



**HAL**  
open science

# Place de la milrinone intraveineuse dans la stratégie de prise en charge du vasospasme des hémorragies sous arachnoïdiennes anévrysmales : étude de cohorte au CHU de Grenoble

Célia Chiron

## ► To cite this version:

Célia Chiron. Place de la milrinone intraveineuse dans la stratégie de prise en charge du vasospasme des hémorragies sous arachnoïdiennes anévrysmales : étude de cohorte au CHU de Grenoble. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01348990

**HAL Id: dumas-01348990**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01348990v1>**

Submitted on 26 Jul 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## 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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.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/juridique/droit-auteur>

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

**PLACE DE LA MILRINONE INTRAVEINEUSE DANS LA STRATEGIE  
DE PRISE EN CHARGE DU VASOSPASME DES HEMORRAGIES  
SOUS ARACHNOIDIENNES ANEVRYSMALES.  
ETUDE DE COHORTE AU CHU DE GRENOBLE.**

Année 2016

N°

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

**Célia CHIRON**

*[Données à caractère personnel]*

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE\*

Le 01/07/2016

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : **Mr le Professeur Jean François Payen**

Directeur de thèse : **Mr le Docteur Marc Vinclair**

Membres du jury : **Mr le Professeur Pierre Albaladejo**

**Mr le Docteur Pierre Bouzat**

**Mme le Docteur Florence Tahon**

*\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2015-2016

**ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie

PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

PU-PH	<b>POLOSAN Mircea</b>	<b>Psychiatrie d'adultes</b>
PU-PH	<b>PONS Jean-Claude</b>	<b>Gynécologie obstétrique</b>
PU-PH	<b>RAMBEAUD Jacques</b>	<b>Urologie</b>
MCU-PH	<b>RAY Pierre</b>	<b>Génétique</b>
PU-PH	<b>REYT Émile</b>	<b>Oto-rhino-laryngologie</b>
MCU-PH	<b>RIALLE Vincent</b>	<b>Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication</b>
PU-PH	<b>RIGHINI Christian</b>	<b>Oto-rhino-laryngologie</b>
PU-PH	<b>ROMANET J. Paul</b>	<b>Ophthalmologie</b>
MCU-PH	<b>ROUSTIT Matthieu</b>	<b>Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie</b>
MCU-PH	<b>ROUX-BUISSON Nathalie</b>	<b>Biochimie, toxicologie et pharmacologie</b>
PU-PH	<b>SARAGAGLIA Dominique</b>	<b>Chirurgie orthopédique et traumatologie</b>
MCU-PH	<b>SATRE Véronique</b>	<b>Génétique</b>
PU-PH	<b>SAUDOU Frédéric</b>	<b>Biologie Cellulaire</b>
PU-PH	<b>SCHMERBER Sébastien</b>	<b>Oto-rhino-laryngologie</b>
PU-PH	<b>SCHWEBEL-CANALI Carole</b>	<b>Réanimation médicale</b>
PU-PH	<b>SCOLAN Virginie</b>	<b>Médecine légale et droit de la santé</b>
MCU-PH	<b>SEIGNEURIN Arnaud</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b>
PU-PH	<b>STAHL Jean-Paul</b>	<b>Maladies infectieuses, maladies tropicales</b>
PU-PH	<b>STANKE Françoise</b>	<b>Pharmacologie fondamentale</b>
MCU-PH	<b>STASIA Marie-José</b>	<b>Biochimie et biologie moléculaire</b>
PU-PH	<b>TAMISIER Renaud</b>	<b>Physiologie</b>
PU-PH	<b>TERZI Nicolas</b>	<b>Réanimation</b>
PU-PH	<b>TONETTI Jérôme</b>	<b>Chirurgie orthopédique et traumatologie</b>
PU-PH	<b>TOUSSAINT Bertrand</b>	<b>Biochimie et biologie moléculaire</b>
PU-PH	<b>VANZETTO Gérald</b>	<b>Cardiologie</b>
PU-PH	<b>VUILLEZ Jean-Philippe</b>	<b>Biophysique et médecine nucléaire</b>
PU-PH	<b>WEIL Georges</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b>
PU-PH	<b>ZAOUI Philippe</b>	<b>Néphrologie</b>
PU-PH	<b>ZARSKI Jean-Pierre</b>	<b>Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie</b>

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

## Remerciements au jury

A Monsieur le **Professeur Jean François Payen**, qui me fait l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre enseignement depuis le début de cet internat pas toujours très brillant : maintenant je sais que le thiopental est un barbiturique. Merci de votre compréhension aussi pour tout ce qui ne relève pas du domaine professionnel.

A Monsieur le **Professeur Pierre Albaladejo**, pour votre investissement dans la coordination du DES et notre formation toutes ces années.

A Monsieur le **Maître de Conférence Pierre Bouzat**, pour ton compagnonnage au déchoquage, et pour si bien manier décontraction et application en toute situation.

Au **Docteur Florence Tahon**, pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail dès que nous vous en avons parlé. Pour votre aide, vos réflexions et précieux conseils. Pour votre disponibilité aussi, notamment aujourd'hui.

Au **Docteur Marc Vinclair** pour son temps et sa gentillesse. Je suis très heureuse que tu m'aies confié ce travail, merci de ta compréhension, merci de m'avoir laissé prendre le temps dont j'avais besoin, merci de tes promptes réponses à mes multiples sollicitations, pour tous ces scanners relus entre autres, merci de tes perpétuels encouragements. J'ai pris un réel plaisir à me plonger dans cette thèse, tu y es pour beaucoup. Bon voyage, aucun doute que tu trouves de quoi te faire plaisir là-bas...en espérant que nos sentiers se recroiseront.



## Remerciements à tous les soignants,

A tous les soignants du bloc de Thonon, « le Chablais c'est comme chez les Chtis, on pleure en arrivant, on pleure en repartant ».

A l'équipe de réanimation d'Annecy qui m'a permis, entre autre, de dédramatiser la prise en charge des polytraumatisés, et pour tous ces we sympathiques partagés.

A Clotilde si tu ne m'avais pas si bien accueillie j'aurais peut être fini à Lyon.

A Lucie pour les 2 grands principes que je me suis appropriés, « toujours un mandrin pour une crush » et « il n'y a pas de garde qui n'ait pas de fin ».

Aux équipes de l'hôpital Sud, de la maternité et du thoracique pour avoir édulcoré mon retour à Grenoble.

Au SAMU de Toulouse et au service de médecine du sport et EFR de l'hôpital Larrey, Professeur Rivière, Fabien Pillard, Pascal Fernandez, pour m'avoir appris que l'on pouvait mélanger passion et travail.

A toutes ces personnes précieuses et d'une remarquable efficacité pour répondre à nos pénibles sollicitations : les Paulines, Jocelyne.

## A ma famille, à mes amis

A Charlène pour être un modèle d'affirmation de soi, même si c'est fatigant.

A Charlotte, Georges, Xav, Fabio, Camille, Amandine, Anne So pour m'avoir fait rêver dès le premier semestre et tout le temps après !

A Romain L pour avoir su garder le silence sur notre première rencontre à Dijon

A mes cointernes de promo : Stéphane, Lara, Delphine, Manue, Pierre Luigi, Romains, Béné, Florence, je vous souhaite plein de bonheur pour la suite.

A mes cointernes de réa med pour votre soutien ces 6 mois : Jeanne, Boris, Louis, Pierrick

Aux BTM pour cette année à Paris qui m'a fait grandir, pour ces longues heures nocturnes partagées entre fage-bureau-congrès-sncf.

A Rocco pour être un ami avant tout et pour me rappeler de toujours aller au bout.

### Quelques mentions spéciales :

A Adrien et Mathis, pour avoir transformé ma vie, pour votre rire contagieux et votre insouciance ; pour me donner toujours la force d'avancer.

A Clémence, Marthe, Anne So, pour tous ces moments partagés, pour votre soutien permanent, à toute heure, dans toutes les circonstances, et votre compréhension à demi-mot.

A mes parents que je remercie avec beaucoup d'émotion pour tous leurs encouragements depuis 27 ans, merci d'avoir mis tant de cordes à mon arc.

A Mamie Ja pour tout ce que tu m'as transmis, pour ta bienveillance malgré la souffrance, parce que tu es unique je te dédie ce travail.

# **SOMMAIRE**

## INTRODUCTION

## MATERIEL ET METHODES

- a) Type d'étude
- b) Comité d'éthique
- c) Définitions
- d) Population étudiée
- e) Stratégie de prise en charge
- f) Diagnostic radiologique du vasospasme
- g) Traitement par milrinone intraveineuse
- h) Recueil de données
- i) Analyse statistique

## RESULTATS

- a) Caractéristiques de la population
- b) Devenir neurologique à 1 an
- c) Déficit neurologique ischémique en sortie de réanimation.
- d) Infarctus cérébral au TDM
- e) Bilans neurovasculaires
- f) Tolérance du traitement par milrinone intraveineuse.
- g) Facteurs de risque de mauvais devenir neurologique
- h) Traitement endovasculaire en première intention
- i) Evolution du recours au traitement endovasculaire selon les années

## DISCUSSION

## CONCLUSION

## BIBLIOGRAPHIE

## ANNEXES

## Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques cliniques et démographiques de la population.

Tableau 2: Score de Rankin modifié à 1 an de l'ensemble des patients selon le mode de traitement initial.

Tableau 3: Effets indésirables secondaires au traitement par milrinone intraveineuse.

Tableau 4: Analyse multivariée : devenir neurologique en fonction de l'âge, du tabagisme, de la localisation anévrysmale, du grade WFNS, de la présence d'une hémorragie intraventriculaire, du stade de Fisher modifié et du mode de sécurisation.

Tableau 5: Scores de Rankin à 1 an des patients traités par milrinone intra artérielle en première intention.

Tableau 6: Evolution des taux de traitements endovasculaires selon les années.

## Liste des figures

Figure 1: Version simplifiée et détail des multiples processus physiopathologiques intriqués dans le développement de mauvais devenir neurologique.

Figure 2: Diagramme représentant le design de l'étude.

Figure 3: Diagramme détaillé des scores de Rankin modifié à 1 an pour les patients traités par milrinone intraveineuse.

Figure 4: Diagramme représentant les motifs de réalisation du premier scanner ayant permis de diagnostiquer le vasospasme

Figure 5: Enchaînement des bilans neurovasculaires et adaptations thérapeutiques.

Figure 6: Evolution des taux de traitements endovasculaires selon les années.

## **Table des Annexes**

Annexe 1 : Fiche de recueil de données

Annexe 2 : Score de Rankin modifié

Annexe 3 : Echelle de Fisher modifiée

Annexe 4 : Note explicative

## GLOSSAIRE

DNI : Déficit Neurologique Ischémique

DTC : Doppler Transcrânien

DVE : Dérivation ventriculaire externe

EB : Eléments blancs

FC : Fréquence cardiaque

HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne

HTA : Hypertension artérielle

HTIC : Hypertension intra-crânienne

IA : Intra artériel

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Intraveineux

LCR : Liquide céphalorachidien

mRS : Score de Rankin modifié

NaU : Natriurèse

NO : Monoxyde d'azote

PA : Pression Artérielle

PaO2 : Pression artérielle en oxygène

PaCO<sub>2</sub> : Pression artérielle en dioxyde de carbone

PIC : Pression Intra crânienne

PtiO<sub>2</sub> : Pression tissulaire en oxygène

T° : Température

TDM : Tomodensitométrie

USC : Unité de Surveillance Continue

WFNS (grade) : World Federation of Neurologic Surgeons, score pronostique des hémorragies sous arachnoïdiennes.

## **INTRODUCTION**

L'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) par rupture d'anévrisme est une maladie aiguë, grave, dont l'incidence atteint 8 pour 100 000 habitants en France. Alors qu'elle touche des patients souvent jeunes et actifs, son issue est fatale dans plus de 30% des cas.

Le devenir neurologique des survivants dépend de plusieurs facteurs dont le principal est la survenue d'un vasospasme cérébral.

Le vasospasme est une réduction de calibre des vaisseaux cérébraux, il survient chez 30% à 70% des patients, principalement entre le quatrième et le quatorzième jour après l'hémorragie, avec un pic d'incidence au huitième jour. Bien que ce phénomène soit considéré comme réversible, il est corrélé à la survenue de nombreux décès ou à de lourdes séquelles chez les patients victimes d'HSA anévrysmale.

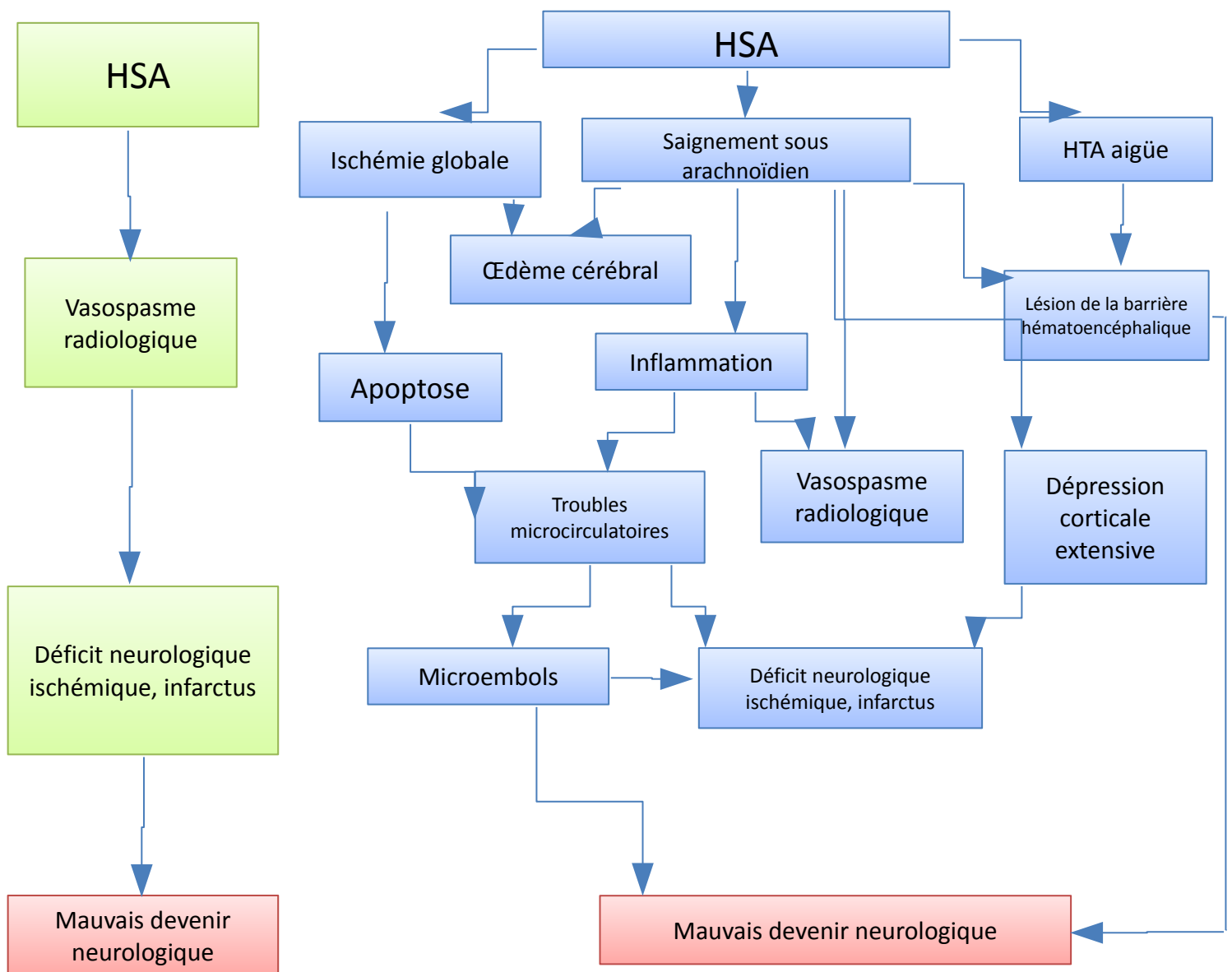
Dans 17 à 40 % des cas il précède la survenue d'un déficit cérébral ischémique qui correspond à l'apparition d'une symptomatologie clinique et / ou d'un infarctus en lien avec le vasospasme. (1)

La survenue d'un déficit moteur est souvent symptomatique d'une ischémie cérébrale constituée. Ceci pose le problème de la prise en charge thérapeutique précoce de ces patients avant le stade de déficit cérébral ischémique. En effet, à ce stade la probabilité de récupération des territoires lésés se limite à la zone de pénombre des territoires ischémisés.

Les récentes corrélations entre vasospasme radiologique précoce et complications neurologiques ischémiques, mises en lumière par Jabbarli et al. en 2016, encouragent les démarches de prévention de ce phénomène. (2)

La pathogénèse du vasospasme est mal connue, avec de multiples phénomènes intriqués au sein d'une cascade métabolique incluant déplétion en NO, présence d'hémoglobine extravasculaire, production d'endothéline 1, fibrose sous endothéliale, remodelage de la média, et œdème endothélial. Tout ceci aboutit à une vasoconstriction cérébrale.





**Figure 1** : Version simplifiée et détail des multiples processus physiopathologiques intriqués dans le développement de mauvais devenir neurologique. Extrait de la controverse : « *Does prevention of vasospasm in subarachnoid hemorrhage improve clinical outcome?* » Robert Loch Macdonald (3)

Ce flou physiopathologique explique les multiples échecs des essais cliniques visant à améliorer le pronostic neurologique des patients victimes d'HSA anévrysmale en diminuant l'incidence du vasospasme.

Ainsi, de multiples molécules ont été étudiées, des statines au sildenafil en passant par le sulfate de magnésium, l'erythropoïétine, les antagonistes de l'endothéline 1, etc mais seules des études de faible niveau de preuve ont montré leur efficacité. (4,5)

Une méta analyse a récemment révélé que les divers traitements testés en prévention primaire du vasospasme permettent en effet de diminuer l'incidence du vasospasme angiographique mais **sans amélioration** significative du devenir neurologique.(6) Plusieurs explications sont données, notamment le manque de puissance de ces études pour démontrer une différence significative, et l'intrication d'autres mécanismes non directement liés au vasospasme sur le devenir neurologique. (3)

Malgré les efforts de la recherche, seule la nimodipine a prouvé son efficacité dans la prévention du vasospasme, montrant un effet bénéfique sur le devenir des patients: Ce sont d'abord les équipes de Allen et Philippon qui retrouvent une diminution des séquelles neurologiques graves imputables au vasospasme chez les patients traités par nimodipine per os. (7-9)

Puis en 1988, l'équipe canadienne de Petruk et al. démontre une franche amélioration du devenir neurologique des patients traités par nimodipine dans une étude randomisée multicentrique portant sur 188 patients victimes d'HSA anévrysmale à score de gravité élevé (score Hunt and Hess 3,4,5). L'administration de nimodipine, 90 mg toutes les 4 heures pendant 21 jours, était associée à un meilleur devenir neurologique mesuré par le Glasgow Outcome Scale à 3 mois et à une moindre incidence de déficit ischémique retardé.(10)

En 1996, une méta-analyse portant sur sept études randomisées soit 1202 patients, confirme l'efficacité de la nimodipine dans l'amélioration du devenir neurologique des patients après HSA anévrysmale.(11)

La poursuite d'un traitement antérieur par statines et le maintien d'une magnésémie dans les limites de la normale font aussi partie des recommandations prophylactiques. (4,12)

En ce qui concerne la prise en charge curative du vasospasme, elle est basée en première intention sur le traitement médical de maintien de l'hémodynamique cérébrale (normovolémie, hypertension artérielle respectée, introduction de drogues vasopressives si

nécessaire). Lorsque cette thérapeutique est insuffisante et que surviennent des signes de déficit cérébral ischémique le recours à un traitement endovasculaire est nécessaire.(13,14)

Les traitements les plus étudiés sont des agents vasodilatateurs artériels administrés lors de ces procédures endovasculaires. (15)

Parmi ceux-ci, la milrinone est un inhibiteur spécifique de la phosphodiesterase de type 3 qui présente à la fois des effets vasodilatateur et inotrope positif. Ces propriétés ont conduit - depuis plusieurs années - à son utilisation intra artérielle relayée par une administration prolongée intraveineuse en traitement curatif du vasospasme. (16–18)

En 2012, Lannes a proposé le protocole de l'hôpital neurologique de Montréal basé sur l'utilisation de la milrinone intraveineuse en traitement curatif du vasospasme symptomatique. Ce protocole a été appliqué à 88 patients hospitalisés entre 1999 et 2006 présentant un déficit neurologique ischémique après HSA anévrysmale. Le diagnostic de vasospasme était effectué sur l'association d'arguments angiographiques ou doppler avec une symptomatologie clinique (apparition d'un nouveau déficit focal et/ou modification du score de Glasgow non expliqué par une autre cause). Le traitement consistait alors en l'administration de bolus de milrinone IV suivi de perfusion continue pendant 9,8 jours. Cette étude ne rapporte aucune complication majeure du traitement et fait part d'un devenir neurologique favorable chez 80% des patients traités (score de Rankin modifié  $\leq 2$ ). (19)

Depuis de nombreuses années, l'équipe de réanimation neurochirurgicale du CHU de Grenoble utilise la milrinone par voie intraveineuse en prévention secondaire du déficit neurologique ischémique dès l'apparition de vasospasme radiologique, indépendamment de l'existence de signes cliniques.

L'hypothèse du présent travail est que l'administration intraveineuse de milrinone au cours du vasospasme infra clinique est capable d'éviter l'apparition d'un déficit neurologique ischémique contribuant ainsi à un meilleur pronostic neurologique des patients après HSA anévrysmale.

## MATERIEL ET METHODES

### **a) Type d'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique, rétrospective de novembre 2011 à février 2015. Le choix de la date d'inclusion des premiers patients en novembre 2011 correspond au début de l'utilisation du logiciel informatique Reasic©, permettant une sauvegarde des données cliniques et traitements administrés.

### **b) Comité d'éthique**

Devant le caractère non interventionnel de la recherche, ce protocole a été soumis au comité d'éthique des centres d'investigation clinique de l'inter région Rhône Alpes Auvergne (CECIC).

Compte tenu du caractère rétrospectif de cette étude, l'information du patient sur sa participation a été donnée lors du suivi téléphonique à 1 an. Le consentement était recueilli oralement au cours de cet appel, en parallèle une note explicative était envoyée par courrier. (Annexe 4).

### **c) Définitions**

Les termes de déficit neurologique ischémique et de vasospasme sont souvent intriqués et mal définis, Vergouwen et al. ont récemment clarifié ces appellations. (1)

Le diagnostic de **vasospasme** est effectué par les neuroradiologues sur les données scannographiques: diminution de 50 % du calibre de l'artère diagnostiquée par angioTDM.

On distingue un vasospasme sévère - défini par une diminution de plus de 75% du calibre des artères - des vasospasmes non sévères.

L'**infarctus cérébral** est identifié à la TDM ou à l'IRM dans les 6 semaines après HSA. Il ne doit pas être observé entre 24 et 48h après occlusion anévrysmale, ni être attribuable à une autre cause: clippage chirurgical, traitement endovasculaire, hypodensités au scanner résultant d'hématomes parenchymateux sur trajet de sondes de capteur de PIC (Pression

Intracrânienne) / DVE (Dérivation Ventriculaire Externe) sont exclus.

La détérioration clinique due au **déficit neurologique ischémique** est attestée par l'apparition d'un déficit neurologique focal ou d'une détérioration de la conscience par perte de 2 points au score de Glasgow, le tout pendant une durée d'au moins 1h. Cette symptomatologie ne doit pas être présente immédiatement après la procédure de sécurisation de l'anévrisme et ne doit pas être imputable à d'autres conditions: hydrocéphalie, troubles hydroelectrolytiques, iatrogénie, resaignement, complication infectieuse ou thrombotique. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. (20)

#### **d) Population étudiée**

Tous les patients admis dans le service de réanimation neurochirurgicale au CHU de Grenoble pour HSA d'origine anévrysmale compliquée de vasospasme à partir du 1 novembre 2011 jusqu'au 1 février 2015 ont été inclus dans l'étude. Le diagnostic d'HSA était effectué par TDM cérébral sans injection de produit de contraste et l'étiologie anévrysmale objectivée par l'angioTDM cérébral. Les patients présentant une HSA d'étiologie non anévrysmale (malformation artérioveineuse, traumatisme crânien, hématome intraparenchymateux) n'ont pas été inclus. Les dossiers dont les données étaient trop incomplètes ou ne permettaient pas d'assurer un recueil fiable des informations ont été exclus secondairement: patients étrangers rapatriés en cours de prise en charge puis perdus de vue ou patients hospitalisés initialement dans un autre service de réanimation dont les prises en charge diffèrent de celles de la réanimation neurochirurgicale.

L'objectif de ce travail étant d'évaluer l'efficacité du traitement par milrinone intraveineuse, nous avons séparé les patients pour lequel un recours aux techniques endovasculaires a été nécessaire en première intention.

### e) Stratégie de prise en charge

Tout patient victime d'une HSA anévrysmale dans l'arc alpin est transféré en urgence en réanimation neurochirurgicale au CHU de Grenoble.

Il bénéficie alors d'une prise en charge standardisée: mise en place d'une surveillance continue par scope, équipement invasif par pression artérielle invasive, voie veineuse centrale, pose de dérivation ventriculaire externe en cas d'hémorragie intraventriculaire à risque d'hydrocéphalie.

La sécurisation de l'anévrysme est effectuée par voie chirurgicale ou par angioplastie transluminale après discussion de chaque cas de façon collégiale entre neurochirurgiens, neuroradiologues et neuroréanimateurs, le plus tôt possible dans les 24 premières heures.

Associé à l'examen clinique neurologique, le monitoring du débit sanguin cérébral est systématique de façon non invasive par réalisation pluriquotidienne d'un doppler transcrânien et, dans certaines indications, invasive et continue via des sondes de pression intracrânienne et PTiO<sub>2</sub>.

Conformément aux recommandations (20), tous les patients bénéficient d'un traitement préventif du vasospasme associant nimodipine per os (60 mg toutes les 4 heures pendant 21 jours) et poursuite d'un traitement antérieur par statines lorsque celui-ci était déjà instauré.

Une gestion précise de la balance liquidienne a pour objectif le maintien de l'euvolémie.

Le reste de la surveillance globale inclut en particulier la glycémie avec un objectif de normoglycémie, la température corporelle avec contrôle de la fièvre, la prévention des maladies tromboemboliques veineuses par compression veineuse intermittente et l'anticoagulation préventive dès que possible après sécurisation.

La surveillance biologique quotidienne porte particulièrement sur la natrémie, la natriurèse, l'hémoglobine, la magnésémie avec des objectifs de valeurs physiologiques. (21)

### f) Diagnostic radiologique du vasospasme

Deux circonstances peuvent amener à la réalisation d'un bilan d'imagerie neurovasculaire (scanner cérébral avec injection de produit de contraste et visualisation du polygone de Willis, associé dans certains cas à un scanner de perfusion):

- La survenue de **signes cliniques, biologiques ou doppler évocateurs** de vasospasme:

Symptômes cliniques: l'hyperthermie >38°C, l'altération de la vigilance, la majoration des céphalées, l'apparition d'un syndrome confusionnel, d'un déficit moteur.

Signes biologiques : hyponatrémie, pléiocytose neuroméningée pour les patients présentant une DVE, élévation de la natriurèse.

Anomalies doppler transcrânien: élévation au-dessus de 120 cm/s, augmentation rapide en quelques jours de plus de 50 cm/s des vitesses moyennes au doppler transcrânien, anomalies qualitatives évocatrices de turbulences.

- De façon **systématique** pendant la période à risque de vasospasme, autour du huitième jour.

Nous n'avons pas recours à l'artériographie diagnostique, en raison des progrès des techniques scannographiques (reconstructions tridimensionnelles et scanner de perfusion) qui en font une méthode fiable et suffisante dans la détection d'un vasospasme sévère. (22,23)

#### **g) Traitement par milrinone intraveineuse**

Lorsque l'imagerie révèle la présence d'un vasospasme cérébral, et en l'absence de contre indication, un traitement par milrinone intraveineuse est initié à la posologie initiale de **1 gamma/kg/minute en injection continue**.

Celui-ci peut être secondairement diminué en cas de mauvaise tolérance hémodynamique, lors d'hypotension sévère mal contrôlée malgré introduction ou majoration d'un soutien noradrénergique. La recherche d'effets secondaires indésirables est systématique: troubles du rythme cardiaque, hypotension artérielle, thrombopénie.

La surveillance est multimodale, l'évolution de la symptomatologie clinique et les variations des vitesses moyennes au doppler transcrânien sont recherchées de façon pluri-quotidienne. En cas de suspicion d'aggravation du vasospasme un nouveau bilan neurovasculaire radiologique est réalisé.

Si celui-ci confirme la persistance ou l'aggravation d'un vasospasme sévère, une procédure endovasculaire est envisagée avec dilatation au ballon et / ou injection intra artérielle de milrinone.

En cas de vasospasme sévère, un scanner est effectué avant sevrage de la milrinone après amendement de la symptomatologie clinique. La milrinone est alors sevrée en 48 heures.

## **h) Recueil de données**

Les données ont été récupérées (pour les patients hospitalisés entre novembre 2011 et février 2015) sur dossier médical informatisé, logiciel Réasic© et Cristalnet© (Annexe 1). Le recueil de données a été partagé avec Thibaud Crespy.

Les premières informations démographiques ont été recueillies au début de la prise en charge du patient : sexe, âge, tabagisme. Nous avons aussi noté les principaux facteurs de gravité (date du premier saignement, scores de Glasgow, Grade WFNS) et précisé l'existence de signes de focalisation ou d'une cardiopathie de stress.

En cas de syndrome fissuraire préalable à l'hospitalisation, la date retenue de saignement était celle des premières céphalées.

Les informations du scanner cérébral initial sont aussi précisées: score de Fisher (24), présence d'une hémorragie intraventriculaire, localisation de l'anévrisme responsable du saignement.

Le délai de prise en charge après le premier saignement, le mode de sécurisation de l'anévrisme et la survenue éventuelle de complications sont détaillés conformément aux références de chaque discipline. (25,26)

Au moment du diagnostic et à chaque réalisation du bilan d'imagerie neurovasculaire nous précisons :

- L'hémodynamique du patient : FC, PAS, PAD, soutien aminergique, débit cardiaque.
- Les données du monitoring neurologique : DTC, PIC, PTiO<sub>2</sub>, température.
- Les paramètres biologiques : PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, natrémie, natriurèse, cellularité du LCR
- La motivation de l'imagerie : survenue d'un déficit moteur, altération de la conscience, majoration de la pression intracrânienne, baisse de la PTiO<sub>2</sub>, modification du doppler transcrânien, ou réalisation systématique pendant la période la plus à risque de survenue du vasospasme.

La présence du vasospasme est attestée par relecture des scanners et de leur compte rendu. En cas de doute, un avis extérieur par un neuroradiologue ou neuroréanimateur expérimenté a été requis.

Nous avons relevé la date d'initiation du traitement par milrinone intraveineux, la dose totale administrée ainsi que les éventuels effets indésirables observés en particulier les hypotensions sévères, dyskaliémies et troubles du rythme cardiaque.



Au moment de la sortie du service, nous avons notifié les durées d'hospitalisation du patient (USC et réanimation) ainsi que son état neurologique selon les catégories suivantes: absence de séquelles, troubles minimes non liés à des lésions organiques secondaires en lien avec l'anévrisme (hypotonie, troubles confusionnels, instabilité), troubles de vigilance ou déficit neurologique systématisé.

Cette dernière catégorie nous a conduits à en distinguer les différentes étiologies: déficit imputable au saignement initial, à la procédure de sécurisation ou au vasospasme.

Afin d'évaluer le devenir neurologique 1 an après l'HSA, un appel téléphonique à chaque patient a été effectué. Dans le cas où le patient n'était pas joignable, nous avons contacté les proches ou le médecin traitant. Les informations issues de cet appel ont été confrontées aux données des comptes rendus médicaux informatisés et datés à 1 an, permettant d'attribuer à chacun un score sur l'échelle de Rankin modifiée (Annexe 2) selon le degré d'incapacité. Un bon devenir neurologique correspond à un score de Rankin compris entre 0 et 2. Nous avons tenu à préciser la reprise éventuelle du travail antérieur permettant d'apprécier concrètement cette bonne évolution.

Conformément aux recommandations nous avons séparé les notions de devenir neurologique fonctionnel, infarctus cérébral et détérioration clinique due au déficit neurologique ischémique. (20)

Les objectifs principaux sont l'**analyse du devenir neurologique fonctionnel à 1 an** défini par le score de Rankin, la survenue d'un **déficit neurologique ischémique** et / ou d'un **infarctus cérébral secondaire au vasospasme** au terme du séjour en réanimation. Ce dernier a été affirmé après relecture des scanners effectués en sortie de réanimation par les neuroradiologues et neuroréanimateurs expérimentés. Les séquelles radiologiques d'autres origines n'ont pas été prises en compte (lésions post-chirurgicales, séquelles d'hématome, ischémie post interventionnelle).

Les objectifs secondaires sont l'amélioration des critères d'imagerie morphologique (régression du vasospasme à l'angioscanner), le recours à une procédure de radiologie interventionnelle et l'analyse de la mortalité et de la durée d'hospitalisation.

## **i) Analyse statistique**

L'analyse a été effectuée avec les logiciels r2web et Stata/MP 13.0.

Les variables quantitatives sont représentées par la médiane [interquartiles 25 - 75]. Les variables qualitatives sont données en nombre n et pourcentages (%).

Le premier tableau est descriptif de la population étudiée.

Le critère principal est le devenir neurologique à 1 an représenté par le score de Rankin modifié inférieur ou égal à 2, il sera donné en nombre et pourcentage de la population.

Pour les critères secondaires, les variables qualitatives sont comparées par le test chi<sup>2</sup>.

En ce qui concerne les variables continues, le test de Man Whitney a été utilisé lors de comparaison de deux groupes non appariés. En cas de comparaison de deux valeurs pour un même patient ou de groupes appariés, nous avons utilisé le test de Wilcoxon.

Le seuil de significativité est  $p < 0,05$  pour l'ensemble de ces tests.

## RESULTATS

### **a) Caractéristiques de la population**

Entre Novembre 2011 et février 2015, 328 patients ont été hospitalisés en réanimation neurochirurgicale au CHU de Grenoble pour HSA dont 245 d'étiologie anévrysmale.

Parmi ceux-ci, 96 ont présenté un vasospasme radiologique.

Après exclusion des patients ayant bénéficié d'un traitement endovasculaire en première intention, des patients étrangers dont le suivi n'était pas réalisable et de ceux dont les dossiers étaient trop incomplets pour en extraire des données exploitables, 77 patients ont été retenus dans notre étude. La figure 2 représente le flow-chart de l'étude.

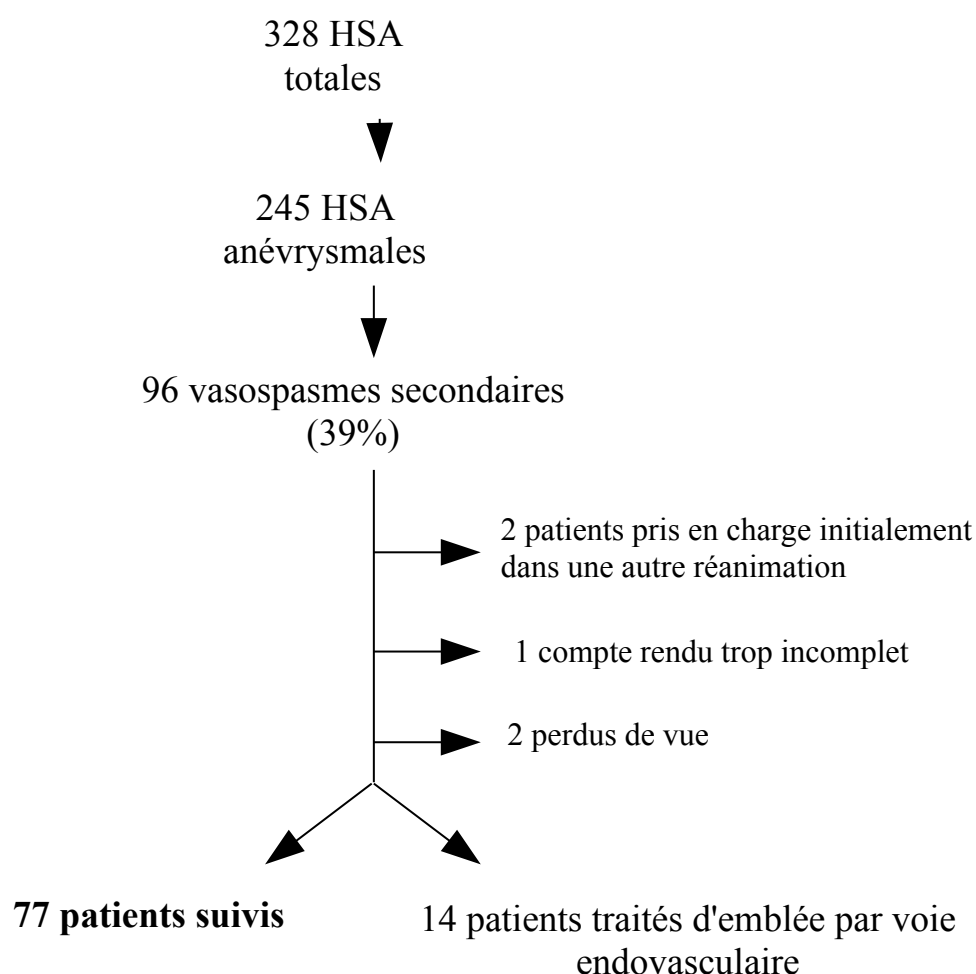


Figure 2: Diagramme représentant le design de l'étude.

Les caractéristiques démographiques de la population ainsi que les répartitions des grades WFNS, scores de Fisher modifié, localisation anévrysmale, mode de sécurisation et délai de survenue de vasospasme sont représentés dans le tableau 1.

L'âge médian des patients étaient de 53 ans (44-59), 30% d'hommes.

7 patients (9%) ont présenté une cardiopathie de stress au début de la prise en charge.

La sécurisation de l'anévrysme était effectuée précocement (dans les 48h) dans 81% des cas, 51 (66%) techniques endovasculaires pour 26 (34%) abord chirurgicaux.

17 événements sont survenus lors de cette procédure de sécurisation:

–2 échecs de sécurisations endovasculaires en première intention avec nécessité de traitement chirurgical complémentaire.

–5 resaignements per procédure (3 chirurgicaux, 2 endovasculaires)

–5 phénomènes thromboemboliques: 4 sans retentissement clinico-radiologique, 1 hématome (secondaire à l'instauration d'anticoagulation)

–1 perforation lors de pose de coil.

–3 clips artériels chirurgicaux sténosants avec sacrifice du vaisseau porteur

–1 ischémie cérébrale secondaire à un clampage artériel prolongé

Le vasospasme a été diagnostiqué en médiane 6 jours après le saignement [5-9]. Il était sévère dans 63,6% des cas (n=49).

<b>Variables à l'entrée</b>	<b>No.</b>	<b>% ou Q1-Q3</b>
<b>Age (médiane)</b>	53	44-59
<b>Sexe</b>		
M	23	30%
F	44	70%
<b>Grade WFNS</b>		
Grade I	22	29%
Grade II	18	23%
Grade III	9	12%
Grade IV	14	18%
Grade V	14	18%
<b>Score Fisher modifié</b>		
Fisher I	1	1%
Fisher II	4	5%
Fisher III	27	35%
Fisher IV	45	58%
<b>Cardiopathie de stress</b>	7	9%
<b>Localisation de l'anévrysme</b>		
Artère communicante antérieure	29	38%
Artère cérébrale antérieure	2	3%
Artère cérébrale moyenne	20	26%
Artère cérébrale postérieure	1	1%
Artère communicante postérieure	11	14%
Artère cérébelleuse	1	1,3%
Artère vertébrale	2	2,6%
Tronc basilaire	2	3%
Artère carotide interne	9	12,5%
<b>Traitement</b>		
Chirurgical	26	34%
Endovasculaire	51	66%
<b>Jour de découverte VS</b>	6,5	5 9
<b>Durée de traitement par milrinone (J)</b>	9	6,5 11
<b>Sévérité du VS au moment du diagnostic</b>	49	64%

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques de la population.

## b) Devenir neurologique à 1 an

77 patients ont pu être recontactés, les données ont systématiquement été corrélées aux comptes rendus médicaux informatisés à la date souhaitée.

**59 (77%) avaient un bon devenir neurologique** avec un score de Rankin modifié (mRS) inférieur ou égal à 2. Les scores de Rankin de l'ensemble des patients sont détaillés dans la figure 3 et le tableau 2.

Parmi ceux qui travaillaient (n=58), **40% (n=23) ont repris leur activité professionnelle**, 24% (n=14) à temps plein.

Nombre de patients

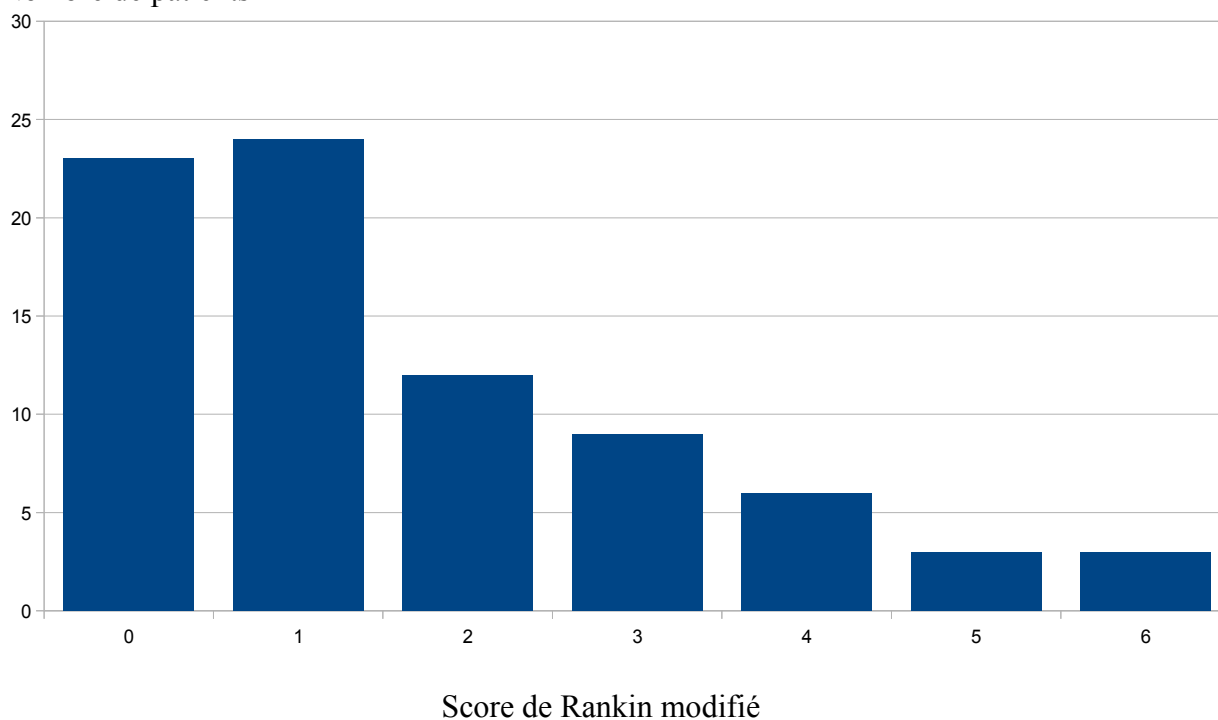


Figure 3 : Diagramme détaillé des scores de Rankin modifié à 1 an pour les patients traités par milrinone intraveineuse.

Score de Rankin modifié	0	1	2	3	4	5	6
<b>Milrinone IV</b>	23	24	12	9	5	2	2
<b>% du total des patients traités par milrinone IV</b>	30%	31%	16%	12%	6%	3%	3%
<b>Traitement endovasculaire en première intention</b>	4	5	0	2	2	0	1
<b>% du total des patients traités par voie endovasculaire</b>	29%	36%	0%	14%	14%	0%	7%

Tableau 2 : Score de Rankin modifié à 1 an de l'ensemble des patients selon le mode de traitement initial.

### **c) Déficit neurologique ischémique en sortie de réanimation.**

39 patients (51%) sont sortis de réanimation sans séquelle neurologique motrice, 1 (1,3%) présentait des troubles de vigilance, 12 (16%) souffraient de légers troubles neurologiques non spécifiques à la pathologie anévrysmale (hypotonie, désorientation).

22 (28,6%) présentaient des déficits systématisés: parmi ceux-ci, 19 étaient directement liés à la rupture d'anévrysme et déjà présents lors de la prise en charge initiale et 3 étaient survenus secondairement à la procédure de sécurisation.

Seuls **2 patients souffraient de déficit neurologique ischémique** imputable au vasospasme et associés à un infarctus radiologique.

Dans le premier cas, le traitement par milrinone avait dû être arrêté précocement (moins de 24h) suite à une mauvaise tolérance hémodynamique dans le cadre d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive méconnue. L'instabilité hémodynamique du patient ne permettait pas la réalisation d'une artériographie. L'évolution neurologique à 1 an était défavorable avec un score de Rankin modifié à 3.

Le second patient a développé un vasospasme résistant au traitement par milrinone intraveineux et nécessité un recours aux techniques endovasculaires. Ce geste a été compliqué d'un thrombus artériel traité par thromboaspiration. Au décours, on constate une hémiparésie gauche persistant en sortie de réanimation. Il est impossible de faire la distinction entre une conséquence du thrombus ou du vasospasme.

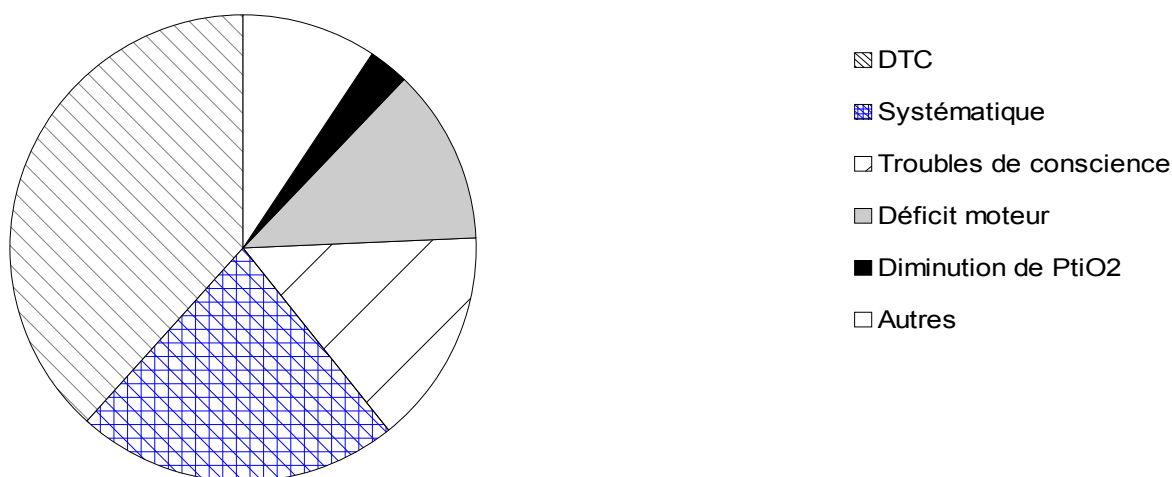
1 patient est décédé au cours de son séjour en réanimation dans les suites d'une HTIC réfractaire consécutive à un processus hémorragique puis oedémateux majeur. La survenue du vasospasme dans ce contexte n'avait pas pu être corrigée avec une mauvaise tolérance au traitement par milrinone et un échec de traitement endovasculaire.

### **d) Infarctus cérébral au TDM:**

Seuls 2 patients présentaient des zones d'infarctus cérébral sans lien avec la chirurgie, le traitement endovasculaire ou l'hématome initial mais correspondant bien à une séquelle radiologique de vasospasme. Dans les deux cas, l'infarctus cérébral était associé à un déficit neurologique ischémique.

### e) Bilans neurovasculaires

Le scanner diagnostique a été fait dans 24 cas (31%) de façon systématique aux alentours du 8<sup>ème</sup> jour, dans 41 cas (53%) pour altération des vitesses au doppler transcrânien, 13 fois (17%) suite à l'apparition d'une détérioration clinique potentiellement due à un déficit neurologique ischémique, dans 16 cas (21%) pour troubles de la conscience, 3 fois pour altération PtiO<sub>2</sub>, et 9 (12%) fois pour d'autres raisons associant élévation de la température, de la natriurèse, de la cellularité du LCR, ces motifs étant parfois associés. Les motivations de réalisation du premier bilan neurovasculaire sont représentées dans la figure 4.



**Figure 4** : Diagramme représentant les motifs de réalisation du premier scanner ayant permis de diagnostiquer le vasospasme.

Tous les patients ont alors été traités par milrinone intraveineuse à la posologie de 1 gamma/kg/min initialement. Le premier bilan neurovasculaire a été effectué en médiane à 4 jours [3-7] après l'instauration de la milrinone lorsqu'il était réalisé à titre systématique pour contrôle du traitement (n=56, 73%). Il était demandé plus précocement : médiane 3 jours [2-4] (p=0.04), lorsqu'il faisait suite à la survenue d'une détérioration clinique (n=6, 7,8%) ou du monitoring (anomalies au doppler transcrânien dans 9 cas (12%), diminution de la PtiO<sub>2</sub> dans 2 cas (2,6%).

La figure 5 représente les adaptations des traitements en fonction des différents bilans neurovasculaires.



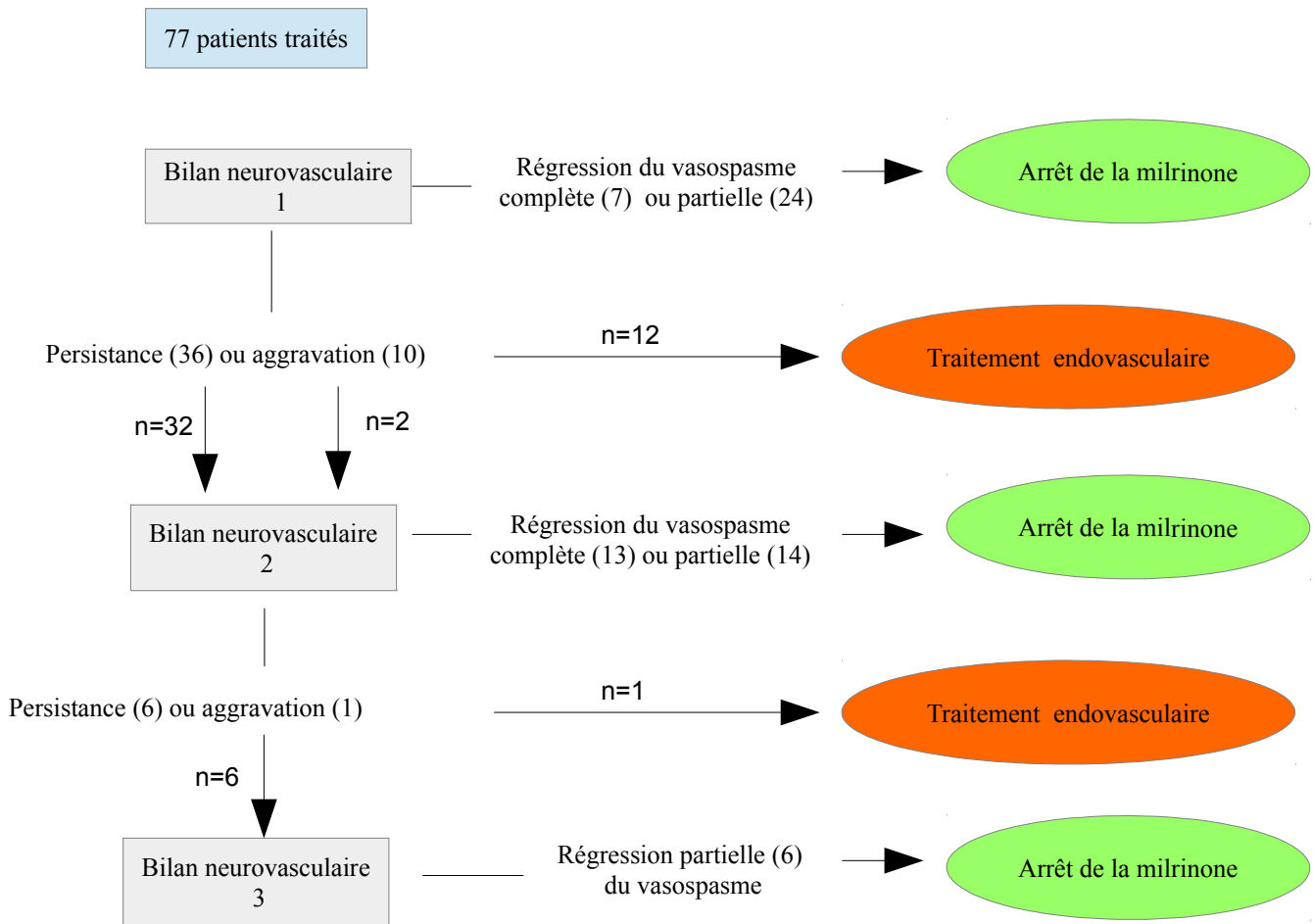


Figure 5 : Enchaînement des bilans neurovasculaires et adaptations thérapeutiques.

Chez 34 patients (48%, n=71) l'examen clinique neurologique était amélioré depuis l'instauration du traitement dont 2 récupérations ad integrum. Dans 24 cas (34%) il était stable et dans 13 cas (18%) il s'était dégradé.

Chez 25 patients (32%) le traitement a été progressivement arrêté à la suite de ce premier bilan neurovasculaire. Dans 21 cas, confortés par une franche amélioration clinique, le traitement a été arrêté malgré la régression incomplète du vasospasme radiologique.

Le bilan neurovasculaire suivant a été réalisé à 3,5 jours [2,5-6,5] du précédent s'il y avait un point d'appel clinique ou du monitoring et à 6 jours [5-7] s'il était effectué à titre systématique. Le troisième bilan n'a concerné que 6 patients et a été réalisé en moyenne 10 jours après le précédent.

Le recours à un traitement endovasculaire a été nécessaire dans 13 situations (17%) avec 4 angioplasties, 8 traitements par milrinone in situ et 1 traitement par nimodipine in situ. Parmi les patients qui ont nécessité un traitement de secours, 8 présentaient un vasospasme sévère initialement. Ce traitement de secours a été requis dès le premier bilan neurovasculaire pour 12 patients.

Pour 2 patients l'indication de traitement endovasculaire n'a pas été retenue malgré l'aggravation du vasospasme radiologique. Dans le premier cas, l'examen clinique était stable avec un patient asymptomatique sur le plan neurologique. Dans le second cas, l'examen neurologique, bien que pauvre, tendait à s'améliorer ; le bilan neurovasculaire a été accompagné d'un scanner de perfusion attestant l'absence de retentissement du vasospasme sur la perfusion cérébrale renforçant la décision de temporiser le recours au traitement endovasculaire. Pour ces deux patients le second bilan neurovasculaire montrait une régression du spasme et aucune procédure interventionnelle n'a été nécessaire.

La durée médiane de traitement a été de 9 jours [6,5-11].

La durée médiane de séjour était de 19 jours [17-25] (12 jours en réanimation, 7 jours en USC).

#### **f) Tolérance du traitement par milrinone intraveineuse**

Tous les patients ont alors été traités par milrinone IV à la posologie de 1 gamma/kg/min initialement. Une mauvaise tolérance hémodynamique a conduit à réduire cette posologie à 0,5 gamma/min chez 2 patients (2,6%).

L'instauration du traitement par milrinone était suivie d'une augmentation des posologies (0,09 gamma/kg/min) de noradrénaline pour 35 patients (45%) (p=0,007), chez 6 patients (8%) cette augmentation transitoire a dépassé 1gamma/kg/min sans pour autant diminuer la posologie de la milrinone.

La survenue des effets indésirables imputables au traitement par milrinone est résumée dans le tableau 3.

Le traitement a été très mal toléré chez deux patients:

Le premier s'est compliqué de troubles du rythme cardiaque avec passage en fibrillation auriculaire nécessitant choc électrique externe, traitement par amiodarone, tentative infructueuse de traitement endovasculaire, cela dans un contexte d'HTIC sévère réfractaire associée à d'importants troubles de l'hémostase conduisant à un état de mort encéphalique.

Le deuxième a fait l'objet d'un choc cardiogénique sur une cardiomyopathie hypertrophique obstructive préalablement méconnue conduisant à l'arrêt de la milrinone IV dans les 10 heures après introduction du traitement. Ce patient était traité pour un vasospasme très précoce survenu au troisième jour après saignement. Il est l'un des deux de notre série qui présentaient un déficit neurologique ischémique en sortie de réanimation.

	Avant	Après	p
PA s (mmHg)	151	150	0,946
Index Cardiaque (l/min/m <sup>2</sup> )	3,9	4,2	0,599
Noradrénaline (gamma/kg/min)	0,07	0,15	0,007
Troubles du rythme ventriculaire*		4 (5%)	
Hypokaliémie*		2 (2,6%)	
Hypotension sévère*		7 (9%)	

\* imputables au traitement

Tableau 3 : Effets indésirables secondaires au traitement par milrinone intraveineuse.

### g) Facteurs de risque de mauvais devenir neurologique

En analyse multivariée, les critères significativement liés à un mauvais pronostic sont le score WFNS (4-5), la localisation antérieure de l'anévrisme, et la sécurisation chirurgicale. (Tableau 4).

	Total	Rankin>2	p
Age	51	56	0,12
Tabagisme	35%	19%	0,7
<b>Anevrysme antérieur</b>	60%	95%	0,05
<b>Grade WFNS 4-5</b>	27%	44%	0,002
Hémorragie intraventriculaire	58%	66%	0,46
<b>Sécurisation chirurgicale</b>	32%	53%	0,03
Fisher modifié 3-4	94%	25%	0,7
	en % du total		

Anévrisme antérieur : Siégeant sur les artères communicantes antérieures, cérébrales antérieures, cérébrales moyennes, carotides ou ophtalmiques.

Tableau 4 : Analyse multivariée : devenir neurologique en fonction de l'âge, du tabagisme, de la localisation anévrysmale, du grade WFNS, de la présence d'une hémorragie intraventriculaire, du stade de Fisher et du mode de sécurisation.

### h) Traitement endovasculaire en première intention

14 patients ont nécessité un traitement par milrinone intra-artérielle sans avoir bénéficié préalablement du traitement intraveineux.

Pour 4 d'entre eux le vasospasme était déjà présent lors de l'artériographie de sécurisation de l'anévrisme, ce geste a donc été complété par une procédure de vasodilatation dans le même temps.

Dans 7 cas le traitement endovasculaire a été décidé devant la présence d'un polygone de Willis incomplet avec un vasospasme sévère proximal accessible à l'angiographie.

Les 3 autres patients présentaient un déficit neurologique ischémique clinique associé à une zone de pénombre au scanner de perfusion faisant préférer un traitement intra artériel rapide.

3 procédures ont été compliquées de processus hémorragique.

9 patients ont eu un bon devenir neurologique à 1 an (65%). (Tableau 5), 1 patient a présenté un infarctus cérébral imputable au vasospasme.

<b>Score de Rankin</b>	0	1	2	3	4	5	6
<b>Nombre de patients</b>	4	5	0	2	2	0	1
<b>Pourcentage</b>	29%	36%	0%	14%	14%	0%	7%

Tableau 5 : Scores de Rankin modifiés à 1 an des patients traités par milrinone intra artérielle en première intention.

### i) Évolution du recours au traitement endovasculaire selon les années

Le recours aux procédures endovasculaires est moins fréquent au fur et à mesure des années. Le tableau 6 et la figure 6 représentent l'évolution des taux de traitements intraartériels de 2011 à 2015 qu'il s'agisse de traitement de première intention ou de complément au traitement par milrinone intraveineuse.

	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Recours IA après IV</b>	3	5	3	2	0
<b>IA première intention</b>	3	9	2	0	0
<b>Total patients</b>	9	34	22	23	3
<b>Pourcentage</b>	67%	41%	23%	9%	0%

Tableau 6 : Évolution des taux de traitements endovasculaires selon les années.

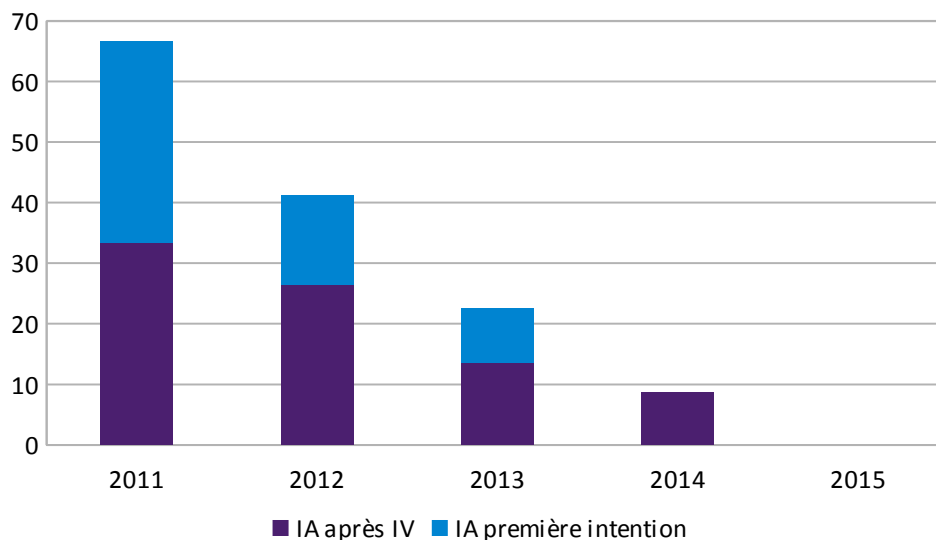


Figure 6 : Evolution des taux de traitements endovasculaires selon les années.

## DISCUSSION

Ce travail porte sur la prévention secondaire du vasospasme. En effet, notre traitement est mis en place dès l'apparition de signes radiologiques, avant l'apparition de déficit neurologique ischémique.

L'importance d'un traitement très précoce du vasospasme n'est plus à démontrer (2) et les très bons résultats de cette étude ne font que confirmer ce postulat.

Sur 77 patients, nous ne recensons que 2 patients avec déficit neurologique ischémique et infarctus cérébral (soit 2,6% versus 25 à 30% dans la littérature), 1 décès sur HTIC réfractaire multifactorielle compliquée de vasospasme (soit 1,3% versus 7%).

A long terme, 77% des patients ont un bon devenir neurologique, mRS  $\leq$  2 et 40% de reprise d'activité professionnelle.

A noter que l'incidence du vasospasme dans notre étude est de 39%, ce qui concorde avec les données d'autres travaux.

La milrinone est un inhibiteur spécifique de la phosphodiesterase de type 3. Ses propriétés vasodilatatrices et inotrope positive en font une molécule d'intérêt majeur pour le traitement du vasospasme.

Son efficacité à cet effet a d'abord été observée chez l'animal en perfusion intraveineuse puis chez l'homme en injection intra artérielle au cours du traitement endovasculaire avec ou sans relais IV. Les bénéfices ont été nets, notamment sur la mortalité des patients. (16,17)

Son utilisation est maintenant courante selon cette modalité et de nouvelles expérimentations sur d'autres modes d'administration se profilent :

Récemment, Nobutake et al. ont testé les effets de la milrinone via un cathéter lombaire sous arachnoïdien en prévention du vasospasme après HSA anévrysmale. Sur 425 HSA totales, 170 ont nécessité un traitement radiologique, 16% souffraient de déficit neurologique ischémique, 7% d'infarctus cérébraux. La mortalité totale s'élève à 7,2% et 60% des patients ont un bon devenir neurologique (score de Rankin  $\leq$  2) à 3 mois. Ces résultats, bien moins favorables que ceux du protocole grenoblois, sont par ailleurs associés à la survenue de complications infectieuses graves avec notamment 3,5% de méningites. (27)

L'équipe de Lannes et al. a publié en 2012 The Montreal Neurological Hospital Protocol : traitement par milrinone intraveineuse des vasospasmes symptomatiques diagnostiqués radiologiquement ou au doppler transcrânien. Le protocole utilisé diffère de celui utilisé par notre équipe : le traitement par milrinone est initié par un bolus de 0,1 à 0,2 mg/kg en bolus intraveineux et poursuivi par une perfusion continue de 0,75 microgramme/kg/min, en

l'absence d'amélioration après 30 minutes de traitement, la posologie est majorée à 1,25 microgramme/kg/min associé à l'instauration d'un traitement par noradrénaline pour élever la pression artérielle moyenne au-delà de 90 mmHg. Le recours au traitement endovasculaire avec injection de milrinone intra artérielle accompagnée de bolus intraveineux est décidé si le spasme persiste après 30 minutes supplémentaires de ce traitement. (19)

A Grenoble, le traitement est initié le plus souvent sans bolus, directement à la posologie de 1 microgramme/kg/min de façon concomitante avec l'élévation des objectifs de pression artérielle. Nous discutons le recours au traitement endovasculaire après plusieurs jours de traitement intraveineux en cas de persistance du vasospasme radiologique et en l'absence d'amélioration clinique.

Cette étude diffère aussi par les caractéristiques de la population initiale avec une gravité moindre des patients inclus: Score de Fisher modifié 3-4: 83% versus 93% dans notre étude, niveau de gravité (Score Hunt and Hess 4-5: 25% des patients versus 36% de patients avec un score WFNS 4-5 dans notre série), présence d'une hémorragie intraventriculaire: 50% versus 58%.

Malgré ces différences, les résultats sur le devenir neurologique à 1 an sont superposables à ceux de notre étude avec 80% de patients ayant un score de Rankin modifié inférieur ou égal à 2, parmi les patients suivis (22 perdus de vue sur les 88 patients inclus initialement).

En ce qui concerne la tolérance du traitement nous observons plus de troubles du rythme cardiaque (5%), dont un événement grave, imputables à la milrinone intraveineuse.

Notre action précoce permet aussi de n'avoir recours à ces techniques interventionnelles que dans 11% de l'ensemble des HSA anévrysmales contre 35% dans la littérature.(28)

Bien que nous n'atteignons pas les taux très bas de l'équipe de Montréal (1 patient sur 88 contre 27 sur 98 dans notre étude), le recours au traitement endovasculaire tend à décroître régulièrement.

Actuellement celui-ci est indiqué lorsque persiste un déficit focal imputable au vasospasme (confirmation angiographique) après traitement médical (optimisation hémodynamique) et en l'absence d'infarctus cérébral avéré au TDM. Après cathétérisme artériel, la dilatation s'effectue soit de façon mécanique par angioplastie au ballon soit par injection intra artérielle de molécule vasodilatatrice. (13,14)

Bien qu'efficace, ce traitement de secours est responsable de 5 à 10% de complications graves : dissection, rupture pariétale ou occlusion d'artère cérébrale, cardiopathie ischémique, œdème pulmonaire, encourageant d'autant plus les démarches préventives.

L'équipe de réanimation neurochirurgicale du CHU de Grenoble limite l'utilisation de ces

techniques invasives aux cas de persistance du vasospasme malgré le traitement par milrinone intraveineux ou en première intention dans certaines situations particulières (déficit moteur imputable au vasospasme, polygone de Willis incomplet) avec une localisation proximale du vasospasme permettant un geste de dilatation endovasculaire.

Ainsi, sur les 98 patients hospitalisés pour HSA anévrysmale avec vasospasme dans le service, seuls 14 patients - non inclus dans cette étude mais néanmoins recensés- ont bénéficié d'un traitement endovasculaire en première intention et 13 autres qui ont présenté un vasospasme réfractaire au traitement par milrinone intraveineuse.

Parmi les facteurs de mauvais pronostic, une sécurisation chirurgicale de l'anévrysme apparaît comme défavorable. Rappelons que la gravité initiale des malades nécessitant ce mode de sécurisation n'est pas comparable à ceux qui bénéficient d'un traitement endovasculaire. L'hématome secondaire peut aussi être impliqué dans le moins bon devenir neurologique des patients. Les données recueillies dans notre étude ne permettent pas de conclure à un lien direct entre mode de sécurisation et devenir neurologique.

Considérant que l'objet de cet étude était de démontrer l'efficacité du traitement intraveineux par milrinone, nous avons préféré exclure ces 14 patients traités d'emblée par voie endovasculaire. Ces patients ont souvent une présentation clinique et radiologique initialement plus graves que la population que nous avons suivie. Leur devenir neurologique est effectivement moins favorable avec 65% de patients ayant un score de Rankin modifié à 1 an inférieur ou égal à 2.

Par ailleurs, il apparaît dans les résultats que la présentation clinique ne concorde pas toujours avec l'aspect radiologique de vasospasme. En effet, 38 patients ont été sevrés de la milrinone malgré la régression incomplète du vasospasme. Le traitement intraveineux a été poursuivi chez deux autres patients sans recours aux techniques endovasculaires alors que le scanner montrait une aggravation du vasospasme. L'évolution clinique du patient est l'argument principal d'adaptation du traitement. La persistance des signes radiologiques de vasospasme ne doit en aucun cas être confondue avec un échec du traitement.

La franche réduction des séquelles chroniques dues au vasospasme dans ces récents travaux confirme l'intérêt du traitement précoce par milrinone intraveineuse.

Toutefois, le caractère monocentrique de notre étude et l'absence de groupe contrôle ne permettent pas de conclure à sa seule implication dans le bon devenir neurologique des patients.

Couramment utilisée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique, l'innocuité de la milrinone a été sensiblement démontrée au cours d'études de cardiologie, et même



récemment élargie à une utilisation pédiatrique. (29,30)

Pourtant dans notre étude, l'initiation du traitement est marquée dans 45% des cas par une introduction ou majoration significative des posologies de noradrénaline.

Il faut toutefois rappeler que le premier traitement du vasospasme est le maintien d'une bonne hémodynamique cérébrale. Ainsi, l'introduction d'un soutien adrénergique a un rôle à la fois dans l'élévation tensionnelle requise après diagnostic de vasospasme, et correcteur des effets hypotenseurs de la milrinone.

L'index cardiaque, lorsqu'il était mesuré, est resté stable (augmentation non significative) après introduction de la milrinone. En tenant compte du fait que cette mesure est généralement effectuée sur les patients les moins stables hémodynamiquement, nous en convenons l'absence de répercussion néfaste sur le débit sanguin cérébral.

Nous regrettons l'absence de résultats exploitables sur les chiffres du monitoring dont l'évolution est une aide capitale pour l'évaluation quotidienne de l'efficacité du traitement, notamment chez le patient sédaté. Ces données manquantes sont dues au fait que le monitoring de la PIC et de la PtiO<sub>2</sub> ne sont pas systématiques. Les chiffres de Doppler transcrânien ne sont pas informatisés, ne permettant pas a posteriori de recueillir ces variables.

Il s'agit d'une étude rétrospective avec d'incontournables biais que nous avons tenté de minimiser : L'utilisation d'échelle validée (score de Rankin modifié) et la corrélation des propos des patients avec les comptes rendus datés des médecins ont permis d'obtenir des informations fiables sur le devenir neurologique. Seuls 2 patients n'ont pas pu être recontactés et n'ont pas été inclus dans le recueil de données.

Rappelons aussi que notre étude est descriptive, rendant difficile la comparaison des résultats avec d'autres études du fait de multiples dissemblances: critères d'inclusion, gravité initiale des patients, critères de diagnostic du vasospasme, délai d'évaluation neurologique.

Nous avons préféré prendre un délai plus long que les fréquentes évaluations à 3 mois. En effet, 3 mois après la rupture d'anévrisme, la récupération est encore très imparfaite et la rééducation s'achève juste, ne donnant que des indications sur les séquelles motrices des patients. Comme en attestent les études neuropsychologiques des cérébrolésés, le délai de 1 an est le plus adapté à l'évaluation du devenir neurologique global du patient.(31)

Malgré ces précautions, des séquelles invalidantes au quotidien ne sont pas prises en compte : séquelles cognitives et comportementales, troubles de mémoires, fatigue, dépression, qui sont des plaintes fréquentes des patients sans dépendance.

Ainsi nous avons insisté sur la reprise du travail antérieur qui nous paraît être un élément important du bon devenir neurologique de nos patients.

Les chiffres obtenus lors des plus grandes études sont souvent issus de recrutement de tout patient avec HSA anévrysmale alors que nous nous sommes limités à l'inclusion de ceux ayant un vasospasme radiologiquement certifié, donc les plus graves.

Une étude internationale ISAT (28) en date de 2005, compare le devenir neurologique à 1 an des patients victimes d'HSA anévrysmale randomisés selon le mode de sécurisation de l'anévrysmale. Sur 2143 patients, le taux de bon devenir neurologique à 1 an s'élève à 76,5% (Score de Rankin  $\leq$  2) pour la technique endovasculaire contre 69,1% pour la procédure chirurgicale. (32)

Ces chiffres sont superposables à ceux de notre étude mais la population initiale comprend l'intégralité des HSA anévrysmale.

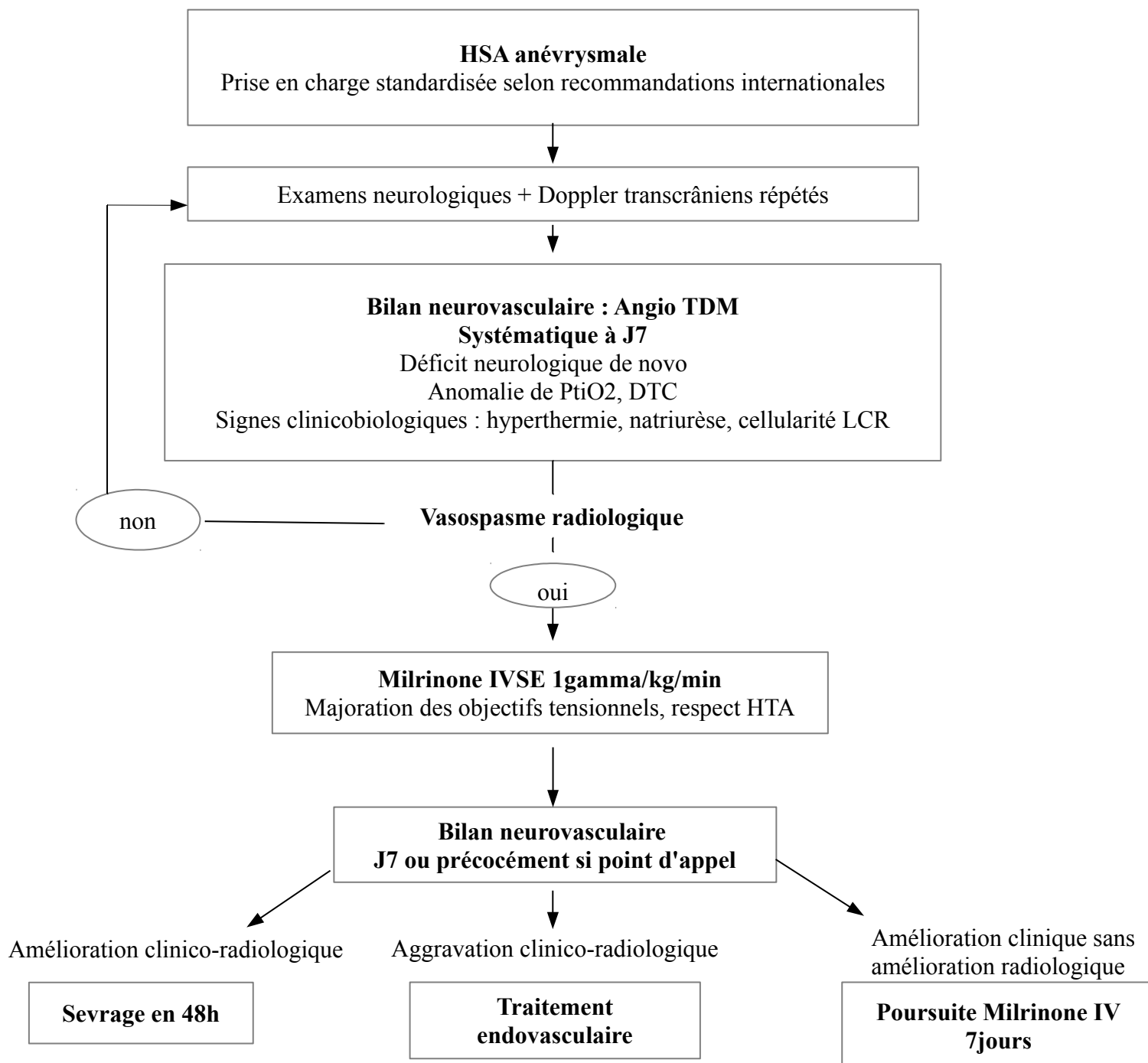
Une méta analyse portant sur l'ensemble des études concernant le devenir des HSA anévrysmale entre 2000 et 2010 retrouve que 7 à 17% des patients reprennent leur activité professionnelle contre 40% dans notre étude (33). La multiplicité des échelles d'évaluation et des délais utilisés dans ces travaux ne permet pas une comparaison des autres résultats portant sur le devenir neurologique.

L'équipe remoise de P. Gomis a publié en 2011 une étude contrôlée randomisée utilisant la methylprednisolone à posologie élevée en prévention du vasospasme. Aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux groupes. L'incidence du déficit neurologique ischémique était de 26%. 67,3 à 81,5% des patients avaient un bon devenir neurologique (Glasgow Outcome Scale  $\leq$  2) en considérant l'intégralité des patients hospitalisés pour HSA anévrysmale. (34)

Nous observons une modification des pratiques au cours du temps, notamment en ce qui concerne le recours au traitement endovasculaire.

Sur 43 patients hospitalisés en 2011-2012, 20 (46,5%) ont nécessité un traitement intraartériel complémentaire contre 14,6% seulement entre 2013 et 2015.

Forts de ces résultats, l'équipe de neuroréanimation du CHU de Grenoble propose un algorithme permettant de guider les équipes de neuroréanimation dans la prévention du vasospasme cérébral de tout patient hospitalisé pour HSA anévrysmale.



Proposition d'algorithme de prise en charge du vasospasme post-HSA anévrysmale

## THESE SOUTENUE PAR CELIA CHIRON

**TITRE :** PLACE DE LA MILRINONE INTRAVEINEUSE DANS LA STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE DU VASOSPASME DES HEMORRAGIES SOUS ARACHNOIDIENNES ANEVRYSMALES.

ETUDE DE COHORTE AU CHU DE GRENOBLE.

### CONCLUSION

**Introduction :** Le vasospasme cérébral est la principale complication des hémorragies sous arachnoïdiennes par rupture d'anévrisme. Sa survenue est associée à l'apparition d'un déficit neurologique ischémique retardé, responsable de nombreux décès ou de lourdes séquelles neurologiques. Hormis la nimodipine, aucun des traitements testés en prévention primaire du vasospasme angiographique n'ont fait preuve d'efficacité sur le devenir neurologique. La prise en charge curative du vasospasme est basée sur le maintien de l'hémodynamique cérébrale puis le recours à un traitement endovasculaire lorsqu'une symptomatologie déficitaire apparaît. La dilatation du vaisseau est mécanique ou chimique avec administration d'agents vasodilatateurs in situ (dont la milrinone, inhibiteur de la phosphodiesterase 3). En 2012, Lannes a proposé le protocole de l'hôpital de Montréal basé sur l'utilisation de la milrinone intraveineuse en traitement du vasospasme symptomatique. Cette étude fait part d'un devenir neurologique favorable chez 75% des patients traités. Depuis de nombreuses années, l'équipe de réanimation neurochirurgicale du CHU de Grenoble utilise la milrinone par voie intraveineuse en prévention secondaire du déficit neurologique ischémique dès l'apparition de vasospasme radiologique, indépendamment des signes cliniques. Les deux objectifs principaux de ce travail sont l'analyse du devenir neurologique fonctionnel à 1 an défini par le score de Rankin et la survenue d'un infarctus cérébral secondaire au vasospasme.

**Methode :** Etude observationnelle, rétrospective de novembre 2011 à février 2015, au CHU de Grenoble. Après diagnostic d'HSA anévrysmale, le patient est pris en charge en réanimation neurochirurgicale selon les recommandations internationales. Un premier bilan neurovasculaire est réalisé au 8ème jour ou plus précocément sur point d'appel. Il établit le diagnostic radiologique du vasospasme. Un traitement par milrinone intraveineuse est alors débuté. Le contrôle clinique et radiologique de l'évolution permet d'adapter le traitement. En cas d'efficacité insuffisante, un recours à une procédure endovasculaire est discuté. L'évaluation du devenir neurologique 1 an après l'HSA a été effectuée par appel

téléphonique.

**Résultats** : Sur 77 patients inclus dans cette étude, 59 (77%) avaient un bon devenir neurologique. Parmi ceux qui travaillaient (n=58), 40% (n=23) ont repris leur activité professionnelle. Seuls 2 patients souffraient de déficit neurologique ischémique imputable au vasospasme et associés à un infarctus radiologique. Le recours à un traitement endovasculaire a été nécessaire dans 13 situations (17%). L'instauration du traitement par milrinone était suivie d'une augmentation significative des posologies de noradrénaline pour 35 patients (45%) (p=0,007). Le traitement a été très mal toléré chez deux patients avec survenue de troubles du rythme cardiaque pour l'un et d'un choc cardiogénique sur une cardiomyopathie hypertrophique obstructive préalablement méconnue pour le second.

14 dossiers ont été traités séparément : il s'agit de patients qui ont nécessité un traitement par milrinone intra-artérielle sans avoir bénéficié préalablement du traitement intraveineux. Leur devenir neurologique à 1 an est moins favorable que les patients traités de façon conventionnelle (65 % de patients ont un score de Rankin modifié  $\leq 2$ ).

**Conclusion** : Ces résultats très favorables sur l'amélioration du devenir neurologique confirment l'importance d'un traitement précoce du vasospasme avant l'apparition d'une symptomatologie déficitaire. L'utilisation de la milrinone intraveineuse intégrée à une prise en charge basée sur les recommandations internationales semble limiter l'apparition d'un déficit neurologique ischémique et le recours aux techniques endovasculaires invasives. L'équipe de réanimation neurochirurgicale du CHU de Grenoble propose un algorithme permettant de guider les équipes de neuroréanimation dans la prévention du vasospasme cérébral de tout patient hospitalisé pour HSA anévrysmale.

Vu et permis d'imprimer

Grenoble le 31/05/2016

Le Doyen

Le Président de la thèse

J.P. Romanet

Professeur

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies: Proposal of a Multidisciplinary Research Group. *Stroke*. 2010 Oct 1;41(10):2391–5.
2. Jabbarli R, Reinhard M, Shah M, Roelz R, Niesen W-D, Kaier K, et al. Early Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Predicts the Occurrence and Severity of Symptomatic Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2016 Feb 3;41(5-6):265–72.
3. Macdonald RL. Does Prevention of Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage Improve Clinical Outcome? Yes. *Stroke*. 2013 Jun 1;44(6, Supplement 1):S31–3.
4. Siasios I, Kapsalaki EZ, Fountas KN. Cerebral Vasospasm Pharmacological Treatment: An Update. *Neurol Res Int*. 2013;2013:1–20.
5. Washington CW, Derdeyn CP, Dhar R, Arias EJ, Chicoine MR, Cross DT, et al. A Phase I proof-of-concept and safety trial of sildenafil to treat cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2016 Feb;124(2):318–27.
6. Etminan N, Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(6):1443–51.
7. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Boone SC, et al. Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 1983 Mar 17;308(11):619–24.
8. Tettenborn D, Dycka J. Prevention and treatment of delayed ischemic dysfunction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 1990 Dec;21(12 Suppl):IV85–9.
9. Tettenborn D, Dycka J, Volberg E, Düdden P. Blood pressure and heart rate during treatment with nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurochirurgia (Stuttg)*. 1985 May;28 Suppl 1:84–6.
10. Petruk KC, West M, Mohr G, Weir BK, Benoit BG, Gentili F, et al. Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients: results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg*. 1988;68(4):505–17.
11. Barker FG, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg*. 1996 Mar;84(3):405–14.
12. Macdonald RL, Diringer MN, Citerio G. Understanding the disease: aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med*. 2014 Dec;40(12):1940–3.
13. The participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage, Stocchetti N. Triggers for Aggressive Interventions in Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011

Oct;15(2):324–8.

14. The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage, Kimball MM, Velat GJ, Hoh BL. Critical Care Guidelines on the Endovascular Management of Cerebral Vasospasm. *Neurocrit Care*. 2011 Oct;15(2):336–41.
15. Dabus G, Nogueira RG. Current Options for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage-Induced Cerebral Vasospasm: A Comprehensive Review of the Literature. *Interv Neurol*. 2013;2(1):30–51.
16. Fraticelli AT, Cholley BP, Losser M-R, Saint Maurice J-P, Payen D. Milrinone for the Treatment of Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2008 Mar 1;39(3):893–8.
17. Shankar JJS, dos Santos MP, Deus-Silva L, Lum C. Angiographic evaluation of the effect of intra-arterial milrinone therapy in patients with vasospasm from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2011 Feb;53(2):123–8.
18. Durrant JC, Hinson HE. Rescue Therapy for Refractory Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2015 Feb [cited 2016 Apr 24];15(2). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11910-014-0521-1>
19. Lannes M, Teitelbaum J, del Pilar Cortés M, Cardoso M, Angle M. Milrinone and Homeostasis to Treat Cerebral Vasospasm Associated with Subarachnoid Hemorrhage: The Montreal Neurological Hospital Protocol. *Neurocrit Care*. 2012 Jun;16(3):354–62.
20. The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage, Vergouwen MDI. Vasospasm Versus Delayed Cerebral Ischemia as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies. *Neurocrit Care*. 2011 Oct;15(2):308–11.
21. Diring MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical Care Management of Patients Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011 Oct;15(2):211–40.
22. Goldsher D, Shreiber R, Shik V, Tavor Y, Soustiel JF. Role of multisection CT angiography in the evaluation of vertebrobasilar vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Oct;25(9):1493–8.
23. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2001;11 Suppl 1:2–8.
24. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980 Jan;6(1):1–9.
25. Fang S, Brinjikji W, Murad MH, Kallmes DF, Cloft HJ, Lanzino G. Endovascular Treatment of Anterior Communicating Artery Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Neuroradiol*. 2014 May 1;35(5):943–7.
26. Hallout S. Surgical Treatment of Middle Cerebral Artery Aneurysms Without Using

Indocyanine Green Videoangiography Assistance: Retrospective Monocentric Study of 263 Clipped Aneurysms. *World Neurosurg.* 2015 Oct;84(4):972–7.

27. Sadamasa N, Yoshida K, Narumi O, Chin M, Yamagata S. Milrinone via lumbar subarachnoid catheter for vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014 Dec;21(3):470–5.
28. Jun P, Ko NU, English JD, Dowd CF, Halbach VV, Higashida RT, et al. Endovascular treatment of medically refractory cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 Nov;31(10):1911–6.
29. Lee J, Kim GB, Kwon HW, Kwon BS, Bae EJ, Noh CI, et al. Safety and Efficacy of the Off-Label Use of Milrinone in Pediatric Patients with Heart Diseases. *Korean Circ J.* 2014;44(5):320.
30. Anderson JL, Baim DS, Fein SA, Goldstein RA, LeJemtel TH, Likoff MJ. Efficacy and safety of sustained (48 hour) intravenous infusions of milrinone in patients with severe congestive heart failure: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 1987 Apr;9(4):711–22.
31. Krajewski K, Dombek S, Martens T, Köppen J, Westphal M, Regelsberger J. Neuropsychological assessments in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, perimesencephalic SAH, and incidental aneurysms. *Neurosurg Rev.* 2014 Jan;37(1):55–62.
32. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L-M, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet Lond Engl.* 2005 Sep 3;366(9488):809–17.
33. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and Functional Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 2010 Aug 1;41(8):e519–36.
34. Gomis P, Graftieaux JP, Sercombe R, Hettler D, Scherpereel B, Rousseaux P. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of high-dose methylprednisolone in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Clinical article. *J Neurosurg.* 2010;112(3):681–8.



## ANNEXES

### ANNEXE 1 : Fiche de Recueil de données

#### **A. Renseignement patient :**

##### **1. Identité :**

Initiales (1<sup>ère</sup> lettre du nom/ 1<sup>ère</sup> lettre du prénom) :

Age:                      Sexe:                      Poids :                      Fumeur :                      oui                       non

Cardiopathie de stress

##### **2. Date du premier saignement :**

#### **B. Prise en charge hospitalière initiale :**

##### **1. Clinique initiale :**

WFNS :                      Glasgow :                      Signes de focalisations :                      oui                       non

Lesquels :

##### **2. Scanner cérébral initial :**

Fischer :

Hémorragie intraventriculaire : oui                       non

Localisation de l'anévrisme responsable du saignement :

##### **3. Traitement de l'anévrisme :                      J +**

Traitement endovasculaire :                      oui                       non

Traitement chirurgical :                      oui                       non

Complication per-traitement :                      oui                       non

    Si oui : Thrombose :                      oui                       non

    Resaignement :                      oui                       non

Autres :

#### **C. Diagnostic vasospasme :**

##### **1. Date :                      J+**

##### **2. Motivations de l'imagerie :**

Déficit moteur :                      oui                       non

Trouble de la conscience :                      oui                       non

HTIC : oui  non   
Baisse pTiO<sub>2</sub> : oui  non   
Modification du DTC : oui  non   
Systématique à J+ : oui  non   
Autre : oui  non

### 3. Données avant traitement :

Doppler Transcranien : Vm droite (cm/s) : Vm gauche (cm/s) :  
PAS (mmHg) : PAD (mmHg) : FC (b/mn) :  
Amines (doses) :  
PIC (mmHg) : Natrémie :  
Natriurèse/24h :  
pTiO<sub>2</sub> : pO<sub>2</sub> : pCO<sub>2</sub> :  
Débit cardiaque :  
% EB LCR :  
Température :

### 4. Imagerie diagnostique avant injection de milrinone :

#### Sévérité et localisation du vasospasme :

artère : VS sévère : VS non sévère :

### **D. Injection de Milrinone IV:**

Début (date) :  
Durée(j) :  
Dose :  
Tolérance immédiate :  
Débit cardiaque :  
Amines (doses) :

### **E. Evaluation efficacité Milrinone IV / contrôle bilan neurovasc 1:**

#### Motivations de l'imagerie :

Déficit moteur : oui  non   
Trouble de la conscience : oui  non

HTIC : oui  non   
Baisse pTiO2 : oui  non   
Modification du DTC : oui  non   
Systématique à J+ : oui  non   
Autre : oui  non

**Données:**

Amélioration clinique  Stabilisation  Aggravation  Récupération adintegrum   
Doppler Transcranien : Vm droite (cm/s) : Vm gauche (cm/s) :  
PAS (mmHg) : PAD (mmHg) : FC (b/mn) :  
Amines (doses) :  
PIC (mmHg) : Natrémie : Natriurèse/24h :  
pTiO2 : pO2 : pCO2 :  
Débit cardiaque :  
% EB LCR :  
Température :  
Troubles du rythme supraventriculaire : oui  non   
Episodes hypotension : oui  non   
Episode tachycardie : oui  non   
Hypokaliémie :  Thrombopénie

**Imagerie diagnostique après injection de milrinone :**

**Efficacité**

Aggravation  Stable  Régression partielle  Régression Complète

**Décision thérapeutique :**

Arrêt de la milrinone IV:  Poursuite de la milrinone IV   
Procédure Intraartérielle : oui  non   
Angioplastie  Nimotop intra-artériel  Milrinone intra-artérielle

**F. Evaluation efficacité Milrinone IV / contrôle bilan neurovasculaire 2:**

**Motivations de l'imagerie :**

Déficit moteur : oui  non





**I. Devenir en sortie de réanimation :**

Décès

Déficit ischémique retardé

Troubles de vigilance

Pas de séquelles

Autres (préciser)

**J. Evaluation clinique 6 mois à 1 an après HSA :**

Echelle de Rankin modifié :

Echelle de Barthel :

Reprise du travail antérieur :                      oui                       non

## **ANNEXE 2 : Score de Rankin modifié**

- Grade :
- 0 : Aucun symptôme
  - 1 : Pas d'incapacité malgré la présence de symptômes.  
Capable de réaliser toutes les activités antérieures.
  - 2 : Incapacité légère. Impossibilité de réaliser toutes les activités antérieures. Aucune dépendance.
  - 3 : Incapacité modérée. Nécessité d'une assistance modérée.  
Peut marcher sans aide.
  - 4 : Incapacité modérée à sévère. Ne peut effectuer les gestes de la vie quotidienne ni marcher sans aide.
  - 5 : Incapacité sévère. Alitement permanent.
  - 6 : Décédé

## **ANNEXE 3 : Echelle de Fisher modifiée**

- Grade :
- 0 : Absence de sang
  - 1 : HSA minime
  - 2 : HSA minime + sang dans les VL
  - 3 : HSA importante, pas de sang dans les VL
  - 4 : HSA importante + sang dans les 2 VL

HSA importante = au moins une scissure ou une citerne remplie

## ANNEXE 4 : Note explicative

# Place de la milrinone intraveineuse dans la stratégie de prise en charge du vasospasme des hémorragies sous arachnoïdiennes anévrysmales.

Personnes responsables de la recherche : Dr M. Vinclair, C. Chiron  
Coordonnées : Réanimation neurochirurgicale CHU de Grenoble  
Avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche  
Tel. : 04 76 76 66 88

Madame, monsieur,

Vous avez récemment été contacté par le service de neuroréanimation du CHU de Grenoble. Nous vous proposons de participer à une étude qui va évaluer les bénéfices d'un des traitements que vous avez reçu lors de votre hospitalisation.

Vous avez été hospitalisé suite à une rupture d'anévrysme. Le vasospasme (ou contraction passagère des vaisseaux du cerveau), est une complication grave et fréquente des hémorragies cérébrales par rupture d'anévrysme. Il est responsable de déficits neurologiques persistants et invalidants au quotidien. A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement à la fois efficace et sécuritaire permettant de prévenir la survenue du vasospasme. Depuis quelques années, le service de neuroréanimation de Grenoble utilise à cet effet une molécule (la milrinone) administrée par voie intraveineuse. L'objectif de cette étude est de déterminer les bénéfices liés à son utilisation chez les patients victimes de rupture d'anévrysme. Pour cela nous souhaiterions analyser certaines de vos données de réanimation. Aucune prise en charge particulière n'est réalisée pour l'étude.

La personne responsable de cette étude est le docteur VINCLAIR du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble.

Nous garantissons que toutes les informations vous concernant resteront strictement confidentielles. Elles ne seront utilisées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par la personne responsable de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités administratives. Les données recueillies seront informatisées. La base de données informatique sera réalisée selon les critères exigés par la commission nationale informatique et liberté. Vous pourrez exercer votre droit d'accès, de rectification et d'opposition de vos données médicales prévu par la loi informatique et liberté du 6 janvier 1978 auprès d'un médecin de votre choix.

Si vous souhaitez avoir des informations à propos des résultats vous concernant ou à propos des résultats globaux de l'étude vous pourrez en faire la demande auprès du secrétariat du service de Réanimation Neurochirurgicale du CHU de Grenoble.

A tout moment, vous pouvez vous opposer au traitement de vos données dans cette recherche et cela, quelles que soient vos raisons et sans supporter aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait.

Aucun frais lié à la participation à cette étude ne sera à votre charge. Vous ne serez pas indemnisé.

**Si vous refusez le traitement de vos données dans cette étude nous vous demandons de signer au bas de cette page.**

Je m'oppose à la participation de mon proche M... .....à cette étude.

Nom, date, signature



