



UNIVERSITÉ DE NANTES

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N° 2022-19

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES d'Anesthésie - Réanimation

par

Adrien Georges FOUCHER

Présentée et soutenue publiquement le 25 février 2022

Évaluation de la concentration plasmatique de nimodipine au cours du traitement d'un vasospasme dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne
(Etude Nimodipi-S).

Président : Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC

Directeur de thèse : Docteur Karim LAKHAL

Remerciements :

Tout d'abord, je tiens à remercier le docteur Karim Lakhal pour son accompagnement sur ce travail, ainsi que pour son enseignement en réanimation.

Merci au Professeur Bertrand Rozec de m'avoir fait l'honneur de bien vouloir présider ce jury.

Merci au Professeur Romain Bourcier d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci au Professeur Antoine Roquilly, qui m'a encadré en master 2, en réanimation et qui a accepté de juger cette thèse.

Merci à l'équipe de recherche clinique de la réanimation chirurgicale polyvalente pour avoir inclus les participants et mis en place Nimodipi-S au sein du service, et notamment Jérôme et Laurence.

Merci à Pauline, pour son soutien et son amour au cours de ces 12 dernières années, et ses premières relectures de ce travail. Tu ne peux pas faire partie du jury, c'est bien dommage !

Merci à la famille qui m'a soutenu tout au long de ces études et sans qui rien n'aurait été possible ; et notamment Grand-mère, Andrée et Franck qui m'ont tenu les pouces à tous les moments importants.

Merci aux amis, du collège, du lycée, de la fac ou de Nantes. Je ne vous cite pas tous de peur d'en oublier, vous vous reconnaîtrez.

Table des matières

Introduction.....	6
Première partie : Revue de la littérature.....	7
1. Hémorragie sous arachnoïdienne non traumatique.....	7
A. Anatomie et physiologie de la circulation cérébrale.....	7
i) Circulation artérielle cérébrale : anatomie et physiologie.....	7
ii) Circulation veineuse cérébrale : anatomie et physiologie.....	9
B. Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) non traumatique.....	10
i) Épidémiologie de l'hémorragie sous-arachnoïdienne non traumatique.....	10
ii) Physiopathologie de l'hémorragie sous-arachnoïdienne non traumatique.....	11
iii) Évaluation de la gravité d'une hémorragie sous arachnoïdienne non traumatique.....	13
C. Vasospasme et ischémie cérébrale retardée : physiopathologie, incidence et délai d'apparition	14
D. Hydrocéphalie, une complication fréquente de l'hémorragie sous-arachnoïdienne.....	15
E. Imagerie dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne.....	16
2. Nimodipine, un inhibiteur calcique utilisé pour la prévention du vasospasme.....	19
A. Pharmacologie de la nimodipine.....	19
B. Impact de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de la nimodipine.....	20
3. Hyperfiltration glomérulaire.....	21
A. Définition.....	21
B. Implications en pharmacologie clinique.....	21
Deuxième partie : Étude clinique Nimodipi-S.....	23
1. Matériel et méthode.....	25
2. Résultats.....	31
3. Discussion.....	38
Conclusion.....	41
Bibliographie.....	42
Annexes.....	47
A. Avis favorable du GNEDS.....	47
B. lettre d'informations au patient.....	49
C. Lettre d'informations aux proches.....	52

Index des figures

Figure 1: Circulation artérielle cérébrale (adapté d'après Neuro-anatomie, 2ème édition, JM Chevalier et E. Vitte, édition Flammarion 2008).....	8
Figure 2: Circulation veineuse cérébrale (adapté d'après Neuro-anatomie, 2ème édition, JM Chevalier et E. Vitte, édition Flammarion 2008).....	9
Figure 3: Anatomie des ventricules cérébraux.....	10
Figure 4: paroi vasculaire normale.....	11
Figure 5: Physiopathologie de la formation d'un anévrisme (adapté d'après (9,10,64)).....	12
Figure 6: Echelle de la World Federation of Neurological Surgeon (WFNS).....	13
Figure 7: Échelle de Fisher modifiée d'après (13).....	13
Figure 8: Hémorragie sous-arachnoïdienne de faible abondance révélée par une hyperdensité spontanée de la vallée sylvienne droite. (65).....	16
Figure 9: Angioscanner révélant un anévrisme de la terminaison intracrânienne de l'artère carotide interne gauche (65).....	16
Figure 10: Image angiographique d'un vasospasme sévère de la portion M1 et M2 de l'artère cérébrale moyenne avant dilatation mécanique (A) et après dilatation mécanique (B). Récupération d'un calibre normal de M1 après dilatation. Image issue de (66).....	17
Figure 11: Echodoppler transcrânien de l'artère cérébrale moyenne chez un patient avec hypertension intracrânienne présentant des vitesses diastoliques diminuées. Figure issue de (67).....	18
Figure 12: formule chimique de la nimodipine (d'après www.drugs.com).....	19
Figure 13: Diagramme de flux de l'étude Nimodipi-S.....	30
Figure 14: Représentation graphique en nuage de point de la clairance de créatinine avant et pendant le vasospasme.....	32
Figure 15: comparaison des moyennes de concentrations plasmatiques de nimodipine entre avant le traitement du vasospasme et <i>pendant</i> le traitement du vasospasme chez les patients ayant eu des prélèvements au cours des deux phases.....	33
Figure 16: Nuage de points représentant la concentration plasmatique de Nimodipine en fonction de la clairance de la créatinine. La droite représente la régression linéaire, $p=0,095$	34
Figure 17: Représentation graphique en nuage de points des concentrations plasmatiques de nimodipine par intervalle de clairance de la créatinine.....	35
Figure 18: Comparaison des concentrations plasmatiques de créatinine en fonction des intervalles interquartiles de clairance de la créatinine. ClCr : Clairance de la Créatinine.....	35
Figure 19: Représentation graphique en nuage de point de la concentration plasmatique de nimodipine en fonction de la protidémie. La droite représente le modèle de régression linéaire simple.....	36

Index des tableaux

Tableau 1: Tableau de population.....	31
Tableau 2: Comparaison des concentrations plasmatiques de nimodipine par intervalles de clairance de la créatinine en l'absence de vasospasme et pendant le traitement du vasospasme.....	33
Tableau 3: Description des concentrations plasmatiques de nimodipine par intervalle de clairance de la créatinine.....	35
Tableau 4: modèle de régression logistique multiple à la recherche de facteurs de risque d'avoir une concentration plasmatique de nimodipine inférieure à <i>la médiane</i>	37

Liste des abréviations

AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DVE	Dérivation Ventriculaire Externe
GNEDS	Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé
HSA	Hémorragie Sous-Arachnoïdienne
HTA	Hypertension Artérielle
IQR	Intervalle Inter-Quartile
IC 95 %	Intervalle de Confiance à 95 %
IV	Intraveineux
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
OR	Odds Ratio
WFNS	<i>World Federation of Neuro Surgeons</i>

Introduction

L'hémorragie sous arachnoïdienne non traumatique est une pathologie fréquemment rencontrée en réanimation neurologique. Elle résulte majoritairement d'une rupture d'anévrisme artériel.

Le saignement initial peut, à lui seul, être responsable du décès ou de séquelles neurologiques importantes, mais des complications secondaires peuvent aussi avoir les mêmes conséquences. L'ischémie cérébrale retardée fait partie de ces complications redoutées. La nimodipine est la molécule de référence pour sa prévention et poursuivie durant son traitement. La cause principale d'ischémie cérébrale retardée est le vasospasme. Il s'agit du rétrécissement du calibre d'une artère cérébrale. Lorsqu'il survient, on adjoint, à la nimodipine, une hypertension artérielle (HTA) afin de préserver la perfusion cérébrale à travers des artères sténosées. Cela se fait par l'arrêt d'éventuels anti-hypertenseurs, le remplissage vasculaire garantissant l'euvolémie et l'administration de médicament vasopresseur tel que la noradrénaline. Afin de faire céder le vasospasme, totalement ou partiellement, une instillation intra-artérielle de vasodilatateurs (nimodipine et/ou milrinone) peut-être réalisée, directement au contact de l'artère rétrécie, lors d'une procédure endovasculaire invasive. Pour entretenir l'effet de la milrinone intra-artérielle, voire même d'emblée, certains centres ont recours à l'administration intraveineuse de milrinone, qui a des propriétés de vasodilatation mais aussi d'inotropisme positif. L'élévation de la pression et du débit de perfusion rénale - par l'hémorragie sous arachnoïdienne, par l'HTA induite et par l'effet inotrope positif de la milrinone - concourent à augmenter le débit de filtration glomérulaire. Bien que la nimodipine soit métabolisée par le foie, il est remarquable que l'insuffisance rénale soit responsable d'une modification de la pharmacocinétique de cette molécule. Les effets, de l'hyperfiltration glomérulaire, sur la pharmacocinétique de la nimodipine sont inconnus. Or, il apparaît important de savoir si l'adjonction de traitements visant à limiter l'ischémie cérébrale retardée ne contribue pas à diminuer la concentration plasmatique du seul traitement ayant fait sa preuve dans ce but. L'objectif de l'étude était d'étudier l'impact du traitement du vasospasme sur la concentration plasmatique de nimodipine.

Première partie : Revue de la littérature

1. Hémorragie sous arachnoïdienne non traumatique

A. Anatomie et physiologie de la circulation cérébrale

i) Circulation artérielle cérébrale : anatomie et physiologie

Les artères à destinée cérébrale sont issues des artères carotides internes et des artères vertébrales. Les artères carotides internes se divisent en artères cérébrales moyennes, artères cérébrales antérieures et artères choroïdiennes antérieures. Les artères vertébrales se rejoignent pour former le tronc basilaire. Ce dernier est à l'origine des artères à destinée du tronc cérébral et du cervelet, et se divise ensuite pour donner les artères cérébrales postérieures.

Les artères cérébrales et leurs branches corticales circulent dans les espaces sous arachnoïdiens. Elles se divisent ensuite en branches perforantes qui traversent la pie-mère et sont à l'origine des capillaires cérébraux.

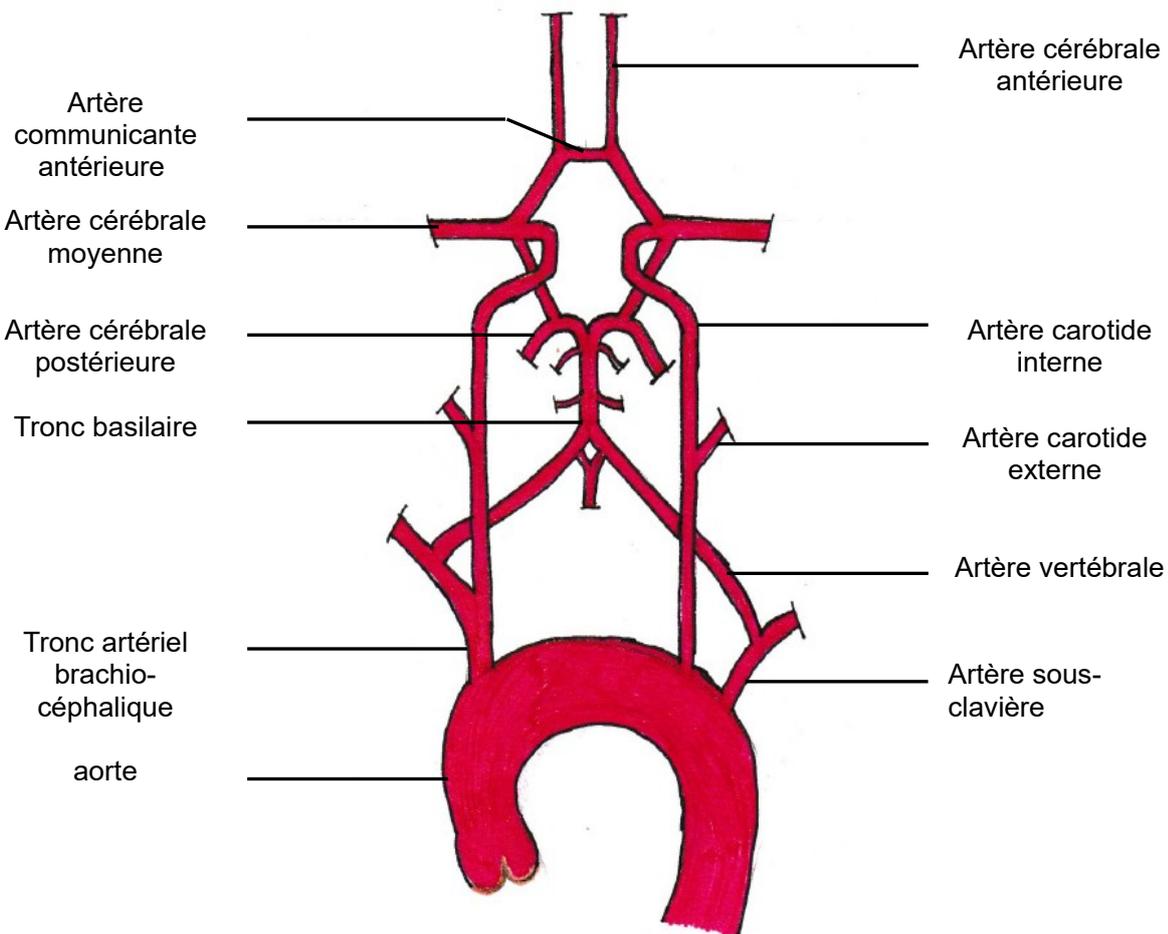


Figure 1: Circulation artérielle cérébrale (adapté d'après Neuro-anatomie, 2ème édition, JM Chevallier et E. Vitte, édition Flammarion 2008)

Le réseau artériel de suppléance, formé par les artères communicantes postérieures (reliant la carotide interne aux artères cérébrales postérieures) et l'artère communicante antérieure (reliant les deux artères cérébrales antérieures), est appelé polygone de Willis. Il assure la perfusion de l'encéphale en cas de diminution du débit sur l'un des axes vasculaires principaux. Cette diminution du débit sanguin peut être successive à une occlusion ou à une sténose des carotides internes ou du tronc basilaire.

Il existe un autre réseau de suppléance entre les artères corticales, plus sensible aux variations hémodynamiques. Ce réseau est formé par les artères jonctionnelles.

ii) Circulation veineuse cérébrale : anatomie et physiologie

Le retour veineux s'effectue au sein des sinus veineux, qui sont formés par des replis de dure-mère. Ils se drainent dans les veines jugulaires. A l'image des veines corticales, les sinus veineux ne contiennent ni musculature ni valvule. La circulation sanguine peut donc s'y effectuer à double sens (1).

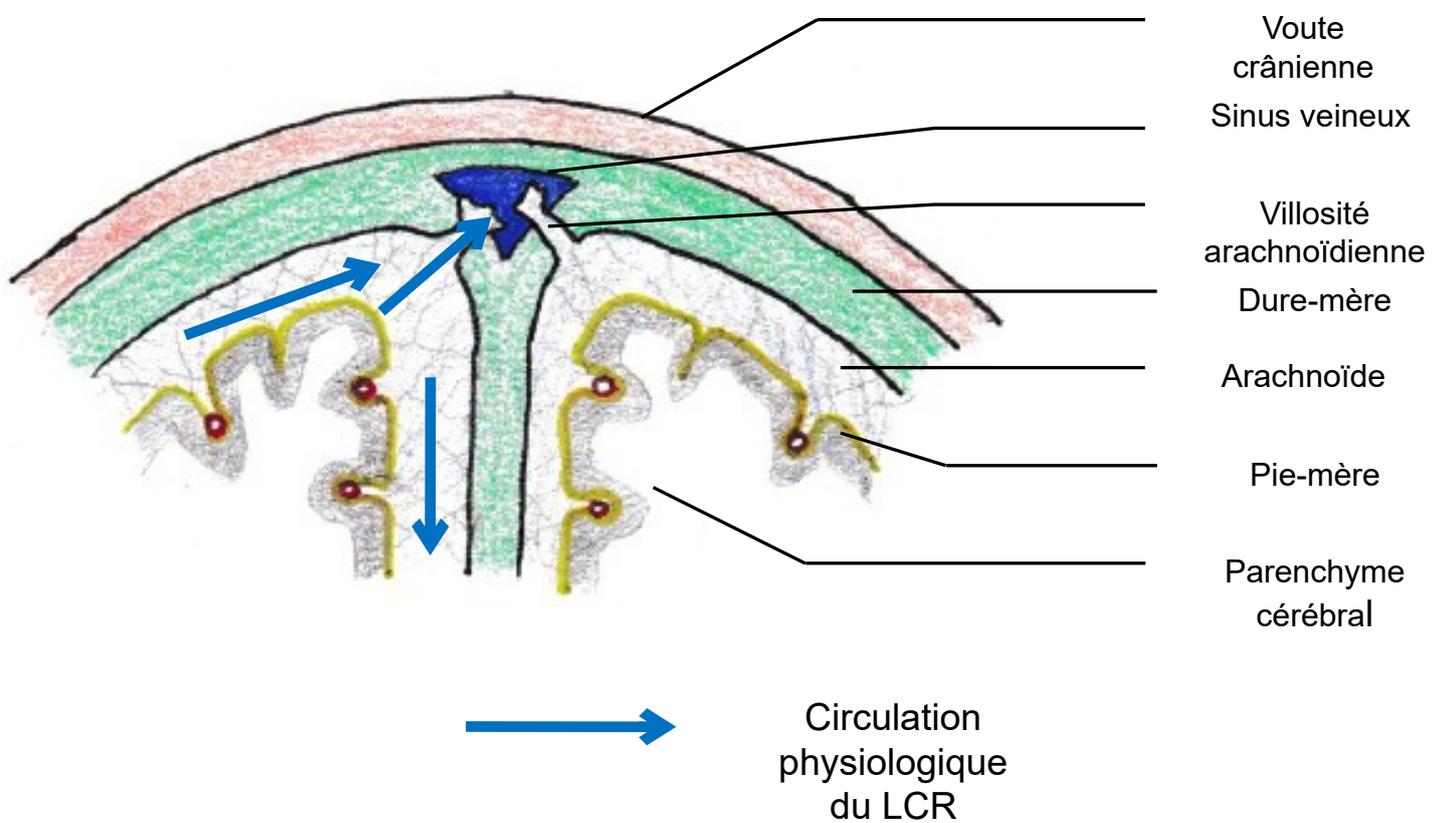
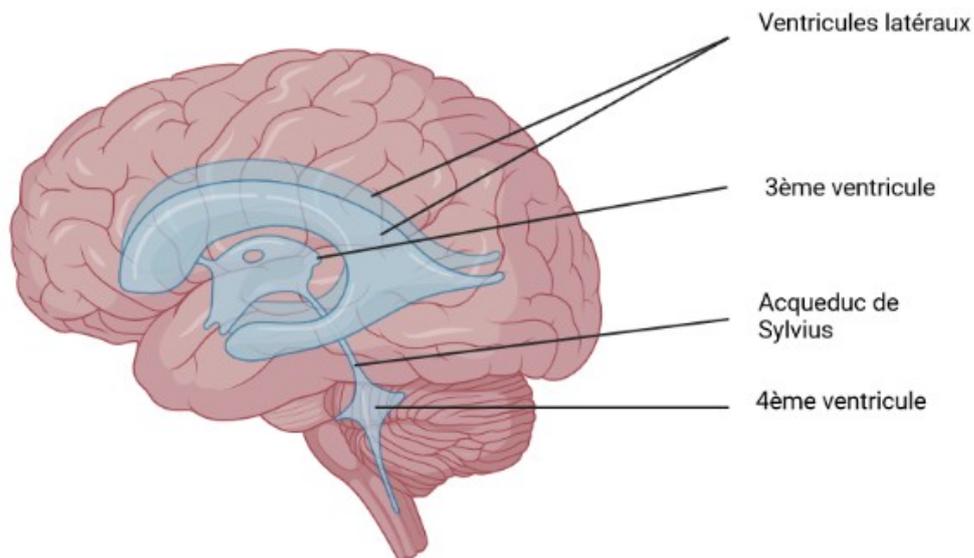


Figure 2: Circulation veineuse cérébrale (adapté d'après Neuro-anatomie, 2ème édition, JM Chevallier et E. Vitte, édition Flammarion 2008)

Le liquide céphalo-rachidien (LCR) est sécrété au niveau des plexus choroïdes, situés au niveau des ventricules latéraux et du 4^{ème} ventricule. Puis, il circule entre les différents ventricules avant de rejoindre l'espace sous arachnoïdien au niveau du 4^{ème} ventricule par les forams de Luschka et Magendie. Il est alors résorbé par les villosités arachnoïdiennes, situées dans la lumière des sinus veineux (1).



Created in BioRender.com 

Figure 3: Anatomie des ventricules cérébraux

B. Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) non traumatique

i) Épidémiologie de l'hémorragie sous-arachnoïdienne non traumatique

L'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) désigne l'irruption de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Sa survenue peut être spontanée ou successive à un traumatisme. Les hémorragies sous-arachnoïdiennes non traumatiques sont les seules qui seront abordées dans ce travail. Elles représentent en effet une entité à part avec des complications spécifiques, non retrouvées en cas d'hémorragie sous-arachnoïdiennes associées à un traumatisme crânien. Dans 85% des cas (2), les hémorra-

gies sous-arachnoïdiennes non traumatiques surviennent lorsqu'un anévrisme artériel cérébral se rompt. Dans 5 % des cas, elles sont secondaires à une rupture de malformation artério-veineuse et dans 10 % (3) des cas aucune cause n'est retrouvée lors des examens d'imagerie. On parle dans ce dernier cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne *sine materia*. Les complications secondaires de ces dernières sont plus rares qu'en cas de rupture anévrismale ou de malformation artérioveineuse.

L'hémorragie sous-arachnoïdienne non traumatique par rupture d'anévrisme est une pathologie rare qui affecte 9 à 37 personnes pour 100 000 habitants. Il existe une saisonnalité dans la survenue des ruptures d'anévrismes (4–7).

Les principaux facteurs de risques de rupture anévrismale sont : le sexe féminin (60 % des patients sont des femmes), la consommation de tabac, la consommation éthylique chronique et l'hypertension artérielle. La moyenne d'âge de survenue d'une HSA se situe selon les études entre 55 et 60 ans.

Dans environ un cas sur deux, l'anévrisme se situe au niveau d'une artère cérébrale moyenne, et dans 30% des cas, au niveau de l'artère communicante antérieure (8).

ii) Physiopathologie de l'hémorragie sous-arachnoïdienne non traumatique

La constitution des anévrismes cérébraux est un processus lent et évolutif en lien avec une inflammation et une modification des caractéristiques de la paroi artérielle. En présence de facteurs de risques (HTA ou tabac notamment), l'endothélium se modifie et les cellules musculaires lisses acquièrent un phénotype inflammatoire avec une tendance à la destruction protéique. On retrouve également des macrophages au sein de la paroi anévrismale. La limitante élastique interne est alors détruite par les cellules inflammatoires, ce qui aboutit à la formation d'un sac artériel avec une paroi amincie. Ces anévrismes se forment principalement dans des territoires artériels soumis à une forte pression et à un écoulement turbulent. Ces deux phénomènes sont responsables d'un stress mécanique (9,10).

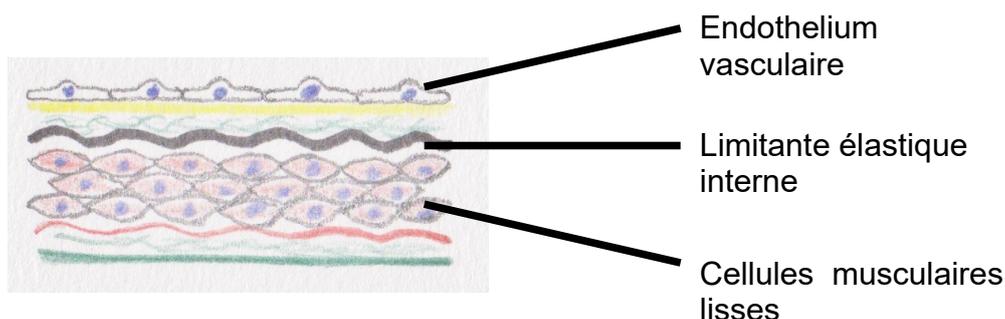
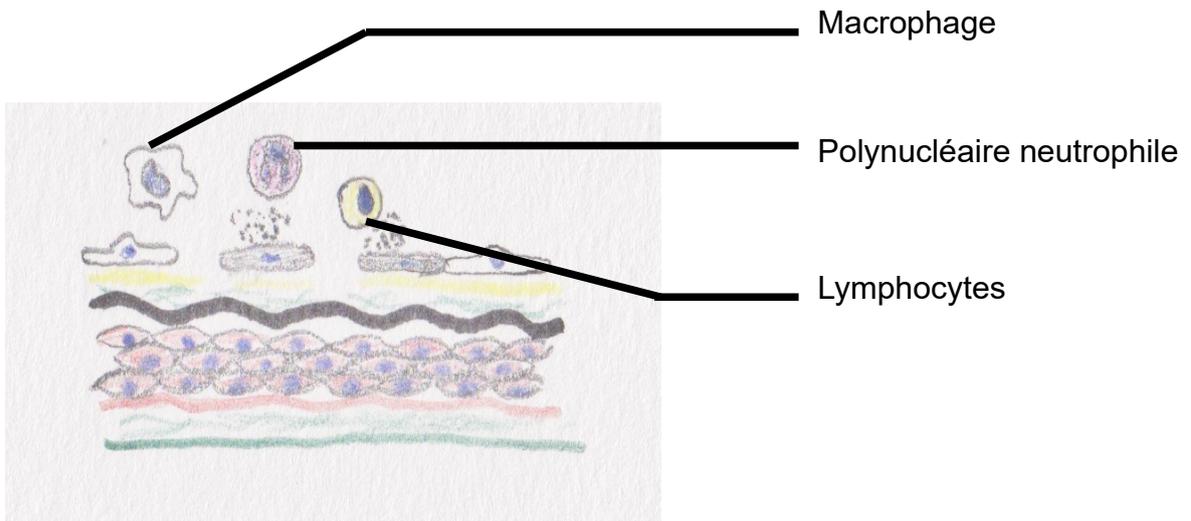
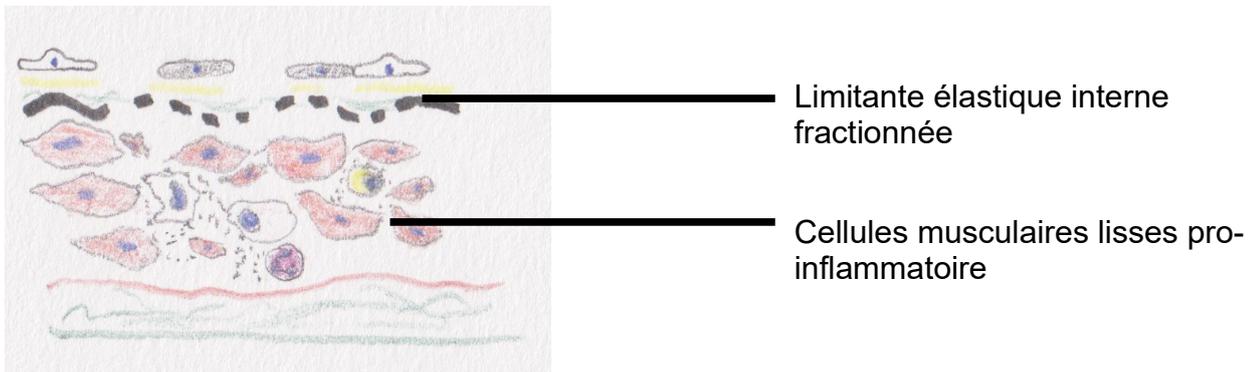


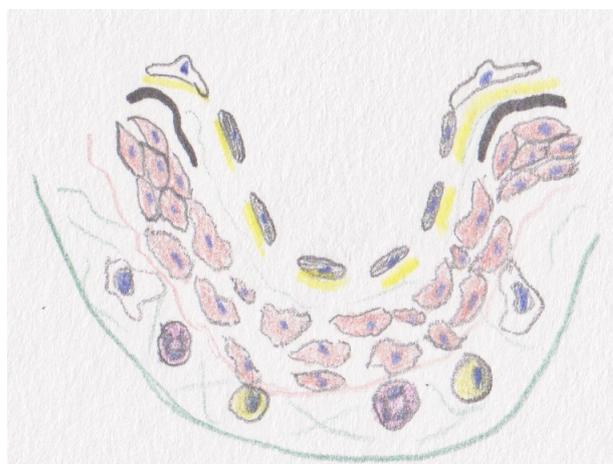
Figure 4: paroi vasculaire normale



En réponse à un stress mécanique, l'endothélium vasculaire sécrète des cytokines pro-inflammatoires et recrute des cellules immunitaires.



Les cellules musculaires lisses présentent un phénotype pro-inflammatoire et des cellules immunitaires infiltrent la paroi



Echec de résolution des processus de cicatrisation et formation d'un anévrisme.

Figure 5: Physiopathologie de la formation d'un anévrisme (adapté d'après (9,10,64))

iii) Évaluation de la gravité d'une hémorragie sous arachnoïdienne non traumatique

L'évaluation de gravité d'une hémorragie sous arachnoïdienne se fait par la combinaison de deux échelles : une clinique et une scannographique.

Parmi les échelles reposant sur l'examen clinique, l'échelle de la *World Federation of Neurological Surgeon* (WFNS) combine le score de Glasgow et la présence ou non d'un déficit moteur (11).

TABLE 1
*Proposed WFNS SAH Scale **

WFNS Grade	GCS Score	Motor Deficit
I	15	absent
II	14-13	absent
III	14-13	present
IV	12-7	present or absent
V	6-3	present or absent

* WFNS = World Federation of Neurological Surgeons; SAH = subarachnoid hemorrhage; GCS = Glasgow Coma Scale.

Figure 6: Echelle de la World Federation of Neurological Surgeon (WFNS)

L'échelle de Fisher, élaborée en 1980 (12) et modifiée en 2006 (13), est un score scannographique prenant en compte l'abondance et la localisation du saignement.

ECHELLE DE FISHER MODIFIEE

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

<http://www.wikimedecine.fr>

Figure 7: Échelle de Fisher modifiée d'après (13)

Les grades les plus élevés de ces deux échelles sont associés à une morbidité et une mortalité plus élevée, entre autres en raison d'un risque plus important d'ischémie cérébrale retardée.

C. Vasospasme et ischémie cérébrale retardée : physiopathologie, incidence et délai d'apparition

La libération de sang au sein des villosités arachnoïdiennes entraîne l'accumulation locale de produits d'oxydation de l'hémoglobine, comme l'oxyhémoglobine, la biliverdine et la méthémoglobine. L'oxyhémoglobine présente une action vasoconstrictrice propre, démontrée dans les modèles animaux (14).

L'accumulation des produits d'oxydation de l'hémoglobine est à l'origine d'une dysfonction endothéliale, qui entraîne la contraction des fibres musculaires lisses et des modifications structurales des parois vasculaires. En résultent une prolifération des cellules musculaires lisses et une apoptose de l'endothélium. Ces modifications peuvent conduire à la formation de micro-thrombi au sein des vaisseaux de petits calibres (2,15,16).

Le vasospasme survient lorsqu'une artère de gros calibre voit sa lumière réduite. Il n'est pas systématiquement associé à un défaut de perfusion ou à une ischémie cérébrale.

L'ischémie cérébrale retardée peut être secondaire à un vasospasme ou à des anomalies de la micro-circulation, non visibles en imagerie cérébrale conventionnelle (17). Néanmoins, dans une étude récente, Bami et al. ont montré qu'il existait un lien systématique entre l'apparition d'une zone d'infarctus cérébral secondaire à une hémorragie sous arachnoïdienne et la présence d'un vasospasme (18).

Par ailleurs, les produits d'oxydation de l'hémoglobine et les nombreux ions issus de la circulation sanguine ont une toxicité neuronale propre. Le phénomène de dépolarisation corticale envahissante (« *cortical spreading depolarization* ») est également impliqué dans les séquelles neurologiques de l'HSA. Il s'agit d'une vague de dépolarisation associée à un œdème cérébral localisé. Chez la souris, on observe une première phase d'hyperhémie, suivi d'une phase d'oligémie compliquée d'hypoxie tissulaire (19). Ce phénomène est impliqué dans la migraine ou l'infarctus cérébral, notamment consécutif à une HSA par rupture anévrysmale (20). La libération de potassium en grande quantité et de dérivés réactifs de l'oxygène pourrait expliquer le déclenchement de ces phénomènes en cas d'HSA (21).

De nombreux traitements ont été testés afin de diminuer l'ischémie cérébrale retardée après une HSA.

Le magnésium et les inhibiteurs calciques ont pour but de dilater les vaisseaux sanguins pour restaurer le débit sanguin cérébral et ainsi limiter l'hypoxie neuronale. La plupart de ces traitements

s'est révélée être inefficace. Seule la nimodipine, un inhibiteur calcique, a une efficacité validée sur le devenir neurologique des patients (22).

L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été testés dans le but de limiter la formation de micro-thrombi. L'aspirine est associée à un moindre risque d'ischémie cérébrale retardée avec un faible impact en terme de resaignement (23), et n'est pas associée à un sur-risque hémorragique lorsqu'elle est prescrite chez des patients présentant un anévrisme non rompu (24). Néanmoins, l'aspirine ne fait pas partie des traitements recommandés dans la prévention de l'ischémie cérébrale retardée (25–27). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'ont pas montré d'impact clinique majeur dans l'hémorragie sous arachnoïdienne (28).

Les statines ont également été évaluées dans cette indication. Ces molécules ont un effet protecteur sur l'incidence du vasospasme et sur l'ischémie cérébrale retardée. Néanmoins, les patients traités par statine ont un moins bon devenir neurologique après HSA (29). Ces molécules ne font donc pas partie des traitements recommandés en raison de leur faible efficacité sur le plan clinique (25–27).

Les pratiques restent hétérogènes en Europe concernant le traitement du vasospasme et des ischémies cérébrales retardées (30). La nimodipine est néanmoins le traitement le plus utilisé dans cette indication et le seul recommandé au niveau international (25–27).

D. Hydrocéphalie, une complication fréquente de l'hémorragie sous-arachnoïdienne

La deuxième complication la plus fréquente de l'HSA est l'hydrocéphalie, parfois compliquée d'hypertension intracrânienne.

L'irruption de sang au sein des espaces sous-arachnoïdiens entraîne l'accumulation de fibrine au niveau des villosités arachnoïdiennes, bloquant ainsi la résorption du LCR. Le LCR, produit en continu par les plexus choroïdes, s'accumule alors au sein des ventricules.

Un thrombus peut également se former dans les ventricules lors d'une inondation ventriculaire. Le LCR produit ne peut alors plus circuler jusqu'aux espaces sous-arachnoïdiens. Il en résulte une dilatation des ventricules cérébraux.

Ces deux mécanismes peuvent être à l'origine d'une hydrocéphalie, qui elle-même peut entraîner une augmentation de la pression intracrânienne. La pose d'une dérivation ventriculaire externe permet de prélever le liquide en excès et de réguler la pression intracrânienne. A la suite d'une HSA non traumatique, 20 à 30 % des patients présentent une hydrocéphalie (31).

E. Imagerie dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne

Le diagnostic d'hémorragie sous-arachnoïdienne repose en premier lieu sur le scanner cérébral sans injection de produit de contraste. Il permet d'affirmer le diagnostic et d'en préciser la gravité via l'échelle de Fisher.

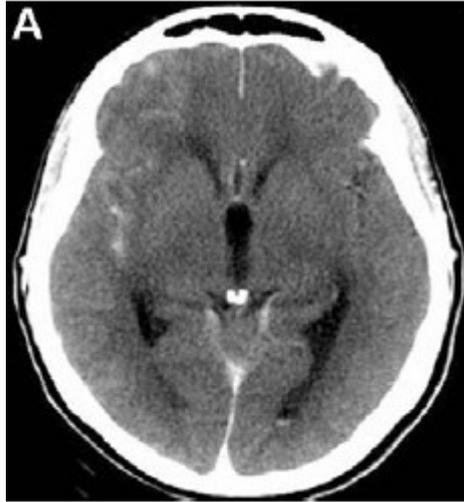


Figure 8: Hémorragie sous-arachnoïdienne de faible abondance révélée par une hyperdensité spontanée de la vallée sylvienne droite. (65)

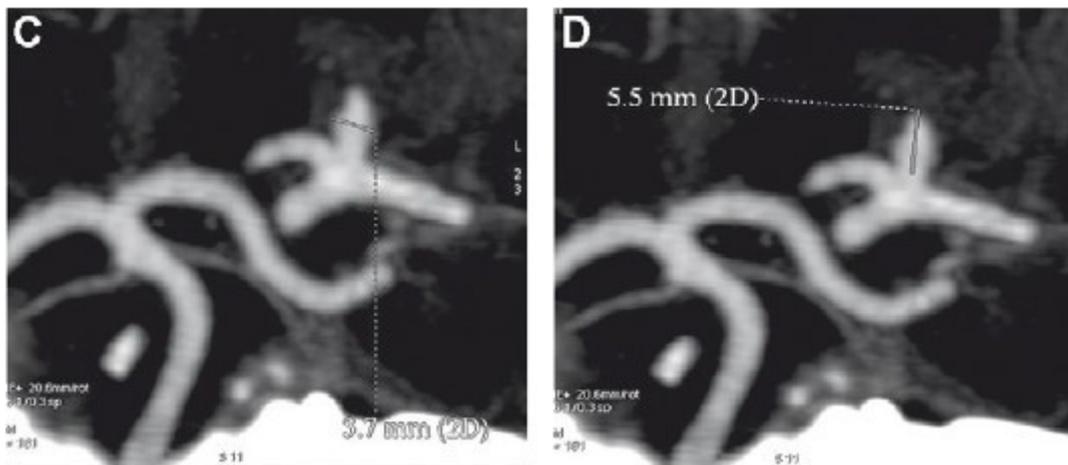


Figure 9: Angioscanner révélant un anévrisme de la terminaison intracrânienne de l'artère carotide interne gauche (65).

L'étiologie de l'hémorragie sous arachnoïdienne (anévrisme notamment) est diagnostiquée par angioscanner après injection de produit de contraste iodé ou par angiographie.

Le diagnostic de vasospasme repose soit sur l'angioscanner cérébral soit sur l'angiographie.

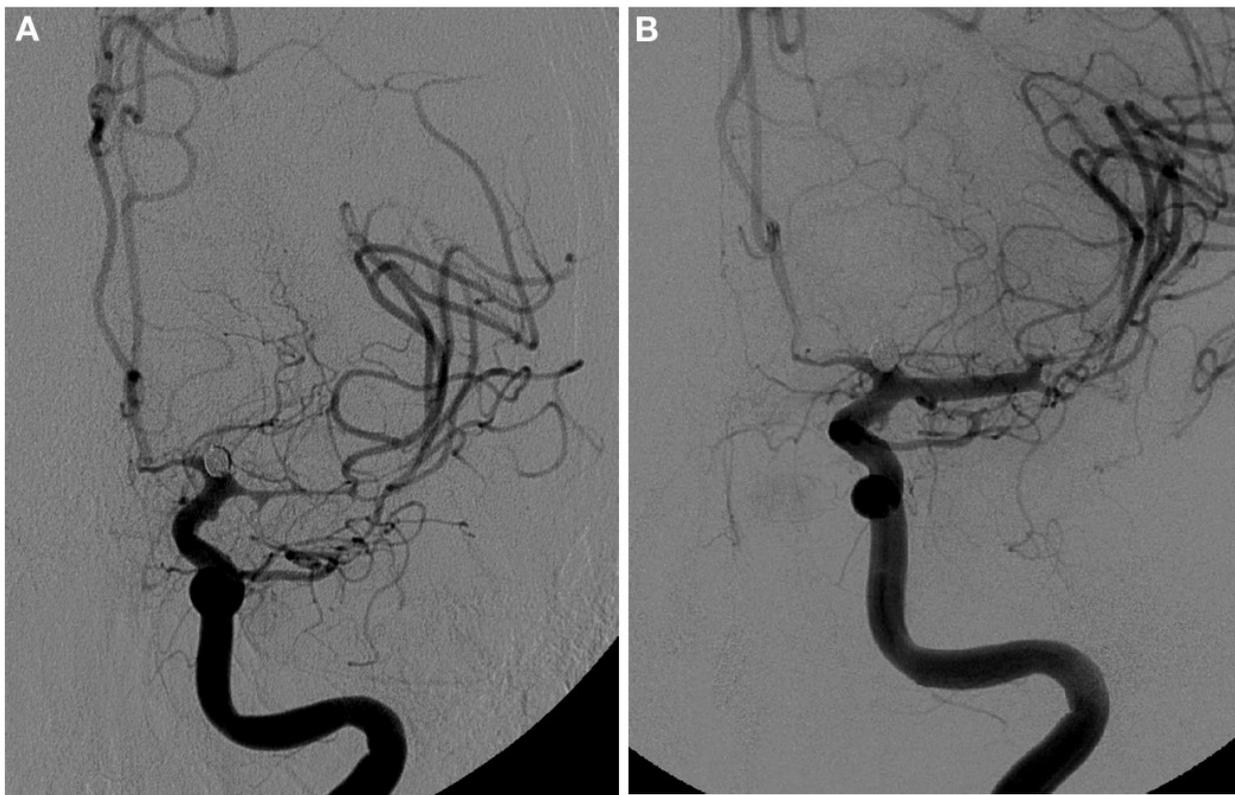


Figure 10: Image angiographique d'un vasospasme sévère de la portion M1 et M2 de l'artère cérébrale moyenne avant dilatation mécanique (A) et après dilatation mécanique (B). Récupération d'un calibre normal de M1 après dilatation. Image issue de (66).

L'échodoppler transcrânien permet de mesurer les vitesses dans le tronc basilaire, les artères cérébrales moyennes et les artères cérébrales antérieures. C'est un examen facile, non invasif mais opérateur dépendant. Il permet d'évaluer la résistance des artères explorées et ainsi de dépister un éventuel vasospasme. Cet examen permet également d'évaluer le retentissement de l'hypertension intracrânienne sur la perfusion cérébrale.

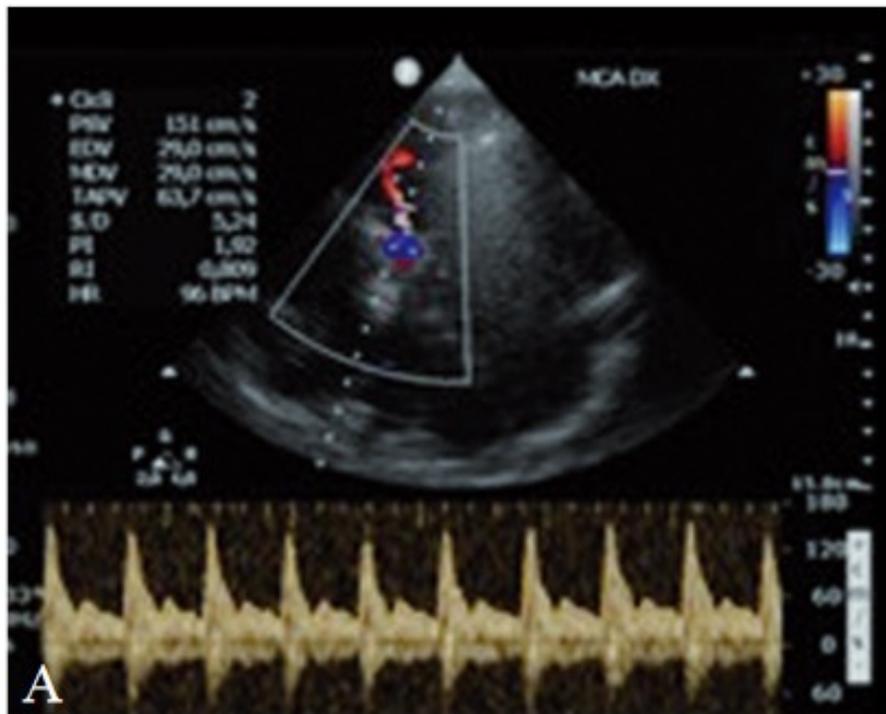


Figure 11: Echodoppler transcrânien de l'artère cérébrale moyenne chez un patient avec hypertension intracrânienne présentant des vitesses diastoliques diminuées. Figure issue de (67).

2. Nimodipine, un inhibiteur calcique utilisé pour la prévention du vasospasme

A. Pharmacologie de la nimodipine

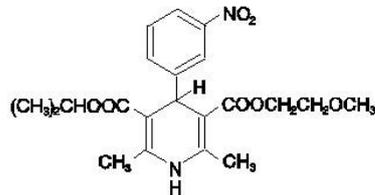


Figure 12: formule chimique de la nimodipine (d'après www.drugs.com)

La nimodipine est un inhibiteur des canaux calciques de type L (canaux voltages dépendants de type dihydropyridine), présents à la surface des cellules musculaires lisses vasculaires, de certains neurones et du muscle cardiaque (32).

Lors de la dépolarisation corticale envahissante, il y a une pénétration d'ions calcium dans les neurones (20). La nimodipine pourrait donc avoir un rôle direct dans la neuroprotection, qui ne passerait pas uniquement par une action vasodilatatrice (33,34).

Son effet sur les artérioles cérébrales est démontré chez l'homme ; et cet effet est corrélé à une augmentation du débit cérébral dans les zones pathologiques (35). Sur le plan clinique, plusieurs études observationnelles rétrospectives mettent en évidence une association statistique entre diminution des posologies de nimodipine et mauvais devenir à court et à long terme (36,37). Néanmoins, on peut remarquer à la lecture de ces articles que l'usage de nimodipine à une posologie diminuée est en lien avec un état hémodynamique plus précaire chez les patients. Ce dernier est donc plus fréquemment observé chez les patients les plus graves, et on ne peut conclure sur l'existence, ou non, d'une relation dose-effet de la nimodipine dans l'HSA.

Il existe néanmoins plusieurs arguments directs et indirects plaidant pour une efficacité de la nimodipine dans la prévention et le traitement de l'ischémie cérébrale retardée, ainsi qu'un potentiel impact négatif d'un sous dosage ou d'une diminution de posologie.

B. Impact de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de la nimodipine

La nimodipine est fortement métabolisée par le foie. Ses métabolites sont inactifs et éliminés par voie urinaire. Elle est également fortement liée aux protéines plasmatiques (de 97 à 99%).

Bien que la clairance de la nimodipine se fasse essentiellement par métabolisme hépatique, ses caractéristiques pharmacocinétiques sont influencées par la fonction rénale. En effet, plusieurs études ont montré qu'une insuffisance rénale impactait la concentration plasmatique de nimodipine (37, 38), en augmentant notamment la demi-vie plasmatique, l'aire sous la courbe et la variabilité inter-individuelle de la concentration plasmatique. L'élimination des métabolites inactifs par le rein influe sur la formation de ces métabolites par le foie. Lors de l'insuffisance rénale, l'accumulation de métabolites peut, en effet, créer une compétition au niveau des transporteurs hépatiques, des sites enzymatiques et de la liaison aux protéines plasmatiques pouvant selon les cas diminuer ou augmenter la clairance hépatique du médicament (40). Il est licite de penser qu'une diminution de la concentration plasmatique des métabolites produits par le foie en lien avec une hyperfiltration glomérulaire puisse avoir pour effet une augmentation de la clairance hépatique de certains médicaments.

L'élévation de la pression et du débit de perfusion rénale - par l'hémorragie sous arachnoïdienne, par l'HTA induite et par l'effet inotrope positif de la milrinone – concourent à augmenter le débit de filtration glomérulaire (voir ci-dessous) en augmentant le débit sanguin rénal.

La clairance hépatique des médicaments dépend du débit sanguin hépatique, de la capacité des transporteurs membranaires à extraire la molécule du plasma et de la concentration libre de cette molécule (41,42). Le débit sanguin hépatique est un paramètre particulièrement important pour les médicaments à fort métabolisme hépatique (43) . Lors du traitement du vasospasme il est fort probable que le débit sanguin hépatique soit augmenté, ce qui pourrait avoir un impact non négligeable sur la clairance des molécules à clairance hépatique telle que la nimodipine.

Les effets de l'hyperfiltration glomérulaire sur la pharmacocinétique de la nimodipine sont inconnus. Or, il apparait important de savoir si l'adjonction de traitements visant à limiter l'ischémie cérébrale retardée ne contribue pas, en induisant une hyperfiltration glomérulaire, à diminuer la concentration plasmatique du seul traitement ayant fait ses preuves dans ce but.

3. Hyperfiltration glomérulaire

A. Définition

Il est admis que les formules classiques d'estimation de la fonction rénale sont adaptées aux situations chroniques stabilisées, mais inutilisables en réanimation(44). La mesure de la clairance de la créatinine est utilisée pour évaluer le DFG. Pour ce faire on utilise les valeurs de créatininurie et de créatininémie :

$$\text{clairance de la créatinine} = \frac{(\text{créatininurie} \times \text{diurèse})}{\text{créatininémie}}$$

Cette formule est l'une des mieux corrélée au DFG mesurée par la clairance du iohexol (44) et est facilement utilisable en routine clinique. Elle est également bien corrélée à la mesure du DFG par mesure de la clairance de l'inuline et notamment en cas de DFG supérieur à 120 mL/min (45).

L'hyperfiltration glomérulaire est définie comme une clairance rénale de la créatinine supérieure à 120 mL/min et 130 mL/min chez la femme et chez l'homme (46).

L'augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) est un phénomène connu en diabétologie et en médecine vasculaire. Il peut également être observé de manière physiologique, après un repas riche en protéine par exemple (47). Les mécanismes sont complexes et mal connus dans le cadre du diabète sucré ou des maladies vasculaires. La présence d'un DFG élevé après plusieurs années d'évolution d'un diabète est impliquée dans la survenue de maladies cardiovasculaire ainsi que dans l'apparition d'une insuffisance rénale chronique. Dans le diabète, ce sont les modifications hémodynamiques survenant à la suite d'une réduction néphronique qui aboutissent à un DFG transitoirement augmenté (48).

En réanimation, l'augmentation du débit de filtration glomérulaire est fréquente, notamment en cas de choc septique, de traumatisme majeur ou de lésion cérébrale aiguë (49–51). C'est donc le cas après une HSA (49). Contrairement au contexte diabétique, elle est plutôt de bon pronostic. Les mécanismes sous-jacents sont mal connus.

B. Implications en pharmacologie clinique

En réanimation et notamment en cas d'hyperfiltration glomérulaire, on observe une diminution de la concentration plasmatique d'antibiotiques hydrosolubles (bêta-lactamines et vancomycine notamment), ainsi que de certains anti-épileptiques (52,53).

L'augmentation de la posologie d'antibiotiques chez le patient en état critique sans insuffisance rénale est recommandée par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation et par la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique et notamment en ce qui concerne les bêta-lactamines qui sont principalement éliminées par le rein (54). Le monitoring de la concentration plasmatique est recommandé chez le patient en soins critiques afin d'ajuster la posologie des médicaments. La nimodipine ne fait pas partie des médicaments dont la concentration est mesurée en routine.

Deuxième partie : Étude clinique Nimodipi-S

La nimodipine est le seul traitement ayant montré une efficacité et qui est recommandé en prévention du vasospasme (2,22,25,27). Ayant une marge thérapeutique large, il est utilisé de façon systématique dès le diagnostic d'HSA. La posologie recommandée est de 60mg toutes les 4h par voie entérale. Néanmoins, en cas de trouble de la conscience, de risque de vomissement ou de difficulté à obtenir un état hémodynamique stable, la nimodipine peut être administrée par voie intraveineuse continue à la posologie de 2mg/h (6).

Le seuil de concentration plasmatique en dessous duquel la nimodipine n'est pas efficace n'est pas connu. Néanmoins dans une étude rétrospective, Pal'a et al (36) ont montré une association entre diminution de posologie de nimodipine et mauvais pronostic neurologique. Toutefois, c'était la difficulté à maintenir un état hémodynamique stable qui motivait la diminution de la posologie de nimodipine. Cette insuffisance circulatoire pouvait, à elle seule, expliquer le mauvais pronostic ou alors être le reflet de la sévérité de l'HSA et donc être *de facto* associée au mauvais pronostic. De nombreuses publications font état d'une forte variabilité des concentrations plasmatiques de nimodipine. Ces variabilités inter- et intra-individuelles sont liées, entre autres, à la fonction rénale, et à une variabilité de l'absorption de la nimodipine (55,56).

En cas de vasospasme (avec ou sans signes d'ischémie retardée), l'objectif thérapeutique est de garantir un débit sanguin cérébral suffisant dans la zone menacée. En plus de la poursuite de la nimodipine, un traitement du vasospasme est initié afin de maintenir une perfusion cérébrale suffisante et ainsi d'éviter le définitif infarctus cérébral. Ce traitement repose en premier lieu sur l'induction ou la tolérance d'une hypertension artérielle systémique avec l'emploi si nécessaire d'un médicament vasopresseur (la noradrénaline, par exemple) (25,27,57).

En cas de réduction importante et localisée de la lumière d'une artère cérébrale de gros calibre, l'artériographie avec angioplastie au ballon ou à l'aide de médicaments vasodilatateurs (nimodipine et/ou milrinone, par exemple) est envisageable. Cette option est discutée en fonction des caractéristiques du vasospasme à l'imagerie (sévérité de la réduction de calibre, retentissement sur la perfusion cérébrale, caractère diffus ou focal)

Dans certains centres l'HTA induite est associée à l'administration intraveineuse de milrinone (un ino-dilatateur)(30,57,58). Le niveau de preuve de l'utilisation de la milrinone est faible.

L'hyperfiltration glomérulaire est un phénomène fréquent en cas d'HSA (49). L'HTA induite ainsi que la milrinone et l'augmentation du débit sanguin rénal secondaire à leur utilisation pourrait conduire à une majoration de la filtration glomérulaire par l'activation des récepteurs sensitifs intrarénaux (59). Cette hypothèse n'a néanmoins pas été vérifiée en pratique clinique.

Une augmentation du débit de filtration glomérulaire est associée à une diminution des concentrations plasmatiques des xénobiotiques hydrophiles à élimination rénale, telle que les bêta-lactamines, mais les niveaux de DFG atteints chez certains patients au cours du vasospasme pourraient également diminuer les concentrations plasmatiques des médicaments à métabolisme hépatique, telle que la nimodipine.

Dans le cadre du traitement du vasospasme, outre l'hyperfiltration glomérulaire, d'autres facteurs pourraient intervenir dans la diminution du taux plasmatique de nimodipine :

- une augmentation du débit sanguin hépatique pourrait être à l'origine d'une augmentation de la clairance hépatique de la nimodipine (41,42) ;
- une diminution de la protidémie, d'origine multifactorielle chez le patient de réanimation et potentiellement aggravée par les remplissages vasculaires souvent nécessaires en cas d'HTA induite. Ceci est également aggravé par la dénutrition protéique, fréquente en réanimation (60). La nimodipine étant très fortement liée aux protéines plasmatiques, une diminution faible de la protidémie peut augmenter de façon importante la fraction libre du médicament. L'extraction hépatique pourrait alors être augmentée, et la clairance métabolique accélérée (41,61).
- une hémodilution en lien avec les apports hydrosodés intraveineux nécessaires pour atteindre l'objectif d'HTA.

Il apparaît important de savoir si l'adjonction de traitements visant à limiter l'ischémie cérébrale retardée (HTA induite et milrinone IV) ne contribue pas à diminuer la concentration plasmatique du seul traitement ayant fait preuve de son efficacité dans ce but : la nimodipine.

L'objectif principal de cette étude prospective était d'étudier l'influence du traitement du vasospasme sur la concentration plasmatique de nimodipine.

Les objectifs secondaires étaient de décrire l'incidence et l'ampleur de l'hyperfiltration glomérulaire au cours de l'HSA, d'évaluer l'impact du traitement du vasospasme sur le DFG, d'évaluer l'impact de la clairance de la créatinine et de la protidémie sur les concentrations

plasmatiques de nimodipine et enfin de déterminer des facteurs de risques d'avoir une concentration plasmatique de nimodipine inférieure à la médiane des concentrations observées.

La perspective envisagée au décours de cette étude sera de ne rien changer aux pratiques si le traitement du vasospasme n'influençait pas la concentration plasmatique de nimodipine. Dans le cas contraire, une augmentation de la posologie pourrait être une option à étudier.

1. Matériel et méthode

a) Ethique

Il s'agissait d'une étude monocentrique observationnelle avec recrutement prospectif. Elle s'inscrivait dans le cadre de la recherche non interventionnelle impliquant la personne humaine, hors loi Jardé. Cette étude était rattachée à une biocollection, préalablement autorisée par un Comité de Protection des Personnes (biocollection n°6 du CHU de Nantes : Neurosciences). En effet la mesure de concentration plasmatique de nimodipine a été réalisée sur des fonds de tubes de prélèvements sanguins collectés dans le cadre des soins courants, sans lien avec l'étude. Ces fonds de tubes étaient destinés à être détruits. La concentration de nimodipine a été mesurée *a posteriori* du séjour à l'hôpital. Les résultats n'étaient donc pas disponibles au moment de la prise en charge du patient, et ne pouvaient donc pas influencer sur la conduite des soins.

Le protocole de l'étude a été validé par un comité d'éthique (groupe nantais d'éthique dans le domaine de la santé, GNEDS ; avis du 15 mai 2019, Pr Barrere).

Lorsque l'état clinique le permettait, la non-opposition du patient a été recueillie et une lettre d'information lui a été remise. Si le patient n'était pas en mesure de s'exprimer, la personne de confiance était informée et la non-opposition du patient était recherchée dès que son état le permettait. En cas de difficulté pour contacter les proches, une inclusion en urgence était possible avec recherche de la non-opposition du patient (à défaut de la personne de confiance) dès que possible.

b) Patients

Durant la période de l'étude (de juillet 2019 à août 2020), tous les patients admis en réanimation chirurgicale polyvalente à l'Hôpital Guillaume et René Laennec (CHU de Nantes) pour hémorragie sous-arachnoïdienne étaient recensés. Cet hôpital est le centre de référence des départements de Loire Atlantique et de Vendée pour le traitement de l' HSA non traumatique.

Durant cette période, tous les patients ayant fait l'objet d'une prévention de la récurrence de saignement après HSA (traitement endovasculaire ou chirurgical) ont séjourné dans cette unité de réanimation et plus rarement dans le service de neurologie de cet hôpital. Tous les patients traités pour un vasospasme par HTA induite à l'aide d'un vasopresseur et/ou de la milrinone intraveineuse ont séjourné dans cette unité de réanimation.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être traités par nimodipine par voie intraveineuse continue, indépendamment de leur participation à l'étude. Selon la présence ou non d'un vasospasme en cours de traitement par HTA induite, chaque mesure de concentration de nimodipine avait lieu dans une de ces 2 phases : phase « avant éventuel vasospasme » ou phase « pendant le traitement d'un vasospasme ». Comme les patients n'allaient pas tous développer un vasospasme ou alors ne pas avoir séjourné dans l'unité de réanimation avant le vasospasme, il était attendu que des patients fassent l'objet de la mesure de la concentration de nimodipine dans une phase mais pas obligatoirement dans l'autre.

Les critères de non-inclusion étaient : âge <18 ans, grossesse en cours, absence d'affiliation au régime de la sécurité sociale, opposition du patient (ou à défaut de la personne de confiance) à une participation à l'étude.

c) Prise en charge habituelle du vasospasme dans notre service de réanimation

Tous les patients ont été traités par de la nimodipine durant 21 jours conformément aux recommandations internationales (2,25,27).

La voie d'administration parentérale de la nimodipine était souvent privilégiée dans notre service eu égard à ses nombreux avantages : stabilité de la concentration plasmatique et donc des effets sur la pression artérielle, indépendance vis-à-vis de l'absorption entérale qui peut être perturbée chez le patient de réanimation, inconfort moindre par rapport à la consommation, toutes les 4 h, de comprimés de nimodipine (en plus des nombreux autres traitements per os) dans un contexte de nausée ou vomissements en lien avec le syndrome méningé (55).

La détection du vasospasme reposait sur l'examen clinique et la réalisation quotidienne d'une échographie-Doppler des artères cérébrales moyennes. Le diagnostic de vasospasme était confirmé par un angioscanner cérébral systématiquement interprété par un neuroradiologue. En cas de diagnostic positif, le traitement était défini conjointement par le médecin réanimateur en charge du patient et le neuroradiologue interventionnel en fonction des caractéristiques radiologiques du

vasospasme et de l'état clinique du patient. Le traitement reposait au minimum sur la poursuite de la nimodipine et la tolérance ou l'induction d'une HTA (avec une pression artérielle moyenne ciblée entre 100 et 120 millimètres de mercure). Chez certains patients, de la milrinone IV était administrée (0,5 à 1,5 µg/kg/min) selon un protocole de service précédemment décrit (58). Enfin, le recours à l'angioplastie lors d'une procédure invasive d'artériographie pouvait être nécessaire.

d) Mesure de la concentration de nimodipine

La mesure de concentration plasmatique de nimodipine a été réalisée par chromatographie liquidienne – spectrométrie de masse selon une technique précédemment validée (62). Les mesures ont eu lieu à la fin de la période d'inclusion. Les tubes de prélèvements sanguins issus des soins courants ont été acheminés au laboratoire à l'abri de la lumière (sachet opaque) puis récupérés au décours immédiat des analyses ne relevant pas de l'étude, puis stockés à -80°C en attendant de faire l'objet de la mesure de nimodipine, après un seul cycle de décongélation.

Les patients devaient être traités depuis au moins 12 heures par la nimodipine par voie intraveineuse continue pour qu'un prélèvement fasse l'objet d'une mesure de concentration de nimodipine.

Chaque jour, un seul fond de tube de sang était destiné à une telle mesure. Cinq prélèvements étaient analysés au maximum pour chaque phase : phase « avant éventuel vasospasme » et phase « pendant le traitement d'un vasospasme ».

e) Recueil des données

Les données ont été recueillies dans le dossier médical informatisé du patient, alimenté de façon prospective et minutieuse, comme pour tout patient de réanimation. L'estimation du DFG se faisait par mesure de la clairance de la créatinine à partir de la créatininémie et de la créatininurie mesurées de façon quotidienne, indépendamment de l'étude. Les analyses ont été réalisées au laboratoire du CHU par technique enzymatique (creatininase, Roche, sur analyseur Roche®Cobas 6000), selon les recommandations institutionnelles. Pour la créatininurie, le recueil d'urine de 24 h était privilégié. A défaut, la créatininurie a été mesurée sur le recueil d'urine de l'heure précédente.

f) Statistiques

L'objectif principal de l'étude était de comparer, sur l'ensemble de la population, les concentrations plasmatiques de nimodipine entre les 2 phases : « absence de traitement du vasospasme » et « pendant le traitement d'un vasospasme ».

Les objectifs secondaires étaient :

- la *comparaison des concentrations plasmatiques de nimodipine entre les 2 phases, uniquement dans le sous-groupe de patients ayant fait l'objet d'au moins une mesure à chacune des 2 phases*. Ainsi, pour cette analyse, chaque cas était son propre témoin.

- *l'étude de l'impact du traitement du vasospasme sur le DFG* : comparaison du DFG observé à chaque phase, et évaluation de l'incidence de l'hyperfiltration glomérulaire dans chaque phase (définie par un DFG > 120mL/min chez la femme et > 130mL/min chez l'homme) (50).

- *l'étude de l'impact du DFG sur la concentration plasmatique de nimodipine*. Une relation entre ces 2 paramètres a été recherchée (régression linéaire). De plus, des comparaisons de concentration de nimodipine ont été réalisées, par intervalles de DFG prédéfinis selon des définitions (clairance de la créatinine < 90, 90 – 120, 120-200 et > 200 mL/min) ou selon des seuils « statistiques » (quartiles de clairance de la créatinine). Afin de s'affranchir du biais lié au fait qu'un nombre variable de mesures de concentration de nimodipine était disponible pour chaque patient, une seule mesure par patient et par phase (ou par intervalle de clairance de la créatinine) a été analysée. Si plusieurs mesures étaient disponibles pour un même patient et pour une même phase (ou intervalle de clairance de la créatinine), leur moyenne était analysée. Ainsi, chaque patient n'a contribué que zéro ou une seule fois par phase d'étude (ou par intervalle de clairance de créatinine).

- *l'étude de l'impact de la protidémie sur la concentration plasmatique de nimodipine*. Une relation entre ces 2 paramètres a été recherchée (régression linéaire). De plus, des comparaisons de concentration de nimodipine ont été réalisées, par intervalles de protidémie prédéfinis selon des seuils « statistiques » (quartiles de protidémie).

- *la recherche de facteurs associés à une concentration plasmatique basse de nimodipine*, définie comme inférieure à la médiane des concentrations observée. Un modèle de régression logistique intégrait les covariables associées à cet évènement en analyse univariée ($p < 0.2$). Puis les covariables associées ont été analysées dans un modèle de régression logistique multivarié. La variable « traitement du vasospasme OUI/NON » devait être, si besoin, entrée « de force » dans le modèle.

Une analyse descriptive a été effectuée pour l'ensemble des variables. Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane (écart interquartile), les variables qualitatives en effectif (pourcentage). Les comparaisons ont reposé sur le test de Wilcoxon (comparaison entre 2 groupes) ou le test de Kruskal-Wallis (comparaison entre plusieurs groupes) pour les variables quantitatives et sur le test du χ^2 pour les variables qualitatives.

Les figures et les calculs ont été réalisés à l'aide des logiciels « R » et « GraphPad version 8 ». Le seuil de significativité retenu pour les tests statistiques était de 5 %.

h) Calcul de l'effectif

Aucune étude, à notre connaissance, n'a rapporté la concentration plasmatique de nimodipine en cas de traitement intensif du vasospasme.

Pour cette étude pilote, au vu de nos possibilités de recrutement, logistiques et techniques, nous avons arbitrairement choisi d'inclure consécutivement des patients jusqu'à atteindre 65 patients. En escomptant que 26 patients (environ 40%) (58) développeront un vasospasme justifiant une HTA induite voire l'adjonction de milrinone IV (cette dernière escomptée chez la moitié des patients, soit 13 patients), inclure 65 patients devait permettre d'atteindre un effectif de 10 à 15 patients recevant, à la fois, une HTA et de la milrinone IV (c'est-à-dire des patients avec un traitement IV maximal du vasospasme). A raison de quelques mesures de concentration de nimodipine par patient, un tel effectif devait permettre de correctement décrire la concentration de nimodipine sans ou avec traitement du vasospasme et, surtout, cela devait également permettre de procéder, avec une puissance certes modeste, à des comparaisons comme pour notre objectif principal. Cette étude préliminaire servirait, au minimum, de base de calcul d'effectif pour une étude de plus grande envergure

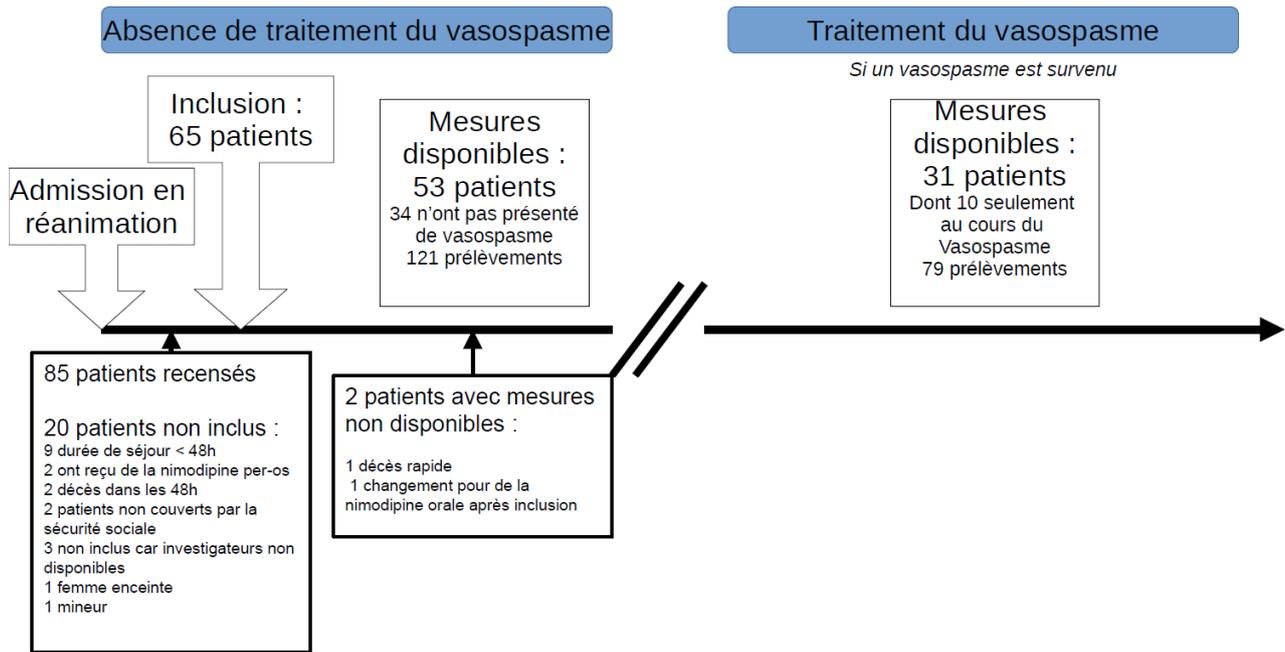


Figure 13: Diagramme de flux de l'étude Nimodipi-S.

1 seule mesure par jour était réalisée pour chaque patient, et 5 mesures consécutives au maximum dans chaque phase

2. Résultats

Tableau 1: Tableau de population

	Patients n'ayant pas présenté de vasospasme (n= 34)	Patients ayant présenté un vasospasme (n=31)	p
sexe féminin	17 (50%)	20 (65%)	0,3
HTA	10 (29%)	12 (39%)	0,4
âge médian (IQR)	60,5 [50; 67]	54 [42,5;61,5]	0,2
consommation d'alcool (> 2 verres par jour)	6 (18%)	7 (23%)	0,6
tabagisme actif	13 (38%)	12 (39%)	0,7
hydrocéphalie	20 (59%)	18 (58%)	0,6
-dont nécessité de pose de DVE	16 (47%)	16 (52%)	
WFNS médian (IQR)	2 [1 ; 4]	1 [1 ; 3]	0,1
Fischer médian (IQR)	4 [3;4]	4 [3;4]	0,6
hématome intraparenchymateux	9 (26%)	9 (29%)	0,6
dont hématome intra-parenchymateux évacué	5 (15%)	3 (10%)	
antécédent familial d'HSA	4 (12%)	4 (13%)	0,9
décès dans les 21 jours suivant l'HSA	5 (15%)	5 (16%)	0,9
crise d'épilepsie	5 (15%)	4 (13%)	0,8
Prévention du resaignement par voie endovasculaire (embolisation)	26 (76%)	26 (84%)	0,4
Prévention du resaignement par voie chirurgicale (clipping anévrisme)	2 (6%)	3 (10%)	0,4
ventilation mécanique > 24h	12 (35%)	10 (32%)	0,8
insuffisance rénale aiguë (selon les critères KDIGO)	1 (3%)	0	1
causes de l'HSA :			0,5
-anévrisme	26 (76%)	27 (87%)	
-sine materia	3 (9%)	1 (3%)	
-rupture de malformation artério-veineuse	3 (9%)	1 (3%)	
-post-traumatique	0	1 (3%)	
-post-embolisation de fistule durale	1 (3%)	0	
-anévrisme mycotique	1 (3%)	0	

HTA : Hypertension Artérielle ; WFNS : World Federation of Neurosurgeons ; DVE : dérivation Ventriculaire externe ; IQR : intervalle interquartile; antécédent familial : premier degré d'apparenté ; KDIGO:Kidney Disease Improving Global Outcome

Un total de 200 mesures de concentration de nimodipine était disponible pour l'analyse : 121 mesures durant la phase « absence de traitement du vasospasme » et 79 « pendant le traitement d'un vasospasme ». Cela représentait 2 (intervalle interquartile [1;3], minimum :0, maximum :5) pour les patients n'ayant pas présenté de vasospasme et 4 (intervalle interquartile [2;6], minimum:1, maximum : 10) mesures par patient ayant présenté un vasospasme (avec dans ce groupe des mesures disponibles aux deux phases).

Quatorze patients, sur les 31 ayant été traités pour un vasospasme (45 %), ont reçu une combinaison milrinone / HTA induite. Tous les autres ont été traités par HTA induite seule. La nimodipine n'a été arrêtée chez aucun patient.

La médiane de concentration plasmatique de nimodipine toutes phases confondues était de 35,3 ng/mL (intervalle interquartile [27,7;38,2], minimum : 10,1 ng/mL; maximum:71,9 ng/mL).

a) Objectif principal

La concentration plasmatique de nimodipine était significativement plus faible « pendant le traitement d'un vasospasme » qu'en l' « absence de traitement du vasospasme » (32,1ng/mL [29,3 ;35,2] versus 35,9ng/mL [29,6 ; 43,7]; $p= 0,009$).

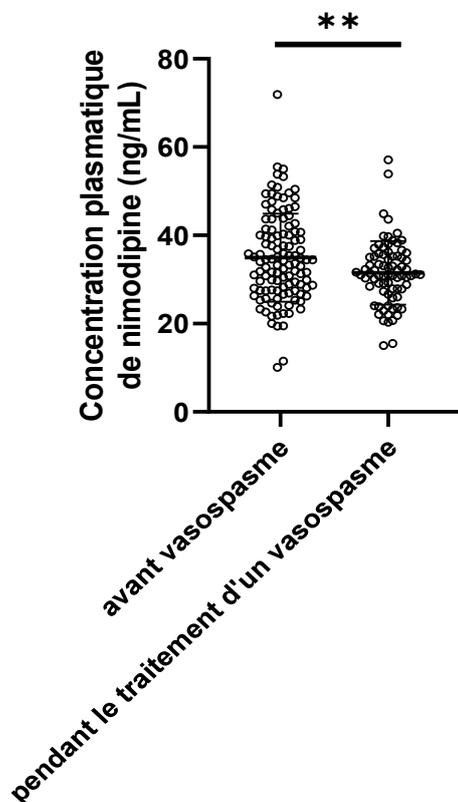


Figure 14: Représentation graphique en nuage de point de la clairance de créatinine avant et pendant le vasospasme

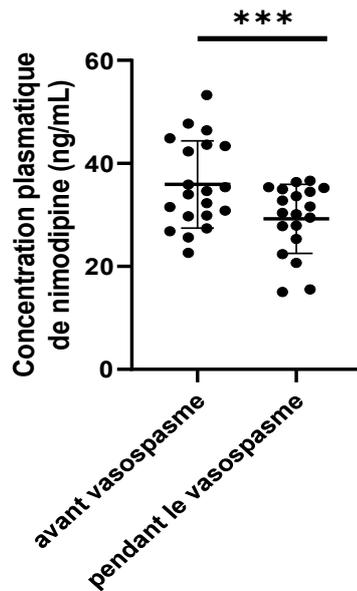


Figure 15: comparaison des moyennes de concentrations plasmatiques de nimodipine entre avant le traitement du vasospasme et pendant le traitement du vasospasme chez les patients ayant eu des prélèvements au cours des deux phases

Cela restait vrai dans le sous-groupe de patients ayant eu des mesures au deux phases, lorsque l'on comparait les moyennes de concentrations plasmatiques de nimodipine chez un même patient avant et pendant le traitement du vasospasme : 30,3ng/mL [25,3 ; 35,0] versus 34,7ng/mL [29,8 ; 43,6], $p=0,0005$).

La concentration plasmatique de nimodipine des patients ayant reçu l'association milrinone / HTA induite ($n=14$) ou uniquement l'HTA induite ($n= 17$) était de 26,7 ng/mL [24 ;33,9] et 32,9 ng/mL [25,8 ; 34,5], respectivement ($p= 0,8$).

Tableau 2: Comparaison des concentrations plasmatiques de nimodipine par intervalles de clairance de la créatinine en l'absence de vasospasme et pendant le traitement du vasospasme

	Concentrations plasmatiques de nimodipine en dehors d'un vasospasme (ng/mL)	Concentrations plasmatiques de nimodipine pendant traitement d'un vasospasme (ng/mL)	p
Clairance < 90mL/min	29,6 (26,6-34,2)	33,5 (32,0-37,1)	P=0,6
90 – 120 mL/min	35,9 (27,4-45,8)	34,5 (30,1-35,2)	P=0,4
120 – 200 mL/min	35,3 (31,9-41,9)	31,4 (27,5-36,9)	P=0,06
> 200mL/min	29,7 (26,2-33,3)	31,8 (23,8-34)	P=0,9

b) Incidence de l'hyperfiltration glomérulaire et influence du traitement du vasospasme sur le DFG

Nous avons observé 63 épisodes d'hyperfiltration glomérulaire chez 42 patients (64%) avant le traitement d'un vasospasme contre 84 épisodes chez 24 patients (77%) pendant le traitement d'un vasospasme ($p=0,2$). Un seul patient a présenté un épisode d'insuffisance rénale aiguë selon les critères KDIGO (d'origine obstructive).

La médiane de clairance de la créatinine en dehors du vasospasme était de 151,3mL/min (IQR : [119,5 ; 184,2]) contre 179,7mL/min pendant le traitement du vasospasme (IQR : [134,4 ; 206,9], $p=0,02$).

La clairance mesurée de la créatinine n'est pas différente entre milrinone / HTA induite et HTA induite seule (102 mL/min ; [93,5 ;132] et 109,5mL/min ; [100,2 ;150,1] respectivement, $p=0,3$).

c) Impact de la clairance de la créatinine sur la concentration plasmatique de nimodipine

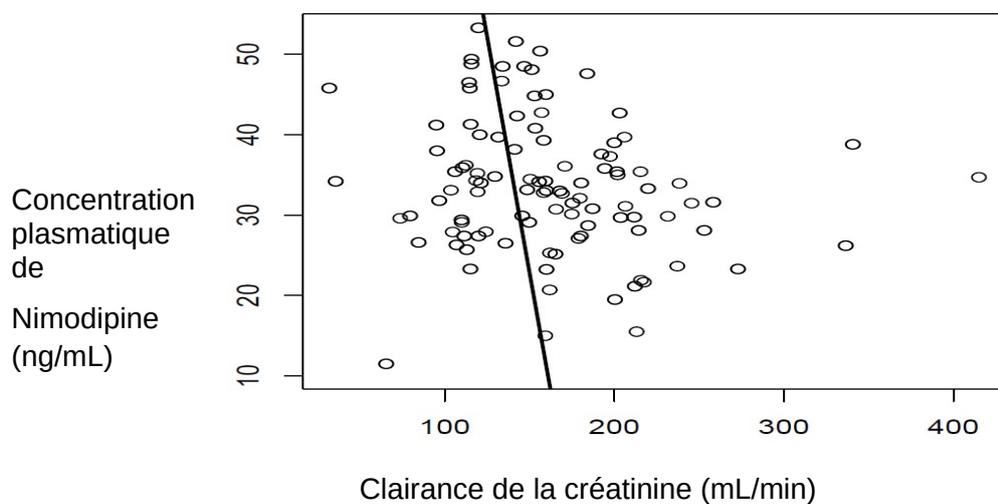


Figure 16: Nuage de points représentant la concentration plasmatique de Nimodipine en fonction de la clairance de la créatinine. La droite représente la régression linéaire, $p=0,095$

La concentration plasmatique de nimodipine n'était pas corrélée à la clairance de la créatinine dans un modèle de régression linéaire simple : $r = -0,2$, $p = 0,1$. D'ailleurs, cette concentration n'était pas significativement différente quand on la comparait entre les mesures réalisées avec une clairance de la créatininémie au-dessus et en dessous de sa valeur médiane de 155 ml/min : 33,5ng/mL (IQR [28,25 ; 43,15] vs. 39,6ng/mL IQR [32,7 ; 45,8] respectivement ; $p=0,2$).

Une analyse par intervalles prédéfinis de concentration plasmatique de nimodipine montrait que cette dernière étaient significativement plus faible en cas de clairance de la créatinine de plus de 200 mL/min qu'en cas de clairance entre 90 et 120 mL/min et entre 120 et 200 mL/min. En revanche, il n'y avait pas de différence de concentration entre les intervalles extrêmes.

Tableau 3: Description des concentrations plasmatiques de nimodipine par intervalle de clairance de la créatinine

	Clairance < 90 mL/min	90 – 120 mL/min	120 – 200 mL/min	> 200 mL/min
Médiane de concentration de nimodipine plasmatique (ng/mL)	29,7	35,2	34,2	29,8
intervalle interquartile (ng/mL)	27,3 – 33,1	28,5 – 41,2	30,7 – 40,8	23,4 – 34,4

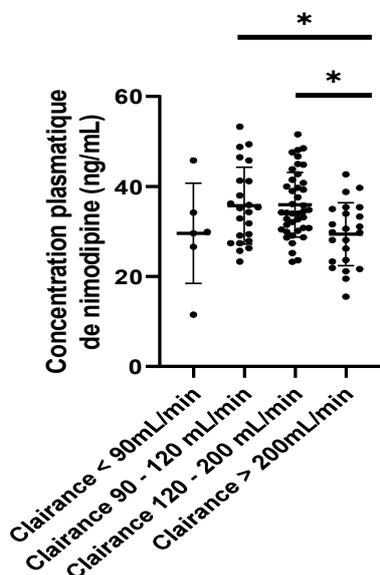


Figure 17: Représentation graphique en nuage de points des concentrations plasmatiques de nimodipine par intervalle de clairance de la créatinine

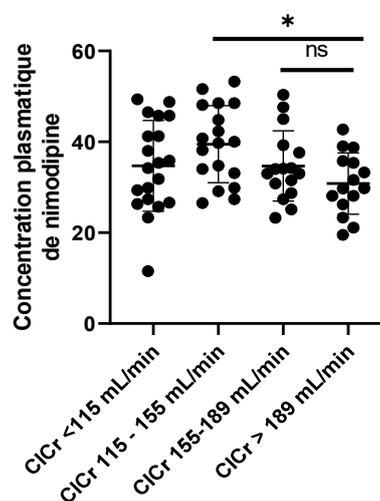


Figure 18: Comparaison des concentrations plasmatiques de créatinine en fonction des intervalles interquartiles de clairance de la créatinine.
ClCr : Clairance de la Créatinine

Les concentrations plasmatiques de nimodipine étaient significativement plus faibles en cas de clairance de la créatinine située dans le dernier quartile en comparaison avec les mesures lors d'une clairance de la créatinine comprise dans le deuxième quartile ($p=0,04$). A nouveau, les quartiles extrêmes de clairance de la créatininémie étaient associés à une concentration similaire de nimodipine.

d) Impact de la protidémie sur la concentration plasmatique de nimodipine

Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre protidémie et concentration plasmatique de nimodipine (modèle de régression linéaire simple, $r = 0,2$; $p = 0,3$).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative lorsque l'on compare les concentrations plasmatiques de nimodipines en fonction des intervalles interquartiles de protidémie (33ng/mL, IQR : [27,7;39,3] ; 35,4ng/mL, IQR:[29;46,1] ; 32,4ng/mL, IQR :[28,1;35,9] et 35,1ng/mL, IQR [31,6;40] respectivement, $p = 0,6$).

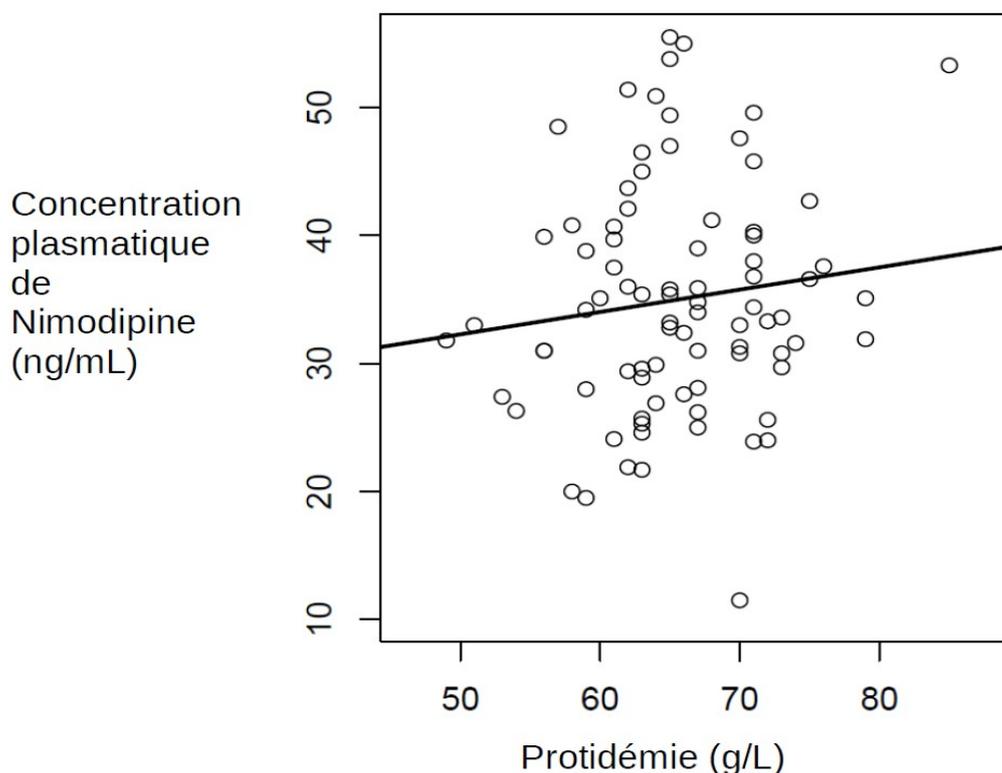


Figure 19: Représentation graphique en nuage de point de la concentration plasmatique de nimodipine en fonction de la protidémie. La droite représente le modèle de régression linéaire simple

Il n'y avait pas de différence significative entre la protidémie avant le traitement du vasospasme et après le traitement du vasospasme (65,0g/L [62,0;70,0] versus 66,0g/L [57,5;70,0] respectivement , p= 0,54). L'hémodilution n'était donc pas plus importante durant la phase « traitement du vasospasme ».

e) Facteurs de risque que la concentration plasmatique de nimodipine soit inférieure au 25ème percentile

En utilisant un modèle de régression logistique simple, il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre le fait d'avoir une concentration plasmatique de nimodipine inférieure à la médiane et le fait :

- d'avoir une protidémie inférieure à 60 g/L (OR = 0,8 ; IC95 % : [0,4;1,5], p= 0,5)
- d'être traité par milrinone (OR = 0,7 ; IC95 %: [0,3;1,5], p=0,4)
- ou d'être sous ventilation mécanique au moment du prélèvement (OR = 1,5 ; IC95 %: [0,1;33], p=0,7).

En revanche, le fait d'être traité pour un vasospasme, d'avoir une clairance de la créatinine > 200 mL/min, d'avoir un score WFNS > 2, d'être de sexe masculin ou de peser plus de 80kg étaient des variables significativement associés à une concentration plasmatique de nimodipine inférieure à la médiane en régression logistique simple. Ces variables ont été étudiées dans un modèle de régression logistique multiple :

Tableau 4: modèle de régression logistique multiple à la recherche de facteurs de risque d'avoir une concentration plasmatique de nimodipine inférieure à la médiane

	OR	Intervalle de confiance à 95 %	p
Traitement du vasospasme	6,1	[2,4;17,1]	<0,001
Clairance de la créatinine > 200 mL/min	3,5	[1,4;9,2]	0,01
Score WFNS > 2	5,8	[2,3;15,7]	<0,001
Poids > 80kg	2,6	[0,9;7,6]	0,07
Sexe masculin	2,2	[0,9;5,6]	0,09

OR : Odds-Ratio ; WFNS : World Federation of Neurosurgeons

Le fait d'être traité pour un vasospasme , de présenter une clairance de la créatinine supérieure à 200 mL/min ou un score WFNS > 2 étaient des facteurs de risques indépendants d'avoir une concentration plasmatique de nimodipine inférieure à la médiane.

3. Discussion

Le principal résultat de cette étude est que le traitement du vasospasme était associé à une concentration plasmatique de nimodipine moindre qu'en l'absence de ce traitement. D'ailleurs, le traitement du vasospasme était un facteur de risque indépendant d'atteindre une concentration de nimodipine inférieure à sa valeur médiane observée dans notre population. Enfin, l'hyperfiltration glomérulaire était fréquente dans notre population, surtout si le patient recevait un traitement du vasospasme. Le lien entre le DFG et la concentration de nimodipine, tout comme celui entre la protéinurie et la concentration de nimodipine n'était pas évident.

Le vasospasme est un événement fréquent dans l'HSA et la survenue d'une ischémie cérébrale retardée est un facteur associé à un médiocre devenir fonctionnel du patient (63). La prévention et le traitement du vasospasme sont donc un pan important de la prise en charge d'un patient présentant une HSA. Dans notre série, 31 patients parmi les 63 recrutés (48%) ont été traités pour un vasospasme, ce qui représente une proportion plus importante que ce qui est généralement observé. Ceci s'explique par le mode de recrutement des patients, admis en réanimation et traités par nimodipine par voie intra-veineuse continue. Ces critères d'inclusion sélectionnent les patients les plus graves (les patients présentant les HSA les moins graves étant régulièrement traitées en unité de soins intensifs de neurologie et recevant rapidement de la nimodipine *per os*). De plus, dans notre unité de réanimation, la crainte de l'infarctus cérébral a justifié durant la période de l'étude (et justifie encore) de traiter le vasospasme angiographique modéré à sévère y compris si celui-ci n'est pas associé à une détérioration de l'état neurologique (57). Devant le haut risque que représente l'ischémie cérébrale retardée pour le devenir fonctionnel du patient, il apparaît licite de traiter un vasospasme angiographique y compris si celui-ci est non symptomatique ou pauci-symptomatique. Par ailleurs un certains nombres de patients admis en réanimation pour HSA sont non évaluables sur le plan clinique, en raison des sédations mises en places pour diverses raisons (hypertension intracrâniennes ou complications respiratoires).

Impact du traitement du vasospasme sur la concentration plasmatique de nimodipine.

La concentration plasmatique de nimodipine était statistiquement plus faible pendant le traitement du vasospasme en comparaison à une période sans traitement du vasospasme. Ce résultat était retrouvé lorsque l'on s'intéresse à toutes les mesures réalisées, mais aussi lorsque l'on ne prend en compte que les patients ayant eu des prélèvements au cours des deux périodes de l'étude. Cette diminution nette était concomitante d'une augmentation de la clairance de la créatinine. Néanmoins,

la relation de cause à effet entre augmentation du DFG et abaissement de la concentration plasmatique de nimodipine est très incertaine. En effet, cette dernière n'était pas corrélée à la clairance de la créatinine. Elle n'était pas significativement différente quand on la comparait entre intervalles extrêmes de DFG (intervalles prédéfinis ou intervalles statistiques).

Le fait d'être traité pour un vasospasme et de présenter une clairance de la créatinine > 200 mL/min au moment du prélèvement ont été, certes, identifiés comme facteurs de risque d'atteindre une concentration plasmatique de nimodipine inférieure à la médiane des concentrations observées. Mais le lien entre le traitement du vasospasme et le fait d'avoir une clairance de la créatinine élevée provoque de possibles interférences entre ces deux facteurs, qui n'apparaissent pas indépendants.

La protidémie n'impactait pas la concentration plasmatique de nimodipine. Le traitement du vasospasme n'a pas significativement modifié le degré d'hémodilution. Ainsi, même si d'autres explications pourraient probablement être avancées, le traitement du vasospasme pourrait contribuer à la diminution de la concentration plasmatique de nimodipine via une augmentation du métabolisme hépatique de celle-ci, possiblement par augmentation du débit sanguin hépatique. Bien sûr, notre étude n'a pas été dessinée afin de répondre à cette question puisque nous ne disposions pas de mesure du métabolisme hépatique de la nimodipine ni de mesure du débit sanguin hépatique.

Le traitement du vasospasme, en étant associé à une concentration moindre de nimodipine plasmatique, pourrait donc être responsable d'une baisse de l'efficacité de la nimodipine alors même que ce médicament est le seul ayant montré son efficacité dans le traitement du vasospasme (22). Ce résultat remarquable n'a, à notre connaissance, jamais été rapporté jusqu'à présent.

Impact du traitement du vasospasme sur le débit de filtration glomérulaire.

Le débit de filtration glomérulaire était plus élevé durant le traitement du vasospasme. A notre connaissance, aucune étude n'avait rapporté ce résultat. La physiopathologie étant mal connue on ne peut pas exclure un effet direct de l'ischémie cérébrale. Il semble tout de même plus vraisemblable de considérer que les thérapeutiques ayant pour objectif d'augmenter le débit sanguin cérébral entraînent également une augmentation du débit sanguin rénal, et par conséquent une augmentation du DFG. Nous n'avons pas démontré que l'intensification du traitement du vasospasme par milrinone IV en plus de l'HTA s'associait à une clairance de la créatinine encore plus haute que celle observée avec l'HTA seule. Néanmoins, on ne peut exclure un manque de puissance pour ces analyses concernant des sous-groupes d'une quinzaine de patients seulement.

Un autre résultat remarquable est l'incidence élevée de l'hyperfiltration glomérulaire dans notre population, y compris en l'absence de traitement du vasospasme. Le phénomène d'hyperfiltration glo-

mérulaire au cours de l'HSA est déjà décrit dans la littérature (49). Notre étude confirme cela avec environ 60 % des patients ayant présenté au moins un épisode d'hyperfiltration glomérulaire au cours de la période d'étude. Ce résultat sous-estime probablement la réalité car il ne représente que la période au cours de laquelle les patients ont été inclus dans l'étude, et non la totalité du séjour en réanimation. Certains patients n'ayant pas présenté de vasospasme n'avaient que peu de mesures de la clairance de la créatininémie disponibles, et souvent réalisées à la phase précoce de la prise en charge ce qui pourrait également participer à sous-estimer cette proportion. Nos résultats sont néanmoins concordants avec ce qui a déjà été observé dans d'autres études (49,51).

Limites de l'étude

Premièrement, il s'agissait d'une étude pilote, monocentrique, observationnelle, d'effectif limité. Cet effectif limité a particulièrement impacté les différentes analyses de sous-groupes. De plus, la taille réduite de l'échantillon mais aussi la méthode de recrutement expliquent probablement l'inattendue absence de différence significative concernant les caractéristiques démographiques des patients ayant développé un vasospasme en comparaison à ceux n'en ayant pas développé.

Deuxièmement, certains patients n'ayant pas présenté de vasospasme n'ont fait l'objet que de peu de mesures de concentration de nimodipine et souvent réalisées à la phase précoce. Cela a pu sous-estimer l'évaluation de l'incidence des épisodes d'hyperfiltration glomérulaire car nous n'avons pas disposé de mesures de la clairance de la créatininémie chez ces patients, souvent transférés précocement en dehors du service de réanimation. Néanmoins, cela n'a pas affecté l'évaluation de l'impact du traitement du vasospasme sur le DFG chez les patients ayant fait l'objet de mesures de la clairance de la créatininémie à la fois avant et pendant le traitement du vasospasme.

Troisièmement, nous n'avons pas exploré d'indicateurs directs du métabolisme hépatique ou de la perfusion hépatique. Une modification du métabolisme hépatique induite par le traitement du vasospasme ne peut donc être qu'une hypothèse théorique.

Quatrièmement, nous n'avons pas mesuré la concentration urinaire de nimodipine. Une telle mesure aurait permis d'évaluer si le traitement du vasospasme, ou du moins l'hyperfiltration glomérulaire, augmente ou non l'élimination urinaire de nimodipine.

Enfin, le traitement du vasospasme était associé à une diminution de concentration plasmatique de nimodipine mais le retentissement clinique de ce résultat est inconnu et nous n'avons pas évalué le devenir neurologique des patients inclus. La concentration plasmatique optimale de nimodipine n'est pas connue. Néanmoins, il a été suggéré qu'une concentration plasmatique moindre de nimodipine était associée à un plus mauvais devenir neurologique (36).

Implications cliniques et perspectives.

Le traitement du vasospasme était associé à une concentration plasmatique de nimodipine moindre qu'en l'absence de ce traitement et il est un facteur de risque indépendant d'atteindre une concentration plasmatique basse de nimodipine. L'implication clinique de ce résultat est incertaine. De plus, le rôle causal de l'hyperfiltration glomérulaire ou de la modification de la protidémie dans cette diminution de la concentration de nimodipine n'est pas évident.

Il convient désormais de mener des études afin de vérifier nos résultats et d'en évaluer l'impact clinique. Si toutefois une concentration basse de nimodipine durant le traitement du vasospasme était associée à un devenir neurologique plus péjoratif qu'en cas de concentration plus haute, il conviendrait d'étudier l'impact d'une adaptation posologique de la nimodipine lors de l'initiation d'un traitement du vasospasme, plutôt que d'administrer cette molécule, tel qu'il est actuellement proposé, à la même posologie d'un patient à l'autre, sans tenir compte d'autres paramètres cliniques que le niveau de pression artérielle [ref]. Une telle adaptation posologique pourrait, au mieux, être guidée par un monitoring de la concentration plasmatique de nimodipine. La faisabilité de l'implantation de ce monitoring mériterait, en soi, d'être étudiée.

Conclusion

Le traitement du vasospasme était associé à une concentration plasmatique de nimodipine moindre qu'en l'absence de ce traitement et il est un facteur de risque indépendant d'atteindre une concentration de nimodipine basse. Les études futures devront déterminer les conséquences cliniques d'un tel résultat.

Bibliographie

1. hervé Guénard et al. physiologie humaine. pradel. 2009.
2. Losser M, Payen D. Hémorragie méningée : prise en charge. Réanimation. 2007 Oct;16(6):463–71.
3. Pyysalo LM, Niskakangas TT, Keski-Nisula LH, Kahara VJ, Ohman JE. Long term outcome after subarachnoid haemorrhage of unknown aetiology. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2011 Nov 1;82(11):1264–6.
4. Østbye T, Levy AR, Mayo NE. Hospitalization and Case-Fatality Rates for Subarachnoid Hemorrhage in Canada From 1982 Through 1991: The Canadian Collaborative Study Group of Stroke Hospitalizations. Stroke. 1997 Apr;28(4):793–8.
5. Knekt P. Risk factors for subarachnoid hemorrhage in a longitudinal population study. Journal of Clinical Epidemiology. 1991;44(9):933–9.
6. Beydon L. Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) grave. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2005 Jul;24(7):713–4.
7. Epidemiology of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Australia and New Zealand: Incidence and Case Fatality From the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). Stroke. 2000 Aug;31(8):1843–50.
8. Karttunen AI, Jartti PH, Ukkola VA, Sajanti J, Haapea M. Value of the quantity and distribution of subarachnoid haemorrhage on CT in the localization of a ruptured cerebral aneurysm. Acta Neurochirurgica. 2003 Jan 1;145(8):655–61.
9. Starke RM, Chalouhi N, Ding D, Raper DMS, Mckisic MS, Owens GK, et al. Vascular Smooth Muscle Cells in Cerebral Aneurysm Pathogenesis. Transl Stroke Res. 2014 Jun;5(3):338–46.
10. Hosaka K, Hoh BL. Inflammation and Cerebral Aneurysms. Transl Stroke Res. 2014 Apr;5(2):190–8.
11. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. Journal of Neurosurgery [Internet]. 1988 Jun [cited 2020 Apr 14];68(6). Available from: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/68/6/article-jns.1988.68.6.0985.xml.xml>
12. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning: Neurosurgery. 1980 Jan;6(1):1–9.
13. 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. 2006 Jul 1;59(1):21–7.
14. Harder DR, Dernbach P, Waters A. Possible cellular mechanism for cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in the dog. J Clin Invest. 1987 Sep 1;80(3):875–80.

15. Nishizawa S, Laher I. Signaling Mechanisms in Cerebral Vasospasm. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2005 Jan;15(1):24–34.
16. Foreman B. The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia: *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2016 Jun;33(3):174–82.
17. Geraghty JR, Testai FD. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Dec;19(12):50.
18. Bami J, Chousterman B, Boulouis G, Dorze ML, Majlath M, Saint-Maurice J-P, et al. Delayed Cerebral Infarction is Systematically Associated with a Cerebral Vasospasm of Large Intracranial Arteries. *Neurosurgery*. 2019 Sep 9;nz340.
19. Takano T, Tian G-F, Peng W, Lou N, Lovatt D, Hansen AJ, et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nat Neurosci*. 2007 Jun;10(6):754–62.
20. Wainsztein N, Rodríguez Lucci F. Cortical Spreading Depression and Ischemia in Neurocritical Patients. *Neurologic Clinics*. 2017 Nov;35(4):655–64.
21. Hartings JA, York J, Carroll CP, Hinzman JM, Mahoney E, Krueger B, et al. Subarachnoid blood acutely induces spreading depolarizations and early cortical infarction. *Brain*. 2017 Oct 1;140(10):2673–90.
22. Mees SD, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. 2008;52.
23. Darkwah Oppong M, Gembruch O, Pierscianek D, Köhrmann M, Kleinschnitz C, Deuschl C, et al. Post-treatment Antiplatelet Therapy Reduces Risk for Delayed Cerebral Ischemia due to Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2019 Dec 1;85(6):827–33.
24. Gross BA, Rosalind Lai PM, Frerichs KU, Du R. Aspirin and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurgery*. 2014 Dec;82(6):1127–30.
25. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical Care Management of Patients Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society’s Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocritical Care*. 2011 Oct;15(2):211–40.
26. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Critical Care [Internet]*. 2016 Dec [cited 2019 Mar 14];20(1). Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1447-6>
27. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1711–37.
28. M.H. Young A, K.Karri S, S. Ogilvy C. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs used as a Treatment Modality in Subarachnoid Hemorrhage. *CDS*. 2012 Sep 1;7(3):197–201.

29. Shen J, Shen J, Zhu K, Zhou H, Tian H, Yu G. Efficacy of Statins in Cerebral Vasospasm, Mortality, and Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *World Neurosurgery*. 2019 Nov;131:e65–73.
30. Velly LJ, Bilotta F, Fàbregas N, Soehle M, Bruder NJ, Nathanson MH, et al. Anaesthetic and ICU management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a survey of European practice. *Eur J Anaesthesiol*. 2015 Mar;32(3):168–76.
31. Chen S, Luo J, Reis C, Manaenko A, Zhang J. Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Research International*. 2017;2017:1–8.
32. Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin AC. The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential. Sibley DR, editor. *Pharmacol Rev*. 2015 Oct;67(4):821–70.
33. Carlson AP, Hänggi D, Macdonald RL, Shuttleworth CW. Nimodipine Reappraised: An Old Drug With a Future. *CN*. 2019 Dec 20;18(1):65–82.
34. Langley MS, Sorkin EM. Nimodipine: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Cerebrovascular Disease. *Drugs*. 1989 May;37(5):669–99.
35. Hockel K, Diedler J, Steiner J, Birkenhauer U, Ernemann U, Schuhmann MU. Effect of Intra-Arterial and Intravenous Nimodipine Therapy of Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage on Cerebrovascular Reactivity and Oxygenation. *World Neurosurgery*. 2017 May;101:372–8.
36. Pa'la A, Schick J, Klein M, Mayer B, Schmitz B, Wirtz CR, et al. The influence of nimodipine and vasopressors on outcome in patients with delayed cerebral ischemia after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*. 2019 Mar;1–9.
37. Sandow N, Diesing D, Sarrafzadeh A, Vajkoczy P, Wolf S. Nimodipine Dose Reductions in the Treatment of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*. 2016 Aug;25(1):29–39.
38. Kirch W, Rämisch KD, Dührsen U, Ohnhaus EE. Clinical pharmacokinetics of nimodipine in normal and impaired renal function. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1984;4(5):381–4.
39. Terziivanov D, Atanasova I, Dimitrova V, Robeva R, Unger S, Mück W. Pharmacokinetic variability of nimodipine disposition after single and multiple oral dosing to hypertensive renal failure patients: parametric and nonparametric population analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999 Aug;37(8):404–12.
40. Elston AC, Bayliss MK, Park GR. EFFECT OF RENAL FAILURE ON DRUG METABOLISM BY THE LIVER. *British Journal of Anaesthesia*. 1993 Aug;71(2):282–90.
41. Liu L, Pang KS. An integrated approach to model hepatic drug clearance. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006 Nov;29(3–4):215–30.

42. Nies AS, Shand DG, Wilkinson GR. Altered Hepatic Blood Flow and Drug Disposition1: Clinical Pharmacokinetics. 1976 May;1(2):135–55.
43. Schoemaker, Burggraaf, Cohen. Assessment of hepatic blood flow using continuous infusion of high clearance drugs: Continuous assessment of hepatic blood flow. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1998 May;45(5):463–9.
44. Desgrouas M, Merdji H, Bretagnol A, Barin-Le Guellec C, Halimi J-M, Ehrmann S, et al. Kinetic Glomerular Filtration Rate Equations in Patients With Shock: Comparison With the Iohexol-Based Gold-Standard Method. *Critical Care Medicine* [Internet]. 2021 Mar 12 [cited 2022 Jan 7]; Publish Ahead of Print. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/CCM.0000000000004946>
45. Carlier M, Dumoulin A, Janssen A, Picavet S, Vanthuyne S, Van Eynde R, et al. Comparison of different equations to assess glomerular filtration in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2015 Mar;41(3):427–35.
46. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented Renal Clearance: Implications for Antibacterial Dosing in the Critically Ill. *Clinical Pharmacokinetics*. 2010 Jan;49(1):1–16.
47. Bergström J, Ahlberg M, Alvestrand A. Influence of Protein Intake on Renal Hemodynamics and Plasma Hormone Concentrations in Normal Subjects. *Acta Medica Scandinavica*. 2009 Apr 24;217(2):189–96.
48. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJL, van Raalte DH, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *JASN*. 2017 Apr;28(4):1023–39.
49. May CC, Arora S, Parli SE, Fraser JF, Bastin MT, Cook AM. Augmented Renal Clearance in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*. 2015 Dec;23(3):374–9.
50. Udy DA, Jarrett MP, Lassig-Smith MM, Stuart MJ, Starr MT, Dunlop MR, et al. Augmented renal clearance (ARC) in traumatic brain injury (TBI): A single-center observational study of atrial natriuretic peptide, cardiac output, and creatinine clearance. *Journal of Neurotrauma*. :28.
51. Cook AM, Hatton-Kolpek J. Augmented Renal Clearance. *Pharmacotherapy*. 2019 Mar;39(3):346–54.
52. Cook AM, Arora S, Davis J, Pittman T. Augmented Renal Clearance of Vancomycin and Levofloxacin in a Traumatic Brain Injury Patient. *Neurocritical Care*. 2013 Oct;19(2):210–4.
53. Jacobs A, Taccone FS, Roberts JA, Jacobs F, Cotton F, Wolff F, et al. β -Lactam Dosage Regimens in Septic Patients with Augmented Renal Clearance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018;62(9):11.
54. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d’Anesthésie et Réanimation—SFAR). *Crit Care*. 2019 Dec;23(1):104.

55. Abboud T, Andresen H, Koeppen J, Czorlich P, Duehrsen L, Stenzig J, et al. Serum levels of nimodipine in enteral and parenteral administration in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochirurgica*. 2015 May;157(5):763–7.
56. Scheller C, Wienke A, Wurm F, Vogel A-S, Simmermacher S, Prell J, et al. Enteral or Parenteral Nimodipine Treatment: A Comparative Pharmacokinetic Study. *Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery*. 2013 Mar 15;75(02):084–90.
57. Lakhal K, Hivert A, Rozec B, Cadiet J. Induced Hypertension or Intravenous Milrinone for Cerebral Vasospasm: Why Choose? *Neurocrit Care*. 2021 Dec;35(3):922–3.
58. Lakhal K, Hivert A, Alexandre P-L, Fresco M, Robert-Edan V, Rodie-Talbere P-A, et al. Intravenous Milrinone for Cerebral Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage: The MILRISPASM Controlled Before–After Study. *Neurocrit Care*. 2021 Dec;35(3):669–79.
59. Kopp UC. Role of renal sensory nerves in physiological and pathophysiological conditions. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2015 Jan 15;308(2):R79–95.
60. Vincent J-L, Dubois M-J, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in Acute Illness: Is There a Rationale for Intervention?: A Meta-Analysis of Cohort Studies and Controlled Trials. *Annals of Surgery*. 2003 Mar;237(3):319–34.
61. Roberts MS, Rowland M. A dispersion model of hepatic elimination: 1. Formulation of the model and bolus considerations. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1986 Jun;14(3):227–60.
62. Mohamed S, Riva R, Contin M. Simple and validated UHPLC–MS/MS analysis of nimodipine in plasma and cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid haemorrhage. *Journal of Chromatography B*. 2016 Aug;1028:94–9.
63. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic Factors for Outcome in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2007 Aug;38(8):2315–21.
64. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of Cerebral Aneurysm Formation, Growth, and Rupture. *Stroke*. 2013 Dec;44(12):3613–22.
65. Gaurvit J-Y, Leclerc X, Ferré J-C, Taschner C-A, Carsin-Nicol B, Auffray-Calvier E, et al. Imagerie de l'hémorragie sous-arachnoïdienne. *Journal of Neuroradiology*. 2009 May;36(2):65–73.
66. Majoie CBLM, van Boven LJ, van de Beek D, Venema HW, van Rooij WJ. Perfusion CT to Evaluate the Effect of Transluminal Angioplasty on Cerebral Perfusion in the Treatment of Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *NCC*. 2007;6(1):40–4.
67. Bertuetti R, Gritti P, Pelosi P, Robba C. How to use cerebral ultrasound in the ICU. *Minerva Anestesiol* [Internet]. 2020 Mar [cited 2021 Aug 31];86(3). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R02Y2020N03A0327>

Annexes

A. Avis favorable du GNEDS

AVIS
Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)

Nom du protocole Code et versioning	NIMODIPI-S – Version 2
--	------------------------

Investigateur principal	Dr K. LAKHAL
Lieu de l'étude	CHU Nantes
Type de l'étude	RNI, observationnelle, pharmacocinétique, monocentrique rattachée à la biocollection n°6
Type patients/participants	Patients présentant une hémorragie sous arachnoïdienne
Nombre de patients/participants prévus	65
Objectif principal	Concentration plasmatique de nimopidine en fonction de l'hyperfiltration glomérulaire
Objectif secondaire	Effet de l'hyperfiltration sur la concentration urinaire et dans le LCR

Documents communiqués

Justification de l'étude	Oui
Méthodologie	Oui
Lettre d'information et lettre de consentement	Oui

Remarque générale

Le GNEDS formule d'abord la remarque qu'il n'a pas pour mission de donner un avis sur les aspects scientifiques du protocole, en particulier sur l'adéquation de la méthodologie aux objectifs poursuivis par l'étude. Il ne tient compte des données d'ordre scientifique et méthodologique que dans la mesure où elles ont des implications d'ordre éthique. Dans le cas présent, il se bornera à constater que les objectifs de cette étude et sa méthodologie sont conformes aux principes de l'éthique.

Confidentialité

Confidentialité	Oui
Anonymat	Oui
CNIL	MR003

Commentaires :

Information et consentement

Consentement :

Recueil nécessaire	Oui (patients ou proches)
Type consentement préférable	Oral
Tracabilité dans le dossier	Oui

Commentaires :

Lettre information précisant:

Titre de l'étude	Oui
But de l'étude	Oui
Déroulement de l'étude	Oui
Prise en charge courante inchangée	Oui
Possibilité de refus de transmission des résultats	NA

Possibilité de recevoir résultats de l'étude	NA
Traçabilité dans le dossier	Oui

Commentaires :

Conclusion

Avis favorable

Unité Recherche-Gneds : Professeur Paul BARRIERE

Date : 15.05.19



B. lettre d'informations au patient



Note d'information pour la participation à la recherche :

Evaluation de la concentration plasmatique de nimodipine en situation d'hyperfiltration glomérulaire.

(Etude Nimodipi-S).

Promoteur : CHU de Nantes

Ce document est remis à la personne participant à la recherche

Madame, Monsieur,

Le Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes mène une recherche dont il est le promoteur (c'est à dire qu'il en est responsable et qu'il l'organise) chez les patients hospitalisés en Réanimation Chirurgicale pour une hémorragie sous-arachnoïdienne (ou hémorragie méningée).

La nimodipine est un médicament que la quasi-totalité des patients reçoivent après une hémorragie sous-arachnoïdienne (la plupart du temps durant les 3 semaines suivant le saignement). La nimodipine est administrée en prévention du vasospasme, un rétrécissement des artères du cerveau secondaire à l'hémorragie sous-arachnoïdienne.

Lors de l'hémorragie sous-arachnoïdienne et même davantage lors du vasospasme et de son traitement, le fonctionnement des reins est accentué et l'élimination des médicaments augmente souvent. C'est le phénomène « d'hyperfiltration glomérulaire ».

L'objectif de cette recherche est de vérifier si la nimodipine est éliminée de façon plus importante lors de l'hyperfiltration glomérulaire. Cela pourrait conduire à nous interroger sur la posologie idéale de nimodipine.

Cette recherche est réalisée à partir de données médicales habituellement collectées au cours de la prise en charge d'un patient hospitalisé pour hémorragie sous-arachnoïdienne. En outre, les dosages de médicaments seront réalisés sur le fond d'un tube de sang prélevé pour une autre raison (numération sanguine, c'est-à-dire décompte des globules et plaquettes, qui est réalisé quotidiennement dans le cadre du soin habituel). Ainsi, aucun acte supplémentaire, y compris examen de biologie médicale, ne sera réalisé pour les besoins de l'étude. Il n'y aura donc aucun effet indésirable, pour vous, en lien à cette recherche.

Les échantillons de sang seront congelés et pourraient, dans le futur, être utilisés pour d'autres recherches. C'est pourquoi un formulaire d'information et de recueil de consentement spécifique à la biocollection (intitulée biocollection N°6 : Neurosciences) vous est présenté en parallèle du présent document.

Votre participation à la recherche, au cas où vous donneriez votre accord, ne pourra vous être confirmée qu'à la condition que vous remplissiez tous les critères d'inclusion pour participer à cette recherche.

Cette recherche ne présente pas de risque pour votre santé. Les résultats qui en seront issus favoriseront le développement des connaissances médicales dans la pathologie qui a conduit à votre hospitalisation.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles est nécessaire. Afin d'assurer la confidentialité des données vous concernant, celles-ci seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Les résultats de cette recherche feront l'objet d'une (ou plusieurs) publications dans un journal scientifique ou de communications en congrès scientifique. Votre anonymat sera préservé.

Si vous décidez de retirer votre consentement pour participer à la recherche, les données obtenues avant que celui-ci n'ait été retiré seront utilisées. Les données recueillies après le retrait de votre consentement ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (loi modifiée du 6 janvier 1978), de la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles et du Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD), vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, et de limitation du traitement de vos données personnelles. Vous pouvez également porter une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL pour la France :

<https://www.cnil.fr/fr/webform/adresser-une-plainte/>).

Ces données pourront être utilisées lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques. Vous pouvez retirer votre consentement à cette utilisation ultérieure ou exercer votre faculté d'opposition à tout moment.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Vos données seront conservées tout au long de la recherche. Après la fin de la recherche, les données seront archivées pour une durée de 15 ans, puis détruites.

L'investigateur pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche. Pour en savoir plus ou exercer vos droits concernant vos données, voir paragraphe « vos contacts ».

Cette recherche est conforme :

- à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée et la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles
- au Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD)
- Ce projet ainsi que le présent document ont été présentés au Groupe Nantais d'éthique dans le domaine de la Santé GNEDS. La recherche est adossée à une biocollection ayant reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes et déclarée au Ministère de la Santé.

Votre participation à cette recherche est libre. Vous pouvez refuser de participer à cette recherche, et vous pouvez à tout moment vous retirer de cette recherche, sans préjudice. Cela n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins qui vous seront prodigués.

VOS CONTACTS :

Pour toute question concernant l'étude, retrait de consentement, ou pour exercer vos droits concernant vos données (accès, rectification, etc...) :

L'investigateur coordonnateur de la recherche :

Dr Karim LAKHAL

- karim.lakhal@chu-nantes.fr
- Fax: +33 (0)2 40 16 52 25
- Tel: +33 (0) 2 53 48 27 85

· Service d'Anesthésie-Réanimation
Hôpital Laënnec
Centre hospitalier universitaire
Boulevard Jacques Monod, Saint Herblain
NANTES cedex 1 F-44093

Pour toute question générale sur le traitement de vos données :

Le promoteur de la recherche, responsable du traitement :

CHU de Nantes, direction de la recherche

5 allée de l'Ile Gloriette, 44093 NANTES Cedex 1

Le Délégué à la Protection des Données (DPO) : vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr

Ce document est remis au proche de la personne participant à la recherche

C. Lettre d'informations aux proches



Note d'information pour la participation à la recherche :

Evaluation de la concentration plasmatique de nimodipine en situation d'hyperfiltration glomérulaire.

(Etude Nimodipi-S).

Promoteur : CHU de Nantes

Ce document est remis au proche de la personne participant à la recherche

Madame, Monsieur,

Le Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes mène une recherche dont il est le promoteur (c'est à dire qu'il en est responsable et qu'il l'organise) chez les patients hospitalisés en Réanimation Chirurgicale pour une hémorragie sous-arachnoïdienne (ou hémorragie méningée).

La nimodipine est un médicament que la quasi-totalité des patients reçoivent après une hémorragie sous-arachnoïdienne (la plupart du temps durant les 3 semaines suivant le saignement). La nimodipine est administrée en prévention du vasospasme, un rétrécissement des artères du cerveau secondaire à l'hémorragie sous-arachnoïdienne.

Lors de l'hémorragie sous-arachnoïdienne et même davantage lors du vasospasme et de son traitement, le fonctionnement des reins est accentué et l'élimination des médicaments augmente souvent. C'est le phénomène « d'hyperfiltration glomérulaire ».

L'objectif de cette recherche est de vérifier si la nimodipine est éliminée de façon plus importante lors de l'hyperfiltration glomérulaire. Cela pourrait conduire à nous interroger sur la posologie idéale de nimodipine.

Cette recherche est réalisée à partir de données médicales habituellement collectées au cours de la prise en charge d'un patient hospitalisé pour hémorragie sous-arachnoïdienne. En outre, les dosages de médicaments seront réalisés sur le fond d'un tube de sang prélevé pour une autre raison (numération sanguine, c'est-à-dire décompte des globules et plaquettes, qui est réalisé quotidiennement dans le cadre du soin habituel). Ainsi, aucun acte supplémentaire, y compris examen de biologie médicale, ne sera réalisé pour les besoins de l'étude. Il n'y aura donc aucun effet indésirable, pour vous, en lien à cette recherche.

Les échantillons de sang seront congelés et pourraient, dans le futur, être utilisés pour d'autres recherches. C'est pourquoi un formulaire d'information et de recueil de consentement spécifique à la biocollection (intitulée biocollection N°6 : Neurosciences) vous est présenté en parallèle du présent document.

La participation de votre proche à la recherche, au cas où vous donneriez votre accord, ne pourra être confirmée qu'à la condition qu'il remplisse tous les critères d'inclusion pour participer à cette recherche.

Cette recherche ne présente pas de risque pour la santé de votre proche. Les résultats qui en seront issus favoriseront le développement des connaissances médicales dans la pathologie qui a conduit à son hospitalisation.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de ses données personnelles est nécessaire. Afin d'assurer la confidentialité des données le concernant, celles-ci seront identifiées par un numéro de code et ses initiales. Les résultats de cette recherche feront l'objet d'une (ou plusieurs) publications dans un journal scientifique ou de communications en congrès scientifique. L'anonymat de votre proche sera préservé.

Si vous décidez de retirer votre consentement de participation de votre proche à la recherche, les données obtenues avant que celui-ci n'ait été retiré seront utilisées. Les données recueillies après le retrait du consentement ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (loi modifiée du 6 janvier 1978), de la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles et du Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD), votre proche dispose d'un droit d'accès, de rectification, et de limitation du traitement des données personnelles.. Il est possible de porter une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL pour la France : <https://www.cnil.fr/fr/webform/adresser-une-plainte/>).

Ces données pourront être utilisées lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques. Le consentement à cette utilisation ultérieure peut être retiré et il est possible d'exercer une opposition à tout moment.

Votre proche peut également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de son choix à l'ensemble de ses données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Les données seront conservées tout au long de la recherche. Après la fin de la recherche, les données seront archivées pour une durée de 15 ans, puis détruites.

L'investigateur pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche. Pour en savoir plus ou exercer vos droits concernant ces données, voir paragraphe « vos contacts ».

Cette recherche est conforme :

- à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée et la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles
- au Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD)
- Ce projet ainsi que le présent document ont été présentés au Groupe Nantais d'éthique dans le domaine de la Santé GNEDS. La recherche est adossée à une biocollection ayant reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes et déclarée au Ministère de la Santé.

La participation de votre proche à cette recherche est libre. Vous pouvez refuser qu'il participe à cette recherche, et vous pouvez à tout moment retirer sa participation à cette recherche, sans préjudice. Cela n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins prodigués; vous devez simplement en informer l'investigateur.

Quand votre proche sera en capacité de recevoir les informations relatives à cette étude, il lui sera demandé s'il est d'accord pour que les investigateurs utilisent les données le concernant. Sa décision primera sur celle des proches.

VOS CONTACTS : Pour toute question concernant l'étude, retrait de consentement, ou pour exercer vos droits concernant les données du patient (accès, rectification, etc...) :

L'investigateur coordonnateur de la recherche :

Dr Karim LAKHAL

- karim.lakhal@chu-nantes.fr
- Fax: +33 (0)2 40 16 52 25
- Tel: +33 (0) 2 53 48 27 85
- Service d'Anesthésie-Réanimation

Hôpital Laënnec
Centre hospitalier universitaire
Boulevard Jacques Monod, Saint Herblain
NANTES cedex 1 F-44093

Pour toute question générale sur le traitement des données du patient :

Le promoteur de la recherche, responsable du traitement :

CHU de Nantes, direction de la recherche

5 allée de l'Île Gloriette, 44093 NANTES Cedex 1

Le Délégué à la Protection des Données (DPO) : vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr

Titre de Thèse : Évaluation de la concentration plasmatique de nimodipine au cours du traitement d'un vasospasme dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne. (Etude Nimodipi-S).

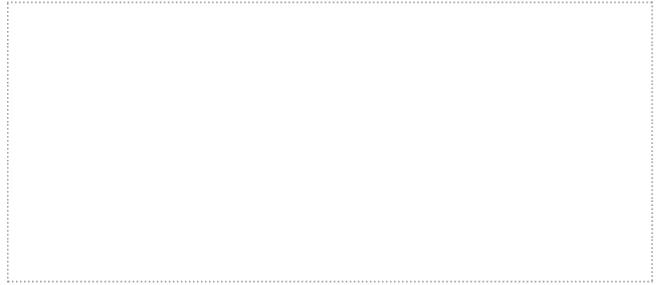
RÉSUMÉ

Introduction : Le seul traitement efficace dans la prévention et le traitement du vasospasme est la nimodipine. Le traitement du vasospasme lorsqu'il survient (HTA induite éventuellement associé à la milrinone) est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de nimodipine. **Matériel et méthode :** L'objectif de l'étude était de comparer les concentrations plasmatiques de nimodipine chez des patients de réanimation présentant une HSA avant et pendant le traitement d'un éventuel vasospasme. **Résultats :** Les concentrations plasmatiques de nimodipine sont significativement plus basses lors du traitement du vasospasme. Une clairance de la créatinine élevée pourrait participer à ce phénomène. **Conclusion :** Le traitement du vasospasme induit une diminution des concentrations plasmatiques de nimodipine.

MOTS-CLÉS

HÉMORRAGIE SOUS-ARACHNOÏDIENNE ; VASOSPASME ; ISCHÉMIE CÉRÉBRALE RETARDÉE ; NIMODIPINE ; HYPERFILTRATION GLOMÉRULAIRE

Vu, le Président du Jury,



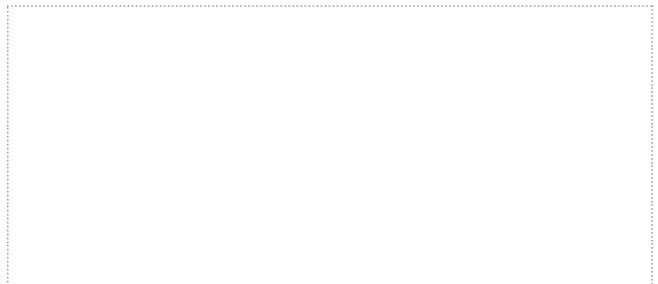
Professeur Bertrand Rozec

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Karim Lakhali

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET