



HAL
open science

Interaction nicardipine-hypocapnie sur la vasomotricité cérébrale

Michel Durand

► **To cite this version:**

Michel Durand. Interaction nicardipine-hypocapnie sur la vasomotricité cérébrale. Médecine humaine et pathologie. 1989. dumas-01451073

HAL Id: dumas-01451073

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01451073>

Submitted on 31 Jan 2017

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 :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

1^{er} exemplaire

ANNEE 1989

N° D'ORDRE:

5149

INTERACTION NICARDIPINE-HYPOCAPNIE
SUR LA VASOMOTRICITE CEREBRALE

THESE

Présentée pour l'obtention du Doctorat en Médecine

DIPLOME D'ETAT

par



115 005329 7

Mr. DURAND Michel

[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 26 Octobre 1989 à 17 heures

devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur

P. STIEGLITZ, Président de Jury

Monsieur le Professeur

M. GAVEND

Monsieur le Professeur

P. GIRARDET

Monsieur le Docteur

P. COMBES



FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté
Assesseurs du DoyenM. le Professeur C. VROUSOS
M. le Professeur R. LATREILLE
M. le Professeur A. FRANCO
M. le Professeur M. COMET

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.			HADJIAN	Arthur	Biochimie
AMBLARD	Pierre	Dermatologie	HALIMI	Serge	Endocrinologie et
AMBROISE-THOMAS	Pierre	Parasitologie			Maladies Métaboliques
BACHELOT	Yvan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques	HOLLARD	Daniel	Hématologie
			HOSTEIN	Jean	Hépto-Gastro- Entérologie
BARGE	Michel	Neurochirurgie	HUGONOT	Robert	Médecine Interne
BAUDAIN	Philippe	Radiologie	JALBERT	Pierre	Génétique
BEAUDOING	André	Pédiatrie	JUNIEN-LAVILLAURROY	Claude	O.R.L.
BENABID	Alim-Louis	Biophysique	KOLODIE	Lucien	Hématologie
BENSA	J. Claude	Immunologie	LATREILLE	René	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
BERNARD	Pierre	Gynéco et Obstétrique			Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
BESSARD	Germain	Pharmacologie Fondamentale	LEBEAU	Jacques	Bactériologie et Virologie
					Chirurgie Générale
BEZES	Henri	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique	LE NOC	Pierre	Cardiologie et Maladies Vasculaires
			LETOUBLON	Christian	Epidémiologie
BOLLA	Michel	Radiothérapie	MACHECOURT	Jacques	Gynécologie et Obstétrique
BOST	Michel	Pédiatrie			Médecine du Travail
BOUCHARLAT	Jacques	Psychiatrie Adultes	MAGNIN	Robert	Médecine Interne
BOUCHET	Yves	Anatomie	MALINAS	Yves	Maladies Infectieuses
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie	MALLION	J. Michel	Ophtalmologie
BUTEL	Jean	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique	MASSOT	Christian	Histologie-Embryologie- Cytogénétique
			MICOU	Max	Pneumologie
CHAMBAZ	Edmond	Biochimie	MOUILLON	Michel	Neurologie
CHAMPETIER	Jean	Anatomie	MOURIQUAND	Claude	Rhumatologie
CHARACHON	Robert	O.R.L.			Hépto-Gastro- Entérologie
CHIROSSEL	J. Paul	Anatomie	PARAMELLE	Bernard	Gynécologie-Obstétrique
COLOMB	Maurice	Immunologie	PELLAT	Jacques	Pédiatrie
COMET	Michel	Biophysique	PERRET	Jean	Urologie
CORDONNIER	Daniel	Néphrologie	PHELIP	Xavier	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
COUDERC	Pierre	Anatomie Pathologique	RACHAIL	Michel	Ophtalmologie
COULOMB	Max	Radiologie			Neurochirurgie
CROUZET	Guy	Radiologie	RACINET	Claude	Chirurgie Générale
DEBRU	Jean-Luc	Médecine Interne	RAMBAUD	Pierre	Cancérologie
DELORMAS	Pierre	Pneumologie	RAMBEAUD	J. Jacques	Histologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques et Informatique Médicale	RAPHAEL	Bernard	Biologie du Développement et de la Reproduction
					Hématologie
DENIS	Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires	ROMANET	J. Paul	Maladies Infectieuses
			DE ROUGEMONT	Jacques	Anesthésiologie et Réanimation
DUPRE	Alain	Chirurgie Générale	SARRAZIN	Roger	Anatomie Pathologique
DYON	J. François	Chirurgie Infantile	SCHAERER	René	Physiologie
ETERRADOSSI (Mme)	Jacqueline	Physiologie	SEIGNEURIN	Daniel	Bactériologie-Virologie
FAURE	Claude	Anatomie	SEIGNEURIN	J. Marie	Biologie du Développement et de la Reproduction
FAURE	Gilbert	Urologie	SELE	Bernard	Hématologie
FOURNET	Jacques	Hépto-Gastro- Entérologie			Maladies Infectieuses
			SOTTO	J. Jacques	Anesthésiologie et Réanimation
FRANCO	Alain	Médecine Interne	STAHL	J. Paul	Chirurgie Pathologique
GAVEND	Michel	Pharmacologie Fondamentale	STIEGLITZ	Paul	Physiologie
					Biochimie
GIRARDET	Pierre	Anesthésiologie et Réanimation Chirurg.	STOEBNER	Pierre	Radiothérapie
			TANCHE	Maurice	
GOULLIER (Mme)	Andrée	Parasitologie	VIGNAIS	Pierre	
GUIDICELLI	Henri	Chirurgie Vasculaire	VROUSOS	Constantin	
GUIGNIER	Michel	Réanimation Médicale			

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

ANNEE 1989

N° D'ORDRE:

INTERACTION NICARDIPINE-HYPOCAPNIE
SUR LA VASOMOTRICITE CEREBRALE

THESE

Présentée pour l'obtention du Doctorat en Médecine
DIPLOME D'ETAT

par

Mr. DURAND Michel

[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 26 Octobre 1989 à 17 heures
devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur

P. STIEGLITZ, Président de Jury

Monsieur le Professeur

M. GAVEND

Monsieur le Professeur

P. GIRARDET

Monsieur le Docteur

P. COMBES



Je dédie ce travail à ma femme et mes enfants et
les remercie pour leur patience et leur compréhension.

Je remercie

Monsieur le Professeur P. STIEGLITZ,
Monsieur le Professeur M. GAVEND,
Monsieur le Professeur P. GIRARDET,

d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie particulièrement le Docteur P. COMBES,
qui est à l'origine de ce travail et
a su en diriger la réalisation.

Ce travail n'aurait pu être réalisé sans la participation du Professeur BENABID, du Docteur LOUVEAU et du Docteur HOFFMANN et sans la collaboration des Anesthésistes, des Infirmières Anesthésistes et du Personnel du bloc opératoire de Neurochirurgie. Je les en remercie.

Je remercie spécialement Catherine Rulfo qui a assuré la frappe et la mise en page, pour sa disponibilité et la qualité de son travail.

SOMMAIRE

Introduction	2
Matériel et méthodes.....	4
Résultats.....	11
Discussion.....	23
Conclusion.....	29
Bibliographie.....	32
Annexes.....	41

INTRODUCTION

La nicardipine, un sel monohydrochloré dérivé de la dihydropyridine, est un calcium-bloquant utilisé pour ses propriétés vasodilatatrices artérielles. Son effet inhibiteur sur les flux de calcium entrant dans la cellule s'exerce essentiellement sur les canaux calciques voltage-dépendants (17).

La nicardipine présente un tropisme pour la circulation artérielle cérébrale (51) et son efficacité est démontrée lors du vasospasme consécutif aux hémorragies méningées par rupture d'un anévrisme artériel (38).

L'hypocapnie est un vasoconstricteur puissant des artères cérébrales (54) : l'existence d'une hyperventilation, situation fréquente lors d'une ventilation assistée, risque donc d'annuler l'effet vasodilatateur de l'inhibiteur calcique.

Ce travail a étudié les effets sur la vasomotricité cérébrale et sur la pression intracrânienne de la nicardipine en normocapnie, et en hypocapnie et de l'hypocapnie à l'état basal et chez un patient préalablement traité par nicardipine. Le but est d'évaluer l'influence de la capnie sur l'effet vasodilatateur de la nicardipine, cette interaction n'étant pas prise en compte dans les études cliniques montrant l'intérêt des dérivés des dihydropyridines dans le vasospasme consécutif aux hémorragies méningées (2, 3, 8, 32, 43).

MATERIEL ET METHODES

Deux groupes randomisés de six patients ont subi une biopsie stéréotaxique pour une tumeur de petit volume. L'étude s'est déroulée en trois temps comportant chacun une artériographie de profil.

Au temps T₀, tous les patients ont été étudiés en normocapnie (4,8 - 5,7 kPa ou 36 - 43 mmHg).

Dans le groupe 1 :

- au temps T₁, l'effet d'une hypocapnie à 3,5 kPa (26 mmHg) a été étudié ;
- au temps T₂, l'hypocapnie est maintenue et l'effet de la nicardipine, injectée en intra-carotidien à la dose de 1 µg/kg, a été mesuré.

Dans le groupe 2 :

- au temps T₁, l'effet de la nicardipine, injectée à la même posologie, a été étudié en normocapnie ;
- au temps T₂, l'effet d'une hypocapnie à 3,5 kPa a été étudié.

Sur chaque cliché ainsi réalisé, le diamètre artériel a été mesuré en 16 points différents, facilement identifiables, correspondant à 15 artères distinctes, selon la méthodologie décrite par Cavalier (13).

Les 16 points mesurés sont les suivants (**schéma n° 1**) :

- 1 siphon carotidien à la jonction C4 - C5
- 2 siphon carotidien à la jonction C5 - C6
- 3 artère ophtalmique au niveau du sommet de la boucle qu'elle forme à la jonction de son trajet rétro et latéro-bulbaire
- 4 artère orbitofrontale interne antérieure à 1 cm de son origine
- 5 artère frontale interne antérieure à 1 cm de son origine
- 6 artère péricalleuse au niveau du genou du corps calleux
- 7 tronc calloso-marginal à 1 cm de son origine
- 8 artère frontale interne moyenne à 1 cm de son origine
- 9 artère frontale interne postérieure à 1 cm de son origine
- 10 artère préfrontale, la branche la plus postérieure mesurée au niveau de son intersection avec une parallèle à la ligne insulaire supérieure passant à un cm au-dessous d'elle
- 11 artère prérolandique à son intersection avec une parallèle à la ligne insulaire supérieure et passant 1 cm au-dessus d'elle
- 12 artère rolandique à son intersection avec une parallèle à la ligne insulaire supérieure et passant 1 cm au-dessus d'elle
- 13 artère du pli courbe à 4 cm de la table interne osseuse
- 14 artère temporo-postérieure à 7 cm de la table interne osseuse
- 15 artère temporo-occipitale à 5 cm de la table interne osseuse
- 16 artère choroïdienne antérieure à 2 cm de son origine.

La mesure a été réalisée à l'aide d'une loupe de coefficient d'agrandissement 10 équipée d'un vernier gradué en 1/10 de mm ; chaque artère est agrandie 1,09 fois sur le cliché d'artériographie. Une moyenne des mesures a été faite à chaque temps pour chaque patient.

Pendant l'intervention, ont été effectués :

- une surveillance de la fréquence cardiaque,
- une mesure continue de la pression artérielle moyenne par l'intermédiaire du cathéter carotidien d'angiographie (calibre Gauge n°19). Un enregistrement graphique est réalisé lors de chaque artériographie. Le matériel utilisé est un scope Kontron 108 et une tête de pression à usage unique Edwards ;
- une surveillance des paramètres de ventilation assistée, réalisée par un respirateur Siemens Servo C,
- un contrôle de la fraction expiratoire de CO₂ à l'aide d'un capnographe Engström Elisa,
- une mesure de la pression intracrânienne par l'intermédiaire du trocard de ventriculographie (calibre 20 gauge). Le pouls cérébral, mesuré sur un enregistrement graphique, est la différence entre une pression intracrânienne maximale systolique et une pression minimale diastolique (**schéma n° 2**). Au cours de l'étude, a été réalisée une surveillance de la température rectale.

PaO₂, PaCO₂, pH et SaO₂ ont été mesurés avant chaque artériographie. En même temps, on a déterminé dans le LCR la PO₂, PCO₂, le pH ainsi que l'acide lactique.

L'anesthésie a été identique pour tous les patients. Après prémédication par hydroxyzine 100 mg per os, associés à la prise du traitement anti-comitial, l'induction a été réalisée par voie veineuse et comprend :

méthohexital	2 mg/kg
fentanyl	5 µg/kg
bromure de pancuronium	0,1 mg/kg.

L'entretien de l'anesthésie est obtenu par :

méthohexital	3 mg/kg/h
fentanyl	9 µg/kg/h.

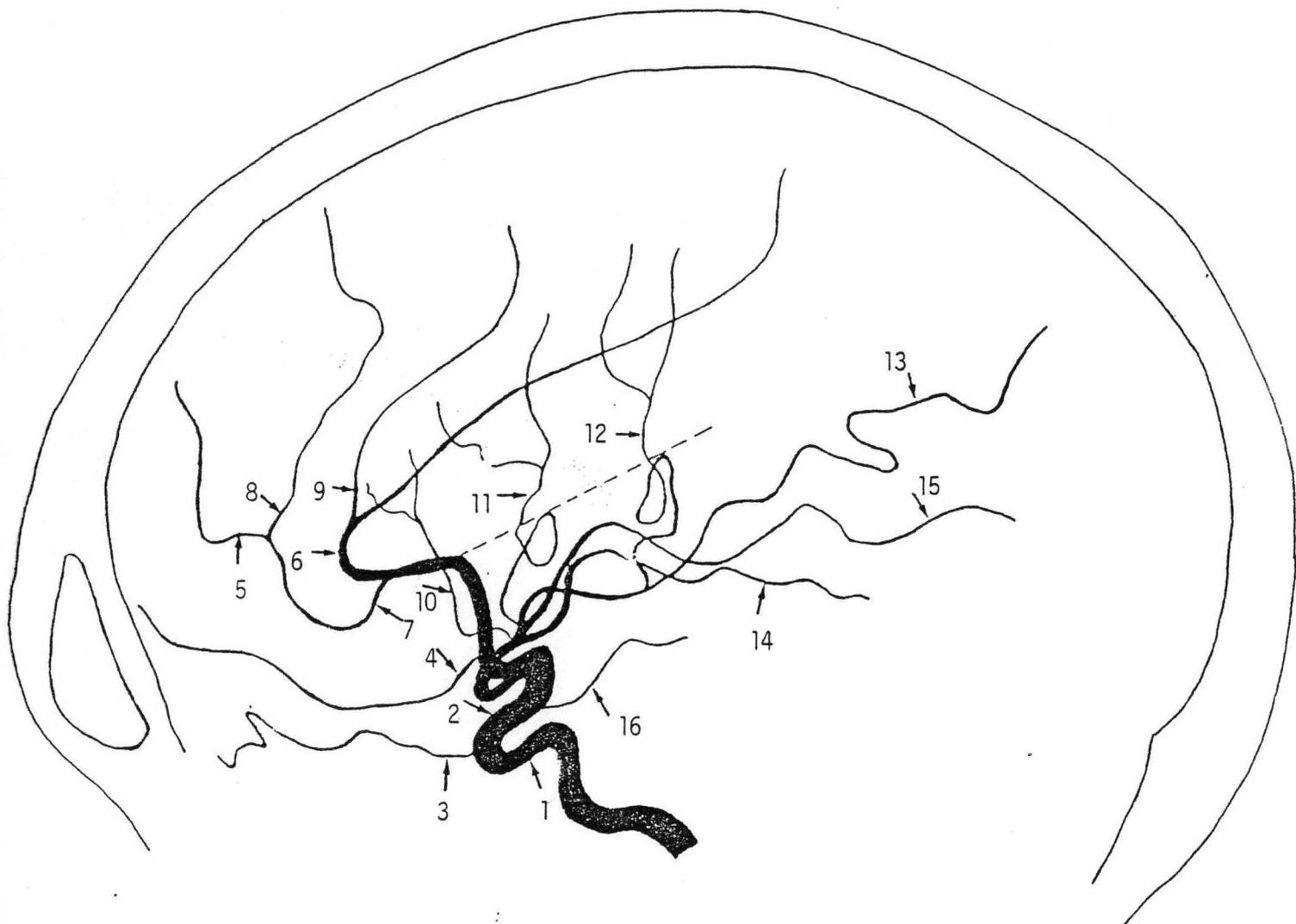
La ventilation assistée a été réalisée en air-oxygène avec une FiO₂ de 0,30 pour éviter les conséquences d'une hyperoxie excessive.

Chaque patient a reçu 2 ml/kg/h de glucosé isotonique pendant l'intervention.

Les résultats ont été analysés par test T et W de Wilcoxon et ont été exprimés en moyenne plus ou moins un écart-type. Les valeurs de p inférieures ou égales à 0,05 sont considérées comme significatives.

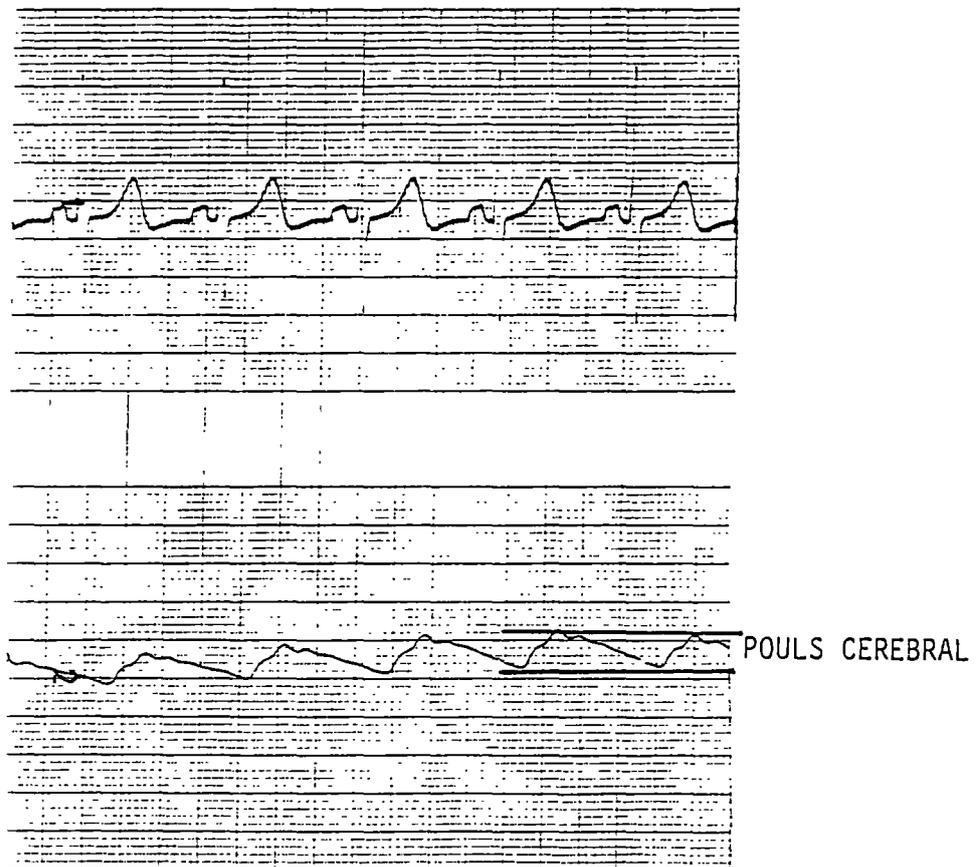
Le protocole a reçu l'accord du Comité d'Ethique local qui est reproduit en annexe 1.

**SCHEMA 1 - REPERAGE DES SEIZE POINTS DE MESURE
ARTERIELS**



**SCHEMA 2 - TRACE REPRESENTANT L'ENREGISTREMENT
SIMULTANE DE L'ELECTROCARDIOGRAMME (EN HAUT) ET
LA PRESSION INTRACRANIEENNE (EN BAS).**

**Le pouls cérébral est la différence entre une pression
intracrânienne maximale , systolique, et une pression
intracrânienne minimale diastolique.**



RESULTS

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes pour l'âge, le sexe et l'hémisphère étudié (**tableau 1**).

PARAMETRES HEMODYNAMIQUES (tableaux 2 et 3).

La pression artérielle moyenne et la fréquence cardiaque ne diffèrent pas significativement au temps T₀ entre les groupes et aux trois temps à l'intérieur de chaque groupe.

PARAMETRES BIOLOGIQUES (tableaux 4 à 8).

Il n'existe pas de différence significative pour la PaO₂ entre les groupes ou aux trois temps à l'intérieur de chaque groupe. Il n'existe pas de différence non plus pour le pH ou le niveau de la capnie. Au niveau du LCR, il n'existe pas de différence entre les groupes ou à l'intérieur des groupes aux trois temps pour la PCO₂, le pH et l'acide lactique.

PARAMETRES ARTERIELS

Etude globale (tableau 9).

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes au temps de référence en normocapnie.

* Dans le groupe 1 :

- au temps T₁, l'hypocapnie abaisse de 9,6 p. cent le diamètre artériel ($p < 0,05$) ;
- au temps T₂, la nicardipine accroît de 18,5 p. cent le calibre artériel ($p < 0,05$) par rapport à T₁ ; par rapport à T₀, la

vasodilatation est de 7,3 p. cent. Cette différence n'est pas significative ($p = 0,11$).

* Dans le groupe 2 :

- au temps T1, la nicardipine augmente de 14,7 p. cent ($p < 0,05$) le diamètre artériel, alors que l'hypocapnie, en T2, la diminue de 14,9 p. cent par rapport à T1 ($p < 0,05$). Par rapport à To, la vasoconstriction est de 3 % ($p = 0,17$) ;

* l'ensemble des mesures est regroupé en annexes 2 et 3.

Ensemble des artères supra-carotidiennes (tableau 10).

* Dans le groupe 1, au temps T1, le diamètre diminue de 12,9 p. cent ($p < 0,05$) alors qu'il augmente de 23 p. cent en T2 ($p < 0,05$). Par rapport à To, le diamètre s'accroît de 7,5 p. cent (NS).

* Dans le groupe 2, la nicardipine accroît le diamètre de 22,4 p. cent en T1 ($p < 0,05$) ; l'hypocapnie l'abaisse de 23 p. cent en T2 ($p < 0,05$). Par rapport à To, il diminue de 6 p. cent en T2 (NS).

Diamètre carotidien (tableau 11).

Les résultats sont la moyenne des deux mesures effectuées au niveau du siphon.

* Dans le groupe 1, le diamètre diminue de 5 p. cent en hypocapnie (NS) et augmente de 9,8 p. cent après nicardipine ($p < 0,05$). Par rapport à To, il augmente de 5,5 p. cent (NS).

* Dans le groupe 2, le diamètre augmente de 6,6 p. cent après nicardipine (NS) et diminue de 5,4 p. cent en hypocapnie (NS). Par rapport à To, il augmente de 2,8 p. cent en T2 (NS).

Action de la nicardipine en hypocapnie et en normocapnie (tableau 12)

La nicardipine entraîne une augmentation du diamètre de l'ensemble des artères dans les deux groupes. Il n'existe pas de différence d'action de la nicardipine entre les deux groupes. L'action de la nicardipine n'est pas significative sur le siphon carotidien en normocapnie.

Action de l'hypocapnie avant et après nicardipine (tableau 13)

L'hypocapnie entraîne une vasoconstriction de l'ensemble des artères mesurées qui n'est pas différente dans les deux groupes.

Comparaison des séquences hypocapnie- nicardipine et nicardipine-hypocapnie (tableau 14)

Les états finaux, dans les deux groupes, ne diffèrent pas des états initiaux. Les deux séquences étudiées sont équivalentes.

Pression intracrânienne (tableau 15)

* Dans le groupe 1 : la PIC diminue de 46 p. cent en T1 et augmente de 4,6 p. cent en T2. Par rapport au temps To, la PIC diminue de 44 p. cent en T2. L'hypocapnie abaisse la PIC ($p < 0,05$). La nicardipine n'augmente pas la PIC en hypocapnie.

* Dans le groupe 2 : la PIC augmente de 6,8 p. cent au temps T1 et diminue de 46 p. cent en hypocapnie. Par rapport à To, la PIC diminue de 42 p. cent en T2. L'hypocapnie abaisse la pression

intracrânienne après nicardipine ($p < 0,05$) alors que la nicardipine n'entraîne pas de variation significative.

Le pouls cérébral (tableau 16)

* Dans le groupe 1 : le pouls cérébral diminue de 50 p. cent en T1 et augmente de 50 p. cent en T2. Par rapport à To, le pouls cérébral diminue de 25 p. cent en T2. L'hypocapnie entraîne une baisse significative du pouls cérébral en T1. La nicardipine l'augmente significativement en T2. Il n'y a pas de différence significative entre To et T2.

* Dans le groupe 2 : il existe une augmentation de 36 p. cent du pouls cérébral en T1 et une baisse de 38,5 p. cent en T2. Par rapport à To, le pouls cérébral est diminué de 30,5 p. cent en T2. La nicardipine augmente significativement le pouls cérébral en T1, et l'hypocapnie l'abaisse en T2 ($p < 0,05$).

Action comparée de la nicardipine et de l'hypocapnie (tableau 17).

La nicardipine n'augmente pas la pression intracrânienne mais majore l'amplitude du pouls cérébral dans les deux groupes, alors que l'hypocapnie abaisse la pression intracrânienne et l'amplitude du pouls cérébral.

		GROUPE 1	GROUPE 2	SIGNIFICATIVITE
AGE	(années)	44 ± 11,5	46 ± 15	NS
SEXE	MASC.	2	4	NS
	FEM.	4	2	
HEMISPHERE	G.	2	3	NS
	D.	4	3	

TABLEAU 1 - AGE MOYEN, SEXE, HEMISPHERE ETUDIE.

N° DOSSIER	GROUPE 1			GROUPE 2		
	To	T1	T2	To	T1	T2
1	74	78	70	67	69	77
2	85	93	87	86	79	86
3	67	66	79	67	60	65
4	88	92	93	92	90	93
5	82	92	89	76	66	65
6	76	82	71	83	70	69
moyenne ± écart-type	78 ± 8	83 ± 10	81 ± 10	78 ± 10	72 ± 11	76 ± 12

TABLEAU 2 - PRESSION ARTERIELLE MOYENNE EN MM HG
POUR CHAQUE PATIENT A CHAQUE TEMPS

N° DOSSIER	GROUPE 1			GROUPE 2				
	To	T1	T2	To	T1	T2		
1	58	56	60	54	53	52		
2	65	65	65	54	52	50		
3	60	60	82	82	82	76		
4	79	73	71	93	88	101		
5	61	54	51	63	63	60		
6	58	59	58	80	78	74		
moyenne ± écart-type	64 ± 8	61 ± 7	65 ± 11	71 ± 16	69 ± 15	69 ± 19		
Valeurs de p	NS		NS		NS		NS	

TABLEAU 3 - FREQUENCE CARDIAQUE EN BATTEMENTS PAR MINUTE
POUR CHAQUE PATIENT A CHACUN DES TROIS TEMPS

N° DOSSIER	GROUPE 1			GROUPE 2		
	To	T1	T2	To	T1	T2
1	10	8	7	18	18	20
2	15	15	11	10	15	15
3	11	13	13	12	17	20
4	14	15	14	9	12	22
5	12	14	15	15	16	16
6	13	16	16	10	12	12
moyenne ± écart-type	12 ± 2	13 ± 2	13 ± 3	12 ± 4	15 ± 3	17 ± 4
Valeurs de p	NS		NS	NS		NS

TABLEAU 4 - PaO2 en kPa A CHAQUE TEMPS DANS CHACUN DES GROUPE

N° DOSSIER	GROUPE 1			GROUPE 2		
	To	T1	T2	To	T1	T2
1	5,20	3,25	3,15	5,50	6,03	3,36
2	5,90	3,90	3,60	5,20	5,50	3,10
3	5,25	3,30	3,50	5,10	5,29	3,70
4	4,80	3,20	3,30	5,20	5,50	3,70
5	5,40	3,50	3,50	5,15	5,00	3,45
6	4,90	3,56	3,50	5,50	5,60	3,37
moyenne ± écart-type	5,24±0,4	3,45±0,26	3,42±0,16	5,28±0,18	5,49±0,34	3,45±0,23
Valeurs de p	<0,05		NS	NS		< 0,05

TABLEAU 5 - PaCO2 EN kPa A CHAQUE TEMPS DANS CHACUN DES GROUPE

N° DOSSIER	GROUPE 1			GROUPE 2		
	To	T1	T2	To	T1	T2
1	7,44	7,61	7,61	7,46	7,43	7,62
2	7,39	7,53	7,54	7,46	7,42	7,60
3	7,43	7,57	7,56	7,46	7,43	7,55
4	7,50	7,62	7,58	7,49	7,48	7,60
5	7,50	7,68	7,67	7,44	7,44	7,55
6	7,49	7,58	7,59	7,43	7,43	7,60
moyenne ± écart-type	7,46±0,04	7,59±0,05	7,59±0,05	7,46±0,02	7,44±0,02	7,59±0,03
Valeurs de p	<0,05		NS	NS		< 0,05

TABLEAU 6 - VALEURS DU pH PLASMATIQUE A
CHAQUE TEMPS DANS CHACUN DES GROUPES

N° DOSSIER	GROUPE 1			GROUPE 2		
	To	T1	T2	To	T1	T2
pH						
1	7,39	7,37	-	-	-	-
2	7,29	7,35	-	7,33	7,30	7,35
3	7,33	7,31	7,33	7,22	7,16	7,28
4	7,35	7,20	7,38	7,35	7,30	7,17
5	7,36	7,37	7,41	-	7,31	7,22
6	7,37	7,29	7,40	7,28	7,28	7,33
moyenne + écart-type	7,35±0,16	7,33±0,04	7,38±0,04	7,30±0,05	7,27±0,06	7,27±0,07
Valeurs de p	NS		NS	NS		NS
PCO2						
1	5,60	4,60	-	-	-	-
2	6,21	4,20	-	6,30	5,90	5,25
3	5,40	4,80	4,50	5,80	6,30	5,50
4	6,30	4,75	4,80	5,85	6,36	5,09
5	5,45	6,00	4,80	-	7,00	5,85
6	6,28	5,80	5,30	6,50	6,10	5,30
moyenne + écart-type	5,8±0,43	5,02±0,71	4,67±0,58	6,11±0,28	6,33±0,37	5,39±0,26
Valeurs de p	NS		NS	NS		NS

- : valeurs manquantes

TABLEAU 7 - pH ET PCO2 en kPa DU LCR POUR CHAQUE PATIENT
A CHAQUE TEMPS

	GRUPE 1	GRUPE 2
To	1,3 ± 0,6	1,7 ± 0,4
T1	1,7 ± 0,8	1,8 ± 0,6
T 2	1,8 ± 0,8	2,1 ± 0,8

TABEAU 8 - MOYENNE DES TAUX D'ACIDE LACTIQUE DANS LE LCR - résultats en mmol .l-1

N° DOSSIER	GRUPE 1			GRUPE 2		
	To	T1	T2	To	T1	T2
1	13,1	12,0	14,5	13,2	15,6	12,2
2	14,1	13,9	15,6	12,2	14,6	11,8
3	14,1	11,7	13,1	12,6	13,6	11,8
4	13,2	12,5	15,5	14,0	16,0	14,6
5	13,5	10,7	13,2	12,6	14,6	12,4
6	14,3	13,6	16,3	14,3	16,1	14,1
moyenne ± écart-type	13,7±0,5	12,4±1,2	14,7±1,3	13,2±0,8	15,1±1	12,8±1,2
Valeurs de p	<0,05		<0,05	<0,05		<0,05
	NS			NS		

TABEAU 9 - MOYENNE DES DIAMETRES MESURES A CHAQUE TEMPS POUR CHAQUE PATIENT. Résultat en 1/10e de mm

TEMPS	To	T1	T2
GRUPE 1	9,3 ± 0,7	8,1 ± 0,1	10,0 ± 1,0
GRUPE 2	8,5 ± 1,0	10,4 ± 0,7	8,0 ± 0,6

TABEAU 10 - DIAMETRES ARTERIELS EN 1/10e de mm - ARTERES SUPRA-CAROTIDIENNES

TEMPS	To	T1	T2
GRUPE 1	36 ± 2	35 ± 2	38 ± 2
GRUPE 2	36 ± 5	39 ± 6	37 ± 5

TABEAU 11 - DIAMETRES CAROTIDIENS EN 1/10e de mm

N° DOSSIER	GRUPE 1 T2 - T1	GRUPE 2 T1 - To
1	2,5	2,4
2	1,7	2,4
3	1,4	1,0.
4	3,0.	2,0.
5	2,5	2,0.
6	2,7	1,8
moyenne + écart-type	2,3+0,6	1,9 + 0,5
Valeurs de p NS		

**TABEAU 12 - VARIATIONS DE DIAMETRE ARTERIEL PROVOQUE PAR LA NICARDIPINE, EN HYPOCAPNIE (Groupe ET EN NORMOCAPNIE (groupe 2).
VALEURS EN 1/10e de mm**

N° DOSSIER	GRUPE 1 To - T1	GRUPE 2 T1 - T2
1	1,1	3,4
2	0,2	2,8
3	2,4	1,8
4	0,7	1,4
5	2,0.	2,2
6	0,7	2,0.
moyenne + écart-type	1,3 + 1	2,3 + 0,7
Valeurs de p NS		

**TABEAU 13 - VARIATION DE DIAMETRE ARTERIEL PROVOQUE PAR L'HYPOCAPNIE A L'ETAT BASAL (groupe 1) ET APRES NICARDIPINE (groupe 2)
VALEURS EN 1/10e de mm**

N° DOSSIER	GRUPE 1	GRUPE 2
	T2 - To	T2 - To
1	1,4	-1,0.
2	1,5	-0,4
3	-1,0.	-0,8
4	2,3	0,6
5	-0,3	-0,2
6	2,0.	-0,2
moyenne ± écart-type	+ 1,0 ± 1,3	- 0,3 ± 0,6
Valeurs de p	NS	

TABLEAU 14 - VARIATION DE DIAMETRE ARTERIEL ENTRE LES TEMPS T2 ET To DANS CHAQUE GROUPE. Résultats en 1/10e de mm

N° DOSSIER	GRUPE 1			GRUPE 2		
	To	T1	T2	To	T1	T2
1	19	8	12	11	8	7
2	12	4	7	27	35	11
3	12	11	5	20	19	14
4	8	5	3	14	15	5
5	20	7	8	12	12	12
6	26	18	19	4	4	1
moyenne ± écart-type	16,0 ± 6,0	9 ± 5	9 ± 5	15 ± 7	16 ± 10	8 ± 4
Valeurs de p	< 0,05		NS	NS		< 0,05

TABLEAU 15 - VALEURS DE LA PRESSION INTRACRANIENNE A CHAQUE TEMPS POUR CHAQUE PATIENT. Résultats en cm H2O

N° DOSSIER	GROUPE 1			GROUPE 2				
	To	T1	T2	To	T1	T2		
1	9,0.	3,0.	4,5	3,0.	5,4	4,1		
2	3,0.	1,4	2,7	7,6	15,0.	4,1		
3	3,0.	1,4	2,7	3,0.	4,5	1,4		
4	3,0.	3,0.	4,5	2,7	3,4	1,4		
5	5,4	3,0.	4,1	2,3	3,0.	2,3		
6	2,7	1,4	1,4	2,7	3,0.	2,3		
moyenne ± écart-type	4,3±2,4	2,2±0,9	3,3±1,2	3,6 ± 2	5,7±4,6	2,5±2,2		
Valeurs de p	<0,05		<0,05		<0,05		< 0,05	

**TABEAU 16 - VALEURS DU POULS CEREBRAL A CHAQUE TEMPS
POUR CHAQUE PATIENT. Résultats en cm H2O**

	NICARDIPINE		HYPOCAPNIE	
	GROUPE 1	GROUPE 2	GROUPE 1	GROUPE 2
POULS CEREBRAL	0,5	0,36	-0,5	-0,385
P I C	0,046	0,068	-0,44	-0,46

**TABEAU 17 - ACTION DE LA NICARDIPINE ET DE L'HYPOCAPNIE SUR
LA PRESSION INTRACRANIEENNE ET LE POULS CEREBRAL
VARIATIONS EXPRIMEES EN POURCENTAGE**

DISCUSSION

L'injection de nicardipine a provoqué une augmentation de diamètre de l'ensemble des artères mesurées : l'action vasodilatatrice de la nicardipine ne s'exerce pas seulement sur les artérioles mais également sur les artères : elle a été objectivée sur de nombreuses artères, en particulier au niveau de la carotide primitive (42, 52). L'hypocapnie a entraîné une vasoconstriction dans les deux groupes ; l'existence d'une réactivité artérielle aux variations de la capnie, démontrable par angiographie, est connue (12). Une corrélation positive entre la PaCO₂ et le diamètre artériel a été décrite, à partir de 100 stéréoangiographies, à la fois au niveau du siphon carotidien et des artères intracrâniennes (13). Les résultats de cette étude sont donc conformes aux données de la littérature.

L'accroissement du calibre artériel provoqué par la nicardipine a été de même amplitude en normocapnie et en hypocapnie. Cependant, en hypocapnie, cet accroissement s'est produit sur une artère préalablement vasoconstrictee, la nicardipine ne faisant alors qu'antagoniser l'effet de l'hypoxie. De même, la réduction du calibre due à l'hypocapnie a été identique dans les deux groupes, mais est survenue après nicardipine sur une artère vasodilatée. L'hypocapnie et la nicardipine ont donc annulé leurs effets vasomoteurs. Les variations de calibre artériel provoquées par la nicardipine ou l'hypocapnie sont comparables quoiqu'opposées : ceci est conforme aux résultats expérimentaux puisque la nicardipine augmente, à la dose utilisées, de 28 p. cent le débit sanguin cérébral (51) alors qu'une baisse de 15 mmHg de la capnie l'abaisse de 30 p. cent (49).

Les variations de l'amplitude du pouls cérébral traduisent, au niveau artériolaire, l'action vasomotrice de la nicardipine et de l'hypocapnie. Le pouls cérébral est défini comme la différence entre une pression intracrânienne maximale, contemporaine de la systole

et une pression minimale, diastolique. Ces pulsations sont essentiellement d'origine artérielle (27). L'amplitude du pouls cérébral est déterminée par deux facteurs principaux : la pente de la courbe pression - volume intracérébrale, et l'importance de la variation du volume sanguin cérébral contemporaine de la systole et dépendante de la fréquence cardiaque et de la vasomotricité artériolaire (7). Ainsi, la vasodilatation artériolaire produite par l'hypotension artérielle ou l'hypercapnie (44, 45) s'accompagne d'une augmentation de l'amplitude du pouls cérébral alors que l'hypertension artérielle et l'hypocapnie ont l'effet inverse (7). L'amplitude du pouls cérébral et la pression intracrânienne évoluent parallèlement (17). La nicardipine a augmenté l'amplitude du pouls cérébral, sans modifier les paramètres hémodynamiques ou la pression intracrânienne, par une action vasodilatatrice artériolaire. Une modification similaire du pouls cérébral après nicardipine est rapportée par un autre auteur (21). L'hypocapnie a réduit l'amplitude du pouls cérébral par vasoconstriction artériolaire, mais également par diminution de la pression intracrânienne. La nicardipine n'a pas augmenté la pression intracrânienne, l'hypocapnie conservant alors ses effets hypotenseurs intracrâniens.

Les inhibiteurs calciques antagonisent in vitro des vasoconstricteurs divers tels que les prostaglandines, la noradrénaline (16, 47)), la sérotonine et le potassium (56) ou l'hypocapnie (58). In vivo, le même effet est retrouvé vis-à-vis de la noradrénaline, les prostaglandines F_{2α} et de la sérotonine (46).

La nicardipine diminue la réactivité vasculaire à l'hypocapnie (29, 36) et à l'hypercapnie (41) ; la papavérine, un vasodilatateur artériel inhibant la phosphodiesterase (41), ou le blocage adrénergique α (37) ne modifient pas cette réactivité. La capacité de ces mêmes artères à se dilater ou à se contracter est

conservée, comme le montre l'intégrité de l'autorégulation du débit sanguin cérébral aux variations tensionnelles après calcium-bloquant (35). Cette baisse de la réactivité vasculaire aux variations de la capnie, qui n'existe pas pour d'autres vasodilatateurs, suggère un antagonisme spécifique entre l'hypocapnie et les inhibiteurs calciques.

Or, **l'ion H^+ est l'antagoniste** du calcium le plus puissant au niveau de la fibre musculaire lisse (24) ; l'augmentation de calcium extracellulaire inhibe la vasodilatation hypercapnique (55), sa diminution, la vasoconstriction hypocapnique (10). En inhibant les mouvements calciques transmembranaires par le lanthanum, Van Bremeen a montré que l'alcalose hypocapnique enrichit en calcium la fibre musculaire lisse aortique du rat (53). De même, au niveau du foie et des reins, un pH élevé augmente le calcium intracellulaire, alors qu'un pH bas le diminue (11). L'hypocapnie augmente donc l'influx calcique. Elle élève également le pH intracellulaire (1, 18), ce qui diminue l'affinité du réticulum endoplasmique pour le calcium (11) et augmente le calcium cytoplasmique libre.

La nicardipine inhibe la pénétration intracellulaire du calcium par une action préférentielle sur les canaux calciques voltage-dépendants (20). Elle bloque électivement la contraction induite par la dépolarisation due au potassium alors qu'elle n'inhibe que faiblement celle provoquée par la noradrénaline (14). La nicardipine inhibe également la libération du calcium à partir de sites de stockage intracellulaire (57) : elle s'oppose à la contraction de la fibre musculaire provoquée par le potassium et les prostaglandines $F_2 \alpha$, dans un milieu dépourvu de calcium, contraction qui dépend alors de la mobilisation du calcium intracellulaire.

Le tonus de la fibre musculaire lisse artérielle dépend de la contraction intracellulaire de calcium, qui est régulée par l'influx calcique transmembranaire et par la libération de calcium dans le milieu cellulaire à partir du réticulum endoplasmique. L'hypocapnie et la nicardipine ont une action inverse sur ces deux mécanismes.

L'absence d'effet systémique contrastant avec une vasodilatation cérébrale notable, s'explique par l'affinité de la nicardipine pour la circulation cérébrale (50). L'existence d'une demi-vie plasmatique de 4 heures permet l'utilisation d'une injection unique (51). L'injection intra-carotidienne augmente de manière plus importante, à dose équivalente, le débit sanguin cérébral que l'injection intraveineuse (31,51).

La nicardipine n'a pas augmenté la pression intracrânienne dans cette étude. L'effet des inhibiteurs calciques sur la pression intracrânienne est controversé. En effet, l'injection de nimodipine chez le babouin (26), de nicardipine chez l'homme (21) n'a pas accru la pression intracrânienne. Au contraire, d'autres auteurs utilisant la nimodipine (25), le vérapamil (34) ou la nicardipine (40) ont retrouvé une majoration de la pression intracrânienne. Les inhibiteurs calciques n'ont pas d'action veinodilatatrice (5) et entraînent un faible accroissement du volume sanguin cérébral. Ainsi, tant que la compliance intracrânienne n'est pas trop altérée, la pression intracrânienne n'augmente pas significativement. L'hypocapnie a abaissé la pression intracrânienne dans les deux groupes ; cette diminution est secondaire à la réduction du volume sanguin cérébral, évaluée à 0,04 ml/100 g de tissu cérébral et pour 1 mmHg de variation de la PaCO₂ (23). L'hypocapnie a diminué la pression intracrânienne après nicardipine comme cela a été retrouvé chez l'animal avec la nimodipine (26), ou chez l'homme avec le vérapamil (9) : l'importance de la réduction de la pression intracrânienne provoquée par l'hyperventilation après nicardipine, alors qu'il existe une diminution de la réactivité vasculaire artérielle au CO₂, suggère l'existence d'une veino-constriction hypocapnique,

observée par certains auteurs (4, 22) et niée par d'autres (39). Les veines cérébrales, bien que souvent dépourvues de fibres musculaires lisses (15), sont capables de se contracter lors de différents stimuli (6). Il est possible que la réduction de calibre veineux observée en hypocapnie soit passive, par réduction du débit sanguin cérébral.

L'hypocapnie a annulé l'effet vasodilatateur artériel de la nicardipine. Une interaction similaire est retrouvée chez le babouin avec la nimodipine (29). Il faut noter que la plupart des expérimentations animales montrant une majoration du débit sanguin cérébral après inhibiteurs calciques ont été réalisées en normocapnie (29, 29, 40, 48, 51, 59). Plusieurs études cliniques randomisées (2, 3), ouvertes (8, 32, 33, 43) démontrent l'efficacité de la nimodipine et de la nicardipine sur le vasospasme compliquant une hémorragie méningée. Les patients rapportés dans ces études et appartenant au grade 3 à 5 de la classification de Hunt et Hess (30) représentent un pourcentage de 17 % pour Philippon (43), 19 % pour Kazner (32) et Keravel (33), 25 % pour Flamm (19), 29 % pour Allen (2), 57 % pour Auer (3). Ces patients ont des troubles sévères de la conscience et nécessitent une ventilation artificielle et donc un contrôle régulier de la PaCO₂, paramètre biologique essentiel qui n'est pas rapporté. Les résultats de cette étude ne remettent pas en cause l'effet bénéfique des inhibiteurs calciques dans le vasospasme compliquant une hémorragie méningée. Cependant, cette étude démontre que l'effet vasodilatateur cérébral de la nicardipine n'est optimum qu'en l'absence d'alcalose hypocapnique.

CONCLUSION

Les dérivés de la dihydropyridine sont utilisés dans le traitement du vasospasme compliquant une hémorragie méningée par rupture d'anévrisme artériel. La nicardipine et la nimodipine sont les plus utilisées car elles présentent une affinité pour la circulation artérielle cérébrale. Les principales études cliniques ont montré une amélioration du pronostic du vasospasme lors d'une administration thérapeutique préventive dans les 21 premiers jours de la maladie. Néanmoins, dans ces études, la PaCO₂ des patients n'a jamais été précisée.

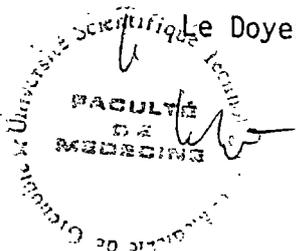
La présente étude a recherché l'interaction entre hypocapnie aigue passive et nicardipine sur la vasomotricité cérébrale. Le calibre artériel a été mesuré sur les clichés réalisés en stéréoangiographie. Les effets de la nicardipine ont été mesurés en normocapnie et en hypocapnie.

Les résultats montrent que le bénéfice d'une thérapeutique est annulé par l'autre. On ne peut donc interpréter les effets de la nicardipine sur la vasomotricité cérébrale sans connaître la PaCO₂ des patients.

La nicardipine n'a pas occasionné d'augmentation de la pression intracrânienne chez les malades porteurs de tumeur de petit volume, l'hypocapnie conservant alors ses effets hypotenseurs intracrâniens.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
GRENOBLE, le 1e-09-1989

Le Doyen,



C. VROUSOS

Le Président de thèse,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Stieglitz", written over a horizontal line.

Professeur : P. STIEGLITZ

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Aickin CC, Thomas RC. Micro-electrode measurement of the intracellular pH and buffering power of mouse fibers. *J. Physiol.*, 1977, 267 : 791-810.
- 2 - Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ and all. Cerebral arterial spasm. A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308 : 619-624.
- 3 - Auer LM. Acute operation and preventive nimodipine improve outcome in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery*, 1984, 15 : 57-66.
- 4 - Auer CM. Response of pial veins and intracranial pressure to cervical sympathetic stimulation during hypercapnia. in : *The cerebral veins*. Auer LM, Loew F. eds, Vienna, Springer-Verlag, 1983, 137-142.
- 5 - Auer LM. Pial arterial and venous reaction to intravenous infusion of nimodipine in cats. *J. Neurol. Sci.*, 1982, 26 : 213-218.
- 6 - Auer LM. Reaction of pial arteries and veins to sympathetic stimulation in the cat. *Stroke*, 1981, 12 : 528-531.
- 7 - Avezaat CJJ, Van Eijndhoven JHM, Wyper DJ. Effects of hypercapnia and arterial hypotension and hypertension on cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial volume-pressure relationships. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1980, 43 : 222-234.
- 8 - Beck DW, Adams HP, Flamm ES, Godersky JC, Loftus CM. Combination of aminocaproic acid and nicardipine in treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 1988, 19 : 63-67.

- 9 - Bedford RF, Dacey R, Winn HR, Lynch C. Adverse impact of a calcium entry-blockers (verapamil) on intracranial pressure in patients with brain tumors. *J. Neurosurg.*, 1983, 59 : 800-802.
- 10 - Betz E, Csornai M. Action and interaction of perivascular H^+ , K^+ and Ca^{2+} on pial arteries. *Pflügers Arch.*, 1978, 374 : 67-72.
- 11 - Borle AB. Control, modulation and regulation of cell calcium. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 1981, 90 : 14-118.
- 12 - Bradac GB, Simon RS, Heidsieck CH. Angiographically verified transient alteration of the intracranial arteries and veins in dependence on different CO_2 tensions. *Neuroradiology*, 1976, 10 : 257-262.
- 13 - Cavalier B. Corrélation entre trois paramètres sanguins artériels : PO_2 , PCO_2 , pH et le diamètre artériel cérébral en stéréoangiographie. Thèse de Médecine, Faculté de Médecine de Tours, 1979.
- 14 - Casteels R, Droogmans G. Exchange characteristics of the noradrenaline-sensitive calcium store in vascular muscle cells of rabbit ear artery. *J. Physiol.*, 1981, 317 : 263-279.
- 15 - Edvinsson L, Hogestatt ED, Uddman R, Auer LM. Cerebral veins : fluorescence histochemistry, electron microscopy and in vitro reactivity. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, 1983, 3 : 226-230.
- 16 - Edvinsson L, Brandt L, Andersson KE, Bengtsson B. Effect of a calcium antagonist on experimental constriction of human brain vessels. *Surg. Neurol.*, 1979, 11 : 327-330.
- 17 - Eijndhoven J, Avezaat CJJ. Cerebrospinal fluid pulse pressure and the pulsatile variation in cerebral blood volume : an experimental study in dogs. *Neurosurgery*, 1986, 19 : 507-522.

- 18 - Ellis D, Thomas RC. Intracellular pH of mammalian cardiac muscle. *J. Physiol.*, 1976, 262 : 755-771.
- 19 - Flamm ES, Adams HP, Beck DW, Pinto RS, Marler JR, Walker MD and al. Dose-escalation study of intravenous nicardipine in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.*, 1988, 68 : 393-400.
- 20 - Fujiwara S, Kuriyama H. Nicardipine actions on smooth muscle cells and neuromuscular transmission in the guinea pig basilar artery. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1983, 225 : 447-455.
- 21 - Gaab MR, Czech T, Korn A. Intracranial effects of nicardipine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1985, 20 : 67S-74S.
- 22 - Gotoh F, Muramatsu F, Fukuuchi Y, Amano WTW, Tanaka K. Neurogenic and chemical influences on the diameter of pial veins. in : *The cerebral veins*. Auer LM, Loew F. eds, Vienna, Springer-Verlag, 1983, 179-186.
- 23 - Grubb RL, Raichle ME, Eichling JO et al. The effects of changes in PaCO₂ on cerebral blood flow volume, blood flow, and vascular mean transit time. *Stroke*, 1974, 5 : 630-639.
- 24 - Grun G, Weder U, Fleckenstein A. The mutual antagonism between H⁺ and Ca⁺⁺ ions in the control of vascular tone and autoregulation. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1972, 335, suppl. R10.
- 25 - Guggiari M, Guillaume A, Dageou F, Philippon J, Viars P. Intracranial pressure (ICP) and hemodynamical effects of a new calcium blocking agent : nimodipine. *Anesthesiology*, 1983, 59, A 357.

- 26 - Hadley MN, Spetzler RF, Fifield MS, Bichard WD, Hodak JA. The effect of nimodipine, intracranial pressure. Volume-pressure studies in a primate model. *J. Neurosurg.*, 1987, 66 : 387-393.
- 27 - Hamer J, Alberti E, Hoyer S, Wiedemann K. Influence of systemic and cerebral vascular factors on the cerebrospinal fluid pulse waves. *J. Neurosurg.*, 1977, 46 : 36-45.
- 28 - Harper AM, Craigen L, Kazda S. Effect of the calcium antagonist, nimodipine, on cerebral blood flow and metabolism in the primate. *J. Cer. Blood Flow Metabol.*, 1981, 1 : 349-356.
- 29 - Harris RJ, Branston NM, Symon L, Bayhan M, Watson A. The effects of a calcium antagonist, nimodipine, upon physiological responses of the cerebral vasculature and its possible influence upon focal ischaemia. *Stroke*, 1982, 13 : 759-766.
- 30 - Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J. Neurosurg.*, 1968, 28 : 14-20.
- 31 - Kazda S, Garthoff B, Krause HP, Schlobmann K. Cerebrovascular effects of the calcium antagonistic dihydropyridine derivative nimodipine in animal experiments. *Drug. Res.*, 1982, 32 : 331-338.
- 32 - Kazner E, Sprung C, Adlet D, Ammerer HP, Karnick R, Baumann H, Boker DK, Grotenhuis JA, Jaksche H, Istaitih AR, Klein HJ, Langelaar G, Russegger L, Sachsenheimer W, Schackert G. Clinical experience with nimodipine in the prophylaxis of neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurochirurgia*, 1985, 28 : 110-113.
- 33 - Keravel Y, Melon E, Massiou H. Nicardipine in the prevention of spasm-induced neurologic deficits after subarachnoid hemorrhage. *Soumis à : Surgical Neurology*".

- 34 - Lynch C, Bedford RF. Adverse effect of verapamil on ICP in patients with brain tumors. *Anesthesiology*, 1983, 59 : A 392.
- 35 - Mc Calden TA, Coleman L, Nath RG. Autoregulation of cerebral blood flow during calcium channel blockade with nimodipine. *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, 1986, 29 : 203-204.
- 36 - Mc Calden TA, Nath RG. The effects of nimodipine (Baye 9736) on the cerebral circulation in baboons. *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, 1983, 26 : 127-129.
- 37 - Meyer JS, Shimazu K, Okamoto S, Koto A, Ohuchi T, Sari A, Ericsson AD. Effects of alpha adrenergic blockade on autoregulation and chemical vasomotor control of CBF in stroke. *Stroke*, 1973, 4 : 187-200.
- 38 - Miyaoka M, Ishi S, Sano K. Effect of a calcium antagonist, nicardipine (perdipine), for early surgery of cerebral aneurysm. Open trial in patients with subarachnoid hemorrhage among 18 neurosurgical institutes. Presented at the 42nd Annual Meeting of Japan Neurosurgical Society, Osaka, October 16-28, 1983, abstract n° C2-17, p. 181.
- 39 - Morii S, Ngai AC, Winn HR. Reactivity of rat pial arterioles and venules to adenosine and carbon dioxide : with detailed description of the closed cranial window techniques in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, 1986, 6 : 34-41.
- 40 - Nishikawa T, Omote K, Namiki A, Takahashi T. The effects of nicardipine on cerebrospinal fluid pressure in humans. *Anesth. Analg.*, 1986, 65 : 507-510.

- 41 - Oishi M, Nhmi T, Tagaki S, Takeoka T, Seki T, Toyoda M, Gotoh F. Chemical control of cerebral circulation : modification by a new vasodilator (Yc-93). *J. Neurol. Sci.*, 1978, 36 : 403-410.
- 42 - Payen D, P. Loron, A. Gaston, S. Tartière, B. Chiron-Payen. Effets aigus de la nicardipine sur l'hémodynamique carotidienne et le système sympathique dans l'hémorragie méningée humaine. in : *Nicardipine, principales données pharmacologiques et cliniques. Symposium international, Paris, 1984, Rueil, Ed. Sandoz, 1985, 231-238.*
- 43- Philippon J, Grob R, Dageou F, Guggiari M, Rivierez M, Viars P. Prevention of vasospasm in subarachnoïd haemorrhage. A controlled study with nimodipine. *Acta Neurochir.*, 1986, 82 : 110-114.
- 44 - Portnoy HD, Chopp M, Branch C, Shannon MB.. Cerebrospinal fluid pulse waveform as an indicator of cerebral autoregulation. *J. Neurosurg.*, 1982, 56 : 666-678.
- 45 - Portnoy HD, Cerebrospinal fluid pulse wave form analysis during hypercapnia and hypoxia. *Neurosurgery*, 1981, 9 : 14-27.
- 46 - Roca J, Balasch J. Effect of nicardipine on vertebral blood flow in dogs. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 1984, 10 : 399-403.
- 47 - Rosenblum WI. Effects of calcium channel blockers on pial vascular responses to receptor mediated constrictors. *Stroke*, 1984, 15 : 284-287.
- 48 - Sakabe T, Nagai I, Ishikawa T, Takeshita H, Masuda T, Matsumoto M, Tateishi A. Nicardipine increases cerebral blood flow but does not improve neurologic recovery in a canine model of complete cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, 1986, 6 : 684-690.

49 - Sato M, Pawlik G, Heiss WD. Comparative studies of regional CNS blood flow autoregulation and responses to CO₂ in the cat. Effects of altering arterial blood pressure and PaCO₂ on rCBF of cerebrum, cerebellum and spinal cord. *Stroke*, 1984, 15 : 91-97.

50 - Takenaka T, Role of nicardipine, a calcium antagonist, in cerebral ischemia : a review. in : *Nicardipine, principales données pharmacologiques et cliniques. Symposium international, Paris, 1984, Rueil, Ed. Sandoz, 1985, 215-229.*

51 - Takenaka T, Handa J. Cerebrovascular effects of YC-93, a new vasodilator, in dogs, monkeys and human patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.*, 1979, 17 : 1-11.

52 - Thuillez C, Guerret M, Duhaze P, Lhoste F, Kiechel JR, Giudicelli JF. Nicardipine : pharmacokinetics and effects on carotid and brachial blood flows in normal volunteers. in : *Nicardipine, principales données pharmacologiques et cliniques. Symposium international, Paris, 1984, Rueil, Ed. Sandoz, 1985, 113-127.*

53 - Van Breemen C, Farinas BR, Gerba P, Mc Naughton ED. Excitation-contraction coupling in rabbit aorta studied by the lanthanum method for measuring cellular calcium influx. *Circ. Res.*, 1972, 30 : 44-54.

54 - Wahl M. Local chemical, neural and humoral regulation of cerebrovascular resistance vessels. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1985, 7 : S36-S46.

55 - Wei EP, Thames MD, Kontos HA, Patterson JL. Inhibition of the vasodilator effect of hypercapnic acidosis by hypercalcemia in dogs and rats. *Circ. Res.*, 1974, 35 : 890-895.

56 - Wendling WW, Harakal C. Effects of calcium antagonists on isolated bovine cerebral arteries : inhibition of constriction and calcium-45 uptake induced by potassium or serotonin. Stroke, 1987, 18 : 591-598.

57 - Yamamoto M, Ohta T, Toda N.. Mechanisms of relaxant action of nicardipine, a new Ca⁺⁺ antagonist, on isolated dog cerebral and mesenteric arteries. Stroke, 1983, 14 : 270-275.

58 - Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Nosaka K, Nakajima H. Alkalosis-induced coronary vasoconstriction : effects of calcium, diltiazem, nitroglycerin and propranolol. Am. Heart J., 1981, 102 : 206-210.

59 - Young AR, Barry DI, MacKenzie ET, Robert JP. Cerebro-circulatory effects of So-called "vasodilators" in the anaesthetised rat. Eur. Neurol., 1983, 22 : 142-153.



ANNEXES

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE

C O M I T E D ' E T H I Q U E M E D I C A L E

* * * * *

REUNION DU : 27 JUIN 1988

PRESIDENT DE SEANCE ET SECRETAIRE TECHNIQUE : Pr PERRET
=====

ETAIENT PRESENTS : M. le Doyen VROUSSOS - M. le Professeur STIEGLITZ -
M. le Professeur DEBRU - M. le Professeur FOURNET
Mme MEYLAN

ABSENTS EXCUSES : M. CADET - Mlle MAITREROBERT - M. DALBAN-MOREYNAS
M. CHANARON - Monsieur le Professeur PARAMELLE

DEMANDE PRESENTEE PAR : Docteur P. COMBES
Département d'Anesthésie-Réanimation

OBJET : CONTROLE CHIMIQUE DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL : MODIFICATIONS INDUITES
PAR UN CALCIUM BLOQUANT

AVIS DU COMITE D'ETHIQUE MEDICALE : FAVORABLE

La Tronche, le 1.07.88

LE PRESIDENT DE SEANCE ET
SECRETAIRE TECHNIQUE,



ANNEXE 2 - VALEURS DES DIAMETRES ARTERIELS EN 1/10e de mm,																		
AUX TROIS TEMPS, POUR CHAQUE PATIENT DU GROUPE 1.																		
Observation	1			2			3			4			5			6		
	T0	T1	T2															
1	45	40	43	36	36	40	40	38	44	40	37	42	41	45	50	41	41	44
2	35	31	32	35	30	30	25	25	30	33	30	35	30	30	32	32	32	34
3	11	8	8	10	8	9	7	7	8	8	8	8	6	6	8	8	9	11
4	7	5	7	7	5	6	•	•	•	•	•	•	5	5	7	5	5	8
5	7	6	7	9	7	10	6	5	5	6	10	11	6	5	7	•	•	•
6	18	15	18	15	12	13	16	12	18	15	15	18	11	12	12	20	19	21
7	13	11	13	9	5	8	11	10	14	10	10	12	10	10	10	•	•	•
8	9	7	11	6	4	•	8	6	8	7	6	10	10	7	8	•	•	•
9	11	8	8	6	4	5	8	7	8	6	7	10	6	4	8	10	7	9
10	9	5	8	•	•	•	6	3	5	9	9	4	10	9	11	8	6	10
11	9	8	10	•	•	•	•	•	•	12	10	12	•	•	•	8	6	10
12	10	8	10	•	•	•	•	•	•	10	7	13	•	•	•	6	5	8
13	6	5	6	9	6	9	•	•	•	•	•	•	•	•	•	7	5	7
14	12	9	8	10	5	8	•	•	•	•	•	•	•	•	•	11	9	12
15	10	9	8	10	7	8	•	•	•	•	•	•	•	•	•	7	6	7
16	•	•	•	14	10	13	5	12	15	15	15	20	20	20	18	7	6	8

ANNEXE 3 - VALEURS DES DIAMETRES ARTERIELS EN 1/10e de mm,																		
AUX TROIS TEMPS, POUR CHAQUE PATIENT DU GROUPE 2.																		
Observation	1			2			3			4			5			6		
Temps	T0	T1	T2															
Artère																		
1	37	37	37	40	40	40	50	52	50	42	44	46	43	45	40	40	44	41
2	22	22	21	30	30	30	36	40	39	32	32	34	35	40	35	29	38	30
3	7	8	8	7	10	6	8	10	9	10	10	9	9	11	8	10	10	10
4	8	9	7	6	7	4	•	•	•	6	6	6	10	11	8	8	9	7
5	12	14	12	•	•	•	5	5	5	7	9	6	•	•	•	•	•	•
6	15	18	15	11	15	12	17	17	15	18	20	15	15	16	15	14	17	13
7	10	12	10	8	11	8	10	12	8	10	15	11	8	10	7	10	15	11
8	9	10	6	5	10	9	7	7	6	7	10	5	•	•	•	9	10	7
9	10	11	8	8	10	4	5	8	5	7	11	9	10	13	11	11	13	11
10	•	•	•	10	12	10	•	•	•	8	9	5	5	6	4	8	10	6
11	14	16	12	6	7	6	•	•	•	•	•	•	5	8	5	8	9	5
12	10	12	11	7	9	7	•	•	•	•	•	•	6	7	4	6	7	6
13	7	6	6	•	•	•	7	10	8	•	•	•	5	7	5	•	•	•
14	10	10	7	•	•	•	4	7	7	•	•	•	8	11	8	9	11	5
15	5	6	5	•	•	•	5	8	8	10	11	9	6	9	7	•	•	•
16	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	6	10	8	9	9	7



S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

