HAL
open science

Modèle heuristique multiparamétrique et dynamique de prévision du risque d'ischémie cérébrale retardée après une hémorragie sous arachnoïdienne grave

Lola Calbo

To cite this version:

Lola Calbo. Modèle heuristique multiparamétrique et dynamique de prévision du risque d'ischémie cérébrale retardée après une hémorragie sous arachnoïdienne grave. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02362799

HAL Id: dumas-02362799

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02362799

Submitted on 14 Nov 2019

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

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

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Modèle heuristique multiparamétrique et dynamique de prévision du risque d'ischémie cérébrale retardée après une hémorragie sous arachnoïdienne grave

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 7 Juin 2019

Par Madame Lola CALBO

Née le 4 septembre 1990 à Nîmes (30)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas	**Président**
Monsieur le Professeur ALBANÈSE Jacques	**Assesseur**
Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine	**Assesseur**
Madame le Docteur HAMMAD Emmanuelle	**Assesseur**
Monsieur le Docteur BOUSSEN Salah	**Directeur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Modèle heuristique multiparamétrique et dynamique de prévision du risque d'ischémie cérébrale retardée après une hémorragie sous arachnoïdienne grave

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 7 Juin 2019

Par Madame Lola CALBO

Née le 4 septembre 1990 à Nîmes (30)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas	**Président**
Monsieur le Professeur ALBANÈSE Jacques	**Assesseur**
Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine	**Assesseur**
Madame le Docteur HAMMAD Emmanuelle	**Assesseur**
Monsieur le Docteur BOUSSEN Salah	**Directeur**

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI
Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

Direction d'école :

- **Ecole de Médecine :** Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique :** Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation :** Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières :** Sébastien COLSON

Assesseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3eme cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI
Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

Mis à jour 01/01/2019

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain

MM FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon Surnombre
BERNARD Jean-Paul
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom
BOUBLI Léon
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHARPIN Denis Surnombre
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCES Yves Surnombre
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis Disponibilité
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MATONTI Frédéric Disponibilité
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiq
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (disponibilité)
AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (dispo oct 2018)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikaël
FABRE Alexandre
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GRISOLI Dominique
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RESSEGUIER Noémie
REY Marc
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE *5302*

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE *5203*

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité
REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)
TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)
BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

MEMBRES DU JURY

A Monsieur le Professeur Nicolas BRUDER

Vous nous faites le grand honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Je vous remercie tout particulièrement pour l'attention que vous portez à ce travail ainsi que le savoir que vous transmettez chaque jour qui témoigne d'une passion pour notre métier. Je vous prie d'accepter mes plus respectueuses considérations.

A Monsieur le Professeur Jacques ALBANESE

Vous nous faites l'honneur de votre présence parmi les membres de ce jury et de juger ce travail. Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à notre travail ainsi que pour votre expertise et votre savoir. Soyez assuré de mon plus grand respect.

A Madame le Docteur Catherine GUIDON

Je suis très honorée de vous compter parmi les membres de ce jury. Je vous remercie vivement pour l'intérêt que vous portez à ce travail ainsi que pour votre disponibilité afin de juger ce travail. Veuillez accepter mes plus sincères considérations et respect.

A Madame le Docteur Emmanuelle HAMMAD

Je suis très heureuse et honorée que tu fasses partie des membres de ce jury. Je te remercie de t'être rendue disponible afin de juger ce travail. Merci pour toutes tes compétences et ton savoir que tu partages au quotidien et pour ta bienveillance.

A Monsieur le Docteur Salah BOUSSEN

Je suis évidemment heureuse et honorée que tu fasses parti de ce jury. Merci encore pour toute l'aide, la disponibilité et l'implication dont tu as fait part lors de l'élaboration de ce travail. Merci de m'avoir guidée et accordé ta confiance jusqu'au bout de ce projet. Et bien sûr merci pour ta bienveillance et ton amitié.

REMERCIEMENTS

A toi papa, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Merci pour ton amour inconditionnel, ton soutien indéfectible ainsi que la confiance que tu m'as accordé tout au long de ces nombreuses années et qui m'ont permis aujourd'hui de devenir « l'adulte » que je suis et ce malgré les épreuves que nous avons traversées.

A toi nana, ma sister adorée ! Sans toi je ne serais qu'un plant de tomate sans tuteur :). Sans ta confiance et ton soutien je me serais probablement reconvertie depuis longtemps en créant ma startup « UberLady ». Merci pour tous ces moments passés ensemble, nos nombreux fous rires dont nous seules avons le secret. Je ne t'ai jamais assez remerciée pour les nombreux voyages que nous avons fait ces dernières années et que tu as organisé en grande majorité toute seule et qui ont été des bouffées d'air frais au milieu de ces longues années d'études ! Dorénavant je serai logée à la même enseigne que toi et c'est fini le tarif étudiant à 8.5euros du cinéma !

A toi Angie ! La 3ème triplette ! Merci pour ton amitié vraie ! Nos délires et grandes aventures vécus depuis l'adolescence sont toujours pour moi une source de bonheur à chaque fois que je me les remémore et dieu sait qu'il y en a eu et qu'il y en aura d'autres. On aura bientôt 30ans mais pas dans la tête !!

A toi ma Jojo ! Mon pilier d'internat, je me rappelle encore de notre rencontre dans le box 12 de la réanimation polyvalente au début de notre 2ème semestre d'internat ! Merci encore pour ta présence, ton soutien perpétuel au cours de ces 5 dernières années et ton amitié sincère ! Je compte sur toi pour que l'on continue à faire nos journées Malmousque-plage et ByChristian sur nos repos de garde communs ! Sache que je serai toujours là pour toi quelque soient les chemins que nous emprunteront.

Comment pourrais-je parler de toi jojo sans remercier Hadrien ! Je voulais te remercier pour toutes les fois où j'ai squatté en soirée chez vous et où tu t'es afféré aux fourneaux. Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance!

A ma famille :

- Merci Mimi ! Merci d'avoir toujours maintenu le lien malgré les aléas qui ont traversé notre famille. Tu es une des femmes les plus fortes que je connaisse, mais je ne t'apprends rien car Laurent et Anaïs doivent te le dire aussi ! Ta présence en ce jour si particulier me touche énormément.
- Merci à toi tata Lisette, ma tata toulonnaise ! Ta bonne humeur constante et ton énergie m'ont toujours impressionnée ! Ta force de caractère est un modèle à suivre.
- A Gillou: Merci d'être toujours aussi curieux et « au taquet » comme on dit ici!
- A mes cousins et cousines ! Laurent, Anaïs et Nicolas. Nos années d'enfances passées à faire les quatre cent coups me semblent si loin et si proches à la fois ! Merci pour tous ces bons moments passés ensemble où on a dû passer pour de vrais petits merdeux…
- A vous papi et mami. Merci pour votre amour et votre soutien durant toutes ces années !

A Marine et Benjamin mes compagnons d'externats maintenant devenus médecins généralistes avec qui les heures passées en conférences étaient plus des moments de rigolade que de travail.

A toi Audrey et à nos délires « je pensais la même chose… », à nos urgences vitales intra hospitalières inoubliables et nos coups de poing sternaux dans l'ascenseur « mais elle est en arrêt non ?... ».

Merci Béa l'aventurière sur qui on peut toujours compter ! A nos apéros post Work au Relai Corse, ne change surtout pas car tu es vraiment au top !

Aux amis, et co-internes ! Merci Alex, compagnon d'internat jusqu'au 6ème semestre, il a fallu apprendre à aller en stage sans toi après ! Merci à Dan et Mickael mes 2 premiers co-internes qui sont devenus grands depuis et qui m'ont prouvé que l'on pouvait bien exercer sa spécialité et dans la bonne humeur ! Merci à Ariane l'américaine qui maitrise mieux la langue française que nous. Merci à Barnabé le pompier, Arthur le musicien, Ambroise le globe-trotteur, Thibaut le surfeur en qui je trouvais un public à mes blagues cynique en réa ped, Thomas dit Coco, Antoine et Mike les navigateurs, Mickael dit Jésus (la zénitude réincarnée), Laura Kub, Milena la p'tite Milouf qui n'a peur de rien, Marion aux pieds de biche, Lucas V, Pierre S l'universitaire, Chloé et Laura les inséparables, Claire et Pauline les 2 autres inséparables, Jaja grâce à qui Aya Nakamura est connue de toute l'équipe de la réa Nord, Claire et Tanina mes urgentistes de choc devenues grandes.

Aux infirmiers et infirmières, aides-soignants que j'ai rencontré tout au long de mon internat dans les réanimations et les bloc opératoires avec qui j'ai passé de très moments : Angélique et Stéphanie les sourires de la nuit à la réanimation polyvalente, Cyril et Jeff les Gangsta du bloc de l'IPC, Manue, Norbert, Alain, Kathleen, Reda, Virginie, Coco, Cynthia, Amandine, Julie, Nico, Thomas, Max, Mathieu, Domi, David l'équipe de la réa IPC, Laura et Mégane les URCV Girls, Fanny, Dounia, Galinda, Claire, Nico, Guillaume, Rabah, Sophie, Marie Cha, Quentin, JE, Lynda, Marine les équipes de Nord, de la RPPF et de la réanimation polyvalente ! Merci aux équipes paramédicales du bloc et de la réanimation de sainte Musse où j'ai fait mes premières armes ! Merci à tous ceux que je n'ai pas pu citer !

A Hélène, secrétaire de choc de la réanimation polyvalente, toujours disponible et réactive pour répondre à mes demandes!

Et bien sûr un grand merci à tous les seniors Anesthésistes-Réanimateurs que j'ai rencontré au fil de ces 5 années et qui ont pris le temps me transmettre une partie de leur savoir et de leur expérience : A Salah le médecin-physicien qui m'a donné l'envie de devenir anesthésiste réanimateur lorsque je n'étais encore qu'en 4ème année de médecine. Merci pour ta disponibilité, ton humilité et surtout ton humour qui fait du bien! A Monsieur Bruder et Lionel sources de savoir inépuisables. A Sophie et aux anesthésistes du bloc de la Timone SAR 1, SAR 2 et du bloc pédiatrique : Merci à Pascale, Daniel, Michèle, Salem, Sue, Nicolas , Maurice, Françoise, Judith, Gabrielle, Benoit, Valérie, Isabelle, Fréderic, Marco . Merci à l'équipe « TraumaCenter » 'de Nord : Merci à Emmanuelle, Calypso, Zoé, Jeanne, Aude, Sophie, Marion (le socle féminin de Nord !), Laurent, Gary, Michel, Jules, Aurélien, Bobby. Merci à l'équipe de la RPPF : Cyril, Laurent, Karim, Valérie. Merci aux anesthésistes

de la maternité de Beauregard : Fabrice, Hugues, Djena, Pascale, JB. Merci aux anesthésistes-réanimateurs de l'hôpital sainte Musse qui n'ont fait que confirmer dès mon premier semestre que cette spécialité était la plus belle : Carole, Frédérique, Aliocha, Karine, Chloé, Christine, Nicolas, Julien, Nathalie, Yanis, Christophe, Audrey, Aude. Terminons par l'équipe de la réanimation de l'IPC qui prouve que l'humour et la rigueur peuvent se côtoyer et faire un très bon ménage: Merci à Djamel, Fred, Antoine, Laurent, Lucas et Magalie. Merci aux anesthésistes du bloc de l'IPC pour leur confiance, leur bienveillance et leur dynamisme : Merci à Marion, Camille, Laureen, Marie, Maxime, Clément, Lam, Jean Manuel, Damien, Josie, Smail, Sylvie, Jean-Jacques, Daniel.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION 3

II. MATERIEL ET METHODE 5

II.1. Recueil de données 5

II.1.1. Etude des facteurs de risque prédictif du risque d'ICR, de devenir neurologique défavorable et de décès 5

II.1.2. Etude du profil hémodynamique 6

II.2. Analyse statistique 6

II.2.1 Etude des facteurs de risque prédictif du risque d'ICR 6

II.2.2. Etude du profil hémodynamique et thermique 7

II.2.3. Algorithme d'intelligence artificielle : L'algorithme de type AdaBoost appliqué aux arbres de décision 7

II.2.4. Conception du modèle multiparamétrique composite : combinaison d'un modèle de probabilité clinique et d'indices dynamiques 8

III. RESULTATS 9

III.1. Population 9

III.2. Evaluation des facteurs de risque d'ICR par régression logistique 10

III.3. Etude des profils hémodynamiques et thermiques au cours du séjour en réanimation 11

III.3.1. Caractéristique de l'échantillon de 60 patients atteints d'HSA utilisés pour l'étude des profils hémodynamiques et thermiques (Tableau 3 en annexe) 11

III.3.2. Profils hémodynamiques et thermiques de la population d'HSA 11

1. **Evolutivité de la fréquence cardiaque** 11
2. **Evolutivité de la pression artérielle systolique** 13
3. **Evolutivité de la pression artérielle diastolique** 14
4. **Evolutivité de la pression artérielle moyenne** 15
5. **Evolutivité de la température centrale** 16
6. **Etude de la variabilité des paramètres de FC et de PAS** 17

III.3.3. Patients présentant une HSA évoluant vers une ICR et patients indemnes d'ICR : comparaison de leurs profils hémodynamiques et thermiques 18

1. **Caractéristiques des patients en fonction de leur statut vis-à-vis de l'ICR** 18
2. **Comparaison des profils évolutifs de la fréquence cardiaque** 18
3. **Comparaison des profils évolutifs de la pression artérielle moyenne** 18
4. **Comparaison des profils évolutifs de la pression artérielle systolique** 20
5. **Comparaison des profils de la pression artérielle diastolique** 20
6. **Comparaison des valeurs de pression pulsée (PAS-PAD)** 21
7. **Etude de la variabilité du signal de la fréquence cardiaque** 22
8. **Comparaison des profils évolutifs de la température centrale moyenne** 22
9. **Comparaison des profils évolutifs de la température maximale** 23
10. **Comparaison du temps passé avec des valeurs thermiques au-dessus de 39°c** 24
11. **Etude de la corrélation entre le profil de la fréquence cardiaque et de la température des patients présentant une ICR au cours du séjour en réanimation** 25

III.3.4. Comparaison des profils hémodynamiques des patients présentant une HSA avec évolution neurologique favorable (GOS score 4-5) avec ceux évoluant défavorablement (GOS Score 1-3) 26
1. Comparaison des profils de la pression artérielle systolique 26
2. Comparaison des profils de la pression artérielle diastolique 27
3. Comparaison des profils de la pression artérielle moyenne 27
4. Etude de la variabilité du signal de PAS 28
5. Comparaison des profils de pression pulsée 29
III.3.5. Comparaison des profils hémodynamiques des patients présentant une HSA grave survivants avec ceux qui évolueront vers le décès 30
1. Evolutivité de la pression artérielle systolique des patients survivants et décédés 30
2. Evolutivité de la fréquence cardiaque 30
3. Etude de la variabilité de la fréquence cardiaque 30
III.4. Le modèle prédictif : Algorithme AdaBoost appliqué à RandomForest 31
III.4.1. Prévision du risque d'ischémie cérébrale retardée 31
III.4.2. Prévision du risque de décès 33
III.4.3. Prévision du risque d'évolution neurologique défavorable 35
III.5 Modèle composite dynamique de prévision du risque d'ischémie cérébrale retardée 37

IV. DISCUSSION 39

V. CONCLUSION 45

VI. ABREVIATIONS 46

VII. REFERENCES 47

VIII. ANNEXES 53

I. INTRODUCTION

L'hémorragie méningée ou hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) par rupture anévrysmale (85% des HSA) fait partie de la grande famille des accidents vasculaires cérébraux et est grevée encore actuellement d'un pronostic sombre avec une mortalité moyenne de 25 à 30% (1,2). Parallèlement, la morbidité de cette affection est non négligeable avec une évolution qui peut être émaillée par une complication redoutée et fréquente (15 à 25% des patients) à savoir l'ischémie cérébrale retardée (ICR) (3–8) focale ou diffuse secondaire ou non à la survenue d'un vasospasme artériel cérébral dont la période à risque se situe entre le 4ème et le 15ème jour(9).

Il est constaté en pratique clinique un profil hémodynamique particulier chez les patients atteints d'HSA notamment une tendance à l'hypertension artérielle systémique chez des patients alors auparavant indemnes de toute maladie hypertensive (10–15). Parallèlement, on observe chez ces patients une tendance à l'hyperthermie précoce survenant dès les premières 72h après la rupture anévrysmale et dont les mécanismes physiopathologiques restent à l'heure actuelle encore flous. Les hypothèses pouvant expliquer ce profil thermique

pourrait être une atteinte de la thermorégulation hypothalamique ou le développement d'un état de stress inflammatoire(16,17). Les patients hospitalisés en soins intensifs sont équipés en routine d'une mesure invasive de la pression artérielle et de la température (continue ou pluriquotidienne) permettant un suivi en continu des valeurs brutes et des variations de ces paramètres.

La littérature est relativement pauvre à ce sujet. Une des premières études à s'intéresser au profil hémodynamique de ces patients date de 1988 (12). Leurs résultats suggéraient que ces modifications du statut tensionnel étaient associées à un pronostic défavorable. De même, Awad (16) en 1987 et Gonzalez and al (18) en 2007 retrouvent des résultats similaires et suggèrent qu'une élévation des chiffres de pression artérielle serait associée au risque de développer une ICR.

Rabinstein (17) and al en 2007 ; dans une étude prospective ; ont démontré que le statut d'hyperthermie chez les patients atteints d'HSA était un facteur de risque de vasospasme symptomatique et que l'élévation thermique précoce était prédictive d'une cause non infectieuse. Ainsi inclure cette donnée thermique dans un score prédictif d'ICR semblerait pertinent.

Il serait tout particulièrement intéressant d'étudier ce profil hémodynamique et thermique afin que l'on puisse prédire le risque d'ICR chez les patients de soins intensifs pour qui la définition d'ICR est difficilement applicable. En effet cette dernière souligne la nécessité d'apparition d'un nouveau déficit neurologique, d'une confusion ou d'une perte de 2 points au Glasgow Score ; à distance de la sécurisation anévrysmale ; associé à un vasospasme angiographique. Or chez des patients atteints d'HSA graves, le recours à la sédation et à la ventilation mécanique est fréquent, ce qui rend l'examen neurologique difficile voire non contributif. L'application de cette définition de l'ICR à cette population est donc mal aisée. Ainsi, l'étude des variations des profils hémodynamiques et thermiques comme marqueurs d'alerte d'ICR chez ces patients prend là tout son sens.

Notre étude s'est attachée à définir le statut hémodynamique et thermique de ces patients en différentiant les patients qui ont présenté une ICR au cours de leur évolution et ceux qui en ont été indemnes afin de savoir s'il existait une différence entre les 2 groupes ouvrant ainsi la possibilité de concevoir un score permettant de prédire précocement l'évolution vers l'ICR.

Dans notre étude, le profil hémodynamique et thermique au cours du séjour des patients qui ont présenté un épisode d'ICR a été analysé et comparé au profil des patients qui ont été indemnes d'ICR. Nous nous sommes également attachés, en tant qu'objectif secondaire, à modéliser et comparer le profils hémodynamiques et thermiques des patients bien évoluant d'un point de vue neurologique (GOS ≥4) en les comparant aux patients ayant un devenir neurologique défavorable (GOS<4). La même démarche a été effectuée avec les patients survivants et décédés.

Nous nous sommes également attachés à identifier les variables cliniques associées au risque de développer une ICR par l'intermédiaire d'une régression logistique et d'un modèle d'intelligence artificielle (IA). Les facteurs associés au risque d'évolution neurologique défavorable ainsi qu'au décès ont également été déterminés comme objectif secondaire par l'algorithme d'IA. En effet, dans la littérature, l'un des facteurs de risque prédictif les plus robuste d'ICR est l'épaisseur de sang présent dans les espaces sous arachnoïdiens. Les scores radiologiques permettant de grader ce facteur ont été modifiés depuis le premier score suggéré par Takemae en 1978 puis par Fisher (19,20). A partir des années 2000, des algorithmes mathématiques de type « machine-learning » ou d'intelligence artificielle se sont développés dans de nombreux domaines et se sont démocratisés (analyse financière, génie logiciel, adaptation de sites Web, analyse prédictive en matière juridique et judiciaire, interfaces cerveau-machine, moteurs de recherche, aide aux diagnostiques,). C'est dans les années 50 et grâce à l'informaticien américain Arthur Samuel que nait le terme de « machine-learning » et que le premier algorithme d'IA est créé par IBM. Sa tâche consistait à jouer au jeu de dame tout en s'améliorant au fur et à mesure des parties jouées.

Ces modèles ont une capacité d'apprentissage à partir des données afin d'améliorer leurs performances à résoudre des tâches sans être explicitement programmés pour chacune. Ainsi il nous a semblé intéressant d'utiliser un de ces modèles d'IA connu sous le nom de AdaBoost appliqué au modèle Random Forest (RF) (21–25) ou Arbre de Forêt Aléatoire afin d'étudier les facteurs associés au risque d'ICR, de pronostic neurologique défavorable et de décès. En effet, cet algorithme est particulièrement efficace afin de repérer les liens entre une variable à expliquer et des prédicteurs et peut ainsi trouver une application dans le domaine médical.

En incluant l'ensemble de ces résultats avec la variation horaire de chaque variable hémodynamique et thermique par rapport à J2 (jour de référence) avec la courbe de convolution temporelle, reflet de l'incidence des épisodes d'ICR de notre population, nous avons conçu un modèle multiparamétrique heuristique composite dynamique prédictif à priori du risque d'ICR au cours du séjour de notre population de patients atteints d'HSA grave.

II. MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique qui a été menée au sein du service de Réanimation Polyvalente du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de la Timone. L'ensemble des patients entrés à la réanimation pour une HSA post rupture anévrysmale au cours de la période allant du 1er janvier 2010 au 31 janvier 2018 ont été inclus.

L'ensemble des patients pour qui une HSA par rupture anévrysmale a été confirmée par une angiographie cérébrale ont été inclus sans restriction d'âge ou de comorbidités.

Les critères d'exclusion étaient l'absence de cause retrouvée à l'artériographie pour expliquer l'HSA, les causes post-traumatiques, les HSA secondaires à une rupture de malformation artérioveineuse cérébrale, l'absence de dossiers complets permettant l'analyse des critères de jugement principaux et secondaires et le décès survenu dans les premières 24h.

II.1. Recueil de données

II.1.1. Etude des facteurs de risque prédictif du risque d'ICR, de devenir neurologique défavorable et de décès

L'ensemble des données a été recueilli à partir des dossiers médicaux papiers ou informatisés de chaque patient et consigné dans une fiche de recueil standardisée sous la forme d'un tableau Excel.

L'ICR était définie comme l'apparition d'un nouveau déficit neurologique, d'une confusion ou d'une perte de 2 points au Glasgow Score ; à distance de la sécurisation anévrysmale ; associé à un vasospasme angiographique.

Les variables recueillies ont concerné : les caractéristiques démographiques des patients (âge, sexe) , les caractéristiques anthropomorphiques (poids, taille, IMC), la durée du séjour, les antécédents et facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, dyslipidémie, diabète, tabagisme actif), les antécédents médicaux (alcoolisme, migraine, syndrôme dépressif, hypothyroïdie, artériopathie/vasculopathie, polykystose rénale), leurs traitements habituels (IEC, ARA 2, inhibiteurs calciques, antiagrégants, anticoagulants, statines, antidiabétiques oraux), le score IGS2 , le score WFNS, le score de Fisher modifiée, le score de Glasgow ainsi que le score d'Hijdra à l'entrée en réanimation

Le score d'Hijdra (26,27) (**Annexe 1**) est une échelle de gradation de la quantité de sang présente au niveau des espaces sous arachnoïdiens à partir d'une imagerie cérébrale (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique). La quantité de sang présente au niveau des espaces méningés (la scissure inter-hémisphérique frontale, les 2 scissures sylviennes au niveau basale et latérale, les 2 citernes supra-sellaires, les 2 citernes ambiantes et la citerne quadrigéminale) ainsi qu'au niveau des 4 ventricules (les 2 ventricules latéraux, le 3ème et le 4ème ventricule) est cotée de 0 (absence de sang) à 3 (espace complètement rempli de sang). Les 2 scores sont additionnés afin de définir le Hijdra score total d'une valeur de 0 à 42.

Certaines caractéristiques cliniques à l'entrée comme la présence d'un déficit neurologique et le mode de survenue ont été recueillis. Les caractéristiques anévrysmales ont également été récupérées (taille, nombre, localisation au niveau du réseau artériel cérébral, traitement chirurgical ou par embolisation) de même que les complications qui ont pu émailler le séjour des patients (HTIC, hydrocéphalie, cerebral salt wasting syndrôme, SIADH, épilepsie, syndrome de Tako-Tsubo) et le traitement appliqué en cas de survenue d'un vasospasme symptomatique (angioplastie mécanique, chimique intra artériel, traitement médical).

Le devenir neurologique évalué par le score de GOS et de Rankin a été calculé pour chaque patient à la sortie d'hospitalisation ainsi que la survenue ou non du décès.

II.1.2. Etude du profil hémodynamique

Les mesures de pression artérielle ont été réalisées par l'intermédiaire de cathéters de mesure invasive de pression. La température centrale a été monitorée à l'aide de sonde thermiques vésicales ou œsophagiennes.

Le recueil horaire au cours du séjour des pressions artérielles systoliques (PAS), diastoliques (PAD), moyenne (PAM) ainsi que la fréquence cardiaque (FC) et la température centrale (TC) a été réalisé grâce au logiciel ReaScopy conçu par le Dr François Antonini et connecté aux moniteurs de surveillance de chaque patient. Un exemple de courbes de recueil est disponible en annexe (**Annexe 2**). Le logiciel n'ayant été introduit qu'à partir de l'année 2014 et connecté uniquement aux moniteurs de l'unité de réanimation, le profil des constantes vitales n'a été analysé que chez des patients ayant séjourné en réanimation et à partir du mois de septembre 2015.

II.2. Analyse statistique

Les variables continues (respectivement catégorielle) sont présentées sous la forme de moyennes (respectivement médiane) +/- écarts types.

Les variables qualitatives sont présentées sous la forme de pourcentages ou d'effectifs.

II.2.1 Etude des facteurs de risque prédictif du risque d'ICR

Une analyse univariée a été utilisée en utilisant les tests du Chi2 ou test exact de Fisher afin de réaliser la comparaison des variables qualitatives

Concernant la comparaison des variables quantitatives nous avons réalisé le test de Mann Whitney (comparaison des médianes) ou le test t de Student (comparaison des moyennes)

Par la suite, les facteurs indépendants associés à la survenue d'une ICR étaient déterminés grâce à un modèle de régression logistique. Les variables ayant une valeur de $p< 0.05$ lors de l'analyse univariée ont été inclues dans le modèle d'analyse multivariée

Le modèle final exprimait le risque sous forme d'odds ratio (OR) et d'intervalles de confiance (IC) de 95%. La signification statistique était définie par une valeur de $p<0.05$

II.2.2. Etude du profil hémodynamique et thermique

*L*a moyenne journalière de chaque variable a été réalisée grâce au logiciel Matlab® (the Mathworks, Nantucket, Massachussetts, USA) après pré traitement des données notamment le retrait des artefacts dus au flush et aux épisodes de déconnection des cathéters artériels. L'enregistrement des données a concerné une durée maximale de séjour de 21 jours car cette période correspond à la période à risque d'occurrence de l'ICR.

Le profil des constantes hémodynamiques et thermiques au cours du séjour des patients a été modélisé sous la forme de courbes temporelles grâce au logiciel `Matlab®` à partir des moyennes journalières de chaque variable. Une étude de la variation relative de la valeur moyenne journalière de la PAM, PAS, PAD, FC et de la température centrale a été réalisée grâce au test de Mann – Whitney Utest afin de comparer les profils des différents groupes (ICR + versus ICR- ; GOS >4 versus GOS <4, patients décédés versus survivants).

II.2.3. Algorithme d'intelligence artificielle : L'algorithme de type AdaBoost appliqué aux arbres de décision

Le modèle d'IA de type AdaBoost est le modèle choisi dans notre étude afin de classer chaque variable explicative en fonction de ses liens avec l'ICR. Le lien de ces variables avec l'évolution vers le décès ainsi que le devenir neurologique défavorable ont également été étudiés comme objectif secondaire.

Un arbre de décision est un outil d'aide à la décision représentant un ensemble de choix sous la forme graphique d'un arbre. Les différentes décisions possibles sont situées aux extrémités des branches (les « feuilles » de l'arbre), et sont atteints en fonction de décisions prises à chaque étape.

AdaBoost (ou *adaptive boosting*) est, en intelligence artificielle et en apprentissage automatique, un méta-algorithme. Il peut être utilisé en association avec de nombreux autres types d'algorithmes d'apprentissage afin d'en améliorer les performances. Les sorties des autres algorithmes (appelés *classeurs faibles*) sont combinées en une somme pondérée qui représente la sortie finale du classeur *boosté*. AdaBoost est adaptatif dans le sens où les classeurs faibles subséquents sont ajustés en faveur des échantillons mal classés par les classeurs précédents.

AdaBoost est notablement sensible aux données bruitées ou peu corrélées. Toutefois, dans certains problèmes, il peut s'avérer moins porté au surapprentissage que d'autres algorithmes. Les sous-classeurs utilisés peuvent être des arbres de décision. D'ailleurs, AdaBoost (avec des arbres de décision comme classeurs faibles) est souvent désigné comme le meilleur classeur clé-en-main.

AdaBoost utilise un ensemble d'arbres de classification sur une fraction aléatoire des données. Le logiciel déduits l'ordre et l'importance des variables explicatives ainsi qu'un « arbre moyen ». Le logiciel MatLab© est le logiciel utilisé afin réaliser l'analyse de type Random Forest dans notre étude.

Les variables suivantes ont été intégrées à l'algorithme : sexe, âge, IMC, tabagisme, alcoolisme, HTA, vasculopathie, dyslipidémie, traitement antiagrégant, traitement anticoagulant, mode de révélation sous la forme de crises convulsives, déficit neurologique à la prise en charge, score WFNS, score de Fisher , score de Glasgow, score d'Hijdra, territoires du polygone de Willis porteur de l'anévrysme, traitement par embolisation et neurochirurgie, HTIC et OAP neurogénique, afin de déterminer leur lien avec le décès, l'évolution neurologique défavorable et l'ischémie cérébrale retardée.

Les résultats sont représentés sous la forme d'une courbe ROC pour chacune des 3 variables à expliquer. Y est associée une matrice de confusion ou tableau exprimant les données observées ainsi que les données prédites par l'algorithme, ainsi donc les valeurs de spécificité, sensibilité, la valeur prédictive positive et négative du test.

Enfin un graphique final permet de représenter l'importance du lien de chaque variable explicative étudiée avec la variable ICR, décès et pronostic neurologique défavorable.

II.2.4. Conception du modèle multiparamétrique composite : combinaison d'un modèle de probabilité clinique et d'indices dynamiques

Il s'agit d'une combinaison par produit des 3 probabilités :

- L'indice de probabilité clinique à priori déterminé par le modèle AdaBoost appliqué aux arbres de forêt aléatoire après 24h de séjour en réanimation.
- L'indice de probabilité hémodynamique permettant de concevoir un indice dynamique. Ce dernier comprend les variations relative des valeurs de pression artérielle (moyenne, systolique et diastolique), de fréquence cardiaque et de température ; le jour de survenue de l'ICR pour le groupe présentant une ICR et de J6 pour le groupe ne présentant pas d'ICR (jour médian dans notre population d'occurrence des épisodes d'ICR); par rapport aux valeurs de références établies à J2. Les variations relatives des moyennes horaires ont été réalisées grâce à un test de Mann-Whitney Utest
- L'indice de probabilité temporel qui représente l'incidence des épisodes d'ICR de notre population de patients au cours du séjour sous la forme d'une courbe super-gaussienne.

Enfin, un algorithme d'intelligence artificielle (AdaBoost M1) est utilisé pour établir un score horaire à 2 sorties : ICR présente ou non.

Cette étude a été approuvée par le CPP 1 Sud Méditerranée (RO – 2015/17) et la CIL d'établissement.

III. RESULTATS

III.1. Population

Parmi les 596 patients admis pour HSA en réanimation sur la période d'étude, 26 patients ont été exclus d'emblée (11 dossiers incomplets, 12 patients en état de mort encéphalique ou décédés dès J1, 3 patients pris en charge initialement dans un autre centre hospitalier).

Sur les 570 dossiers restants, 389 (68%) présentaient une HSA secondaire à une rupture anévrysmale. Les 181 (31%) autres HSA ont été exclues car d'origine indéterminée (artériographie blanche (16.1%), d'origine traumatique (10.3%) ou secondaire à une rupture de MAV (5.2%).

Parmi les 389 dossiers, les données de monitoring de 60 patients étaient exploitables lors de leur séjour en réanimation sur la période allant du 1er septembre 2015 au 31 janvier 2018. Parmi ces 60 patients, 32 ont présenté une ICR et 28 en ont été indemnes. Les 329 autres patients étaient exclus de l'analyse des données pour des raisons diverses : date de séjour antérieure à septembre 2015, séjour exclusif en USC (moniteurs non connectés au logiciel de recueil des constantes ReaScopy), séjour en réanimation avec survenue de l'ICR en USC, données incomplètes, durée de séjour en réanimation inférieure à 5 jours.

Figure 1 : Flow Chart

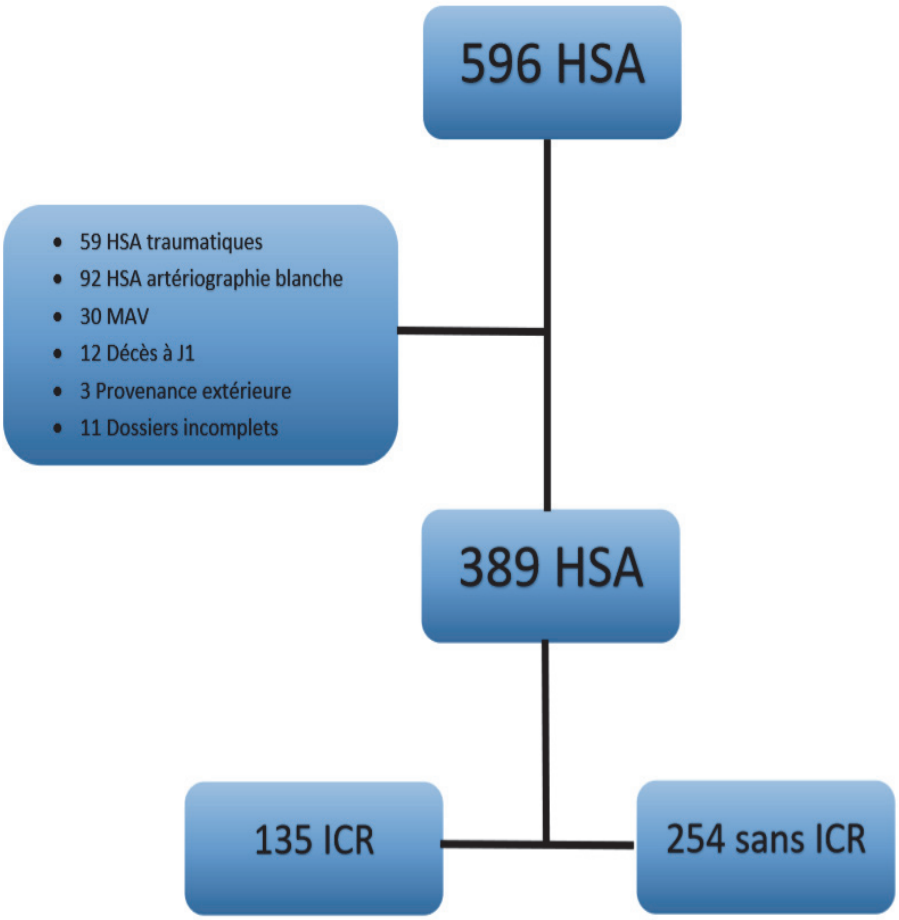


Figure 1: Flow Chart

La cohorte ; dont la description est détaillée en annexe (**Tableau 1**) ; est composée majoritairement de femmes (n : 247 ; 63%) ; l'âge médian est de 53ans [46-62] avec un score IGS 2 médian à l'entrée de 31 [21-47].

En ce qui concerne les échelles d'évaluation cliniques de gravité de l'HSA, on retrouve dans notre cohorte des scores WFNS et de Glasgow médian à l'entrée en réanimation respectivement de 2 [1-4] et 13 [7-15]. Les scores radiologiques de gravité ; à savoir le score de Fisher modifié et le score d'Hijdra ; avaient des valeurs médianes à l'entrée en réanimation, respectivement à 4 [3-4] et 24 [21-47].

La durée médiane de séjour était de 15 jours [7-24]. La procédure de traitement de l'anévrysme était représentée majoritairement par la procédure radiologique interventionnelle avec au total 278 embolisations ce qui concerne 71.4% des patients. Le traitement neurochirurgical a concerné 111 patients soit 28.6%. 23 patients (5.9%) n'ont pas bénéficié de sécurisation anévrysmale.

Au sein de notre cohorte, 135 patients (35%) ont développé au moins un épisode d'ICR avec un jour médian de survenue évalué à 6 jours [5-9]. Le décès hospitalier a concerné 76 patients soit 19.5% de la population.

A la sortie d'hospitalisation, les scores médians de Rankin et de GOS étaient respectivement de 2 [1-4] et 4 [3-5].

III.2. Evaluation des facteurs de risque d'ICR par régression logistique

En analyse univariée, il n'est pas retrouvé de différence statistiquement significative dans le groupe ayant présenté un épisode d'ICR (ICR+) et celui n'en ayant pas présenté (ICR-) sauf en ce qui concerne l'âge, la durée moyenne de séjour, les modalités de traitement de l'anévrysme et les complications (**Tableau 2**).

En effet, les patients qui présentent une ICR sont plus jeunes 52 [44-58] ans versus 55 [47-63] ans, p=0.002 que les patients qui ne présentent pas d'ICR au cours de leur évolution clinique. De même, la durée de séjour est plus importante chez les patients atteints d'ICR : 28 [15-29] jours versus 17 [4-20] jours, p< 0.001.

D'autre part, l'apparition d'une hydrocéphalie est plus fréquente dans le groupe qui évolue vers une ICR : 69 (51%) versus 92 (36%), p=0.005. De même, le score d'Hijdra est plus important chez les patients qui évolueront vers un état d'ICR : 24 [20-31] versus 19 [9-30], p<0.001, tout comme le score de Fisher : 3 [3-4] versus 4 [3-4], p=0.009.

Concernant le traitement anévrysmal, l'embolisation a été la procédure la plus représentée chez les patients qui évolueront ensuite vers l'ICR : 108 (80%) versus 169 (66.5%), p=0.08. En revanche, l'abstention thérapeutique concerne majoritairement les patients qui ne se sont pas compliqués d'ICR : 22 (8.5%) versus 1 (0.7%).

L'analyse en régression logistique est la méthode d'analyse multivariée choisie dans cette étude afin d'évaluer les facteurs de risques prédictifs. Les variables précédemment décrites significatives en analyse univariées ont été intégrées dans l'analyse multivariée.

Ainsi le score d'Hijdra est significativement associé au risque de développer une ICR (OR=1.053 IC 95% [1.02-1.08] p<0.01), ainsi que le Glasgow score (OR=1.15 IC95% [1.0-1.326] p= 0.05), le score WFNS (OR=1.5 IC 95% [1.008-2.254] p=0.046) et la réalisation d'une embolisation (OR=2.2 IC 95% [1.173-4.231] p=0.014).

L'âge élevé (OR=-0.971 IC 95% [0.950-0.993] p= 0.011) semble significativement associé à un moindre risque de développer une ICR.

Le sexe masculin (OR=-0.647 IC 95% [0.380-1.099] p=0.107), Le score IGS2 (OR=0.98 IC95% [0.967-1.011] p=0.331), le score de Fisher modifié (OR= 1.09 [0.765-1.576] p=0.612) sont non significatifs en ce qui concerne leur association avec le risque de développer une ICR en analyse multivariée

III.3. Etude des profils hémodynamiques et thermiques au cours du séjour en réanimation

III.3.1. Caractéristique de l'échantillon de 60 patients atteints d'HSA utilisés pour l'étude des profils hémodynamiques et thermiques (Tableau 3 en annexe)

L'échantillon de 60 patients est composé en grande majorité de femmes (n: 44 (73%)), l'âge médian est de 54 ans [48-64] et l'IGS 2 médian à l'entrée est de 38 [28-50].

Les scores WFNS et de Glasgow médian à l'entrée en réanimation sont respectivement de 3.5 [2-5] et 12 [5-14]. En ce qui concerne les scores radiologiques de gravité ; notamment le score de Fisher modifié et le score d'Hijdra; ces derniers avaient des valeurs médianes à l'entrée en réanimation, respectivement à 4 [3-4] et 26 [19-32].

L'embolisation a été la procédure la plus utilisée afin de traiter sécuriser l'anévrysme (n :42 (70%)). Le traitement neurochirugical a été réalisé chez 14 patients soit 23%. L'abstention thérapeutique a été décidée chez 4 patients (7%).

La durée médiane de séjour est de 19 jours [12-26]. 11 patients sont décédés soit 18% de l'échantillon. A la sortie d'hospitalisation, les scores médians de Rankin et de GOS étaient respectivement de 3 [1-4] et 4 [3-5].

III.3.2. Profils hémodynamiques et thermiques de la population d'HSA

1. Evolutivité de la fréquence cardiaque

L'évolution au cours du séjour de la fréquence cardiaque chez les patients atteints d'HSA se modélise sous la forme d'une courbe en cloche (**Figure 2**) avec un sommet et donc des valeurs maximales atteintes autour du 10ème jour après l'occurrence de l'HSA. On observe ensuite que les valeurs atteignent un plateau, équivalent à une valeur moyenne de FC de 87/min, et qui s'étend de J10 à J15. Enfin survient une décroissance progressive de ces valeurs. Cette augmentation est modeste de 6.1 % mais significative (p<0.05)

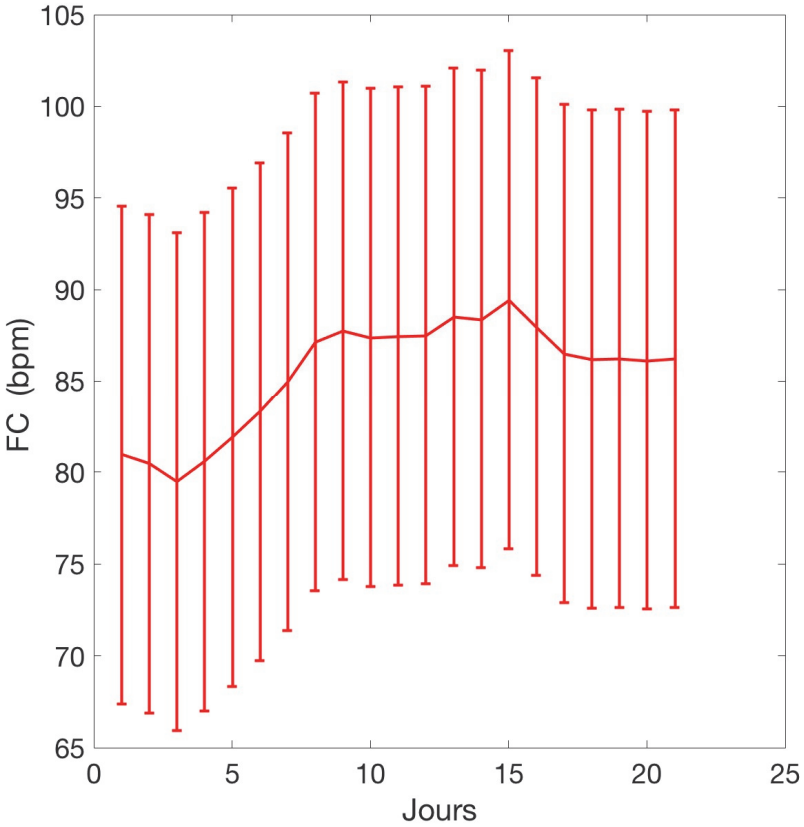


Figure 2 : Evolutivité de la fréquence cardiaque des patients atteints d'HSA au cours de leur séjour en réanimation sur un suivi de 21jours *: on constate une ascension progressive des valeurs de FC débutant à J2 jusqu'à des valeurs maximales atteintes à J10, puis une phase de stabilisation des valeurs de J10 à J15.*

2. *Evolutivité de la pression artérielle systolique*

On observe une tendance superposable à celle de la fréquence cardiaque avec une phase de croissance qui débute dès l'entrée en réanimation pour enfin atteindre une valeur maximale moyenne de 140mmHg comprise autour de J10. Une décroissance est par la suite visible avec un nadir atteint à J17 puis une ré-ascension nette vers J19-J20 (**Figure 3**).

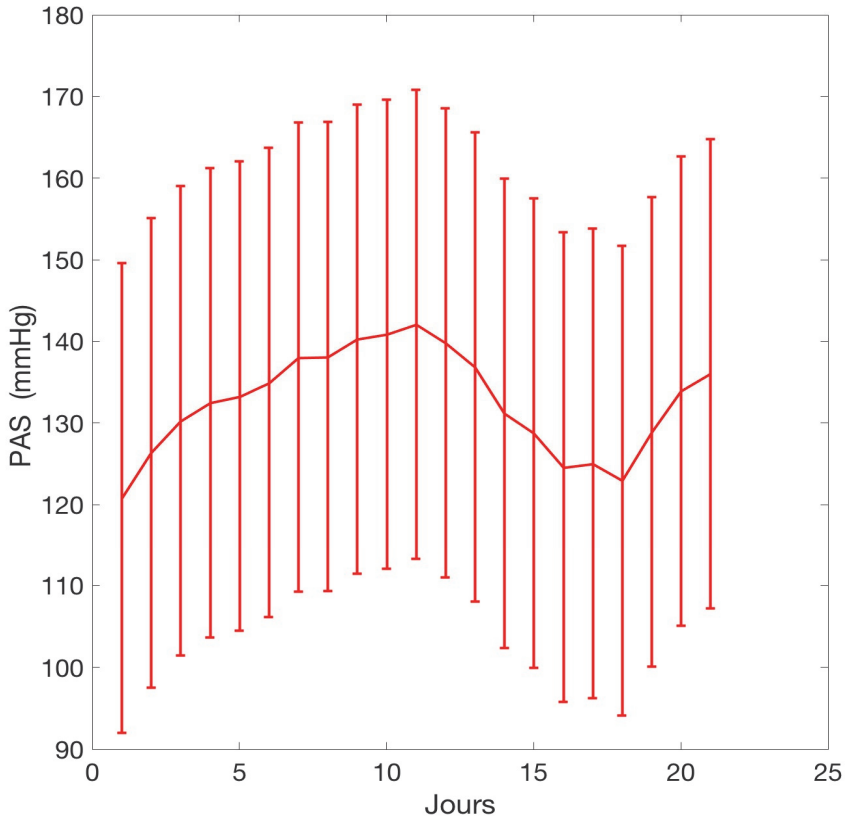


Figure 3: Evolutivité de la pression artérielle systémique des patients atteints d'HSA grave au cours de leur séjour en réanimation sur un suivi de 21jours : *on note une augmentation progressive des valeurs de PAS avec un maximum atteint à J10 puis une décroissance progressive jusqu'au nadir atteint à J17 suivi d'une nouvelle progression des valeurs de PAS dès J19.*

3. *Evolutivité de la pression artérielle diastolique*

L'évolution au cours du séjour de la pression artérielle diastolique est similaire à celle de la pression artérielle systolique mais reste cependant moins marquée avec des valeurs croissantes depuis J0 jusqu'à obtenir des valeurs maximales de J7 à J12 comprises autour de 70mHg. Enfin on observe une décroissance à partir de J12 pour enfin croitre de nouveau dès J19 (**Figure 4**).

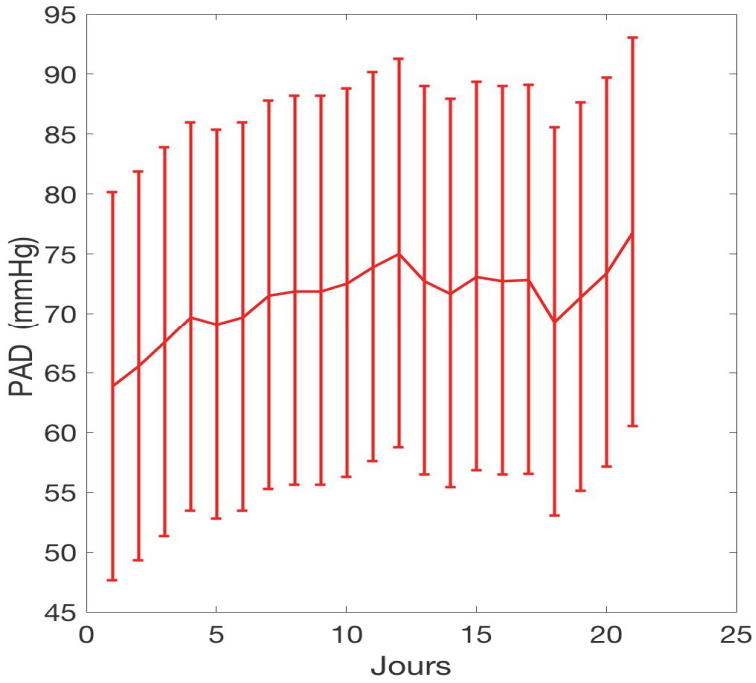


Figure 4: Evolutivité de la pression artérielle diastolique des patients atteints d'HSA grave au cours de leur séjour en réanimation sur un suivi de 21jours*: on observe une augmentation progressive des valeurs dès J0 jusqu'à une phase de plateau atteinte dès J7 et se terminant à J17. On note une nouvelle phase de croissance à J19*

4. *Evolutivité de la pression artérielle moyenne*

La cinétique des valeurs de la pression artérielle moyenne semble moins dynamique avec des valeurs qui sont croissantes mais de manière plus progressive de J0 à J5 pour atteindre une valeur moyenne plateau de J5 à J12 autour de 90 mmHg (**Figure 5**). Une phase de décroissance est aussi visible. Celle-ci s'amorce dès J13 et est suivie d'une nouvelle phase de croissance plus marquée à J19.

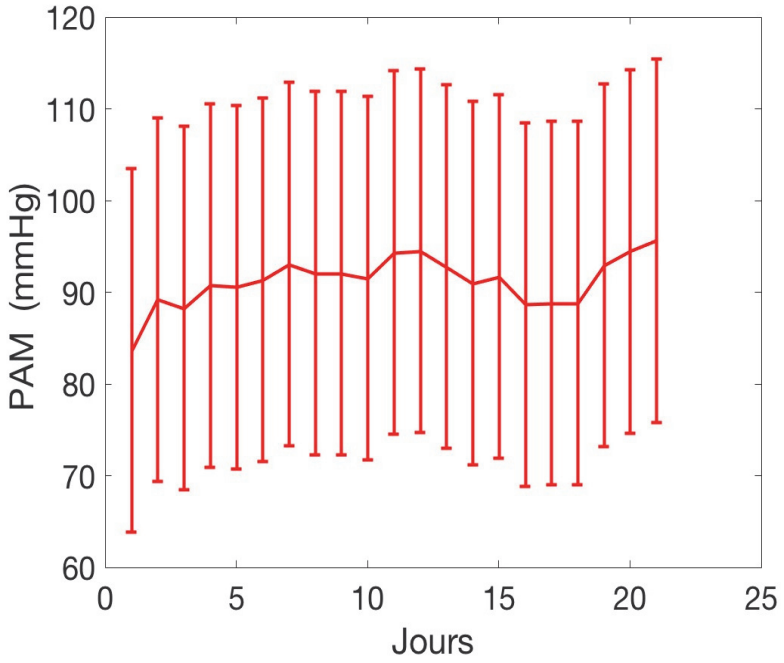


Figure 5: Evolutivité de la pression artérielle moyenne des patients atteints d'HSA grave au cours de leur séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours*: on peut observer une progressive phase de croissance des valeurs de J0 à J5. Le plateau de J5 à J12 et suivi d'une phase de décroissance qui se termine à J19. Une nouvelle phase de croissance des valeurs de PAM débute à J19.*

5. *Evolutivité de la température centrale*

L'évolution de la température moyenne (**Figure 6**) et de ma température maximale (**Figure 7**) suit une courbe en forme de cloche tout comme celle de la pression artérielle systémique. Le sommet de cette parabole est cependant atteint plus précocement à J6 (jour médian du spasme dans notre population) avec une valeur moyenne de température de 37.7°c et une valeur moyenne de température maximale de 38.4°c. On peut par la suite observer une défervescence thermique qui survient dès J7 pour finalement atteindre les valeurs thermiques enregistrées à l'entrée en réanimation à J20 en ce qui concerne la température centrale moyenne. En effet, la phase de décroissance de la température maximale est plus marquée et les valeurs atteintes à J20 correspondent aux valeurs minimales enregistrées au cours des 21 jours de suivi.

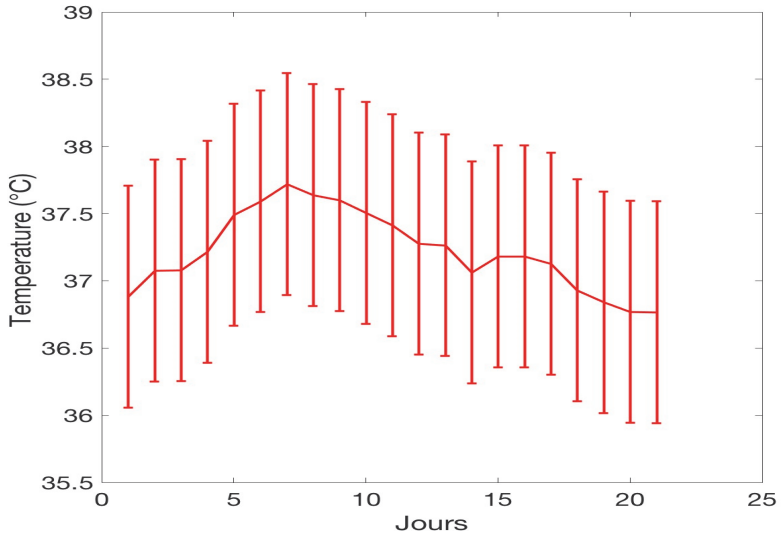


Figure 6 : Evolutivité de la température centrale moyenne des patients atteints d'HSA grave au cours de leur séjour en réanimation sur un suivie de 21 jours *: on constate une croissance nette des valeurs moyennes de la température dès J0, les valeurs maximales étant atteintes à J6. A J7 survient une défervescence thermique progressive pour atteindre à J20 des valeurs basales observée à J0*

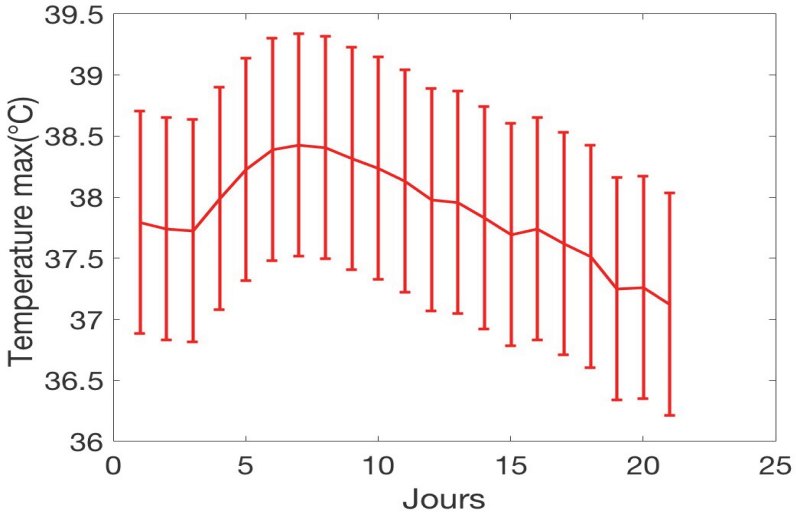


Figure 7 : Evolutivité de la température centrale maximale des patients atteints d'HSA grave au cours de leur séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours: *on constate une croissance nette des valeurs moyennes de la température dès J0, les valeurs maximales étant atteintes à J6. Survient à J7 une défervescence thermique progressive jusqu'aux valeurs basales d'entrée atteintes à J20*

6. *Etude de la variabilité des paramètres de FC et de PAS*

L'étude de la variabilité des valeurs de fréquence cardiaque (**Figure 8**) révèle essentiellement une variabilité importante lors des 4 premiers jours du séjour. Cette variabilité chute dès J5 pour atteindre un plateau de variabilité à J7 qui restera constant jusqu'à la fin du suivi de 21 jours.

En ce qui concerne la variabilité de la pression artérielle systolique (**Annexe 3**), on observe une courbe en dent de scie révélant une variabilité importante et constante tout au long du séjour mais qui semble prédominer au cours des 5 premiers jours de suivi puis entre J10 et J15.

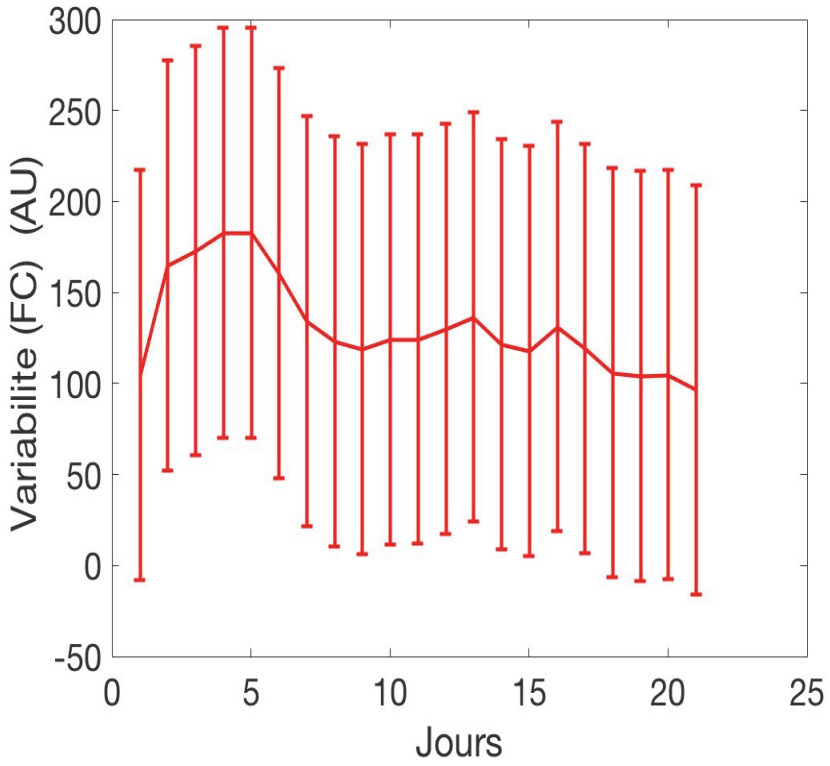


Figure 8 : Evolutivité de la variabilité du signal de la fréquence cardiaque des patients atteints d'HSA graves au cours de leur séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours *: la variabilité est marquée au cours des 4 premiers jours du séjour. Cette variabilité chute dès J5 et atteint un plateau à J7.*

Après l'étude du profil hémodynamique et thermique de notre population générale d'HSA, sont exposés par la suite la comparaison des profils de ces mêmes variables en ce qui concerne le sous-groupe atteints d'ICR versus le sous-groupe non atteint d'ICR, le sous-groupe d'individus décédés versus le sous-groupe survivant et le sous-groupe à évolution neurologique favorable versus le sous-groupe à évolution neurologique défavorable.

III.3.3. Patients présentant une HSA évoluant vers une ICR et patients indemnes d'ICR : comparaison de leurs profils hémodynamiques et thermiques

1. Caractéristiques des patients en fonction de leur statut vis-à-vis de l'ICR

Au sein de l'échantillon de 60 patients utilisés pour étudier le profil hémodynamique et thermique des patients atteints d'HSA, 28 patients sont indemnes d'ICR et 32 développeront une ICR au cours de leur séjour en réanimation. Le **Tableau 4** en annexe résume les caractéristiques des patients.
On peut constater que les patients sont comparables en ce qui concerne l'âge, la répartition des sexes au sein des 2 groupes, les antécédents de vasculopathie, d'HTA, de diabète, de dyslipidémie, de tabagisme et en termes de complications. De même, il n'existe pas de différence entre les 2 groupes en ce qui concerne les échelles neurologiques cliniques et radiologiques de gravité à l'entrée (WFNS, Glasgow score, Fisher modifié, Hijdra score $p>0.05$). De même, les patients ont bénéficié dans les mêmes proportions du traitement radio-interventionnel ou neurochirurgical.
Les différences statistiquement significatives concernent la durée de séjour avec une durée moyenne et médiane de séjour plus prolongée chez les patients qui ont présenté une ICR (26 [18-29] vs 14 [3-19] $p<0.001$), l'abstention thérapeutique qui a majoritairement concernée les patients de l'échantillon ICR – (4 (14%) vs 0 (0%) $p<0.02$) tout comme le décès , les patients n'ayant pas présenté d'ICR ont une mortalité significativement supérieure (11 (39%) vs 0 (0%)). La dernière différence concerne le GOS score à la sortie de réanimation qui est supérieur dans le groupe qui a présenté une ICR au cours du séjour (3.8 [3-5] vs 3 [1-5]).

2. Comparaison des profils évolutifs de la fréquence cardiaque

L'évolution de la fréquence cardiaque (**Annexe 4**) des patients qui présenteront une ischémie cérébrale retardée est superposable à celle des patients qui n'en présenteront pas au cours des 21 jours de monitoring ($p= 0.53$). Les FC des 2 groupes croissent pour atteindre un plateau situé de J8 à J15.

3. Comparaison des profils évolutifs de la pression artérielle moyenne

Il n'existe pas de différence entre les 2 groupes en ce qui concerne les valeurs de pression artérielle moyenne du séjour ($p=0.4$). En revanche, si l'on compare les moyennes journalières de la PAM, celle des patients qui ne développeront pas d'ICR croit de manière importante pour devenir supérieure de manière significative à celle du groupe ICR + de J18 à J21 (**Figure 9**).

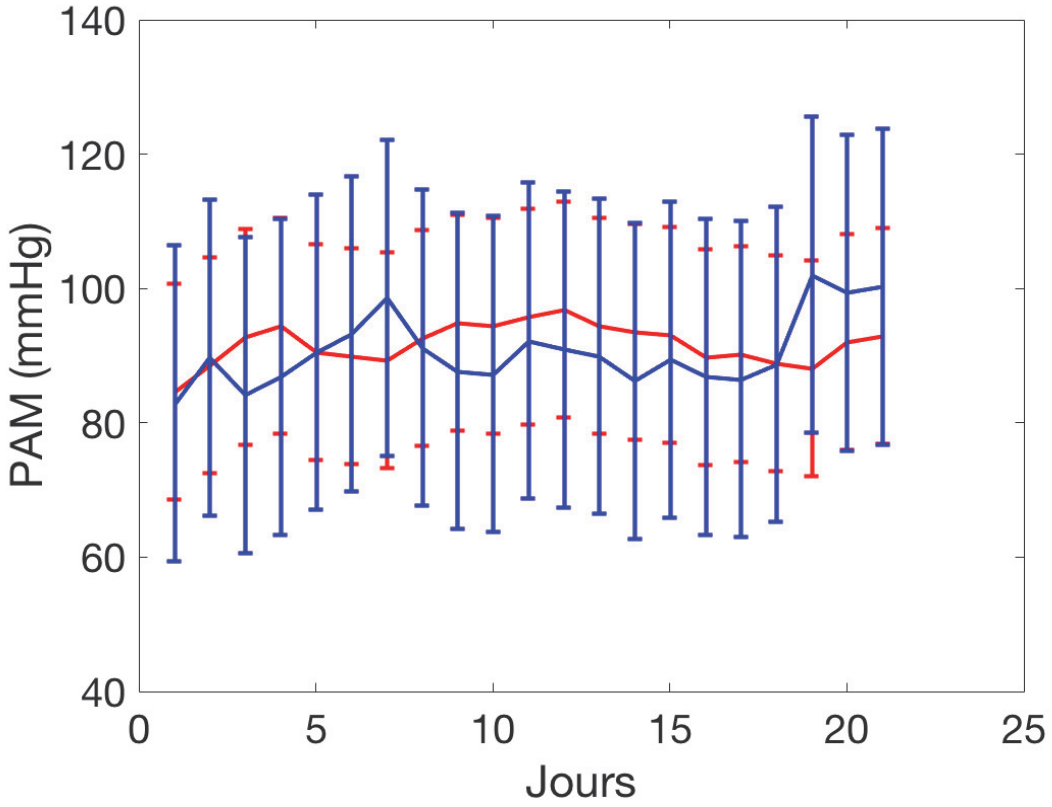


Figure 9 : Evolutivité de la pression artérielle moyenne des patients présentant une HSA non atteints d'ICR - (bleu) et atteints d'ICR + (rouge) au cours de leur séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours *: Le profil de la PAM des patients avec et sans ICR ne présente pas de différence statistiquement significative hormis dès J18 où les valeurs de PAM du groupe ICR + sont supérieures*

4. *Comparaison des profils évolutifs de la pression artérielle systolique*

On observe une différence significative dans l'évolution de la pression artérielle systolique qui est significativement supérieure dans le groupe évoluant vers un état d'ICR (p<0.01) sur l'ensemble du séjour (**Figure 10**). On note seulement une période où la tendance s'inverse et où les valeurs moyennes de PAS du groupe indemne d'ICR sont supérieures à celles du groupe évoluant vers l'ICR. En effet, à J19 on note une croissance importante des valeurs de PAS du groupe indemne d'ICR.

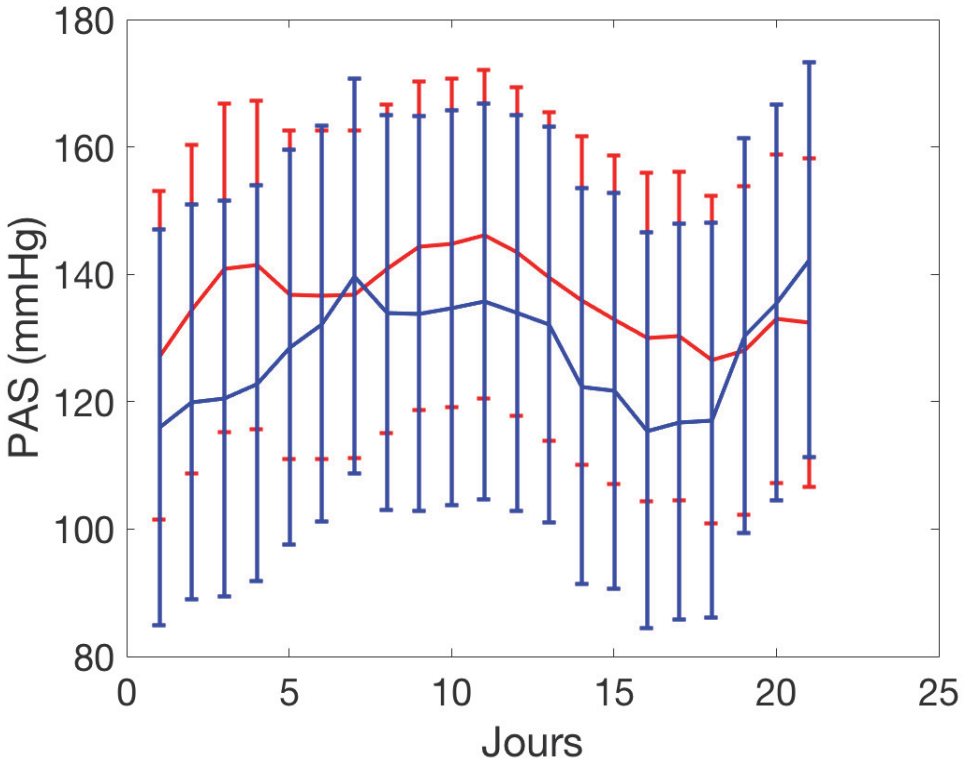


Figure 10 : Evolutivité de la pression artérielle systolique des patients présentant une HSA non atteints d'ICR – (bleu) et atteints d'ICR + (rouge) au cours du séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours : Les valeurs moyennes de la pression artérielle systolique sont significativement supérieures dans le groupe évoluant vers un état d'ICR et ce tout au long du séjour excepté à partir de J19 où la tendance s'inverse au profit des patients indemnes d'ICR

5. *Comparaison des profils de la pression artérielle diastolique*

En ce qui concerne la pression artérielle diastolique il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes au cours du séjour (p=0.169) excepté à J7 ainsi que de J18 à J21 où les valeurs de PAD du groupe qui ne présentera pas d'ICR sont significativement supérieures aux valeurs moyennes journalières de PAD du groupe qui présente une ischémie cérébrale retardée (<0.01) (**Annexe 5**).

6. *Comparaison des valeurs de pression pulsée (PAS-PAD)*

La comparaison des valeurs de pression pulsée (**Figure 11**) révèle une différence significative ($p<0.01$) tout au long du séjour et ce dès J0 avec des valeurs supérieures dans le groupe qui évoluera vers une ICR. Cette différence est particulièrement marquée sur une période allant de J0 à J10. Les valeurs de pression pulsée tendent ensuite à se pincer dans les 2 groupes passée la période à risque d'ICR et cela dès J14.

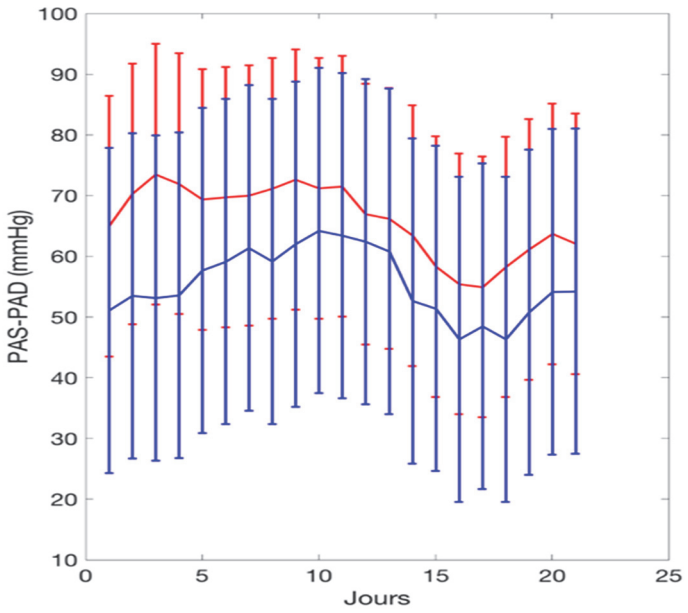


Figure 11: Evolutivité des valeurs moyennes de PP des patients présentant une HSA non atteints d'ICR (bleu) et atteints d'ICR + (rouge) au cours du séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours *: Les valeurs de PP sont supérieures et ce de manière constante tout au long du séjour dans le groupe qui évoluera vers un état d'ICR. Cette différence est particulièrement marquée sur la période s'étalant de J0 à J10*

7. *Etude de la variabilité du signal de la fréquence cardiaque*

La variabilité de la fréquence cardiaque est supérieure dans le groupe ICR + et cela tout le long de la période de suivi de 21 jours ($p<0.01$) (**Figure 12**).

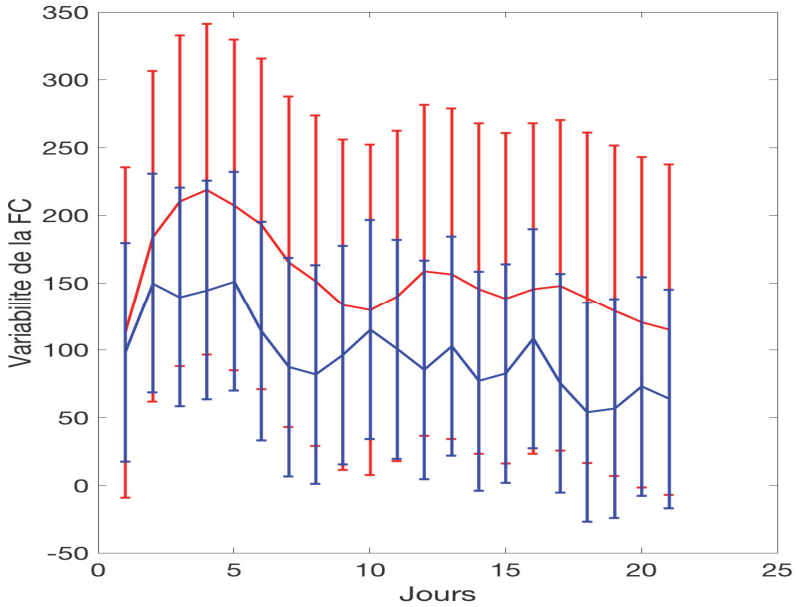


Figure 12 : Evolutivité au cours du séjour de la variabilité du signal de la FC des patients atteints d'HSA atteints d'ICR (rouge) et indemnes d'ICR (bleu) : *La variabilité de la FC est supérieure dans le groupe ICR + tout au long du séjour.*

8. *Comparaison des profils évolutifs de la température centrale moyenne*

Les valeurs moyennes de température dans les 2 groupes croissent dès J0, cependant dès J4 la TC du groupe ICR + croit de manière brutale et cette dernière devient pathologique dès J6 dans le groupe ICR + et cela jusqu'à J10 (**Annexe 6**). On note un nouveau pic thermique mais n'atteignant pas des valeurs pathologiques dans le groupe ICR + centré autour de J15. Les valeurs moyennes de température du groupe ICR – restent inférieures à 37.5°c tout au long du séjour.

9. *Comparaison des profils évolutifs de la température maximale*

Dès J0 les 2 profils thermiques croissent de manière parallèle. Dès J5, les valeurs de température maximales atteintes dans le groupe ICR + sont significativement supérieures à celles du groupe ICR- avec des valeurs moyennes maximales de 39°c versus 38.5°c dans le groupe ICR – ($p<0.05$). Une défervescence thermique vers des valeurs non pathologiques s'amorce à J10 pour le groupe développant une ICR (**Figure 13**).

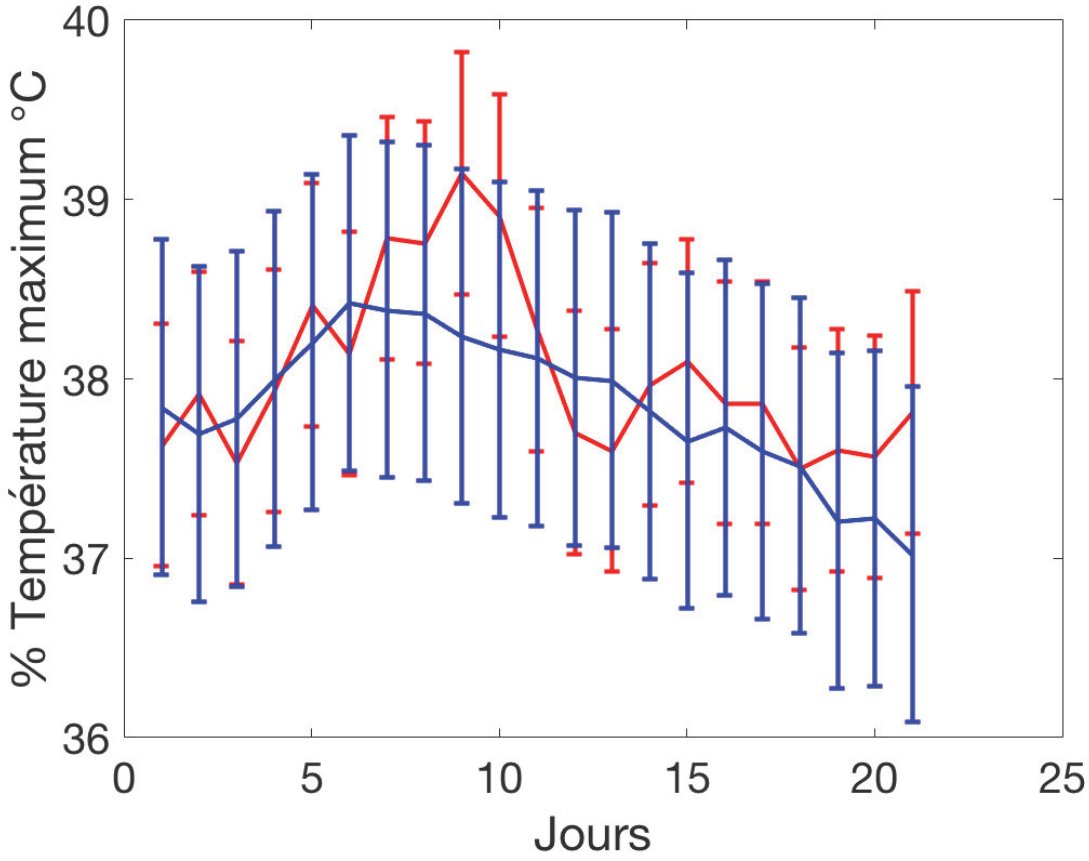


Figure 13 : Evolutivité de la température centrale maximale des patients présentant une HSA atteints d'ICR (rouge) et indemnes d'ICR (bleu) au cours de leur séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours : *Dès J0 les profils thermiques croissent. A J5, les valeurs de température maximales atteintes dans le groupe ICR + sont significativement supérieures à celles du groupe ICR- et ce jusqu'à J12. Une défervescence thermique vers des valeurs non pathologiques s'amorce à J10.*

10. Comparaison du temps passé avec des valeurs thermiques au-dessus de 39°c

On constate dans les 2 groupes que les 2 courbes croissent de manière progressive dès J0. Cependant dès J6-J7 la courbe thermique du groupe évoluant vers un état d'ICR croit de manière brutale, avec un temps passé au-delà de 39°c bien supérieur à celui du groupe ne présentant pas d'ICR. Passé J10, le temps passé à de tels niveaux thermiques s'équilibre entre les 2 groupes jusqu'à J18 où les courbes croissent de nouveau et c'est dans le groupe n'ayant pas présenté d'évènement ischémique que l'on constate un temps passé au-dessus de ces températures supérieures au groupe ICR+ ($p<0.005$) (**Figure 14**).

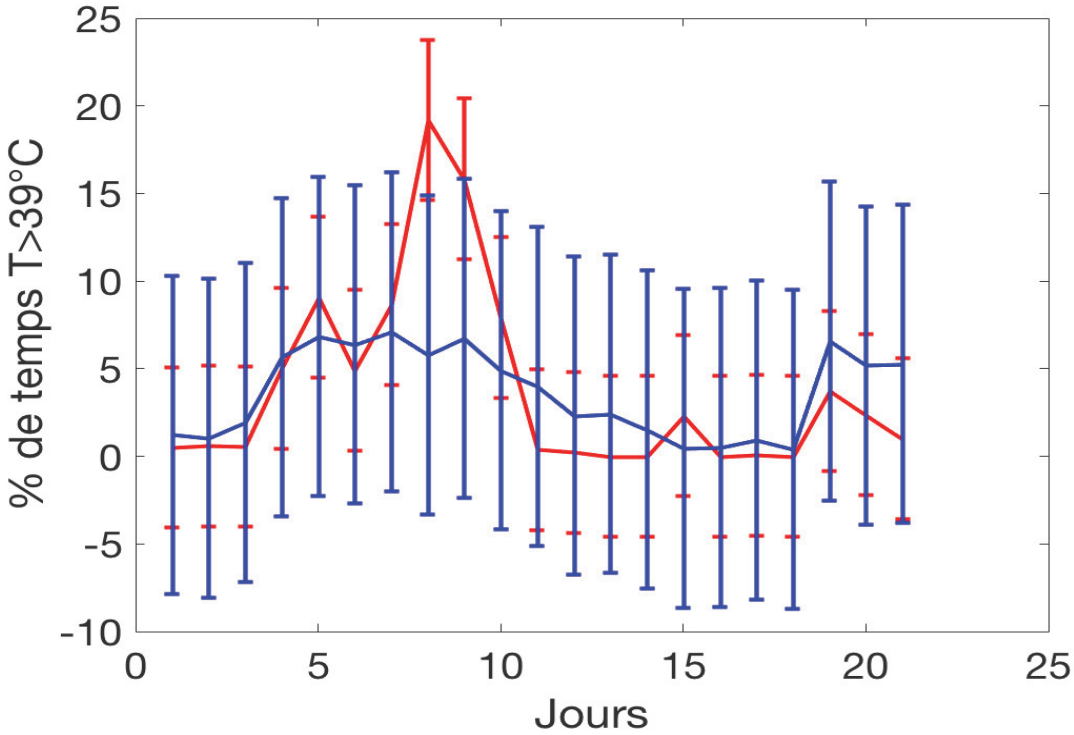


Figure 14 : Evolutivité du pourcentage de temps passé au-dessus de 39°c chez les patients présentant une HSA atteints d'ICR (rouge) et indemnes d'ICR (bleu) au cours de leur séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours : *dès J7 le temps passé au-dessus de ces T° est significativement supérieur dans le groupe ICR + et ce jusqu'à J10.*

11. Etude de la corrélation entre le profil de la fréquence cardiaque et de la température des patients présentant une ICR au cours du séjour en réanimation

On constate une corrélation forte de la fréquence cardiaque vis-à-vis de l'évolutivité de la température centrale moyenne dans le groupe présentant une ICR notamment au cours de la période d'occurrence d'ICR entre J6 et J11 (corrélation de 0.8). Cette corrélation chute passée la période à risque d'ICR autour de valeurs moyennes à 0.3.

La corrélation FC-TC dans le groupe ne développant pas d'ICR est moins importante et plus stable (corrélation moyenne de 0.4) (**Figure 15**).

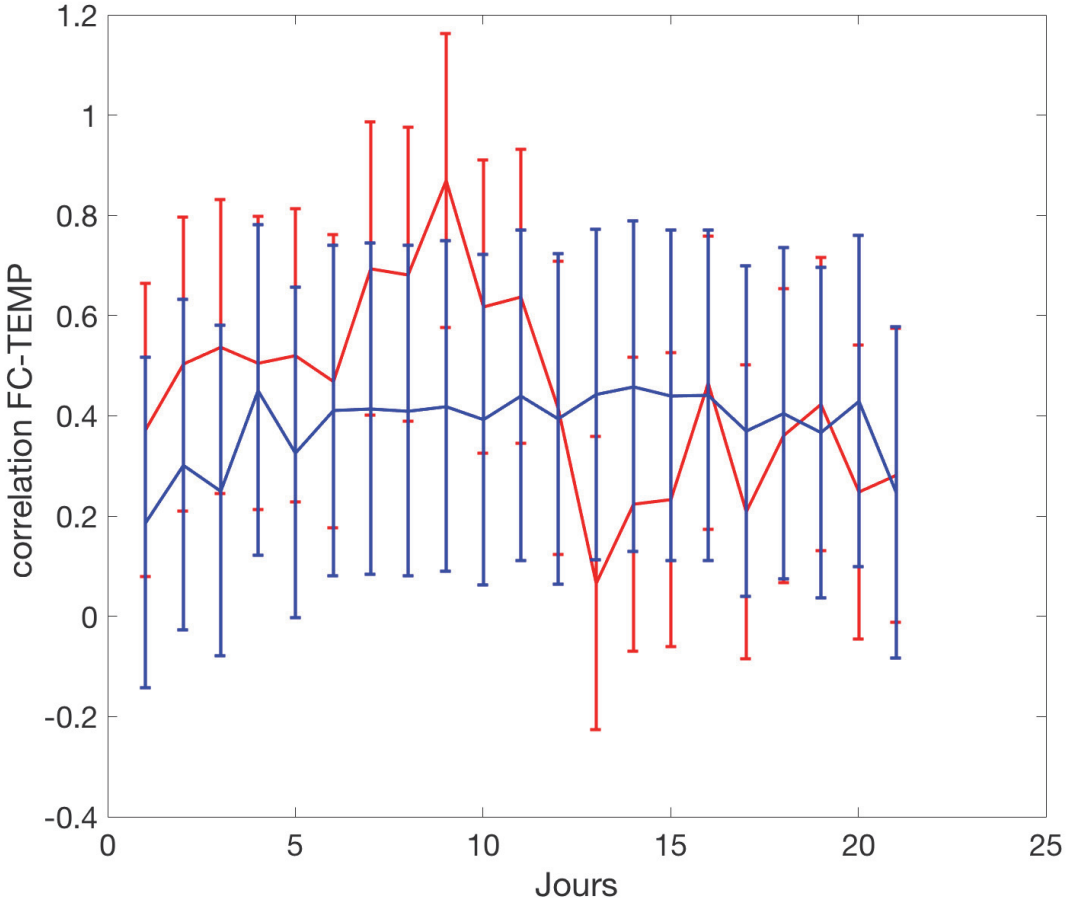


Figure 15 : Courbe de corrélation de la FC et de la température moyenne au cours du séjour en réanimation des patients atteints d'HSA développant une ICR (rouge) et indemnes d'ICR (bleu) : *On constate une corrélation forte de la fréquence cardiaque vis-à-vis de l'évolutivité de la température centrale moyenne dans le groupe ICR + notamment au cours de la période d'occurrence d'ICR entre J6 et J11. La corrélation FC-T dans le groupe ICR + est moins importante et plus stable.*

III.3.4. Comparaison des profils hémodynamiques des patients présentant une HSA avec évolution neurologique favorable (GOS score 4-5) avec ceux évoluant défavorablement (GOS Score 1-3)

1. Comparaison des profils de la pression artérielle systolique

Si l'on s'attache à comparer l'étude du profil de la pression artérielle systolique des patients qui présenteront une évolution neurologique favorable à ceux qui auront une évolution neurologique défavorable, on constate que les premiers présentent des valeurs de PAS significativement supérieures dès J2 jusqu'à J15 ($p<0.05$) (**Figure 16**). Cette différence est dotant plus marquée que l'on se situe lors de la période à risque d'ICR (J8-12). Passé J15, les deux profils tensionnels ne présentent plus de différence significative et tendent à croitre dès J19.

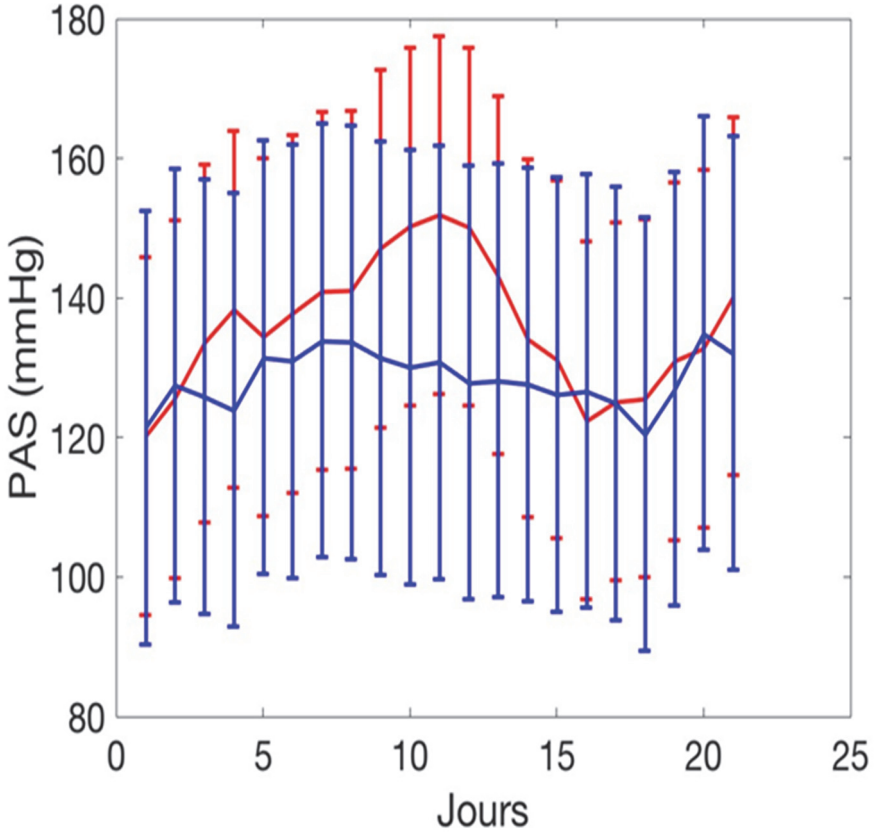


Figure 16 : Evolutivité de la PAS des patients atteints d'HSA grave avec évolution neurologique favorable (rouge) et défavorable (bleu) au cours de leur séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours *: La PAS des patients bien évoluant est significativement supérieure dès J2 et ce jusqu'à J15.*

2. *Comparaison des profils de la pression artérielle diastolique*

Il existe une différence significative entre les 2 groupes avec des valeurs moyennes de PAD supérieures dans le groupe évoluant favorablement sur le plan neurologique (**Annexe 7**). Cette différence est notable entre J2 et J3 et perdure jusqu'à J15. On observe, comme lors de la comparaison des profils de la PAS, que dès J18 les valeurs moyennes de PAD augmentent de manière brutale avec des valeurs de PAD toujours supérieures de manière significative ($p<0.005$) dans le groupe qui aura un devenir neurologique favorable.

3. *Comparaison des profils de la pression artérielle moyenne*

Il existe une différence significative entre les 2 groupes avec des valeurs moyennes de pression artérielle moyenne supérieures dans le groupe évoluant favorablement sur le plan neurologique (**Figure 17**). De manière similaire à l'évolutivité de la PAS et de la PAD, cette tendance est significative dès J2 et se maintient tout au long du séjour.

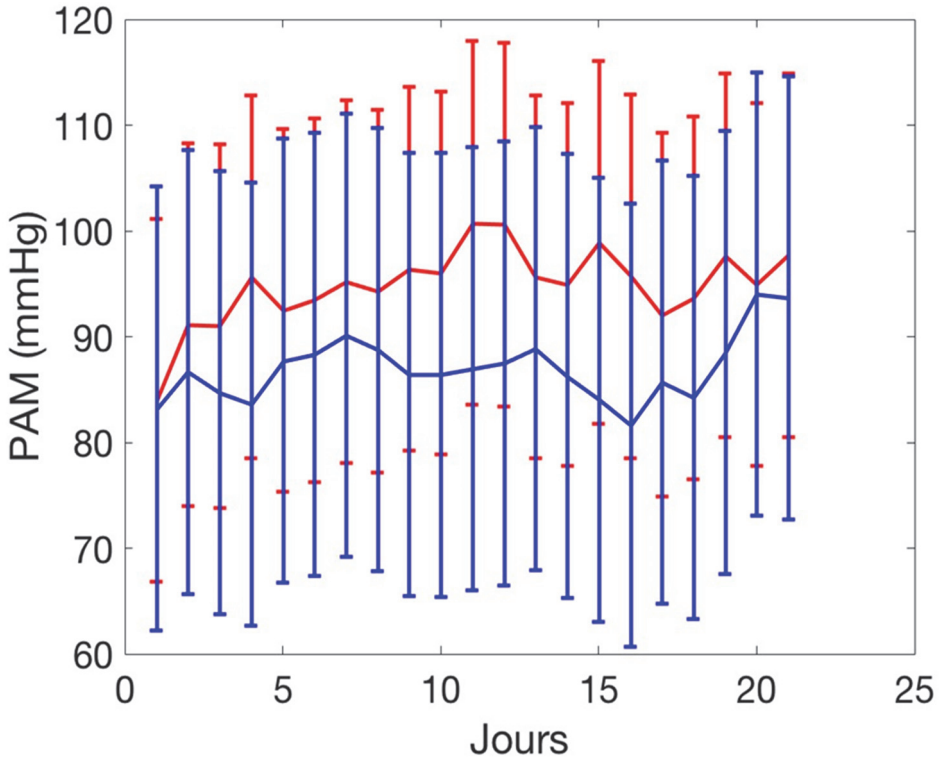


Figure 17 : Evolutivité de la PAM des patients atteints d'HSA grave avec un devenir neurologique favorable (rouge) et défavorable (bleu) au cours de leur séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours *: les valeurs de PAM dans le groupe évoluant favorablement sont significativement supérieures dans le groupe au pronostic neurologique favorable dès J2.*

4. *Etude de la variabilité du signal de PAS*

La variabilité des valeurs de pression artérielle systolique est significativement plus importante dans le groupe évoluant favorablement et cela est particulièrement visible lors de deux périodes : Entre J2 et J5 puis entre J10 et J20 ($p<0.05$) (**Figure 18**).

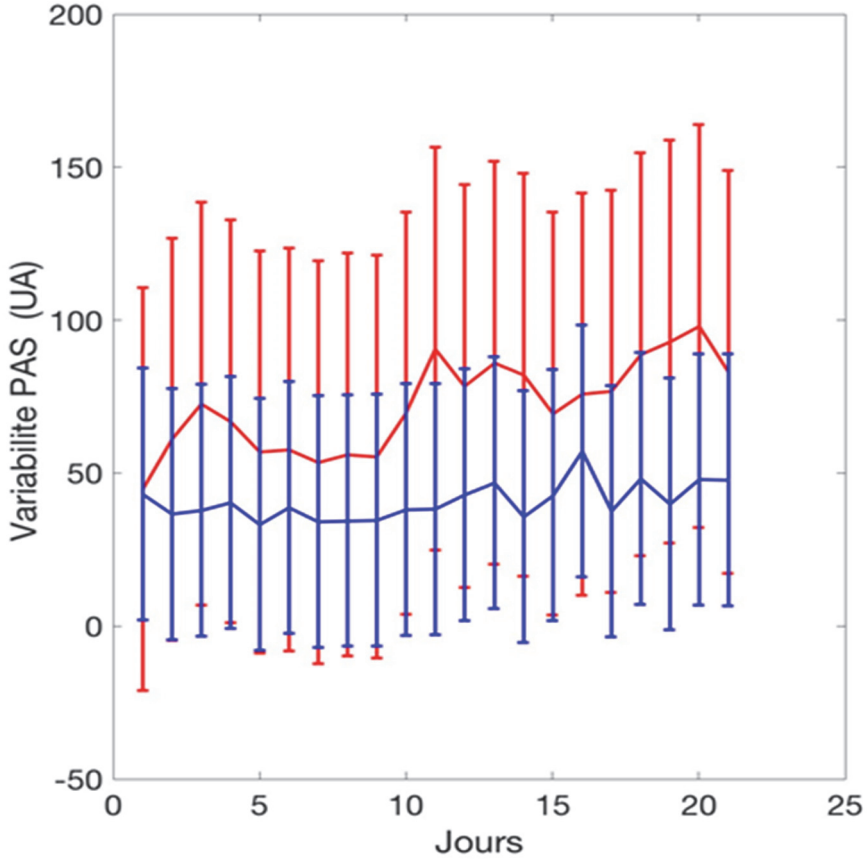


Figure 18 : Variabilité de la PAS des patients atteints d'HSA grave évoluant favorablement (rouge) et défavorablement (bleu) au cours de leur séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours *: La variabilité du signal de la PAS est significativement supérieure dans le groupe avec une évolution neurologique favorable.*

5. *Comparaison des profils de pression pulsée*

Les valeurs de pression pulsée sont significativement supérieures dans le groupe à évolution neurologique favorable seulement au cours d'une période comprise entre J10 et J15 (**Figure 19**).

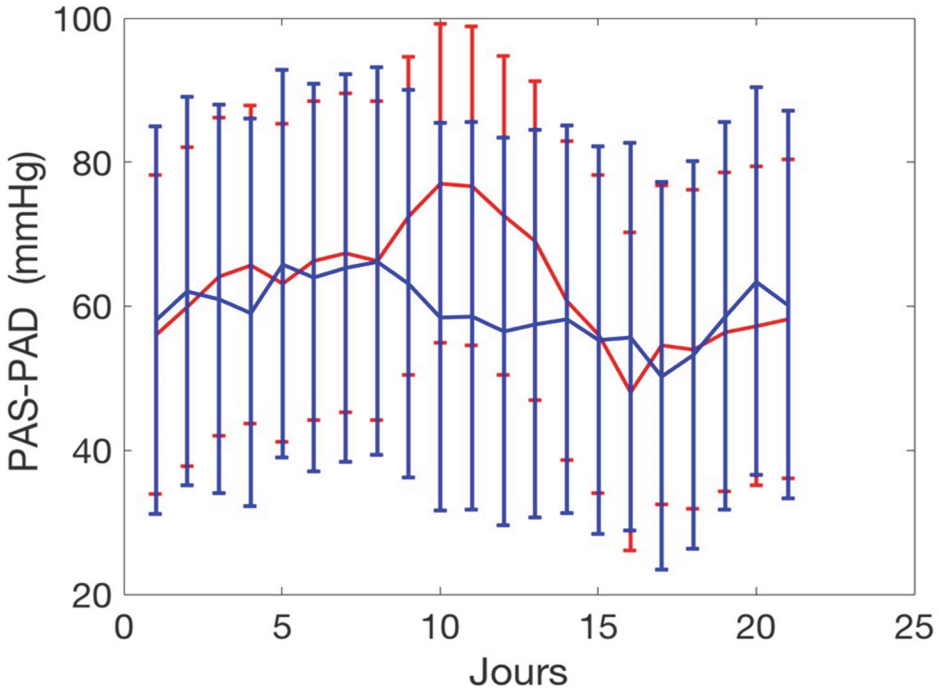


Figure 19 : Evolutivité de la PP des patients atteints d'HSA grave ayant une évolution neurologique favorable (rouge) et défavorable (bleu) au cours de leur séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours *: Il existe une différence significative des valeurs de PP dans le groupe qui aura une évolution neurologique favorable avec des valeurs supérieures entre J10 et J15.*

III.3.5. Comparaison des profils hémodynamiques des patients présentant une HSA grave survivants avec ceux qui évolueront vers le décès

1. Evolutivité de la pression artérielle systolique des patients survivants et décédés

La tendance hémodynamique des patients bien évoluant d'un point de vue neurologique est retrouvée chez les patients survivants. En effet, lors de la comparaison de patients survivants versus patients décédés, les valeurs de PAS lors des 14 premiers jours sont supérieures dans le groupe survivant (**Figure 20**).

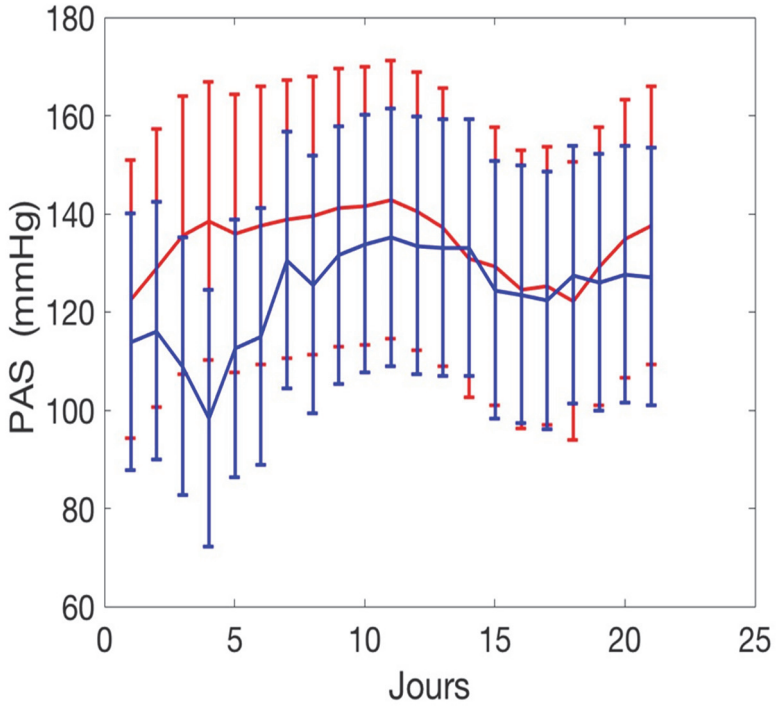


Figure 20 : Evolutivité de la PAS des patients atteints d'HSA grave survivants (rouge) et décédés (bleu) au cours de leur séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours *: Les patients survivants présentent des valeurs moyennes de PAS supérieures dès J0 et ce jusqu'au 14ème jour*

2. Evolutivité de la fréquence cardiaque

Concernant la FC, on observe une tendance à des valeurs moyennes de FC supérieures dans le groupe des patients qui décèderont. On observe 2 exceptions à cette cinétique au cours du séjour avec une chute des valeurs de FC du groupe décédant : de J2 à J4 puis de J17 à J20 (**Annexe 8**). La FC du groupe survivant est particulièrement stable au cours du séjour.

3. Etude de la variabilité de la fréquence cardiaque

De même, la variabilité de la FC dans le groupe décédé révèle un profil très instable notamment centrée autour de deux périodes : de J4 à J7 puis de J12 à J15. La variabilité du signal de la FC du groupe survivant est constante tout au long du séjour (**Annexe 9**)

III.4. Le modèle prédictif : Algorithme AdaBoost appliqué à RandomForest

III.4.1. Prévision du risque d'ischémie cérébrale retardée

La courbe ROC du test présente une AUC de 0.89 (**Figure 21**). La sensibilité du test pour prédire le décès est de 54%, la spécificité de 94%, la valeur prédictive positive de 84% et la valeur prédictive négative de 80%. Le test de Youden est de 0.49 (**Figure 22**).

En ce qui concerne le risque d'ICR, les variables les plus discriminantes sont : le score de Fisher, le score WFNS, la présence d'une hydrocéphalie, l'embolisation, le score de Glasgow, le score d'Hijdra, l'âge et le score IGSII (**Figure 23**). Les variables non discriminantes n'ont pas été représentées sur le graphique.

Les variables ayant un indice d'importance prédicteur supérieur à 0.5 sont l'âge, le score IGSII à l'entrée ainsi que le score d'Hijdra à l'entrée.

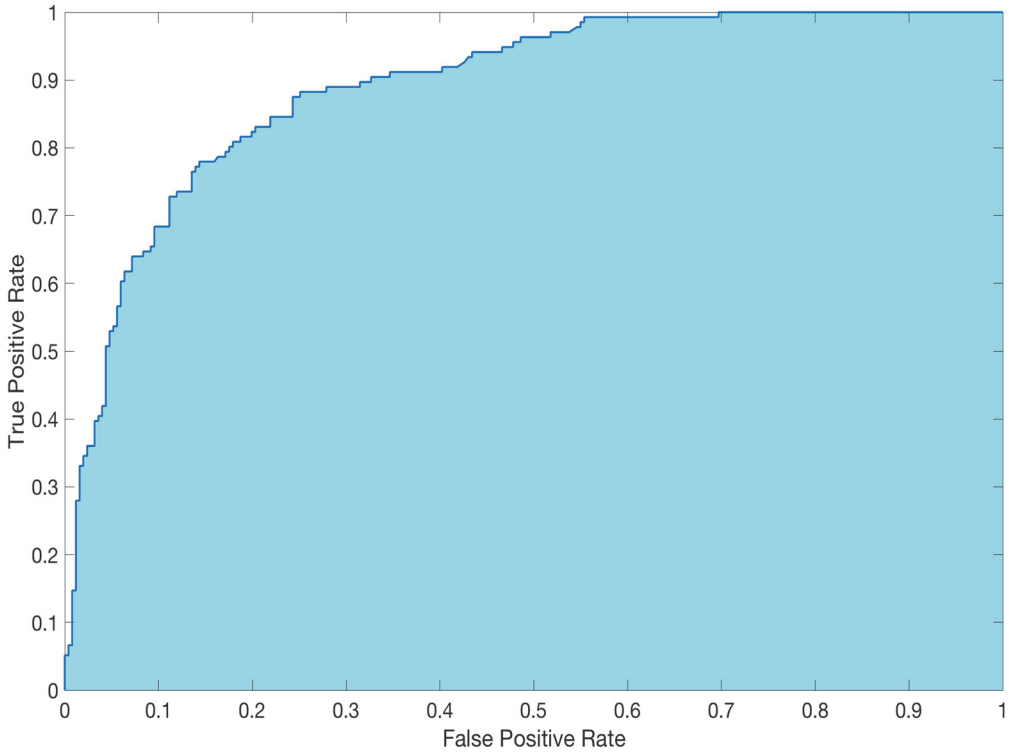


Figure 21 : Courbe ROC de prévision du risque d'ischémie cérébrale retardée de l'association des 2 algorithmes AdaBoost et RandomForest Boosted Trees

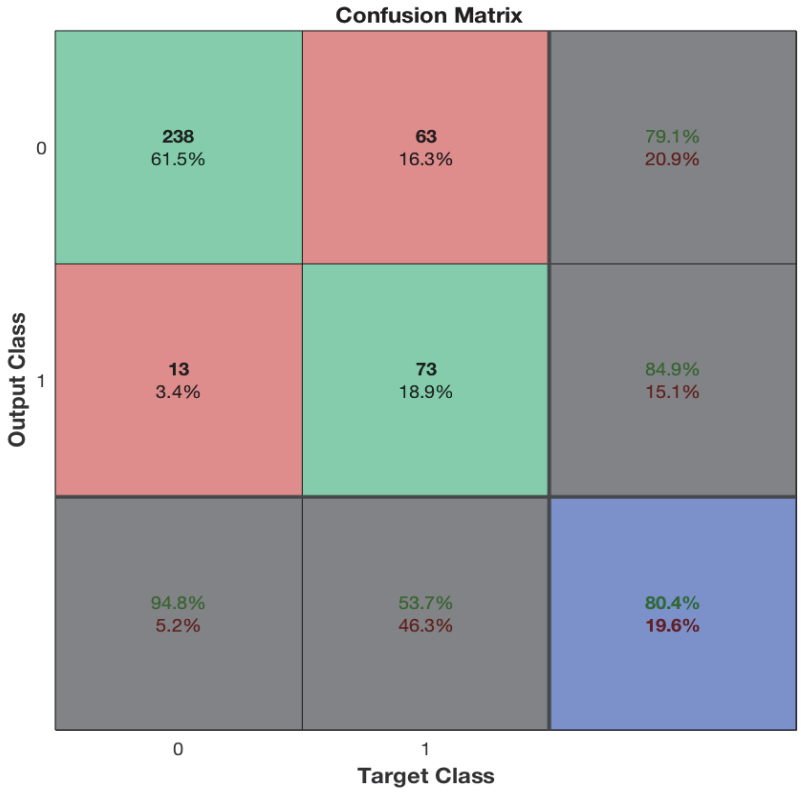


Figure 22: Matrice de confusion de prévision du risque d'ischémie cérébrale retardée: *238 patients ICR - sont classés ICR - (Vrais négatifs), 73 patients ICR + sont classés ICR + (Vrais Positifs) , 13 patients ICR - classés ICR + (Faux positifs) et 20 patients ICR+ classés ICR - (Faux négatifs)*

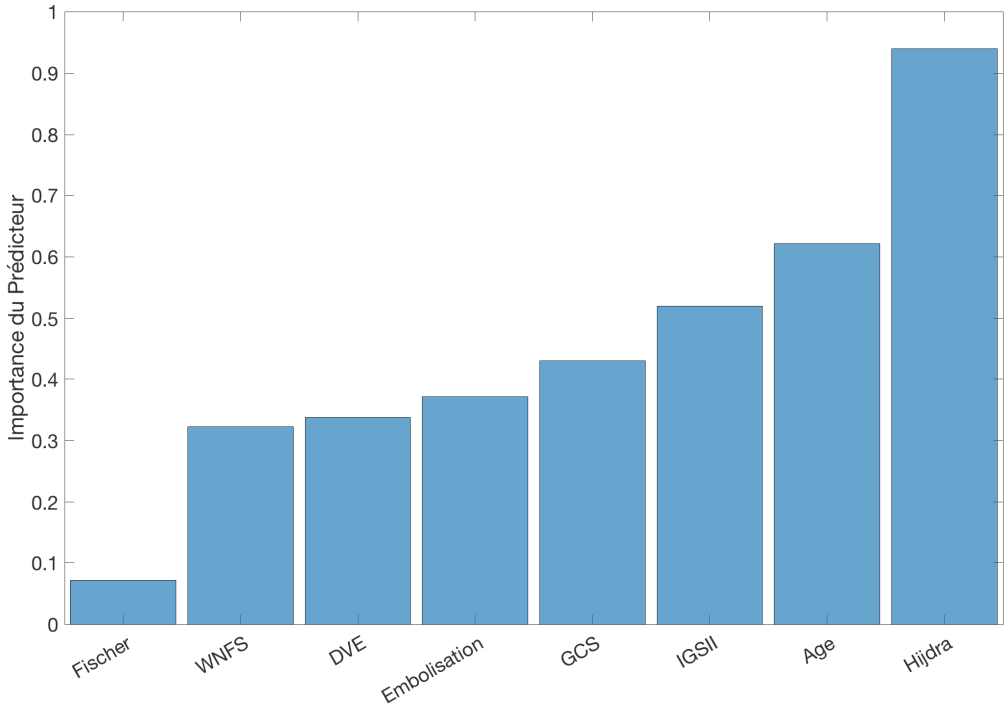


Figure 23 : Importance prédictive des variables associées à l'ischémie cérébrale retardée *: Les variables les plus discriminantes vis-à-vis de l'ICR sont :le score de Fisher, WFNS, la présence d'une hydrocéphalie, l'embolisation , le score de Glasgow, le score d'Hijdra, l'âge et le score IGSII.*

III.4.2. Prévision du risque de décès

La courbe ROC du test présente une AUC de 0.89 (**Figure 24**). La sensibilité du test pour prédire le décès est de 82%, la spécificité de 100%, la valeur prédictive positive de 100% et la valeur prédictive négative de 96% (**Figure 25**). Le test de Youden est de 0.82

L'analyse du graphique (**Figure 26**) permet de représenter les variables les plus discriminantes dans la prévision du décès. Il s'agit du score de Fisher, la présence d'une hydrocéphalie, le traitement neurochirurgical et l'embolisation, le score WFNS, le BMI, l'âge, le score de Glasgow, le score d'Hijdra et le score IGS II. Les variables : âge, score de Glasgow, score IGS 2 à l'entrée ainsi que le score d'Hijdra possèdent un important indice prédicateur à plus de 0.4.

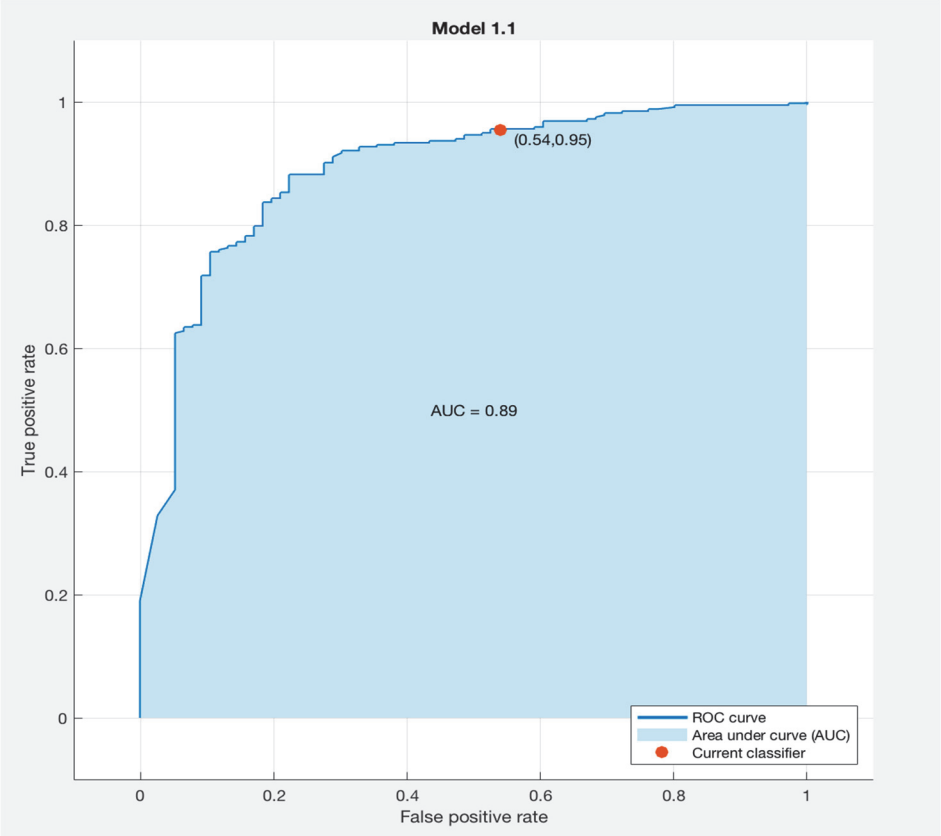


Figure 24 : Courbe ROC de prévision du risque de décès de l'association des 2 algorithmes AdaBoost et RandomForest Boosted Trees

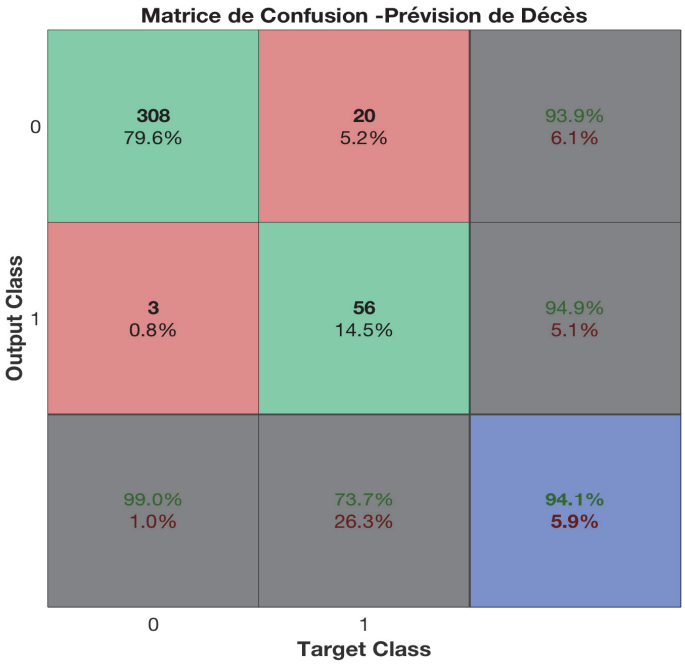


Figure 25 : Matrice de confusion de prévision du risque de décès : *308 patients survivants sont classés survivants (Vrais négatifs), 56 patients décédés sont classés décédés (Vrais Positifs), 3 patients survivants classés décédés (Faux positifs) et 20 patients décédés classés survivants (Faux négatifs)*

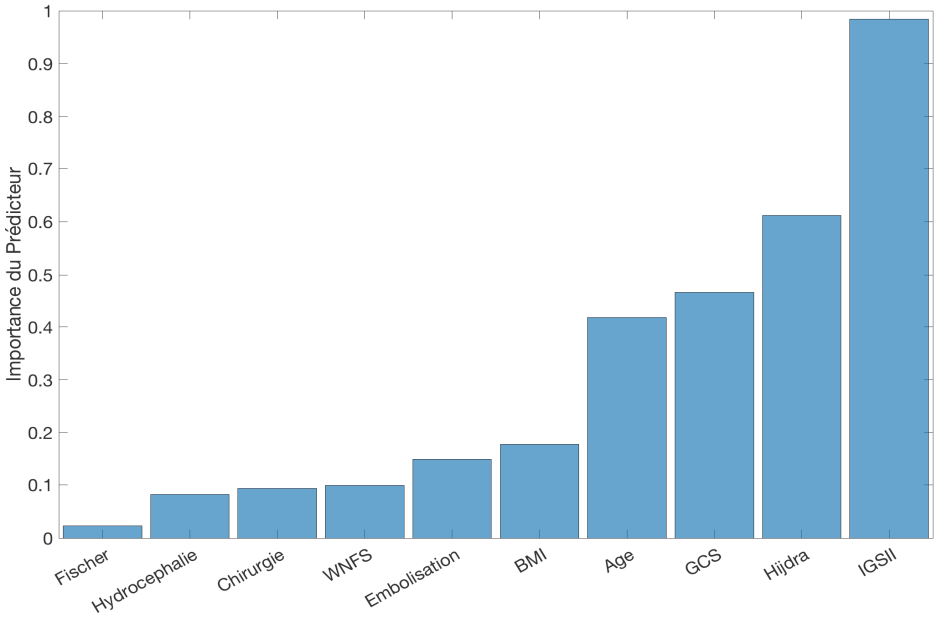


Figure 26 : Importance prédictive des variables associées au décès *: Les variables prédictives du risque de décès sont : le score de Fisher, l'hydrocéphalie, le traitement neurochirurgical et l'embolisation, le score WFNS le BMI, l'âge, le score de Glasgow, d'Hijdra et le score IGS II. Les variables possédant un indice prédicteur > à 0.5 sont : le score IGS II, le score d'Hijdra, le score de Glasgow et l'âge*

III.4.3. Prévision du risque d'évolution neurologique défavorable

La courbe ROC du test présente une AUC de 0.94 (**Figure 27**). La sensibilité du test pour prédire le décès est de 85%, la spécificité de 86%, la valeur prédictive positive de 75% et la valeur prédictive négative de 93%. Le test de Youden est de 0.73 (**Figure 28**)

Les variables les plus discriminantes dans la prédiction du risque d'évolution neurologique défavorable sont sensiblement identiques à celles prédictives du risque de décès à savoir : Les variables les plus discriminantes vis-à-vis du devenir neurologique défavorable sont le score de Fisher, le BMI, l'âge, le score WFNS, le score d'Hijdra, la présence d'une HTIC, le score de Glasgow et IGSII (**Figure 29**). Le score de Glasgow, le score IGS 2, la présence d'une l'HTIC ainsi que le score d'Hijdra constituent les variables avec une importance prédicteur supérieur à 0.5.

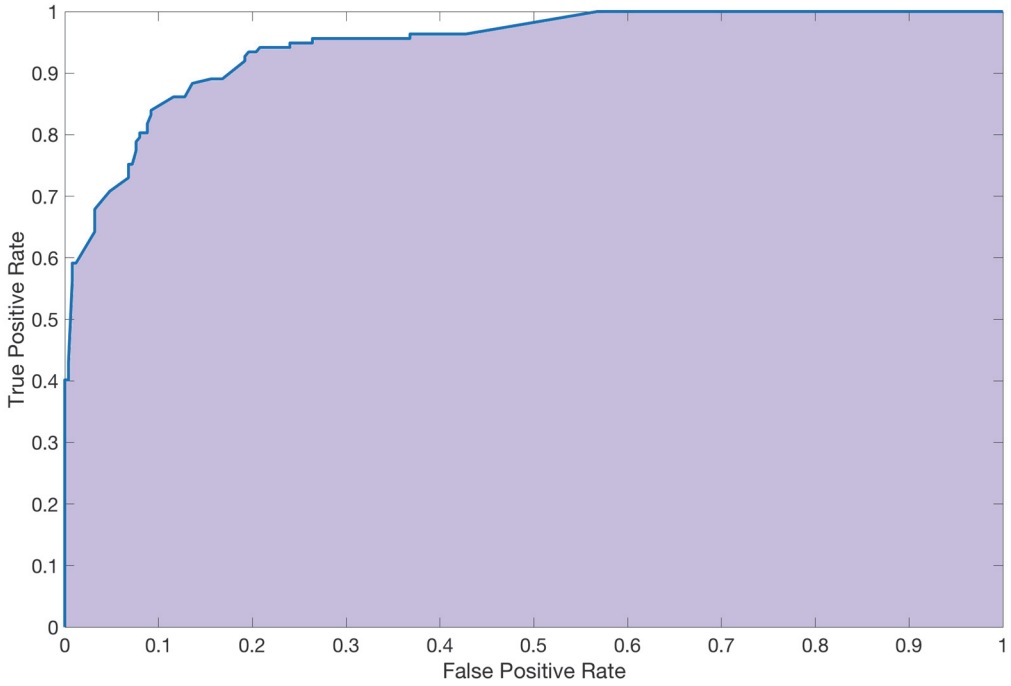


Figure 27: Courbe ROC de prévision du risque d'évolution neurologique défavorable (GOS<4) de l'association des 2 algorithmes AdaBoost et RandomForest Boosted Trees

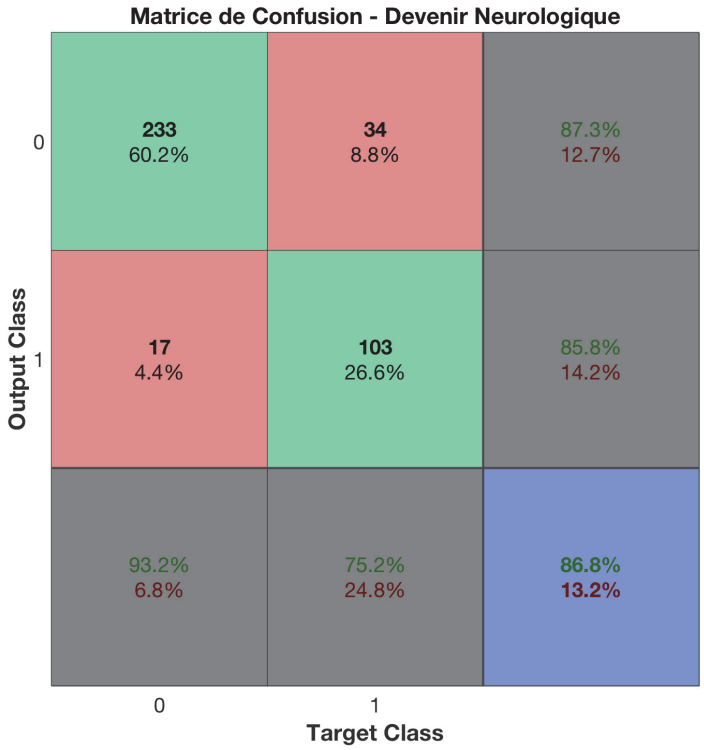


Figure 28: Matrice de confusion de prévision du risque d'évolution neurologique défavorable : *233 patients GOS >4 sont classés GOS >4 (Vrais négatifs), 103 patients GOS< 4 sont classés GOS<4 (Vrais Positifs) , 17 patients GOS>4 classés GOS<4 (Faux positifs) et 34 patients GOS<4 classés GOS>4 (Faux négatifs)*

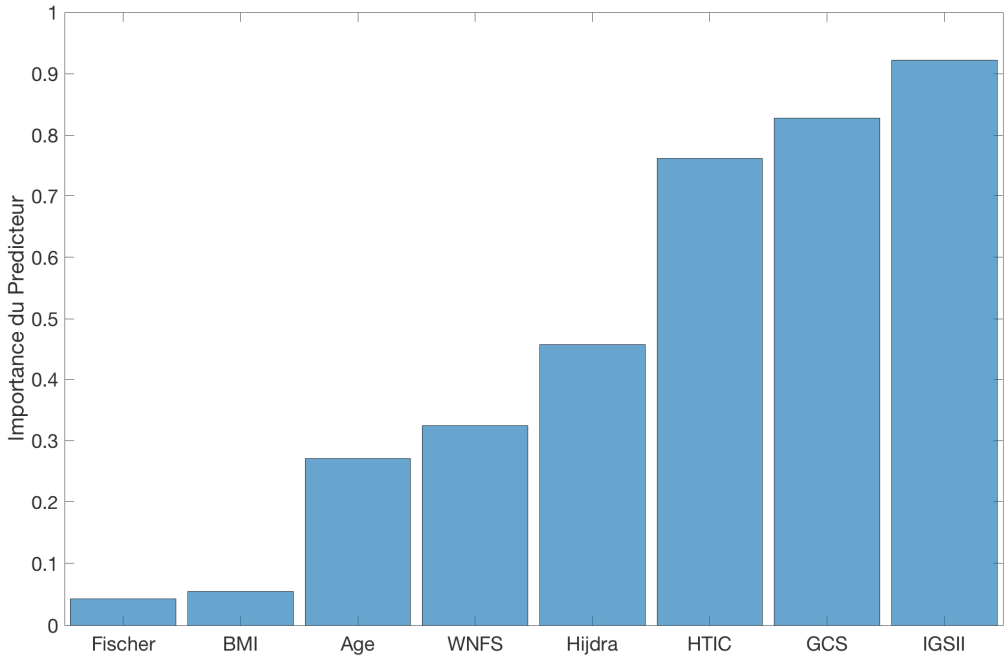


Figure 29 : : Importance prédictive des variables associées au risque d'évolution neurologique défavorable (GOS<4) *: Les variables les plus discriminantes vis-à-vis du devenir neurologique défavorable sont le score de Fisher, le BMI, l'âge, le score WFNS, le score d'Hijdra, la présence d'une HTIC, le score de Glasgow et IGSII.*

III.5 Modèle composite dynamique de prévision du risque d'ischémie cérébrale retardée

Pour rappel il s'agit du produit des 3 probabilités :

- L'indice de probabilité clinique à priori déterminé par le modèle AdaBoost appliqué aux arbres de forêt aléatoire
- L'indice de probabilité hémodynamique comprenant les variations relatives des valeurs de pression artérielle, de fréquence cardiaque et de température ; le jour de survenue de l'ICR pour le groupe présentant une ICR et de J6 pour le groupe ne présentant pas d'ICR par rapport aux valeurs de références établies à J2.
- L'indice de probabilité temporel qui représente l'incidence des 135 épisodes d'ICR de notre population de patients au cours du séjour. Cette répartition de l'incidence de l'ICR est modélisée sous la forme d'une courbe super-gaussienne (**Figure 30**) à laquelle sont convoluées les 2 autres probabilités

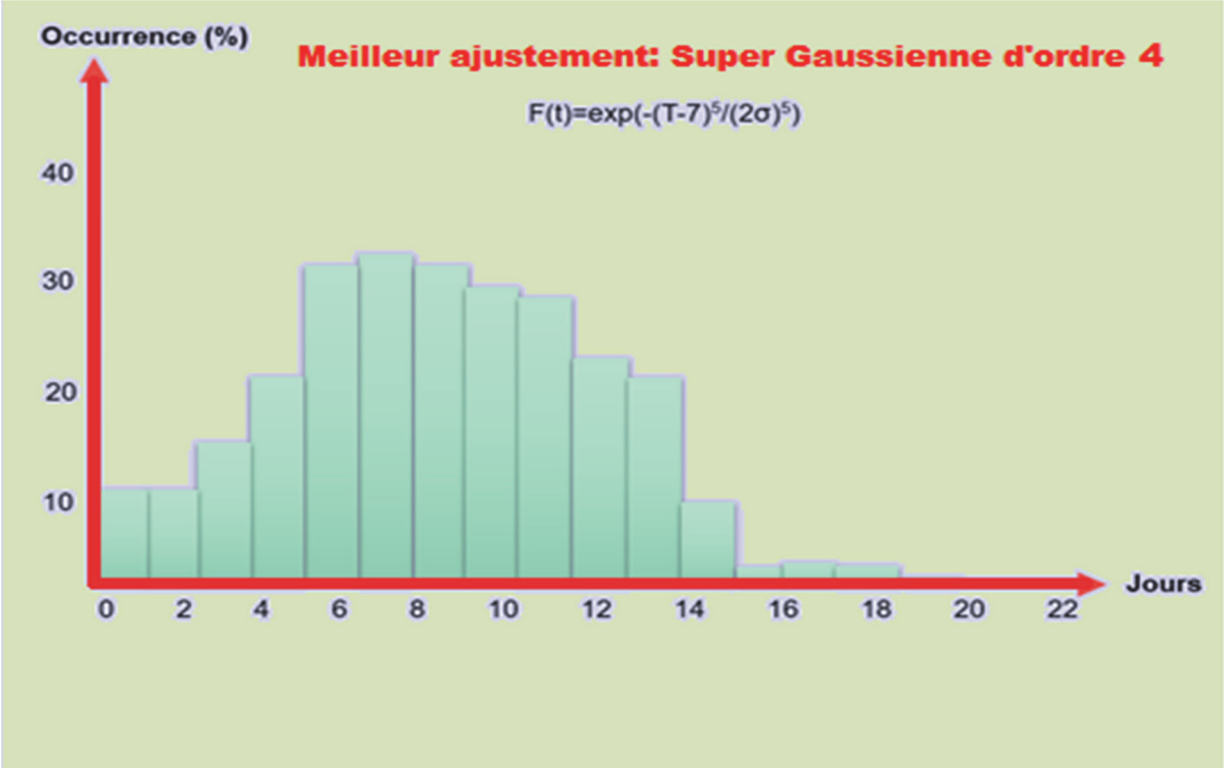


Figure 30 : Courbe super-gaussienne représentant l'incidence des épisodes d'ICR de la population d'HSA au cours du séjour : *l'occurrence maximale des épisodes d'ICR survient sur une période allant de J5 à J13 puis cette l'incidence décroit brutalement dès J16.*

Le modèle final (**Figure 31**) est ainsi exprimé sous la forme de deux courbes.
Une courbe rouge de type parabolique inversée qui représente le risque moyen à priori de survenue de l'ICR au cours du séjour des patients qui vont présenter un épisode d'ICR ainsi qu'une courbe bleue qui représente quant à elle ce même risque mais appliqué à la population qui ne développera pas d'ICR.

L'heure 0 représentant l'heure moyenne de diagnostic de l'ICR dans notre population de patients ayant présenté un épisode d'ICR de même que le 6ème jour du séjour à l'heure de 12h pour les patients qui n'ont pas présenté d'ICR (défini comme tel car dans notre population, le jour médian de survenue de l'ICR est J6).

En ce qui concerne la courbe des patients qui développeront une ICR au cours du séjour, on peut constater une ascension progressive du risque dès l'entrée en réanimation. Ce risque croit de manière importante dès la 30ème heure précédant le diagnostic d'ICR jusqu'à un maximum atteint à H0. On peut noter paradoxalement une majoration du risque au cours des 30heures suivant le diagnostic d'ICR. Cette évolution du risque théorique est probablement fortement influencée par l'administration d'amines et notamment de norépinéphrine introduite lors du diagnostic de l'ICR afin de maintenir une pression de perfusion optimale.
Passée la 30ème heure après le diagnostic de l'ICR, le risque décroit brutalement au cours du séjour pour atteindre la ligne de base 240heures (17 jours) après la survenue de l'évènement ischémique.

Si on étudie la courbe de risque des patients qui ne seront pas atteints d'ICR, le risque croit de manière progressive pour atteindre une probabilité maximale moyenne d'occurrence de l'évènement ICR calculé à 0.2 dès la 100ème heure (soit 4jours) précédant J6. Ce risque décroit lentement tout au long du séjour pour devenir nul dès la 240ème heure suivant J6 (soit J16).

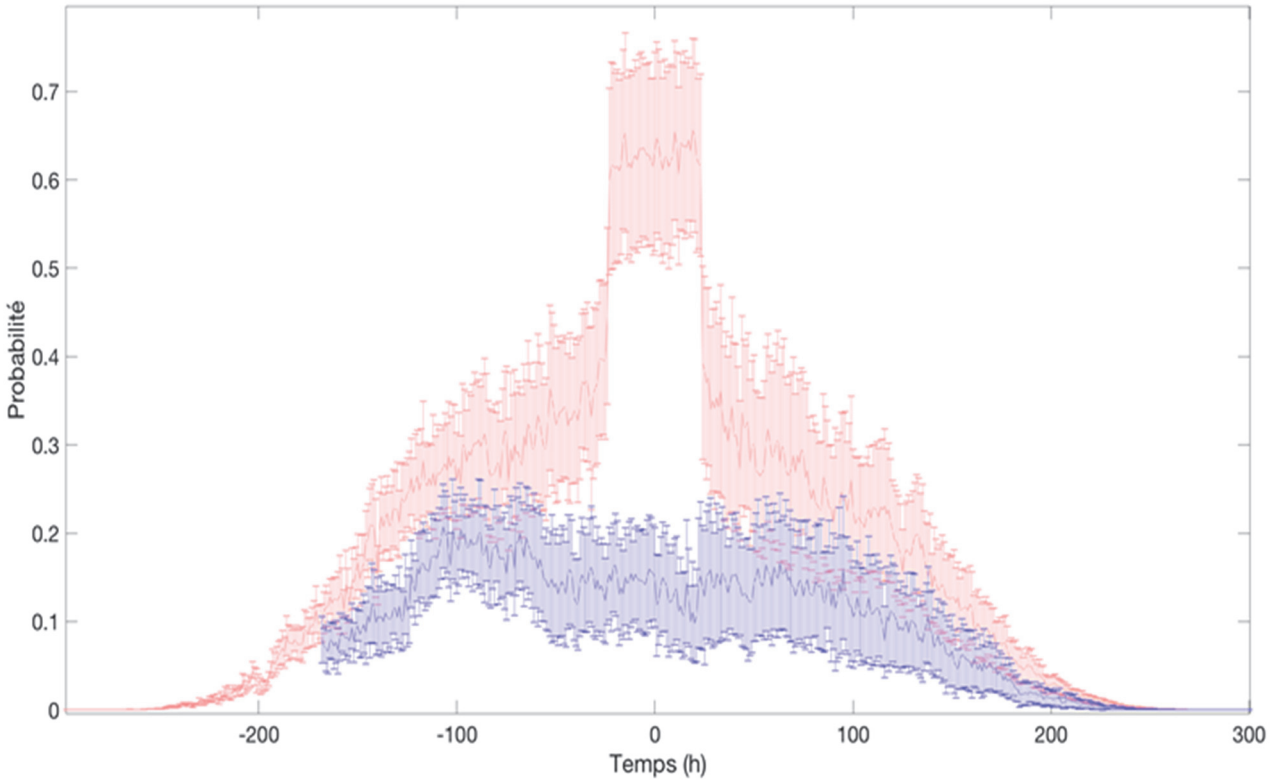


Figure 31: Modèle multiparamétrique composite final

IV. DISCUSSION

Aucune étude ne s'est intéressée à ce jour à développer un modèle prédictif du risque d'ICR en y associant un risque clinique utilisant un modèle d'intelligence artificielle à un modèle dynamique basé sur l'observation de l'évolution naturelle des paramètres hémodynamiques et thermiques si particulier des patients atteints d'HSA.

De nombreuses études se sont attachées à déterminer les facteurs de risque cliniques et radiologiques associés au risque de développer une ICR (4,8,19,28–53). Tout comme dans notre étude, le score WFNS, le score d'Hijdra, le score de Glasgow à l'entrée et le jeune âge (47,51) sont associés à ce risque en régression logistique. De même, le modèle AdaBoost associé à RandomForest détermine comme variables fortement prédictives du risque d'ICR : le score de Fisher, le score WFNS, le score de Glasgow, le score d'Hijdra, le score IGS II, la présence d'une hydrocéphalie, la sécurisation anévrysmale par embolisation, ainsi que l'âge.

On retrouve également classiquement dans la littérature le score de Fisher modifié, cependant revenu non significatif seulement en régression logistique dans notre travail, probablement dû fait de la présence conjointe du score d'Hijdra dans l'analyse multivariée. Sont retrouvés classiquement dans la littérature : le score de Hunt et Hess, le tabagisme actif, l'hypertension artérielle et la consommation de cocaïne (45,48–50) .

Le genre masculin et féminin ne ressortent pas des études comme étant associé à un risque accru d'ICR (41,52,54–56). La taille de l'anévrysme et sa localisation au sein du polygone de Willis sont des facteurs encore débattus (41,55–59).

Etonnement dans notre travail, le traitement par embolisation est significativement associé au risque de développer une ICR avec un risque non négligeable de 2.2. On peut expliquer ce résultat par le fait que le traitement par radiologie interventionnelle est surreprésenté dans notre population (71.4%).

De nombreux auteurs (60–66) ont proposé des scores d'association de facteurs risque cliniques et radiologiques. Ainsi, en 2012, Wilson and al (65) définissent une échelle (Barrow Subarachnoid Hemorrhage Scale) à partir de l'épaisseur radiologique du saignement au niveau espaces sous arachnoidiens. Les odds ratio pour les grades 4 et 5 étaient supérieurs au score de Fisher modifié et pour le grade 3 l'odds ratio était similaire au Fisher de grade 3 avec des variabilités inter et intra observateurs (k0.65 and k0.81) moindres que pour le score de Fisher. Nakaji and al en 2017 en associant le score de Fisher modifié et le score modifié de Graeb ont établi un modèle avec une AUC de 64%.

De Oliveira Manoel and al (66) conçoivent en 2015 une échelle de risque en ce qui concerne l'ICR. Cette échelle nommée VASOGRADE comporte 3 grades : Le grade Green (mFisher 1-2 WFNS) 1-2, Yellow (mFisher 3-4 WFNS 1-3) et Red (WFNS 4-5 indépendamment du score mFisher). Le score était significativement capable de prédire le risque d'ICR ; ainsi le grade Yellow expose à un risque de 1.3 fois supérieur que le grade Green et le grade Red à un risque 3 fois supérieur pour une aire sous la courbe de 0.63 en ce qui concerne le score.

En 2018, Lee and al (62) combinent les variables âge, localisation anévrysmale et score modifié de Fisher pour concevoir un modèle prédictif avec une AUC de 0.73 supérieure au seul score de Fisher (AUC 0.66).

En 2012, Crobeddu (67) and al établissent une association de facteurs protecteurs vis à vis du risque d'ICR, en associant dans leur modèle multivarié les variables : âge de plus de 68ans, score WFNS I à III, score de Fisher de 1 à 2. Leur modèle présente ainsi des valeurs de spécificité et de valeur prédictive positive de 100%. Ainsi comme dans notre étude l'âge mûr constitue un facteur protecteur en ce qui concerne le risque d'ICR.

Très peu d'études s'intéressant à l'analyse du profil hémodynamique des patients atteints d'HSA sont disponibles dans la littérature. On peut néanmoins noter que en 2014, Faust and al (11) se sont attachés à analyser les variations spontanées des valeurs de pression artérielle et à établir la valeur prédictive de ces variations tensionnelle en ce qui concerne l'apparition du vasospasme artériel. Dans cette étude rétrospective, les courbes tensionnelles des 141 patients ayant ou non présenté un vasospasme croissent dès J1. Cependant dès le 4ème jour après survenue de l'HSA, les 2 courbes de PAM et PAD se dissocient à la faveur des patients qui présenteront un vasospasme. Concernant la PAS, ce n'est qu'à partir du 6ème jour que cette même tendance devient significative. Ainsi, il a été établi dans ce travail qu'une élévation de 20% de la PAM au cours des 4 premiers jours était prédictive du risque de vasospasme. L'accroissement des valeurs de PAM étaient attribuables aux changements de valeurs de PAD.

On retrouve cette tendance dans notre population de patients avec dès J1 des chiffres tensionnels croissants jusqu'à des valeurs maximales atteintes à J10 dans notre étude et J8 dans la population de Faust and al. Cependant dans notre étude, la différence significative s'observe essentiellement sur les valeurs de PAS et non sur les valeurs de PAD comme retrouvé dans le travail précédemment cité pouvant laisser supposer un mécanisme d'adaptation de la circulation cérébrale par incrémentation du débit cardiaque par un effet inotrope positif et moins par adaptation des résistances vasculaires périphériques chez les patients présentant un épisode de vasospasme. Les valeurs moyennes de pressions de pulsées supérieures dans le groupe présentant une ICR peuvent appuyer cette hypothèse. Ce profil hémodynamique (PAS élevée, PAD normale, PP élevée) est classiquement décrit chez les sujets âgés hypertendus chroniques mais par majoration de la rigidité artérielle. Cependant chez des sujets jeunes ou d'âge moyen comme notre population, le mécanisme explicatif repose essentiellement sur une majoration du volume d'éjection systolique. McEniery and al (68) ont décrit ce phénomène en comparant les profils tensionnels de 1008 sujets de moins de 30ans. Les sujets jeunes atteints d'hypertension artérielle systolique isolée ne présentaient pas de différence de fréquence cardiaque et de PAD avec les sujets jeunes indemnes d'HTA systolique. En revanche, leur débit cardiaque et leur volume d'éjection était significativement supérieur aux sujets sains. Comparés à des sujets atteints d'HTA essentielle, les sujets jeunes porteurs d'HTA systolique présentaient des valeurs moyennes de PP, de débit cardiaque et de volume d'éjection significativement supérieures.

De manière étonnante, on observe dans le groupe indemne d'ICR des valeurs de PAD significativement supérieures à J7 ainsi que de J18 à J21. Ce profil centré sur J7 ; période à

risque d'occurrence d'ICR ; pourrait être le témoin d'un mécanisme d'autorégulation tensionnel par adaptation des résistances vasculaires périphériques afin de maintenir une pression de perfusion cérébrale efficace face aux phénomènes ischémiques cérébraux alors rendus infra-cliniques. Une autre hypothèse pourrait être une prépondérance à J7 de l'introduction d'un soutien aminergique dans cette population. On pourrait alors être confronté à des mécanismes d'autorégulation cérébrale différent en fonction des 2 groupes.

De même, dès J18, lors de l'arrêt d'administration de la nimodipine, les valeurs de PAM et de PAD des patients indemnes d'ICR croissent de manière bien plus importante que celles des patients ayant présenté une ICR, révélant peut être une réponse et une sensibilité vasculaire accrue à la molécule dans ce groupe de patients.

L'analyse des courbes de pression pulsée chez nos patients révèle cette tendance à l'accroissement plus important des valeurs de PAS dans le groupe ICR+ puisque l'on retrouve de manière significative des valeurs de PP supérieures dans ce groupe. De même, l'adjonction d'un support aminergique n'a pu être analysée dans notre étude néanmoins, au vu de l'absence de différence significative dans les valeurs de PAD entre les 2 groupe (ICR+ et ICR-), on peut émettre l'hypothèse que les deux groupes ont pu bénéficier dans les même proportions d'un potentiel soutien aminergique dans les jours précédant l'ICR.

Fontana and al (10), dans une étude prospective observationnelle de 2015, vont conforter cette constatation hémodynamique sur une série de 91 HSA. En effet, il est noté une augmentation des valeurs de pression artérielle de J2 à J5 chez tous les patients. À partir du 8ème jour, une divergence des courbes de PAS est détectée entre les patients présentant un vasospasme global grave et ceux présentant un vasospasme non sévère. Une augmentation secondaire de la PAS chez les patients présentant un vasospasme global sévère, indépendante de la norépinéphrine, a été mise en corrélation significative avec l'échelle initiale de Hijdra et un résultat clinique défavorable.

Egalement, une relation statistiquement significative a été mise en évidence entre l'évolution de la PAS au cours de la période précédant l'apparition du vasospasme (J2 à J5) et le score de NHISS. L'élévation des valeurs de PAS lors de la période s'étendant de J2 à J9 a été statistiquement associée au score d'Hijdra, à un devenir clinique défavorable et au risque de vasospasme global. Nous retrouvons un résultat inverse au sein de notre travail. En effet, les patients qui auront une évolution neurologique favorable ainsi que les patients survivants présentent des chiffres tensionnels supérieurs aux patients qui auront un devenir neurologique défavorable et décédés. Cette différence de résultats peut éventuellement être expliquée par la différence dans le choix des échelles d'évaluation du statut neurologique entre nos 2 études (GOS score et score de NIHSS).

L'ensemble des travaux précédemment cités ne se sont pas attachés à étudier la tendance évolutive de la pression artérielle au-delà de l'apparition du vasospasme contrairement à notre travail. En effet, durant cette période les valeurs de pression artérielle sont possiblement influencées par les thérapeutiques de maintien de la pression de perfusion cérébrale (administration d'amines vasopressives). On peut observer cette tendance dans notre série de patient pour qui les valeurs de pression artérielle croissent de manière

majeure lors du diagnostic d'ICR. De même, après une décroissance importante jusqu'à un nadir atteint à J15 ; les valeurs de pression artérielle entament une nouvelle croissance dès J19-20, l'hypothèse avancée afin d'expliquer cette tendance est celle de l'arrêt de l'administration d'une substance vasodilatatrice à savoir la nimodipine (inhibiteur calcique) administrée de manière systématique en intra veineux ou par voie orale à l'ensemble des patients dès leur entrée pour une durée totale de 19 à 21jours.

Ainsi à la lumière de ces études et de notre travail il semble qu'il existe une tendance évolutive spécifique des valeurs de pression artérielle systolique des patients qui développeront un épisode d'ICR.

Cependant, notre travail comporte de nombreuses limites liées tout d'abord à la méthodologie de l'étude. En effet, il s'agit d'une étude rétrospective dont les données ont été recueillies à posteriori à partir des dossiers des patients. Elle est donc soumise au biais d'information et de rappel.

De même, notre étude s'est déroulée dans un seul centre et a été menée dans un service de réanimation-soins intensifs expert et spécialisé dans la prise en charge des patients atteints d'HSA. Il existe ainsi une sur-représentation des malades les plus graves comportant des scores WFNS 4-5, des scores de Fisher modifiés à 4, des IGS 2 élevés et des scores de Glasgow inférieurs à 13. Ceci constitue ainsi un biais de sélection non négligeable.

De même, on peut nous reprocher ; lors de l'étude du profil tensionnel et thermique de nos patients ; l'absence de prise en compte des facteurs confondants (soutien aminergique, traitements antihypertenseurs, hypnotiques, traitements antipyrétiques, épuration extra rénale, couvertures refroidissantes, coolgard) pouvant influencer la tendance évolutive de ces paramètres. L'absence d'appariement concernant ces variables confondantes constitue une limite non négligeable. De même, nos patients recevaient de manière prophylactique de la Nimodipine. Or il s'agit d'un inhibiteur calcique qui en plus de son action vasodilatatrice sur la circulation artérielle possède une activité sur la circulation systémique non négligeable. Néanmoins cette dernière a été administrée à l'ensemble des patients (ICR+ et ICR-) modifiant possiblement les valeurs tensionnelles mais dans le même sens au sein des 2 groupes.

L'étude du profil thermique des patients atteints d'HSA a été abordée au sein de quelques travaux (17,69). Il est admis que chez ces patients la thermorégulation centrale hypothalamique est altérée et est responsable dans 48 à 70% des cas d'un état d'hyperthermie précoce apparaissant dès les premières 72h (17,69,70). Nous faisons le même constat dans notre étude avec des profils thermiques qui croissent dès J1 chez nos patients atteints d'HSA que ces derniers présenteront ou non un état d'ICR. En effet les patients atteints d'HSA voient leur température centrale croitre de manière précoce dès J1 pour atteindre des valeurs maximales à J6 qui correspond au jour moyen et médian du vasospasme dans notre série. Tout comme dans l'étude de Rabinstein and al, on constate que les patients atteints d'ICR présentent un état d'hyperthermie notamment tout au long de la période à risque d'ICR s'étendant de J6 à J10. Notamment, le pourcentage de temps

passé au-dessus de valeurs de températures pathologiques (>38.5°c) est significativement supérieur chez cette population durant la période à risque de vasospasme et d'ICR.

Une des hypothèses physiologiques retenue afin d'expliquer cette défaillance de la thermorégulation tiendrait à la production de produits de dégradation de l'hème et notamment du monoxyde de carbone (70,71).

Une des limites consiste dans le fait que notre modèle n'a bénéficié d'aucune validation externe.

De même sa conception se base sur un petit échantillon de patients en réduisant ainsi sa puissance (389 patients inclus dans les analyses univariées et multivariées). Notamment, l'analyse de l'évolutivité des profils thermiques et hémodynamiques n'a pu se baser que sur l'analyse de 60 patients.

Les méthodes d'analyse communément utilisées afin de déterminer les facteurs de risque associés à un risque ne sont pas dénuées de limites. En effet, la méthode d'analyse univariée peut prendre en compte des variables de bruit tout en excluant des prédicteurs potentiellement influant mais qui du fait de leur faible prévalence ne se révèlent pas statistiquement.

Les modèles multivariés, tout comme le modèle de régression logistique, voient leur portée limitée aux estimations des relations linéaires entre les variables.
Ainsi l'avenir serait probablement de concevoir à partir des modèles d'intelligence artificielle des algorithmes dynamiques.

En effet, la conception de d'algorithmes d'IA de type AdaBoost-Random Forest ou réseaux de neurones artificiels offrent un avantage car les relations non linéaires complexes sont estimées et prises en compte dans le modèle où ils peuvent être ignorés par les modèles de régression et les cliniciens (72).

En effet, Dumont and al (73) se sont attachés en 2011 à utiliser ce nouvel outil et à le comparer aux modèles prédictifs classiques basés sur la régression logistique chez les patients atteints d'HSA. Le modèle d'IA utilisé dans cette étude était un programme de type réseau neuronal artificiel. Ainsi après une phase d'apprentissage du réseau neuronal sur une cohorte rétrospective de 60 patients, le réseau était capable de prédire le risque de vasospasme sur une cohorte prospective de 21 patients avec une aire sous la courbe de de 0.96 supérieure à celle des 2 modèles multivariés (AUC de 0.93 Adam's model et 0.89 Quershi model). Cependant, dans leur étude, les réseaux neuronaux n'ont indéxé un risque qu'à des variables cliniques (localisation anévrysmale, neurochirurgie, Embolisation, sexe féminin, âge < 60ans, Vélocités élevées au doppler transcrânien, état de conscience, Glasgow score <14, gravité radiologique de l'HSA) tout comme notre modèle de type Random Forest.

Notre modèle d'intelligence artificiel appliqué à notre population d'HSA grave est capable de prédire le risque d'ICR, de décès et dévolution neurologique défavorable avec respectivement une aire sous la courbe de 0.89, 0.89 et 0.94. Cependant, ses performances

sont à tempérer du fait d'un possible effet de surentrainement lié au fait que notre étude se soit basée sur une petite cohorte rétrospective de patients.

Notre modèle final, combinaison originale de 3 probabilités, permet de visualiser aisément la différence nette de risque qu'il existe entre la population de patients qui ont développé une ICR et ceux qui en ont été indemnes. Concernant le groupe qui se compliquera d'une ICR, la croissance forte du risque qui survient dès la 30ème heure précédant la constatation de l'ICR pourrait constituer un outil d'alerte très intéressant. On constate, en ce qui concerne le groupe qui ne présentera pas d'ICR au cours du séjour, que le modèle multiparamétrique prédit un risque moyen maximal bien inférieur au groupe qui évoluera vers un état d'ICR. Ce risque présente une croissance très progressive puis une phase de plateau qui concerne les 200heures entourant J6.

Notre modèle final nécessiterait une validation prospective afin de valider ses performances prédictives.

Il serait intéressant dorénavant, à la lumière de notre travail, d'inclure la variabilité des variables hémodynamiques et thermiques afin de prédire de manière temporelle le risque d'ICR et non plus de prédire un risque théorique à priori non évolutif à l'entrée du patient.

Ainsi ces modèles basés sur le concept d'intelligence artificielle analyseraient les variables cliniques des patients à l'entrée associées à la variabilité des paramètres hémodynamiques et thermiques de manière journalière, afin de réévaluer en temps réel et de manière individuelle et personnalisée le risque pour chaque patient de développer une ICR au cours de leur séjour.

La composante dynamique du modèle prédictif pourrait avoir une valeur d'alerte intéressante afin de détecter la survenue d'épisodes d'ICR chez les patients atteints d'HSA grave dont l'examen clinique neurologique est rendu désuet du fait de la présence préexistante de déficits graves liés à l'HSA, du fait des thérapeutique engagées qui peuvent être confondantes (sédation, curarisation, ventilation mécanique…) ou du fait de difficultés de réalisation des examens de diagnostic classiques (difficulté de sonorisation au doppler transcrânien)

V. CONCLUSION

Les caractéristiques cliniques et radiologiques à la prise en charge initiale d'une hémorragie sous-arachnoïdienne grave (HSA) peuvent être utilisées de manière fiable afin de prédire l'apparition d'une ischémie cérébrale retardée (ICR). Ces facteurs de risque incluent l'âge jeune, le score WFNS, le score de Glasgow, le score d'Hijdra ainsi que l'embolisation.
De même, les algorithmes utilisant le principe d'intelligence artificielle de type « machine learning » semblent plus performants afin de prédire l'évolution vers l'ICR à partir de ces mêmes variables.
Notre étude a permis également d'analyser des profils hémodynamiques et thermiques particuliers chez ces patients atteints d'HSA compliquées d'ICR. En effet, la constatation d'une élévation franche des valeurs de la pression artérielle systolique et de la température centrale au cours des 96 heures précédant l'ICR en comparaison des patients ne présentant pas d'ICR a été utilisée dans notre modèle multiparamétrique le rendant ainsi dynamique.
Les variations relatives des valeurs de pression artérielle et de température par rapport à J2 intégrées au modèle clinico-radiologique et convoluées à la courbe de vraisemblance temporelle des épisodes d'ICR constitue un modèle novateur et original afin de prédire de manière individuelle et personnalisée le risque d'ICR de chaque patient.
Notre modèle, en plus de définir un risque à priori de développer une ICR dès la phase initiale comme l'ont fait de nombreux modèles précédemment décrits, pourrait grâce à l'intégration des mouvements dynamiques des profils tensionnels et thermiques alerter le clinicien sur le délai de survenue de l'épisode d'ICR.
Cela permettrait tout particulièrement d'accroitre la vigilance et la surveillance chez ces patients afin d'entreprendre des mesures préventives et diagnostique précoces. De même, ce modèle pourrait prendre tout son sens dans l'évaluation des patients atteints d'HSA graves pour qui l'examen clinique devient non contributif pour le diagnostic d'ICR (patient sous sédation médicamenteuse, patients présentant de graves troubles de la conscience liés à l'HSA ou atteints de déficit neurologiques initiaux liés à l'HSA rendant difficiles le diagnostic de déficit de novo).
Une validation prospective du modèle est nécessaire pour une utilisation pratique clinique afin à la fois de prédire le risque d'ICR et sa date d'apparition.

VI. ABREVIATIONS

CHU: Centre hospitalo-universitaire

CSWS : Cerebral Salt Wasting Syndrome ou syndrome de perte de sel

FC : Fréquence cardiaque

GOS : Glasgow Outcome Scale

HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne

ICR : Ischémie cérébrale retardée

IGS : Indice de Gravité Simplifié

MAV : Malformation artério-veineuse

PAD : Pression artérielle diastolique

PAM : Pression artérielle moyenne

PAS : Pression artérielle systolique

PIC : Pression intra-crânienne

PPC : Pression de perfusion cérébrale

SIADH : Sécrétion inappropriée d'hormone anti diurétique

TC : Température centrale

WFNS : World Federation of Neurologic Surgeons

VII. REFERENCES

1. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. août 2007;38(8):2315–21.

2. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. Neurology. mai 1998;50(5):1413–8.

3. 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.

4. de Rooij NK, Greving JP, Rinkel GJE, Frijns CJM. Early prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: development and validation of a practical risk chart. Stroke. mai 2013;44(5):1288–94.

5. Brown RJ, Kumar A, Dhar R, Sampson TR, Diringer MN. The relationship between delayed infarcts and angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. mai 2013;72(5):702–7; discussion 707-708.

6. Dankbaar JW, Rijsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJH, Rinkel GJE. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neuroradiology. déc 2009;51(12):813–9.

7. Sarrafzadeh AS, Vajkoczy P, Bijlenga P, Schaller K. Monitoring in Neurointensive Care - The Challenge to Detect Delayed Cerebral Ischemia in High-Grade Aneurysmal SAH. Front Neurol. 2014;5:134.

8. Janardhan V, Biondi A, Riina HA, Sanelli PC, Stieg PE, Gobin YP. Vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: diagnosis, prevention, and management. Neuroimaging Clin N Am. août 2006;16(3):483–96, viii–ix.

9. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy G, et al. The International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: evidentiary tables: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. Neurocrit Care. déc 2014;21 Suppl 2:S297-361.

10. Fontana J, Scharf J, Weiß C, Schmieder K, Barth M. The spontaneous arterial blood pressure rise after aneurysmal subarachnoid hemorrhage - a biphasic phenomenon. Clin Neurol Neurosurg. oct 2015;137:22–7.

11. Faust K, Horn P, Schneider UC, Vajkoczy P. Blood pressure changes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and their relationship to cerebral vasospasm and clinical outcome. Clin Neurol Neurosurg. oct 2014;125:36–40.

12. O'Neill P, West CR, Chadwick DW, Conway M, Foy PM, Maloney P, et al. Post-ictal blood pressure in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Br J Neurosurg. 1988;2(2):153–9.

13. Lacy PS, Earle AM. Central neural control of blood pressure and cardiac arrhythmias during subarachnoid hemorrhage in rats. Stroke. déc 1985;16(6):998–102.

14. Moussouttas M, Lai EW, Khoury J, Huynh TT, Dombrowski K, Pacak K. Determinants of central sympathetic activation in spontaneous primary subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. juin 2012;16(3):381–8.

15. Naredi S, Lambert G, Edén E, Zäll S, Runnerstam M, Rydenhag B, et al. Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. Stroke. avr 2000;31(4):901–6.

16. Zawadzka M, Szmuda M, Mazurkiewicz-Bełdzińska M. Thermoregulation disorders of central origin - how to diagnose and treat. Anaesthesiol Intensive Ther. 2017;49(3):227–34.

17. Rabinstein AA, Sandhu K. Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors. J Neurol Neurosurg Psychiatry. nov 2007;78(11):1278–80.

18. Gonzalez NR, Boscardin WJ, Glenn T, Vinuela F, Martin NA. Vasospasm probability index: a combination of transcranial doppler velocities, cerebral blood flow, and clinical risk factors to predict cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. déc 2007;107(6):1101–12.

19. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery. janv 1980;6(1):1–9.

20. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. Neurosurgery. juill 2006;59(1):21–7; discussion 21-27.

21. Gislason PO, Benediktsson JA, Sveinsson JR. Random Forests for land cover classification. Pattern Recognit Lett. 1 mars 2006;27(4):294–300.

22. Archer KJ, Kimes RV. Empirical characterization of random forest variable importance measures. Comput Stat Data Anal. 10 janv 2008;52(4):2249–60.

23. Li K, Zhou G, Zhai J, Li F, Shao M. Improved PSO_AdaBoost Ensemble Algorithm for Imbalanced Data. Sensors. 26 mars 2019;19(6).

24. Qi Z, Meng F, Tian Y, Niu L, Shi Y, Zhang P. Adaboost-LLP: A Boosting Method for Learning With Label Proportions. IEEE Trans Neural Netw Learn Syst. 2018;29(8):3548–59.

25. Avnimelech R, Intrator N. Boosting regression estimators. Neural Comput. 15 févr 1999;11(2):499-520.

26. Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, van Gijn J. Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. Stroke. août 1990;21(8):1156-61.

27. Bretz JS, Von Dincklage F, Woitzik J, Winkler MKL, Major S, Dreier JP, et al. The Hijdra scale has significant prognostic value for the functional outcome of Fisher grade 3 patients with subarachnoid hemorrhage. Clin Neuroradiol. sept 2017;27(3):361-9.

28. Adams HP, Kassell NF, Torner JC, Haley EC. Predicting cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influences of clinical condition, CT results, and antifibrinolytic therapy. A report of the Cooperative Aneurysm Study. Neurology. oct 1987;37(10):1586-91.

29. Kanamaru K, Suzuki H, Taki W. Cerebral Infarction After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Acta Neurochir Suppl. 2016;121:167-72.

30. Calviere L, Nasr N, Arnaud C, Czosnyka M, Viguier A, Tissot B, et al. Prediction of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage Using Cerebral Blood Flow Velocities and Cerebral Autoregulation Assessment. Neurocrit Care. oct 2015;23(2):253-8.

31. Gross BA, Rosalind Lai PM, Frerichs KU, Du R. Treatment modality and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. World Neurosurg. déc 2014;82(6):e725-730.

32. Abla AA, Wilson DA, Williamson RW, Nakaji P, McDougall CG, Zabramski JM, et al. The relationship between ruptured aneurysm location, subarachnoid hemorrhage clot thickness, and incidence of radiographic or symptomatic vasospasm in patients enrolled in a prospective randomized controlled trial. J Neurosurg. févr 2014;120(2):391-7.

33. Yin L, Ma CY, Li ZK, Wang DD, Bai CM. Predictors analysis of symptomatic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir Suppl. 2011;110(Pt 2):175-8.

34. Dupont SA, Wijdicks EFM, Manno EM, Lanzino G, Rabinstein AA. Prediction of angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: value of the Hijdra sum scoring system. Neurocrit Care. 2009;11(2):172-6.

35. Kramer AH, Hehir M, Nathan B, Gress D, Dumont AS, Kassell NF, et al. A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. août 2008;109(2):199-207.

36. de Oliveira JG, Beck J, Ulrich C, Rathert J, Raabe A, Seifert V. Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Neurosurg Rev. janv 2007;30(1):22-30; discussion 30-31.

37. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. Neurosurgery. avr 2005;56(4):633-54; discussion 633-654.

38. Macdonald RL, Rosengart A, Huo D, Karrison T. Factors associated with the development of vasospasm after planned surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. oct 2003;99(4):644-52.

39. Ferreira Da Silva IR, Gomes JA, Wachsman A, de Freitas GR, Provencio JJ. Effect of age on transcranial Doppler velocities in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Eur Neurol. 2016;76(5-6):261-6.

40. 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.

41. Bonilha L, Marques EL, Carelli EF, Fernandes YB, Cardoso AC, Maldaum MV, et al. Risk factors and outcome in 100 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Arq Neuropsiquiatr. sept 2001;59(3-B):676-80.

42. Qureshi AI, Sung GY, Razumovsky AY, Lane K, Straw RN, Ulatowski JA. Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. avr 2000;28(4):984-90.

43. Chiang VL, Claus EB, Awad IA. Toward more rational prediction of outcome in patients with high-grade subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. janv 2000;46(1):28-35; discussion 35-36.

44. Tanaka A, Kumate S, Nakayama Y, Yoshinaga S, Tomonaga M. Postoperative subarachnoid clots and the pattern of cerebral ischemia associated with symptomatic vasospasm. Surg Neurol. févr 1998;49(2):164-8; discussion 168-169.

45. Conway JE, Tamargo RJ. Cocaine use is an independent risk factor for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. oct 2001;32(10): 2338-43.

46. Oshiro EM, Walter KA, Piantadosi S, Witham TF, Tamargo RJ. A new subarachnoid hemorrhage grading system based on the Glasgow Coma Scale: a comparison with the Hunt and Hess and World Federation of Neurological Surgeons Scales in a clinical series. Neurosurgery. juill 1997;41(1):140-7; discussion 147-148.

47. Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, Kongable GL, Truskowski LL, Torner JC, et al. Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? J Neurosurg. sept 1996;85(3):410-8.

48. Huang QF, Gebrewold A, Altura BT, Altura BM. Cocaine-induced cerebral vascular damage can be ameliorated by Mg2+ in rat brain. Neurosci Lett. 5 févr 1990;109(1-2):113-6.

49. Volkow ND, Mullani N, Gould KL, Adler S, Krajewski K. Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. Br J Psychiatry J Ment Sci. mai 1988;152:641-8.

50. Madden JA, Powers RH. Effect of cocaine and cocaine metabolites on cerebral arteries in vitro. Life Sci. 1990;47(13):1109-14.

51. Rabb CH, Tang G, Chin LS, Giannotta SL. A statistical analysis of factors related to symptomatic cerebral vasospasm. Acta Neurochir (Wien). 1994;127(1-2):27-31.

52. Nishioka H, Torner JC, Graf CJ, Kassell NF, Sahs AL, Goettler LC. Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: a long-term prognostic study. II. Ruptured intracranial aneurysms managed conservatively. Arch Neurol. nov 1984;41(11):1142-6.

53. Kistler JP, Crowell RM, Davis KR, Heros R, Ojemann RG, Zervas T, et al. The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: a prospective study. Neurology. avr 1983;33(4):424-36.

54. Saito I, Sano K. Vasospasm following rupture of cerebral aneurysms. Neurol Med Chir (Tokyo). janv 1979;19(1):103-7.

55. Wilkins RH, Alexander JA, Odom GL. Intracranial arterial spasm: a clinical analysis. J Neurosurg. août 1968;29(2):121-34.

56. Allcock JM, Drake CG. RUPTURED INTRACRANIAL ANEURYSMS--THE ROLE OF ARTERIAL SPASM. J Neurosurg. janv 1965;22:21-9.

57. Botterell EH, Lougheed WM, Scott JW, Vandewater SL. Hypothermia, and interruption of carotid, or carotid and vertebral circulation, in the surgical management of intracranial aneurysms. J Neurosurg. janv 1956;13(1):1-42.

58. Fletcher TM, Taveras JM, Pool JL. Cerebral vasospasm in angiography for intracranial aneurysms. Incidence and significance in one hundred consecutive angiograms. Arch Neurol. juill 1959;1:38-47.

59. Niizuma H, Kwak R, Ohi T, Katakura R, Mizoi K, Suzuki J. [Angiographical study on cerebral vasospasm following rupture of intracranial aneurysm (2nd report) (author's transl)]. No Shinkei Geka. sept 1978;6(9):863-9.

60. Foreman PM, Chua MH, Harrigan MR, Fisher WS, Tubbs RS, Shoja MM, et al. External validation of the Practical Risk Chart for the prediction of delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. mai 2017;126(5):1530-6.

61. Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, Civit T, Ducrocq X, Bracard S, et al. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. juill 1999;30(7):1402-8.

62. Clinical prediction of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1 juin 2018;1-8.

63. Jaja BNR, Saposnik G, Lingsma HF, Macdonald E, Thorpe KE, Mamdani M, et al. Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study. BMJ. 18 2018;360:j5745.

64. Jaja BNR, Cusimano MD, Etminan N, Hanggi D, Hasan D, Ilodigwe D, et al. Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. Neurocrit Care. févr 2013;18(1):143-53.

65. Wilson DA, Nakaji P, Abla AA, Uschold TD, Fusco DJ, Oppenlander ME, et al. A simple and quantitative method to predict symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage based on computed tomography: beyond the Fisher scale. Neurosurgery. oct 2012;71(4):869-75.

66. de Oliveira Manoel AL, Jaja BN, Germans MR, Yan H, Qian W, Kouzmina E, et al. The VASOGRADE: A Simple Grading Scale for Prediction of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. Stroke. juill 2015;46(7):1826-31.

67. Crobeddu E, Mittal MK, Dupont S, Wijdicks EFM, Lanzino G, Rabinstein AA. Predicting the lack of development of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. mars 2012;43(3):697-701.

68. McEniery CM, Yasmin null, Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman JE, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. Hypertens Dallas Tex 1979. juill 2005;46(1):221-6.

69. Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Pavlicova M, Huddleston D, Kreiter KT, et al. Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. Neurology. 27 mars 2007;68(13):1013-9.

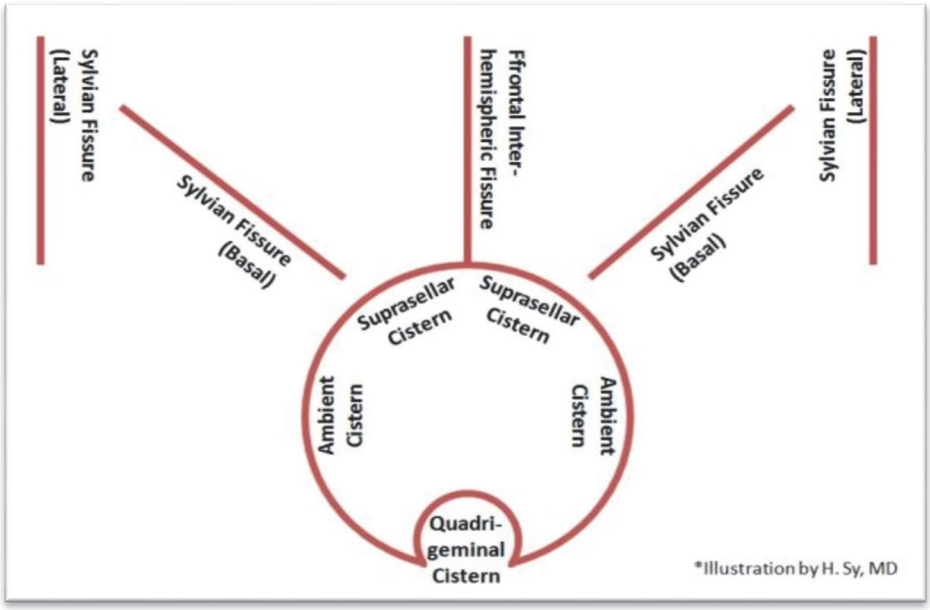
70. Rossi S, Zanier ER, Mauri I, Columbo A, Stocchetti N. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. oct 2001;71(4):448-54.

71. Steiner AA, Branco LG. Carbon monoxide is the heme oxygenase product with a pyretic action: evidence for a cGMP signaling pathway. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. févr 2001;280(2):R448-457.

72. Patel JL, Goyal RK. Applications of artificial neural networks in medical science. Curr Clin Pharmacol. sept 2007;2(3):217-26.

73. Dumont TM, Rughani AI, Tranmer BI. Prediction of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage with an artificial neural network: feasibility and comparison with logistic regression models. World Neurosurg. janv 2011;75(1):57-63; discussion 25-28.

VIII. ANNEXES



Annexe 1 : Hijdra Score

For all basal cisterns and fissures

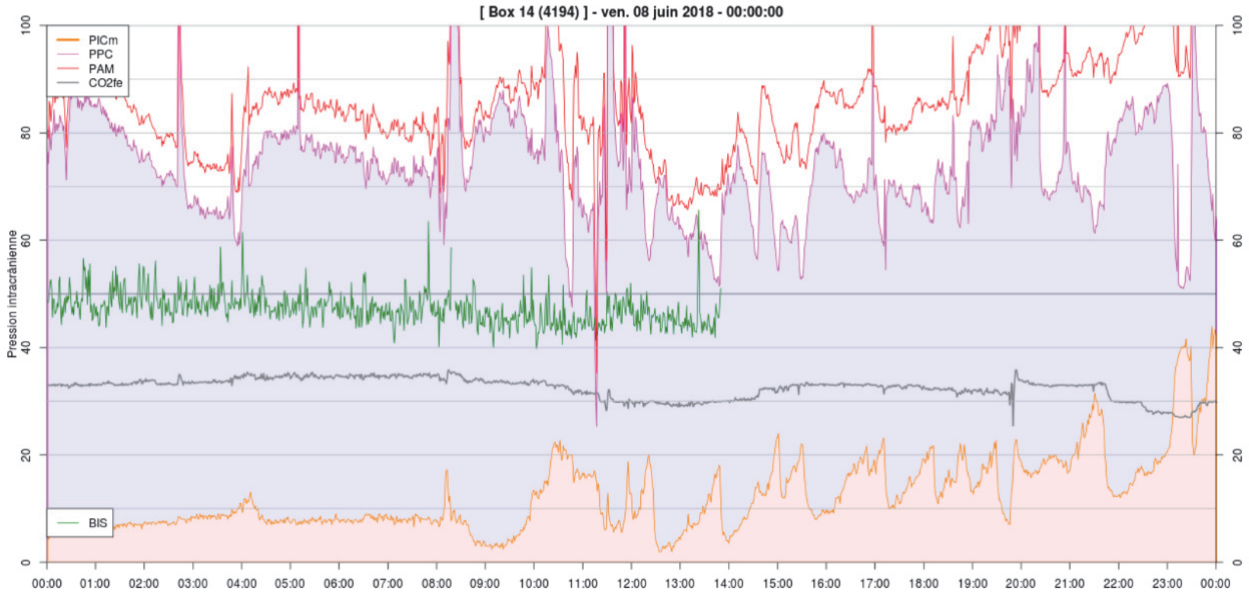
No blood:	0 points	**0-30**
Smaal amount of blood:	1 point	
Moderately filled with blood:	2 points	
Completely filled with blood:	3 points	

Fourth ventricle

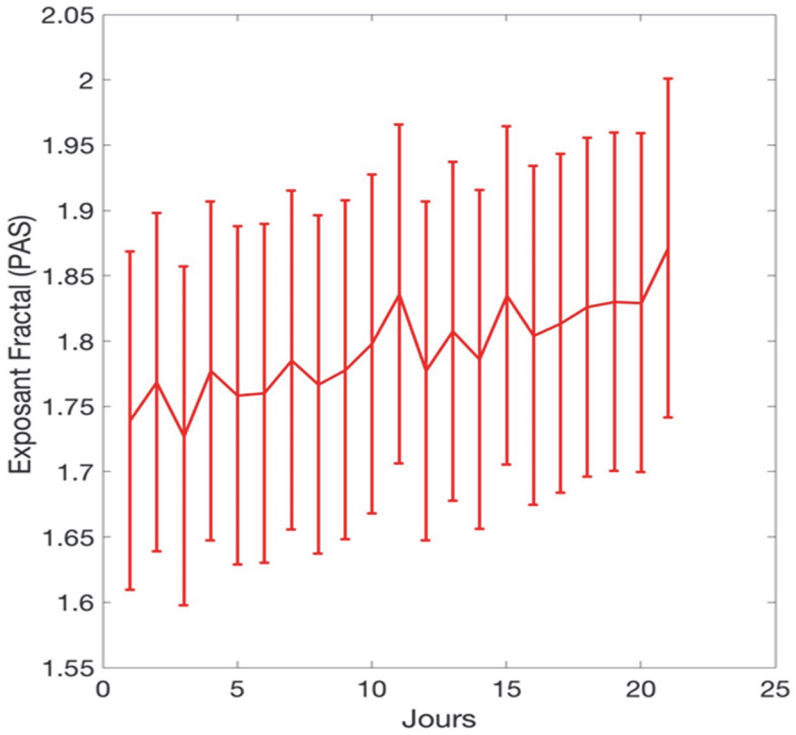
No blood:	0 points	**0-12**
Sedimentation of blood in posterior part:	1 point	
Partially filled with blood:	2 points	
Completely filled with blood:	3 points	

SCORE TOTAL: 0-42

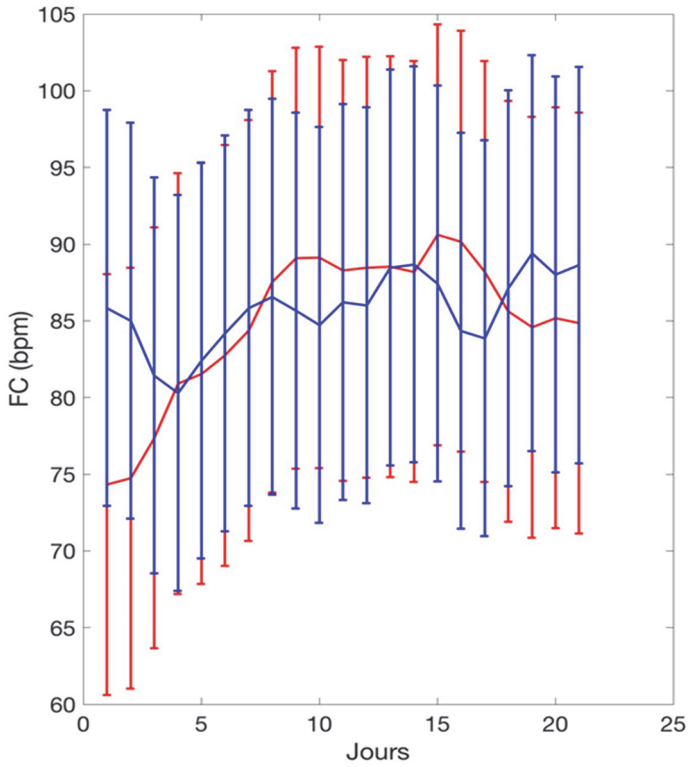
Annexe 1 : Hijdra Score



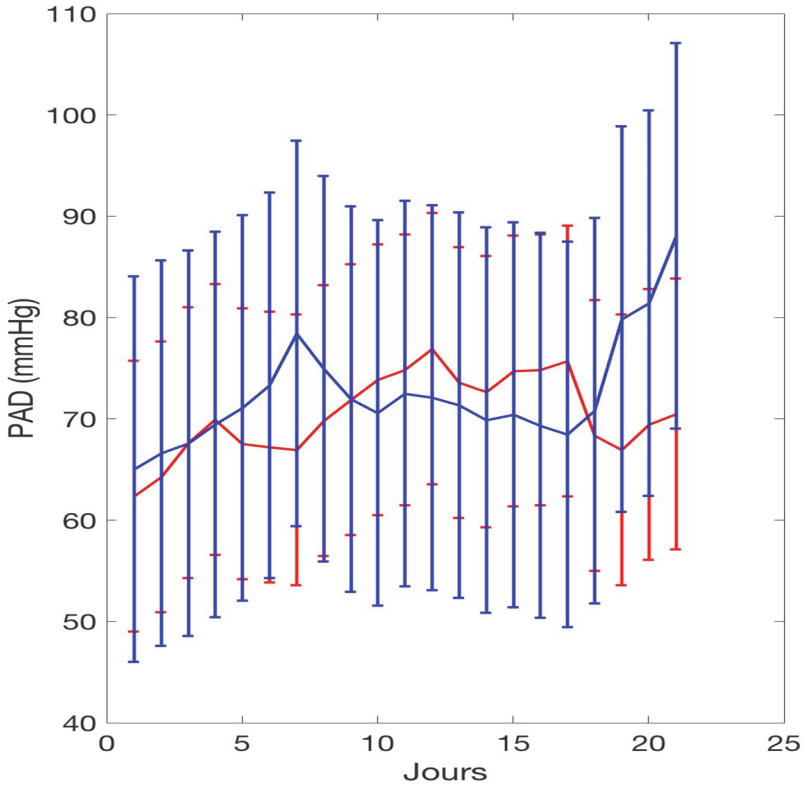
Annexe 2 : Exemple de recueil de courbes de monitoring d'un patient en réanimation



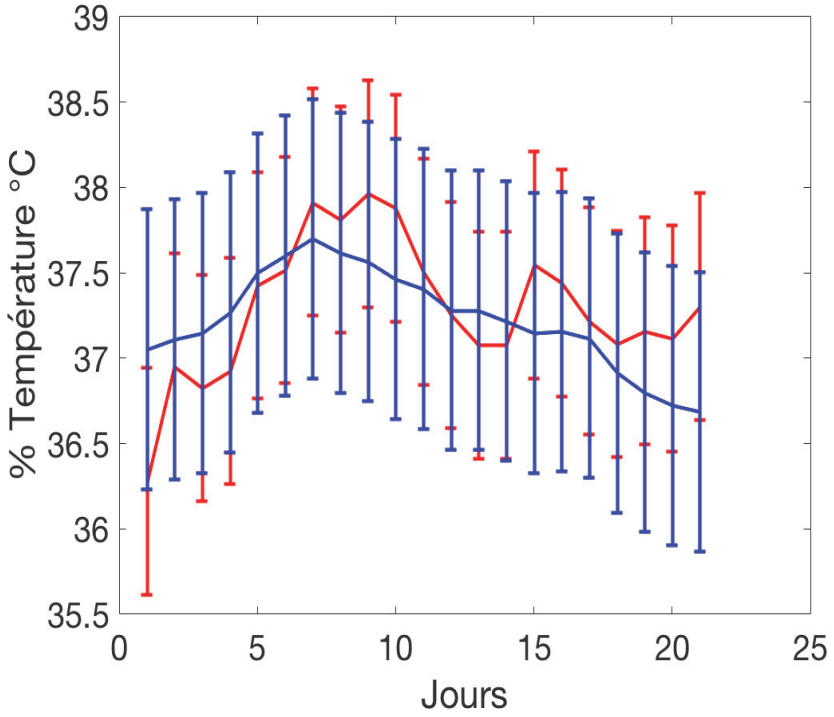
Annexe 3: Evolutivité de la variabilité du signal de la PAS des patients atteints d'HSA au cours de leur séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours: *La variabilité du signal de la PAS est importante et croissante de manière continue. Le séjour est marqué par 2 périodes de grande variabilité : J0-J7 et J10-J15.*



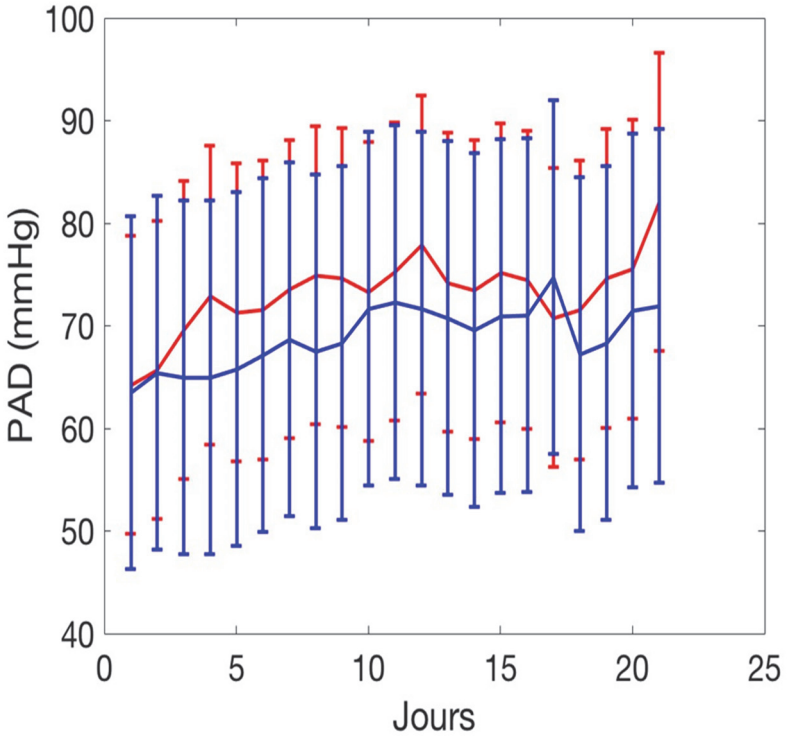
Annexe 4 : Evolutivité de la fréquence cardiaque des patients présentant une HSA grave non atteints d'ICR – (bleu) et atteints d'ICR + (rouge) au cours du séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours *: Il n'existe pas de différence notable entre les 2 groupes en ce qui concerne l'évolutivité des valeurs moyennes journalières de FC*



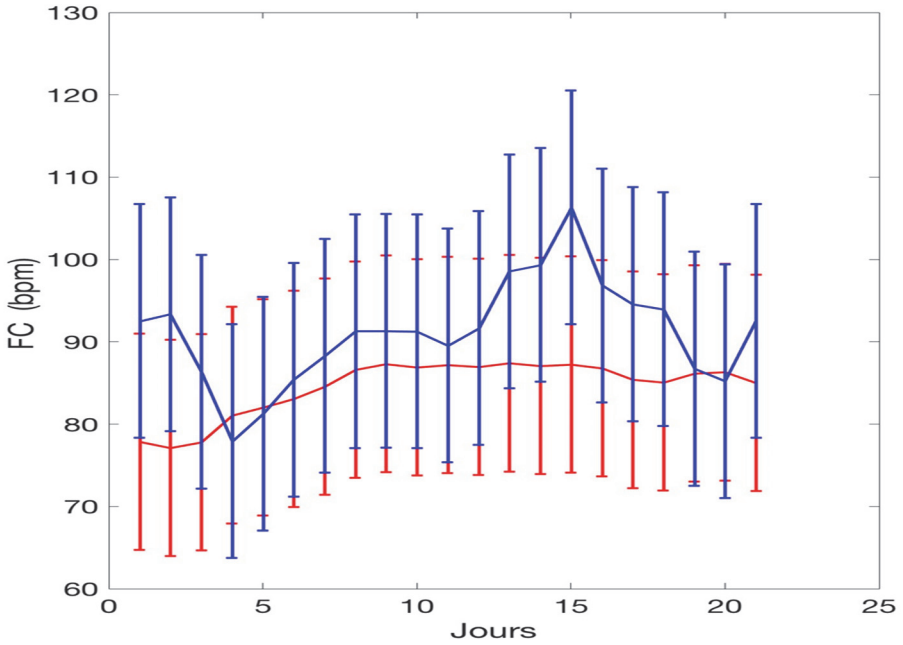
Annexe 5: Evolutivité de la pression artérielle diastolique des patients présentant une HSA non atteints d'ICR – (bleu) et atteints d'ICR + (rouge) au cours du séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours : Il n'existe pas de différence entre les valeurs moyennes de PAD du séjour des 2 groupes. En revanche, prises journalièrement, les valeurs moyennes de PAD du groupe ICR – sont supérieures à J7 puis de J18 à J21



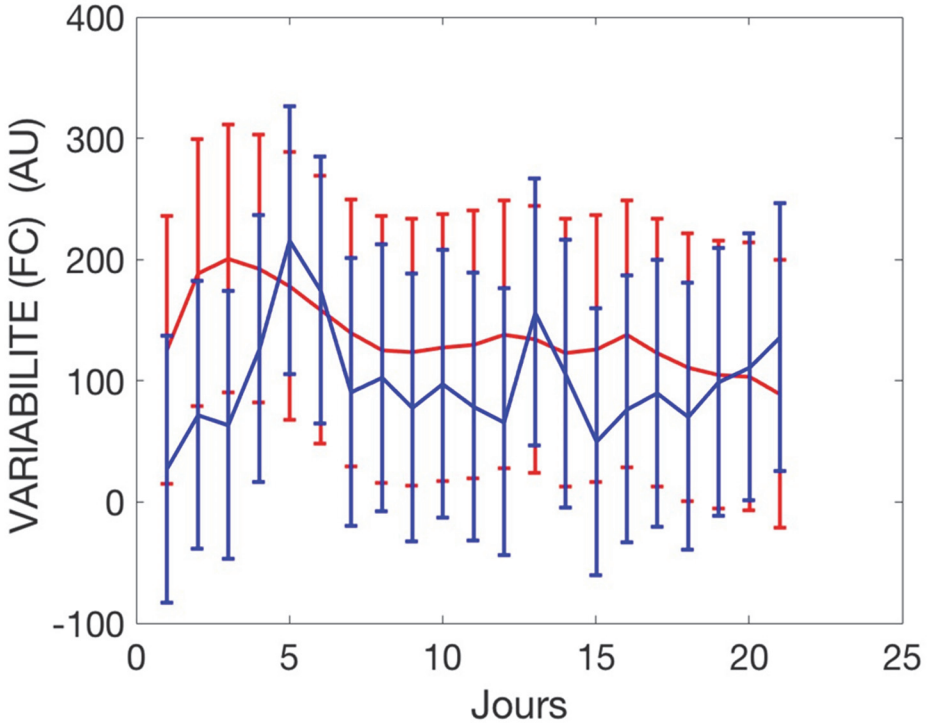
Annexe 6 : Evolutivité de la température centrale moyenne des patients présentant une HSA atteints d'ICR (rouge) et indemnes d'ICR (bleu) au cours de leur séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours : *Dès J4 la T° du groupe ICR + croit de manière brutale et cette dernière devient pathologique dès J6 et cela perdure jusqu'à J10. On note un nouveau pic thermique mais n'atteignant pas des valeurs pathologiques dans le groupe ICR + centré autour de J15.*



Annexe 7 : Evolutivité de la PAD des patients atteints d'HSA grave avec un devenir neurologique favorable (rouge) et défavorable (bleu) au cours de leur séjour en réanimation au cours d'un suivie de 21 jours : *Le profil de la PAD des patients bien évoluant révèle une tendance à des moyennes de PAD supérieures précocement dès J2 jusqu'à J15*



Annexe 8 : Evolutivité de la FC des patients atteints d'HSA grave survivants (rouge) et décédés (bleu) au cours de leur séjour en réanimation au cours d'un suivi de 21 jours *: Les valeurs moyennes de FC sont significativement supérieures dans le groupe décédant ; 2 périodes font exception avec une décroissance des valeurs de la FC : la période de J2 à J4 et celle de J17 à J20*



Annexe 9 : Variabilité du signal de la FC des patients atteints d'HSA grave survivants (rouge) et décédés (bleu) au cours de leur séjour en réanimation sur un suivi de 21 jours : *La variabilité de la FC est bien plus importante dans le groupe qui évoluera vers le décès. Cette grande variabilité est particulièrement visible de J4 à J7 puis de J12 à J15*

Tableau 1 : Données démographiques de la cohorte des 389 patients présentant une HSA anévrismale

Caractéristique	N	(%)	Moyenne	Médiane	Intervalle
Age			54	53	46-62
Sexe féminin	247	63			
Sexe masculin	142	36			
Durée moyenne de séjour			21	15	7-24
WFNS			2.8	2	1-4
Fisher score			3.3	4	3-4
Glasgow score			11	13	7-15
Hijdra score			21.5	24	10-33
IGS 2			35	31	21-47
Embolisation	278	71.4			
Chirurgie	111	28.6			
Abstention thérapeutique	23	5.9			
ICR	135	35			
Date de l'ICR			6.6	6	5-9
Décès	76	19.5			
Rankin score			2.5	2	1-4
GOS score			3.7	4	3-5

Tableau 2 : Caractéristiques des patients atteints d'HSA grave ayant présenté une ICR et ceux indemnes d'ICR

	ICR- (n=254)	*ICR+ (n=135)*	*p*
Age	54.8 (54) [47-63]	51.8 (51) [44-58]	0.02
Sexe féminin	155 (61%)	91 (67%)	0.2
Sexe masculin	99 (39%)	44 (32.5%)	0.2
Durée moyenne de séjour	17 (11) [4-20]	28 (21) [15-29]	<0.001
Vasculopathie	41 (16%)	22 (16%)	0.8
HTA	103 (40%)	55 (41%)	0.96
Alcool	27 (10%)	19 (14%)	0.33
Diabète	13 (5%)	6 (4.5%)	0.75
Dyslipidémie	33 (13%)	15 (11%)	0.56
Tabagisme	100 (39%)	67 (49%)	0.06
HTIC	51 (20%)	21 (15.5%)	0.26
Resaignement	23 (9%)	11 (8%)	0.73
Epilepsie	23 (9%)	10 (7.4%)	0.55
Hydrocéphalie	92 (36%)	69 (51%)	0.005
WFNS score	2.7 (2) [1-4]	2.9 (3) [2-4]	0.27
Fisher score	3.2 (3) [3-4]	3.5 (4) [3-4]	0.009
Glasgow score	11 (14) [7-15]	10 (13) [8-14]	0.7
Hijdra score	19.7 (21) [9-30]	24.2 (26) [20-31]	0.0009
IGS 2	35.6 (31) [21-49]	34 (30) [22-45]	0.33
Embolisation	169 (66.5%)	108 (80%)	0.008
Chirurgie	85 (33.%)	26 (19%)	0.38
Abstention thérapeutique	22 (8.5%)	1 (0.7%)	0.001
Décès	64 (25%)	12 (8.8%)	<0.001
Rankin score	2.5 (1) [1-5]	2.4 (1) [1-4]	0.67
GOS score	3.6 (5) [1-5]	3.9 (4) [3-5]	0.14

Tableau 3 : Caractéristiques de l'échantillon de 60 patients atteints d'HSA grave inclus dans l'étude des profils hémodynamiques et thermiques

	N	(%)	Moyenne	Médiane	Intervalle de répartition
Effectif	60				
Age			55	54	48-64
Sexe féminin	44	73			
Sexe masculin	16	27			
Durée moyenne de séjour			20	19	12-26
WFNS			3	3.5	2-5
Fisher score			3.5	4	3-4
Glasgow score			10	12	5-14
Hijdra score			25	26	19-32
IGS 2			41	38	28-50
Embolisation	42	70			
Chirurgie	14	23			
Abstention thérapeutique	4	7			
Décès	11	18			
Rankin score			3	3	1-4
GOS score			3.5	4	3-5

Tableau 4 : Caractéristiques des patients inclus dans l'analyse des courbes de profil hémodynamique et thermique vis-à-vis de l'ICR

	ICR- *(n=28)*	*ICR+* *(n=32)*	*p*
Age	**55 (55) [48-64]**	**55 (54) [48-64]**	**0.9**
Sexe féminin	**21 (75%)**	**23 (72%)**	**0.7**
Sexe masculin	**7 (25%)**	**9 (28%)**	**0.7**
Durée moyenne de séjour	**14 (12) [3-19]**	**26 (23) [18-29]**	**<0.001**
Vasculopathie	**3 (10.5%)**	**8 (25%)**	**0.17**
HTA	**9 (32%)**	**0 (0%)**	**0.94**
Alcool	**1 (3.5%)**	**2 (6%)**	**0.64**
Diabète	**1 (3.5%)**	**1 (3%)**	**0.92**
Dyslipidémie	**33 (13%)**	**3 (9%)**	**0.86**
Tabagisme	**7 (25%)**	**14 (44%)**	**0.13**
HTIC	**13 (46%)**	**10 (31%)**	**0.23**
Resaignement	**4 (14%)**	**0 (0%)**	**0.3**
Epilepsie	**4 (14%)**	**2 (6%)**	**0.3**
Hydrocéphalie	**8 (28.5%)**	**14 (34%)**	**0.23**
WFNS score	**3.2 (4) [2-5]**	**2.9 (3) [1-4]**	**0.36**
Fisher score	**3.4 (4) [3-4]**	**3.5 (4) [3-4]**	**0.57**
Glasgow score	**9 (8.5) [3-14]**	**11 (13) [8-15]**	**0.11**
Hijdra score	**27 (28.5) [20-36]**	**24 (25) [24-30]**	**0.21**
IGS 2	**45 (44) [30-57]**	**37 (34) [28-47]**	**0.12**
Embolisation	**21 (75%)**	**23 (72%)**	**0.53**
Chirurgie	**3 (10.5%)**	**10 (31%)**	**0.05**
Abstention thérapeutique	**4 (14%)**	**0 (0%)**	**0.02**
Décès	**11 (39%)**	**0 (0%)**	**<0.001**
Rankin score	**3.3 (3) [1-6]**	**2.7 (3) [1-4]**	**0.18**
GOS score	**3 (3.5) [1-5]**	**3.8 (4) [3-5]**	**0.04**

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 moeurs.

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.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

ABSTRACT :

Introduction : L'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) par rupture anévrysmale possède une évolution émaillée par une complication redoutée et fréquente, l'ischémie cérébrale retardée (ICR) dont la période à risque se situe entre le 4ème et le 15ème jour. L'enjeu de la prise en charge de l'HSA dans sa phase d'état consiste à repérer le plus précocement possible les patients à risque d'ICR. L'objectif de cette étude était de concevoir un modèle prédictif multiparamétrique de prévision du risque d'ICR.

Matériel et Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique menée au sein d'un service de Réanimation Polyvalente. L'ensemble des patients entrés à la réanimation pour une HSA par rupture anévrysmale au cours de la période allant du 1er janvier 2010 au 31 janvier 2018 ont été inclus. L'ICR était définie comme l'apparition d'un nouveau déficit neurologique, d'une confusion ou d'une perte de 2points au Glasgow Score ; à distance de la sécurisation anévrysmale ; associé à un vasospasme angiographique. Nous avons étudié les facteurs liés à l'ICR des patients à l'aide d'une analyse univariée puis d'une régression logistique. Pour les patients admis en réanimation après décembre 2014, nous avons enregistré les pressions artérielles systoliques (PAS), diastoliques (PAD) et moyenne (PAM) ainsi que la fréquence cardiaque (FC) et la température centrale (TC) grâce au logiciel Reascopy connecté aux moniteurs de surveillance. Nous avons analysé l'évolution au cours du séjour de ces valeurs des patients atteints d'HSA et nous avons comparé les profils du groupe évoluant vers une ICR du groupe indemne d'ICR. Un modèle d'intelligence artificielle de type AdaBoost-Random-Forest a été utilisé afin de déterminer les facteurs associés au risque d'ICR à partir des données clinico-radiologiques. Enfin, nous avons construit un modèle heuristique comportant le produit de la probabilité a priori d'ICR calculé par Random-Forest et de la probabilité hémodynamique constituée par la variation relative de la FC, de la pression artérielle, et de la TC le jour de l'occurrence de l'ICR (pour le groupe ICR+) et de J6 ; pour le groupe indemne d'ICR ; par rapport à J2. Une convolution temporelle extraite de la distribution de l'horodatage de diagnostic angiographique de vasospasme y a été ajoutée.

Résultats et Discussion : Nous avons inclus 389 patients. 135 patients (35%) ont développé au moins un épisode d'ICR avec un jour médian de survenue évalué à 6 jours. L'analyse multivariée a montré que les paramètres indépendants prédictifs de survenue d'une ICR étaient l'âge jeune (OR=-0.971 IC 95% [0.950-0.993] p= 0.011), la sécurisation anévrismale par embolisation (OR=2.2 IC 95% [1.173-4.231] p=0.014)., le score de Glasgow (OR=1.15 IC95% [1.0-1.326] p= 0.05), WFNS (OR=1.5 IC 95% [1.008-2.254] p=0.046) et le score d'Hijdra (OR=1.053 IC 95% [1.02-1.08] p<0.01). Les données de monitoring de 60 patients étaient exploitables lors de leur séjour en réanimation, 32 ont présenté une ICR (ICR+) et 28 en ont été indemnes (ICR-). L'analyse des paramètres hémodynamiques et de la TC de ces patients a retrouvé une évolution en cloche centrée sur j6 s'étalant sur 21 jours. Par comparaison le groupe ICR + avait des valeurs de PAS et de TC supérieures au groupe ICR- (p<0.05). Le modèle d'IA Random-Forest-AdaBoost retrouve comme facteur indépendant d'ICR le score d'Hijdra, IGS2 et l'âge avec une aire sous la courbe de 0.89, une sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative respectivement de 54%, 94%, 84% et 80%. L'indice final est modélisé sous la forme de deux courbes en fonction du statut vis-à-vis de l'ICR. Pour le groupe ICR + ce risque croit de manière importante 30 heures avant le diagnostic d'ICR. Ce risque est maximal (0.8) à H0 définie comme l'heure moyenne de diagnostic de l'ICR. Dans le groupe ICR+ le risque croit lentement jusqu'à une probabilité maximale de 0.2 à la 100ème heure qui précède le jour médian d'occurrence de l'ICR de notre population.

Conclusion La combinaison de paramètres cliniques et hémodynamiques semble être une piste prometteuse pour la prévision précoce du risque d'ICR. Cette étude pilote nécessite d'être testée en prospectif.

Mots clés : Hémorragie sous arachnoïdienne, ischémie cérébrale retardée.