

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2020

N°

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

ANESTHÉSIE-REANIMATION

par

Amélie Hiard

---

Présentée et soutenue publiquement le 28/04/2020

---

**Prise en charge précoce des cardiopathies de stress neurogéniques au cours des hémorragies sous-arachnoïdiennes**

---

Président du jury : Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC

Membres du jury : Monsieur le Professeur Antoine ROQUILLY  
Monsieur le Professeur Thierry LE TOURNEAU  
Monsieur le Docteur Raphaël CINOTTI

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Raphaël CINOTTI



## Table des matières

<b>1.</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>5</b>
	1.1. Généralités sur les hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA) .....	5
	1.2. La cardiopathie de stress dans le cadre des HSA .....	6
<b>2.</b>	<b>Matériels et Méthodes .....</b>	<b>9</b>
	2.1. Patients et Méthodes .....	9
	2.2. Recueil des données .....	10
	2.3. Analyse statistique .....	10
<b>3.</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>11</b>
	3.1. Population .....	11
	3.2. Critère de jugement principal .....	15
	3.3. Critères de jugement secondaires .....	15
<b>4.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>18</b>
<b>5.</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>21</b>
<b>6.</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>22</b>
<b>7.</b>	<b>Annexes .....</b>	<b>26</b>



UNIVERSITÉ DE NANTES



## Liste des abréviations

- DVE : Dérivation ventriculaire externe
- CHU : Centre hospitalier universitaire
- CSN : Cardiopathie de stress neurogénique
- ECG : électrocardiogramme ou électrocardiographiques
- FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
- HSA : Hémorragie sous-arachnoïdienne
- HTIC : Hypertension intracrânienne
- IC 95 % : Intervalle de confiance à 95%
- OAP : Œdème aigu pulmonaire
- PAVM : Pneumonie acquise sous ventilation mécanique = associée aux soins
- SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue
- US : ultra-sensible
- WFNS : World Federation of Neurologic surgeons



## 1. Introduction

### 1.1. Généralités sur les hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA)

Les hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA) sont une urgence neurologique définies par une irruption de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens remplis de liquide cérébro-spinal. En dehors des causes traumatiques, 80% des HSA sont liées à une rupture d'anévrisme (1). L'incidence globale des HSA est stable et estimée à 9,1 pour 100 000 personnes par an, plus élevée en Finlande et au Japon (2). Dans l'Union Européenne, on compte environ 36 000 nouveaux cas par an (3). L'incidence augmente de manière linéaire avec l'âge avec une médiane de survenue chez les adultes entre 50 et 60 ans(4). L'incidence est 1.4 fois plus élevée chez les femmes, cette différence apparaissant après 55 ans et s'accroissant avec l'âge (2).

Les HSA sont source de décès, d'incapacités et génèrent des coûts de santé majeurs. La mortalité globale est d'environ 60% à six mois, 12% des patients environ décédant avant l'arrivée des secours (3). La morbidité est également lourde avec seulement un tiers de récupération complète au décours de l'HSA (5). Si l'on utilise des échelles telles celle de Rankin modifiée (6), on estime une dépendance persistante entre 8 et 20% (7–9).

Les principales complications sont le resaignement, le vasospasme, l'hypertension intracrânienne, l'hydrocéphalie, les convulsions, l'hyponatrémie et les complications cardio-pulmonaires (cardiopathies de stress, troubles du rythme, œdème aigu pulmonaire (OAP))(10).



## 1.2. La cardiopathie de stress dans le cadre des HSA

La défaillance cardiaque associée à des événements neurologiques aigus est connue depuis plus d'un siècle, la première description étant celle d'un œdème pulmonaire neurogénique en 1908. La première description échographique de dysfonction systolique transitoire du ventricule gauche associée à une HSA date de 1988 (11). De nombreux autres cas ont suivi, dans le cadre d'HSA mais également en lien avec d'autres pathologies neurologiques : accident vasculaire cérébral ischémique (12), Syndrome de Guillain-Barré (13), état de mal épileptique (14), hydrocéphalie aigue (15), myélopathie ischémique (16), etc. Même si l'homogénéité de ces atteintes cardiaques reste à démontrer, elles sont de plus en plus souvent regroupées dans la littérature sous les termes de « sidération myocardique neurogénique » ou encore de « cardiomyopathies de stress neurogéniques » (CSN) (17). Elles sont caractérisées par une dysfonction systolique réversible du ventricule gauche (17). Dans le cadre des HSA, les problématiques associées à celles-ci sont nombreuses.

Tout d'abord, il n'existe aucune définition consensuelle précise dans la littérature de la CSN liée à l'HSA. De ce fait, l'incidence est difficile à évaluer. Elle pourrait atteindre 10 à 30% des HSA (17). Un pourcent des HSA présenteraient par ailleurs un syndrome de Takotsubo (18,19). Les principaux facteurs de risque de développer une CSN dans l'HSA sont : la gravité initiale de l'HSA, l'âge, le sexe féminin, le tabagisme et la localisation anévrysmale dans la circulation cérébrale postérieure (17). La présence d'une CSN compliquant une HSA semble associée à une mortalité plus élevée et un moins bon pronostic (20) et serait un facteur indépendant de mortalité (21–23). On rapporte également une fréquence plus élevée des complications cardiaques : troubles du rythme, défaillance du ventricule gauche avec ou sans OAP, thrombus intra-ventriculaire, état de choc cardiogénique (24).

Ensuite, la physiopathologie de la CSN dans l'HSA n'est pas certaine. L'hypothèse principale à l'heure actuelle est celle d'une atteinte des structures du système nerveux central contrôlant le système nerveux autonome responsable d'un relargage excessif de catécholamines (25,26). L'hypothèse d'une dysfonction myocardique micro



vasculaire est également avancée (17). Enfin, la question d'une prédisposition génétique est posée, avec polymorphisme de la protéine G couplée au récepteur kinase qui atténuerait la réponse bêta-adrénergique après stimulation par catécholamines (17).

Concernant le diagnostic, nous disposons à l'heure actuelle de trop peu de données et celles-ci sont trop hétérogènes pour permettre un diagnostic standardisé. De nombreux critères sont décrits mais aucun ne permet le diagnostic formel (17). Les anomalies électrocardiographiques (ECG) sont très fréquentes (jusqu'à 100% (27)) et non spécifiques. Ce sont essentiellement des troubles de la repolarisation, les plus fréquents étant un allongement du QT et la négativation des ondes T (28). L'étude écho-cardiographique des patients présentant une HSA montre des atteintes variées, avec des troubles de cinétique segmentaire localisés ou une atteinte plus globale, avec ou sans baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) (26). Une étude s'est intéressée à l'échocardiographie par speckle-tracking dans le cadre des HSA graves et a montré une incidence de 37% de CSN alors que la FEVG bidimensionnelle était conservée (29). Enfin, parmi les marqueurs biologiques, la plus sensible est la troponine cardiaque ultra-sensible (US) (17).

Enfin, la prise en charge n'est pas consensuelle. La sidération myocardique altère le débit cardiaque et potentiellement le débit sanguin cérébral, limite l'efficacité des traitements entrepris dans le cadre de la prise en charge préventive et curative du vasospasme dans le cadre des HSA. Les amines exogènes sont elles-mêmes pourvoyeuses de sidération myocardique iatrogène et peuvent aggraver l'atteinte cardiaque (19). Le risque sur le plan cardiaque est l'évolution vers un état de choc cardiogénique (le plus souvent dans le cadre d'un syndrome de Takotsubo) dont la prise en charge hémodynamique est un challenge (19). Les options sont alors des supports inotropes positifs tels la dobutamine, la milrinone et éventuellement la contre-pulsion intra-aortique ou la circulation extracorporelle en dernier recours, mais très peu de données sont disponibles. D'autant plus que cette prise en charge semble diamétralement opposée à celle proposée à l'heure actuelle pour juguler la défaillance cardiaque associée au syndrome de Takotsubo (19).



UNIVERSITÉ DE NANTES

Il existe peu de données concernant la prise en charge des cardiopathies de stress après une HSA. Nous avons réalisé une étude de cohorte multicentrique, concernant la prise en charge précoce des CSN.



## **2. Matériels et Méthodes**

### **2.1. Patients et Méthodes**

Notre étude a consisté en l'analyse de trois cohortes. La première était extraite de la cohorte « AtlanRéa » (Réseau régional de réanimations du Grand Ouest qui regroupe 5 centres hospitaliers universitaire (CHU) français). Nous avons considéré toutes les HSA incluses dans la base d'avril 2013 à juin 2016. Les deux autres, « Suivi HSA » et « Strain » ont été réalisées dans le service de réanimation spécialisée neurochirurgicale du CHU de Nantes. Les inclusions ont eu lieu de mars 2010 à décembre 2012 pour « Suivi HSA » (30) et de janvier 2012 à décembre 2013 pour « Strain » (29). Certains patients étaient présents dans cohortes. Les patients étaient tous  $\geq 18$  ans et admis pour la prise en charge d'une HSA quelle que soit sa gravité.

Le critère de jugement principal était la survenue des cardiopathies de stress neurogéniques. Le diagnostic de CSN était à la discrétion du médecin. Il reposait sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques (défaillance hémodynamique persistante, signes cliniques d'insuffisance cardiaque, ECG, biomarqueurs tels que la Troponine US, échocardiographie). La survenue de la CSN était mentionnée dans les bases de données.

Les critères de jugements secondaires étaient d'une part la prise en charge spécifique des CSN, qui consistait d'après nos données en l'introduction ou non d'un médicament inotrope positif, la dobutamine. D'autre part ils regroupaient la survenue de complications neurologiques (Hypertension intracrânienne, vasospasme radiologique, convulsions, ischémie retardée) et non neurologiques (pneumonie associée aux soins (PAVM) et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)), la durée des amines vasopressives et de la ventilation mécanique invasive, la durée de séjour en réanimation ainsi que la mortalité. Un objectif secondaire était d'évaluer l'impact sur le devenir des patients.



## **2.2. Recueil des données**

Dans le cadre de cette étude, nous avons recueilli les données suivantes, l'âge, le sexe, les antécédents d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale chronique, de diabète, de cancer, de consommation chronique d'alcool et de tabagisme actif.

Nous avons évalué la gravité initiale par le score de Glasgow, les scores WFNS (31) et Fisher ainsi que le score IGSII, déterminé dans les vingt-quatre premières heures suivant l'admission.

Pendant l'hospitalisation en réanimation, nous avons noté la présence d'une dérivation ventriculaire externe (DVE), la mesure de la pression intracrânienne ainsi que sa durée de recueil. Nous avons relevé la survenue d'une HTIC, l'administration d'une osmothérapie et de barbiturique ainsi que la réalisation d'une craniectomie décompressive. Les autres complications neurologiques spécifiques que nous avons rapportées étaient les convulsions, le vasospasme radiologique et l'ischémie cérébrale retardée. Nous avons noté la survenue d'une pneumonie associée aux soins ainsi que d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Par ailleurs, pour les patients avec un diagnostic de CSN nous disposions de la FEVG la plus basse.

Enfin, nous avons enregistré la durée totale de traitement par vasopresseurs (noradrénaline) et de ventilation mécanique invasive, la durée de séjour en réanimation ainsi que la mortalité en réanimation.

## **2.3. Analyse statistique**

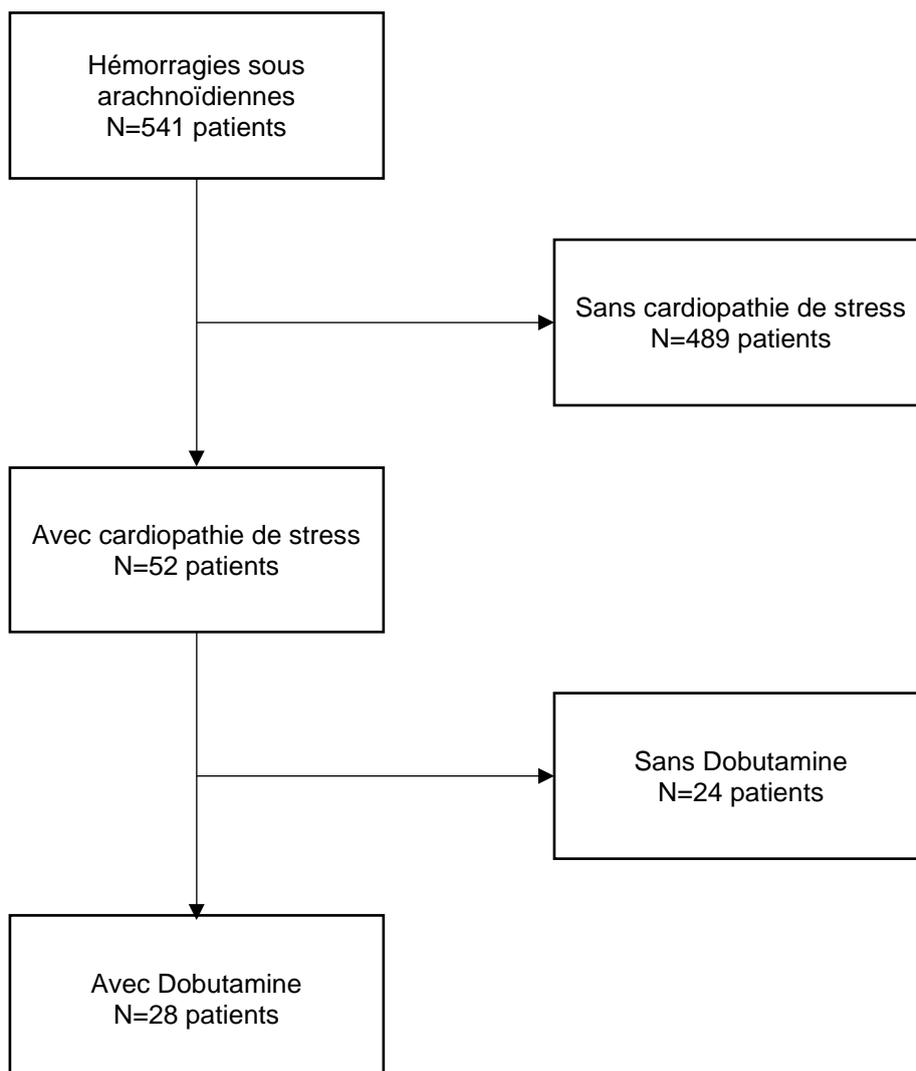
Les données nominales ont été exprimées en N (%) et les données continues en Médiane (interquartile). Les données nominales ont été comparées par le test du Chi<sup>2</sup> et les données continues par le test t de Student. Un seuil de significativité était établi à 5%. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel R.

### 3. Résultats

#### 3.1. Population

De mars 2010 à juin 2016, 541 patients présentant une HSA ont été inclus dans notre étude (Figure 1). Parmi eux, 52 (9,6%) ont présenté une CSN. Parmi celles-ci 28 (53,8%) ont été traitées par dobutamine pendant leur séjour en réanimation. En dehors de la dobutamine, aucun autre traitement spécifique de la cardiopathie de stress n'a été rapporté (milrinone ou CPIA par exemple).

**Figure 1. Diagramme des flux**





Les données démographiques de notre population sont détaillées dans le Tableau 1. Notre population était essentiellement féminine, avec 212 (44%) hommes dans le groupe sans CSN et 15 (29%) hommes dans le groupe avec CSN ( $p = 0.04$ ) et d'âge moyen, avec une médiane de 56 [47-64] ans dans le groupe sans CSN et de 54 [45-64] ans dans le groupe avec (p = 0.8). Les principales comorbidités étaient l'hypertension artérielle (70 (14%) patients dans le groupe sans CSN et 9 (17%) patients dans le groupe avec,  $p = 0.6$ ) et le tabagisme actif (173 (38%) patients dans le groupe sans CSN et 20 (41%,  $p = 0.7$ ) patients dans le groupe avec). Les patients avec une CSN présentaient un score de Glasgow plus bas (6 [4-7] versus 8 [5-14],  $p < 0.05$ ). Les HSA graves (WFNS III-IV-V) étaient plus fréquentes dans le groupe CSN (17 (33%) grade IV versus 96 (20%) et 31 (60%) grade V versus 184 (38%),  $p < 0.05$ ).

**Tableau1.** Données démographiques des HSA<sup>1</sup> avec ou sans cardiopathie de stress

	Patients sans cardiopathie de stress N=489	Patients avec cardiopathie de stress N=52	<i>p</i>
Age	56 (47-64)	54 (45-64)	0.8
Sexe Masculin	212 (44%)	15 (29%)	0.04
Antécédents			
Insuffisance cardiaque	6 (1%)	1 (2%)	0.7
Insuffisance rénale	2 (0%)	0 (0%)	0.7
Diabète	18 (4%)	1 (2%)	0.5
OH chronique	70 (15%)	5 (10%)	0.4
Cancer	6 (2%)	2 (7%)	0.1
Tabagisme actif	173 (38%)	20 (41%)	0.7
HTA	70 (14%)	9 (17%)	0.6
Score de Glasgow	8 [5-14]	6 [4-7]	<0.05
Score WFNS <sup>2</sup>			<0.05
grade I	96 (20%)	1 (2%)	
grade II	76 (16%)	2 (4%)	
grade III	30 (6%)	1 (2%)	
grade IV	96 (20%)	17 (33%)	
grade V	184 (38%)	31 (60%)	
Score de Fisher			0.03
grade 1	8 (2%)	0 (0%)	
grade 2	52 (11%)	0 (0%)	
grade 3	51 (11%)	3 (6%)	
grade 4	374 (77%)	49 (94%)	

Légende: <sup>1</sup>HSA : Hémorragie sous-arachnoïdienne <sup>2</sup>WFNS :World Federation of Neurologic Surgeons



Le tableau 2 détaille les données démographiques au sein des CSN avec d'une part les patients traités par dobutamine et d'autre part ceux sans traitement spécifique rapporté. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les 2 groupes, exception faite d'un score de Glasgow plus bas dans le groupe traité par dobutamine (5 [3-7] versus 7 [5-8] dans le groupe sans dobutamine,  $p < 0.05$ )

**Tableau 2.** Données démographiques des patients avec un diagnostic de Cardiopathie de stress avec ou sans Dobutamine

	Sans Dobutamine N=24	Avec Dobutamine N=28	<i>p</i>
Age	52 (42-64)	57 (49-64)	0.3
Sexe Masculin	6 (25%)	9 (32%)	0.57
Antécédents			
Insuffisance cardiaque	0 (0%)	1 (4%)	0.35
OH chronique	3 (13%)	2 (8%)	0.60
Cancer	0	2 (10%)	0.34
Tabagisme actif	6 (26%)	14 (54%)	0.05
Hypertension artérielle	4 (17%)	5 (18%)	0.91
Score de Glasgow	7 [5-8]	5 [3-7]	< 0.05
Score WFNS			0.7
Grade I	0 (0%)	1 (4%)	
Grade II	1 (4%)	1 (4%)	
Grade III	0 (0%)	1 (4%)	
Grade IV	9 (38%)	8 (29%)	
Grade V	14 (58%)	17 (61%)	
Score de Fisher			0.7
Grade 3	1 (4%)	2 (7.)	
Grade 4	23 (96%)	26 (93%)	



### 3.2. Critère de jugement principal

L'incidence des cardiopathies de stress neurogéniques dans notre cohorte était de 9,6% (52 patients parmi les 541 inclus).

### 3.3. Critères de jugement secondaires

Parmi les CNS, un peu plus de la moitié ont bénéficié d'une prise en charge spécifique par Dobutamine (28 (53%) patients). (Figure 1)

Le score IGS II était plus élevé en cas de CSN (51 [41-59] versus 39 [22-50],  $p < 0.05$ ). Concernant les complications neurologiques, les patients avec CNS ont présenté plus d'HTIC (31 (60%) patients versus 177 (36%),  $p = 0.001$ ) et ont été plus nombreux à recevoir une osmothérapie (20 (69%) versus 115 (39%),  $p = 0.002$ ) et un traitement par barbiturique (21 (40%) patients versus 104 (22%) patients en l'absence de CNS,  $p = 0.002$ ). Les patients avec CSN ont également présenté plus de pneumonies associées aux soins (34 (65%) versus 199 (41%),  $p = 0.001$ ) et plus de SDRA (15 (20%) versus 80 (16%),  $p = 0.03$ ). Le traitement vasopresseur par noradrénaline a été nécessaire plus longtemps chez les patients avec CSN (7 [4-14] jours) qu'en l'absence de CSN (3 [0-7] jours,  $p < 0.05$ ). Il en est de même pour la durée de ventilation mécanique invasive (18 [12-29] jours versus 7 [1-22] jours,  $p < 0.05$ ) et pour la durée moyenne de séjour (25 [15-34] jours versus 12 [4-27] jours,  $p < 0.05$ ). Aucune différence de mortalité n'a été observée (12 (32%) patients dans le groupe CSN et 83 (24%) patients dans le groupe sans CSN,  $p = 0.3$ ). Les données en réanimation des patients avec ou sans CSN sont présentées dans le tableau 3.

**Tableau 3.** Données en réanimation des HSA<sup>1</sup> avec ou sans Cardiopathie de Stress

	Patients sans cardiopathie de stress N=489	Patients avec cardiopathie de stress N=52	<i>p</i>
IGS II	39 [22-50]	51 [41-59]	<0.05
Présence d'une DVE <sup>2</sup>	291 (68%)	36 (77%)	0.2
Surveillance PIC <sup>3</sup> (jours)	7 (0-17)	17 (9-23)	<0.05
<b>Complications neurologiques</b>			
Episode d'HTIC <sup>4</sup>	177 (36%)	31 (60%)	0.001
Osmothérapie	115 (39%)	20 (69%)	0.002
Barbiturique	104 (22%)	21 (40%)	0.002
Craniectomie	22 (7%)	4 (13%)	0.2
Convulsions	41 (9%)	6 (12%)	0.5
Vasospasme radiologique	152 (32%)	20 (38%)	0.3
Ischémie retardée	140 (30%)	20 (39%)	0.2
Pneumonie associée aux soins	199 (41%)	34 (65%)	0.001
SDRA <sup>5</sup>	80 (16%)	15 (20%)	0.03
Noradrénaline (jours)	3 [0-7]	7 [4-14]	<0.05
Ventilation mécanique (jours)	7 [1-22]	18 [12-29]	<0.05
Durée de séjour (jours)	12 [4-27]	25 [15-34]	<0.05
Mortalité en réanimation	83 (24%)	12 (32%)	0.3

Légende: <sup>1</sup>HSA : Hémorragie sous-arachnoïdienne ; <sup>2</sup>DVE : Dérivation ventriculaire externe ; <sup>3</sup>PIC : Pression intracrânienne ; <sup>4</sup>HTIC : Hypertension intracrânienne ; <sup>5</sup>SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe



Le score IGSII était plus élevé chez les patients ayant reçu de la dobutamine (55 [44-62] versus 43 [36-53] en l'absence de dobutamine,  $p=0.03$ ). La FEVG mesurée la plus basse était plus faible en cas de traitement par dobutamine (29% [28-33] versus 48% [47-49],  $p=0.03$ ). En revanche, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes concernant les autres paramètres étudiés, que ce soient les complications neurologiques et non neurologiques, la durée du traitement vasopresseur et de la ventilation mécanique invasive, la durée moyenne de séjour ou encore la mortalité. Le tableau 4 contient les données en réanimation des patients avec un diagnostic de CSN en distinguant ceux ayant reçu un traitement inotrope positif par Dobutamine de ceux n'ayant pas reçu de prise en charge spécifique pour la CSN.

Tableau 4. Données en réanimation des patients avec un diagnostic de Cardiopathie de stress avec ou sans dobutamine

	Sans dobutamine N=24	Avec dobutamine N=28	<i>p</i>
Score IGS II	43 (36-53)	55 (44-62)	0.03
FEVG (la plus basse en %)	48 (47-49)	29 (28-33)	0.03
Présence d'une DVE <sup>1</sup>	19 (79%)	17 (74%)	0.7
Surveillance PIC <sup>2</sup> (jours)	17 (9-21)	19 (10-23)	0.3
<u>Complications neurologiques</u>			
HTIC <sup>3</sup>	14 (58%)	17 (61%)	0.9
Osmothérapie	5 (63%)	15 (71%)	0.6
Barbiturique	11 (46%)	10 (36%)	0.5
Craniectomie	2 (22%)	2 (10%)	0.4
Convulsions	2 (9%)	4 (15%)	0.5
Vasospasme radiologique	9 (38%)	11 (39%)	0.9
Ischémie retardée	10 (43%)	10 (36%)	0.6
Pneumonie associée aux soins	16 (67%)	18 (64%)	0.9
SDRA <sup>4</sup>	5 (21%)	10 (36%)	0.2
Noradrénaline (jours)	6.5 (3-15)	7.5 (4-13)	0.8
Ventilation mécanique (jours)	16.5 (12-27)	19.5 (14-30)	0.4
Durée de séjour (jours)	22 (14-31)	27 (15-35)	0.4
Mortalité en réanimation	5 (33%)	7 (30%)	0.9

Légende: <sup>1</sup>DVE : Dérivation ventriculaire externe ; <sup>2</sup>PIC : Pression intracrânienne <sup>3</sup>HTIC : Hypertension intracrânienne ; <sup>4</sup>SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue



## 4. Discussion

Dans notre cohorte de 541 patients admis pour HSA, 9,6% (52) ont développé une CSN. Les porteurs de CSN présentaient des HSA plus graves, avec un score de Glasgow plus bas, plus de grades WFNS III-V et un score IGSII plus élevé. Leur évolution était marquée par plus de complications neurologiques et non neurologiques, par un recours au traitement vasopresseur et à la ventilation mécanique invasive prolongé et par un allongement de la durée de séjour en réanimation. Il n'y avait en revanche pas de différence significative concernant la mortalité en réanimation. Parmi les CSN, 53% (28) ont bénéficié d'une prise en charge spécifique par dobutamine. En revanche, il n'y avait aucune différence statistiquement significative concernant l'évolution en réanimation entre ces deux groupes, y compris en termes de mortalité.

La présence de la CSN compliquant l'HSA est un enjeu car celle-ci aurait un impact sur le devenir des patients. Kilbourn et al ont mis en évidence une augmentation de la mortalité (47% quand CSN versus 11%) ainsi qu'un moins bon pronostic fonctionnel à trois mois et à un an chez les patients avec CSN (20). Naidech et al ont montré que l'élévation de la troponine était associée à une augmentation des complications cardiopulmonaires, à plus d'ischémie cérébrale retardée à une augmentation de la mortalité et à un moins bon pronostic fonctionnel à la sortie de l'hôpital (21). Les anomalies segmentaires régionales à l'échocardiographie ont été identifiées comme des facteurs de risques indépendamment associés à la mortalité par Van Der Bilt et al. (23) et Sugimoto et al (22). Kagiya et al décrivent une association encore plus forte avec la mortalité des anomalies observées en speckle-tracking, avec un risque relatif de mortalité de 3.11 (IC 95, 1.12-8.63) (32). La CSN, malgré ses définitions variables semblent donc altérer le pronostic des patients et pourrait être considérée comme une agression cérébrale systémique d'origine secondaire, au même titre que les dysnatrémies ou l'hypoxémie. La prise en charge de cette complication semble donc primordiale.

L'incidence des CSN dans notre cohorte est plus faible que celle décrite habituellement dans la littérature (17). Il existe ainsi, un possible sous-diagnostic de cette complication que l'on peut expliquer par l'absence de standardisation et de



recommandation concernant la prise en charge. Celle-ci explique peut-être également l'absence de différence de mortalité que les patients aient présenté ou non une CSN. On constate une gravité initiale de l'HSA plus importante chez les patients qui vont présenter une CSN. Celle-ci a été identifiée comme un facteur pronostic important de développer une CSN (20,33,34). L'évolution des patients avec CSN, marquée par plus de complications, est cohérente avec la gravité initiale plus importante de l'HSA (31).

La prise en charge de la CSN compliquant une HSA est singulière car l'impact des thérapeutiques envisagées sur le débit sanguin cérébral est primordial mais peu étudié. Dans la littérature, on décrit un recours possible à la dobutamine ou à la milrinone. Kim et al ont montré que chez des patients présentant une HSA, l'augmentation du débit cardiaque par la dobutamine corrigeait la diminution du débit sanguin cérébral lié au vasospasme sévère indépendamment de l'augmentation de la pression artérielle et sans être moins performant que la phényléphrine (35). Levy et al ont montré une amélioration clinique de l'ischémie retardée pour 18 (78%) des 23 patients chez qui la dobutamine avait été introduite après échec du traitement par hypervolémie (36). En revanche, d'après Rondeau et al, l'augmentation du débit cardiaque induite par la dobutamine ne permettait pas de diminuer l'incidence du vasospasme (37). L'alternative décrite à la dobutamine est la milrinone, inhibiteur de la phosphodiesterase III qui augmente la concentration intra-cellulaire d'adénosine monophosphate cyclique dans le myocarde et les muscles lisses. Naidech et al ont montré chez onze patients présentant une CSN secondaire à une HSA que la milrinone était plus puissante que la dobutamine pour augmenter le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique avec cependant une baisse des résistances vasculaires systémiques et de la pression artérielle (38). Di Domenico et al ont par ailleurs préconisé dans leurs recommandations sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aigüe d'utiliser en cas de bas débit cardiaque la milrinone plutôt que la dobutamine si la PAS était supérieure à 90 mm d'Hg et dans le cas d'une prise chronique de bêtabloquants (39). Il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation sur la prise en charge des CSN, que ce soit dans le cadre des HSA ou dans le cadre des autres pathologies neurologiques aiguës pourvoyeuses. La société européenne de cardiologie dans une mise au point récente sur le syndrome de Takotsubo (19) propose en cas de choc cardiogénique un arrêt des amines exogènes, qui aggravent



l'intensité et la durée du choc, ainsi qu'un recours à l'assistance circulatoire. En cas de non disponibilité de cette technique, elle propose l'introduction de levosimendan à faible doses.

Les ouvertures actuellement apportées par ce travail sont doubles. Tout d'abord, et compte tenu du manque de données sur la prise en charge, nous avons mis en place un protocole de service encadrant la prise en charge des CSN en neuro-réanimation (joint en annexe). Le dépistage est systématique par un ECG à l'admission de chaque patient présentant une HSA. La troponine US est dosée quotidiennement pour les grades WFNS II-V pendant au moins trois jours. L'échocardiographie transthoracique est réalisée devant des points d'appels cliniques et/ou biologiques clairement définis. Concernant la prise en charge de la CSN à la phase aiguë, nous avons décidé de considérer une première intention en cas de défaillance circulatoire d'origine cardiogénique, avec FEVG < 40% et signes d'insuffisance circulatoire périphérique, l'introduction de milrinone. En cas de mauvaise tolérance ou d'inefficacité du traitement, nous proposons d'utiliser le levosimendan. En dernier recours, l'assistance circulatoire extra-corporelle n'est pas contre-indiquée dans ce contexte. Concernant la prise en charge à distance, nous avons fait le choix d'introduire un traitement de fond par bisoprolol et captopril, après le quatorzième jour une fois la situation stabilisée pour les patients qui auront présenté une FEVG < 40% un trouble du rythme et/ou un pic de Troponine > 150 ng/L, dans l'attente d'une consultation par un cardiologue à trois mois de l'épisode. Ensuite, nous souhaitons mener un essai prospectif randomisé concernant la prise en charge spécifique à la phase précoce des lésions neurologiques aiguës par bêtabloquant. La recherche de financement est en cours.

Malgré notre effectif de plus de 600 patients, la CSN reste un évènement peu fréquent et on ne peut exclure un manque de puissance statistique, notamment concernant la mortalité. Il existe par ailleurs un probable biais de sélection car tous les patients hospitalisés dans le cadre d'une HSA dans les réanimations concernées pendant la période de recrutement n'ont pas été inclus dans nos bases de données. Ensuite, nous n'avons pu inclure dans notre étude de critère pronostic sur le plan neurologique. Cette variable est manquante car décrite de manière différente dans chaque cohorte (score Rankin modifié (40) pour « Strain », le score GOS (31) pour « suivi HSA » et le score



GOS-Extended pour « AtlanRéa »). Il en est de même pour les données cliniques telles la mesure de la pression intracrânienne, les valeurs de doppler transcrâniens ou encore les mesures du débit cardiaques, qui n'étaient pas toutes recueillies dans les trois bases. Enfin, il n'existe pas dans les réanimations ayant participé à notre étude de protocole concernant la prise en charge des CSN compliquant une HSA.

## **5. Conclusion**

La prise en charge de la CSN compliquant une HSA est un enjeu car elle est liée avec une augmentation de la mortalité et de la morbidité. L'objectif est de permettre une prise en charge spécifique précoce et adaptée de la CSN. Pour ce faire, des protocoles de service sont indispensables afin de standardiser nos pratiques. De nouvelles pistes thérapeutiques sont également à explorer par des études prospectives.



## 6. Bibliographie

1. van Gijn J, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 1 févr 2001;124(2):249-78.
2. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 déc 2007;78(12):1365-72.
3. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):93-112.
4. Rinkel Gabriel J. E., Djibuti Mamuka, Algra Ale, van Gijn J. Prevalence and Risk of Rupture of Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 1 janv 1998;29(1):251-6.
5. Hop Jeannette W., Rinkel Gabriël J.E., Algra Ale, van Gijn Jan. Case-Fatality Rates and Functional Outcome After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 1 mars 1997;28(3):660-4.
6. Lees Kennedy R., Bath Philip M.W., Schellinger Peter D., Kerr Daniel M., Fulton Rachael, Hacke Werner, et al. Contemporary Outcome Measures in Acute Stroke Research. *Stroke*. 1 avr 2012;43(4):1163-70.
7. Mayer SA, Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, et al. Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 10 déc 2002;59(11):1750-8.
8. Hackett ML, Anderson CS. CME Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage. :6.
9. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. juill 2009;8(7):635-42.
10. Suarez JI. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2006;10.
11. Pollick C, Cujec B, Parker S, Tator C. Left Ventricular Wall Motion Abnormalities in Subarachnoid Hemorrhage: An Echocardiographic Study. *J Am Coll Cardiol*. 1 janv 1988;12(3):600-5.



12. Dias V, Cabral S, Meireles A, Gomes C, Antunes N, Vieira M, et al. Stunned Myocardium following Ischemic Stroke. *Cardiology*. 2009;113(4):287-90.
13. Palazzuoli A, Lenzi C, Iovine F, Carrera A, Nuti R. A case of acute heart failure associated with Guillain-Barré syndrome. *Neurol Sci*. 1 févr 2006;26(6):447-50.
14. Shimizu M, Kagawa A, Takano T, Masai H, Miwa Y. Neurogenic Stunned Myocardium Associated with Status Epilepticus and Postictal Catecholamine Surge. *Intern Med*. 2008;47(4):269-73.
15. Rosa GD, Pardeo M, Rocco CD, Pietrini D, Mensi S, Stival E, et al. Neurogenic stunned myocardium presenting as left ventricular hypertrabeculation in childhood: A variant of Takotsubo cardiomyopathy? *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. nov 2011 [cité 8 janv 2020];12(6). Disponible sur: [insights.ovid.com](https://insights.ovid.com)
16. Beauchamp GA, McMullan JT, Bonomo JB. Neurogenic Stunned Myocardium Associated with Acute Spinal Cord Infarction: A Case Report. *Case Rep Crit Care* [Internet]. 2012 [cité 8 janv 2020];2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4010056/>
17. Kerro A, Woods T, Chang JJ. Neurogenic stunned myocardium in subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care*. avr 2017;38:27-34.
18. Abd TT, Hayek S, Cheng J, Samuels OB, Wittstein IS, Lerakis S. Incidence and clinical characteristics of takotsubo cardiomyopathy post-aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Cardiol*. 20 oct 2014;176(3):1362-4.
19. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):8-27.
20. Kilbourn KJ, Levy S, Staff I, Kureshi I, McCullough L. Clinical characteristics and outcomes of neurogenic stress cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 1 juill 2013;115(7):909-14.
21. 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*. nov 2005;112(18):2851-6.
22. Sugimoto K, Watanabe E, Yamada A, Iwase M, Sano H, Hishida H, et al. Prognostic Implications of Left Ventricular Wall Motion Abnormalities Associated With Subarachnoid Hemorrhage. *Int Heart J*. 2008;49(1):75-85.
  23. van der Bilt I, Hasan D, van den Brink R, Cramer M-J, van der Jagt M, van Kooten F, et al. Cardiac dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Relationship with outcome. *Neurology*. 28 janv 2014;82(4):351-8.
  24. Crago EA, Kerr ME, Kong Y, Baldisseri M, Horowitz M, Yonas H, et al. The impact of cardiac complications on outcome in the SAH population. *Acta Neurol Scand*. 2004;110(4):248-53.
  25. Beydon L. Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) grave. *Ann Fr Anesth Réanimation*. juill 2005;24(7):713-4.
  26. Ibrahim MS, Samuel B, Mohamed W, Suchdev K. Cardiac Dysfunction in Neurocritical Care: An Autonomic Perspective. *Neurocrit Care*. juin 2019;30(3):508-21.
  27. Guglin M, Novotorova I. Neurogenic Stunned Myocardium and Takotsubo Cardiomyopathy Are the Same Syndrome: A Pooled Analysis. *Congest Heart Fail*. 2011;17(3):127-32.
  28. Mayer SA, Limandri G, Sherman D, Lennihan L, Fink ME, Solomon RA, et al. Electrocardiographic markers of abnormal left ventricular wall motion in acute subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1 nov 1995;83(5):889-96.
  29. Cinotti R, Piriou N, Launey Y, Le Tourneau T, Lamer M, Delater A, et al. Speckle tracking analysis allows sensitive detection of stress cardiomyopathy in severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Intensive Care Med*. févr 2016;42(2):173-82.
  30. Cinotti R, Putegnât J-B, Lakhal K, Desal H, Chenet A, Buffenoir K, et al. Evolution of neurological recovery during the first year after subarachnoid haemorrhage in a French university centre. *Anaesth Crit Care Pain Med*. juin 2019;38(3):251-7.
  31. Drake C. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* [Internet]. juin 1988 [cité 25 mars 2020];68(6). Disponible sur:



<https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/68/6/article-jns.1988.68.6.0985.xml.xml>

32. Kagiya N, Sugahara M, Crago EA, Qi Z, Lagattuta TF, Yousef KM, et al. Neurocardiac Injury Assessed by Strain Imaging Is Associated With In-Hospital Mortality in Patients With Subarachnoid Hemorrhage. *JACC Cardiovasc Imaging*. févr 2020;13(2):535-46.
33. Malik AN, Gross BA, Rosalind Lai PM, Moses ZB, Du R. Neurogenic Stress Cardiomyopathy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. juin 2015;83(6):880-5.
34. Kothavale A, Banki NM, Kopelnik A, Yarlagadda S, Lawton MT, Ko N, et al. Predictors of Left Ventricular Regional Wall Motion Abnormalities After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;4(3):199-205.
35. Kim DH, Joseph M, Ziadi S, Nates J, Dannenbaum M, Malkoff M. Increases in Cardiac Output Can Reverse Flow Deficits from Vasospasm Independent of Blood Pressure: A Study Using Xenon Computed Tomographic Measurement of Cerebral Blood Flow. *Neurosurgery*. 1 nov 2003;53(5):1044-52.
36. Levy ML, Rabb CH, Zelman V, Giannotta SL. Cardiac performance enhancement from dobutamine in patients refractory to hypervolemic therapy for cerebral vasospasm. *J Neurosurg*. oct 1993;79(4):494-9.
37. Rondeau N, Cinotti R, Rozec B, Roquilly A, Floch H, Groleau N, et al. Dobutamine-Induced High Cardiac Index did not Prevent Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage Patients: A Randomized Controlled Pilot Study. *Neurocrit Care*. oct 2012;17(2):183-90.
38. Naidech A, Du Y, Kreiter KT, Parra A, Fitzsimmons B-F, Lavine SD, et al. Dobutamine versus Milrinone after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 1 janv 2005;56(1):21-7.
39. DiDomenico RJ, Park HY, Southworth MR, Eyrich HM, Lewis RK, Finley JM, et al. Guidelines for Acute Decompensated Heart Failure Treatment. *Ann Pharmacother*. avr 2004;38(4):649-60.
40. Banks JL, Marotta CA. Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials: A Literature Review and Synthesis. *Stroke*. mars 2007;38(3):1091-6.



## 7. 7. Annexes

-Classification de la World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) (31)

Grade WFNS	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



 CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES	<b>Cardiopathie de stress en neuro-réanimation</b>	Diffusion par : PHU 12	
	Protocole de service	Page 26 / 29	V.1

## 1. Objet

Standardiser le dépistage et le traitement de la cardiopathie de stress au décours d'une hémorragie sous-arachnoïdienne.

## 2. Domaine d'application

Patients hospitalisés en Réanimation polyvalente HGRL pour une hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrisme ou malformation artérioveineuse.

## 3. Description de la procédure

### A. Dépistage de la cardiopathie de stress

**-ECG** : A l'entrée pour tous les patients. Surveillance quotidienne en cas d'anomalie.

### **-Troponine ultra-sensible**

Patients WFNS II-III-IV-V. Dosage quotidien pendant 3 jours ou jusqu'à décroissance  
Si anomalie ECG à type d'onde Q, anomalie du segment ST, onde T négative  
Si signes cliniques compatibles avec un œdème pulmonaire aigu, douleur thoracique  
Si doses de noradrénaline  $\geq 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  dans les 48 heures après l'admission

### **-Échocardiographie transthoracique**

Si Troponine US  $\geq 25 \text{ ng/L}$   
Si anomalie ECG à type d'onde Q, anomalie du segment ST, onde T  
Si signes cliniques compatibles avec un œdème pulmonaire aigu, douleur thoracique  
Si dose de Noradrénaline  $\geq 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  dans les 48 heures après l'admission

### B. Traitement de la cardiopathie de stress à la phase aiguë

### **-Éliminer une coronaropathie**

Si anomalies en miroir à l'ECG, mauvaise évolution de la cardiopathie

### **-Milrinone**

À considérer en première intention en cas de défaillance circulatoire d'origine cardiogénique :  
altération de la FEVG  $\leq 40\%$ , signes d'insuffisance circulatoire aiguë  
Posologies : cf. Protocole spécifique de service

### **-Levosimendan**

En deuxième intention en cas de mauvaise tolérance ou inefficacité du traitement.

### **-ECMO ou Impella**

À considérer dans les cas extrêmes mais ne sont pas contre-indiqués dans ce contexte.  
L'anévrisme devra être sécurisé et/ou les dispositifs intra-crâniens (PIC, DVE) mis en place avant de débiter une anti-coagulation efficace.



C. Traitement de la cardiopathie de stress à la phase sub-aiguë et/ou chronique

**-Quand débuter un traitement ?**

Après J14, une fois la période d'hypertension intra-crânienne révolue et la période de vasospasme terminée

**-Pour quels patients ?**

Si existence de l'un de ces troubles au moment du diagnostic

FEVG  $\leq$  40%

Trouble du rythme : tachycardie auriculaire, fibrillation atriale, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire

Pic de Troponine  $\geq$  150 ng/L

**-Quels médicaments ?**

Bisoprolol 5 mg/J

Captopril 25 mgx2/J

**-Quel suivi ?**

Consultation à 3 mois avec un cardiologue en ville ou à l'HGRL

**4. Bibliographie**

-I. Van Der Bilt. *Cardiac dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage, Relation with outcome*. Neurology 2014

-A. Naidech. *Cardiac Troponin Elevation, Cardiovascular Morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage* Circulation 2005

-A. Lyon. *Current state of knowledge on Takotsubo syndrome : a position statement from the task force on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European society of Cardiology*, European journal of Heart failure 2015

-J. Zaroff. *Cardiovascular Predictors of Long-Term Outcomes after Non-Traumatic Subarachnoid Hemorrhage*, Neurocritical Care 2012

-R. Cinotti. *Speckle tracking analysis allows sensitive detection of stress cardiomyopathy in severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients*, Intensive Care Medicine 2016

REDACTEUR(S)	VERIFICATEUR(S)	APPROBATEUR(S)	Date d'application
Claire Kempf Raphaël Cinotti	Thierry Le Tourneau	Bertrand Rozec	



UNIVERSITÉ DE NANTES



**Titre de Thèse :** Prise en charge précoce des cardiopathies de stress neurogéniques au cours des hémorragies sous-arachnoïdiennes

---

RESUME (10 lignes)

La cardiopathie de stress neurogénique (CSN) est une complication grave des hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA) dont elle aggrave le pronostic. Sa prise en charge diagnostique et thérapeutique ne fait l'objet d'aucune recommandation spécifique. Le but de notre étude de cohorte multicentrique était d'évaluer la prise en charge précoce des CSN au cours des HSA. Parmi les 541 patients avec HSA inclus par 5 réanimations de CHU français de mars 2010 à juin 2016, 52 (9.6%) ont présenté une CSN et 28 (53.8%) ont été traité par dobutamine. Les CSN présentaient des HSA plus graves et leur évolution a été marquée par plus de complications neurologiques et non neurologiques. Nous n'avons en revanche pas montré de différence significative concernant la mortalité (32% quand CSN versus 24%,  $p=0.3$ ). Par ailleurs, aucune différence d'évolution n'a été constatée au sein des CSN, qu'elles aient reçu ou non un traitement spécifique par dobutamine. La prise en charge des CSN reste un enjeu diagnostic et thérapeutique et de nouvelles pistes thérapeutiques sont à envisager afin d'améliorer le pronostic des HSA.

---

**MOTS-CLES**

CARDIOPATHIE DE STRESS NEUROGENIQUE, HEMORRAGIE SOUS ARACHNOÏDIENNE, DOBUTAMINE, REANIMATION, MORTALITE, PRONOSTIC