chez l'adulte hydrocéphale porteur d'une dérivation ventriculaire externe ». Ce débit, nous l'avons appelé Q'_{extcsf} . Seules trois autres études se rapprochent de la nôtre dans la littérature.

Cette étude met en évidence une variabilité significative de Q'_{extcsf} intra et inter individuelle chez ces patients. On retrouve une relation forte entre Q'_{extcsf} et tous les événements qui augmentent la pression intra thoracique. Deux profils de Q'_{extcsf} sont mis en évidence : un profil qui correspond à une sécrétion « continue » et un profil correspondant à une sécrétion « discontinue ». L'absence de relation entre Q'_{extcsf} et la PIC nous étonne peu dans le cadre d'un patient hydrocéphale valvé, en raison des propriétés élastiques non linéaires du compartiment intracrânien.

La valeur de Q'_{extcsf} (7.5 ml/h en moyenne), proche de celle retrouvée dans d'autres séries, est très inférieure au débit de référence de sécrétion du LCS, suggérant une résorption persistante et/ou une diminution de la production de LCS chez nos patients. Ce débit étant équivalent aux besoins de drainage du LCS chez ces patients, le monitoring de Q'_{extcsf} nous semble un élément important à connaître pour déterminer les caractéristiques et concevoir une nouvelle valve de dérivation du LCS, plus physiologique, et plus adaptée à chaque patient. Nous souhaitons poursuivre nos travaux en ce sens, ce qui implique de colliger une série de patients plus importante.

Nous pensons que la quantification du débit de sécrétion du LCS chez un patient hydrocéphale porteur d'une DVE devrait être ajoutée à la liste des questions non résolues ou débattues concernant l'hydrocéphalie.

Enfin, notre travail s'achève sur une étude au laboratoire qui nous a permis de mettre au point et de valider un système de mesure des résistances des DVE. A l'aide de ce modèle, nous avons pu comparer la résistance de deux systèmes de DVE, le système Sophysa et le système Intégra Neurosciences, et démontrer que leurs caractéristiques rhéologiques (et notamment leur résistance à bas débit) étaient très différentes. Nous poursuivrons cette étude avec d'autres systèmes de DVE et nous allons également déterminer le rôle du système anti reflux intégré dans les DVE dans les propriétés rhéologiques de ces systèmes.

REFERENCES

1. Aciduman A, Belen D. Hydrocephalus and its management in Avicenna's Canon of Medicine. *J Neurosurg* 2007;106:513-516.
2. Albeck MJ, Borgesen SE, Gjerris F, Schmidt JF, Sorensen PS. Intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow conductance in healthy subjects. *J Neurosurg* 1991; 74:597-600.
3. Allin D, Czosnyka M, Czosnyka Z. Laboratory testing of the Pressio intracranial pressure monitor. *Neurosurgery* 2008;62:1158-61.
4. Al-Tamimi YZ, Helmy A, Bavetta S, Price SJ. Assessment of zero drift in the Codman intracranial pressure monitor: a study from 2 neurointensive care units. *Neurosurgery* 2009;64:94-8.
5. Ames A III, Higashi K, Nesbett FB. Relation of potassium concentration in choroids plexus fluid to that in plasma. *J Physiol* 1965;181:506-515.
6. Andres KH, von Düring M, Muszynski K, Schmidt RF. Nerve fibres and their terminals of the dura mater encephali of the rat. *Anat Embryol (Berlin)* 1987;175:289-301.
7. Aoyama Y, Kinoshita Y, Yokota A, Hamada T. Neuronal damage in hydrocephalus and its restoration by shunt insertion in experimental hydrocephalus: a study involving the neurofilament-immunostaining method. *J Neurosurg (5 Suppl Pediatrics)* 2006; 104:332-339.
8. Aronyk KE. The history and classification of hydrocephalus. *Neurosurg Clin America* 1993;4:599-610.
9. Baru JS, Bloom DA, Muraszko K, Koop CE. John Holter's shunt. *J Am Coll Surg* 2001;192:79-85.
10. Benabid AL, de Rougemont J, Barge M. CSF dynamics: a mathematical approach. In, Lundberg N, Ponten U, Brock M (eds): *Intracranial Pressure II*. Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag, 1975, pp 54-60.
11. Bergsneider M, Black PM, Klinge P, Marmarou A, Relkin N. Surgical management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 57(3 Suppl) 2005;S29-39.
12. Bergsneider M, Egnor MR, Johnston M, Kranz D, Madsen J, McAllister JP, Stewart C, Walker ML, Williams MA. What we don't (but should) know about hydrocephalus. *J Neurosurg (3 Suppl Pediatrics)* 2006;104:157-159.

13. Bering EA Jr. Circulation of the cerebrospinal fluid. Demonstration of the choroid plexuses as the generator of the force for flow of fluid and ventricular enlargement. *J Neurosurg* 1962;19:405-413.
14. Bloomfield IG, Johnston IH, Bilston LE. Effects of proteins, blood cells and glucose on the viscosity of cerebrospinal fluid. *Pediatr Neurosurg* 1998;May;28(5):246-51.
15. Bondurant CP, Jimenez DF. Epidemiology of cerebrospinal fluid shunting. *Pediatr Neurosurg* 1995;23(5) :254-8.
16. Boulard G, Ravussin P, Guérin J. A new way to monitor external ventricular drainage. *Neurosurgery* 1992;30:636-8.
17. Boulton M, Armstrong D, Flessner M, Hay J, Szalai JP, Johnston M. Raised intracranial pressure increases CSF drainage through arachnoid villi and extracranial lymphatics. *Am J Physiol* 1998;275 (3 Pt 2): R889-96.
18. Boulton M, Flessner M, Armstrong D, Hay J, Johnston M. Determination of volumetric cerebrospinal fluid absorption into extracranial lymphatics in sheep. *Am J Physiol* 1998;274 (1 Pt 2): R88-96.
19. Bozanovic-Sosic R, Mollanji R, Johnston MG. Spinal and cranial contributions to total cerebrospinal fluid transport. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001, 281:R909-R916.
20. Bradley KC. Cerebrospinal fluid pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1970;33:387-397.
21. Brean A, Eide PK, Stubhaug A. Comparison of intracranial pressure measured simultaneously within the brain parenchyma and cerebral ventricles. *J Clin Monit Comput* 2006;20(6):411-4.
22. Bret P, Guyotat J, Chazal J. Is normal pressure hydrocephalus a valid concept in 2002? A reappraisal in five questions and proposal for a new designation of the syndrome as "chronic hydrocephalus". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(1):9-12.
23. Bret P, Chazal J. Chronic ("normal pressure") hydrocephalus in childhood and adolescence. A review of 16 cases and reappraisal of the syndrome. *Childs Nerv Syst* 1995;11(12):687-91.
24. Brodbelt A, Stoodley M. CSF pathways: a review. *Br J Neurosurg* 2007;21(5):510-520.
25. Brown PD, Davies SL, Speake T, Millar ID. Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production. *Neuroscience* 2004;129:957-970.
26. Brydon HL, Hayward R, Harkness W, Bayston R. Physical properties of cerebrospinal fluid of relevance to shunt function. 1: The effect of protein upon CSF viscosity. *Br J Neurosurg* 1995;9(5):639-44.

27. Caruso R, Cervoni L, Vitale AM, Salvati M. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus in adults: result of shunting correlated with clinical findings in 18 patients and review of the literature. *Neurosurg Rev* 1997;20(2):104-7.
28. Casley-Smith JR, Clodius L, Foldi-Borsok E, Gruntzig J, Foldi M. The effects of chronic cervical lymphostasis on regions drained by lymphatics and by prelymphatics. *J Pathol* 1978;124:13-17.
29. Casley-Smith JR, Foldi-Borsok E, Foldi M. The prelymphatic pathways of the brain as revealed by cervical lymphatic obstruction and the passage of particles. *Br J Exp Pathol* 1976;57:179-188.
30. Chazal J. [Chronic hydrocephalus in adults: where is the concept in 2005]. *Neurochirurgie* 2005;51(1):38-40. French.
31. Chi JH, Fullerton HJ, Gupta N. Time trends and demographics of deaths from congenital hydrocephalus in children in the United States: National Center for Health Statistics data, 1979 to 1998. *J Neurosurg* 2005;103: 113-118.
32. Cinalli G. Alternatives to shunting. *Childs Nerv Syst* 1999;15: 718-31.
33. Cupello A, Rapallino MV, Tabaton M, Lunardi GL. A simple, inexpensive, and precise spectrophotometric method for evaluating the concentration of ascorbic acid in CSF samples: data from different neurological pathologies. *International Journal of Neuroscience* 2002;112:1337-1345.
34. Cutler RW, Page L, Galich J, et al. Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. *Brain* 91;1968:707-720.
35. Czosnyka M, Smielewski P, Timofeev I, Lavinio A, Guazzo E, Hutchinson P, Pickard JD. Intracranial Pressure: more than a number. *Neurosurg Focus* 2007;22(5):E10.
36. Czosnyka M, Steiner L, Balestreri M, Schmidt E, Smielewski P, Hutchinson PJ, et al. Concept of "true ICP" in monitoring and prognostication in head trauma. *Acta Neurochir Suppl* 2005;95:341-344.
37. Czosnyka M, Czosnyka Z, Momjian S, Pickard JD. Cerebrospinal fluid dynamics. *Physiol Meas* 2004;25:51-76.
38. Czosnyka M, Pickard JD. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:813-821.
39. Dandy WE. An operative procedure for hydrocephalus. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1922;33:189-190.
40. Dandy WE, Blackfan KD. Internal hydrocephalus. An experimental, clinical, and pathological study. *Am J Dis Child* 1914;8:406-482.
41. Davidoff LE. Treatment of hydrocephalus. *Arch Surg* 1929;18 :1737-1762.

42. Davson H. Formation and drainage of the CSF in hydrocephalus. Hydrocephalus eds K. Shapiro, A. Marmarou and H Portnoy (New York: Raven Press);1984: pp 112-60.
43. Davson H, Kleeman CR, Levin E. Quantitative studies of the passage of different substances out of the cerebrospinal fluid. *J Physiol* 1962;161:126-142.
44. Del Bigio MR. Cellular damage and prevention in childhood hydrocephalus. *Brain Pathol* 2004;14:317-324.
45. Del Bigio MR. Pathophysiologic consequences of hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am* 2001;12:639-649.
46. Del Bigio MR, Cardoso ER, Halliday WC. Neuropathological changes in chronic adult hydrocephalus: cortical biopsies and autopsy findings. *Can J Neurol Sci* 1997;24:121-126.
47. Detwiler PW, Porter RW, Reigate HL. Hydrocephalus – clinical features and management, in Choux M, Di Rocco C, Hockley A, et al (eds): *Pediatric Neurosurgery*. London: Churchill Livingstone, 1999, pp 253-274.
48. Dippel DW, Habbema JD. Probabilistic diagnosis of normal pressure hydrocephalus and other treatable cerebral lesions in dementia. *J Neurol Sci*. 1993;119(2):123-33.
49. Drake JM, Sainte-Rose C. The shunt book. James M. Drake and Christian Sainte-Rose eds, Blackwell Science, 1995.
50. Drake J, Kestle JR, Milner R, Cinalli G, Boop F, Piatt J Jr, et al. Randomized trial of cerebrospinal fluid shunt valve design in pediatric hydrocephalus. *Neurosurgery* 1998; 43:294-305.
51. Drake J, Kestle JT. Determining the best cerebrospinal fluid shunt valve design: the pediatric valve design trial. *Neurosurgery* 1998;43:1259-1260.
52. Drake JM, Sainte-Rose C, DaSalva M, Hirsch JF. Cerebrospinal fluid flow dynamics in children with external ventricular drains. *Neurosurgery* 1991;28:242-250.
53. Duong DH, O'Malley S, Sekhar LN, Wright DG. Postoperative hydrocephalus in cranial base surgery. *Skull Base Surgery* 2000;10:197-200.
54. Edsbacke M, Tisell M, Jacobsson L, Wikkelso C. Spinal CSF absorption in healthy individuals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R1450-5.
55. Egnor M, Rosiello A, Zheng L. A model of intracranial pulsations. *Pediatr Neurosurg* 2001;35:284-298.
56. Egnor M, Zheng L, Rosiello A, Gutman F, Davis R. A model of pulsations in communicating hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 2002;36:281-303.
57. Ekstedt J. CSF hydrodynamic studies in man. 1. Method of constant pressure CSF infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:105-119.

58. Eide PK. Intracranial pressure parameters in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients treated with ventriculo-peritoneal shunts. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:21-29.
59. Eide PK. Assessment of childhood intracranial pressure recordings using a new method of processing intracranial pressure signals. *Pediatr Neurosurg* 2005;41:122-130.
60. Eklund A, Smielewski P, Chambers I, Alperin N, Malm J, Czosnyka M, Marmarou A: Assessment of cerebrospinal fluid outflow resistance. *Med Biol Comput* 2007;45:719-35.
61. Emerich DF, Skinner SJ, Borlongan CV, Vasconcellos AV, Thanos CG. The choroid plexus in the rise, fall and repair of the brain. *Bioessays* 2005;27(3):262-74.
62. Federico A, Dotti MT, Malandrini A, Guazzi GC, Hayek G, Simonati A, Rizzuto N, Toti P. Cerebro-ocular dysplasia and muscular dystrophy: report of two cases. *Neuropediatrics* 1988;19:109-112.
63. Field EJ, Brierley JB. The lymphatic connections of the subarachnoid space. *Br med J* 1948;1:1167-1171.
64. Fisher RG. Surgery of the congenital anomalies. In: Walker EA, ed. *A history of neurological surgery*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1951:pp 334-347.
65. Fishman RA. *Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system*, 2nd edn. Saunders Company, Philadelphia, 1992.
66. Foldi M, Csillik B, Zoltan OT. Lymphatic drainage of the brain. *Experientia* 1968;24:1283-1287.
67. Gangemi M, Maiuri F, Buonamassa S, Colella G, de Divitiis E. Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2004;55(1):129-34.
68. Ghersi-Egea JF, Finnegan W, Chen JL, Fenstermacher JD. Rapid distribution of intraventricularly administered sucrose into cerebrospinal fluid cisterns via subarachnoid velae in rat. *Neuroscience* 1996;75:1271-1288.
69. Gjerris F, Borgesen SE. Pathophysiology of cerebrospinal fluid circulation. In: Crockard HA, Hayward R, Hoff JT, eds. *Neurosurgery: the scientific basis of clinical practice*, 3rd edn. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2000.
70. Gjerris F, Borgesen SE, Sorensen PS, et al. Resistance to cerebrospinal fluid outflow and intracranial pressure in patients with hydrocephalus after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir* 1987;88:79-86.
71. Greitz D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiological investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta Radiol Suppl* 1993;386:1-23.

72. Greitz D, Hannerz J. A proposed model of cerebrospinal fluid circulation: observations with radionuclide cisternography. *Am J Neuroradiol* 1996;17:431-438.
73. Greitz D, Greitz T, Hindmarsh TV. A new view on the CSF-circulation with the potential for pharmacological treatment of childhood hydrocephalus. *Acta Paediatr* 1997;86:125-132.
74. Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev* 2004;27:145-165.
75. Greitz D. Paradigm shift in hydrocephalus research in legacy of Dandy's pioneering work: rationale for third ventriculostomy in communicating hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2007;23:487-489.
76. Guillaume J, Sureau B, Jany P. Contribution to the study of post-operative meningeal syndromes. *Sem Hop* 1951;27(21):884-7.
77. Gunnarson E, Zelenina M, Aperia A. Regulation of brain aquaporins. *Neuroscience* 2004;129:947-55.
78. Gupta N, Park J, Solomon C, Kranz D, Wrench M, Wu Y. Long-term outcomes in patients with treated hydrocephalus. *J Neurosurg (Pediatrics)* 2007;106:334-339.
79. Gurtner P, Bass T, Gudeman SK et al. Surgical management of posthemorrhagic hydrocephalus in 22 low-birth-weight infants. *Child's Nerv Syst* 1992;8: 198-202.
80. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 1965 ;2:307-327.
81. Hakim CA, Hakim R, Hakim S. Normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am* 2001;12(4):761-73.
82. Hanlo PW, Cinalli G, Peter Vandertop W, Faber JAJ, Bogeskov L, Borgesen SE, Boschert J, Chumas P, Eder H, Pople IK, Serlo W, Vitzthum E. Treatment of hydrocephalus determined by the European Orbis Sigma Valve II survey : a multicenter prospective 5-year shunt survival study in children and adults in whom a flow-regulating shunt was used. *J Neurosurg* 2003;99:52-57.
83. Hashimoto PH. The cerebrospinal fluid as a tissue fluid of the nervous system? The route of CSF circulation and its clinical significance. *Nervous System in Children. Shoni no Noshinkei* 2004;29:217-223 [Japanese].
84. Hippocrates. *De Morbis*. Cited by Whytt R. Observations on the dropsy in the brain. Edinburgh: Balfour, 1768, p4.
85. Hochwald GM. Animal models of hydrocephalus: recent developments. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985;178:1-11.

86. Institut Européen des Génomutations. Dysplasie 2001. Registre Centre-Est des malformations congénitales. Service d'information sur les tératogènes. Lyon : Institut Européen des Génomutations ; 2001.
87. Jackson RT, Tigges J, Arnold W. Subarachnoid space of the CNS, nasal mucosa, and lymphatic system. *Arch Otolaryngol* 1979;105:180-184.
88. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. *Lancet* 1975;1:480-4.
89. Johanson CE, Duncan JA 3rd, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res* 2008;14:5-10.
90. Johanson C. Choroid-plexus CSF circulatory dynamics: impact on brain growth, metabolism and repair. In *Neuroscience in Medicine*. Edited by: Conn P, Totowa, New Jersey: The Humana Press, 2008.
91. Katzman R, Schimmel H, Wilson CE. Diffusion of inulin as a measure of extracellular fluid space in brain. *Proc Rudolf Virchow Med Soc City NY* 1968;26(Suppl):254-280.
92. Kazemi H, Johnson DC. Regulation of cerebrospinal fluid acid-base balance. *Physiol Rev* 1986;66:953-1037.
93. Kestle J, Drake J, Milner R, Sainte-Rose C, Cinalli G, Boop F, et al. Long-term follow-up data from the Shunt Design Trial. *Pediatr Neurosurg* 2000;33:230-236.
94. Key A, Retzius G. *Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindgewebes*. Stockholm: Samson and Wallin, 1876.
95. Kimelberg HK. Water homeostasis in the brain: basic concepts. *Neuroscience* 2004;129:851-60.
96. Koh L, Zakharov A, Johnston M. Integration of the subarachnoid space and lymphatics: Is it time to embrace a new concept of cerebrospinal fluid absorption? *Cerebrospinal Fluid Research* 2005;20:2-6.
97. Langfitt TW. Clinical methods for monitoring intracranial pressure and measuring cerebral blood flow. *Clin Neurosurg* 1987;23:302.
98. Laurence KM, Coates S. The natural history of hydrocephalus. Detailed analysis of 182 unoperated cases. *Arch Dis Child* 1962;37: 345-362.
99. Lazareff JA, Peacock W, Holly L, Halen JV, Wong A, Olmstead C. Multiple shunts failures: an analysis of relevant factors. *Child's Nerv Syst* 1998;14:271-275.
100. Lazorthes G. *Le liquide céphalo rachidien*. 3^{ème} Edition Masson ed, 1983.
101. Le Cat CN. A new trocar for the puncture of hydrocephaly, and for other evacuations which are necessary to be made at different time. *Phil Trans R So Lond* 1751;157: 267-272.

102. Lemaire F. Techniques en reanimation. Masson éd, 1990.
103. Lifshutz JI, Johnson WD. History of hydrocephalus and its treatments. *Neurosurg Focus* 2001;11(2):E1-E5.
104. Luedemann W, von Rautenfeld DB, Samii M, Brinker T. Ultrastructure of the cerebrospinal fluid outflow along the optic nerve into the lymphatic system. *Childs Nerv Syst* 2005;21:96-103.
105. Maillot C. The perispinal spaces. Constitution, organization and relations with the cerebrospinal fluid (CSF). *J Neuroradiol* 1991;18(1):18-31.
106. Marmarou A, Shulman K, Rosende RM. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg* 1978;48:332-344.
107. Masserman JH, Schaller WF. *Archs Neurol Psychiat*, Chicago;29, 1222, 1933.
108. Masserman JH. *Archs Neurol Psychiat*, Chicago;32, 523,1934.
109. Maurizi CP. The puzzle of where cerebrospinal fluid is absorbed: new pieces. *Med Hypotheses* 2003;60:1308-1316.
110. May C, Kaye JA, Atack JR, Schapiro MB, Friedland RP, Rapoport SI. Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. *Neurology* 1990;40:500-503.
111. McComb JG. Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. *J Neurosurg* 1983;59:369-83.
112. McCullough DC. History of the treatment of hydrocephalus, in Scott MR (ed): *Hydrocephalus*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990, vol 3, pp 1-10.
113. McGirt MJ, Leveque JC, Wellons JC III, Villavicencio AT, Hopkins JS, Fuchs HE, et al. Cerebrospinal fluid shunt survival and etiology of failures: a seven-year institutional experience. *Pediatr Neurosurg* 2002;36:248-255.
114. Melby JM, Miner LC, Reed DJ. Effect of acétazolamide and furosemide on the production and composition of cerebrospinal fluid from the cat choroids plexus. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1968;60:405-409.
115. Milhorat TH, Hammock MK, Fenstermacher JD, Levin VA. Cerebrospinal fluid production by the choroid plexus and brain. *Science* 1971;173(994):330-2.
116. Mitchell P, Mathew B. Third ventriculostomy in normal pressure hydrocephalus. *Br J Neurosurg* 1999;13(4):382-5.
117. Miyake H, Ohta T, Kajimoto Y, Ogawa D. A clinical survey of hydrocephalus and current treatment for hydrocephalus in Japan : analysis by nationwide questionnaire. *Child's Nerv Syst* 1999;15 :363-368.

118. Mollanji R, Papaiconomou C, Boulton M, Midha R, Johnston M. Comparison of cerebrospinal fluid transport in fetal and adult sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:R1215-R1223.
119. Nataf F, Pierre-Kahn A. Spina Bifida. In « Neurochirurgie » 1995;ch 58, pp572-582, Ellipses.
120. Neff S. Measurement of flow of cerebrospinal fluid in shunts by transcutaneous thermal convection. Technical note. *J Neurosurg* 2005;103 (4 Suppl):366-73.
121. Nilsson C, Stahlberg F, Gideon P, Thomsen C, Henriksen O. The nocturnal increase in human cerebrospinal fluid production is inhibited by a beta I-receptor antagonist. *Am Physiol* 1994;267:R1445-1448.
122. Nilsson C, Lindvall-Axelsson M, Owman C. Neuroendocrine regulatory mechanisms in the choroids plexus-cerebrospinal fluid system. *Brain Res Brain Res Rev* 1992;17:109-138.
123. Nilsson C, Ekman R, Lindvall-Axelsson M, Owman C. Distribution of peptidergic nerves in the choroids plexus, focusing on coexistence of neuropeptide Y, vasoactive intestinal polypeptide and peptide histidine isoleucine. *Regul Pept* 1990;27:11-26.
124. Oi S, Di Rocco C. Proposal of “evolution theory in cerebrospinal fluid dynamics” and minor pathway hydrocephalus in developing immature brain. *Childs Nerv Syst* 2006;22:662-669.
125. Oi S. Development in harmony. *Childs Nerv Syst* 2004;20:693-701.
126. Oi S, Honda Y, Hidaka M, Sato O, Matsumoto S. Intrauterine high-resolution magnetic resonance imaging in fetal hydrocephalus and prenatal estimation of postnatal outcomes with “perspective classification”. *J Neurosurg* 1998;88(4):685-94.
127. Oshio K, Watanabe H, Song Y, Verkman AS, Manley GT. Reduced cerebrospinal fluid production and intracranial pressure in mice lacking choroids plexus water channel aquaporin-I. *FASEB J* 2005;19:76-88.
128. Papaiconomou C, Bosanovic-Sosic R, Zakharov A, Johnston M. Does neonatal cerebrospinal fluid absorption occur via arachnoid projections or extracranial lymphatics ? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002, 283:R869-876.
129. Pappenheimer JR, Heisey SR, Jordan EF. Active transport of Diodrast and phenolsulfonphtalein from cerebrospinal fluid to blood. *Am J Physiol* 1961;200:1-10.
130. Patwardhan RV, Nanda A. Implanted shunts in the United States: the billion-dollar-a-year cost of hydrocephalus treatment. *Neurosurgery* 2005;56:139-145.

131. Peña A, Harris NG, Bolton MD, Czosnyka M, Pickard JD. Communicating hydrocephalus: the biomechanics of progressive ventricular enlargement revisited. *Acta Neurochir Suppl* 2002;81:59-63.
132. Piatt JH Jr, Carlson CV. A search for determinants of cerebro-spinal fluid shunt survival: retrospective analysis of a 14 year institutional experience. *Pediatr Neurosurg* 1993;19: 233-242.
133. Piper I, Barnes A, Smith D, et al. The Camino intracranial pressure sensor: is it optimal technology? An internal audit with a review of current intracranial pressure monitoring technologies. *Neurosurgery* 2001;49:1158-64.
134. Poca MA, Sahuquillo J. Short-term medical management of hydrocephalus. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:1525-38.
135. Praetorius J. Water and solute secretion by the choroid plexus. *Eur J Physiol* 2007;454:1-18.
136. Pratico D, Yao Y, Rokach J, Mayo M, Silverberg GD, McGuire D. Reduction of brain lipid peroxidation by CSF drainage in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 2004;6:385-389.
137. Preston JE. Ageing choroid plexus-cerebrospinal fluid system. *Microsc Res Tech* 2001 ;52 :31-37.
138. Quincke H. Zur Physiologie der Cerebrospinalflussigkeit. *Arch Anat Physiol* 1872 :153-177.
139. Ransohoff J, Shulman K, Fishman RA. Hydrocephalus: a review of etiology and treatment. *J Pediatr* 1960;56:399-411.
140. Redzic ZB, Preston JE, Duncan JA, Chodobski A, Szmydynger-Chodobska J. The choroid plexus-cerebrospinal fluid system: from development to aging. *Curr Top Dev Biol* 2005;71:1-52.
141. Redzic ZB, Segal MB. The structure of the choroid plexus and the physiology of the choroid plexus epithelium. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56:1695-716.
142. Reiber H. Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clinica Chimica Acta* 2001;310:173-186.
143. Rekate HL. Classification of slit-ventricle syndromes using intracranial pressure monitoring. *Pediatr Neurosurg* 1993;19:15-20.
144. Rekate HL: Hydrocephalus classification and physiopathology, in McLone DG (ed): *Pediatric Neurosurgery: Surgery of the Developing Nervous System*, ed 4. Philadelphia: WB Saunders, 2001, pp 457-467.
145. Rekate HL, Nadkarni T, Wallace D. Severe intracranial hypertension in slit ventricle syndrome managed using a cisterna magna – ventricle – peritoneum shunt. *J Neurosurg (4 Suppl Pediatrics)* 2006;104:240-244.

146. Rekate HL, Nadkarni T, Wallace D. The importance of the cortical subarachnoid space in understanding hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatrics* 2008;2:1-11.
147. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005;57(3):52-4-52-16.
148. Renier D, Sainte-Rose C, Pierre-Kahn A, Hirsch JF. Prenatal hydrocephalus: outcome and prognosis. *Childs Nerv Syst* 1988;4: 213-222.
149. Rubin RC, Henderson ES, Ommaya AK, Walker MD, Rall DP. The production of cerebrospinal fluid in man and its modification by acetazolamide. *J Neurosurg* 1966;25:430-6.
150. Rubin RC, Ommaya AK, Henderson ES, Bering EA, Rall DP. Cerebrospinal fluid perfusion for central nervous neoplasms. *Neurology* 1966;16:680-92.
151. Russel DS. Observation on the pathology of hydrocephalus. Medical research council. Special report series No. 265. His Majesty's Stationery Office, London, pp 112-113, 1949.
152. Sainte-Rose C, Piatt JH, Renier D, Pierre-Kahn A, Hirsch JF, Hoffman HJ, et al. Mechanical complications in shunts. *Pediatr Neurosurg* 1991;17:2-9.
153. Sainte-Rose C. Hydrocéphalie de l'enfant. In « Neurochirurgie », Ellipses 1995; ch 55, pp534-547.
154. Sainte-Rose C: Hydrocephalus in childhood, in Youmans JR (ed): *Neurological Surgery*, ed 4. Philadelphia: WB Saunders, 1996, pp 890-922.
155. Savolainen S, Hurskainen H, Paljärvi L, Alafuzoff I, Vapalahti M. Five-year outcome of normal pressure hydrocephalus with or without a shunt: predictive value of the clinical signs, neuropsychological evaluation and infusion test. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144(6):515-23.
156. Schrandt-Stumpel C, Fryns JP. Congenital hydrocephalus: nosology and guidelines for clinical approach and genetic counselling. *Eur J Pediatr* 1998;157(5):355-62.
157. Segal MB. The choroid plexuses and the barriers between the blood and the cerebrospinal fluid. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2000;20:183-196.
158. Segal MB. Extracellular and cerebrospinal fluid. *J Inher Metab Dis* 1993;16:617-638.
159. Serot JM, Béné MC, Faure GC. Choroid plexus, aging of the brain, and Alzheimer's disease. *Front Biosci* 2003;1;8:s15-21.
160. Serot JM, Béné MC, Foliguet B, Faure GC. Morphological alterations of the choroid plexus in late-onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica* 2000;99:105-108.

161. Silver I, Kim C, Mollanji R, Johnston M. Cerebrospinal fluid outflow resistance in sheep: impact of blocking cerebrospinal fluid transport through the cribriform plate. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002;28:67-74.
162. Silver I, Li B, Szalai J, Johnston M. Relationship between intracranial pressure and cervical lymphatic pressure and flow rates in sheep. *Am J Physiol* 1999; 277:R1712-R1717.
163. Silverberg GD, Heit G, Huhn S, Jaffe RA, Chang SD, Bronte-Stewart H, Rubenstein E, Possin K, Saul TA. The cerebrospinal fluid production rate is reduced in dementia of the Alzheimer's type. *Neurology* 2001;27;57:1763-6.
164. Silverberg GD, Huhn S, Jaffe RA, Chang SD, Saul T, Heit G, VonEssen A, Rubenstein E. Downregulation of cerebrospinal fluid production in patients with chronic hydrocephalus. *J Neurosurg* 2002;97:1271-5.
165. Sjogren M, Vanderstichele H, Agren H, Zachrisson O, Edsbacke M, Wikkelso C, Skoog I, Wallin A, Wahlund LO, Marcusson J, Nagga K, Andreasen N, Davidsson P, Vanmechelen E, Blennow K. Tau and Abeta42 in cerebrospinal fluid from healthy adults 21-93 years of age: establishment of reference values. *Clinical Chemistry* 2001;47:1776-1781.
166. Smith DE, Johanson CE, Keep RF. Peptide and peptide analog transport systems at the blood-CSF barrier. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56:1765-91.
167. Sunderland T, Linker G, Mirza M, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, Bergeson J, Manetti GJ, Zimmermann M, Tang B, Bartko JJ, Cohen RM. Decreased beta-amyloid 1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Association* 2003;289:2094-103.
168. Torack RM. Historical aspects of normal and abnormal brain fluids. II. Hydrocephalus. *Arch Neurol* 1982;39:276-279.
169. Torreilles F, Touchon J. Pathogenic theories and intrathecal analysis of the sporadic form of Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology* 2002;66:191-203.
170. Tsunoda A, Mitsuoka H, Bandai H, Endo T, Arai H, Sato K. Intracranial cerebrospinal fluid measurement studies in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus, secondary normal pressure hydrocephalus, and brain atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:552-555.
171. Turner L. The structure of arachnoid granulations with observations on their physiological and pathological significance. *Ann R Coll Surg Engl* 1961;29:237-264.
172. Wagshul ME, Chen JJ, Egnor MR, McCormack EJ, Roche PE. Amplitude and phase of cerebrospinal fluid pulsations: experimental studies and review of the literature. *J Neurosurg* 2006;104:810-819.
173. Warf BC. Hydrocephalus in Uganda: the predominance of infectious origin and primary management with endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg* 2005;102:1-15.

174. Watters, Cutler RW. Cerebrospinal fluid formation and reabsorption in children. *Neurology* 1968;18:296.
175. Weaver C, McMillan P, Duncan JA, Stopa E, Johanson C. Hydrocephalus disorders: Their biophysical and neuroendocrine impact on the choroids plexus epithelium. In *Non-Neuronal Cells of the Nervous System: Function and Dysfunction Volume 31*. Edited by Hertz L. Amsterdam: Elsevier Press: 2004;pp 269-293.
176. Weed LH. Studies on cerebro-spinal fluid. III. The pathways of escape from the subarachnoid spaces with particular reference to the arachnoid villi. *J Med Res* 1914;31:51-91.
177. Wheater PR, Burkitt HG, Daniels VG. *Histologie fonctionnelle*. Medsi/McGraw-Hill, 1988.
178. Whitelaw A, Kennedy CR, Brion LP. Diuretic therapy for newborn infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *Cochrane Database Syst Rev* (2) CD002270, 2001.
179. Whytt R. *Observations on the dropsy in the brain*. Edinburgh: Balfour, 1768.
180. Williams MA, McAllister JP, Walker ML, Kranz DA, Bergsneider M, Del Bigio MR, Fleming L, Frim DM, Gwinn K, Kestle JR, Luciano MG, Madsen JR, Oster-Granite ML, Spinella G. Priorities for hydrocephalus research: report from a National Institutes of Health-sponsored workshop. *J Neurosurg* 2007;107:345-357.
181. Willis T. *Cerebri Anatomie*. Londini : Roycroft, 1664.
182. Yasuda T, Tomita T, McLone DG, Donovan M. Measurement of cerebrospinal fluid output through external ventricular drainage in one hundred infants and children: correlation with cerebrospinal fluid production. *Pediatr Neurosurg* 2001;36:22-8.
183. Zakharov A, Papaiconomou C, Johnston M. Lymphatic vessels gain access to cerebrospinal fluid through unique association with olfactory nerves. *Lymphat Res Biol* 2004;2:139-146.

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

- 1) **Cerebrospinal fluid outflow and intracranial pressure in hydrocephalic patients with external ventricular drainage.**

**Article accepté pour publication dans “Acta Neurologica Scandinavica”
(Référence ANE-O-09-05-217) (Impact Factor =2.317).**

- 2) **Continuous measurement of cerebrospinal fluid output flow in hydrocephalic adult patients with external ventricular drainage.**

**Neurosurgery Joint Annual Meeting (EANS-SFNC), Marseille, France, 27-31
March 2009. (Communication affichée)**

- 3) **Cerebrospinal fluid outflow in hydrocephalic patients with external ventricular drainage. Hydrocephalus 2009 Conference, September 16-19, Baltimore, USA.
(Communication affichée).**

- 4) **Débit de sécrétion du liquide cérébro-spinal et pression intracrânienne chez le patient adulte, hydrocéphale, porteur d’une dérivation ventriculaire externe. Société de Neurochirurgie de Langue Française, Paris, Novembre 2009. (Accepté en communication orale).**

ANNEXES

- Continuous measurement of cerebrospinal fluid output flow in hydrocephalic adult patients with external ventricular drainage.

Neurosurgery Joint Annual Meeting (EANS-SFNC), Marseille, France, 27-31 March 2009. (Communication affichée)

- Cerebrospinal fluid outflow and intracranial pressure in hydrocephalic patients with external ventricular drainage

Article accepté pour publication dans “Acta Neurologica Scandinavica”
(Référence ANE-O-09-05-217)

CONTINUOUS MEASUREMENT OF CEREBROSPINAL FLUID OUTPUT FLOW IN HYDROCEPHALIC ADULT PATIENTS WITH EXTERNAL VENTRICULAR DRAINAGE

Neurosurgery Joint Annual Meeting (EANS-SFNC),
Marseille, France, 27-31 March, 2009

Olivier Klein⁽¹⁾, MD, Bruno Demoulin⁽²⁾, MD, Jean Auque⁽¹⁾, MD, Gérard Audibert⁽³⁾, MD, PhD, Christian Sainte-Rose⁽⁴⁾, MD, Hervé Vespignani⁽⁵⁾, MD, Jean-Claude Marchal⁽¹⁾, MD, François Marchal⁽²⁾, MD, PhD.

1 - Unit of Pediatric Neurosurgery and Department of Neurosurgery, Nancy University Hospital, Nancy, France.
2 - Physiology Department, Nancy University, Nancy, France. EA 3450. 3 - Department of anesthesiology, Nancy University Hospital, Nancy, France.
4 - Department of Pediatric Neurosurgery, Necker Enfants-Malades Hospital, Paris, France. 5 - Department of Neurology, Nancy University Hospital, Nancy, France.

BACKGROUND AND PURPOSE

The aim of this study is to measure continuously CSF output flow and vital parameters in hydrocephalic adult patients with external ventricular drainage (EVD) during 24 hours.

PATIENTS AND METHODS

Eleven patients (5M/6F) were enrolled in this pilot, prospective study. All suffered from hydrocephalus requiring EVD, due to various conditions. Patients were admitted and monitored in the neurointensive care unit of the neurosurgery department. Mean age at admission was 54.3 years (30-69 years).

Measurement of minute to minute CSF output through EVD was performed during a 24 hours period. Every drop of CSF was weighted and dedicated software calculated CSF output flow. Continuous measurement of ICP was recorded, as well as heart rate, mean arterial blood pressure and SpO₂. Outcome was noted and whether patients eventually needed a shunt procedure

RESULTS

CSF output flow appears to be discontinued during a 24 hour-period with high variations. The mean CSF outflow rate is 7.52 ml/h (maximum: 12.05 ml/h for one patient). The main findings may be summarized as follows. (i) Three patterns of CSF outflow, i.e., regular, irregular and "exhaust valve" profile were apparent; (ii) large peak of CSF outflow were frequently associated with manoeuvres including an increase in intrathoracic pressure (cough, tracheal aspirations, chest physiotherapy,...); (iii) changes in CSF output flow appears independent of ICP variations. This report is also the first one with concomitant recording of vital parameters (see figure 1). An index of variability was calculated for HR and MABP.

The relationship between CSF outflow and ICP is not linear. There is a clear relationship between ICP, CSF outflow and "events".

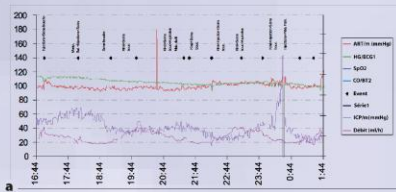


Figure 1(a and b). Examples of recordings : CSF outflow, ICP, HR, MABP, SpO₂ and any events are available on the same graph. This type of detailed graph was realized for all patients.

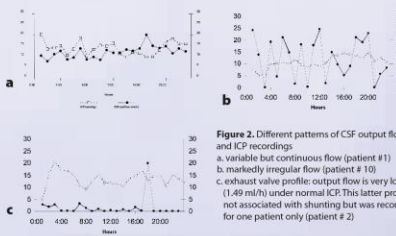
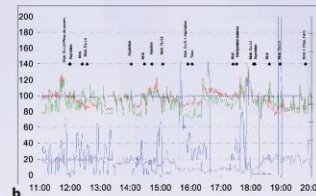


Table 1. Summary of clinical cases

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Sex (M/F)	M	F	M	M	M	M	F	F	M	F	F
Age at admission (years)	30	36	67	67	52	60	58	69	69	50	37
Clinical presentation			coma	coma	coma	GCS 14	coma				Aphasia, left hemiparesis
CT scan at admission	SHA	SHA	IWH, SHA	SDH, IWH	IPH, IWH	SHA	IPH, IWH	PFH	IPH		
Sedation	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-
Parelyzed	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Height of EVD	5	12	10	10	12	5	10	8	10	10	5
Outcome (GOS)	4	5	3	3	3	4	1	1	3	3	4
Shunt	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+

GCS: Glasgow Coma Scale - IPH: Intracerebral hematomas - IWH: Intraventricular haemorrhage
PFH: Posterior Fossa Hematoma - SDH: Subdural hematoma (acute) - SHA: Subarachnoid haemorrhage
y: yes - nno: no
(*): theoretical indication for shunting (refused by the family due to poor condition)

Table 2. Vital characteristics, CSF secretion and pattern of secretion

Mabp	Mabp (sd)	HR (v)	ICP (av)	ICP (sd)	Q (av)	Pattern
1	98.82	4.60	1.42	14.05	2.21	12.05 regular
2	86.06	2.30	4.41	13.31	2.49	1.49 EVP
3	100.39	7.20	8.07	11.30	1.54	6.48 regular
4	-	-	-	-	-	2.17
5	152.48	10.11	3.92	10.69	1.80	12.04 irregular
6	-	-	-	-	-	10.39
7	94.57	7.96	11.32	8.78	2.28	6.96 irregular
8	87.18	4.52	4.42	14.99	2.64	7.62 regular
9	101.61	11.42	15.74	8.05	1.57	6.35 regular
10	82.99	5.14	3.67	14.41	3.23	8.64 regular
11	89.28	4.41	4.34	16.12	2.16	8.57 irregular

Mabp: Mean arterial blood pressure (mmHg) - Hr: average
E: outflow rate (ml/h) - EVP: "exhaust valve" profile.
Sd: standard deviation - HR: Heart rate, index of variability
- : data not available

Table 3. ICP, CSF output flow and outcome (GOS and shunting)

ICP (av)	Q (av)	Pattern	GOS	shunt	
1	14.05	12.05	regular	4	-
2	13.31	1.49	EVP	5	-
3	11.30	6.48	regular	3	+
4	-	2.17	-	3	+
5	10.69	12.04	irregular	3	-
6	-	10.39	-	4	+
7	8.78	6.96	irregular	1	+
8	14.99	7.62	regular	1	-
9	8.05	6.35	regular	3	-
10	14.41	8.64	regular	3	-
11	16.12	8.57	irregular	4	+

GOS: Glasgow Outcome Scale
(*): theoretical indication for shunting (refused by the family due to poor condition)

CONCLUSION

This study stresses the important variations of CSF output flow in patients with EVD. There is a clear relationship between ICP, CSF outflow and "events", such as cough, physiotherapy or tracheal aspirations. The mean value of CSF output is 7.52 ml/h. ICP and CSF output are independent variables, and both of them should be monitored in future studies. Finally, this study raises the question of residual CSF resorption sites in treated hydrocephalus. We believe that the knowledge of CSF outflow rate in EVD patients may influence shunt design in the future and the care of patients with EVD.

References

- Berggren M, Egnor MR, Johnston M, Kranz D, Madsen J, McAllister JP, Stewart C, Walker ML, Williams MA: What we don't (but should) know about hydrocephalus. *J Neurosurg* (3 Suppl Pediatrics) 104:157-159, 2006.
- Boulard C, Barassin P, Guérin J: A new way to monitor external ventricular drainage. *Neurosurgery* 30:636-639, 1992.
- Cutler RWP, Page L, Gallich J, Watters GV: Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. *Brain* 91:707-720, 1968.

- Czosnyka M, Czosnyka Z, Momjian S, Pickard JD: Cerebrospinal fluid dynamics. *Physiol Meas* 25:51-76, 2004.
- Czosnyka M, Pickard JD: Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 75:813-821, 2004.
- Drake JM, Sainte-Rose C, DaSilva M, Hirsch JF: Cerebrospinal fluid flow dynamics in children with external ventricular drains. *Neurosurgery* 28:242-250, 1991.
- Yasuda T, Tomita T, McLone DG, Donovan M: Measurement of cerebrospinal fluid output through external ventricular drainage in one hundred infants and children: correlation with cerebrospinal fluid production. *Pediatr Neurosurg* 36:22-8, 2001.

Article accepté pour publication dans “Acta Neurologica Scandinavica”

(Référence ANE-O-09-05-217)

Cerebrospinal fluid outflow and intracranial pressure in hydrocephalic patients with external ventricular drainage

Olivier Klein⁽¹⁾, MD, Bruno Demoulin⁽²⁾, RT, Jean Auque⁽¹⁾, MD, Gérard Audibert⁽³⁾, MD, PhD, Christian Sainte-Rose⁽⁴⁾, MD, Jean-Claude Marchal⁽¹⁾, MD, François Marchal⁽²⁾, MD, MSc.

(1) Unit of Pediatric Neurosurgery and Department of Neurosurgery, Nancy University Hospital, Nancy, France

(2) Department of Physiology, EA 3450, , Nancy University, Vandoeuvre, France

(3) Department of anesthesiology, Nancy University Hospital, Nancy, France

(4) Department of Pediatric Neurosurgery, Necker Enfants-Malades Hospital, Paris, France

Corresponding Author:

Olivier Klein, MD

Unit of Pediatric Neurosurgery and

Department of Neurosurgery

Nancy University Hospital

29, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny

54035 Nancy Cedex, France

Phone : + 33 3 83 85 16 74

Fax : + 33 3 83 85 26 12

E-mail : o.klein@chu-nancy.fr

Abstract

Background and purpose. The aim of this study was to monitor the 24 hour CSF outflow and intracranial pressure (ICP) in hydrocephalic adult patients with external ventricular drainage (EVD).

Patients and Methods. Twelve patients (5M/7F) aged 30 - 69 year suffering from acute hydrocephalus requiring EVD were admitted in the neuro-intensive care unit. The CSF collecting bag was continuously weighted using a high precision scale, the filtered output of which was fed at 1 Hz to a computer and converted to flow ($Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$). Intracranial pressure (ICP) was also recorded.

Results. One patient was excluded because more than 80% of the $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ data were rejected by the system. The mean \pm SD $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ and ICP were respectively 7.5 ± 3.4 ml/h (range 1.6 - 12.1 ml/h) and 12.4 ± 2.7 mmHg. Two patterns of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ were identified: a continuous profile and a discontinuous one with numerous bursts frequently associated with manoeuvres such as cough or chest physiotherapy. The short term variations of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ and ICP were usually unrelated.

Conclusion. The study stresses the important inter and intra-subject variability of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ in patients with EVD. The mean $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ is lower than the reference production rate (21 ml/h), raising the question of persistent CSF absorption and/or depressed secretion. The independent changes of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ and ICP on the short term is likely to be explained by the pressure - volume characteristics of the intracranial space.

Cerebrospinal outflow in EVD patients

Key Words: cerebrospinal flow, cerebrospinal fluid production, external ventricular drainage, hydrocephalus, pathophysiology

Introduction

Hydrocephalus is the result of hydrodynamic disorder of cerebrospinal fluid (CSF) leading to an increased volume of its dedicated compartment, mainly the brain ventricles. After the first shunt procedures in the fifties, shunt complications are now well known and ventriculo peritoneal shunt (VPS) still has numerous complications, including infection, blocked shunt (leading to shunt revision) and death (1-3). More than 30% of shunts need surgical revision in the first year after implantation (4, 5) and less than one third are still functional after 10 years without having been revised at least once (6, 7). This suggests, on the one hand, preferring alternatives to shunting whenever possible, and on the other hand, a need for improved care and monitoring of shunted patients which rely upon better understanding of CSF dynamics and patho-physiology. Hydrocephalus is frequently revealed in the context of an increase in intracranial pressure (ICP) requiring temporary external ventricular drainage (EVD). The situation provides a unique opportunity to the continuous measurement of CSF output, together with the monitoring of ICP which has become part of the routine management of EVD. Relevant informations on CSF dynamics could thus be provided, in addition to the measurement of vital parameters being potentially useful to the routine assessment of EVD. The continuous weighting of the drainage system appears as a theoretically simple procedure, although the rather cumbersome equipment required may offer practical limitations in the context of emergency and intensive care. Also, the proper monitoring implies the careful recording of clinical events and therapeutic interventions and its synchronisation to the CSF outflow.

Implementing patient monitoring with continuous CSF outflow may on the other hand prove useful to the routine assessment of EVD. To the best of our knowledge, little data on CSF outflow measurements with concomitant assessment of ICP are available in adult patients

with EVD. The aim of the study was to monitor the 24 hour CSF outflow and ICP in hydrocephalic adult patients with EVD.

Patients and Methods

Patient Recruitment

Adult patients with acute hydrocephalus were recruited from the department of neurosurgery (Nancy University Hospital, Nancy, France). Inclusion criteria were the requirement of EVD as first line treatment, sterility of CSF with protein level < 2g/l and the possibility of continuous ICP monitoring.

Exclusion criteria were the presence of multiple EVDs for loculated ventricles or externalisation of a VPS with the valve in place (shunt infection). The protocol was reviewed by the hospital scientific board and approved by the committee for protection of human subjects in biological research (Protocol # 2007-A00245-48). Written informed consent from the patient or next of kin, as required, was obtained prior to inclusion.

Patient care

The patient routine care included (i) clinical assessment and vital parameters, i.e., heart rate (HR), mean arterial blood pressure (ABP), transcutaneous oxygen saturation (StcO₂); (ii) ICP monitoring (see below), (iii) regular CSF sampling with cell count, glucose, protein content and bacteriology. A CT-scan was obtained on admission and repeated as needed. At time of the study, all subjects were in the neuro-intensive care unit. They were mostly confined to bed. The patient behaviour (e.g., waking, sleep, and cough), clinical conditions and management (drug injections, tracheal aspirations, chest physiotherapy, and mechanical ventilation) were recorded.

EVD

The EVD system is a catheter implanted in the frontal horn of the right lateral ventricle, connected through a drip chamber to a drainage bag (Integra Neurosciences Integra Lifesciences Holdings Corporation, Plainsboro, New Jersey, USA). The drip chamber is placed 5 to 12 cm (mean: 8.8 cm) above the external auditory meatus to provide the hydrostatic pressure that is initially thought to be necessary to reach optimal cerebral perfusion pressure (CPP) and to prevent excessive CSF drainage based on the patient's clinical condition.

Measurement of CSF outflow

An electronic precision weighting balance (± 0.01 g, Mettler PM 4000, Mettler Instruments SA, Switzerland) was used to weight the drainage pouch and drip chamber continuously. The scale provided a digital output at 1Hz that consisted of the drainage system weight and a quality control binary filter. The latter aimed at eliminating corrupted data resulting for instance from vibrations or air draft.

The signals were fed to the serial port of a computer (Dell, Dimension L500r, Pentium III) continuously read by a custom made software that allowed to retrieve the filtered data. CSF outflow was computed on a per minute basis and low-pass filtered using a 5 min moving average. In what follows, CSF outflow, i.e., the rate of externalized CSF drainage will be referred to as $Q^{\text{ext}_{\text{csf}}}$

Measurement of ICP

A pressure transducer (Codman Microsensor Basic Kit, reference 826631, Codman, Johnson and Johnson Professional Inc, Raynham, Massachussets, USA) was implanted into the brain parenchyma during the surgical procedure of inserting the ventricular catheter. The transducer output was fed to the patient monitor system, together with vital parameters.

Protocol

Clocks from the computer and the patient trends monitor were synchronized at time of initiating measurements. The CSF outflow was continuously displayed on a graph of the computer screen. The keyboard was read continuously and comments relative to the patient's condition or care could be entered by the nursing staff at any time. All interventions were performed according to the optimal care of the patient and current best practices and were not altered because of the CSF monitoring. Typical measurements lasted 24 hours.

Data analysis

On completing a study, vital parameters averaged minute by minute were retrieved from the patient trends monitor and the file merged with that containing CSF data. The trends were inspected for abnormal transcutaneous oxygen saturation, blood pressure and heart rate. ICP and CSF outflow were graphically analyzed together and finally averaged hour per hour. Data are expressed as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated. Mann-Whitney and Chi-Square tests and correlation analysis were used as necessary (WINKS SDA6 software, Windows Kwikstat, Texassoft, USA). Statistical significance was considered at $p < 0.05$.

Results

Patient characteristics

Twelve adult patients (5M/7F) were recruited between May and December 2008. Age ranged 30-69 years. All suffered from hydrocephalus requiring EVD due to the following conditions: subarachnoid haemorrhage (n=3), head trauma (n=1), surgery for intraventricular tumor (n=2), and intracerebral intraparenchymal hematoma including two posterior fossa hematoma (n=6). In one patient, the scale filter output suggested corrupted signals during more than 80%

of the recording period so that the corresponding data were not retained for analysis. Altogether, 11 subjects were considered eligible for the study. Their anthropometric and clinical characteristics are reported in table 1. Four patients received midazolam (20 mg/h) and six were on mechanical ventilation.

Vitals and ICP are reported in table 2. The data could not be retrieved in 2 patients for technical reasons. Although some subjects presented transient episodes of hypoxemia during manoeuvres such as tracheal suctioning, the average transcutaneous oxygen saturation was > 95% most of the time. All but one subjects (patient 5) had normal arterial blood pressure, seven had tachycardia (heart rate > 80 bpm, patients 1, 3, 4, 5, 7, 10 and 11). The 24 hour mean ICP was within the normal range in all patients.

Q'ext_{csf} patterns and relation to ICP

The qualitative analysis suggested two patterns of Q'ext_{csf}. A variable but mostly continuous outflow was observed in 6 patients (“continuous pattern” in table 2). Examples are illustrated in figure 1 for the minute to minute data and in figure 2 for the 24 hour trends. The other pattern - a markedly irregular one where peaks of CSF outflow alternated with prolonged silent periods (discontinuous pattern in table 2) - was observed in 5 patients. Examples of 24 hour trends corresponding to this pattern are shown in figure 3. Interestingly in a number of instances, Q'ext_{csf} frequently peaked concomitant to manoeuvres such as chest physiotherapy, tracheal aspiration or cough (figure 4). In one subject, the recording period was nearly silent except for a sudden burst of CSF output (fig 3B), described as “exhaust valve profile” in table 2. Altogether there was a range of individual 24 hour mean Q'ext_{csf} (table 2). Despite the different dynamics, the group mean was not different between continuous (8.6 ± 2.3 ml/h) and discontinuous (6.3 ± 4.4 ml/h) patterns ($p = 0.33$).

The visual assessment of Q'ext_{csf} and ICP usually indicated little evidence for associated time changes. On the contrary, there were several examples suggestive of independent courses of

$Q^{\text{ext}_{\text{csf}}}$ and ICP. (i) In the subjects with discontinuous $Q^{\text{ext}_{\text{csf}}}$, ICP exhibited a steadier pattern (e.g., fig 3A-C). (ii) During nursing respiratory manoeuvres associated with bursts of $Q^{\text{ext}_{\text{csf}}}$, ICP usually showed only little variation (figure 4). (iii) In the late part of patient # 8 recording, episodes where ICP increased to 25 mmHg - the last one as a pre-terminal event – there was no evidence for concurrent increase in $Q^{\text{ext}_{\text{csf}}}$ (figure 2D). (iv) In patient # 11, the second half of the recording showed progressive reduction of $Q^{\text{ext}_{\text{csf}}}$, while ICP first did not change then increased up to 25 mmHg at a time where $Q^{\text{ext}_{\text{csf}}}$ was lowest (figure 3D). (v) An interesting observation came with the early recording of patient #1 as slow oscillations of ICP and $Q^{\text{ext}_{\text{csf}}}$ were apparent but out of phase, while there appeared to be a more direct relationship of $Q^{\text{ext}_{\text{csf}}}$ to ABP or cerebral perfusion pressure (CPP), computed as ABP - ICP difference from the minute to minute data (figure 1). To estimate the individual relationship of $Q^{\text{ext}_{\text{csf}}}$ to ABP, ICP and CPP in this particular recording, the partial correlation coefficients were calculated and all found highly statistically significant ($p < 0.0001$) but positive for ABP ($r = 0.33$) and CPP ($r = 0.39$) and negative for ICP ($r = - 0.32$).

Long term outcome

During the follow-up period (46 – 206 days), it was decided whether the patient eventually needed a permanent VPS. Four patients were eventually shunted, although a VPS was theoretically indicated in another patient (patient 7), but permission not granted by the family due to poor clinical condition. Long term outcome was also assessed by the Glasgow Outcome Scale (GOS) (8). Outcome was considered favourable if GOS was 4 – 5 and unfavourable with $GOS \leq 3$. There was no apparent correlation between VPS and $Q^{\text{ext}_{\text{csf}}}$ pattern ($p=0.92$) or average 24 hour value ($p=0.44$) nor between Glasgow Outcome Scale and $Q^{\text{ext}_{\text{csf}}}$ pattern or average 24 hour value ($p=0.92$).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first report on simultaneous measurement of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ and ICP in adult patients during EVD. The main findings may be summarized as follows. (i) Two patterns of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$, continuous and discontinuous, were apparent; (ii) large peaks of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ were frequently associated with manoeuvres such as cough, tracheal aspirations, chest physiotherapy, all likely to be associated with an increase in intrathoracic pressure; (iii) short term changes in $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ appeared independent of ICP in most occasions.

Methodological

In the setting up of the study, the teaching and active implication of the neuro-intensive care staff was found of primary importance because the careful recording of clinical events and therapeutic interventions in parallel with $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ monitoring imposed an extra burden. In addition, although the principle for measuring $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ appears simple and straightforward, the study was sometimes compromised due to the high precision of the balance. Careful attention had to be taken to avoid extraneous noise for instance related to vibrations with bed mobilization or air drafts associated with the comings and goings in the room. In fact in one subject, most of the $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ data were corrupted and could not be retrieved properly. These limitations in the end did not allow as many inclusions as initially planned for the study period. Accordingly, it was not possible to allocate the subjects to different groups and the study group is somewhat heterogeneous, notably with respect to hydrocephalus aetiology and type (obstructive versus non-obstructive), and level of intensive care support (spontaneous vs artificial ventilation). Also, the height of the EVD was not standardized, but determined by the attending neurosurgeon and primarily based on clinical criteria, In spite of the apparent

limitations, the current data on $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ and its relationship to PIC are novel and the study group appears meaningful in that a number of characteristics are common to the patients.

Externalized CSF outflow ($Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$) values and patterns

Only few data in CSF outflow through EVD have been reported (9-11). One study described the CSF volume continuously recovered from EVD in adult patients (9). The corresponding average flow was 0.17 ml/min - 10.2 ml/h - i.e., in the same order of magnitude - although slightly larger than the estimate in table 2. Although cumulated CSF volume rather instantaneous flow was monitored, qualitative estimates were similar to our study. Indeed volume tracings were categorized as stable slope indicating regular output – i.e. likely to match the “continuous pattern” described here - or sharp increases in slope alternating with prolonged plateaus, corresponding to the discontinuous flow. Of note, the latter pattern was reported to occur in association with nociceptive stimuli and – also consistent with our report - manoeuvres increasing the intrathoracic pressure. Other studies mostly focused on EVD after VPS infection in children (10, 11). Again, some qualitative results were close to our findings, namely the frequent observation of a discontinuous $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ pattern (10). The mean daily $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ was 6.3 ml/h (10) and 8.1 ml/h (11) and reported to correlate with age and body weight, leading the authors to suggest an increase in CSF production with brain growth (10, 11).

It may be questioned however to what extent $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ in table 2 was representative of the production rate, since it is not known how much of the endogenous absorption still occurred in these subjects. A vicarious mechanism may reasonably be suspected in a patient exhibiting a combination of low daily $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ - mainly dependent on manoeuvres increasing intrathoracic pressure with little basal outflow (fig 3B) - normal ICP and favourable long range clinical outcome (e.g., patient 2). On the other hand, the process of absorption is

supposed to be markedly impaired in severe acute hydrocephalus, in which case $Q^{\text{ext}_{\text{csf}}}$ would be closer to the production rate, particularly with a continuous flow pattern. In patients 1 and 11, the elevation of the drip chamber was 5 cm above the external auditory meatus and the resulting hydrostatic pressure was assumedly lower than the sagittal sinus pressure, therefore likely to bypass any significant absorption. Yet the respective $Q^{\text{ext}_{\text{csf}}}$ in these subjects was respectively 12.1 and 8.6 ml/h, about half the 21 ml/h standard rate of production (12-17). This rate has been estimated from the time interval necessary to restore ICP following depletive lumbar puncture (13, 14) or tracer dilution technique with infusion into the ventricles and sampling at the lumbar subarachnoid space (12, 15). This seems to us however closer to a “renewal rate” rather than to a secretion rate of CSF. In addition, this time is theoretically infinite, unless ICP falls below sagittal sinus pressure and the absorption of CSF ceases (18). Such studies obviously did not allow prolonged or repeated measurements and yielded production rates of 0.35 ml/min (12, 15) - 0.40 ml/min (16, 17), nearly twice the highest numbers in table 2 (0.20 ml/min). Should this production rate apply to the data in table 2, then the gross imbalance in CSF dynamics would favour CSF retention, increased ICP and ventricular enlargement. Yet the average ICP was within the normal range and occasional postoperative cerebral imaging indicated normal ventricular size. Another explanation could relate to a severe and transient depression of CSF secretion, but is contrasted by the reported evidence that long term CSF drainage requirement for these patients empirically matches their EVD outflow (10). Exposing the drip chamber to or less than the assumed sagittal sinus pressure so as to bypass most of the CSF absorption, as previously described in studies of human subjects in stable conditions (19) might have been hazardous in the current clinical context. Altogether, there are suggestions to persistent and significant endogenous absorption in acute hydrocephalus shortly after EVD implantation and/or discrepancies in CSF secretion rate between the conditions of this study and those reported for the reference value. The question may however not be answered from the available data.

$Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ and ICP

ICP is partly determined by the elevation of the drainage bag above the external auditory meatus assumed to correspond to the level of the foramen of Monro. In the recumbent position, the CSF pressure here normally ranges 120-180 mmH₂O, less than 14 mmHg in the adult (20) so that table 2 indicates normal average ICP in our subjects. It has been pointed out however that a single ICP value was of only limited value (21) and this is highlighted by the fact that ICP sometimes underwent significant changes throughout the monitoring period. For instance, 2 patients exhibited episodes of sustained elevation of ICP from a normal background (figure 2D and 3D). While it may be difficult to draw general conclusions on the $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ – ICP relationship in this heterogeneous group of patients, their longitudinal assessment in an individual over 24 hours may be quite informative. Furthermore, it is interesting that patterns of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ and ICP presented similar characteristics among subjects. In most instances, there was little evidence for a direct relationship of ICP to $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$. ICP transducers may exhibit some long term electronic drift that could impact on prolonged monitoring (22, 23). In the current set-up however, the effect was assumed to be negligible, owing to the fact that measurements were taken within a few days of implantation and pursued over a comparatively short period of time. The cranial compliance has a markedly non linear pressure (y axis) – volume (x axis) curve, namely, a flat portion on the left hand side where volume may increase with little increase in pressure, typically the zone of pressure-volume compensatory reserve (21). Hence, a small increase in CSF volume could occur without significant change in pressure. In a number of subjects the discontinuous pattern of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ – particularly sudden bursts of flow with little change in ICP could, at least in part, be attributed to the restoration of a normal pressure - volume behaviour of the intracranial space following EVD. On the other hand, the relationship of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ to ICP is far

from simple because ICP not only is determined by - but also contributes to the CSF dynamics through the cerebral perfusion pressure (21). Figure 1 illustrates slow oscillations of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ and ICP occurring out of phase, while there was a more direct relationship of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ to ABP or CPP (figure 1). In fact CSF production depends on cerebral blood flow and in a situation where its autoregulation is impaired, cerebral blood flow and therefore CSF production rate would be expected to depend directly on hemodynamic conditions and ABP.

Conclusions

The study stresses the significant variability of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ within and between patients with EVD. Although the study group is heterogeneous and rather small, it may be pointed out that the subjects share a number of common findings. There is a clear dependence of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ on events such as cough, chest physiotherapy or tracheal aspirations. The measured $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ – consistent with other reports - is lower than the reference secretion rate, suggesting vicarious CSF absorption and/or depressed secretion in our patients. Because long term drainage requirements have been shown to be optimally predicted from EVD output (8), $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ monitoring appears important not only to the management at the acute stage but also to the later setting of mechanical characteristics of VPS when indicated as well as to the development of new shunting devices. It is suggested that quantification of the CSF secretion rate in patients with EVD could be added to the list of major open questions in hydrocephalus (24). ICP and $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ appear to vary mostly independent of each other on the short term, probably as a result of the non linear elastic properties of the intracranial space. The joint monitoring of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ and ICP certainly deserves further research in large series of patients with EVD particularly with the aim to improve determination of the long term prognosis.

References

1. BONDURANT CP, JIMENEZ DF. Epidemiology of cerebrospinal fluid shunting. *Pediatr Neurosurg* 1995;**23**:254-8.
2. CHI JH, FULLERTON HJ, GUPTA N. Time trends and demographics of deaths from congenital hydrocephalus in children in the United States: National Centre for Health Statistics data, 1979 to 1998. *J Neurosurg* 2005;**103**: 113-118.
3. MIYAKE H, OHTA T, KAJIMOTO Y, OGAWA D. A clinical survey of hydrocephalus and current treatment for hydrocephalus in Japan: analysis by nationwide questionnaire. *Child's Nerv Syst* 1999;**15**:363-368.
4. DRAKE J, KESTLE JR, MILNER R, et al. Randomized trial of cerebrospinal fluid shunt valve design in pediatric hydrocephalus. *Neurosurgery* 1998;**43**:294-305.
5. MCGIRT MJ, LEVEQUE JC, WELLONS JC III, et al. Cerebrospinal fluid shunt survival and etiology of failures: a seven-year institutional experience. *Pediatr Neurosurg* 2002.**36**:248-255.
6. PIATT JH Jr, CARLSON CV. A search for determinants of cerebro-spinal fluid shunt survival: retrospective analysis of a 14 year institutional experience. *Pediatr Neurosurg* 1993;**19**: 233-242.
7. SAINTE-ROSE C, PIATT JH, RENIER D, et al. Mechanical complications in shunts. *Pediatr Neurosurg* 1991;**17**:2-9.
8. JENNETT B, BOND M. Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. *Lancet* 1975;**1**:480-4.
9. BOULARD G, RAVUSSIN P, GUERIN J. A new way to monitor external ventricular drainage. *Neurosurgery* 1992;**30**:636-8.
10. DRAKE JM, SAINTE-ROSE C, DaSALVA M, HIRSCH JF. Cerebrospinal fluid flow dynamics in children with external ventricular drains. *Neurosurgery* 1991;**28**:242-250.

11. YASUDA T, TOMITA T, McLONE DG, DONOVAN M. Measurement of cerebrospinal fluid output through external ventricular drainage in one hundred infants and children: correlation with cerebrospinal fluid production. *Pediatr Neurosurg* 2001;**36**:22-8.
12. CUTLER RWP, PAGE L, GALICICH J, WATTERS GV. Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. *Brain* 1968;**91**:707-20.
13. MASSERMAN JH. *Archs Neurol Psychiat*, Chicago 1934;**32**, 523.
14. MASSERMAN JH, SCHALLER WF. *Archs Neurol Psychiat*, Chicago 1933;**29**, 1222.
15. PAPPENHEIMER JR, HEISEY SR, JORDAN EF. Active transport of Diodrast and phenolsulfonphthalein from cerebrospinal fluid to blood. *Am J Physiol* 1961;**200**:1-10.
16. RUBIN RC, HENDERSON ES, OMMAYA AK, WALKER MD, RALL DP. The production of cerebrospinal fluid in man and its modification by acetazolamide. *J Neurosurg* 1966;**25**:430-6.
17. RUBIN RC, OMMAYA AK, HENDERSON ES, BERING EA, RALL DP. *Neurology*, Minneap 1966;**16**:680.
18. CZOSNYKA M, CZOSNYKA Z, MOMJIAN S, PICKARD JD. Cerebrospinal fluid dynamics. *Physiol Meas* 2004; **25**:51-76.
19. EKSTEDT J. CSF hydrodynamics studies in man. 1. Method of constant pressure CSF infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;**40**(2):105-19.
20. BRADLEY KC. Cerebrospinal fluid pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1970;**33**:387-397.
21. CZOSNYKA M, SMIELEWSKI P, TIMOFEEV I, et al. Intracranial Pressure: more than a number. *Neurosurg Focus* 2007;**22** (5):E10.
22. ALLIN D, CZOSNYKA M, CZOSNYKA Z. Laboratory testing of the Pressio intracranial pressure monitor. *Neurosurgery* 2008;**62**:1158-61.
23. AL-TAMIMI YZ, HELMY A, BAVETTA S, PRICE SJ. Assessment of zero drift in the Codman intracranial pressure monitor: a study from 2 neurointensive care units. *Neurosurgery* 2009;**64**:94-8.

24. BERGSNEIDER M, EGNOR MR, JOHNSTON M, et al. What we don't (but should) know about hydrocephalus. J Neurosurg (3 Suppl Pediatrics) 2006;**104**:157-159.

Legend to Figures and Tables

Table 1. Summary of clinical cases.

Table 2. Vital characteristics, ICP, CSF outflow and pattern, and outcome (GOS and shunting)

Figure 1. Minute by minute recordings showing slow oscillation of CSF outflow ($Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$) clearly out of phase with intracranial pressure (ICP), but more directly associated with mean arterial blood pressure (ABP) or cerebral perfusion pressure (CPP)

Figure 2A-D. Twenty-four hour trends of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ and ICP graphs illustrating continuous pattern of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ in 4 patients. Note also usual lack of association between ICP and $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$. Abbreviations as in fig 1.

Figure 3A-D. Twenty-four hour trends of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ and ICP in 4 patients illustrating discontinuous pattern of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ and usual lack of association between ICP and $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$. Abbreviations as in previous figures.

Figure 4. Minute by minute recordings of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ and ICP showing bursts of $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ associated with chest physiotherapy (arrows) and little change in ICP. Abbreviations as in previous figures.

Acknowledgements

We thank Claude Duvivier for technical assistance and fruitful discussion and our medical and nursing colleagues in the neurointensive care unit for their invaluable assistance, without which this study could not have been performed.

Disclosure

The study was conducted with grant EA 3450 from the Ministère de la Recherche. The authors disclose no commercial funding or relationship relevant to the study.

Figures and Tables

Table 1. Summary of clinical cases

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Sex (M/F)	M	F	M	M	M	M	F	F	M	F	F
Age at admission (years)	30	38	67	67	52	60	58	69	69	50	37
Clinical presentation	coma	coma	coma	coma	coma	GCS 14	coma	coma	coma	coma	Aphasia, left hemiparesis
CT-scan at admission	SHA	SHA	IVH, SHA	IVH, SHA	aSDH, IPH	IVH	SHA	IPH, IVH	PFH	IPH	IVH
Sedation	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-
Paralyzed	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artificial ventilation	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-
Height of EVD (*)	5	12	10	10	12	5	10	8	10	10	5

GCS: Glasgow Coma Scale

IPH: (Intracerebral) Intraparenchymal hematoma

IVH: Intraventricular haemorrhage

PFH: Posterior Fossa Hematoma

aSDH: acute Subdural Hematoma

SHA: Subarachnoid haemorrhage

(*): centimetre above the external auditory meatus.

Patient	Mabp (av)	Mabp (sd)	HR (av)	HR (v)	ICP (av)	ICP (sd)	Q'csf	Pattern	GOS	shunt
1	98.82	4.40	108.40	1.42	14.05	2.21	12.05	continuous	4	-
2	86.06	2.30	78.19	4.41	13.31	2.49	1.49	discontinuous (*)	5	-
3	100.39	7.20	86.74	8.07	11.30	1.54	6.48	continuous	3	+
4	-	-	-	-	-	-	2.17	discontinuous	3	+
5	152.48	10.11	81.00	3.92	10.69	1.80	12.04	discontinuous	3	-
6	-	-	-	-	-	-	10.39	continuous	4	+
7	94.57	7.96	91.59	11.32	8.78	2.28	6.96	discontinuous	1	- (**)
8	87.18	4.92	69.49	4.42	14.99	2.64	7.62	continuous	1	-
9	101.61	11.42	61.15	15.74	8.05	1.57	6.35	continuous	3	-
10	82.99	5.14	86.37	3.67	14.41	3.23	8.64	continuous	3	-
11	89.28	4.41	95.11	4.34	16.12	2.18	8.57	discontinuous	4	+
Average	99.26		84.23	6.37	12.41		7.52			

Table 2. Vital characteristics, ICP, CSF outflow and pattern, and outcome (GOS and shunting)

Mabp: Mean arterial blood pressure (mmHg)

av: average

Q'csf : CSF outflow rate (ml/h)

Sd: standard deviation

HR: Heart rate (bpm)

v: index of variability

- : data non available

(*): "exhaust valve" profile

(**): theoretical indication for shunting (refused by the family due to poor condition)

Fig 1

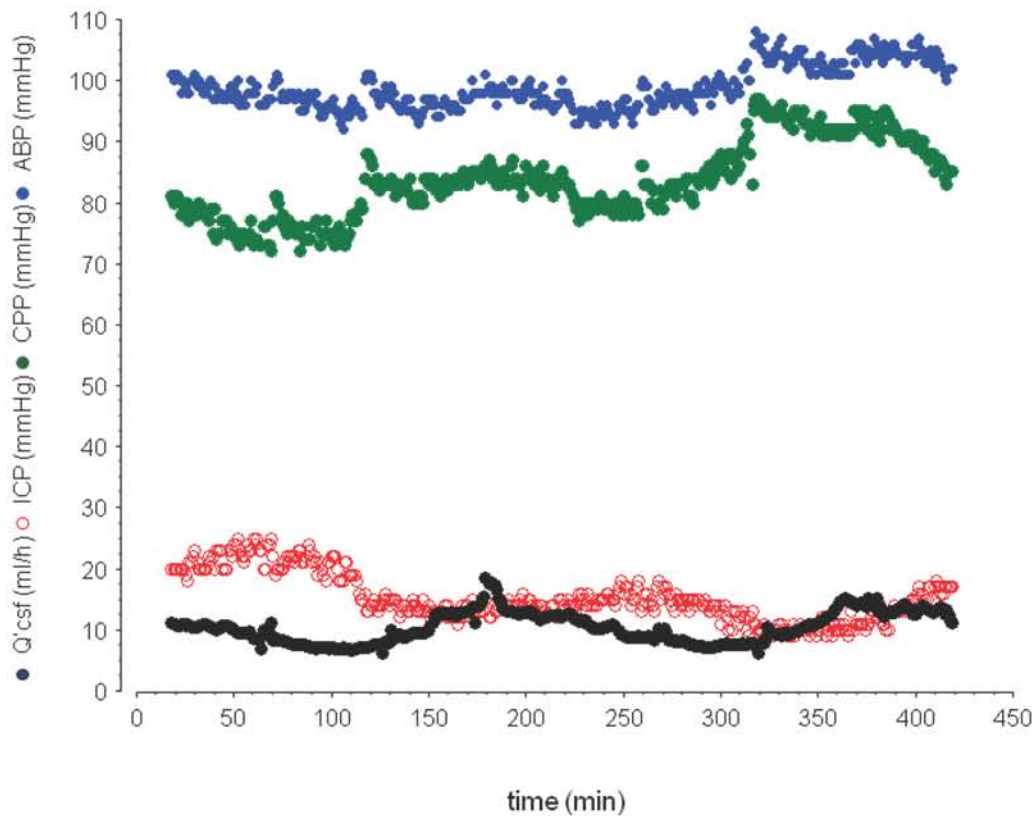


Fig 2

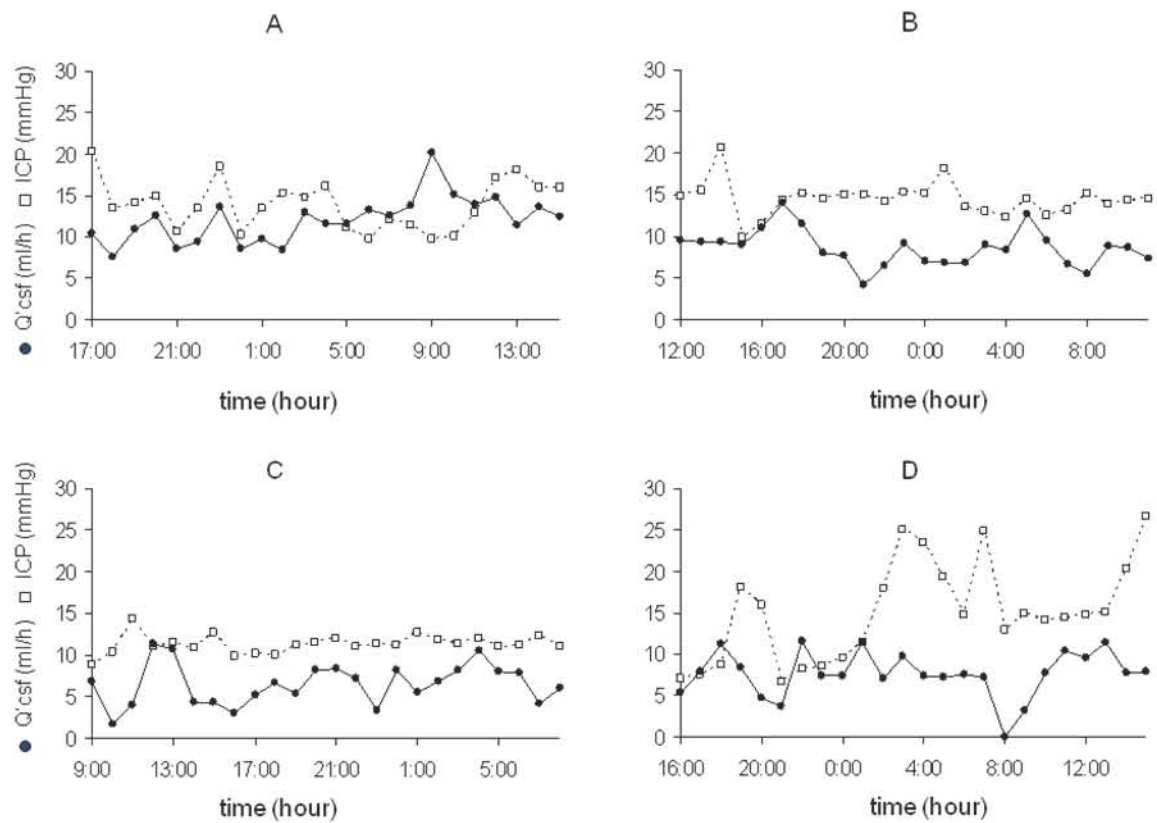


Fig 3

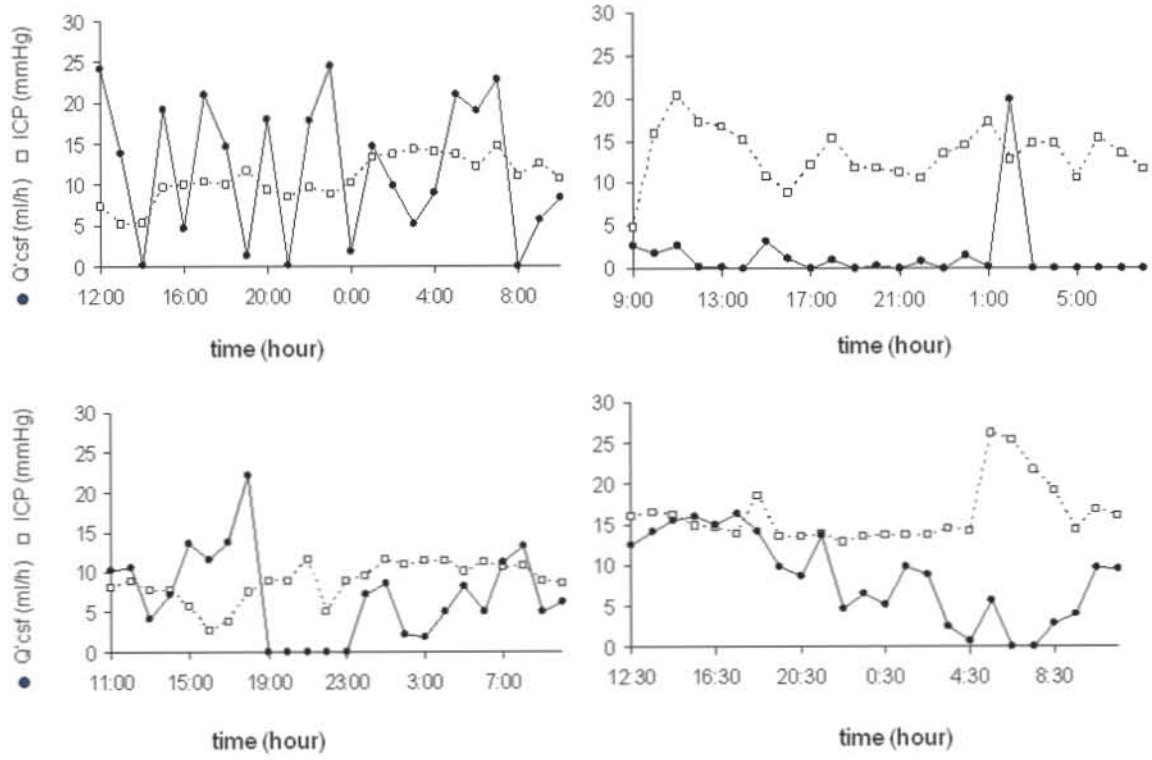
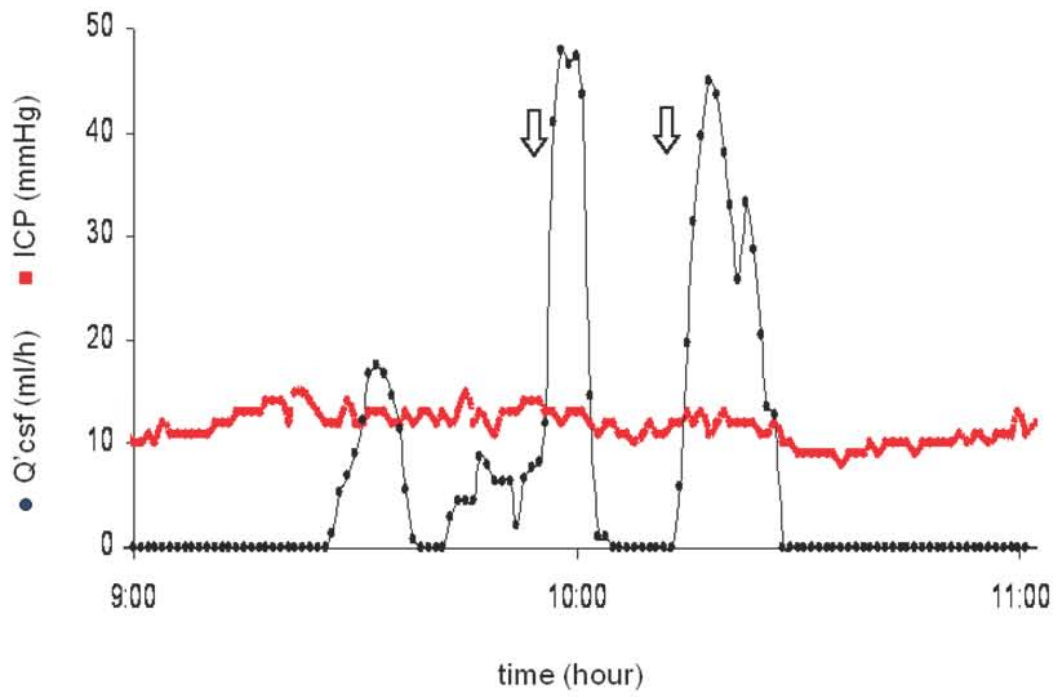


Fig 4



RESUME

L'hydrocéphalie est un trouble de l'hydrodynamique du liquide cérébro-spinal (LCS) responsable d'une augmentation de volume du compartiment imparti à ce liquide. Nous présentons l'état actuel des connaissances concernant le LCS et sa dynamique (sécrétion, circulation, réabsorption), l'hydrocéphalie et son traitement. Nous abordons également la pression intracrânienne (PIC), indissociable des éléments précédents.

Outre cette recherche bibliographique, ce travail se compose d'une partie recherche clinique et d'une partie recherche fondamentale en laboratoire.

Le but de l'étude clinique est de mesurer le débit externalisé de LCS ($Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$) et la PIC chez le patient hydrocéphale porteur d'une dérivation ventriculaire externe. Douze patients sont inclus. Les moyennes (+/- DS) de $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ et de la PIC sont respectivement 7.5 +/- 3.4 ml/h et 12.4 +/- 2.7 mmHg. Deux profils de $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ sont identifiés : un profil de sécrétion continu et un profil de sécrétion discontinu. Les variations à court terme de $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ et de la PIC ne sont généralement pas reliées, probablement en raison des relations pression/volume à l'intérieur du compartiment intracrânien. $Q^{\text{ext}}_{\text{csf}}$ est plus faible que le débit de sécrétion de LCS (21 ml/h), laissant supposer une absorption persistante ou une sécrétion diminuée.

Le but de la recherche en laboratoire est de comparer les relations pression/résistance en fonction du débit de deux systèmes de dérivation ventriculaire externe. L'un des systèmes commercialisé présente, pour les bas débits, une résistance très importante, qui décroît quand le débit augmente, pour se stabiliser à 0.05 hPa/ml/h à partir de 20 ml/h. L'autre système de dérivation présente une résistance pratiquement nulle quel que soit le débit.

Mots clés : Drainage ventriculaire externe, hydrocéphalie, liquide cérébrospinal, physiopathologie, pression intracrânienne, sécrétion de liquide cérébrospinal.

