

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

Année 2012

N° 050

**THESE**

Pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Qualification en: Médecine Générale

Par

**Olivia FOUCAULT-SIMON**

Née le 17 Avril 1983 à Nantes

---

Présentée et soutenue publiquement le: 11 Mai 2012

---

**INFLUENCE DE LA PRISE EN CHARGE PRE-HOSPITALIERE DES  
HEMORRAGIES SOUS-ARACHNOIDIENNES PAR RUPTURE  
D'ANEVRYSME SUR LA MORTALITE A LA PHASE PRECOCE**

---

Président : Monsieur le Professeur BLANLOEIL Yvonnick

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur CINOTTI Raphaël

## **COMPOSITION DU JURY**

### **Président du jury :**

Monsieur le Professeur BLANLOEIL Yvonnick

### **Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur CINOTTI Raphaël

### **Membres du jury :**

Monsieur le Docteur CINOTTI Raphaël

Monsieur le Professeur LECONTE Philippe

Monsieur le Professeur ASEHNOUNE Karim

## **LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES**

ACSOS : Agressions cérébrales secondaires d'origine systémique

ATCD : Antécédent

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne

HTA : Hypertension artérielle

IOT : Intubation oro-trachéale

ISR : Intubation en séquence rapide

LATA : Limitation et arrêt des thérapeutiques actives

PAM : Pression artérielle moyenne

PAS : Pression artérielle systolique

PCI : Perte de connaissance initiale

PN: Pneumopathie nosocomiale

TDM : Tomodensitométrie

# PLAN

1) INTRODUCTION .....	5
2) MATERIEL ET METHODES .....	7
2.1 Type de l'étude .....	7
2.2 Définition de la prise en charge pré-hospitalière.....	7
2.3 Objectif principal de l'étude.....	7
2.4 Objectifs secondaires de l'étude.....	8
2.5 Population étudiée .....	8
2.6 Paramètres recueillis .....	10
2.7 Analyse statistique.....	12
3) RESULTATS .....	13
3.1 Caractéristiques démographiques.....	13
3.2 Critère principal : la mortalité .....	15
3.3 Delta SOFA .....	16
3.4 PN précoce .....	18
3.5 Cardiopathie de stress.....	19
4) DISCUSSION .....	20
4.1 La mortalité .....	20
4.2 Les défaillances d'organes .....	26
4.3 Les pneumopathies nosocomiales .....	27
4.4 Les cardiopathies de stress .....	28
4.5 Limites de l'étude.....	29
5) CONCLUSION.....	30
REFERENCES.....	31
ANNEXES .....	36
RESUME.....	47

# 1) INTRODUCTION

L'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) par rupture d'anévrisme est une pathologie grave. Sur le plan épidémiologique, elle touche une population jeune, avec un pic de rupture autour de 50-60 ans (1)(2). Une prédominance féminine est retrouvée (60%) (1)(2)(3). Généralement elle touche des personnes en bonne santé, les seuls facteurs de risque identifiés sont l'hypertension artérielle (HTA) et le tabagisme actif (3)(4)(5). La prévalence des anévrismes retrouvée dans la population générale, sur autopsie, est selon les séries, entre 2 et 5% (4). L'incidence des HSA est très variable selon les pays, par exemple en Chine l'incidence est très faible (2 cas pour 100000 habitants), alors qu'en Finlande l'incidence est élevée (22 cas pour 100000 habitants) (6). En France, l'incidence annuelle est de l'ordre de 2,5 à 7 pour 100 000 habitants (3)(7).

Le pronostic est souvent défavorable. Le saignement initial peut être dévastateur et selon les séries, 10 à 25% des patients décèdent avant d'avoir une prise en charge médicale (8)(9). Pour les patients pris en charge à l'hôpital, l'incidence de la morbi-mortalité est élevée : la mortalité à 30 jours retrouvée dans différentes études va de 32% (10) à 45% (11). L'étude ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) retrouve 25% de mortalité-dépendance à 1 an du traitement dans une cohorte portant sur plus de 2000 patients (12). Dans l'étude, la dépendance est définie par un Score de Rankin modifié entre 3 et 6 (Annexe 1) (12).

Il existe peu de données dans la littérature concernant la prise en charge précoce des HSA. Les objectifs de prise en charge précoce des traumatisés crâniens sont par conséquent appliqués chez les HSA en pré-hospitalier. Ces objectifs sont la prévention et un contrôle strict des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS), ceci afin d'éviter d'aggraver le pronostic neurologique des patients (5)(13)(14).

Il existe cependant des objectifs antinomiques chez les HSA comme par exemple éviter tout épisode d'hypotension artérielle, source d'ACSOS, et lutter contre l'hypertension artérielle afin d'éviter le risque de resaignement (1)(15).

Nous avons mené une étude rétrospective pour étudier les effets de la prise en charge pré-hospitalière des HSA sur la mortalité et les complications précoces de réanimation : défaillances d'organes, pneumopathies nosocomiales, et cardiopathies de stress.

## **2) MATERIEL ET METHODES**

### **2.1 Type de l'étude**

Il s'agissait d'une étude rétrospective, monocentrique et descriptive réalisée chez les patients ayant présenté une HSA par rupture d'anévrisme, qui ont été pris en charge au CHU de Nantes entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2006 et le 31 Décembre 2010.

### **2.2 Définition de la prise en charge pré-hospitalière**

Le centre de référence était le CHU de Nantes: « service des urgences, bloc des urgences, services de neurochirurgie, et services de réanimation ».

Nous avons considéré que la prise en charge pré-hospitalière, était la prise en charge avant l'arrivée au CHU de Nantes, centre de référence.

Les patients étaient hospitalisés au CHU à partir de leurs domiciles (via le SMUR, une ambulance, les pompiers, ou leurs propres moyens), ou ils étaient admis secondairement à partir des centres hospitaliers périphériques (La Roche-sur-Yon, Saint-Nazaire, Luçon, Chateaubriand, Challans, Les sables d'Olonne, Lorient, Vannes, Le Mans).

### **2.3 Objectif principal de l'étude**

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'influence de la prise en charge pré-hospitalière des HSA sur la mortalité.

## **2.4 Objectifs secondaires de l'étude**

Les objectifs secondaires étaient d'identifier les éléments de la prise en charge pré-hospitalière pouvant influencer la survenue à la phase précoce, des défaillances d'organes, des pneumopathies nosocomiales (PN), et des cardiopathies de stress.

Les défaillances d'organes ont été étudiées par le score SOFA (Annexe 2) à J1 (dans les 24 premières heures suivant l'arrivée en réanimation), puis à J3 et à J7. Le score de Glasgow retenu pour le calcul du score SOFA était le score le plus péjoratif au cours de la prise en charge pré-hospitalière (Annexe 3).

La variation du score SOFA (Delta SOFA), était la différence entre le score SOFA le plus élevé entre J1 et J7, et le score SOFA à J1 (16)(17).

Le diagnostic de PN était posé selon les critères de L'American Thoracic Society, lorsque la pneumopathie débutait plus de 48 à 72h après le début d'hospitalisation (18)(19)(20)(21). La PN précoce survenait dans les 5 premiers jours de réanimation (22). Nous avons considéré que les patients n'ayant pas été intubés au cours de leur séjour en réanimation n'ont pas fait de PN.

Le diagnostic de cardiopathie de stress était retenu sur : une altération de la FEVG, et/ou des modifications électrocardiographiques, et/ou une augmentation des enzymes cardiaques, et/ou des troubles du rythme cardiaque (23). En ce qui concerne les troubles de repolarisation électrocardiographique, nous avons retenu la définition de la SFAR (2004) (1) qui englobe les ondes T amples, les sous décalages du segment ST, et les allongements du QT.

## **2.5 Population étudiée**

Nous avons utilisé comme base de données le recueil réalisé par le DIM (Département d'information médicale). Les critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion sont listés ci-après.

### **2.5.1 Critères d'inclusion**

Les patients victimes d'une HSA par rupture d'anévrisme, authentifiée par le TDM ou l'IRM cérébrale, ont été inclus dans l'étude. Les patients dont l'anévrisme était sécurisé par radiologie interventionnelle ou par chirurgie étaient inclus dans l'étude.

### **2.5.2 Critères de non inclusion**

Les critères de non inclusion étaient :

- Femme enceinte
- Dossier indisponible, ou très incomplet, n'ayant pas permis de remplir le questionnaire
- Procédure de limitation et arrêt des thérapeutiques actives (LATA)
- Survenue de l'HSA pendant une hospitalisation (pas de prise en charge pré-hospitalière)

### **2.5.3 Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient :

- Aller-retour au CHU de Nantes pour le geste d'embolisation
- HSA sans malformation anévrysmale retrouvée
- HSA secondaire à une malformation artério-veineuse
- Signes cliniques atypiques, avec diagnostic retardé de quelques jours
- Prise en charge d'un anévrisme en dehors d'une période aigue hémorragique
- Rupture d'anévrisme per procédure thérapeutique (embolisation ou chirurgie)

## 2.6 Paramètres recueillis

Pour les patients répondant aux critères d'inclusion, le cahier de recueil de données devait renseigner les éléments suivants: (Annexe 6)

### 2.6.1 Données de l'interrogatoire

- Les données démographiques : âge, sexe, poids, taille du patient
- Les antécédents médicaux : pathologie pulmonaire chronique, insuffisance cardiaque définie sur NYHA  $\geq 2$ , arythmie complète par fibrillation auriculaire, HTA, tabagisme, alcoolisme, diabète, obésité, immunodépression
- Les traitements antérieurs: prise au long cours de médicaments à risque hémorragique (anticoagulants, antiagrégants plaquettaires), traitement anti-hypertenseur, statines

### 2.6.2 Prise en charge pré-hospitalière

- Sur le plan neurologique, nous avons renseigné les éléments suivants :
  - Glasgow initial à la prise en charge, Glasgow le plus péjoratif au cours de la prise en charge (Annexe 3)

Le Glasgow initial était celui évalué par le personnel médical ou paramédical lorsque la personne était prise en charge à domicile ou celui évalué à l'arrivée au service des urgences si le patient se rendait par ses propres moyens à l'hôpital.

- Dégradation neurologique pendant la prise en charge, lieu de l'altération (Déchoquage, Transport, SAU)
- Traitement d'une hypertension intracrânienne par mannitol, cause du traitement (Mydriase, engagement au TDM)
- Existence d'une hydrocéphalie au TDM
- Présence de convulsions, et utilisation d'un traitement anticonvulsivant

- Sur le plan hémodynamique, nous avons renseigné les éléments suivants :
  - PAS/PAD minimale, et PAS/PAD maximale. Présence d'épisode(s) d'hypotension artérielle avec PAS inférieure à 90 mmHg
  - Quantité de remplissage vasculaire en millilitres (cristalloïdes et colloïdes)
  - Utilisation de Noradrénaline (dose maximale et dose minimale)
  - Utilisation de nimodipine (Nimotop®) (dose maximale et dose minimale)
  - Utilisation d'un traitement anti-hypertenseur : nicardipine (Loxen®) ou urapidil (Eupressyl®) (dose maximale et dose minimale)
  
- Sur le plan ventilatoire, nous avons renseigné les éléments ci-dessous :
  - Réalisation d'une l'intubation oro-trachéale (IOT) en pré-hospitalier, et délai par rapport au début de l'HSA
  - Induction en séquence rapide (ISR) et hypnotique utilisé (étomidate, kétamine ou thiopental)
  - Présence de vomissements, inhalation macroscopique rapportée avant l'IOT
  - Niveau de saturation le plus bas mesuré, et présence d'épisode(s) de saturation artérielle inférieure à 90 mmHg

Nous avons analysé le délai entre le début des signes et la prise en charge médicale (SMUR, SOS, médecin du SAU) ou paramédicale (ambulance privé, véhicules de secours et d'assistance aux victimes). Nous avons également analysé la durée de transport vers le CHU et la durée de prise en charge pré-hospitalière.

### **2.6.3 Prise en charge hospitalière**

- Nous nous sommes intéressés aux scores de gravité, et nous avons renseigné pour chaque patient :
  - Le score SOFA à J1, J3et J7 (Annexe 2)

- Le grade WFNS (Annexe 4)
  - Le score de Fischer (Annexe 4)
  - Le Score IGS2 (Annexe 5)
- 
- Nous avons recensé les complications suivantes :
    - Les décès (pré-hospitalier, réanimation)
    - Les PN précoces
    - Les Cardiopathies de stress
  
  - Nous avons renseigné la durée de séjour en réanimation et la durée de séjour hospitalier.

## **2 7 Analyse statistique**

Les variables continues sont exprimées en médianes (25ème-75ème percentile) et les variables nominales en N(%).

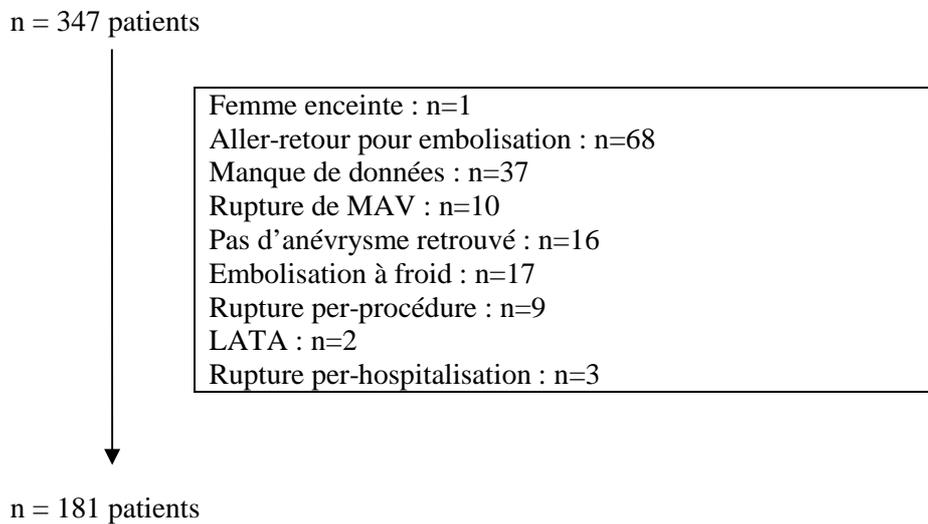
En analyse univariée, les variables nominales ont été analysées à l'aide du test exact de Fischer.

Les variables continues ont été analysées à l'aide du test t de Student pour les variables paramétriques et le test de Mann et Whitney pour les variables non paramétriques. Un seuil  $p \leq 0,05$  est considéré comme statistiquement significatif. Les données des variables continues et nominales manquantes n'ont pas été retenues dans l'analyse. Les calculs ont été effectués à l'aide de Graphpad Prism 5®. Les patients décédés ont été censurés dans l'analyse statistique du critère principal (Delta SOFA).

### 3) RESULTATS

Sur cinq ans, du 1<sup>er</sup> Janvier 2006 au 31 Décembre 2010, 347 patients ont été recensés sur le registre utilisé. La répartition des patients qui n'ont pas pu être inclus ou qui ont été exclus est illustrée dans la figure 1:

*Figure 1: Diagramme des patients*



In fine, 181 patients ont été inclus dans cette étude et ont fait l'objet de notre analyse.

#### 3.1 Caractéristiques démographiques

La population se répartissait en 62 (34%) hommes et 119 (66%) femmes. L'âge médian des patients était de 56 (45-64) ans. Le poids médian était de 70 (60-77) kg.

Dans notre étude, un antécédent d'HTA était retrouvé pour 61 (33,7%) patients et un antécédent de tabagisme était retrouvé pour 47 (25,9%) patients.

Sur le plan thérapeutique, 16 (9%) patients suivaient un traitement à risque hémorragique (AVK, antiagrégant plaquettaire, héparine), et 23 (12,3%) patients suivaient un traitement par statines. Les principaux antécédents et traitements de notre population sont décrits dans le tableau ci-dessous.

*Tableau 1 .Caractéristiques de la population (n=181)*

<b>ATCD médicaux</b>	<b>Population totale n (%)</b>
Pathologie pulmonaire chronique	14 (7%)
HTA	61 (33,7%)
Tabagisme actif ou sévère	47 (25,9%)
Obésité (BMI>30)	19 (10,5%)
<b>Traitements antérieurs</b>	
Antiagrégants plaquettaires, AVK, Héparine	16 (9%)
Statines	23 (12,3%)

En ce qui concerne les délais de prise en charge, le délai médian entre le début des signes et la prise en charge était de 3 (25-83) minutes. La durée de transport pour le centre de référence était de 45 (20-60) minutes. La durée totale de prise en charge pré-hospitalière était de 300 (150-393) minutes.

La durée médiane d'hospitalisation en réanimation était de 7 (2-17) jours. La durée médiane de séjour hospitalier était de 16 (10-25) jours.

La gravité des patients était répartie comme suit :

Le Glasgow médian à la prise en charge initiale de la population était de 13(8-15).

Cinquante-quatre (29,8%) patients avaient un score WFNS I, 42 (23,2%) patients avaient un score WFNS II, 17 (9,3%) patients avaient un score WFNS III, 37 (20,4%) patients avaient un score WFNS IV, et 32 (17,6%) patients avaient un score WFNS IV.

Cent dix-huit (65,1%) patients avaient un score de Fischer égal à 4 ; 36 (19,8%) patients avaient un score de Fischer égal à 3 ; 25 (13,8%) patients avaient un score de Fischer égal à 2, et 1 patient avait un score de Fischer égal à 1.

La médiane de l'IGSII était de 29 (20-43).

### **3.2 Critère principal : la mortalité**

Trente-trois (18,2%) patients, sont décédés pendant leur passage en réanimation.

Sur le plan clinique, la présence d'un épisode d'hypotension artérielle  $\leq$  à 90 mm Hg était plus fréquent dans le bras de patients décédés ( $p=0,0001$ ). La PAS minimale en pré-hospitalier était plus basse dans le bras de patients décédés (PAS médiane 83 (52-105) mm Hg) que dans le groupe de patients vivants (PAS médiane 123 (107-140) mm Hg.) ( $p=0,035$ ). Le score de Glasgow le plus péjoratif au cours de la prise en charge, était plus bas dans le groupe de patients décédés (9 (4-14)) que dans le groupe de patients vivants (15 (14-15)) ( $p<0,0001$ ). Vingt-cinq (75,7%) patients décédés ont été intubés en pré-hospitalier, contre 31(20,8%) patients vivants ( $p<0,0001$ ). Cinquante-quatre patients ont été intubés avec de l'étomidate, 1 patient a été intubé sans ISR et 1 patient a été intubé avec de la kétamine. L'induction par étomidate était plus fréquente dans le bras de patients décédés que dans le bras de patients vivants (24 (72,7%) patients décédés versus 30 (20,2 %) patients vivants ( $p<0,0001$ )). Les facteurs de risque de mortalité en analyse univariée sont représentés dans le tableau 2.

Tableau 2: Analyse univariée des facteurs pouvant être lié à la mortalité dans cette population

	<b>Patients vivants n=148 (81,8%)</b>	<b>Patients décédés n=33 (18,2%)</b>	<b><i>p value</i></b>
<b>PAS &lt; 90mm Hg</b>	9 (6%)	13 (39,3%)	<i>p</i> <0,0001
<b>PAS minimale (en mm Hg)</b>	123 (107-140)	83 (52-105)	<i>p</i> =0,035
<b>SpO2&lt;90%</b>	12 (8%)	4 (12,1)	<i>p</i> =0,49
<b>IOT pré-hospitalière</b>	31 (20,8%)	25 (75,7%)	<i>p</i> <0,0001
<b>Nimodipine</b>	56 (37%)	11 (33%)	<i>p</i> =0,6935
<b>Convulsions</b>	30 (20,2%)	12 (36,3%)	<i>p</i> =0,06
<b>Osmothérapie</b>	4 (2,6%)	9 (27%)	<i>p</i> <0,0001
<b>Etomidate</b>	30 (20,2)	24 (72,7%)	<i>p</i> <0,0001
<b>Durée de PEC pré- hospitalière en minutes</b>	300 (146-393)	300 (172-435)	<i>p</i> =0,65
<b>Glasgow le plus bas pendant la prise en charge</b>	15 (14-15)	9 (4-14)	<i>p</i> <0,0001

### 3.3 Delta SOFA

Le score SOFA médian était égal à 4(1-8) à J1, à 4(0-9) à J3, et à 1(0-6) à J7. Le score maximal médian entre J1 et J7 était égal à 6(1-10). Le delta SOFA médian était égal à 0(0-1).

L'utilisation de l'étomidate entraînait une augmentation du delta SOFA (*p*=0,013). Une perte de connaissance initiale (*p*=0,0273), des troubles de conscience initiaux avec un Glasgow inférieur ou égal à 8 (*p*=0,01) et une dégradation neurologique pendant la prise en charge (*p*=0,05) entraînaient une augmentation du delta SOFA. Les facteurs pouvant favoriser la survenue des défaillances d'organes en analyse univariée sont représentés dans le tableau 3.

Les autres éléments de la prise en charge pré-hospitalière ne ressortaient pas comme étant des facteurs de risque statistique pour l'augmentation du delta SOFA.

Tableau 3: Analyse univariée des facteurs pouvant influencer l'aggravation du score SOFA

	<b>Delta SOFA</b>	<b>Delta SOFA</b>	<b>p value</b>
<b>Traitement hémorragique</b>	TTT hémorragique + 0(0-3)	TTT hémorragique - 0(0-1)	<i>p=0,0756</i>
<b>PAS</b>	PAS ≤ 90mmHg 0(0-2)	PAS > 90mmHg 0(0-1)	<i>p=0,2</i>
<b>Un ou plusieurs épisodes de SpO2&lt;90%</b>	SpO2 ≤ 90% 0(0-0)	SpO2 > 90% 0(0-1)	<i>p=0,78</i>
<b>Score de Glasgow</b>	Glasgow ≤ 8 0(0-2)	Glasgow > 9 0(0-1)	<i>p=0,01</i>
<b>Perte de connaissance initiale (PCI)</b>	PCI + 0(0-1,5)	PCI - 0(0-0)	<i>p=0,0273</i>
<b>Dégradation neurologique pendant la prise en charge</b>	Dégradation + 0(0-0)	Dégradation - 0(0-2)	<i>p=0,05</i>
<b>Traitement par nimodipine</b>	nimodipine + 0(0-0)	nimodipine - 0(0-0)	<i>p=0,69</i>
<b>Convulsions</b>	Convulsions + 0(0-1)	Convulsions - 0(0-1)	<i>p=0,79</i>
<b>Induction par étomidate</b>	Etomidate + 0(0-2)	Etomidate - 0(0-0)	<i>p=0,0013</i>
<b>Durée de prise en charge (médiane=300min)</b>	Prise en charge < ou = 300 min 0(0-1)	Prise en charge > 300 min 0(0-1)	<i>p=0,91</i>
<b>Remplissage vasculaire (médiane=250ml)</b>	RV < ou = 250ml 0(0-1)	RV > 250ml 0(0-2)	<i>p=0,17</i>

### 3.4 PN précoce

Dans notre étude, 69 (38,2%) des 181 patients ont développés une PN précoce.

Dans notre analyse, il y avait plus d'induction par étomidate dans le groupe PN ( $p<0,0001$ ). Les troubles de conscience initiaux étaient plus importants dans le groupe PN (Glasgow 8 vs glasgow14 avec  $p<0,0001$ ). La PAS minimale était plus basse dans le groupe PN, avec une médiane à 114 (96-129) mm Hg, contre 127 (110-144) mm Hg pour le groupe sans PN ( $p<0,0001$ ). Il existait plus de vomissements ( $p=0,0012$ ), et d'osmothérapie ( $p=0,03$ ), dans le bras PN.

Il y avait moins de PN chez les patients recevant de la nimodipine en pré-hospitalier ( $p=0,009$ ). Les facteurs pré-hospitaliers qui peuvent favoriser le risque de développer une PN sont illustrés dans le tableau 4.

Tableau 4: Analyse univariée des facteurs pouvant être liés à l'apparition d'une PN

	<b>PN + (38,2%)</b>	<b>PN – (61,8%)</b>	<b><i>p value</i></b>
<b>ISR avec étomidate</b>	41(59,4%)	12(11%)	$p<0,0001$
<b>Vomissements</b>	34(74%)	44(46%)	$p=00012$
<b>Osmothérapie</b>	13(24%)	10(10,3%)	$p=0,03$
<b>Nimodipine</b>	17(24,6%)	49(43,7%)	$p=0,009$
<b>Remplissage en ml</b>	250(250-500)	250(0-262)	$p=0,04$
<b>PAS minimale en mmHg</b>	114(96-129)	127(110-144)	$p<0,0001$
<b>Glasgow le plus bas</b>	8(4-13)	14(13-15)	$p<0,0001$

### 3.5 Cardiopathie de stress

Dans notre étude, 46(25,4%) des 181 patients ont fait une cardiopathie de stress à la phase précoce.

Le Glasgow initial était plus bas dans le bras cardiopathie de stress. (Glasgow 6 versus Glasgow 14 avec  $p<0,0001$ ). Le niveau de PAS était plus bas dans le bras cardiopathie de stress (PAS 104 versus PAS 124 avec  $p<0,0001$ ), et le taux de saturation artérielle était plus bas dans le bras cardiopathie de stress (SpO2 95% versus SpO2 96% avec  $p=0,019$ ). Les facteurs de risque de cardiopathie de stress en analyse univariée sont représentés dans le tableau 5.

Tableau 5: Analyse univariée des facteurs pouvant être liés à l'apparition d'une cardiopathie de stress

	<b>Cardiopathie de stress + n=46(25,4%)</b>	<b>Cardiopathie de stress – n=135(74,6%)</b>	<b><i>p value</i></b>
Glasgow	6(4-12)	14(11-15)	$p<0,0001$
SpO2	95(92-97)	96(95-97)	$p=0,019$
PAS minimal	104(87-128)	124(110-140)	$p<0,0001$

## 4) DISCUSSION

Dans notre étude concernant la prise en charge pré-hospitalière des HSA, les épisodes d'hypotension artérielle, l'intubation pré-hospitalière, l'induction par étomidate, l'osmothérapie étaient plus fréquents dans le bras de patients décédés. Le score de Glasgow initial de ce groupe était plus bas que dans le groupe de patients vivants.

La profondeur des troubles de conscience initiaux, la dégradation neurologique, et l'induction par étomidate favorisaient la survenue des défaillances d'organes.

L'induction par étomidate, l'importance des troubles de conscience initiaux et les vomissements favorisaient la survenue des pneumopathies nosocomiales. La PAS était plus basse dans le bras de patients ayant développé une pneumopathie nosocomiale.

Le score de Glasgow initial, la saturation artérielle en oxygène et la PAS étaient plus bas dans le groupe de patients qui avait développé une cardiopathie de stress.

### 4.1 La mortalité

La lutte contre les ACSOS, comme l'hypotension artérielle fait partie de la prise en charge des traumatisés crâniens sévères en pré-hospitalier.

Chez les traumatisés crâniens, plusieurs études ont montré une association significative entre la présence d'épisodes d'hypotension artérielle et les séquelles neurologiques (5)(13)(14). Dans une étude prospective parue en 1993 portant sur 613 patients (Traumatic Coma Data Bank), un simple épisode d'hypotension (PAS < 90mmHg) double la mortalité (24).

Le niveau optimal de pression artérielle est difficile à définir à la phase initiale des HSA. L'hypertension artérielle aiguë risque de faire resaigner un anévrysme cérébral non sécurisé

(25). Mais l'hypotension artérielle abaisse la pression de perfusion cérébrale et risque d'entraîner des lésions cérébrales ischémiques.

Une étude rétrospective parue en 1990 portant sur 134 patients montre que le resaignement est moins fréquent chez les patients traités avec un anti-hypertenseur, mais le niveau de PAS reste quand même plus élevé dans le groupe traité (25). Une étude rétrospective parue en 2001, portant sur 273 patients ayant une HSA, retrouve une incidence de resaignement égale à 13,4%, avec un pic d'incidence à 2 heures du saignement initial (26). Dans cette étude, le resaignement est plus important chez les patients avec une PAS supérieure à 160 mmHg (26). Une autre étude portant sur 574 patients retrouve une incidence de resaignement égale à 6,9% à l'admission, mais les auteurs ne retrouvent pas de relation avec le niveau de pression artérielle (27). Le resaignement serait peut-être plus en lien avec les variations de pression artérielle qu'avec le niveau de pression en valeur absolue (28).

Mais à l'heure actuelle, il n'y pas d'étude prospective, randomisée qui montre l'influence d'un traitement anti-hypertenseur sur le resaignement.

En l'absence de signes d'engagement, les conférences d'expert conseillent de débiter un traitement lorsque la PAS dépasse 180-200mmHg, pour éviter le resaignement, tant que l'anévrisme n'est pas sécurisé(1)(8), en s'appuyant sur le fait que le resaignement des anévrysmes en pré-hospitalier est fréquent, et aggrave la morbi-mortalité (26)(29).

Il n'y a pas de recommandations de sociétés savantes pour la prise en charge pré-hospitalière des HSA. Les recommandations concernant les traumatisés crâniens, préconisent un objectif de PAS de 110-120 mm Hg, afin de maintenir une pression de perfusion cérébrale satisfaisante (15). Au vu des résultats de notre étude, il semble important de lutter contre les épisodes d'hypotension artérielle chez les HSA en pré-hospitalier.

La nimodipine n'apparaissait pas comme un facteur de risque statistiquement significatif pour la mortalité et les défaillances d'organes dans notre étude, mais il peut l'être de façon indirecte de par son retentissement sur la PAS (30). La nimodipine est un inhibiteur calcique utilisé chez les HSA depuis les années 1980. Une étude prospective incluant 554 patients, randomisée contre placebo, parue en 1989, montre que en limitant les vasospasmes, la nimodipine diminue les ischémies cérébrales secondaires et améliore le pronostic fonctionnel

(31). Dans ce travail, les patients les plus graves ne sont pas représentés car 495 des 554 patients ont un score WFNS égal à I, II, ou III.

Une étude randomisée parue en 2009, montre que la nimodipine par voie intra-veineuse est aussi efficace que la nimodipine orale sur la diminution du nombre d'ischémies cérébrales retardées. Dans cette étude, seul 14% des patients ont un Grade WFNS égal à IV ou V. Il a donc été prouvé à plusieurs reprises l'intérêt de l'utilisation de la nimodipine pour les HSA peu grave (grade WFNS I, II, III), mais les patients graves sont très peu représentés dans ces études.

Actuellement, aucune donnée n'est disponible dans la littérature pour préconiser l'utilisation de la nimodipine en pré-hospitalier. Sachant l'absence de données sur le sujet, et au vu des résultats de notre étude, il ne semble pas raisonnable d'utiliser la nimodipine en pré-hospitalier chez les patients les plus graves à cause de ses effets secondaires connus sur la pression artérielle.

Chez les patients victimes d'une HSA, le contrôle des voies aériennes supérieures fait suite à la défaillance neurologique. Les recommandations officielles concernant la prise en charge des traumatisés crâniens consiste à intuber le plus précocement possible afin de prévenir la morbi-mortalité accompagnant l'hypoxémie artérielle (15). Une étude prospective randomisée en double aveugle parue en 2010, portant sur 312 patients, montre que l'IOT sous induction en séquence rapide en pré-hospitalier améliore le devenir neurologique à 6 mois chez les traumatisés crâniens, sans toutefois montrer une différence en ce qui concerne le taux de décès et la durée d'hospitalisation (32).

Mais le bien-fondé de l'IOT pré-hospitalière a été remis en question à plusieurs reprises : une étude rétrospective hollandaise, portant sur 339 patients, montre que l'IOT pré-hospitalière des cérébro-lésés sévères (Glasgow<8) n'est pas prédictive du devenir neurologique dans les régions où l'accès à l'hôpital est rapide et se fait en moins d'une heure (5). Une étude rétrospective incluant 13625 patients aux Etats-Unis, parue en 2005, montre que chez les patients traumatisés crâniens modérés à sévères, l'IOT pré-hospitalière entraîne une diminution de la survie globale(33). Avec cependant, une exception dans un sous-groupe de patients considérés comme très graves, où l'IOT pré-hospitalière offre un bénéfice potentiel (33).

L'IOT est de façon inattendue associé à un mauvais pronostic neurologique dans ces études, ce qui peut être expliqué par le fait que seuls les patients les plus graves sont intubés. Deuxièmement, pendant le geste d'IOT on expose le patient à des risques de désaturation pouvant entraîner des lésions cérébrales secondaires. Troisièmement, le collapsus de reventilation entraîne des épisodes d'hypotension pouvant également aggraver le pronostic neurologique.

Toutes ces études ont été réalisées chez les traumatisés crâniens, il n'y a pas à l'heure actuelle dans la littérature d'étude sur l'intubation pré-hospitalière des patients atteints d'HSA. Dans notre étude, le nombre de patients intubés était plus important dans le groupe de patients décédés. Mais l'IOT ne peut pas être considérée comme un facteur de risque indépendant de mortalité, car ce sont les patients les plus graves qui sont intubés à la phase initiale. A l'heure actuelle, l'intubation pré-hospitalière des HSA qui ont des troubles de conscience importants est recommandée (1).

L'hypoxémie n'était pas un facteur statistiquement significatif dans notre étude pour la mortalité. Plusieurs études réalisées chez les traumatisés crâniens ont montrées qu'une hypoxémie ( $PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$ ) est corrélée à pronostic neurologique défavorable, et une mortalité plus élevée (14)(34)(35). Une étude prospective réalisée chez 49 traumatisés crâniens sévères publiée en 1996, met en évidence qu'un épisode de désaturation, même court, est corrélé à un taux de décès de 50% (13). En pré-hospitalier, la surveillance des épisodes d'hypoxémie se fait avec la mesure de la  $SpO_2$ , ce qui n'est pas une mesure très précise, certains épisodes ont pu passer inaperçus dans la prise en charge des patients, ou n'ont pas toujours été bien renseignés dans les dossiers médicaux. Ce biais de recueil a pu modifier la puissance de l'étude, et nous n'avons pas trouvé de lien entre mortalité et hypoxémie.

Nous avons retrouvé une association entre l'étomidate et la mortalité. L'étomidate est l'hypnotique le plus utilisé pour l'ISR en France en pré-hospitalier. La tolérance hémodynamique est excellente, et il réduit la PIC sans diminuer la PPC (36). Son principal effet secondaire est une insuffisance surrénalienne aiguë (selon les séries on retrouve des incidences de 61% (21), 84% (37), 87% (17) d'insuffisance surrénalienne), généralement résolutive en 48-72 heures. L'idée de pallier à cette insuffisance surrénalienne aiguë transitoire, par l'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone, a été proposée dans plusieurs études

récentes, chez les patients en choc septique et chez les patients graves non septiques (17)(21)(38). Une étude prospective incluant 150 patients polytraumatisés, parue en 2011, montre que l'utilisation d'hydrocortisone en intraveineux pendant 7 jours, versus placebo, diminue le risque de pneumopathies nosocomiales et la durée de ventilation mécanique (21). Une autre étude prospective, parue en 2002, incluant 300 patients, montre que l'utilisation d'hydrocortisone et de fludrocortisone, chez les patients en choc septique diminue le risque de décès (38). Une autre étude prospective, parue en 2012, incluant 99 patients graves de réanimation (à l'exclusion des chocs septiques), tous intubés sous étomidate, a étudié l'effet de la perfusion d'hydrocortisone versus placebo pour pallier à cette insuffisance surrénalienne secondaire. Cette étude n'a pas montré de supériorité sur plusieurs paramètres comme le score SOFA, la durée de séjour, la durée de ventilation ou la mortalité (17).

Même si plusieurs études ont déjà suspecté un lien causal entre l'induction par étomidate et l'apparition d'une morbi-mortalité propre en réanimation (37)(39)(40), à l'heure actuelle, il n'y a aucune donnée dans la littérature pour recommander un autre hypnotique pour l'induction des états de choc et des défaillances neurologiques.

Notre avons retrouvé une association entre l'importance des troubles de conscience initiaux et la mortalité. Dans la littérature, une étude rétrospective portant sur 721 patients de 2003 à 2005, trouve que des troubles de conscience initiaux importants sont corrélés à la morbi-mortalité (41). Une autre étude rétrospective, parue en 2011, portant sur 229 patients qui ont une hémorragie intracrânienne non traumatique identifie la profondeur des troubles de conscience initiaux comme un facteur de risque de mauvais pronostic sur la mortalité à 1 an (10). En accord avec la littérature, dans notre étude, les troubles de conscience en rapport avec le saignement initial étaient plus importants dans le bras de patients décédés. L'objectif de la prise en charge pré-hospitalière consiste à prendre en charge les conséquences de ce saignement, afin de limiter toute aggravation secondaire.

Les patients qui ont des troubles de conscience importants et qui présentent des signes cliniques d'engagement cérébral en pré-hospitalier, sont traités par une osmothérapie (1). Ces patients, dans un état critique, ont un risque de décès important, ce qui explique que l'on retrouvait une incidence plus importante d'osmothérapie dans le groupe de patients décédés.

En accord avec la littérature, le délai d'arrivée sur les lieux des premiers secours n'apparaissait pas comme un facteur significatif pour la mortalité. Une étude rétrospective parue en 2011 incluant 721 patients victimes d'HSA, retrouve que le délai entre les premiers symptômes et l'arrivée aux urgences n'est pas corrélé à la mortalité (41). Nous n'avons pas retrouvé de lien entre la durée de la prise en charge pré-hospitalière et la mortalité. Ceci est probablement lié au fait que les patients les plus graves étaient orientés directement par les équipes du SMUR dans les services adaptés. Le problème concerne les patients cliniquement moins graves à la phase initiale, mais qui se dégradent secondairement. Ils ne bénéficient pas d'une équipe de SMUR en première intention, et ne sont pas orientés vers le centre de référence immédiatement. Ils sont pris en charge en dehors du CHU et sont transférés secondairement. En conséquence, le temps de prise en charge est allongé, avec les risques liés au transfert. Une étude prospective, incluant 80 patients traumatisés crâniens, parue en 2012 montre que pour les patients nécessitant une prise en charge chirurgicale urgente, ceux qui ont subi un transfert secondaire ont un moins bon pronostic neurologique (42). Une étude, rétrospective, parue en 2009 incluant 194 patients traumatisés crâniens sévères montre qu'un traitement médical précoce agressive (intubation, perfusion..) est associé à un meilleur pronostic neurologique (43).

Même si nous n'avons pas mis en évidence de lien entre les délais de prise en charge et la mortalité, plus la prise en charge pré-hospitalière est courte, plus on diminue le risque d'agressions cérébrales secondaires. Il n'existe aucun critère permettant d'identifier précocement les patients les plus à risque de présenter une aggravation neurologique ou systémique au cours de la prise en charge précoce, et donc de cibler les patients qui seraient le plus susceptibles de bénéficier d'une prise en charge médicale d'emblée.

## 4.2 Les défaillances d'organes

Le delta SOFA était plus important dans le bras de patient qui avait reçu de l'étomidate pour l'induction en pré-hospitalier. L'étude Ketased parue en 2009, incluant 655 patients, a comparé l'utilisation de la kétamine versus l'étomidate pour l'ISR en pré-hospitalier et dans les services d'urgences. Aucune différence significative n'a été retrouvée sur la défaillance d'organes à la phase précoce (Score SOFA maximum), la mortalité et les complications du séjour en réanimation (16). Mais les patients décédés avant l'arrivée en réanimation ont été exclus de l'analyse. Il existait également une incidence élevée d'insuffisance surrénalienne chez les patients recevant de la kétamine (42%)(16). L'insuffisance surrénalienne aiguë des patients de réanimation est probablement multifactorielle, et pas uniquement liée aux hypnotiques utilisés pour l'induction. L'étomidate, comme expliqué précédemment, reste recommandé pour l'induction pré-hospitalière, même s'il entraînait des défaillances d'organes dans notre étude.

Le delta SOFA a été décrit comme un bon instrument d'évaluation des défaillances d'organes chez les patients septiques hospitalisés en réanimation (44). La relation a été clairement établie entre le score SOFA maximum, le Delta SOFA et la mortalité chez les patients en état critique (45). Son utilisation a été appliquée aux patients traumatisés (46) et ensuite aux cérébro-lésés (16)(47).

Une étude parue en 2008 (47), a montré que la mortalité des patients atteints d'HSA, n'était pas corrélée à la sévérité des dysfonctions d'organes à l'admission ni à leur développement pendant le séjour hospitalier. Ce score est validé en pré-hospitalier, mais ne semble pas apporter beaucoup d'informations, en effet dans notre étude, il y avait très peu de modifications du Delta SOFA. Les principaux facteurs qui entraînaient une évolution défavorable du score SOFA, étaient les paramètres neurologiques, respiratoires et hémodynamiques. En effet, sur le plan rénal, hépatique, et sur la coagulation, il n'y a pas de défaillances spécifiquement décrites après la survenue d'une HSA. Il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle concernant le score SOFA à attribuer chez les patients décédés (score maximal ou exclusion de l'analyse).

Le Delta SOFA ne semble pas très pertinent comme score de défaillances d'organes dans cette population.

### 4.3 Les pneumopathies nosocomiales

Les PN sont les infections nosocomiales les plus fréquentes chez les patients ventilés dans les services de réanimation, avec une incidence rapportée de 10 à 50% selon la pathologie sous-jacente (48). La moitié des antibiotiques en réanimation sont prescrits pour traiter les PN (48). Les établissements de santé publics ou privés participant au service public hospitalier ont l'obligation depuis 1988 (selon un décret) de mettre en place des comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN). Une de leurs principales missions est de faire un suivi prospectif strict des pneumopathies nosocomiales (49).

Dans notre étude, on retrouvait plus de vomissements dans le bras de patients ayant développés une PN. Les patients qui ont des troubles de conscience perdent leur réflexe de protection des voies aériennes supérieures et ont un risque important d'inhalation.

La PAS était plus basse dans le bras de patients ayant développé une PN. Dans une étude prospective parue en 2009, analysant une cohorte de 39 patients traumatisés crâniens sévères et ventilés mécaniquement, l'hypotension artérielle est le principal facteur de risque de développer une PN (50). Cette étude montre également que la mortalité des patients ayant une PN est plus élevée lorsque le score de Glasgow initial est bas (50). Dans notre étude, la profondeur des troubles de conscience initiaux favorisait le risque de survenue d'une PN.

Nous avons expliqué précédemment que l'étomidate entraîne une incidence élevée d'insuffisance surrénalienne. L'étude prospective citée précédemment, parue en 2011 et réalisée sur 150 patients polytraumatisés, montre que l'utilisation d'hydrocortisone en intraveineux pendant 7 jours, versus placebo, diminue le risque de pneumopathies nosocomiales et la durée de ventilation mécanique (21). On peut donc supposer qu'en inhibant l'axe corticotrope, l'étomidate augmente le risque de complications comme les PN chez nos patients atteints d'HSA, même si aucune étude n'a à ce jour été réalisée sur cette population.

Afin de prévenir le développement des PN, il semble important de lutter contre les ACSOS, notamment l'hypotension artérielle, afin de limiter la dégradation neurologique secondaire, qui pourrait augmenter le risque de développer une PN. L'intubation oro-trachéale doit être réalisée si nécessaire, pour limiter le risque d'inhalation, mais aucun hypnotique utilisé en pré-hospitalier n'a montré une supériorité par rapport à l'étomidate.

## 4.4 Les cardiopathies de stress

La cardiopathie de stress est une complication fréquemment décrite dans les 24 premières heures après la survenue d'une HSA, qui survient de façon majoritaire chez les femmes (51)(52), elle est liée à l'hyperactivation du système sympathique et une décharge noradrénergique immédiatement après la rupture de l'anévrisme (1)(51). Selon les séries, les modifications ECG sont retrouvées dans 50 à 100% des cas (53)(54), la troponine s'élève dans 20 à 40 % des cas (55)(53), et l'échographie transthoracique peut retrouver des anomalies de la cinétique segmentaire du ventricule gauche (52). Dans les cas les plus graves, les malades peuvent faire un œdème pulmonaire neurogénique et/ou une cardiomyopathie (Tako-Tsubo Like) (51).

Une association entre le grade WFNS élevé (IV, V) et le risque de développer une cardiopathie de stress a été mise en évidence à plusieurs reprises. Dans une étude rétrospective, parue en 2012, incluant 234 patients sur 5 ans, 14 patients présentent un œdème pulmonaire neurogénique associée à une cardiopathie (Tako-Tsubo like), et ces 14 patients ont tous un stade WFNS égal à IV ou V (51). Une étude prospective incluant 41 patients sans antécédents cardiaques connus, montre que les anomalies de la cinétique du ventricule gauche à l'admission sont corrélés à un mauvais score de Glasgow initial (8,2 versus 14,1 pour ceux qui n'ont pas d'anomalies à l'échographie cardiaque) (55).

Nous avons retrouvé que la PAS était plus basse dans le bras de patients ayant développé une cardiopathie de stress. Une étude prospective sur les HSA, parue en 2010, incluant 481 patients sans cardiopathie sous-jacente, montre que les patients avec une dysfonction du ventricule gauche ont une incidence plus élevée d'hypotension artérielle nécessitant un support vasopresseur (56). Dans cette même étude, l'hémorragie tétra ventriculaire (Score Fischer 4), est associée au développement d'une cardiopathie de stress (56).

La SpO2 était plus basse dans le bras de patients ayant développés une cardiopathie de stress, à l'heure actuelle dans la littérature, il n'y a pas de données étayant cette hypothèse.

## 4.5 Limites de l'étude

La première limite dans notre étude est sa nature rétrospective. Cela nous a permis d'obtenir un grand nombre de sujets et une analyse objective de la prise en charge des HSA en pré-hospitalier. Mais un taux élevé de données manquantes a pu être constaté dans notre étude. Trente-sept patients n'ont pas pu être inclus, à cause de l'indisponibilité ou le caractère incomplet de certains dossiers, ce qui a limité la puissance de notre étude. Certains éléments n'ont pu être évalués comme l'influence de la capnie au cours de la prise en charge pré-hospitalière.

Une deuxième limite importante concerne les statistiques de notre étude, qui ont été faites en analyse univariée. Afin de compléter notre travail, une analyse multivariée doit être faite afin de préciser les potentiels liens de causalité entre les facteurs de la prise en charge pré-hospitalière et les paramètres étudiés.

## 5) CONCLUSION

L'étape pré-hospitalière est une phase importante dans la prise en charge des patients victimes d'HSA, période durant laquelle l'objectif est de diminuer les lésions cérébrales secondaires qui pourraient aggraver le pronostic. Après évaluation et mise en condition, le patient doit être orienté de façon précoce vers un centre spécialisé multidisciplinaire.

A l'heure actuelle, il y a peu de recommandations sur la prise en charge pré-hospitalière de ces patients. Au vu des résultats de notre étude, la lutte contre les épisodes d'hypotension artérielle semble indispensable, car cela pourrait favoriser la mortalité. Et il ne semble pas raisonnable d'utiliser la nimodipine en pré-hospitalier chez les patients les plus graves.

## REFERENCES

1. SFAR, Conférence d'expert, *Ann Fr Anesth Réanim. Hémorragie sous arachnoïdienne grave*. 2004.
2. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998; 29(1):251–6.
3. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 2009; 40(3):994–1025.
4. Fugate JE, Rabinstein AA. Intensive care unit management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012; 12(1):1–9.
5. Franschman G, Peerdeman SM, Andriessen TMJC, Greuters S, Toor AE, Vos PE, et al. Effect of secondary prehospital risk factors on outcome in severe traumatic brain injury in the context of fast access to trauma care. *J Trauma*. 2011; 71(4):826–32.
6. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000; 31(5):1054–61.
7. Wolfe CD, Giroud M, Kolominsky-Rabas P, Dundas R, Lemesle M, Heuschmann P, et al. Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. European Registries of Stroke (EROS) Collaboration. *Stroke*. 2000; 31(9):2074–9.
8. Uhrig L, Losser M. Prise en charge des hémorragies méningées par rupture d'anévrisme. *Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Les Essentiels*. Elsevier Masson SAS; 2007, p. 403-414.
9. Heros RC, Kistler JP. Intracranial arterial aneurysm--an update. *Stroke*. 1983; 14(4):628–31.
10. Junttila EK, Koskenkari J, Romppainen N, Ohtonen PP, Karttunen A, Ala-Kokko TI. Risk factors for 1-year mortality in patients with nontraumatic intracranial hemorrhage requiring intensive care. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011; 55(9):1052–60.
11. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1994; 25(7):1342–7.
12. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L-M, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005, 3;366(9488):809–17.

13. Stocchetti N, Furlan A, Volta F. Hypoxemia and arterial hypotension at the accident scene in head injury. *J Trauma*. 1996; 40(5):764–7.
14. Stiver SI, Manley GT. Prehospital management of traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2008; 25(4):E5.
15. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce (RPC 1998). *Ann Fr Anesth Réanim* 1999; 18:11-159;
16. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, Dhaouadi M, Ricard-Hibon A, Vivien B, et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 25;374(9686):293–300.
17. Payen J-F, Dupuis C, Trouve-Buisson T, Vinclair M, Broux C, Bouzat P, et al. Corticosteroid after etomidate in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit. Care Med*. 2012; 40(1):29–35.
18. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005, 15;171(4):388–416.
19. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1996; 153(5):1711–25.
20. P.Seguin, Y.Mallédant. Prévention des pneumopathies nosocomiales. Congrès national d'anesthésie et de réanimation. *Les Essentiels*, p. 495-506. 2008 Elsevier Masson SAS.
21. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, Guitton C, Floch H, Tellier AC, et al. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *JAMA*. 2011? 23;305(12):1201–9.
22. Dahyot.C, Laskiri.L, Mimos.O. Pneumopathies nosocomiales. SFAR. *Les Essentiels* p. 527-532. 2005 Elsevier SAS;
23. Stevens RD, Nyquist PA. The systemic implications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2007 15;261(1-2):143–56.
24. Chesnut RM, Marshall SB, Piek J, Blunt BA, Klauber MR, Marshall LF. Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1993;59:121–5.
25. Wijdicks EF, Vermeulen M, Murray GD, Hijdra A, van Gijn J. The effects of treating hypertension following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 1990;92(2):111–7.
26. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke*. 2001; 32(5):1176–80.
27. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons B-F, Parra A, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*. 2005; 62(3):410–6.

28. Stornelli S, French J. Subarachnoid hemorrhage --Factors in prognosis and management. *J. Neurosurg.* 1964; 21:769–80.
29. Vermeij FH, Hasan D, Bijvoet HW, Avezaat CJ. Impact of medical treatment on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1998; 29(5):924–30.
30. Choi HA, Ko S-B, Chen H, Gilmore E, Carpenter AM, Lee D, et al. Acute Effects of Nimodipine on Cerebral Vasculature and Brain Metabolism in High Grade Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Neurocritical Care* [Internet]. 2012 janv 20 [cité 2012 mars 14]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22262041>
31. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ.* 1989 11;298(6674):636–42.
32. Bernard SA, Nguyen V, Cameron P, Masci K, Fitzgerald M, Cooper DJ, et al. Prehospital rapid sequence intubation improves functional outcome for patients with severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2010; 252(6):959–65.
33. Davis DP, Peay J, Sise MJ, Vilke GM, Kennedy F, Eastman AB, et al. The impact of prehospital endotracheal intubation on outcome in moderate to severe traumatic brain injury. *J Trauma.* 2005; 58(5):933–9.
34. Chi JH, Knudson MM, Vassar MJ, McCarthy MC, Shapiro MB, Mallet S, et al. Prehospital hypoxia affects outcome in patients with traumatic brain injury: a prospective multicenter study. *J Trauma.* 2006; 61(5):1134–41.
35. Miller JD, Sweet RC, Narayan R, Becker DP. Early insults to the injured brain. *JAMA.* 1978, 4;240(5):439–42.
36. Batjer HH. Cerebral protective effects of etomidate: experimental and clinical aspects. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1993;5(1):17–32.
37. Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D, Chevret S, Garfield M, Goodman S, et al. The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2009; 35(11):1868–76.
38. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert P-E, François B, Korach J-M, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002; 21;288(7):862–71.
39. Annane D. ICU physicians should abandon the use of etomidate! *Intensive Care Med.* 2005;31(3):325–6.
40. Morris C, McAllister C. Etomidate for emergency anaesthesia; mad, bad and dangerous to know? *Anaesthesia.* 2005; 60(8):737–40.
41. Gould L, Petrovic R, O'Donnell MJ, Silva J, Lindsay MP, Fang J, et al. Association between time-to-presentation and clinical outcome in patients with subarachnoid hemorrhage: an observational study. *Can J Neurosci Nurs.* 2011;33(3):33–7.
42. Joosse P, Saltzherr T-P, van Lieshout WAM, van Exter P, Ponsen K-J,

Vandertop WP, et al. Impact of secondary transfer on patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 72(2):487–90.

43. Berlot G, La Fata C, Bacer B, Biancardi B, Viviani M, Lucangelo U, et al. Influence of prehospital treatment on the outcome of patients with severe blunt traumatic brain injury: a single-centre study. *Eur J Emerg Med.* 2009; 16(6):312–7.

44. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med.* 1999; 25(7):686–96.

45. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001; 10;286(14):1754–8.

46. Antonelli M, Moreno R, Vincent JL, Sprung CL, Mendonça A, Passariello M, et al. Application of SOFA score to trauma patients. Sequential Organ Failure Assessment. *Intensive Care Med.* 1999; 25(4):389–94.

47. Zygun DA, Doig CJ, Gupta AK, Whiting G, Nicholas C, Shepherd E, Conway-Smith C, Menon DK. Non neurological organ dysfunction in neurocritical care. *J Crit Care.* 2003;18(4):238-44 2008.

48. Ashraf M, Ostrosky-Zeichner L. Ventilator-associated pneumonia: a review. *Hosp Pract (Minneap).* 2012; 40(1):93–105.

49. Revue officielle de la Société Française d'Hygiène Hospitalière. Surveiller et prévenir les infections associées aux soins. 2010.

50. Yepes D, Molina F, Ortiz G, Aguirre R. [Risk factors associated with the presence of pneumonia in patients with brain injury]. *Biomedica.* 2009; 29(2):253–9.

51. Inamasu J, Nakatsukasa M, Mayanagi K, Miyatake S, Sugimoto K, Hayashi T, et al. Subarachnoid hemorrhage complicated with neurogenic pulmonary edema and takotsubo-like cardiomyopathy. *Neurol Med Chir. (Tokyo).* 2012;52(2):49–55.

52. Lee VH, Connolly HM, Fulgham JR, Manno EM, Brown RD Jr, Wijidicks EFM. Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction. *J Neurosurg* 2006; 105(2):264–70.

53. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich ND, Parra A, Commichau C, et al. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation.* 2005; 1;112(18):2851–6.

54. Mayer SA, Lin J, Homma S, Solomon RA, Lennihan L, Sherman D, et al. Myocardial injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1999; 30(4):780–6.

55. Kumar PV, Vannemreddy P, Kumar D, Nanda A, Reddy P. Cardiac troponin I levels are a marker of myocardial dysfunction in subarachnoid hemorrhage and predicts poor neurologic outcome. *J State Med Soc.* 2011 oct;163(5):257–60.

56. Temes RE, Tessitore E, Schmidt JM, Naidech AM, Fernandez A, Ostapkovich ND, et al. Left ventricular dysfunction and cerebral infarction from

vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010; 13(3):359–65.

57. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996; 22(7):707–10.

58. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J. Neurosurg*. 1988 juin;68(6):985–6.

59. Girardet P, Anglade D, Durand M, Duret J. Scores de gravité en réanimation. Congrès national d'Anesthésie-Réanimation. Elsevier, Paris. Confér 1999. 659-78

## ANNEXES

### Annexe 1 : Score de Rankin modifié (mRS)

Valeur	Symptômes
0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère : marche et geste quotidiens impossible sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent

## Annexe 2: Score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Le score SOFA (47)(57) permet d'évaluer la défaillance des systèmes cardiovasculaire, respiratoire, hématologique, rénal, hépatique, et neurologique, en cotant de 0 à 4 chaque fonction. Zéro représentant le fonctionnement normal, et 4 représentant le fonctionnement le plus pathologique. Pour calculer le score de SOFA, Le Glasgow retenu est celui évalué juste avant l'intubation. Pour les autres systèmes, la pire valeur sur la période de 24h est utilisée.

### Respiration

PAO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mmHg)	Score SOFA
<400 et /ou ventilation assistée	1
<300et /ou ventilation assistée	2
<200 et ventilation assistée	3
<100 et ventilation assistée	4

### Glasgow

Score de Glasgow	Score SOFA
13-14	1
10-12	2
6-9	3
<6	4

### Cardiovasculaire

PAM ou amines vassopressives (cathécolamines en gamma/kg.min)	SOFA Score
PAM<70 mmHg	1
Dopa< ou= 5 ou Dobutamine	2
Dopa > ou =5 ou Ad/Norad < ou = 0,1	3
Dopa > 15 ou Ad/Norad > 0,1	4

### Hépatique

Bilirubine (mg/l.....micromol/l)	SOFA Score
12-19                      20-32	1
20-59                      33-101	2
60-119                      102-204	3
>120                      > 204	4

### Coagulation

Plaquettes (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Score SOFA
<150	1
<100	2
<50	3
<20	4

### Rein

Créatinine (mg/l                      micromol/l) ou diurèse	Score SOFA
12-19                      110-170	1
20-34                      171-299	2
35-49                      300-440	3
ou < 500 ml/jour	
>50                      >440	4
Ou < 200 ml /jour	

### Annexe 3 : Score de Glasgow et Score GOS (Glasgow outcome scale)

#### Score de Glasgow

Ouverture des Yeux	Réponse verbale	Meilleure réponse motrice
Spontanée (4) A la demande (3) A la douleur (2) Aucune (1)	Orientée (5) Confuse (4) Inappropriée (3) Incompréhensible (2) Aucune (1)	Obéit à la demande verbale (6) Orientée à la douleur (5) Evitement non adapté (4) Décortication (3) Décérébration (2) Aucune (1)
<b>Total Glasgow=</b>		

#### Glasgow outcome scale (Score GOS)

Score	Détail
1	<b>Décès</b>
2	<b>Etat végétatif persistant</b> (Absence d'activité corticale)
3	<b>Handicap sévère</b> : Conscient mais dépendant : atteinte mentale ou motrice ou les deux)
4	<b>Handicap modéré</b> : Patient cependant autonome dans la vie quotidienne (dysphasie, hémiparésie, ataxie, troubles intellectuels ou de mémoire, troubles de la personnalité)
5	<b>Bonne récupération</b> : Activités normales (déficits neurologiques ou psychologique mineurs)

## Annexe 4:Grade WFNS, score de Fischer

### Classification de la word Federation of Neurological Surgeons (WFNS)(58)

Grade	Score de Glasgow	Déficit moteur
I	15	Absent
II	13-14	Absent
III	13-14	Présent
IV	7-12	Présent ou absent
V	3-6	Présent ou absent

La classification WFNS inclut le score de Glasgow combiné a la présence d'un déficit moteur

(1)

### Echelle scannographique de Fischer

Grade	Aspect scanner
1	Absence de sang
2	Dépôts de moins de 1mm d'épaisseur
3	Dépôts de plus de 1 mm d'épaisseur
4	Hématome parenchymateux ou hémorragie ventriculaire

L'échelle scannographique de Fischer est la plus utilisée (1).

## **Annexe 5 : Score IGS2**

(Indice de gravité simplifié 2<sup>ème</sup> version) : Score calculé à partir de diverses caractéristiques cliniques et biologiques (17 paramètres), au cours des 24 premières heures de l'hospitalisation qui s'applique à tous les patients de réanimation, et qui est corrélé à la mortalité hospitalière. (59)

Tableau permettant le calcul du score joint ci-après.



## Annexe 6: Cahier de recueil de données

Nom: \_\_\_\_\_/

Prénom: \_\_\_\_\_/

IPP:

### 1) Données démographiques

Age: / /

Sexe: M :  F :

Poids: / kg /

Taille: / cm /

- Pathologie pulmonaire chronique :
- Insuffisance cardiaque :
- HTA essentielle :
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs :
- Cardiopathie ischémique :
- Arythmie complète par fibrillation auriculaire :
- Maladie thrombo-embolique :
- Insuffisance rénale chronique dialysée :
- Diabète insulino ou non insulino-réquerant :
- Tabagisme :
- Alcoolisme :
- Immunodépression connue (cancer évolutif, SIDA, chimio-radiothérapie en cours) :
- Obésité (IMC > 30) :

### 2) Données médicamenteuses avant HSA

- Aspirine
- Clopidrogrel
- AVK au long cours
- HBPM
- B.Bloquants
- Statines
- Inhibiteur calcique

- IEC/ARA2
- Diurétiques

### **3) Prise en charge régulation du SAMU**

Heure de début des signes:

Heure d'appel :

Troubles de conscience évalués par téléphone :

Envoi de type : VSAB/ambulance  SAMU  SOS

Heure d'arrivée sur les lieux des premiers secours :

Arrivée directe d'un patient dans un SAU

Glasgow à l'arrivée sur les lieux :

### **4) Prise en charge pré-hospitalière**

#### **4.1) Prise en charge neurologique**

Dégradation neurologique au cours de la prise en charge:

Altération durant le déchoquage  / Altération au SAU  / Altération durant le transport vers le centre de référence

Glasgow le plus péjoratif au cours de la PEC pré centre de référence :

Diagnostic fait au TDM :

Hydrocéphalie au TDM :

Traitement d'une hypertension intracrânienne :

Mannitol 20% :  Quantité (ml) : \_\_\_\_\_ Durée de prescription : \_\_\_\_\_

Cause du traitement : Mydriase aréactive :  Mydriase réactive :  Engagement au TDM :

Convulsions :

Utilisation de traitement anticonvulsivant (hors sédation) :

#### **4.2) Prise en charge hémodynamique**

Remplissage cristalloïdes (ml) :

Remplissage colloïdes (ml) :

PAS /PAD (max) :

PAS/PAD (min) :

Hypotension  $\leq 90$  mm Hg :

Noradrénaline  : Dose max ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) : \_\_\_\_\_ / Dose min ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) : \_\_\_\_\_

Délai utilisation HSA par rapport à l'heure de prise en charge :

Modification PEC hémodynamique dans les 15 minutes qui suivent l'intubation :

Utilisation Nimodipine : Dose max (mg/h) : /Dose min (mg/h) :  
Modification PEC hémodynamique dans les 30 minutes qui suivent le début de la perfusion ou modification posologie (Remplissage/augmentation amines /baisse sédation) :

Utilisation d'un traitement anti-HTA :

Loxen : Dose max (mg/h) : Dose min (mg/h) :  
Eupressyl : Dose max (mg/h) : Dose mini (mg/h) :

### 4.3) Prise en charge ventilatoire

IOT pré-hospitalière (pré-centre de référence) :   
Délai après début HSA (en minutes):  
Glasgow avant IOT :

Induction séquence rapide :   
Étomidate  /kétamine  /pentotal

Mode ventilatoire : Volume : Pression :  
Vt : FR :  
FiO2 max : FiO2min :

Inhalation macroscopique rapportée avant IOT :   
Vomissements :

Saturation la plus basse mesurée :  
Episode de désaturation  $\leq 90\%$  :

### 4.4) Transport vers le centre référent

SAMU initial : 44  85  49  35

Transport : VSAV/ambulance :  SMUR primaire :  SMUR secondaire :

Transport route :  Transport hélicoptère :

Temps total de transport (en min):

Temps total de prise en charge pré-centre de référence (en min):

## 5) Devenir

WFNS : Fischer : IGSII :

SOFA J1 : J3 : J7 :

PN précoce  $\leq 5$  jours :

PN précoce  $\leq$  10 jours :

Cardiopathie de stress :

Durée de séjour en réanimation :

Durée de séjour à l'hôpital :

Décès pré-hospitalier :

Décès en réanimation :

Décès hospitalier :

Titre de Thèse : Influence de la prise en charge pré-hospitalière des hémorragies sous-arachnoïdiennes par rupture d'anévrisme sur la mortalité à la phase précoce

---

## **RESUME**

Objectif : Influence de la prise en charge pré-hospitalière des hémorragies sous-arachnoïdiennes par rupture d'anévrisme sur la mortalité et les défaillances d'organes précoces.

Méthodes : Notre étude rétrospective incluait 181 patients hospitalisés au CHU de Nantes. Nous avons observé la prise en charge neurologique, respiratoire et hémodynamique pré-hospitalière, et fait une analyse univariée afin de rechercher des répercussions sur la mortalité, le Delta SOFA, le développement de PN et les cardiopathies de stress.

Résultats : Les épisodes d'hypotension artérielle étaient plus fréquents dans le bras de patients décédés que dans le bras de patients vivants ( $p < 0,0001$ ). L'étomidate était en lien avec la mortalité, les défaillances d'organes et les PN. La profondeur des troubles de conscience initiaux favorisait la mortalité et les complications.

Discussion : Il est important de lutter contre les épisodes d'hypotension artérielle, et il ne semble pas raisonnable d'utiliser la nimodipine en pré-hospitalier chez les patients les plus graves à cause de ses effets connus sur la pression artérielle.

---

## **Mots-clés**

HSA, Pré-hospitalier, Hypotension, Mortalité