

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

AUPETITGENDRE Lucie

Présentée et soutenue publiquement le 29 mai 2019
à la Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

**INTERET D'UN DOSAGE QUOTIDIEN DE LA PROTEINE S100b
POUR PREDIRE LA SURVENUE D'UNE ISCHEMIE CEREBRALE RETARDEE
COMPLIQUEE D'INFARCTUS CEREBRAL
APRES UNE HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOIDIENNE ANEVRI SMALE**

Président du jury :

Monsieur CONSTANTIN Jean-Michel, Professeur, UFR de Médecine de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur SAPIN Vincent, Professeur, UFR de Médecine de Clermont-Ferrand

Madame LUKASZEWICZ Anne-Claire, Professeur, UFR de Médecine de Lyon Est

Monsieur JABAUDON-GANDET Matthieu, Maître de Conférences, UFR de Médecine de Clermont-Ferrand

Monsieur CHABANNE Russell, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, Neuroréanimation

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

AUPETITGENDRE Lucie

Présentée et soutenue publiquement le 29 mai 2019
à la Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

**INTERET D'UN DOSAGE QUOTIDIEN DE LA PROTEINE S100b
POUR PREDIRE LA SURVENUE D'UNE ISCHEMIE CEREBRALE RETARDEE
COMPLIQUEE D'INFARTCUS CEREBRAL
APRES UNE HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOIDIENNE ANEVRI SMALE**

Président du jury :

Monsieur CONSTANTIN Jean-Michel, Professeur, UFR de Médecine de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur SAPIN Vincent, Professeur, UFR de Médecine de Clermont-Ferrand

Madame LUKASZEWICZ Anne-Claire, Professeur, UFR de Médecine de Lyon Est

Monsieur JABAUDON-GANDET Matthieu, Maître de Conférences, UFR de Médecine de Clermont-Ferrand

Monsieur CHABANNE Russell, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, Neuroréanimation



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'Auvergne

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.

M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE
1ère CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie
Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel
Mlle GOUMY Carole
Mme FOGLI Anne
Mlle GOUAS Laetitia
M. MARCEAU Geoffroy
Mme MINET-QUINARD Régine
M. ROBIN Frédéric
Mlle VERONESE Lauren
M. DELMAS Julien
Mlle MIRAND Andrey
M. OUCHCHANE Lemlih

M. LIBERT Frédéric
Mlle COSTE Karen
M. EVRARD Bertrand
Mlle AUMERAN Claire
M. POIRIER Philippe
Mme CASSAGNES Lucie
M. LEBRETON Aurélien

Biophysique et Traitement de l'Image
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire
Bactériologie
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie
Bactériologie Virologie
Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication
Pharmacologie Médicale
Pédiatrie
Immunologie
Hygiène Hospitalière
Parasitologie et Mycologie
Radiologie et Imagerie Médicale
Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë

M. JABAUDON-GANDET Matthieu
M. BOUVIER Damien
M. BUISSON Anthony
M. COLL Guillaume
Mme SARRET Catherine
M. MAQDASY Salwan

Mme NOURRISSON Céline

Biologie et Médecine du Développement
et de la Reproduction
Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
Biochimie et Biologie Moléculaire
Gastroentérologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Endocrinologie, Diabète et Maladies
Métaboliques
Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Ninterlieurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

REMERCIEMENTS :

Monsieur Le Professeur Jean-Michel CONSTANTIN, vous faites partie de ceux qui m'ont donné envie de choisir l'anesthésie-réanimation, et apprendre à vos côtés n'a fait que confirmer ce choix. Je vous remercie pour la qualité de la formation reçue pendant ces cinq ans d'internat, pour votre disponibilité et votre bienveillance.

Monsieur Le Professeur Vincent SAPIN, vous faites partie de mon parcours depuis les cours de biochimie en P1 jusqu'à la thèse, et je vous en remercie. C'est un honneur de vous compter parmi le jury.

Madame Le Professeur Anne-Claire LUKASZEWICZ, c'est un honneur de vous compter parmi le jury et je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur Le Docteur Matthieu JABAUDON, je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury et je te remercie pour ce que tu m'as appris, lors de gardes et pendant mon semestre en réa adultes, toujours avec le sourire.

Monsieur Le Docteur Russell CHABANNE, merci Russell de m'avoir encadrée pour ce travail, merci pour ta disponibilité et tes conseils. Je te remercie également pour l'accueil reçu en neuroréanimation lors de mon semestre d'interne, et plus récemment pour la confiance témoignée lors des gardes. Travailler à tes côtés m'a appris rigueur et détermination, dont j'espère pouvoir faire preuve lors de mon exercice futur.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS	4
REMERCIEMENTS	10
TABLE DES MATIERES	11
LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES	12
LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION	14
METHODS	18
RESULTS	23
DISCUSSION	29
CONCLUSION	33
REFERENCES	35
ANNEXE : Protocole de service : Réanimation d'un patient après une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrysmale	41
SERMENT D'HIPPOCRATE	55
ABSTRACT	57

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

TABLEAUX :

Table 1 : Baseline characteristics, initial management and vasospasm.

Table 2 : Baseline characteristics, initial management, occurrence of vasospasm according to occurrence of DCI with CI.

Table 3 : Main results and sensitivity analysis.

Table 4 : Results of multivariable model: predictive factors of occurrence of DCI with cerebral infarction.

FIGURES :

Figure 1 : Flow Chart of screening and inclusions.

Figure 2 : Time course values of S100b within 15 days after reference CT-scan in group with DCI and CI and group without CI.

Figure 3 : Time course of median variation of S100b from day 0, within 15 days after reference CT-scan in both groups.

LISTE DES ABREVIATIONS

aSAH : aneurysmal subarachnoid hemorrhage

CERAR : Comité d'Éthique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation

CI : cerebral infarction

CI : confidence interval

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CT : computed tomography

CV : coefficient of variation

DCI : delayed cerebral ischemia

EVD : external ventricular derivation

GCS : Glasgow coma scale

GOS : Glasgow outcome scale

ICP : intracranial pressure

ICU : intensive care unit

IVH : intraventricular hemorrhage

MAP : mean arterial pressure

MRI : magnetic resonance imaging

NPV : negative predictive value

OR : odds ratio

PbtO₂ : parenchymal brain tissue oxygenation

PPV : positive predictive value

ROC : receiver operating characteristic

SAH : subarachnoid hemorrhage

SAPS II : simplified acute physiology score

SD : standard deviation

TCD : transcranial doppler

WFNS : World Federation of Neurosurgeons

Daily dosage of serum S100b protein after aneurysmal subarachnoid hemorrhage to predict delayed cerebral ischemia with cerebral brain infarction: a retrospective study.

INTRODUCTION

Subarachnoid hemorrhage accounts for 5% of stroke (1) and ruptured aneurysm is the cause in 85% of patients. Despite recent improvements for its diagnosis and treatment, one month mortality exceeds 40% (2) and disabilities are frequent, with, for example, only one tier of patients able to resume their previous job three years after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) (3).

Main complications of aSAH are rebleeding, whose incidence decreased with development of emergent endovascular treatment ; acute hydrocephalus, treated by external ventricular drainage (EVD) ; and delayed cerebral ischemia (DCI) which represents the main cause of disabilities and mortality. (1)

DCI is defined, according to the definition of Vergouwen et al., by the occurrence of focal neurological impairment (such as hemiparesis, aphasia, apraxia, hemianopsia, or neglect), or a decrease of at least 2 points on the Glasgow Coma Scale (GCS) (4). This should last for at least 1 hour, not be apparent immediately after aneurysm occlusion, and not be attributed to other causes. DCI could be reversible or could lead to cerebral infarction (CI). CI is defined by the presence of constituted ischemic lesion on computed tomography (CT) or Magnetic Resonance Imaging (MRI) scan of the brain 4 to 6 weeks after SAH. It should not be present

on the CT or MRI 24 or 48 hours after early aneurysm occlusion (and not attributable to other causes such as surgical clipping or endovascular treatment).

The peak frequency of DCI is from 5 to 14 days after the onset of aSAH (1), and DCI occurrence is related with poor cognitive and functional outcome 3 months after aSAH (5). Amount of blood initially present in cisterns or fissures and bilateral latero-ventricular hemorrhage is the main risk factor of DCI, as assessed by the modified Fisher scale (ranging from 1 to 4 with 1 representing minimal or thin SAH without intraventricular hemorrhage (IVH), 2 : minimal or thin SAH with IVH in both lateral ventricles, 3 : thick SAH without IVH, and 4 : thick SAH with IVH in both lateral ventricles). A range 1 modified Fisher scale is associated with a 6% risk of developing CI, whereas range 4 is associated with a CI risk of 28% (6).

Vasospasm (a narrowing of cerebral blood vessel due to blood toxicity on the external arterial wall) used to be regarded as the sole cause of DCI, but presence of vasospasm is not necessary nor sufficient to explain occurrence of DCI (7). Radiographic vasospasm is diagnosed in 70% of patients between 72 hours to 12 days after aSAH, whereas DCI is present in 30-40% of patients (8). A study about 600 patients did not find any relationship between vasospasm and neurologic outcome (9). In this study 34% of patients with angiographic vasospasm developed DCI and 41% developed CI. Both DCI and CI were related to poor neurologic outcome, but only CI was linked to death. Another study found no vasospasm in 21% of a population of patients who suffered from CI after aSAH (10). Finally, spatial localization of CI and vasospasm were not always correlated (11), and regional hypoperfusion and oligemia frequently occurred in territories or patients without vasospasm (12). Pathogenesis of DCI appears more complex than the only reduction of arterial diameter,

and may be explained by inflammation, ischemia, metabolic disorders, coagulopathy and microthrombosis (8)(13).

Among tested therapeutics, only nimodipine administration reduces incidence of CI after aSAH and improves outcome (14) (15). Nicardipine and Clazosentan reduce incidence of angiographic vasospasm, but without improving neurologic outcome (16) (17) (18), statins (19) (20) and magnesium (21) (22) do not improve neurologic outcome too. European guidelines recommend the administration of oral nimodipine (60mg every 4 hours) during 21 days after aSAH to prevent DCI, and the maintenance of euvolemia (23).

When DCI is diagnosed, initial treatment is the induction of hemodynamic augmentation to improve cerebral perfusion by hypertensive therapy and volume optimization. In case of persisting DCI, cardiac output augmentation (with Milrinone for example), endovascular therapy (balloon angioplasty or intra-arterial vasodilators), and hemoglobin optimization are considered (24) (25) (26).

Nevertheless, it could be difficult to diagnose DCI, particularly for patients with altered consciousness. Diagnosis is based on clinical monitoring if possible, transcranial doppler looking for a vasospasm, and multimodality monitoring for severely injured patients that could include intracranial pressure (ICP), parenchymal brain tissue oxygenation (PbtO₂), continuous electroencephalography, micro dialysis and cardiac output monitoring (26). Systematic angioCT with perfusion modality at admission cannot predict DCI but might be helpful when clinical deterioration occurs: angioCT with perfusion shows vasospasm and/or altered cerebral blood flow with increased mean transit time in case of DCI (perfusion mismatch indicating ischemia) (27).

Biomarkers may help diagnosis of DCI. Protein S100b is a glial protein that increases in blood after stroke (28), traumatic brain injury and anoxic encephalopathy (29) and is correlated with neurologic damage and prognosis (30). Furthermore, protein S100b increases in critically ill patients without evident neurologic injury, and is correlated with hypoxia, anemia and blood lactates (31) : it then appears as a biomarker of tissue hypoperfusion. Several trials have reported that it is also a good outcome marker in aSAH (32) (33) (34). In a recent study, patients who have 6-month poor neurologic outcome (as defined as a Glasgow Outcome Scale (GOS) ranging from 1 to 3) (35)) had higher S100b values. Moreover, in these patients S100b remained elevated during seven days after SAH onset. Finally, a low S100b value at day 5 with a low Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) was an independent factor of favorable outcome (36).

Correlation between S100b and vasospasm remains unclear : a meta-analysis in 2016 found a link between S100b elevation and cerebral infarction, but not between S100b and vasospasm (39), another study found lower values of S100b in patients who developed vasospasm (33).

Daily monitoring of serum S100b and its variations to detect DCI/CI has not been studied. The aim of this study was to explore daily variations of serum S100b values, regarding occurrence of DCI associated with CI after aSAH.

METHODS

Study design and subjects

We retrospectively enrolled consecutive patients admitted for aSAH between 2014 and 2017 in a neurointensive care unit in the university hospital of Clermont-Ferrand in France. Aneurysm had to be treated within 48 hours after onset of aSAH, by endovascular coiling or surgical clipping. CT-scan of the head had to be performed within 72h after aneurysmal occlusion to serve as a reference and daily dosages of serum S100b had to be assessed for at least 5 consecutive days from this CT-scan. Were excluded of the analysis patients enrolled in interventional clinical trials about aSAH.

Ethical aspects

Patients' data analysis was approved by a national ethics committee (Comité d'Éthique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation (CERAR)) (IRB 00010254-2019-061) and by French data protection regulation committee (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)).

Diagnosis and management of aSAH

aSAH was diagnosed by an angio CT-scan and eventually confirmed with endovascular angiography. Patients were systematically admitted for at least five days in the 13 beds neurointensive care unit. Aneurysm occlusion was performed under general anesthesia within 48 hours after admission, by endovascular coiling as the preferred technique or by surgical clipping. All patients received standardized ICU monitoring and care notably invasive continuous blood pressure measurements. Mechanical ventilation and sedation were used according to neurological status, as well as ICP and PbtO₂ monitoring. In case of intra-

ventricular hemorrhage with acute hydrocephalus on admission CT-scan or during the course of the management, EVD was placed by a neurosurgeon. Intraparenchymal or subdural hematomas were evacuated by neurosurgeons with concomitant clipping. Neutral fluid balance, hemoglobin > 7 g/dL, arterial PaO₂ between 70 and 100 mmHg, PaCO₂ between 35 and 45 mmHg, natremia between 135 and 145 mmol/L, temperature between 36 and 38°C and glycemia between 5.6 and 8.9 mmol/L were targeted (40). Hypovolemia and dysnatremia were prevented and actively treated. Daily blood and urine samples and arterial gas analysis were performed. Echocardiography (transthoracic and/or transesophageal) and invasive hemodynamic monitoring using peripheral thermodilution or Swan Ganz catheter could be used at any time during day and night shift by neuroICU specialists. Neurosurgical and Neurointerventional Radiology teams could intervene on a 24/7 basis.

Prevention and diagnosis of vasospasm and DCI

Nimodipine was systematically administrated (30 to 60 mg every 4 hours for 21 days) to prevent DCI, preferably orally.

Monitoring was based on regular, at least every 4 hours, clinical examination to detect global or focal neurological impairment. Transcranial doppler (TCD) of middle cerebral arteries were executed at least daily, and more frequently if necessary. An angioCT was systematically performed between 24 hours and 5 days after the onset of aSAH to detect vasospasm (a decrease in luminal diameter of more than 50 % compared to initial angiogram or between hemispheres were considered relevant vasospasm). When DCI was clinically suspected or vasospasm was suspected by TCD, a perfusion angioCT was performed to eventually confirm vasospasm and detect cerebral ischemia (perfusion mismatch).

Treatment of vasospasm and DCI

In case of DCI without vasospasm, first step therapy was volume optimization with crystalloids and induced hypertension. Vasopressor (noradrenaline) was used to reach mean arterial pressure (MAP) between 100 and 120 mmHg. Triple H therapy was not used (41). If symptoms persist, endovascular therapy with intra-arterial vasodilators infusion was considered (intra-arterial Nimodipine or Milrinone). Increasing cardiac output with intravenous inotropes was also considered (Milrinone was used, and started at 0,5 µg/kg/min, maximum 1,5 µg/kg/min).

If severe or symptomatic vasospasm was diagnosed, first step therapy consisted of intraarterial balloon angioplasty with possible intra-arterial vasodilators infusion associated with volume optimization and induced hypertension.

S100b measurements

Serum S100b measurements was part of our management protocol since 2014. S100b was assessed at least daily at 7 a.m. during the intensive care unit stay on an arterial blood sample using arterial catheter. Results were available to clinicians in 4 to 6 hours. Serum S100b concentrations was determined by electro-chemiluminescence immunoassay on a Roche Diagnostics Cobas e411® instrument (Meylan, France). The S100b calibration curve was linear up to 39 µg/L, and the coefficient of variation (CV) for duplicates across the entire concentration range for calibrators and samples was 3.1%. The lower limit of the detection of the assay was set at 0.005 µg/L, as given in the manufacturer's indications. The manufacturer gave the lower limit of the detection of the assay as 0.005 µg/L.

S100b basal value was defined on the day of the first systematic CT-scan after aneurysm occlusion, in order to ignore peak of S100b initially observed after ictus.

Data collection

Data were extracted from electronic medical records of enrolled patients. At admission, demographic data, WFNS score, GCS, modified Fisher score, localization of aneurysm and SAPS II were collected.

During the time course in ICU, type of aneurysmal occlusion (coiling or clipping), need for external ventricular derivation or decompressive craniectomy, length of stay and mortality were recorded. Vasospasm delay from aSAH, diagnostic modality and type of treatment were notified.

S100b values were recorded from the date of reference CT-scan performed within 24-72hours after aneurysmal occlusion, to the last values available during the ICU stay. Daily creatinine blood levels and mean velocities of both middle cerebral arteries (measured daily by TCD) were collected.

Diagnosis of cerebral infarction

Primary outcome measure was occurrence of CI. CI was assessed by an independent senior neuroradiologist, using Vergouwen et al. definition (4) by comparison of CT-scan performed within 24 to 72 hours after aneurysmal occlusion with CT-scan or MRI performed 4 to 6 weeks after aSAH. As recommended, hypodensities on CT imaging resulting from ventricular catheter or intraparenchymal hematoma were not regarded as CI from DCI. Radiologist was blinded with patients' medical history.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Stata software version 13 (StataCorp, College Station, US). Tests were two-sided with the type-I error set at 5%. The continuous data were expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) or as median [interquartile range] according to the statistical distribution. Assumption of normality was assessed with the Shapiro-Wilk test.

To account for the between- and within-patient variability due to several measures being taken for the same subject, random-effects models for correlated data were performed to study the evolution of dosage of serum S100b protein, rather than the usual statistical tests which would have been inappropriate due to an unverified assumption of independence. Time-point evaluations, group (patients presenting or not DCI) and their interactions were considered as fixed effects. The patient was considered a random effect (slope and intercept). A Sidak *post hoc* test was applied to correct the type-I error due to multiple comparisons. The normality of the residuals from these models was studied as described above using the Shapiro-Wilk test. The data were log-transformed to achieve normality of the dependent endpoint. Finally, to compare variations of daily-assessed serum S100b level after aneurysm occlusion and occurrence of DCI with CI, the comparisons concerning the non-repeated quantitative parameters were performed using the Student t-test or the Mann-Whitney test when assumptions required for the t-test were not met. The homoscedasticity was analyzed using the Fisher-Snedecor test. The best threshold of S100b change was determined according to clinical relevance, statistical distribution and ROC curve analysis estimating usual indexes as Youden, Liu and efficiency. Categorical parameters were compared between groups using chi-squared or Fisher's exact tests. Then, multivariable analyses have been performed using adjustment on covariates fixed according to univariate results and to the clinical relevance: SAPS II, HTA-therapy, milrinone, angioplasty and time to high S100b change. Generalized linear model, more precisely logistic regression, was carried out.

RESULTS

Characteristics of patients

78 patients were enrolled in the study, according to patient selection process summarized in Figure 1.

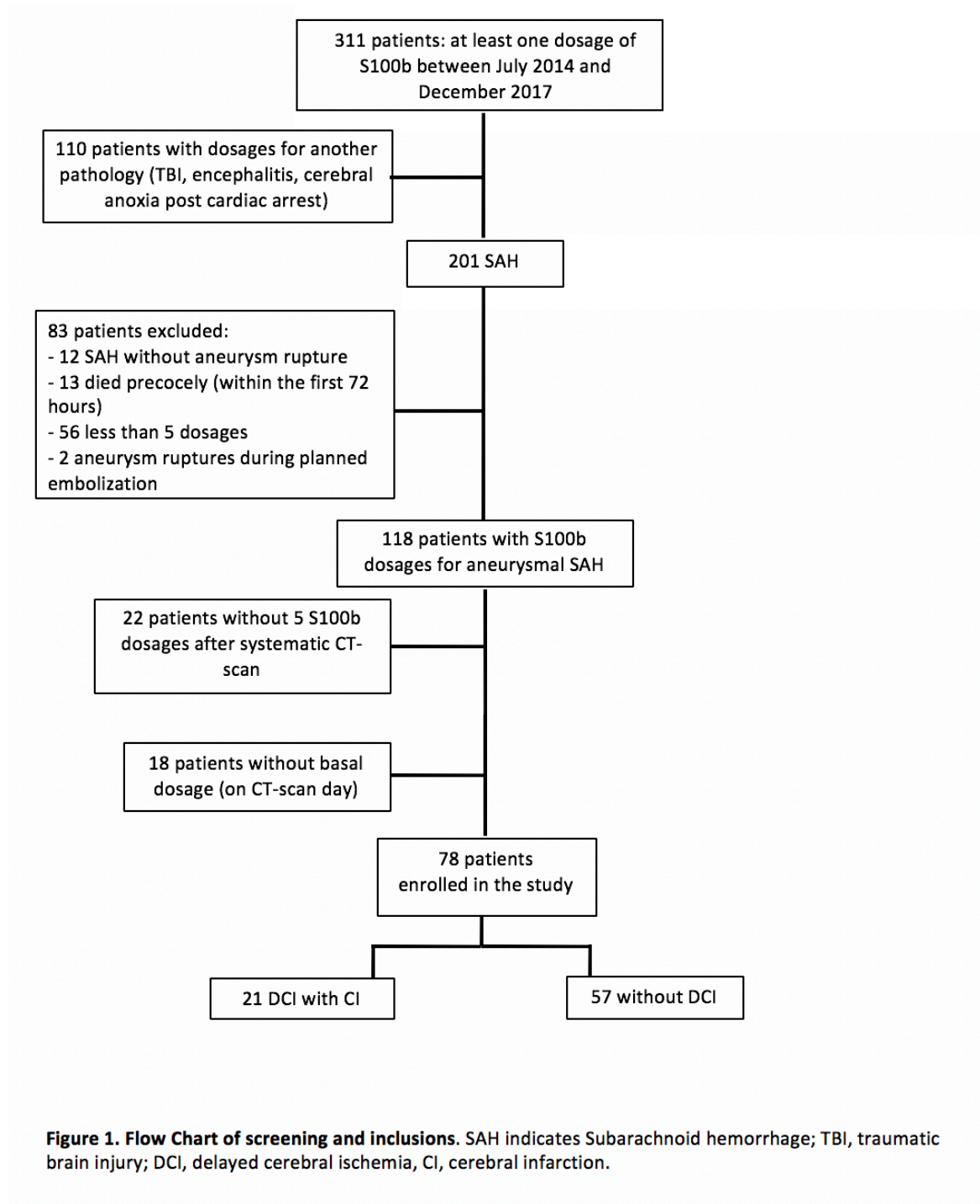


Table 1 shows that patients were women for 64%, the mean age was 58 years old. WFNS score repartition was: WFNS 1: 26%, WFNS 2: 23%, WFNS 3: 12%, WFNS 4: 19%, WFNS 5: 20%, mean CGS at admission was 11. Fisher modified score was 4 in 52% of patients. The main aneurysm location was anterior communicant artery (36%). 94% of patients were treated by endovascular therapy. Hydrocephalus requiring EVD was present in 59% of patients; decompressive craniectomy was necessary for 12% of patients.

40 patients presented vasospasm (51%) and it was diagnosed mainly by angioCT- (98%). Among patients with vasospasm 95% were treated by induced hypertension, 65% by Milrinone and 50% by angioplasty.

	All patients N = 78
Demographic characteristics	
Age, mean (+/-SD)	58 (+/-15)
Sex, n (%)	
Women	50 (64)
Length of stay in ICU in days, mean (+/-SD)	21 (+/-16)
Death in ICU, n (%)	12 (15)
Admission characteristics	
GCS, mean (+/-SD)	11 (+/-4)
SAPS II, mean (+/-SD)	46 (+/-15)
WFNS score, n (%)	
1	20 (26)
2	18 (23)
3	9 (12)
4	15 (19)
5	16 (20)
Fisher modified score, n (%)	
1	11 (14)
2	6 (8)
3	20 (26)
4	41 (52)
Aneurysm location, n (%)	
Anterior communicant artery	28 (36)
Middle cerebral artery	20 (26)
Internal carotid artery	9 (11)
Anterior cerebral artery	1 (1)
Posterior circulation	20 (26)
Initial management	
Endovascular therapy (coiling), n (%)	73 (94)
Surgery (clipping), n (%)	7 (9)
EVD, n (%)	46 (59)
Decompressive craniectomy, n (%)	9 (12)
Vasospasm	
Vasospasm, n (%)	40 (51)
Diagnosis, n (%)*	
TCD	18 (45)
CT-perfusion	39 (98)
Arteriography	11 (28)
Therapeutics, n (%)*	
Induced hypertension	38 (95)
Milrinone	26 (65)
Angioplasty	20 (50)
DCI with CI	
n (%)	21 (27)

Table 1. Baseline Characteristics, Initial Management and Vasospasm.

Results are showed as mean (with SD: standard deviation) or number of patients (with percentage). DCI indicates delayed cerebral ischemia; CI, cerebral infarction; ICU, intensive care unit; GCS, Glasgow coma scale; SAPSII, simplified acute physiology score; WFNS, World Federation of Neurosurgeons scale; EVD, external ventricular derivation; TCD, Transcranial doppler; CT, computerized tomography.

*Results about diagnosis and therapeutics of vasospasm are introduced in number and percentage of patients with a vasospasm.

Delayed Cerebral Ischemia and Cerebral Infarction

DCI with CI occurred in 21 patients (27%). Table 2 summarizes characteristics of patients with and without CI. There was no difference between groups in term of GCS, WFNS and modified Fisher scale at admission. There was also no difference between groups concerning vasospasm incidence, vasospasm treatment where appropriate and death. Patients in the DCI group with CI were older and SAPS II at admission was higher.

	DCI with CI N = 21 (27)	No DCI – No CI N = 57 (73)	p
Demographic characteristics			
Age, mean (+/- SD)	65 (+/-11)	55 (+/-15)	0,002
Sex, n (%)			
Women	12 (57)	38 (66)	0,44
Length of stay in ICU in days, mean (+/-SD)	22 (+/-10)	21 (+/-10)	0,06
Death in ICU, n (%)	5 (24)	7 (12)	0,29
Admission Characteristics			
GCS, mean (+/- SD)	10 (+/-4)	11 (+/-4)	0,28
SAPSII, mean (+/-SD)	52 (+/-15)	44 (+/-14)	0,04
WFNS score, n (%)			0,32
1	5 (24)	15 (26)	
2	2 (9)	16 (28)	
3	2 (9)	7 (12)	
4	6 (29)	9 (16)	
5	6 (29)	10 (18)	
Fisher modified score, n (%)			0,91
1	2 (9)	9 (16)	
2	1 (5)	5 (9)	
3	6 (29)	14 (24)	
4	12 (57)	29 (51)	
Aneurysm location, n (%)			0,81
Anterior communicant artery	8 (38)	20 (35)	
Middle cerebral artery	7 (34)	13 (23)	
Internal carotid artery	3 (14)	6 (10)	
Anterior cerebral artery	0 (0)	1 (2)	
Posterior circulation	3 (14)	17 (30)	
Initial management			
Endovascular therapy (coiling), n (%)	21 (100)	52 (91)	0,32
Surgery (clipping), n (%)	1 (5)	6 (10)	0,67
EVD, n (%)	13 (62)	33 (58)	0,75
Decompressive craniectomy, n (%)	3 (14)	6 (11)	0,70
Vasospasm			
Vasospasm, n (%)	13 (62)	27 (47)	0,26
Diagnosis, n (%)*			
TCD	3 (23)	15 (56)	0,27
CT-perfusion	13 (100)	26 (96)	0,21
Arteriography	1 (8)	10 (37)	0,27
Therapeutics, n (%)*			
Induced hypertension	12 (92)	26 (96)	0,37
Milrinone	6 (46)	20 (74)	0,59
Angioplasty	4 (31)	16 (59)	0,42
S100b ($\mu\text{g/L}$), mean (+/-SD)			
Mean S100b at day 0 (basal value)	0,25 (+/-0,56)	0,19 (+/-0,38)	-
Maximal variation from basal value	341 (+/-931)	95 (+/-245)	0,09
Maximal variation between 2 consecutive days	104 (+/-111)	85 (+/-107)	0,54

Table 2. Baseline characteristics, initial management, occurrence of vasospasm according to occurrence of DCI with CI.

Results are showed as mean (with SD: standard deviation) or number of patients (with percentage).DCI indicates delayed cerebral ischemia; CI, cerebral infarction; ICU, intensive care unit; GCS, Glasgow coma scale; SAPSII, simplified acute physiology score; WFNS, World Federation of Neurosurgeons scale; EVD, external ventricular derivation; TCD, Transcranial doppler; CT, computerized tomography.

*Results about diagnosis and therapeutics of vasospasm are introduced in number and percentage of patients with a vasospasm.

Time course values of S100b in DCI/CI and no DCI/CI groups

S100b in patients without DCI/CI decreased whereas in patients with DCI/CI S100b increased after a first decreasing period (Figure 2 and Figure 3). But this evolution was not statistically different between groups in our population, $p=0,09$. Maximum S100b variation between two successive days was not predictive of occurrence of DCI with CI (85 vs 104, $p=0,54$).

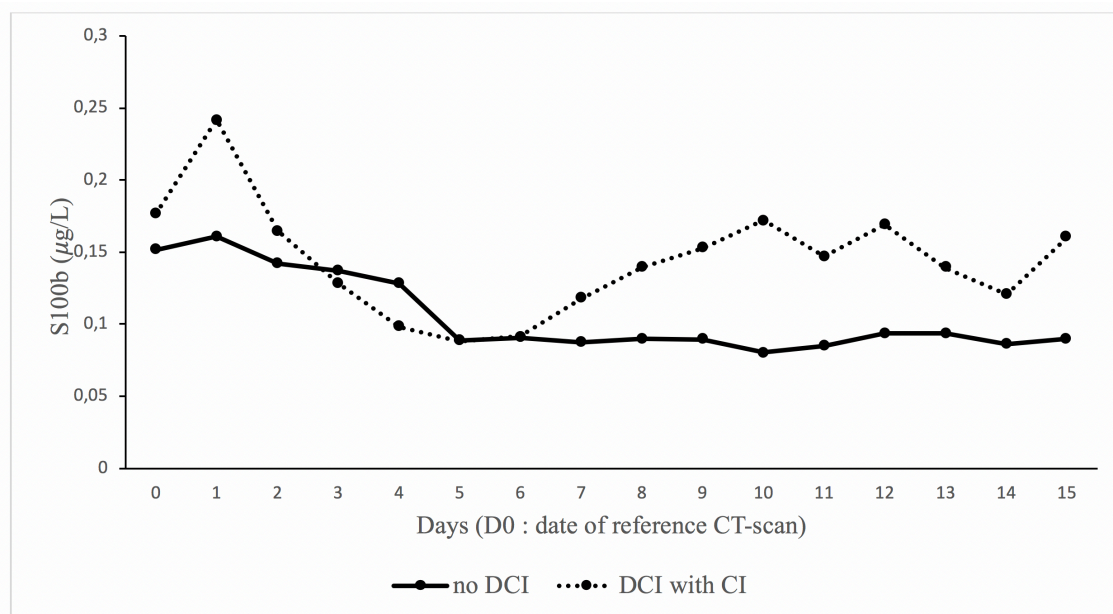


Figure 2. Time course values of S100b within 15 days after reference CT-scan in group with DCI and CI and group without CI. DCI indicates delayed cerebral ischemia, CI cerebral infarction.

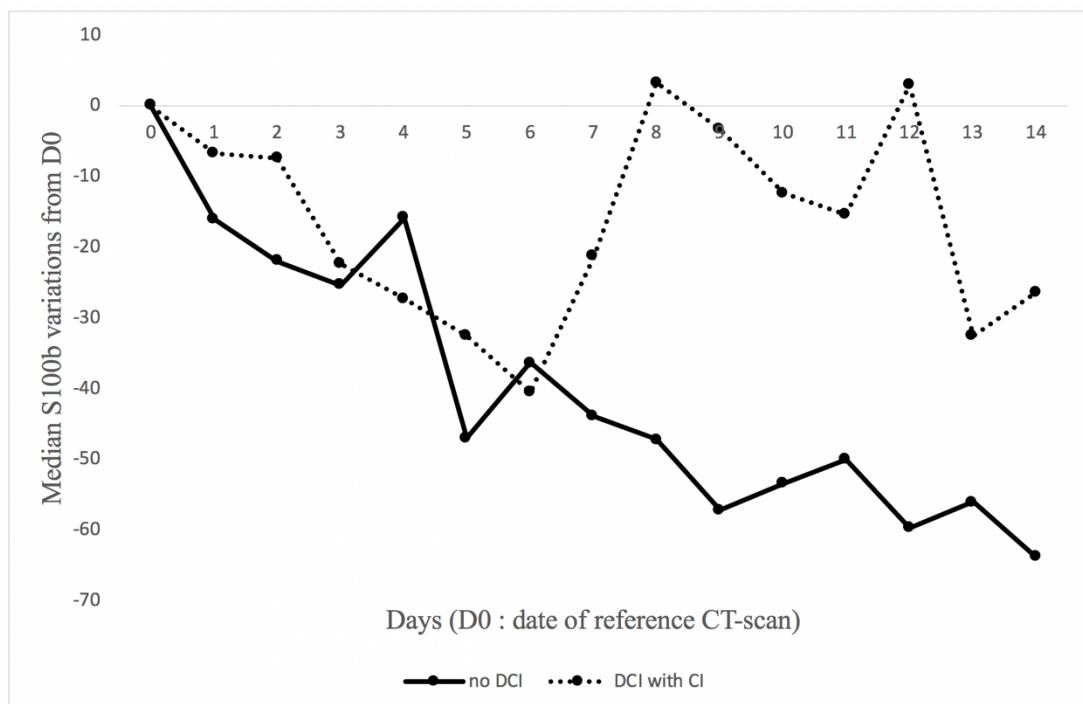


Figure 3. Time course of median variations of S100b from day 0, within 15 days after reference CT-scan in both groups. DCI indicates delayed cerebral ischemia, CI cerebral infarction.

Main result

A 100% variation from basal value was associated with occurrence of DCI with CI (48% in patients with CI versus 21% in patients without DCI $P=0.03$) with a specificity of 79% (95%[CI], 66-89) and a sensitivity of 48% (95%[CI], 26-70), positive predictive value (PPV) was 46% (95%[CI], 24-68) and negative predictive value (NPV) 80% (95%[CI], 67-90) (Table 3).

	DCI/CI n, %	No DCI n, %	p	Se, % CI 95%	Sp, % CI 95%	PPV, % CI 95%	NPV, % CI 95%
100% S100b variation	10 (48)	12 (21)	0,03	48 26-70	79 66-89	46 24-68	80 68-90
Any positive S100b variation*	17 (81)	32 (56)	0,04	81 58-95	44 31-58	35 22-50	86 68-96

Table 3. Main results and sensitivity analysis*. Indicated variations are from S100b basal value. DCI indicates delayed cerebral ischemia, CI: cerebral infarction, Se: Sensitivity, Sp: Specificity, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, CI: confidence interval.

Multivariable model

In multivariable analysis, after adjustment for SAPSII at admission, delay of 100% variation occurrence, induced hypertension for vasospasm, use of milrinone and angiography, a 100% variation of S100b stayed predictive of DCI/CI occurrence (odds ratio [OR], 4,69; 95% confidence interval [CI], 1,04–21,19; $P=0.04$) (Table 4). In this model, use of Milrinone as a treatment of vasospasm was associated with less DCI/CI (OR = 0,10, 95%[CI], 0,01-0,79) and use of hypertension was linked with more DCI/CI (OR = 5, 95%[CI], 1,11-22,45). Like univariate analysis, elevated SAPS II score at admission was associated with occurrence of DCI/CI ($P=0,01$). Whatever the delay of 100% S100b variation occurred, it was predictive of DCI/CI occurrence.

Variable	Univariate analysis	Multivariable analysis		
	p	OR	CI 95%	p
100% S100b variation	0,03	4,69	1,03-21,19	0,04
SAPS II	0,04	1,06	1,01-1,11	0,01
Use of milrinone	0,59	0,10	0,01-0,80	0,03
Use of angioplasty	0,42	1,28	0,22-7,48	0,78
Use of induced hypertension	0,37	5,01	1,11-22,46	0,03
Delay of 100% S100b variation	-	1,06	0,82-1,37	0,66

Table 4. Results of multivariable model: predictive factors of occurrence of DCI with cerebral infarction. OR indicates odds ratio, CI: confidence interval, SAPS II: simplified acute physiology score, DCI: delayed cerebral ischemia.

Sensitivity analysis

A sensitivity analysis was performed with another threshold of S100b variation (Table 3): any positive variation of S100b from basal value was predictive of CI occurrence : 56% in group without DCI versus 81% in DCI/CI group, $P=0,04$) with a sensitivity of 81% (95%[CI], 58-95) and a specificity of 44% (95%[CI], 31-58), NPV was 86% (95%[CI], 68-96) and PPV 35% (95%[CI], 22-50).

DISCUSSION

The main finding of this study is that a 100% variation of S100b from basal value is associated with DCI/CI with a good specificity. Moreover, sensitivity analysis shows that any positive variation of S100b from a basal value is associated with occurrence of DCI/CI with a good sensibility. In clinical practice, we probably prefer to be focused on test with good sensibility to detect a maximum of patients with DCI and CI. These results suggest that time course of S100b is more effective to detect DCI with CI than absolute value.

Any positive variation of S100b, as well as a 100% increase of S100b, after reference CT-scan are easy to detect in clinical practice. Finding variation in percentage of a basal value and not in absolute value avoids inter-individual variations. According to this study, detecting these variations of S100b could lead to perform imaging for early diagnosis of CI or early optimize patient management with main therapeutics of DCI (induced hypertension or improving cardiac output).

To our knowledge, this study is the first to relate S100b variations with occurrence of early cerebral infarction as defined by recent recommendations (4). Previous studies about aSAH and S100b looked for clinical prognosis value of S100b that could be impacted by the initial consequence of the stroke, and rarely with daily monitoring. Quintard et al. (36) used daily S100b monitoring in a prospective cohort of 58 aSAH patients in 2015 and found a link between S100b time course on the first seven days after aSAH onset and 6-month prognosis. Higher S100b values were associated with poor neurologic outcome at six months defined as a GOS 1-3. Sanchez-Pena et al. identified mean 15-days S100b value as a marker of 12-month neurological outcome, with a prospective cohort of 127 SAH patients in whom S100b was assessed daily for 15 first days after aSAH (34). In both studies, occurrence of CI was

not systematically explored, but if we considered DCI with CI as a cause of poor prognosis, these studies support our findings. CI definition based on 2 imaging time points could appear more objective and less exposed to bias compared to clinical outcome on small cohorts even if prospective. Indeed, CI definition was developed as a surrogate marker to use in exploratory clinical trials (4). However, more studies are necessary to confirm that early detection of DCI based on S100b time course could reduce occurrence of cerebral infarction and improve outcome.

Diagnosis of cerebral infarction was retrospectively performed by an independent neuroradiologist, blinded with patient clinical history, using single published definition (4) of DCI and CI, in order to avoid inter-observer variability, and to strengthen diagnosis reliability.

Population enrolled in this study is similar to previous studies about SAH and S100b (36) (42), with mostly female population with high risk of DCI, according to modified Fisher scale (principal modified Fisher score was 4). Occurrence of DCI with CI (27%) is closed to the rate of 30% reported by these studies. Moreover, vasospasm and DCI with CI were not associated. These results confirm others established by previous studies (7)(10).

There were several limitations in our study.

S100b basal value was chosen on the day of post aneurysm occlusion systematic CT-scan, which is reference imaging for diagnosis of CI. That was to overcome peak of S100b observed after aSAH, due to initial cerebral injury caused by aneurysm rupture. Reference CT-scan is usually performed 24 to 72 hours after aneurysm occlusion so the delay between onset of aSAH and the day of reference CT-scan was not the same for all patients, and delay from the onset could influence course of S100b. According to Vergouwen definition, this

reference CT-scanner was performed within 72h after aneurysm occlusion. Moreover, early aneurysmal occlusion and CT-scan were probably performed more frequently in severe patients.

Minimal number of 5 dosages of S100b was decided arbitrarily in order to have enough S100b data by patient for time course establishment and because peak incidence of vasospasm and/or DCI is 7 days after ictus. Then, some patients had 5 S100b dosages whereas others could have until 15 dosages.

Daily monitoring of S100b was also an arbitrary choice not supported by studies, even if this rhythm had been chosen by other investigators. Because of the short half-life of S100b (2 hours), some variations of S100b could have been underestimated.

Many patients were excluded because of absence of successive S100b dosages, suggesting that S100b measurement was not performed systematically after aSAH in this ICU despite the protocol. Furthermore, we could imagine that daily dosage was used in more severe patients.

All these observations may have influenced the results.

Evolution of S100b after aSAH was not the same between groups with in DCI / CI group an increase of S100b after a decreasing period. Our study failed to demonstrate this difference with statistical significance, probably because of lack of power due to small number of patients. Moreover, we were not able to find threshold of S100b associated with occurrence of DCI with CI.

Clinicians in this retrospective study were not blinded to S100b results, and their use could have modified clinical practice. Nevertheless, we did not find any relationship in this study between S100b values and therapeutic intensity.

Moreover, retrospective design did not allow to detect temporally relation between S100b variation and occurrence of symptoms of DCI or final clinical outcome.

Maybe one perspective that may arise from this study is a prospective trial in which daily dosage of S100b could be performed with blinded clinicians, so that relation between S100b and occurrence of DCI with CI could be studied without bias.

CONCLUSION

Our study suggests that daily serum S100b monitoring could be helpful to detect delayed cerebral ischemia with cerebral infarction after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. More studies, in particular prospective studies are necessary to confirm the interest of S100b use in everyday clinical practice, and how a management based on S100b variations could reduce occurrence of cerebral infarction and improve outcome.

CONCLUSION

Le dosage plasmatique quotidien de la protéine S100b pourrait être utile pour prédire et détecter la survenue d'une ICR compliquée d'infarctus cérébral après une HSA anévrismale. Des études de plus grande ampleur, et prospectives, sont nécessaires pour confirmer l'utilité du dosage de la protéine S100b en pratique clinique quotidienne.

Clermont-Ferrand, le 3.5.19

Pr Pierre CLAVELOU

Doyen – Directeur



Clermont-Ferrand, le 6 Mai 2019

Pr Jean-Michel CONSTANTIN

Le Président du Jury

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to Jean-Michel Constantin, written over the text "Le Président du Jury".

REFERENCES

1. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet Lond Engl*. 27 janv 2007;369(9558):306-18.
2. Cahill J, Zhang JH. Subarachnoid Hemorrhage: Is It Time for a New Direction? *Stroke*. 1 mars 2009;40(3, Supplement 1):S86-7.
3. Passier PECA, Visser-Meily JMA, Rinkel GJE, Lindeman E, Post MWM. Life Satisfaction and Return to Work After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. juill 2011;20(4):324-9.
4. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdevicks 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*. oct 2010;41(10):2391-5.
5. Wong GKC, Nung RCH, Sitt JCM, Mok VCT, Wong A, Ho FLY, et al. Location, Infarct Load, and 3-Month Outcomes of Delayed Cerebral Infarction After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2015;7.
6. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, et al. Effect of Cisternal and Ventricular Blood on Risk of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage:: The Fisher Scale Revisited. *Stroke*. sept 2001;32(9):2012-20.
7. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, McClelland RL, Fulgham JR, Manno EM, et al. Predictors of Cerebral Infarction in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. août 2004;35(8):1862-6.
8. Mounier R, Martin M, Cook F, Plaud B, Dhonneur G. Déficit ischémique secondaire et hémorragie méningée, un nouveau paradigme. *Anesth Réanimation*. déc 2016;2(6):391-400.

9. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. Defining Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: What Is the Most Clinically Relevant Definition? *Stroke*. juin 2009;40(6):1963-8.
10. Naidech AM, Drescher J, Tamul P, Shaibani A, Batjer HH, Alberts MJ. Acute physiological derangement is associated with early radiographic cerebral infarction after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 25 juill 2006;77(12):1340-4.
11. Rabinstein AA, Weigand S, Atkinson JLD, Wijdicks EFM. Patterns of Cerebral Infarction in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. mai 2005;36(5):992-7.
12. Dhar R, Scalfani MT, Blackburn S, Zazulia AR, Videen T, Diringer M. Relationship Between Angiographic Vasospasm and Regional Hypoperfusion in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. juill 2012;43(7):1788-94.
13. Vergouwen MD, Vermeulen M, Coert BA, Stroes ES, Roos YB. Microthrombosis after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Additional Explanation for Delayed Cerebral Ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. nov 2008;28(11):1761-70.
14. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ*. 11 mars 1989;298(6674):636-42.
15. Mees SD, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, Bergh WM van den, Vermeulen M, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007 [cité 3 janv 2019];(3). Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.sicd.clermont-universite.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000277.pub3/abstract>
16. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, et al. Clazosentan to Overcome Neurological Ischemia and Infarction Occurring After Subarachnoid Hemorrhage (CONSCIOUS-1): Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Dose-Finding Trial. *Stroke*. nov 2008;39(11):3015-21.
17. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al.

Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol.* juill 2011;10(7):618-25.

18. Haley EC, Kassell NF, Torner JC. A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg.* 1 avr 1993;78(4):537-47.

19. Tseng M-Y, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Effects of Acute Treatment With Pravastatin on Cerebral Vasospasm, Autoregulation, and Delayed Ischemic Deficits After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Phase II Randomized Placebo-Controlled Trial. *Stroke.* août 2005;36(8):1627-32.

20. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol.* juill 2014;13(7):666-75.

21. Wong GKC, Poon WS, Chan MTV, Boet R, Gin T, Ng SCP, et al. Intravenous Magnesium Sulphate for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (IMASH): A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multicenter Phase III Trial. *Stroke.* mai 2010;41(5):921-6.

22. Mees SMD, Algra A, Vandertop WP, van Kooten F, Kuijsten HA, Boiten J, et al. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* juill 2012;380(9836):44-9.

23. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):93-112.

24. 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.* mars 2008;39(3):893-8.

25. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. juin 2012;43(6):1711-37.
26. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* [Internet]. déc 2016 [cité 4 janv 2019];20(1). Disponible sur: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1447-6>
27. Cremers CHP, van der Schaaf IC, Wensink E, Greving JP, Rinkel GJE, Velthuis BK, et al. CT Perfusion and Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. févr 2014;34(2):200-7.
28. Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and Neuron-Specific Enolase for Prediction of Regaining Consciousness After Global Cerebral Ischemia. *Stroke*. nov 1998;29(11):2363-6.
29. Ziani S, Bertho N, Atlan G, Fievet M-L, Ecollan P, Beaudeau J-L. Intérêt pronostique du dosage de la protéine S-100B sérique au décours d'un arrêt cardiaque en milieu extrahospitalier: données préliminaires françaises. *Ann Biol Clin (Paris)*. janv 2010;(1):33–38.
30. Missler Ulrich, Wiesmann Martin, Friedrich Christine, Kaps Manfred. S-100 Protein and Neuron-Specific Enolase Concentrations in Blood as Indicators of Infarction Volume and Prognosis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1 oct 1997;28(10):1956-60.
31. Routsis C, Stamataki E, Nanas S, Psachoulia C, Stathopoulos A, Koroneos A, et al. INCREASED LEVELS OF SERUM S100B PROTEIN IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITHOUT BRAIN INJURY. *Shock*. juill 2006;26(1):20.
32. Weiss N, Colonne C. Prognosis Value of Plasma S100B Protein Levels after Subarachnoid Aneurysmal Hemorrhage. *Anesthesiology*. 2006;104(4):9.

33. Oertel M, Schumacher U, McArthur DL, Kästner S, Böker D-K. S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid haemorrhage and their relation to vasospasm and outcome. *J Clin Neurosci.* oct 2006;13(8):834-40.
34. Sanchez-Pena P, Pereira A-R, Sourour N-A, Biondi A, Lejean L, Colonne C, et al. S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage *. *Crit Care Med.* août 2008;36(8):2267-73.
35. McMillan T, Wilson L, Ponsford J, Levin H, Teasdale G, Bond M. The Glasgow Outcome Scale - 40 years of application and refinement. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(8):477-85.
36. Quintard H, Leduc S, Ferrari P, Petit I, Ichai C. Early and persistent high level of PS 100 β is associated with increased poor neurological outcome in patients with SAH: is there a PS 100 β threshold for SAH prognosis? *Crit Care* [Internet]. déc 2015 [cité 4 janv 2019];20(1). Disponible sur: <http://ccforum.com/content/20/1/33>
37. Gall J-RL, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA.* 22 déc 1993;270(24):2957-63.
38. Le Gall JR, Neumann A, Hemery F, Bleriot JP, Fulgencio JP, Garrigues B, et al. Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. *Crit Care.* 6 oct 2005;9(6):R645.
39. Lai PMR, Du R. Association between S100B Levels and Long-Term Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review and Pooled Analysis. *Ai J, éditeur. PLOS ONE.* 23 mars 2016;11(3):e0151853.
40. Geeraerts T, Velly L, Abdenmour L, Asehnoune K, Audibert G, Bouzat P, et al. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce (24 premières heures). *Anesth Réanimation.* déc 2016;2(6):431-53.
41. Treggiari MM, Deem S. Which H is the most important in triple-H therapy for cerebral vasospasm? *Curr Opin Crit Care.* avr 2009;15(2):83.

42. Fragata I, Alves M, Papoila AL, Nunes AP, Ferreira P, Canto-Moreira N, et al. Early Prediction of Delayed Ischemia and Functional Outcome in Acute Subarachnoid Hemorrhage: Role of Diffusion Tensor Imaging. *Stroke*. août 2017;48(8):2091-7.

ANNEXES

Réanimation d'un patient après une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrysmale

Champ d'application : Ce document précise les modalités de prise en charge des patients admis pour une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) anévrysmale dans les services de Réanimation du Département de Médecine Péri-Opératoire du CHU de Clermont-Ferrand.

1. Introduction, épidémiologie

L'HSA a une incidence annuelle de 9 pour 100000 habitants et représente 5% des accidents vasculaires cérébraux (1). La mortalité est estimée à 12% avant l'admission à l'hôpital, et à 40% au cours du 1^{er} mois après l'HSA (2).

Elle est source d'une morbidité importante avec par exemple seulement 1/3 des patients capables de reprendre leur activité professionnelle antérieure (3).

La cause est la rupture d'un anévrysme intracrânien dans 85% des cas (1).

Les anévrysmes se situent préférentiellement sur des bifurcations artérielles, au niveau du polygone de Willis, ou à proximité de celui-ci. Un anévrysme est présent chez 2 à 3% de la population, et cette proportion augmente avec l'âge.

L'âge moyen des patients présentant une HSA est 50 ans, avec une prédominance féminine (60% des cas) (4).

Les facteurs de risque de rupture sont la taille de l'anévrysme, l'HTA, le tabac, et l'intoxication éthylique (multiplient par deux le risque de rupture). (1) En cas de polykystose rénale autosomique dominante, le risque d'être porteur d'anévrysmes intracrâniens est de 10%. Les facteurs précipitant la rupture sont liés à une augmentation soudaine de la pression artérielle (exercice physique) et sont retrouvés chez 20% des patients après une HSA.

Le dépistage des anévrysmes intracrâniens :

- N'est pas recommandé pour les apparentés au 1^{er} degré si 1 seul cas.
- Est recommandé si au moins deux apparentés au 1^{er} degré sont porteurs d'anévrysme.

2. Diagnostic

2.1) Clinique :

L'examen clinique peut mettre en évidence des céphalées, un syndrome méningé, des troubles de vigilance, et/ou un déficit sensitivomoteur.

Pour attester de la gravité de l'HSA, il faut utiliser le Glasgow Coma Scale (GCS) et le score de la World Federation of NeuroSurgeons (WFNS). Un score WFNS à 5 est associé à un mauvais pronostic : 92,7% de risque de mauvais pronostic, un WFNS à 4 : 58%, 3 : 53%, 2 : 29%, 1 : 15%. L'HSA est « grave » lorsque le score WFNS est compris entre 3 et 5 (4).

Classification de la *World Federation of Neurological Surgeons* (WFNS) [39]

Grade	Score de Glasgow	Déficit moteur	GOS grade 1–3 à 6 mois (%) ^a
I	15	Absent	13
II	13–14	Absent	20
III	13–14	Présent	42
IV	7–12	Présent ou absent	51
V	3–6	Présent ou absent	68

2.2) Paraclinique :

Il faut réaliser **le plus précocement possible** un scanner cérébral (même performance diagnostique que l'IRM à la phase aiguë), l'angioscanner (ou angio-IRM) confirme la cause anévrismale de l'HSA. Une artériographie doit être pratiquée si la source du saignement n'est pas identifiée par l'angioscanner ou l'angio-IRM. Une ponction lombaire peut être réalisée en cas de suspicion clinique d'HSA et d'imagerie non contributive. Les examens doivent être répétés avant de conclure à l'absence d'anévrisme (5)(6).

L'imagerie a un intérêt pronostique dans l'HSA, représenté par le score de **Fisher modifié** (7). Le score de Fisher modifié est associé à la survenue d'une ischémie cérébrale retardée compliquée d'infarctus cérébral.

Grade	Aspect scannographique	Infarctus cérébral
0	Pas d'HSA ni d'hémorragie dans les ventricules latéraux	0%
1	HSA minime, pas d'hémorragie dans les ventricules latéraux	6%
2	HSA minime et hémorragie dans les ventricules latéraux	14%
3	HSA remplissant complètement au moins une citerne ou une scissure, pas d'hémorragie dans les ventricules latéraux	12%
4	HSA remplissant complètement au moins une citerne ou une scissure et hémorragie dans les ventricules latéraux	28%

ECHELLE DE FISHER MODIFIEE

3. Prise en charge thérapeutique initiale (6)(5)

Transfert du patient dans un centre de référence (neurochirurgie / neuroradiologie interventionnelle / neuroréanimation) dans une unité de réanimation

3.1) Monitoring

3.1.a) Monitoring général :

- ECG continu, PA invasive
- GCS, examen neurologique au moins horaire jusqu'à l'occlusion anévrismale
- Température
- SAD et surveillance diurèse

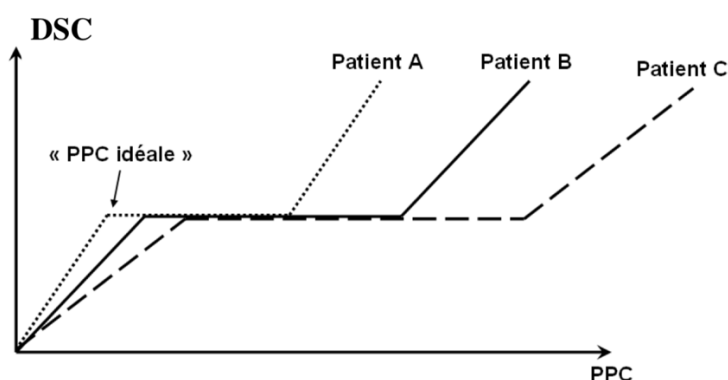
Ce monitoring est à poursuivre pendant les 7 premiers jours après l'HSA.

3.1.b) Monitoring cérébral spécifique :

Patient conscient : surveillance clinique simple

Patient non conscient : monitoring multimodal

- EtCO₂, PaCO₂ : relation linéaire entre PaCO₂ et débit sanguin cérébral (DSC) : pour 1mmHg de PaCO₂ en moins, baisse de DSC de 1 à 2 ml/100g : risque d'ischémie. **Objectif PaCO₂ : 35-40mmHg**.
- PIC : indication : globalement, tout patient cérébrolésé à risque d'HTIC (TDM, DTC) et dont l'évaluation clinique est impossible.
! PIC normale ne veut pas dire DSC normal : importance du monitoring multimodal. La PIC est nécessaire mais pas suffisante.
- PPC : **objectif 60-70mmHg** en absence de monitoring multimodal.
Si monitoring multimodal : objectif de **PPC optimale** c'est-à-dire la PPC la plus basse pour laquelle le DSC est maintenu



- DTC : chez tout patient cérébrolésé, objectif : optimiser l'hémodynamique cérébrale (recherche olighémie, hyperhémie, spasme). L'Index de Pulsatilité (IP) et la Vitesse diastolique (Vd) sont le reflet des résistances vasculaires cérébrales.
 - DTC et **hypertension intracrânienne (HTIC)** : Vd < 20cm/s, IP > 1,4
 - DTC et **vasospasme (VS)** : Vm < 120 cm/s : pas de VS
120 < Vm < 200 : VS modéré
Vm > 200cm/s : VS sévère
Augmentation de 50cm/s des Vm en 24h
Index de Lindegard : Vm(ACM)/Vm(ACI) > 3.
- Limites : vasospasme et HTIC, et artères hors ACM.
- Outil de neuromonitoring : pour gestion PPC/PAM, détermination « PPC optimale ».

TABLE 1. Diagnostic Criteria on Transcranial Doppler Examination for Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage

Vessel	FVm, cm/second	Lindegard Ratio
MCA	>120	3-5 (moderate)
	160-199	>5 (severe)
	>200	>40 cm/second difference between 2 sides
ACA	>120	>3*
BA	>80-95*	

*Only moderate specificity.

ACA, anterior cerebral artery; BA, basilar artery; FVm, mean flow velocity; Lindegard, ratio of FVm in the MCA/ACA and FVm in the submandibular internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery.

Bouzat et al,
J Clin Neurophysiol, 2016

- PtiO2 : seuil ischémique : < 15mmHg. **Objectif : > 15-20 mmHg**. A PaO2 et Hb constantes, PtiO2 ≈ DSC. Son utilisation semble améliorer le pronostic des patients. Dans l'HSA, utiliser la PtiO2 comme marqueur du DSC dans les zones critiques : en aval d'un vasospasme.

Indications PtiO2 : HTIC réfractaire, surveillance du VS (à partir de J4-J5, positionnement sur données du scanner de perfusion)

Objectif : optimiser PPC, surveiller VS, évaluer efficacité des thérapeutiques

➔ **Monitoring du débit sanguin cérébral :**

Pour Pronostic : PIC & indices d'autorégulation

Comme signaux d'alerte du risque ischémique : PIC, DTC, PtiO2

A suivre : EEG continu ? Indices dynamiques d'autorégulation ?

- Monitoring du débit cardiaque : au besoin pour optimiser volémie, débit cardiaque : ETT, thermodilution trans-pulmonaire
- Biomarqueurs :
 - S100b : élévation proportionnelle à la sévérité de l'HSA, et marqueur pronostique à six mois. Son utilisation quotidienne pourrait aider au diagnostic des ischémies cérébrales retardées.
 - Troponine : élévation chez 1/3 des patients après une HSA

3.2) Mesures générales et prévention des ACSOS :

Analgésie : débuter par du paracétamol ; codéine, tramadol et morphine selon EVA. Éviter l'aspirine avant l'occlusion anévrysmale.

Objectifs de pression artérielle :

- Arrêter les traitements antihypertenseurs habituels du patient.
- **PAS < 160 mmHg (5) – 180 mmHg (6)** jusqu'à l'occlusion anévrysmale pour éviter le risque de resaignement.
- La prise en charge initiale d'une hypertension doit consister en l'optimisation de l'analgésie et en l'introduction de nimodipine.
- Si l'HTA persiste, une titration d'antihypertenseurs doit être débutée.
- L'objectif de **PAM** à maintenir est **> 90 mmHg** en cas d'utilisation d'antihypertenseurs.

➔ **RECOMMANDATIONS pour la gestion de la PA chez le TC grave (8):**

- PAS > 110 avant de disposer d'un monitoring cérébral,
- Individualiser les objectifs de PPC correspondant à la meilleure autorégulation cérébrale en se basant sur les données du monitoring multimodal
- En absence de monitoring multimodal, objectif de PPC entre 60 et 70 mmHg

Glycémie : objectif : **8-10mmol/L, 1,4-1,8g/L**.

Le contrôle strict de la glycémie (objectif 4,5-6mmol/L) est dangereux car associé à une potentielle déplétion intracérébrale de glucose entraînant une « crise métabolique ». L'hyperglycémie est associée à un mauvais pronostic.

Température : une fièvre peut survenir chez la moitié des patients après une HSA et doit être traitée médicalement et physiquement car elle est associée à un mauvais pronostic. L'objectif, en dehors d'une HTIC, est la **normothermie** (36-37°C).

Contrôle ciblé de la température après une HSA :

- La PaCO₂ baisse avec la T°C, ce qui peut expliquer en partie la baisse de la PIC en hypothermie : surveiller la PaCO₂ en cas d'hypothermie
- Hypothermie **modérée (34-35°C)** en cas d'HTIC réfractaire
- **Normothermie** sinon

Probabilité de fièvre centrale de 90% si :

- Hémocultures négatives
- Radiographie thoracique normale
- HSA, hémorragie intra-ventriculaire ou tumeur
- Fièvre survenant dans les 1ères 72h

➔ **MONITORAGE CONTINU** 7 à 10 jours

Hémoglobine : La transfusion de CGR peut être considérée en cas d'anémie chez un patient à risque d'ischémie secondaire, car l'anémie pourrait aggraver le pronostic après une HSA. Aucun seuil transfusionnel ne peut être documenté (études en cours), ce seuil pourrait être déterminé individuellement grâce au monitoring multimodal (notamment avec la PtiO₂). La transfusion augmente l'oxygénation tissulaire, mais est un facteur de mauvais pronostic.

Hématose :

- Eviter l'hypoxémie, pas d'hyperoxie
- Capnie : **objectif 35-40mmHg**, pas d'hyperventilation même en cas d'HTIC
- Ventilation protectrice

Remplissage et électrolytes :

- SAD et surveillance diurèse
- Monitorer la volémie (bilan entrées/sorties, ETT) : **objectif = euvolémie**. L'hypervolémie par administration systématique de grandes quantités de cristalloïdes n'est pas recommandée.
- Natrémie au moins quotidienne, natriurèse

Thromboprophylaxie :

- CPI avant occlusion anévrysmale
- HBPM à partir de H12 après clippage chirurgical, ou immédiatement après traitement endovasculaire

Traitement anti-épileptique (4) :

- Pas de prophylaxie anti-épileptique
- Indiqué si crises convulsives (incidence 4 à 16% des patients dans les 24h après l'HSA, 7 à 14% des patients après 24h d'évolution)

Corticoïdes : pas d'amélioration du devenir des patients, non recommandés

4. Complications précoces

4.1) Prévention du re-saignement

15% des patients re-saignent dans les premières heures après l'HSA initiale.

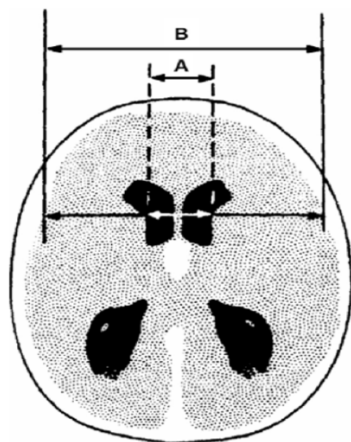
L'anévrisme doit être occlus **aussi tôt que possible dans les 1ères 48 heures** après le saignement initial, et ce quelle que soit la gravité clinique et scannographique de l'HSA.

Traitement chirurgical ou endovasculaire ?

- Discussion multidisciplinaire entre neuroradiologue interventionnel et neurochirurgien.
- L'embolisation est indiquée dans tous les cas où elle est réalisable.
- Indications du clippage chirurgical : patient jeune, traitement concomitant d'un hématome intra-parenchymateux, facteurs liés à l'anévrisme : localisation (artère cérébrale moyenne, artère péri-calleuse), collet large, anévrisme englobant une bifurcation artérielle, anévrisme non accessible au traitement endovasculaire.
- L'âge seul du patient ne doit pas contre-indiquer le traitement, la clinique et l'état général du patient doivent être considérés.

Le traitement anti-fibrinolytique (acide tranexamique, FVII recombinant) ne permet pas de diminuer l'incidence du re-saignement.

4.2) Hydrocéphalie



Age	Index bicaudé normal
< 30	< 0,16
50	< 0,18
60	< 0,19
80	< 0,21
100	< 0,25

Une **hydrocéphalie aiguë** survient chez environ 20% des patients, elle est causée par l'obstruction au drainage du LCR soit par la présence de sang dans les citernes péri-mésencéphaliques, soit par caillottage intra-ventriculaire.

Une dérivation externe (DVE) du LCR doit être mise en place si l'hydrocéphalie est présente sur le scanner (index bicaudé) et s'il y a du sang dans le 3ème ou le 4ème ventricule, elle doit être également mise en place en cas d'HTIC.

La DVE peut être utilisée pour monitorer (drain fermé) et diminuer la pression intracrânienne par soustraction de LCR (drain ouvert).

Avant sécurisation de l'anévrisme, le niveau de contre-pression doit être **au moins à +15cmH2O** pour diminuer le risque de re-saignement.

Les traitements anti-fibrinolytiques par la DVE sont possibles pour faciliter la lyse du caillot et réduire la durée d'utilisation de la DVE.

Une ponction lombaire peut être envisagée chez un patient non sédaté si l'hydrocéphalie est communicante.

Un drainage lombaire peut être considéré également en cas d'hydrocéphalie communicante.

En cas d'hydrocéphalie aiguë, la mise en place de la DVE doit être réalisée **avant l'embolisation** (du fait de l'héparinothérapie per et post-embolisation).

Une hydrocéphalie chronique survient dans 10% des cas après une HSA, et nécessite la mise en place d'une dérivation péritonéale ou atriale du LCR.

4.3) Hypertension intracrânienne :

Physiopathologie :

- Concept d'early brain injury : œdème cérébral d'origine vasogénique (rupture de la barrière hémato-encéphalique) et cytotoxique responsable de l'hypertension intracrânienne
- Hydrocéphalie aiguë
- Hématome

Prise en charge :

Procédures générales :

- Intubation et ventilation mécanique
- Pas d'hypoxie, normocapnie

Optimisation de la balance perfusion/consommation

- Prévenir l'HTIC : drainage du LCR, osmothérapie (SSH=mannitol), décompression, drainage veineux : proclive 30°
- Diminution du métabolisme et de la demande en O₂ : sédation, hypothermie modérée, prévention des crises convulsives

Trouver la meilleure pression de perfusion cérébrale (monitorage multimodal)

La corticothérapie systémique n'est pas recommandée.

4.4) Répercussions cardiovasculaires et pulmonaires des hémorragies méningées graves (4) :

Ces répercussions prédominent chez les patients les plus graves, et compliquent la prise en charge.

Il existe lors de la rupture d'anévrisme une hyperactivation sympathique avec décharge adrénérigique. Le débit cardiaque augmente après la rupture d'anévrisme puis diminue ensuite jusqu'à 30-50% en dessous des valeurs normales. Des pics de CK-MB et de troponine peuvent être observés chez 1/3 des patients après une HSA.

Cette décharge catécholaminérigique peut entraîner sur le plan cardiaque : des troubles du rythme, des anomalies de repolarisation, une dysfonction ventriculaire gauche jusqu'au choc cardiogénique.

Un œdème pulmonaire neurogène peut également survenir (incidence 10 à 30%, pic de fréquence à J3 post HSA). Sa physiopathologie est mal connue et l'association de deux mécanismes est évoquée avec d'une part une origine cardiogénique liée à la décharge catécholaminérigique et d'autre part une augmentation de la perméabilité capillaire

pulmonaire. Il se présente comme un œdème pulmonaire sans signe de défaillance cardiaque.

Le diagnostic des complications cardio-respiratoires de l'HSA repose sur la clinique, l'échographie, les marqueurs biologiques.

Leur prise en charge comprend :

- Un monitoring hémodynamique spécifique (échocardiographie, monitoring invasif du débit cardiaque) permettant la gestion de la volémie et des traitements vasopresseurs et inotropes.
- Une ventilation mécanique protectrice, pouvant inclure au besoin des FiO2 élevées, de hauts niveaux de PEP, des séances de décubitus ventral.

Le traitement de ces complications cardio-respiratoires ne doit pas retarder l'occlusion anévrysmale de plus de 12 à 24h.

5. Ischémie cérébrale retardée et vasospasme

5.1) Définition de l'ischémie cérébrale retardée (ICR) et de l'infarctus cérébral après une HSA (9) :

TABLEAU I

Définitions proposées de l'ischémie cérébrale retardée et de l'infarctus cérébral au décours d'une HSAa [9]

Ischémie cérébrale retardée	Apparition d'un déficit neurologique focal (hémiparésie, hémianopsie, aphasie, apraxie, négligence) OU une diminution d'au moins 2 points du score de Glasgow Il doit : durer au moins 1 heure, ne pas être présent immédiatement après l'occlusion anévrysmale, ne pas pouvoir être attribué à une autre cause (diagnostic d'élimination au moyen d'un examen clinique, d'une TDM ou IRM cérébrale et par des examens de laboratoire appropriés)
Infarctus cérébral	Présence d'un infarctus cérébral retrouvé soit : en imagerie cérébrale (TDM ou IRM) dans les 6 semaines post-HSA, sur le dernier examen d'imagerie cérébrale (TDM/IRM) fait avant le décès dans les 6 semaines post-HSA en autopsie L'IC ne doit pas être présent en imagerie médicale dans les 24-48 heures après l'occlusion anévrysmale précoce et ne doit pas pouvoir être attribué à une autre cause telle que le <i>clipping</i> chirurgical ou le traitement endovasculaire Les hypodensités scanographiques résultant d'un cathéter de dérivation ventriculaire ou d'un hématome intra-parenchymateux ne doivent pas être considérées comme un IC résultant d'une ICR

HSA : hémorragie sous-arachnoïdienne ; IC : infarctus cérébral ; ICR : ischémie cérébrale retardée ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodensitométrie.

L'incidence de l'ICR est de 30%. Elle survient entre J5 et J14 après l'HSA et est associée à un pronostic défavorable.

5.2) Physiopathologie (10) :

La physiopathologie de l'ICR est méconnue et fait probablement intervenir de multiples mécanismes, parmi lesquels figurent des phénomènes macrocirculatoires comme le vasospasme angiographique.

Cependant 30% des déficits ischémiques retardés ne sont pas liés à un vasospasme, d'autres mécanismes sont impliqués :

- Des phénomènes électriques, cyto-chimiques, inflammatoires : activation plaquettaire, micro thromboses, micro-embolies, dépression corticale extensive, modifications endothéliales, perturbations des canaux ioniques...
- Des phénomènes microcirculatoires,
- Des atteintes cardio-circulatoires.

5.3) Diagnostic :

Patient conscient : **examen clinique**, DTC, angiographie, TDM de perfusion, monitoring multimodal

Patient non conscient : examen clinique, **DTC, angiographie, TDM de perfusion, monitoring multimodal**

- Examen clinique : déficit focal, ou global, parfois subtil (CAM-ICU ...)
 - DTC :
 - Seuils pour ACM : $V_m < 120\text{cm/s}$ bonne VPN, $V_m > 200\text{cm/s}$ bonne VPP
 - Index de Lindegard = $V_m(\text{ACM})/V_m(\text{ACI}) > 3$ (moins dépendant de l'hémodynamique systémique)
 - Limites : mauvaise évaluation de la circulation postérieure, nécessité de répéter les mesures, 40% d'ischémie retardée avec doppler normaux.
 - Angioscanner : VPN 95% / VPP 76%
 - Artériographie = gold-standard, VS significatif si $> 50\%$, permet évaluation de la perfusion d'aval, le traitement in situ.
 - TDM de perfusion : augmentation du MTT $> 6,4\text{s}$, baisse du CBF
 - Monitoring multimodal : PIC, PtiO₂, micro dialyse, DTC, évaluation de l'autorégulation (indices dynamiques).
- ➔ Le monitoring quotidien voire pluriquotidien par doppler trans-crânien est recommandé pour diagnostiquer un vasospasme.
- ➔ Le scanner de perfusion peut être utile pour identifier des régions cérébrales ischémisées.

5.4) Prévention :

Nimodipine par voie orale, 60mg/4h pendant 21 jours (11). Si voie orale impossible : Nimodipine IV.

Optimisation hémodynamique : Maintien d'une euvolémie.

La triple H thérapie (hémodilution, hypertension, hypervolémie) prophylactique n'est pas recommandée.

5.5) Traitement :

- Optimisation hémodynamique : **objectif = euvolémie.**

Un bilan hydrique positif est un facteur indépendant de mauvais pronostic (le risque d'évolution neurologique défavorable augmente de 17% par litre de bilan hydrique positif) (12)

L'utilisation de la PtiO₂ pourrait être envisagée pour guider le remplissage vasculaire et améliorer le débit cardiaque.
- Hypertension artérielle induite (HTA-thérapie) : Noradrénaline. **Objectif de PAM 100-120mmHg.**

Si HTA difficile à obtenir : envisager la baisse voire l'arrêt de la Nimodipine.
- Inodilatateurs :

En l'absence d'amélioration sous HTA thérapie, l'optimisation du débit cardiaque par l'utilisation de dobutamine ou de milrinone est à envisager :

- La Dobutamine est plus inotrope et chronotrope que la Milrinone,
- La Milrinone est plus vasodilatatrice que la Dobutamine.

Choix de l'inotrope en fonction de la PA, de la FC, de la volémie.

- Magnésium, statines, Clazosentan n'ont pas fait la preuve de leur efficacité pour prédire la survenue d'une ischémie cérébrale retardée (13)(14)(15).

- Traitement endovasculaire :

Indications :

- VS réfractaire au traitement médical
- Patient ne tolérant pas le traitement médical (complications cardio-pulmonaires)

→ Dilatation mécanique, pharmacologique, ou combinaison des deux

Avantages de la dilatation mécanique (angioplastie) : effet prolongé, peu de récurrences, mais : complications ++ (dissections, ruptures)

Avantages de la dilatation chimique (milrinone, nimodipine) : peu de complications, possibilité de dilatations distales, mais : récurrences, hypotension, majoration PIC

→ Idéalement **< 2h après le début des symptômes** : 70% d'évolution clinique favorable si dilatation dans les deux heures.

6. Dysnatrémies

6.1) Prévention et diagnostic

La natrémie doit être monitorée au moins quotidiennement, et plus souvent si elle est anormale. La mesure de l'osmolalité plasmatique, ainsi que de la natriurèse doit être réalisée en cas d'hyponatrémie. La volémie doit également être surveillée (bilan entrée-sortie, échocardiographie).

La prévention des dysnatrémies repose le maintien d'apports hydro-sodés suffisants pour maintenir une volémie normale.

6.2) Hyponatrémie

L'hyponatrémie (natrémie < 135 mmol/L) est diagnostiquée chez 15 à 30% des patients dans les 5 à 20 jours après une HSA.

Les deux causes possibles sont :

- Le syndrome de perte en sel :
Avec une natriurèse élevée associée à une déshydratation extracellulaire (cerebral salt wasting syndrome : CSWS)
- La sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) où l'hyponatrémie est expliquée par une rétention d'eau et par une dilution.

comparaison entre CSWS et SIADH

Paramètres	CSWS	SIADH
Natrémie	Basse	Basse
Osmolalité plasmatique	Basse	Basse
Natriurèse	Haute	Haute
Osmolalité urinaire	Haute	Haute
Rapport des osmolalités	Osm U > Osm p	Osm U > Osm p
Diurèse	Élevée	Faible
Indicateurs d'hypovolémie		
volume plasmatique	Diminué	Augmenté
hydratation	Présente	Absente
poids	Diminué	Augmenté
pression veineuse centrale	Diminuée	Augmentée
hématocrite	Augmenté	Diminué

Le **CSWS** serait à l'origine de 60 à 80% des hyponatrémies après HSA, il est associé à une hypovolémie, facteur favorisant la survenue d'une ischémie cérébrale retardée.

La correction de l'hyponatrémie par CSWS associe la correction d'une hypovolémie et la compensation des pertes en sel par l'apport de NaCl 0,9% ou de sérum salé hypertonique. La vitesse de correction dépend de la profondeur de l'hyponatrémie et du caractère symptomatique : une correction de 1 à 2 mmol/h jusqu'à 125mmol/L est proposée, suivi d'une correction d'au maximum 8 à 10 mmol/jour. Le risque d'une correction trop rapide est la myélinolyse centropontine (tableau de locked-in-syndrome).

L'utilisation de minéralocorticoïdes (Fludrocortisone) est également préconisée pour prévenir et corriger une hyponatrémie liée à un syndrome de perte en sel.

Le traitement du **SIADH** repose sur une restriction hydrique jusqu'à la normalisation de la natrémie, associée à des apports sodés. La restriction hydrique est proscrite en cas de vasospasme, où l'apport hydrique sera maintenu, et enrichi en sodium.

6.3) Hypernatrémie

S'il existe une hypernatrémie, un diabète insipide doit être recherché, par l'association d'une polyurie et d'une hypotonie urinaire (densité urinaire < 1005). La survenue d'un diabète insipide est associée à un mauvais pronostic.

Le traitement repose sur l'association de Desmopressine (Minirin 1 à 2ug IVD), et d'une réhydratation par de l'eau à volonté si le patient est conscient, ou par des solutés hypotoniques (G2,5% IV ou eau dans la SNG) s'il est inconscient.

En cas d'hypernatrémie, la correction par solutés hypotoniques est associée au risque de majoration d'un œdème cérébral. La correction ne doit pas dépasser 12mmol/jour.

7. Anesthésie pour occlusion anévrysmale

Objectifs :

Stabilité tensionnelle

Immobilité du patient

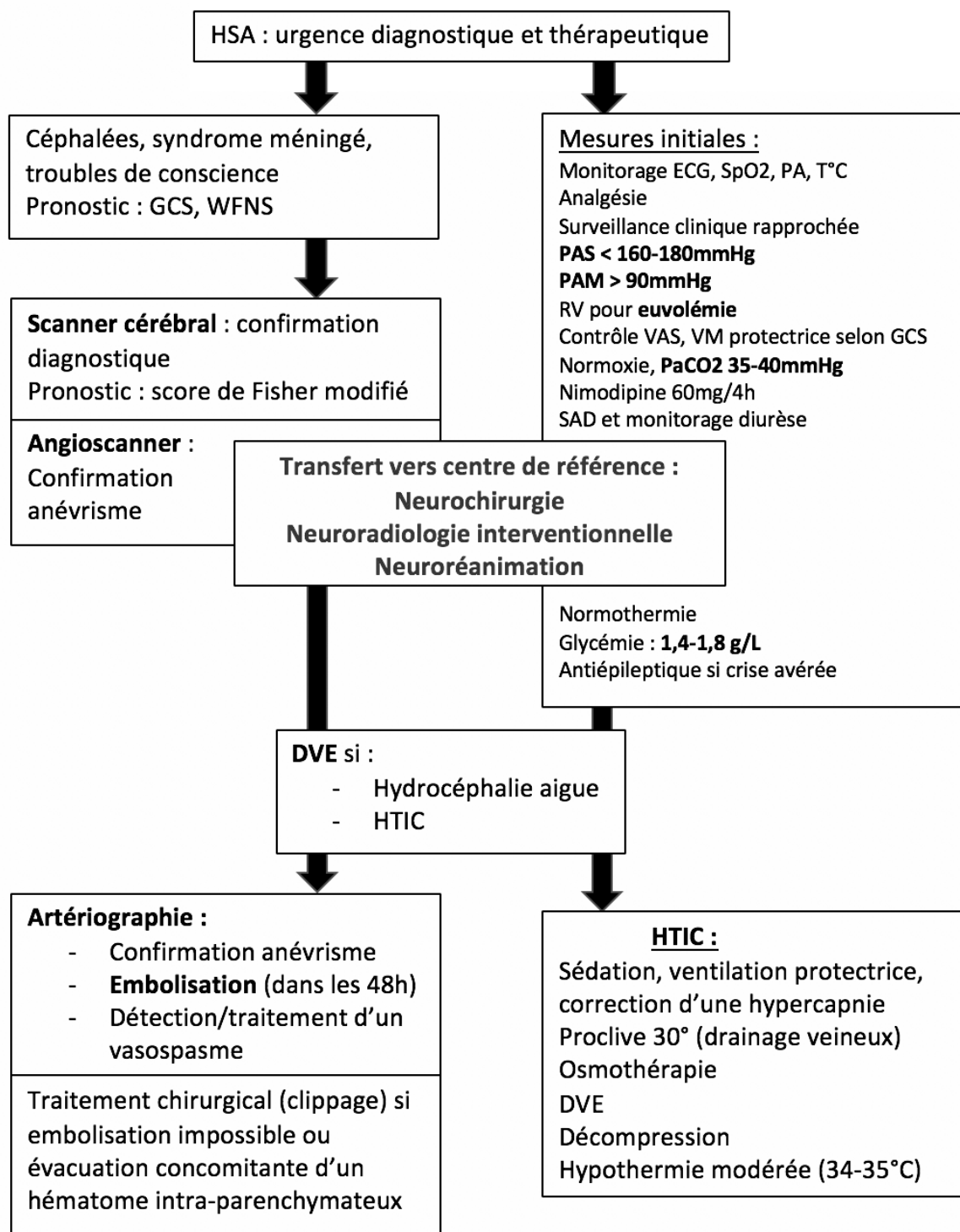
L'AG est recommandée pour une embolisation par rapport à une sédation en VS.

L'hypotension peropératoire doit être minimisée.

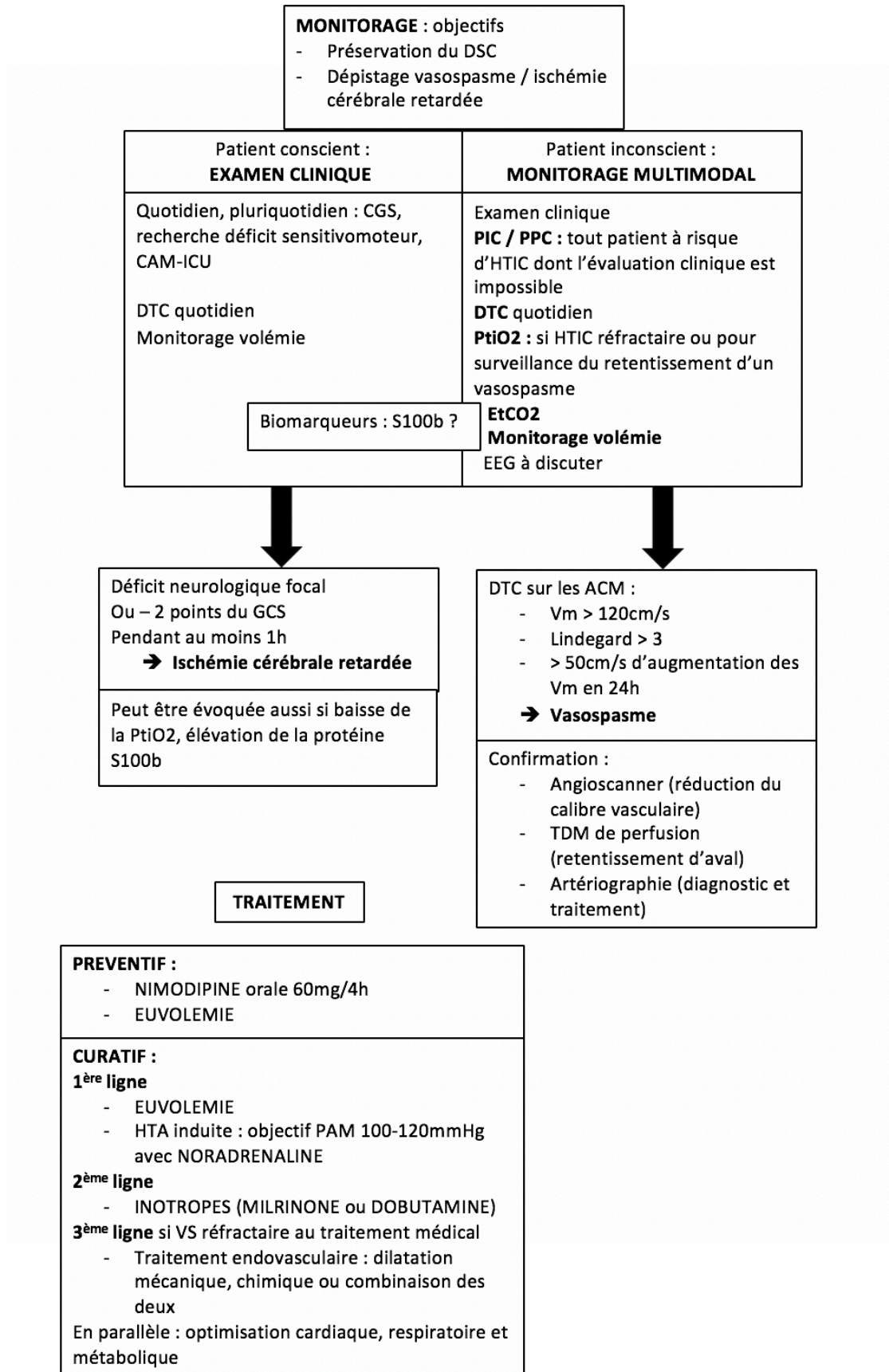
L'hypothermie peropératoire n'est pas recommandée en dehors de certains cas d'hypertension intracrânienne.

L'hyperglycémie doit être évitée en peropératoire.

8. Algorithme de prise en charge de l'HSA



Diagnostic et prise en charge initiale de l'HSA anévrismale



Monitoring et traitement d'un vasospasme ou d'une ischémie cérébrale retardée après une HSA anévrysmale.

9. Références utilisées dans le protocole

1. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet Lond Engl*. 27 janv 2007;369(9558):306-18.
2. Mounier R, Martin M, Cook F, Plaud B, Dhonneur G. Déficit ischémique secondaire et hémorragie méningée, un nouveau paradigme. *Anesth Réanimation*. déc 2016;2(6):391-400.
3. Passier PECA, Visser-Meily JMA, Rinkel GJE, Lindeman E, Post MWM. Life Satisfaction and Return to Work After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. juill 2011;20(4):324-9.
4. Beydon L. Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) grave. *Ann Fr Anesth Réanimation*. juill 2005;24(7):713-4.
5. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. juin 2012;43(6):1711-37.
6. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):93-112.
7. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, et al. Effect of Cisternal and Ventricular Blood on Risk of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage:: The Fisher Scale Revisited. *Stroke*. sept 2001;32(9):2012-20.
8. Geeraerts T, Velly L, Abdennour L, Asehnoune K, Audibert G, Bouzat P, et al. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce (24 premières heures). *Anesth Réanimation*. déc 2016;2(6):431-53.
9. 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*. oct 2010;41(10):2391-5.
10. Geraghty JR, Testai FD. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. déc 2017 [cité 30 nov 2017];19(12). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11883-017-0690-x>
11. Mees SD, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, Bergh WM van den, Vermeulen M, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007 [cité 3 janv 2019];(3). Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.sicd.clermont-universite.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000277.pub3/abstract>
12. Kisson NR, Mandrekar JN, Fugate JE, Lanzino G, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Positive Fluid Balance Is Associated With Poor Outcomes in Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. oct 2015;24(10):2245-51.
13. Mees SMD, Algra A, Vandertop WP, van Kooten F, Kuijsten HA, Boiten J, et al. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. juill 2012;380(9836):44-9.
14. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol*. juill 2014;13(7):666-75.
15. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol*. juill 2011;10(7):618-25.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, 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 gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. 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.

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

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.

ABSTRACT

Daily dosage of serum S100b protein after aneurysmal subarachnoid hemorrhage to predict delayed cerebral ischemia with cerebral brain infarction: a retrospective study.

Background and Purpose: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) is a serious disease with high rate of mortality and morbidity, especially because of the occurrence of delayed cerebral ischemia (DCI) related with cerebral vasospasm or not. Protein S100b, a glial protein, is a well-known biomarker of cerebral ischemia and high serum S100b level after aSAH is correlated with poor neurologic outcome. In this study, we aimed to relate variations of daily-assessed serum S100b level after aneurysm occlusion and occurrence of delayed cerebral ischemia (DCI) with cerebral infarction (CI).

Methods: Patients successively admitted in a French neurointensive care unit between 2014 and 2017 for aSAH in whom serum S100b was assessed at least 5 consecutive days after systematic post aneurysm occlusion CT-scan were enrolled in this retrospective study. The occurrence of DCI with CI was recorded on a CT-scan or MRI performed 4 to 6 weeks after aSAH by a senior radiologist blinded to patient's history, comparatively with the systematic CT-scan performed 24 to 72 hours after aneurysm occlusion, according to standard definition.

Results: 78 patients were enrolled in the study, DCI occurred in 21 patients (27%). Whatever the delay, a 100% positive variation from basal value (S100b assessed on the day of systematic CT-scan post-aneurysmal occlusion) predicted occurrence of DCI with CI (Sensitivity 48%, Specificity 79%). In multivariable analysis, these results stayed significative with adjustment on delay of 100% variation occurrence, on SAPSII, and on main therapies of vasospasm (HTA-therapy, Milrinone, angioplasty). A sensitivity analysis was performed and showed that any increase of S100b from basal value predicted occurrence of DCI with CI (Sensitivity 81%, Specificity 49%).

Conclusions: Daily serum S100b monitoring could be helpful to detect DCI with cerebral infarction after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. More studies, in particular prospective studies are necessary to confirm the interest of S100b use in everyday clinical practice, and how a management based on S100b variations could reduce occurrence of cerebral infarction and improve outcome.

Intérêt d'un dosage quotidien de la protéine S100b pour prédire la survenue d'une ischémie cérébrale retardée compliquée d'infarctus cérébral après une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale.

Contexte : L'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) anévrismale est une pathologie à l'origine d'une importante morbi-mortalité, notamment du fait de la survenue d'une ischémie cérébrale retardée (ICR) associée ou non à un vasospasme cérébral. La protéine S100b, d'origine gliale, est un marqueur plasmatique d'ischémie cérébrale. Lorsqu'elle est élevée après une HSA, elle est associée à un mauvais pronostic neurologique. L'objectif de cette étude était d'évaluer le lien entre les variations de la protéine S100b dosée quotidiennement dans le sang et la survenue d'une ICR compliquée d'infarctus cérébral.

Méthodes : Étaient inclus dans cette étude rétrospective des patients successivement admis pour HSA anévrismale dans un service de neuroréanimation français, entre 2014 et 2017, chez qui la protéine S100b a été dosée quotidiennement pendant au moins cinq jours après la réalisation systématique d'un scanner de référence post-occlusion anévrismale. La survenue d'une ICR compliquée d'infarctus cérébral était confirmée par un neuroradiologue senior en aveugle de l'histoire clinique du patient, par comparaison du scanner de référence post-occlusion anévrismale et d'une imagerie réalisée 4 à 6 semaines après l'HSA, selon la définition de l'ICR publiée en 2010.

Résultats : 78 patients ont été inclus dans cette étude, 21 ont présenté une ICR compliquée d'infarctus cérébral (27%). A chaque instant, l'augmentation de 100% de la valeur de S100b par rapport à une valeur basale (S100b dosée le jour du scanner de référence) était associée à la survenue d'une ICR compliquée d'infarctus cérébral (Sensibilité 48%, Spécificité 79%). En analyse multivariée, ces résultats restaient significatifs en ajustant sur le délai de survenue de cette variation de S100b, sur le score de gravité IGSII initial et sur les traitements du vasospasme (« HTAthérapie », Milrinone, angioplastie endovasculaire). Une analyse de sensibilité a également été réalisée en prenant en compte toute variation positive de S100b : toute augmentation de la valeur de S100b par rapport à la valeur basale était associée à la survenue d'une ICR compliquée d'infarctus cérébral (Sensibilité 81%, Spécificité 49%).

Conclusion : Le dosage plasmatique quotidien de la protéine S100b pourrait être utile pour prédire et détecter la survenue d'une ICR compliquée d'infarctus cérébral après une HSA anévrismale. Des études de plus grande ampleur, et prospectives, sont nécessaires pour confirmer l'utilité du dosage de la protéine S100b en pratique clinique quotidienne.

MOTS CLES : Hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale, ischémie cérébrale retardée, infarctus cérébral, protéine S100b, dosage plasmatique quotidien.