

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2007

N° 142

THESE
pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Anesthésie-Réanimation

par

Nelly RONDEAU

née le 13 juin 1976 à Laval

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2007

**Hypertension artérielle induite par noradrénaline
versus haut débit cardiaque induit par dobutamine
dans la prise en charge de l'hémorragie méningée
suite à une rupture anévrysmale**

Président : Monsieur le Professeur Yvonnick BLANLOEIL

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Nicolas GROLEAU

SOMMAIRE

Introduction.....7

Le vasospasme.....9

Physiopathologie du vasospasme et connaissances expérimentales
Diagnostic clinique et paraclinique du vasospasme
Traitement : endovasculaire et systémique

Malades et méthodes.....18

Patients
Protocole
Critères de jugement
Recueil de données
Analyse statistique

Résultats.....23

Population étudiée
Critère principal
Critères secondaires
Autres résultats

Discussion.....29

Données essentielles de l'étude
Incidence de l'hyperdébit sur le vasospasme
Critères secondaires
Biais de l'étude
Implications cliniques

Conclusion.....40

Références.....42

Annexes.....51

INTRODUCTION

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) est une affection fréquente, qui représente 1 à 7 % des accidents vasculaires cérébraux (AVC) [1]. L'étiologie la plus fréquente est la rupture d'un anévrisme cérébral, représentant 85% des cas d'HSA [2]. Elle touche une population jeune (1/2 ont moins de 55 ans) et est grevée d'une forte morbi-mortalité. Chez les survivants, le taux de séquelles neurologiques significatives est d'environ 30% [3] et la perte d'années de vie productive est similaire à celle de l'AVC ischémique.[4]. Cette forte morbi-mortalité est en partie liée à une complication spécifique de l'HSA : le vasospasme, dont la physiopathologie est mal connue jusqu'à ce jour. La prise en charge en réanimation des formes graves a entre autre pour objectif de prévenir l'apparition du vasospasme. La thérapie hyperdynamique dite « triple H thérapie » associant hypervolémie, hémodilution et hypertension artérielle, en est la référence par augmentation du flux sanguin cérébral [5, 6]. Elle est associée à un traitement par un inhibiteur calcique pour ses propriétés vasodilatatrices cérébrales : la nimodipine [7]. Cette stratégie a permis de passer d'une mortalité de 20% dans les années 80 à 5 à 10% actuellement.

L'augmentation de la pression artérielle nécessite souvent l'ajout de noradrénaline. Lors de l'HSA, une décharge catécholaminergique s'effectue, responsable d'une hyperactivité sympathique. Cette décharge est probablement en partie responsable de l'apparition du vasospasme cérébral. Il existe effectivement une corrélation positive entre le taux d'adrénaline dans le liquide céphalo-rachidien et son incidence [8, 9]. Une hypersensibilité des récepteurs catécholaminergiques au niveau des artères cérébrales est également évoquée. Ce phénomène diminue leur capacité à se vasodilater et majore leur vasoconstriction [10]. La noradrénaline s'ajoute à cette décharge. La vasoconstriction qu'elle induit augmente le risque de complications cardiovasculaires (OAP, insuffisance cardiaque...). Son action, au moins partielle, dans la survenue du vasospasme est même soupçonnée.

Une alternative à la noradrénaline a été récemment proposée : la dobutamine. Cette molécule est intéressante par ses propriétés vasodilatatrices in vitro et in vivo. Elle augmente le débit sanguin cérébral sans augmentation de la pression artérielle [11, 12]. Une seule équipe américaine compare l'administration de dobutamine, de noradrénaline et l'hypervolémie dans le vasospasme [11]. Les résultats montrent une augmentation d'environ 60% du débit sanguin cérébral dans les zones ischémisées pour les groupes dobutamine et noradrénaline. La dobutamine n'entraîne aucune modification tensionnelle. La dobutamine présente un second intérêt. L'atteinte cardiaque n'est pas rare dans l'HSA, même si son incidence est inconnue. Celle-ci est corrélée avec un pronostic péjoratif. Un index cardiaque bas semble, de surcroît, prédisposer à une incidence augmentée de vasospasme [13]. La dobutamine agit sur l'inotropisme et restaure un débit cardiaque normal en induisant une diminution des résistances vasculaires systémiques, souvent élevées chez ces patients. Cette molécule apparaît comme le traitement de choix dans cette indication. La dobutamine semble également efficace sur le vasospasme en tant que traitement curatif. Dans une étude [14], la disparition des signes cliniques d'ischémie est obtenu dans 78% des cas dans le vasospasme symptomatique présent chez 23 patients. Le débit cardiaque est augmenté de 52%.

Nous avons comparé deux groupes de patients présentant une HSA par rupture d'anévrisme, embolisés et nécessitant plus de 48 h d'hospitalisation en USI. Le premier groupe recevait de la noradrénaline afin d'obtenir des objectifs de pression artérielle moyenne supérieure à 100 mmHg. Le deuxième groupe était traité par dobutamine afin d'induire un

haut débit sanguin, représenté par une majoration de l'index cardiaque de plus de 25% par rapport à l'index cardiaque initial. Les modalités de réalisation de l'hypervolémie et l'hyperdilution étaient les mêmes dans les 2 groupes, et le traitement par la nimodipine était institué de manière similaire dans les 2 groupes. Le critère de jugement principal était l'apparition d'un vasospasme, détecté par la réalisation d'un Doppler transcrânien quotidien et confirmé par l'artériographie cérébrale.

LE VASOSPASME

Le vasospasme est une complication connue mais encore mal comprise de l'HSA anévrysmale. Il peut conduire à un déficit neurologique clinique. Le vasospasme peut être asymptomatique ou symptomatique. En pratique, on distingue trois types de vasospasme : le vasospasme symptomatique ou clinique, le vasospasme angiographique et le vasospasme suspecté au Doppler. La survenue d'un vasospasme symptomatique est un facteur de risque indépendant de séquelles neurologiques à six mois (OR : 4,73 ; IC 95 % : 1,77–12,6) [15]. Une méta-analyse rapporte une mortalité de 30 % chez les patients porteurs d'un vasospasme, et un meilleur devenir neurologique chez les patients qui ne développent pas de vasospasme [16].

1) Physiopathologie du vasospasme

Le vasospasme cérébral est un événement caractéristique de l'HSA anévrysmale et se décrit comme un rétrécissement segmentaire et prolongé des artères, survenant près ou à distance de l'anévrysme rompu. Lors d'une HSA par rupture d'anévrysme, les artères cérébrales à la surface du cerveau, et principalement les vaisseaux de la base, sont exposées à des caillots provoquant une modification de la réactivité vasculaire cérébrale, avec une altération de la vasodilatation et une augmentation de la vasoconstriction.

Les altérations endothéliales sont considérées comme les principaux mécanismes contribuant au vasospasme induit par l'HSA [17]. Le premier événement après le saignement est la liaison de l'hémoglobine libre au monoxyde d'azote (NO) [18], vasodilatateur d'origine endothélial, réduisant ainsi sa disponibilité alors que l'hémoglobine inactive aussi directement la guanylate cyclase, effecteur du NO [19]. Il existe une diminution de la vasodilatation endothélium-dépendante. Le métabolisme local de l'hémoglobine débute par l'action d'une protéase qui clive l'hème de la globine. L'hème augmente alors l'expression de l'hème oxygénase (HO) dans l'arachnoïde et les plexus choroïdes [20]. Le métabolisme de l'hémoglobine entraîne une production locale de radicaux libres oxygénés lésant à la fois l'endothélium et les cellules musculaires lisses [21]. Ces radicaux altèrent aussi la balance entre les prostaglandines dilatatrices et constrictrices en faveur de la vasoconstriction. La méthémoglobine, un produit de l'auto-oxydation spontanée de fer ferreux de l'hémoglobine, est présente dans le voisinage du caillot et favorise le relargage de radicaux superoxydes [18]. La bilirubine générée durant la destruction des globules rouges est aussi à l'origine de vasospasme dont le mécanisme reste encore à démontrer formellement [22]. De plus, la dysfonction de canaux potassiques épithéliaux peut participer aux mécanismes vasoconstricteurs après l'HSA [23]. Une piste physiopathologique est ouverte par les études récentes montrant l'effet bénéfique des statines dans la prévention du vasospasme [24] en analogie avec les effets protecteurs des statines au cours des AVC ischémiques. L'augmentation de l'expression de la NO synthétase endothéliale [25], des effets anti-inflammatoires et anti-radicalaires et la limitation des dégâts endothéliaux font partie des mécanismes suggérés.

Par de là l'altération de la relaxation vasculaire endothélium-dépendante, l'augmentation de la production de vasoconstricteurs joue un rôle important dans le vasospasme induit par l'HSA. Parmi ces facteurs, beaucoup d'études convergent vers

l'implication de l'endothéline -1 (ET) capable de produire une vasoconstriction prolongée dose-dépendante [26]. Il n'est pas clairement démontré que l'ET-1 soit un médiateur du vasospasme ou seulement un marqueur d'une situation pathologique. Des études expérimentales montrent cependant le potentiel préventif et thérapeutique des antagonistes aux récepteurs de l'ET-1 [27].

2) Diagnostic clinique et paraclinique du vasospasme

Diagnostic clinique

Le vasospasme peut être observé classiquement dès le troisième jour jusqu'à la quatrième semaine après l'HSA, avec un pic maximal entre le cinquième et le quatorzième jour. Le vasospasme clinique, encore appelé déficit neurologique ischémique retardé, se développe dans 17 à 40% des HSA anévrismales [28]. Le diagnostic clinique est souvent tardif, témoin d'une ischémie constituée. Plusieurs études multivariées ont tenté d'établir les facteurs prédictifs de vasospasme dans le but de définir des groupes de population à risque. On retrouve ainsi : le jeune âge (inférieur à 50 ans), la sévérité de la présentation clinique (score WFNS), l'hyperglycémie, le tabagisme actif ou la nécessité d'une dérivation du LCR [15, 29, 30]. Il semble que la durée de la perte initiale de conscience (>1 heure) puisse prédire la survenue d'un déficit neurologique ischémique retardé, sans qu'on puisse l'attribuer à un vasospasme symptomatique [31]. Le seul facteur de risque réellement prédictif semble être l'importance du saignement retrouvé (caillot ou hémorragie diffuse) sur le scanner cérébral initial (score de FISHER) [32]. Il faut noter que le type de traitement de l'HSA (chirurgical ou endovasculaire) n'a pas été mis en évidence comme facteur de risque de survenue d'un vasospasme [33].

Le vasospasme symptomatique peut se manifester par une altération de la conscience, des céphalées croissantes et/ou un déficit neurologique focal tel qu'une hémiparésie ou une aphasie [34]. Ces signes cliniques peuvent apparaître brutalement en quelques minutes ou s'installer graduellement sur plusieurs heures. Ils s'accompagnent souvent d'une fièvre supérieure à 38°C, d'une hypertension artérielle, d'une hyperleucocytose et d'une hyponatrémie [35, 36]. Quand le vasospasme est sévère, étendu et durable, il peut évoluer vers l'infarctus cérébral ; être fatal ou à l'origine de lourdes séquelles neurologiques. L'examen clinique n'est évaluable en pratique que chez des patients dont l'état de conscience n'est que modérément altérée et n'est donc pas pertinent pour une population de patients sédatisés. Toutefois, un renforcement des signes cliniques liés à l'atteinte cérébrale doivent faire augmenter le soin aux traitements et la surveillance clinique. Néanmoins, la traduction clinique du vasospasme est bien souvent tardive, parfois même postérieure à l'installation de lésions ischémiques déjà irréversibles.

Diagnostic paraclinique

Angiographie cérébrale

L'artériographie cérébrale reste la méthode de référence dans le diagnostic de vasospasme. Le vasospasme apparaît comme un rétrécissement artériel concentrique, le plus souvent à contour régulier. Il peut être focal, segmentaire ou diffus.

Le vasospasme angiographique est fréquent. Il s'observe chez 60% des patients lorsque l'artériographie est réalisée entre le troisième et le douzième jour après l'hémorragie [28]. Plusieurs classifications existent, basées sur la réduction du calibre des artères cérébrales

permettant de quantifier l'importance du spasme artériel. L'une d'entre elle a été proposée par Fisher et al, s'appliquant essentiellement à l'analyse des artères cérébrales antérieures et moyennes en quatre grades [34].

Grade	Spasme
0	Absence de spasme
1	Calibre de l'artère (colonne opaque) réduit mais demeurant supérieur à 1 mm de diamètre
2	Réduction de la colonne à environ 1 mm de diamètre avec contours nets
3	réduction de la colonne opaque à environ 0,5 mm avec contours flous et retard d'opacification
4	réduction de la colonne opaque à environ 0,5 mm avec arrêt presque complet du flux d'aval

Quelques études évaluent l'angiographie cérébrale chez des patients avec un vasospasme symptomatique [30, 37]. La référence est la symptomatologie clinique et non le résultat de l'angiographie cérébrale. Une étude concernant 55 patients retrouve une sensibilité de 80% de l'angiographie cérébrale pour la détection du vasospasme [37]. Une autre étude évalue les facteurs prédictifs du vasospasme avec ischémie cérébrale et trouve, pour l'angiographie cérébrale, une sensibilité de 75%, une spécificité de 63% et des valeurs prédictives positives de 60% et négatives de 77% [30].

Les limites de la technique sont d'abord les impératifs organisationnels : transport du patient, disponibilité d'une équipe de neuroradiologie interventionnelle. La technique n'est pas dénuée de risque pour le patient. Les complications et principalement les ruptures anévrysmales per procédure ainsi que les manifestations thromboemboliques sont plus fréquentes lors d'examens réalisés en urgence [38] que pour l'ensemble des angiographies cérébrales. Parfois, le vasospasme est plus difficile à individualiser, plusieurs critères peuvent contribuer à son diagnostic : rétrécissement plus sévère au voisinage de l'anévrisme, caillots sous-arachnoïdiens plus épais, diamètre du vaisseau inférieur à celui de ses branches [28].

Autres techniques d'imagerie diagnostique

Le scanner cérébral permet de faire un diagnostic rétrospectif du vasospasme en mettant en évidence une plage ischémique plus ou moins systématisée. L'angioscanner a bénéficié de l'apparition des scanners spiralés multibarrettes, plus puissants, permettant des reconstructions tridimensionnelles, et plus rapides dans l'acquisition des données. Il possède une sensibilité comparable à l'angiographie conventionnelle pour la détection de l'absence de spasme ou de spasme sévère au niveau des vaisseaux proximaux. Une étude de 2002 rapporte une corrélation de 91,6% entre l'angioscanner et l'angiographie conventionnelle dans le diagnostic et la sévérité du vasospasme dans l'HSA [39]. Il semble cependant moins sensible que l'angiographie conventionnelle pour la détection d'un vasospasme modéré et sur les vaisseaux distaux [40].

L'application récente du scanner de perfusion au diagnostic de vasospasme permet de fournir des données semi-quantitatives et topographiques concernant les débits, les volumes sanguins cérébraux régionaux, et les temps de transit moyen de produit de contraste. Ainsi, les

zones cérébrales ischémiques voient leurs débits et leurs volumes sanguins régionaux diminués et leur temps de transit moyen allongés [41, 42]. Une étude récente évalue le scanner de perfusion dans la prédiction de survenue de lésions ischémiques après HSA par rupture d'anévrisme. Il n'apparaît de seuils significatifs ni pour les débits sanguins régionaux, ni pour les temps de transit de produit de contraste. Cependant, la comparaison de ces valeurs pour chaque « régions d'intérêt » préalablement définies, et l'établissement d'un ratio entre zones ischémiques et régions controlatérales équivalentes semblent présenter un intérêt.

Ces deux techniques peuvent s'associer. L'association des données de l'angioscanner et du temps de transit moyen possède une sensibilité de 72,4% et une spécificité de 98,0 % dans le diagnostic du vasospasme [43].

IRM

L'IRM semble capable d'apporter des éléments diagnostiques intéressants dans le cadre du vasospasme. Elle est plus sensible que le scanner pour la mise en évidence de zones cérébrales ischémiques. L'IRM de diffusion apporte des données fonctionnelles sur la circulation cérébrale, en renseignant sur les débits de perfusion régionaux et en calculant des coefficients de diffusion par zones d'intérêt. Dans le cadre du vasospasme, on retrouve des anomalies de diffusion liées à des diminutions de débits sanguins régionaux [44]. Néanmoins, l'IRM reste encore peu utilisée dans le diagnostic du vasospasme secondaire à une HSA. L'examen possède, en effet, des contraintes techniques non négligeables chez un patient comateux, en phase aiguë d'HSA. De plus, les études établissant les critères diagnostics de vasospasme sur de petites séries de patients sont encore peu nombreuses.

3) Traitement du vasospasme

Traitement endovasculaire

Traitement pharmacologique

Le traitement pharmacologique fait appel à différentes classes médicamenteuses parmi lesquelles les inhibiteurs de la phosphodiesterase et les inhibiteurs calciques.

La papavérine est un inhibiteur non sélectif de la phosphodiesterase. Elle exerce un effet vasodilatateur direct sur le muscle lisse vasculaire. L'inhibition de la phosphodiesterase conduit à une augmentation de l'AMPc et du GMPc. La papavérine possède une activité anti-calcique. Son usage tend à se réduire actuellement du fait de sa faible durée d'action, de l'ordre de 60 à 90 minutes, nécessitant d'une part la répétition des cures et entraînant d'autre part une incidence élevée d'effets secondaires [45]. L'administration de papavérine s'effectue au travers d'un cathéter placé dans la carotide interne ou dans la vertébrale extracrânienne. Les principaux effets secondaires sont une augmentation de la pression intracrânienne par effet vasodilatateur chez les patients présentant une compliance cérébrale faible, une dégradation de l'hémodynamique systémique, l'apparition de crise convulsive si le traitement est réalisé dans la circulation antérieure et parfois une aggravation paroxystique du vasospasme. A noter que la papavérine peut être responsable de l'apparition d'une mydriase transitoire homolatérale à l'injection.

La milrinone est un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase de type 3 qui agit par augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire. L'administration de milrinone peut se faire en complément de celle de la nimodipine à la condition que les deux injections ne soient pas simultanées. Les principaux inconvénients de ce traitement sont sa courte durée d'action, son

coût et l'incidence élevée des effets hémodynamiques. Il est possible de faire un relai par une perfusion intra-veineuse continue.

La nimodipine est le chef de file des inhibiteurs calciques pour ce qui concerne le traitement endovasculaire [46]. La nimodipine aurait un effet vasculaire mais aussi un effet neuroprotecteur. La concentration cérébrale locale obtenue est beaucoup plus élevée que lors d'une injection intraveineuse continue. L'hypothèse d'un relargage progressif de la molécule est envisagée. L'injection est réalisée dans la carotide interne ou plus sélectivement dans l'artère spasmée par le biais d'un cathéter de 4F. Cette thérapeutique est largement utilisée lorsque survient un vasospasme local induit par le contact de l'extrémité du cathéter ou du guide sur l'intima de la paroi artérielle. Au cours de la perfusion intra-artérielle, il est souvent nécessaire d'augmenter la dose de catécholamines pour contrôler la pression artérielle.

Le nitroprussiate de sodium est utilisé en administration dans le LCR. Il s'agit d'une thérapeutique invasive puisqu'elle repose sur l'administration du nitroprussiate dans le cathéter de dérivation externe. Le risque septique est présent, cette thérapeutique ne peut donc être utilisée en première intention. Ce traitement a néanmoins montré une bonne efficacité chez des patients ayant des vasospasmes résistants au traitement médical. Chaque injection est précédée d'un drainage de 5 à 10 ml de LCR [47].

Traitement mécanique

L'angioplastie est généralement considérée comme la technique la plus efficace du traitement du vasospasme artériel. La réversibilité du vasospasme est généralement totale et durable [48]. Elle s'accompagne d'un très fort taux d'amélioration clinique. La dilatation est réalisée à l'aide d'un ballonnet fixé à un microcathéter sous faible pression et manuellement. Les inflations doivent être de courte durée, de l'ordre de 5 secondes. L'accès à la circulation cérébrale antérieure est plus difficile que pour la cérébrale moyenne ou l'artère carotide interne. Il existe également certaines contre-indications liées à l'anatomie vasculaire en particulier en cas de boucles artérielles. Il a été clairement démontré que l'angioplastie doit être pratiquée très précocement, c'est-à-dire dans les 24 heures qui suivent l'apparition des signes cliniques, pour être efficace [49]. L'angioplastie entraîne une lésion intimale et du muscle lisse de la paroi vasculaire qui va durer environ trois semaines. Son effet serait prolongé car elle entraînerait un étirement, voire une rupture des fibres collagènes qui prolifèrent lors du vasospasme [50]. Expérimentalement, les vaisseaux spastiques ayant subi une angioplastie ont une réactivité vasculaire largement modifiée par rapport à des vaisseaux contrôles [51].

Cette technique comporte deux inconvénients majeurs. Tout d'abord, elle n'est applicable qu'aux segments proximaux de l'artère sylvienne (M1) ou cérébrale antérieure (A1) ou à un spasme segmentaire de l'artère carotide interne intracérébrale [52]. La technique comporte également un risque de complications, telles la dissection ou l'occlusion de branches artérielles, voire la rupture vasculaire [53]. Le taux de complications est de 4 à 5 %.

Traitement systémique

Traitements pharmacologiques préventifs

La nimodipine

Les inhibiteurs calciques améliorent le devenir des patients présentant une HSA avec une réduction du risque relatif de 18% [IC 95% 7-28%] et une réduction du risque absolu de

5 à 1% selon la revue Cochrane. Parmi ceux-ci, la nimodipine, chef de file des inhibiteurs calciques, est classiquement utilisée pour ses propriétés neuroprotectrices. Ce produit appartient à la famille des dihydropyridines. Son utilisation est fondée sur l'hypothèse que la première étape du vasospasme après HSA est une contraction des cellules musculaires lisses des artères cérébrales de gros calibre. La nimodipine est un médicament liposoluble, qui traverse facilement la barrière hémato-encéphalique [28]. La capacité de la nimodipine à réduire l'incidence des déficits neurologiques invalidants a été établie à partir d'une étude multicentrique contrôlée ayant inclus 121 patients atteints d'une HSA peu sévère (WFNS 1 ou 2) [54]. Six autres essais randomisés ont ensuite été réalisés et deux méta-analyses ont confirmé l'effet de la nimodipine sur la probabilité de bonne récupération et de réduction de la mortalité liée aux déficits ischémiques retardés, sans effet sur la mortalité globale. La capacité de la nimodipine à prévenir ou lever le vasospasme reste discutée. Cela laisse suggérer qu'elle puisse agir via un effet neuroprotecteur direct ou en augmentant le flux sanguin collatéral. La nimodipine pourrait aussi agir également sur le diamètre des vaisseaux intraparenchymateux. Il s'agit du seul traitement validé et recommandé dans la prévention du vasospasme après l'HSA.

Le magnésium

Le magnésium exerce une action inhibitrice calcique. Le magnésium et le calcium ont une action antagoniste sur la cellule musculaire lisse vasculaire. Le magnésium a donc été proposé comme traitement préventif et curatif du vasospasme cérébral, voire comme agent protecteur de la cellule ischémique. Une étude portant sur dix patients avec une HSA peu grave (WFNS 1), du magnésium était administré en perfusion au cours des dix premiers jours afin d'augmenter la magnésémie entre 2 et 2,5 mmol/l [55]. La tolérance était correcte et deux patients ont développé un vasospasme symptomatique. Une étude randomisée, menée chez 283 patients, a évalué l'effet protecteur d'une administration intraveineuse continue de magnésium (64 mmol par jour) contre placebo, tous les patients recevant par ailleurs de la nimodipine. Le magnésium a diminué de façon non significative le risque d'ischémie retardée (risque relatif : 0,66) et le risque de mauvais pronostic fonctionnel à trois mois [56]. Une autre étude portant sur 60 patients n'apporte pas d'information décisive supplémentaire [57]. Les auteurs des deux études concluaient à la nécessité d'une étude de phase III avant de définitivement confirmer l'effet bénéfique additif du magnésium par rapport à la seule nimodipine.

Les statines

Des effets dits pléiotropes ont été mise en évidence avec les statines. Ces effets portent principalement sur les cellules endothéliales, musculaires lisses vasculaires et immunitaires. Ils apparaissent rapidement, ne sont pas directement liés à l'effet hypocholestérolémiant et conduisent, via l'activation de facteurs nucléaires, à la modulation de la réaction inflammatoire et du stress oxydatif. L'intérêt des statines dans l'HSA est leur capacité à améliorer la vasomotricité (par le biais de la NO synthase endothéliale), à augmenter le débit sanguin cérébral et potentiellement à moduler le développement d'une vasculopathie proliférative cérébrale. [24]. Les fonctions endothéliales, la coagulation et la réponse cytokinique seraient également améliorées par l'utilisation des statines dans les pathologies neuro-ischémiques aiguës dont le vasospasme post-HSA. Des études rétrospectives et cas-témoins évaluent le risque de vasospasme et de séquelle neurologique post-HSA. Elles ont conduit à des résultats discordants. L'explication serait qu'un effet protecteur peut se

transformer en effet aggravant en cas d'arrêt du traitement [58]. Cette hypothèse a été vérifiée expérimentalement [59].

Chez l'animal, l'administration préalable ou après HSA d'une statine a montré un effet favorable sur le spasme et les séquelles neurologiques fonctionnelles [60]. Une étude récente compare la simvastatine (80 mg par jour per os débutée dans les 48h) à un placebo [61]. Chez les patients traités par simvastatine, les vitesses moyennes dans l'artère cérébrale moyenne et l'incidence des vasospasmes sont diminuées. Les concentrations plasmatiques de facteur von Willebrand (témoin de lésion endothéliale) et de protéine S100 β (marqueur d'activation astrocytaire et d'inflammation du SNC) sont moins élevées pendant toute la durée du traitement par la statine. Aucun effet indésirable n'est rapporté. Une autre étude compare de la pravastatine à un placebo [24]. Tous les patients ont reçus de la nimodipine. L'incidence des vasospasmes a été réduite de 32%, celle des vasospasmes sévères de 42%. La durée moyenne de ces derniers était raccourcie de 0,8 jours. L'incidence des déficits ischémiques retardés secondaires aux vasospasmes était diminuée de 83% et la mortalité de 75%. Aucun effet secondaire n'était noté.

Traitements à visée hémodynamique : la triple H thérapie.

Le principe de la triple H thérapie repose sur trois choses : le maintien d'un haut volume sanguin circulant, l'augmentation de la pression de perfusion et la diminution de la viscosité sanguine. Le but est d'augmenter le DSC dans les régions cérébrales vasoconstrictees.

Les effets bénéfiques d'une triple H thérapie dans la prévention et le traitement du vasospasme anévrysmal se fondent sur l'hypothèse selon laquelle cette stratégie pourrait augmenter le débit sanguin cérébral, prévenir l'ischémie retardée et ainsi améliorer le pronostic neurologique. Des études de cas ont suggéré que ce type de traitement pouvait aussi bien augmenter [62] que diminuer le DSC [63]. Il n'existe aucune étude contrôlée randomisée démontrant son efficacité dans l'amélioration des déficits ischémiques et de la survie [6]. Seules plusieurs études non contrôlées ont suggéré que le traitement associant hypervolémie, hypertension et hémodilution pouvait amener la résolution de déficits neurologiques, secondaires à un vasospasme et ainsi améliorer le pronostic neurologique, par comparaison avec des contrôles historiques [64, 65].

La conférence d'experts identifie 13 études prospectives ayant évalué la triple-H thérapie dans la prévention du vasospasme après rupture d'anévrysme [28]. Celles-ci portent essentiellement sur la période post-opératoire. Cinq de ces études sont prospectives et contrôlées [66-69]. La prévention par triple H thérapie est comparée à un groupe de patients témoins n'ayant aucune prévention du vasospasme. Une méta-analyse de quatre études prospectives suggérait une efficacité sur l'incidence des vasospasmes symptomatiques et le risque de déficit neurologique retardé. En revanche, la prise en compte des seules études randomisées ne permettait pas d'identifier d'effet favorable de la triple H thérapie préventive sur les déficits neurologiques retardés [6]. Cette conclusion a récemment été confirmée dans une analyse du groupe Cochrane [70].

Il a été démontré dans une étude contrôlée et randomisée que l'application d'une "hypervolémie" (objectif de PVC d'au moins 8 mmHg) n'augmente ni le débit sanguin cérébral, ni la volémie et n'a pas d'impact sur les critères d'évolution clinique en comparaison d'une « normovolémie » (objectif de PVC d'au moins 5 mmHg) [66]. L'hypovolémie est présente chez beaucoup de patients ayant une HSA, associée à une natriurèse excessive

précoce qui peut favoriser le développement d'un vasospasme clinique. [71, 72]. La correction de cette hypovolémie pourrait diminuer le risque de vasospasme [6].

L'hémodilution est la composante de la triple H thérapie la plus contestée. Dans une étude métabolique avec PET scan chez 13 patients avec une HSA [73], l'hémodilution modérée entraîne plutôt une réduction du transport en oxygène alors que le débit cérébral et l'extraction d'oxygène sont adéquats.

La composante hypertensive est l'élément privilégié. Elle s'accompagne de la récupération de déficits neurologiques dans de nombreuses séries non contrôlées [74]. L'hypertension contrôlée est cependant limitée arbitrairement à 100 mm Hg de PAM en présence d'un infarctus cérébral consécutif au vasospasme, pour limiter le risque de transformation hémorragique et d'augmentation de l'œdème.

Hormis la correction d'une hypovolémie ou d'une hypotension artérielle, les données de la littérature suggèrent que la triple H thérapie, ou sa principale composante qu'est l'hypertension artérielle, n'ont de réelle place que dans le cadre du traitement du vasospasme établi. Les objectifs généralement recommandés sont un hémocrite à 30%, une PVC à 8-12 mm Hg et une PAM de 100-120 mm Hg (en l'absence d'infarctus) ou supérieure d'environ 20 mm Hg des valeurs habituelles. Certains recommandent le cathétérisme artériel pulmonaire pour guider l'expansion volémique.

L'incidence des complications induites par la triple H thérapie n'est pas connue réellement. Le risque de rupture d'un anévrisme coexistant non rompu ne semble pas augmenté par un traitement hypertenseur de quelques jours et ne constitue pas une contre indication absolue au traitement [75]. Néanmoins, le resaignement à partir d'un anévrysme non traité, l'augmentation de l'œdème cérébral et de la PIC comme l'infarctus hémorragique sont des complications potentielles. L'incidence de l'œdème pulmonaire est estimée entre 10 et 20% et semble favorisée par une expansion volémique importante. Plus généralement, le remplissage vasculaire excessif et le risque de ces complications pourraient être favorisés par la recherche d'objectifs hémodynamiques fixés à priori, tels que des valeurs de PVC ou de PAPO, dont la mesure individuelle est relativement aléatoire et la signification hémodynamique non univoque.

MALADES ET METHODES

1) Patients

Nous avons inclus dans cette étude prospective, randomisée, simple aveugle, tous les patients de 18 à 80 ans ayant une hémorragie suite à une rupture anévrysmale, nécessitant une hospitalisation de plus de 48 h en réanimation polyvalente de l'Hôpital Guillaume et René Laennec de Saint Herblain. Tous bénéficiaient d'un traitement préalable par embolisation dans le service de neuroradiologie. Le consentement était éclairé et écrit par le patient ou sa famille.

Nous n'avons pas inclus dans cette étude les patients présentant une hémorragie méningée par rupture d'anévrysme nécessitant moins de 48 h d'hospitalisation en réanimation polyvalente ou dont la famille ou eux-mêmes refusent l'inclusion dans l'étude. Par ailleurs, n'ont pas été inclus les patients de moins de 18 ans ou plus de 80 ans, ceux présentant dans leurs antécédents une insuffisance cardiaque ou un trouble du rythme, ceux préalablement traités chirurgicalement, ceux ne présentant pas de fenêtre osseuse pour la réalisation du Doppler transcrânien et ceux présentant une allergie connue ou prouvée à un des composants de l'étude.

Nous avons exclu les patients nécessitant l'adjonction d'inotropes autres que ceux utilisés dans le groupe tiré au sort et ceux qui ont présenté une allergie à un des composés de la dobutamine.

2) Protocole

Les patients ayant une hémorragie méningée non traumatique authentifiée par un scanner cérébral bénéficiaient tous d'une artériographie cérébrale. Si celle-ci authentifiait une rupture d'anévrysme et que l'hospitalisation en réanimation est prévue supérieure à 48 heures, les patients se voyaient proposer la participation à l'étude par une feuille explicative de consentement éclairé (annexe 1). Si le patient ne pouvait répondre ou qu'un consentement libre et éclairé était impossible du fait de troubles de la conscience ou d'une aphasie (liée à l'hémorragie méningée ou à la sédation) l'accord de la famille était alors demandé (annexe 2). L'accord écrit du patient ou de la famille était alors recueilli (annexes 3 et 4). Si le patient remplissait les critères d'inclusion et ne présentait pas de critères de non inclusion, celui-ci était inclus dans l'étude.

A leur admission en réanimation polyvalente, un bilan initial était réalisé chez tous les patients inclus :

- sanguin : NFS, ionogramme sanguin, TP, TCA, troponine, bilan gazeux artériel, proBNP
- électrocardiogramme, radiographie pulmonaire
- réalisation d'un Doppler transcrânien avant puis quelques heures après le début du traitement.

Un monitoring hémodynamique par PICCO était débuté par cathétérisme artériel fémoral gauche ainsi qu'une surveillance de la capnie par capnographie. Un Doppler transcrânien était réalisé quotidiennement en réanimation jusqu'à l'arrêt du traitement.

Nous avons effectué après inclusion un tirage au sort pour décider du traitement dont allaient bénéficier les patients par ouverture d'une enveloppe scellée contenant le nom du produit à utiliser. Le groupe DOBUTAMINE recevait un traitement par dobutamine à la posologie de 1 à 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pour obtenir une augmentation de l'index cardiaque supérieur de 25% par rapport à l'index cardiaque observé au PICCO avant adjonction de dobutamine. Le groupe NORADRENALINE recevait un traitement par noradrénaline à la posologie de 0 à 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pour une PAM minimale de 100 mm d'Hg. Si la PAM dans le groupe DOBUTAMINE était inférieure à 70 mm d'Hg, de la noradrénaline était ajoutée afin de maintenir une pression de perfusion cérébrale supérieure à 60 mm d'Hg, notamment si une hypertension intracrânienne était présente.

Tous les patients recevaient un traitement par hypervolémie, hémodilution et nimodopine à la dose de 2 mg/h IVSE. Le remplissage vasculaire s'effectuait dans les deux groupes par Gélofusine®, HEAFusine®, ou sérum salé isotonique pour obtenir une hématicrite inférieure à 30%. L'ensemble de ces traitements était débuté sans délai s'il n'avait pas été débuté avant l'artériographie, sinon poursuivi. Les mesures associées à la prise en charge des hémorragies méningées étaient conformes aux recommandations de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) (alimentation, prise en charge des complications immédiates...).

Les traitements non autorisés étaient les traitements inotropes positifs et vasodilatateurs autres que la dobutamine (milrinone), ainsi que les inhibiteurs calciques autres que la nimodopine. Les traitements autorisés étaient les traitements habituels du patient hormis ses traitements antihypertenseurs.

Si un déficit neurologique survenait (signes cliniques faisant évoquer un vasospasme cérébral) ou que les vitesses systoliques des artères cérébrales augmentaient de plus de 50% par rapport aux valeurs à l'entrée, le patient était adressé au neuroradiologue qui réalisait une artériographie pour affirmer ou infirmer ce vasospasme. Une angioplastie ou un traitement pharmacologique in situ était effectué si le neuroradiologue le jugeait nécessaire pour tenter de lever le vasospasme.

Si on observait une augmentation des vitesses systoliques de plus de 30% ou une élévation régulière des vitesses systoliques sur plusieurs jours, une intensification du traitement était alors réalisée :

- Dans le groupe NORADRENALINE, on augmentait la PAM au-delà de 120 mm de Hg
- Dans le groupe DOBUTAMINE, on augmentait le débit cardiaque de nouveau de 25%.

Si malgré cette majoration du traitement, on observait une persistance de l'aggravation, une artériographie était alors réalisée.

L'étude se terminait à la fin de l'hospitalisation en réanimation polyvalente ou lors du décès du patient. Nous avons noté dans le cahier de recueil les durées d'hospitalisation et de ventilation.

L'étude était terminée si le patient présentait des critères d'exclusion ou d'arrêt prématuré de l'étude, ou si le réanimateur estimait que la poursuite de l'étude serait préjudiciable à l'état de santé du patient.

Tous les événements graves ou effets indésirables rencontrés au cours de l'étude, qui ont été constatés par le médecin ou rapportés par le patient, étaient consignés dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet. Un événement grave est un événement médical important quel que soit le caractère attendu ou inattendu de l'événement constaté et la relation avec le produit à l'essai ou avec la recherche. Doit être considéré comme grave, tout événement qui :

- menace la vie du patient ;
- est fatal ;
- entraîne une incapacité physique ou psychique temporaire ou définitive ;
- nécessite ou prolonge une hospitalisation du patient ;
- entraîne une anomalie congénitale ou néonatale ;
- représente un risque significatif pour le malade.

Les événements indésirables étaient ceux pouvant apparaître lors de toute hospitalisation en réanimation chez des patients victimes d'une hémorragie suite à une rupture d'anévrisme :

- Intubation difficile non prévue ;
- Crise comitiale ;
- Hypertension intracrânienne ;
- Sepsis : pneumopathie, infection urinaire ou toute autre infection ;
- Oedème cérébral ;
- Déficit neurologique ;
- Récidive de saignement de l'anévrisme rompu ou rupture d'un autre anévrisme cérébral.

L'anesthésiste réanimateur responsable du patient prévenait un des investigateurs de l'apparition d'un effet indésirable grave. Tout événement indésirable grave (EIG=SAE : Serious Adverse Event), devait être notifié par FAX (02 40 08 71 67), immédiatement et au plus tard dans les 24h ouvrables au promoteur de l'essai (Cellule de promotion de la recherche clinique).

Après réception de la notification d'un événement indésirable grave, le promoteur s'engageait à le transmettre aux autorités dans les 7 jours en cas de décès ou d'événements indésirables graves comportant une menace vitale et dans les quinze jours pour les autres événements.

L'investigateur avait le droit de sortir de l'essai un patient pour toute raison allant dans le sens des meilleurs intérêts de celui-ci. Lorsqu'un patient était sorti d'essai, quelle qu'en soit la raison, une évaluation de fin d'essai devait être effectuée et notifiée dans le chapitre « évaluation finale » du CRF. La raison de la sortie d'essai devait y être indiquée :

- Inefficacité du traitement ;
- décès du patient ;
- effet indésirable ou effet indésirable grave ;
- retrait du consentement ;
- violation ou déviation au protocole ;
- perdu de vue ;
- autre (préciser).

Dans ce cas, les données recueillies étaient prises en compte. Les données du patient étaient analysées en intention de traiter.

3) Critères de jugement

Critère principal

Le critère principal de jugement était l'apparition d'un vasospasme, soupçonné par la réalisation d'un Doppler transcrânien quotidien avec apparition de vitesses élevées, confirmé par la réalisation d'une artériographie.

La variation des vitesses au Doppler transcrânien en fonction du traitement utilisé chez des patients ayant une hémorragie méningée avec un hyper débit par rapport aux patients traités par hypertension artérielle provoquée était également évaluée.

Critères secondaires

Les critères secondaires de jugement étaient la PAM, la fréquence cardiaque, l'index cardiaque, les résistances périphériques systémiques, le rapport PaO₂/FiO₂ (si inférieur à 300, atteinte pulmonaire), l'existence d'un vasospasme clinique (troubles de conscience, déficit neurologique), de déficits neurologiques, les complications de réanimation et enfin les durées d'hospitalisation et de ventilation.

4) Recueil des données

Caractéristiques démographiques

Nous avons recueilli l'âge, le sexe et le score IGS II des patients, ainsi que leur durée de séjour et de ventilation.

Critères de jugement

Le recueil de données était fait sur une feuille anonyme prévue à cet effet et effectué par une infirmière du service de réanimation chirurgicale ou par un réanimateur du service.

Un premier recueil de données était réalisé à l'admission avec un relevé des constantes hémodynamiques, cérébrales et respiratoires :

- PAM, fréquence cardiaque,
- PaO₂/FiO₂,
- valeurs du Picco : index cardiaque, résistances vasculaires systémiques
- valeurs du Doppler transcrânien : vitesses systoliques des artères cérébrales
- troponine, proBNP, hématicrite, bilan gazeux avec PaCO₂

et ce, avant la mise en place du traitement par noradrénaline ou dobutamine. Un deuxième recueil était effectué après mise en place du traitement puis quotidiennement pendant au moins 48 heures, jusqu'à l'arrêt du traitement. Tout au long de l'hospitalisation, les complications de réanimation et/ou l'apparition d'un déficit neurologique ont été relevées.

5) Analyse statistique

Tous les patients définitivement inclus ont été analysés en intention de traiter lors de leur inclusion définitive. Deux patients ont été exclus : le premier par refus secondaire du protocole, le deuxième par insuffisance de données.

Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues et en pourcentage. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane et 25^{ème}-75^{ème} percentile.

Les données sont comparées entre le groupe noradrénaline et le groupe dobutamine. Les variables qualitatives ont été comparées par un test de Chi-2 (ou un test exact de Fisher quand les effectifs étaient inférieurs à 5). Le seuil de signification est de $p < 0,05$. Les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel Sigmastat® Systat 3.0 Windows.

RESULTATS

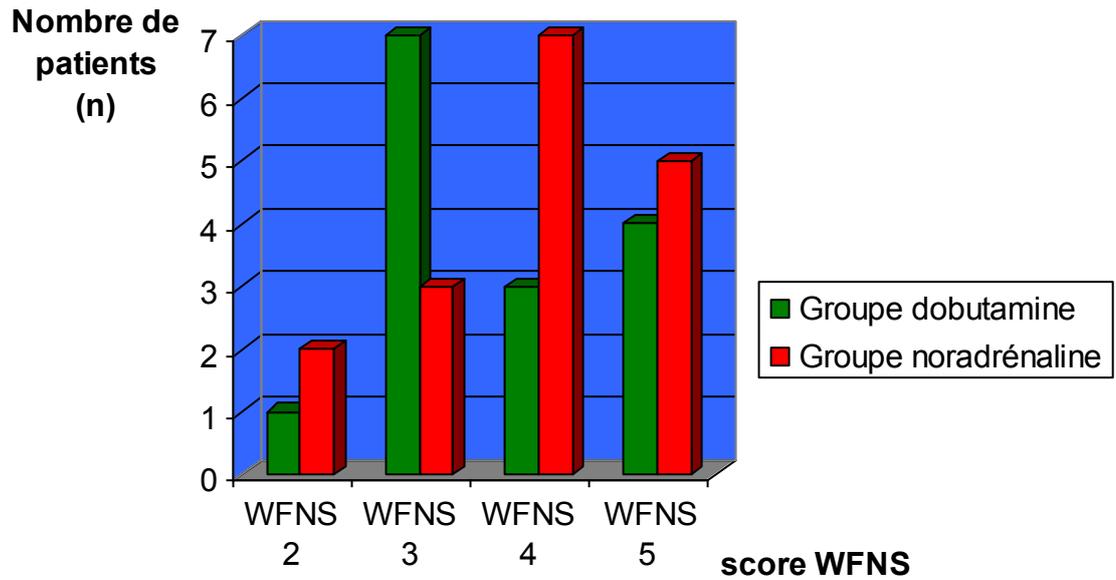
1) Population étudiée

Du 01/01/2004 au 31 Mai 2007, 32 patients étaient inclus, dont 15 dans le groupe dobutamine et 17 dans le groupe noradrénaline. Les caractéristiques démographiques des deux groupes sont présentées dans le tableau 1. Les deux groupes étaient comparables en terme d'âge, de score IGS II et de score WFNS (figure 1).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients (exprimées en médiane [25-75° percentiles] et en sexe ratio H/F)

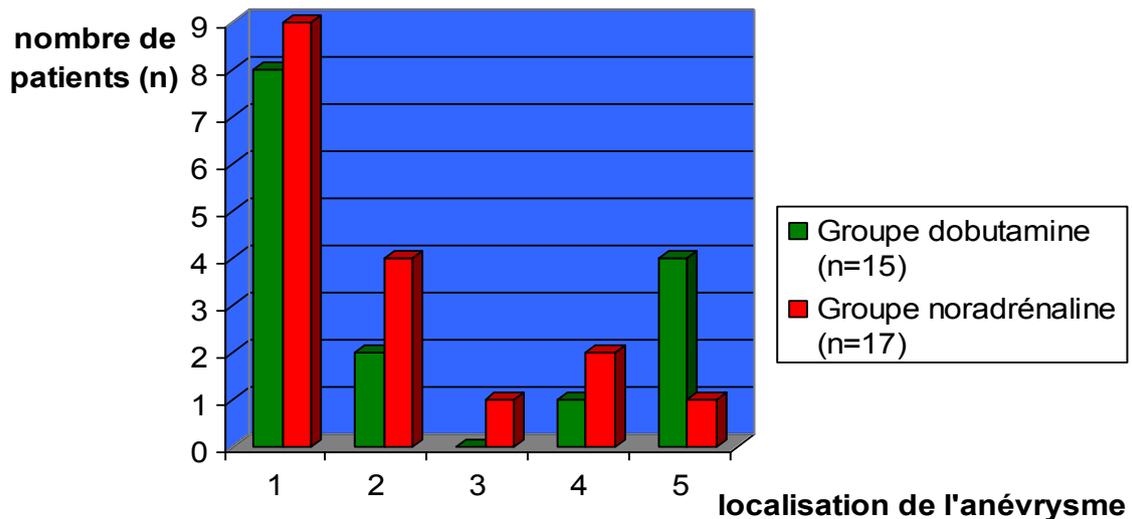
	<i>Groupe noradrénaline</i>	<i>Groupe dobutamine</i>	<i>p</i>
Age (années)	49 [43,7-55,2]	52 [42,7 -55,0]	0,89
score IGS II	50 [36,7-50,5]	38 [29,5-52,7]	0,62
Sexe H/F	4/11	9/8	0,16

Figure 1 : score WFNS des groupes dobutamine et noradrénaline



La localisation du vasospasme était principalement l'artère cérébrale antérieure. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes en terme de localisation anévrysmale (figure 2).

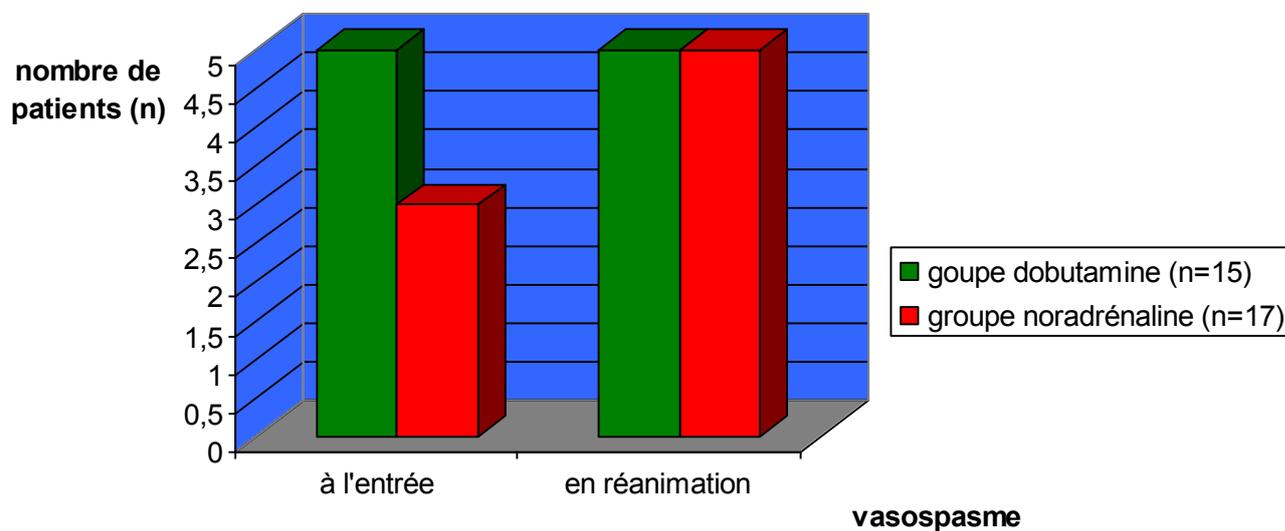
Figure 2 : localisation des anévrysmes selon les groupes (1 : a.communicante antérieure ; 2 : a.sylvienne ; 3 : a.communicante postérieure ; 4 : a.vertébrale ; 5 : autres).



2) Critère principal

La fréquence du vasospasme n'était pas différente entre les deux groupes, à l'entrée en réanimation (33% groupe dobutamine versus groupe noradrénaline ; $p=0,423$) et pendant l'hospitalisation (33% groupe dobutamine versus 29% groupe noradrénaline ; $p=1$) (figure n°3).

Figure 3 : Fréquence du vasospasme en réanimation et à l'entrée.



3) Critères secondaires

Paramètres biologiques

Aucune différence significative n'était obtenue entre les différents paramètres biologiques à l'admission en réanimation.

Tableau 2 : Comparaison du bilan biologique à l'admission en réanimation entre le groupe noradrénaline et le groupe dobutamine (exprimé en médiane [25-75^{ème} percentiles])

	<i>Groupe noradrénaline</i>	<i>Groupe dobutamine</i>	<i>p</i>
Hématocrite (%)	38,0 [35,5-41,5]	40,0 [37,0-43,8]	0,40
Rapport PaO ₂ /FiO ₂	332 [207-428]	232 [158-322]	0,17
PaCO ₂ (mmHg)	34,5 [30,9-36,9]	34,5 [31,4-38]	0,78
Troponine (UI/ml)	0,07 [0,01-1,7]	0,02 [0,01-0,09]	0,12
pro BNP (ng/l)	590 [179-2102]	445 [228-1085]	0,97

Les patients ayant développé un vasospasme ne présentaient pas de différence significative en terme d'hématocrite, de troponine, de pro-BNP et de rapport PaO₂/FiO₂ (à la limite de la significativité).

Paramètres hémodynamiques

Il n'existait pas de différence significative entre la pression artérielle moyenne (PAM), la fréquence cardiaque (FC) et l'index cardiaque à l'admission en réanimation entre les groupes dobutamine et noradrénaline. Les résistances vasculaires étaient significativement plus importantes dans le groupe noradrénaline.

Tableau 3 : Paramètres hémodynamiques à l'admission en réanimation (exprimé en médiane [25-75^{ème} percentiles])

	<i>Groupe noradrénaline</i>	<i>Groupe dobutamine</i>	<i>p</i>
PAM (mmHg)	83 [70,7-93,0]	83 [72,2-90,7]	0,87
Fréquence cardiaque (BPM)	76 [64-85]	66 [60-79]	0,88
Index cardiaque (l/min/m ²)	3,70 [3,11-4,47]	4,58 [3,31-4,9]	0,38
Résistances vasculaires systémiques indexées (dyn.s.cm-5.m ²)	1824 [1636-2076]	1438 [1240-1788]	0,009

Il n'existait pas de différence significative en terme de remplissage vasculaire entre les groupes noradrénaline et dobutamine.

Tableau 4 : Remplissage à l'admission et pendant l'hospitalisation en réanimation (exprimé en médiane [25-75^{ème} percentiles])

	<i>Groupe noradrénaline</i>	<i>Groupe dobutamine</i>	<i>p</i>
Remplissage initial (ml)	500 [500-1380]	1000 [250-1500]	0,87
Remplissage hospitalisation (ml)	4000 [1875-10925]	5500 [2250-6700]	0,88

Durées de ventilation et d'hospitalisation en réanimation

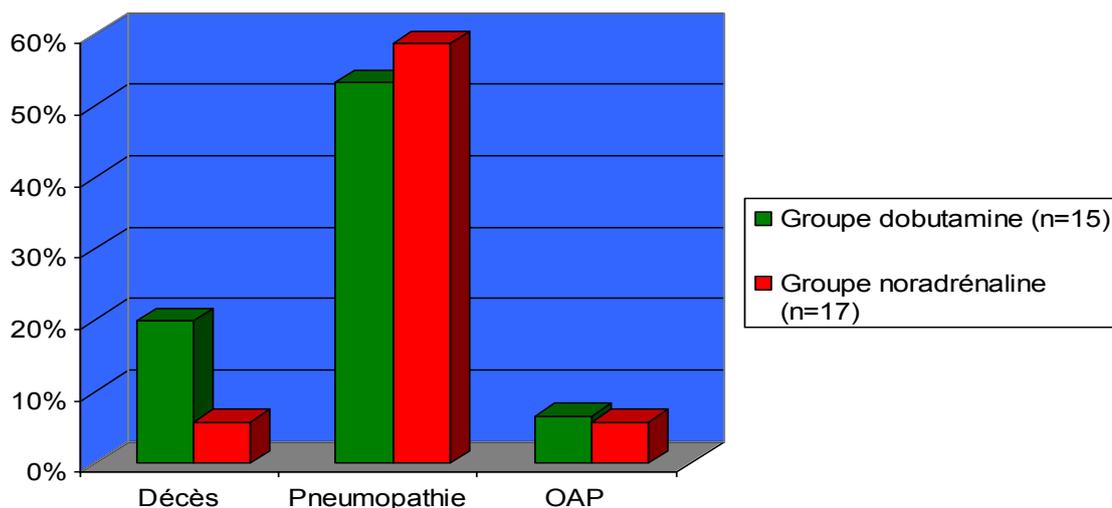
La durée de ventilation ainsi que la durée d'hospitalisation en réanimation était significativement plus courtes pour le groupe dobutamine que pour le groupe noradrénaline.

Tableau 5 : Durée de ventilation et d'hospitalisation en réanimation (exprimées en médiane [25-75^{ème} percentiles])

	<i>Groupe noradrénaline</i>	<i>Groupe dobutamine</i>	<i>p</i>
Durée de ventilation (jours)	19 [2,7-21,2]	8 [0,2-11,7]	0,02
Durée d'hospitalisation en réanimation (jours)	21[9,2-25]	11 [6-13,7]	0,02

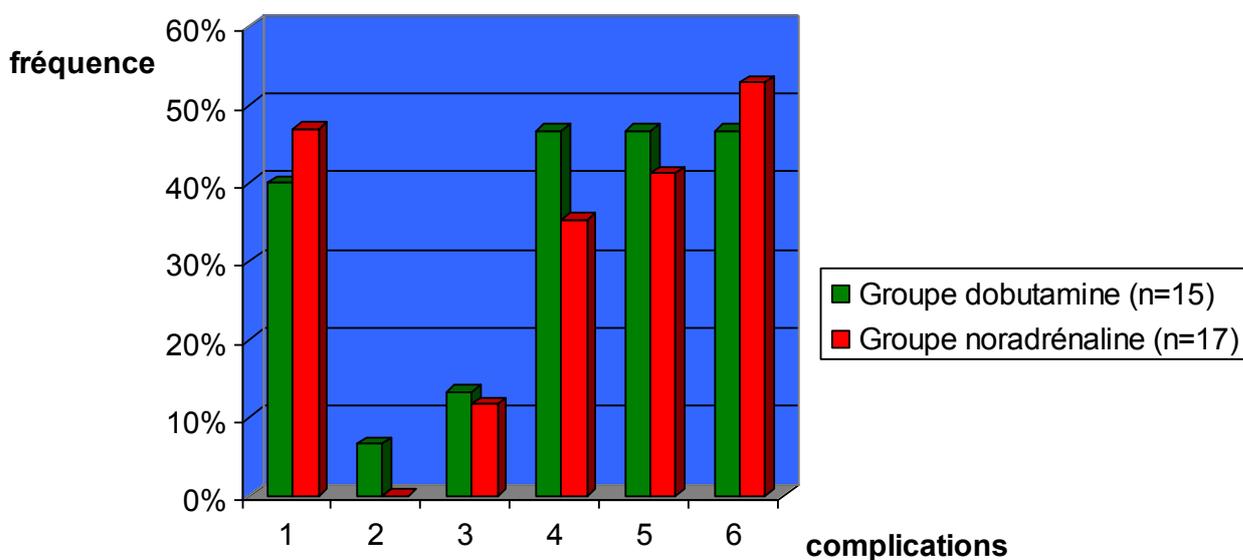
*Complications***Complications générales**

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes en terme de décès, de pneumopathie et d'œdème aigu pulmonaire.

Figure 4 : complications de réanimation selon les groupes**Complications neurologiques**

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes en terme de complications neurologiques.

Figure 5 : Complications neurologiques selon les groupes (1 : hydrocéphalie ; 2 : neuropathie périphérique ; 3 : méningite ; 4 : ischémie cérébrale ; 5 : œdème cérébral ; 6 : déficit définitif).



4) Autres résultats

La durée moyenne de traitement dans le groupe noradrénaline était de 11 jours (min 3 jours, max 26 jours). La durée moyenne de traitement dans le groupe dobutamine était de 7 jours (min 3 jours, max 13 jours).

L'ajout de noradrénaline était nécessaire pour 11 patients sur 15 dans le groupe dobutamine. La durée moyenne d'utilisation de la noradrénaline était de 2 jours.

Aucun effet délétère ou secondaire du traitement n'a été constaté.

DISCUSSION

L'HSA par rupture anévrysmale est une pathologie multiphasique. La présentation clinique varie de la simple céphalée brutale au décès du patient avant même son arrivée à l'hôpital. Après cette crise initiale, une autre peut survenir dans les jours qui suivent : le vasospasme. Ce dernier est reconnu comme la plus importante cause d'accident vasculaire cérébral retardé et/ou de décès après traitement de la rupture d'anévrysme.

Le vasospasme est un phénomène encore mal connu. Classiquement, le vasospasme est considéré comme une contraction pathologique de l'artère cérébrale principale responsable du saignement. Les recherches durant les 50 dernières années ont été orientées vers cette voie. Malgré ces recherches, aucun traitement médical n'a pu être mis en évidence. Le seul traitement du vasospasme est limité à la prise en charge hémodynamique et à l'angioplastie,

soit par utilisation in situ de vasodilatateur, soit par l'utilisation de ballonnet intravasculaire [76].

1) Données essentielles de l'étude

L'incidence du vasospasme en réanimation était respectivement de 29% dans le groupe noradrénaline et 33% dans le groupe dobutamine. Notre étude ne montrait pas de différence significative entre les patients traités par noradrénaline et les patients traités par dobutamine sur l'incidence du vasospasme. Il n'existait pas de différence significative entre les groupes pour les complications générales et neurologiques. Les groupes étaient comparables en ce qui concerne le rapport PaO₂/FiO₂, l'hématocrite, la pro BNP, la troponine et les paramètres hémodynamiques (PAM, Index cardiaque et fréquence cardiaque). Les seules différences constatées étaient sur la durée de ventilation et d'hospitalisation en réanimation, plus courtes pour le groupe dobutamine, ainsi que sur les résistances vasculaires indexées à l'entrée en réanimation, plus importante dans le groupe noradrénaline. La noradrénaline était ajoutée au traitement par dobutamine chez 11 patients sur 15 du groupe dobutamine, pendant en moyenne 2 jours.

2) Incidence de l'hyperdébit sur le vasospasme

Notre étude a conclu à une absence de modification de l'incidence du vasospasme par l'administration de dobutamine par rapport à l'administration de noradrénaline dans la prise en charge des hémorragies méningées par rupture anévrysmale. Nous sommes partis du postulat selon lequel le DSC régional varie selon le débit cardiaque.

De nombreuses techniques évaluant la perfusion cérébrale ont été développées depuis les dernières décennies. Elles ont été utilisées pour évaluer différentes maladies, dont l'ischémie post-vasospasme de l'HSA.

Le Xénon est un gaz inerte soluble à la fois dans l'eau et les solutions lipidiques. Ces attributs en font un produit particulièrement utilisé dans l'évaluation de la perfusion cérébrale. En effet, au stade gazeux, le Xénon se dissout dans le sang après inhalation et passe la barrière hémato-encéphalique pour se retrouver dans le parenchyme cérébral. Couplé à l'utilisation du scanner en coupe fine, ce dernier a été utilisé afin d'évaluer le DSC régional dans les vaisseaux spasmés [77]. Certains auteurs ont donc pu conclure à un DSC seuil au-delà duquel le déficit neurologique peut devenir définitif.

Chez les patients avec une ischémie cérébrale aiguë, un débit sanguin cérébral au-delà de 20 ml/100g/min est associé à un tissu cérébral toujours viable et un déficit neurologique réversible. Un débit sanguin cérébral de moins de 10 ml/100g/min est corrélé avec la survenue éventuelle d'un infarctus. Pour des valeurs de DSC entre 10 et 20 ml/100g/min, les déficits neurologiques observés peuvent être soit réversibles si on utilise une technique agressive de revascularisation, soit définitifs si aucune revascularisation n'est effectuée [78].

Pour augmenter le DSC dans les territoires en aval du vasospasme, l'augmentation du débit cardiaque, et même l'orientation préférentielle du sang aortique vers les troncs supra-aortiques, ont été proposées. Alors que le DSC est indépendant du débit cardiaque en physiologie et dans une large gamme des variations pathologiques de ce dernier, il existe cependant des arguments expérimentaux et cliniques montrant que le DSC régional, quand il est limité en aval d'un vasospasme, puisse augmenter en réponse à une augmentation du débit cardiaque, en particulier via la circulation collatérale [74, 79, 80]. Dans une étude de 2003, la dobutamine, associée à un remplissage vasculaire, est utilisée chez 23 patients avec

vasospasme symptomatique non modifié par le remplissage seul. L'index cardiaque a augmenté en moyenne de 52% et les signes neurologiques rapportés au vasospasme ont régressé chez 18 des 23 patients [11]. Ces résultats sont obtenus avec une augmentation d'au moins 46% du débit cardiaque. Si l'augmentation du débit cardiaque est moins importante (environ 35%), aucune modification du DSC n'est noté dans les régions ischémiques après hypervolémie. Cette étude compare également ces résultats avec ceux obtenus chez deux autres groupes de patients présentant les mêmes caractéristiques. L'un bénéficie d'un traitement par triple H thérapie, l'autre d'un traitement hypertensif induit par noradrénaline. Le groupe noradrénaline augmente de 56% son débit sanguin cérébral lorsque la PAM est augmenté de 29% en moyenne. L'hypervolémie (remplissage avec 1000ml de colloïde et 3750 ml de cristalloïde en moyenne) n'agit pas sur le DSC.

Sur l'ensemble des patients, seuls deux n'ont pas bénéficié d'un remplissage à l'admission. Le remplissage moyen initial était de 950 ml. Les produits utilisés étaient soit des colloïdes, soit des cristalloïdes ou les deux le cas échéant. La composante hypervolémique de la triple H thérapie a pour principe d'augmenter le débit cardiaque par augmentation du volume sanguin. Ceci augmente la pression artérielle et donc le DSC dans les zones ischémiques. Néanmoins, cette composante est actuellement remise en cause. L'objet de la controverse porte tout d'abord sur les effets secondaires qu'elle implique, notamment lorsqu'une hémodilution est appliquée. Des complications à type d'œdème pulmonaire ou d'hyponatrémie peuvent apparaître. D'autre part, l'efficacité sur le DSC des zones ischémisées est remise en cause, aucune étude randomisée sur les composants de la triple H thérapie n'ayant été réalisée [7]. Une étude récente, expérimentale et clinique, a été réalisée sur les trois composants de la triple H thérapie.[81]. L'étude expérimentale porte sur des cochons femelles anesthésiés, curarisés et trachéotomisés, indemne de toute pathologie. Les résultats ne montrent aucune modification de la pression intra-crânienne, de l'oxygénation tissulaire cérébrale ou du débit sanguin cérébral. L'étude clinique porte sur des patients présentant une HSA au moins de grade III dans la classification de Fischer, et de grade compris entre II et V dans la classification de Hunt et Hess. L'anévrysme est traité chirurgicalement. Les patients reçoivent entre 1000 et 3000 ml de soluté d'expansion volémique et l'hypertension est induite par de la noradrénaline. Les auteurs concluent à un petit effet de l'expansion volémique sur le DSC et à un effet délétère sur l'oxygénation tissulaire cérébrale. L'hypertension artérielle induite par des vasopresseurs, par contre, augmente significativement le DSC et améliore l'oxygénation tissulaire cérébrale. Néanmoins, les patients inclus dans cette étude sont indemnes de toute pathologie cardiaque ou pulmonaire, aiguë ou chronique. Dans une autre étude randomisée [66], l'augmentation de la PVC au-delà de 8 mmHg (groupe hypervolémique) ne permet pas d'obtenir une augmentation du DSC ni de la volémie par rapport à un groupe contrôle « normovolémique » pour lequel les objectifs de PVC se situent aux alentours de 5 mmHg. Le remplissage vasculaire réalisé dans notre étude était principalement guidé par les paramètres hémodynamiques recueillis sur le PICCO®.

Lors d'une HSA, une décharge catécholinergique se produit. Une augmentation des concentrations plasmatiques et urinaires de noradrénaline et de ses métabolites a été observé [9, 82]. Cette élévation persiste au moins 7 à 10 jours. Elle entraîne une hyperexcitation du système nerveux sympathique. Les conséquences de cette activation sympathique sont mal connues. Certaines études suggèrent que l'augmentation du taux de catécholamines circulantes couplée à une sensibilité anormale des vaisseaux cérébraux à ces catécholamines, peut être impliquée dans la genèse du vasospasme. Une étude a estimé l'amplitude et la cinétique de l'activation sympatho-adrénergique chez 18 patients présentant une HSA [83]. Elle confirme la présence de taux plasmatiques élevés de noradrénaline. Cette élévation persiste au moins 7 à 10 jours. Les 3 patients ayant le taux plasmatique de noradrénaline le

plus élevé sont ceux ayant présenté un vasospasme. On peut donc supposer que les catécholamines interviennent, du moins en partie, dans la formation du vasospasme.

3) Critères secondaires

PAM, Index cardiaque, fréquence cardiaque et résistances périphériques.

Durant notre étude, nous avons eu beaucoup de difficultés à atteindre les objectifs d'index cardiaque décrits dans le protocole. Les doses de dobutamine maximum étaient en moyenne de 13 µg/kg/min.

Une des hypothèses possibles est que tous nos patients présentaient un grade WFNS supérieur ou égal à 3, donc pouvant présenter une instabilité hémodynamique. Dans l'étude de Joseph [11], la dose moyenne de dobutamine est plus faible (7,7 µg/kg/min) et suffisante pour obtenir une augmentation de 50% du débit cardiaque. La population de cette étude est indemne de toute pathologie pulmonaire et stable sur le plan hémodynamique. Ainsi, la plus forte dose moyenne de dobutamine utilisée dans notre étude s'explique probablement par le fait que les patients inclus présentaient des défaillances pulmonaires ou cardiaques à l'admission. Néanmoins, nous pouvons partir d'une autre hypothèse pour expliquer la difficulté à obtenir les objectifs de pression et d'index cardiaque. Une équipe suédoise a tenté de mettre en relation l'activation du système sympathique lors de la survenue d'une HSA avec une activation de la réponse immunitaire et inflammatoire [84]. S'il est évident que les taux de compléments et de cytokines pro-inflammatoires augmentent juste après la survenue d'une HSA, la relation avec l'activation du système sympathique n'est pas clairement établie. En effet, le taux d'IL 6 dosé chez des patients présentant une HSA diminue progressivement jusqu'au 6^{ème} jour pour revenir à des taux normaux alors que les concentrations plasmatiques de noradrénaline restent hautes. Cependant, on peut supposer que la libération d'interleukines et d'autres protéines de l'inflammation crée un état inflammatoire perturbant la vasomotricité et la réponse aux catécholamines.

Malgré les fortes doses de dobutamine, les objectifs d'index cardiaque ont été plus durs à obtenir, et le recours à la noradrénaline a été quasi systématique afin d'obtenir une pression de perfusion cérébrale suffisante. Sur 15 patients, 11 ont nécessité l'adjonction de noradrénaline pendant une courte période, soit en moyenne 2 jours. Aucun patient du groupe noradrénaline n'a bénéficié de dobutamine. Cet ajout était nécessaire afin d'obtenir une pression de perfusion cérébrale satisfaisante. Les effets hémodynamiques de la dobutamine sont étudiés chez des patients présentant un œdème pulmonaire neurogénique [85]. La dobutamine entraîne une augmentation significative de l'index cardiaque associée à une diminution des résistances vasculaires systémiques. Cette diminution entraîne une diminution de la PAM. La nécessité d'obtenir une pression de perfusion supérieure à 60 mmHg notamment en cas d'œdème cérébral oblige alors à utiliser un vasoconstricteur.

Traitement et biologie

Troponine et pro BNP

Une association entre l'hémorragie cérébrale et une dysfonction cardiaque est rapportée dès 1954. Sa physiopathologie est sujette à controverse. Aucune obstruction coronaire n'est mise en évidence à l'angiographie malgré l'élévation du segment ST et la présence d'anomalies régionales myocardiques [86]. Différents mécanismes, comme un vasospasme coronaire et une réponse au stress inadaptée (due à l'hypertension et à la tachycardie), ont été proposés. Une hypothèse alternative suggère qu'après une HSA, les terminaisons nerveuses du système sympathique myocardique relarguent un excès de noradrénaline. Cet excès de catécholamines entraînerait une dysfonction cardiaque.

Le facteur déclenchant est probablement une augmentation temporaire ou à long terme de la pression intracrânienne [87]. Les dysfonctions cardiaques sont en relation avec la sévérité du déficit neurologique après HSA : plus le déficit neurologique est grand, plus le risque d'atteintes cardiaques est élevé [88]. Le mécanisme le plus retenu est l'activation du système sympathique délivrant des concentrations systémiques et tissulaires élevées d'adrénaline et de noradrénaline [89] liée à une lésion hypothalamique ou du centre vasomoteur au niveau médullaire par l'hypertension intracrânienne [90]. Les taux élevés de catécholamines tissulaires induisent une surcharge calcique des cellules myocardiques avec une réduction de la contractilité [91]. Une sympathectomie au niveau cardiaque évite les lésions [92]. Ces lésions cardiaques se manifestent comme des anomalies de la fonction régionale du ventricule gauche et des plages de nécroses sous-endocardiques réversibles au niveau histopathologique. D'autres hypothèses susceptibles d'expliquer la dysfonction cardiaque, telles que la libération de vasopressine, de rénine, d'angiotensine, d'endothéline, ou de peptides natriurétiques, n'ont pas été investiguées de manière systématique.

L'incidence réelle de l'atteinte cardiaque dans les HSA est inconnue. Les signes ECG sont souvent transitoires et non-spécifiques [93]. Les modifications ECG sont présentes dans 50 à 100% au cours du stade aigu de l'HSA. Les anomalies les plus fréquentes touchent le segment ST (15 à 51% des patients), l'onde T (12 à 92%) et l'intervalle QT (11-66%). Elles sont cliniquement sans conséquences et leur étiologie n'est pas connue [13]. Il n'y a aucune relation entre les anomalies électrocardiographiques observées et une dysfonction cardiaque à l'échocardiographie ou une élévation des marqueurs d'ischémie myocardique [94]. L'arythmie est responsable d'une mortalité propre, habituellement observée lors de la première semaine d'évolution [95].

La dysfonction ventriculaire systolique est observée avec une fréquence variant de 8% à 30% selon les séries [96]. Elle a pour principale conséquence l'insuffisance cardiaque. Les facteurs de risque rapportés sont la sévérité de l'atteinte neurologique, l'âge, le sexe et la position antérieure de l'anévrisme. A l'échocardiographie, cette dysfonction ventriculaire est responsable d'une hypokinésie et d'une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche [97]. Ces anomalies échographiques sont temporaires et spontanément régressives.

La dysfonction ventriculaire est responsable d'une baisse du débit cardiaque et de pression artérielle moyenne. A l'extrême est décrit le tableau de « neurogenic stunned myocardium » associant acidose métabolique, choc cardiogénique, œdème pulmonaire, inversion des ondes T, allongement de l'espace QT et une dysfonction ventriculaire à l'échocardiographie [13]. Chez 3% des patients, l'arrêt cardiaque survient d'emblée. La réanimation cardiorespiratoire est essentielle car la moitié des survivants retrouve une vie normale [98].

Un taux élevé de troponine Ic est associé à un risque de dysfonction ventriculaire, d'œdème pulmonaire et d'hypotension artérielle [99]. Les taux plasmatiques de brain natriuretic peptide sont supérieurs en cas de dysfonction de la paroi ventriculaire, de dysfonction diastolique, d'œdème pulmonaire et d'élévation de la troponine Ic [100].

Il n'existait pas de différence significative pour le dosage de la troponine entre les deux groupes. L'étude spécifique des patients présentant des taux élevés de troponine n'a pu être établie. La population est trop faible pour pouvoir obtenir des différences significatives. Ces derniers n'avaient cependant pas forcément les durées d'hospitalisation, de ventilation et les taux de complications les plus élevés.

Peu d'équipes ont étudié spécifiquement la dobutamine dans le choc cardiogénique post-HSA. Une étude a comparé l'utilisation de la dobutamine versus l'utilisation du milrinone dans les HSA [101]. Tous les patients présentent un certain degré de dysfonction systolique, estimée à l'échographie. Deux patients ont reçu les deux inotropes, deux patients seulement le traitement par milrine et sept ont reçu seulement le traitement par dobutamine. Le milrine augmente l'index cardiaque et diminue la pression artérielle de manière plus importante que la dobutamine, sans augmenter la fréquence cardiaque. Les auteurs recommandent l'utilisation de la dobutamine chez les patients présentant une dysfonction systolique après HSA lorsque la pression artérielle est basse et la milrine lorsque la pression artérielle est au moins normale ou haute.

Rapport PaO₂/FiO₂

Les complications respiratoires immédiates sont fréquentes dans les formes graves d'HSA et relèvent de plusieurs mécanismes [88]. L'œdème pulmonaire neurogénique est la complication la plus typique de l'HSA. Dans une étude rétrospective, plus de 90% des patients ayant présenté une mort subite après une HSA présentaient des signes d'œdème pulmonaire à l'autopsie [102]. Le mécanisme physiopathologique est encore mal élucidé ; il se développe rapidement après l'hémorragie. Le facteur déclenchant est hypothétique. Comme pour les altérations cardiaques, une augmentation temporaire ou à long terme de la pression intracrânienne est probablement nécessaire. Le mécanisme le plus retenu est l'activation du système sympathique libérant des quantités élevées à la fois systémiques et tissulaires d'adrénaline et de noradrénaline. Cette stimulation adrénergique est secondaire à des lésions hypothalamiques et/ou du centre vasomoteur au niveau médullaire induit par l'hypertension intracrânienne [90] ou par une hypoperfusion et une ischémie cérébrale précoce, notamment de l'hypothalamus, et liée à une vasoconstriction précoce en relation avec l'extravasation de sang.

Deux mécanismes pathogéniques sont postulés à l'origine de l'œdème pulmonaire après une HSA. Le premier est une dysfonction aiguë du ventricule gauche conduisant à un œdème pulmonaire hydrostatique [103]. Le deuxième est une élévation soudaine de la perméabilité microvasculaire pulmonaire dite neurogène par un changement des forces de Starling (mouvement des fluides entre les capillaires et l'interstice) produisant un œdème riche en protéines (blast injury) [104].

Le tableau clinique, souvent très aigu, est celui d'un œdème aigu du poumon avec une composante mixte lésionnelle et cardiogénique. Le traitement, souvent lourd (ventilation mécanique, PEEP, positionnement du malade...) peut interférer avec celui de l'HSA : diminution de la post-charge pour soulager le cœur contraire à la nécessité de contrôler la pression de perfusion cérébrale en contrôlant la pression artérielle moyenne (PAM).

Dans une étude, l'utilisation de la dobutamine chez les patients présentant un œdème pulmonaire neurogénique diminue les résistances vasculaires pulmonaires indexées et augmente le rapport PaO₂/FiO₂ de manière significative après 6 h de traitement [85]. Les sous groupes présentant un rapport PaO₂/FiO₂ perturbé (moins de 300) n'ont pas été étudiés car le nombre de patients aurait été trop faible pour pouvoir interpréter les résultats. Nous pouvons cependant émettre une hypothèse sur la diminution de la durée de ventilation : la

dobutamine ayant un effet bénéfique sur le rapport ventilation/perfusion, on peut supposer que la récupération respiratoire s'effectue plus rapidement.

Déficit neurologique

Actuellement le fait établi que le vasospasme est la seule cause de déficit neurologique ischémique retardé est remis en cause. Cela repose sur plusieurs constatations. La première est le rôle limité de larges artères dans le contrôle du débit sanguin cérébral. Il existe également une absence de correspondance entre le site, la sévérité du vasospasme confirmé à l'angiographie et l'ischémie cérébrale. Les résultats décevants du traitement du vasospasme sur la clinique et l'aspect d'infarctus cérébraux à l'autopsie concourent à envisager une autre voie que celle du vasospasme [105].

Les grosses artères cérébrales participent aux résistances vasculaires plus que n'importe quelle autre partie du corps. Leur contribution à la régulation du débit sanguin cérébral est, par contre, mineure. Une vasoconstriction d'une des artères cérébrales principales peut se produire ainsi sans diminution du débit sanguin cérébral intraparenchymateux. L'absence de corrélation évidente entre la localisation et la sévérité du vasospasme à l'angiographie et sa symptomatologie ou l'ischémie cérébrale mesurée. Les symptômes des déficits neurologiques retardés apparaissent souvent plusieurs jours après le vasospasme. La présence et l'endroit du vasospasme à l'angiographie ne sont pas reliés avec l'aire de l'infarctus cérébral dans un tiers des cas. Les études autopsiques réalisées chez des patients porteurs d'une HSA révèlent que la majorité des infarctus sont dispersés, petits, triangulaires ou laminaires [106].

Certaines causes d'ischémie, telle la compression mécanique des artères par le déplacement du cerveau, l'œdème cérébral, le resaignement ou l'hydrocéphalie peuvent être actuellement exclues par les techniques d'imageries actuelles. D'autres causes comme l'hypovolémie, l'hypotension ou la déshydratation sont rares car prise en charge par la triple-H thérapie. Ainsi, les théories alternatives sur le déficit neurologique ischémique retardé s'orientent vers les petites artères spasmées, les événements thromboemboliques, les effets toxiques direct de l'HSA ou d'autres effets retardés de l'ischémie globale présente lors de la rupture anévrysmale.

La fréquence d'ischémie cérébrale était plus importante que la fréquence du vasospasme dans les deux groupes. Le seul vasospasme n'explique donc pas l'ischémie qui en résulte. Néanmoins, dans notre étude, d'autres phénomènes peuvent expliquer cette différence. La fréquence de l'hydrocéphalie et de l'œdème cérébral était importante et peuvent être en partie responsable d'ischémie cérébrale, même si l'hydrocéphalie était traitée immédiatement.

Complications de réanimation

De nombreuses complications peuvent survenir au cours de l'HSA. Les premières sont cérébrales : développement d'une hydrocéphalie, d'un œdème cérébral, le resaignement, la rupture de l'hémorragie dans le tissu cérébral, dans le système ventriculaire ou dans l'espace sous-dural et bien sûr le vasospasme. En plus de la symptomatologie neurologique, de nombreuses complications systémiques peuvent apparaître. Les complications les plus fréquemment observées sont l'anémie (36%), l'hypertension artérielle (27%), la fièvre (54%)

et les anomalies hydroélectrolytiques [107]. La mortalité liée à ces complications (22%) est comparable à celle du resaignement (23%) et du vasospasme (22%).

Durant les premières heures suivant l'hémorragie initiale, plus de 15% des patients présentent une soudaine détérioration de la conscience suggérant un resaignement [108]. Le risque de resaignement est plus ou moins également distribué durant les 4 semaines suivantes, avec un risque cumulatif de 40% sans intervention. Après resaignement, le pronostic est mauvais : 80% des patients meurent ou ont de graves séquelles neurologiques. Aucun facteur pronostic de resaignement n'a été retrouvé [109].

La présentation typique de l'hydrocéphalie aiguë est le patient dont la conscience, initialement normale, s'altère progressivement en quelques heures. La déviation des yeux vers le bas et les pupilles en myosis aréactif indiquent une dilatation de la partie proximale de l'aqueduc. La répétition des scanners est impérative pour affirmer le diagnostic. Les patients présentant une hémorragie intraventriculaire ou une hémorragie extensive dans les citernes périmésencéphalique sont prédisposés au développement d'une hydrocéphalie. Pour chaque individu, la taille des ventricules est inversement proportionnelle au niveau de conscience, mais cette relation est fautive entre les patients [110]. En fait, un patient sur cinq présente un élargissement des ventricules au scanner initial et sur cinq d'entre eux, seulement un présente des troubles de la conscience. L'attitude de « wait and see » est justifiée chez les patients dilatés mais stables, une amélioration spontanée apparaissant chez 50% des patients.

Les trois quarts des épisodes d'hyperthermie observés sont liés à une complication infectieuse (pneumopathie, infection urinaire, méningite, bactériémie à point de départ cathéter). Le reste n'a pas de cause retrouvée, et est alors considéré comme d'origine neurologique. La physiopathologie de cette hyperthermie d'origine centrale n'est pas clairement explicitée. Sur une série autopsique, 61% des patients présentent une atteinte hypothalamique [111]. La survenue d'une hyperthermie lors d'un vasospasme symptomatique fait poser l'hypothèse d'une ischémie diencéphalique [112]. L'hyperthermie est un facteur indépendant de mauvais pronostic. Dans une étude prospective incluant 92 patients admis en réanimation après HSA, l'hyperthermie indépendamment d'une infection ou d'un vasospasme accroît le risque d'évolution neurologique péjorative [113]. Néanmoins, il n'est pas possible d'affirmer si l'hyperthermie est délétère en elle-même en accroissant le métabolisme cérébral ou si elle n'est que le reflet de la sévérité de l'atteinte cérébrale.

Les complications infectieuses les plus fréquemment rencontrées sont les pneumopathies (20%), les infections urinaires (13%), les septicémies (8%) et les méningites sur dérivation ventriculaire externe (5%). La survenue de ces complications ne semble pas avoir de conséquence sur le pronostic neurologique des patients [114]. Aucune différence significative n'était notée entre les deux groupes. L'un ou l'autre traitement ne semble pas influencer les complications générales de l'HSA.

Vitesses Doppler

Depuis une vingtaine d'années, le Doppler transcrânien est utilisé dans le diagnostic du vasospasme cérébral. Ce diagnostic est basé sur un principe hémodynamique simple : les vitesses du débit sanguin dans une artère cérébrale est inversement proportionnel à l'aire de la lumière de cette artère. Le Doppler transcrânien est une méthode de détermination des vitesses dans les artères cérébrales basales. Elle est non invasive et reproductible au lit du patient. Certains auteurs ont évoqués le remplacement de l'angiographie par le Doppler

transcrânien. Le degré de vasospasme dans les vaisseaux cérébraux est corrélé avec l'accélération des vitesses du débit sanguin lorsqu'ils se rétrécissent.

La technique du Doppler transcrânien fut initialement développée pour le diagnostic du vasospasme cérébral. Son utilisation est décrite depuis une vingtaine d'années. La technique repose sur l'insonation, à travers la fenêtre temporale, des gros troncs artériels intracrâniens, au moyen d'une sonde Doppler de 2 Mhz, permettant ainsi le recueil des vitesses d'écoulement des hématies dans les principales artères du polygone de Willis. Cette technique présente, un intérêt du fait de son caractère non invasif, de sa faisabilité au lit du malade, de façon répétitive, quotidienne, avec une courbe d'apprentissage rapide.

La vitesse moyenne des globules rouges (Vm) mesurée par le Doppler est un témoin indirect du débit sanguin cérébral. En effet, le débit est égal au produit de la Vm et de la section (s) du vaisseau ($Q=Vm * s$). Le spasme est un rétrécissement significatif de la lumière du vaisseau. Ce rétrécissement entraîne une augmentation importante de la vitesse des globules rouges (Vm).

Le diagnostic de vasospasme est basé sur l'augmentation de Vm dans l'artère cérébrale concernée. Au niveau de l'artère cérébrale moyenne, on peut ainsi retenir :

- vasospasme sévère : $Vm > 200$ cm/s
- vasospasme modéré : Vm entre 120 et 200 cm/s
- absence de vasospasme : $Vm < 120$ cm/s

L'utilisation de l'index de Lindegaard (rapport des Vm de l'artère cérébrale moyenne et l'artère carotide interne) est décrit pour permettre d'établir la distinction entre un vasospasme et une hyperhémie [115]. Cet indice n'améliore pas les résultats du Doppler en termes de sensibilité et de spécificité.

L'index de pulsatilité (IP) (ratio entre différence vitesses systolique moins diastolique (pulsé) et vitesse moyenne ; $IP = (Vs-Vd)/Vm$) n'intervient pas dans le diagnostic de spasme des gros troncs. Dans cette situation, toutes les vitesses sont augmentées et ce sont les variations de la vitesse moyenne qui sont corrélées aux variations du calibre artériel. Pour avoir une variation d'IP, il faut une constriction des petites artéioles en aval du gros tronc étudié : écrasement par hypertension intracrânienne ou vasoconstriction directe par hyperventilation ou spasme des petits troncs. Il y a alors une baisse relative des vitesses diastoliques par rapport aux vitesses systoliques et donc augmentation de l'IP.

De nombreuses études évaluent l'utilisation du Doppler transcrânien dans le diagnostic de vasospasme. L'augmentation des vitesses moyennes (Vm) au niveau de l'artère cérébrale moyenne permet de suspecter la présence d'un vasospasme avec une bonne corrélation clinique et angiographique. Une première étude, en 1999, évalue la corrélation entre Doppler transcrânien et angiographie, et permet de dégager deux valeurs seuils dans le diagnostic de vasospasme angiographique au niveau de l'artère cérébrale moyenne : une Vm supérieure à 120 cm/s présente une sensibilité de 88% et une valeur prédictive négative de 94%, une Vm supérieure à 200 cm/s présente une spécificité de 98% et une valeur prédictive positive de 87% [116]. La valeur prédictive du Doppler transcrânien est nettement moins bonne pour des Vm comprises entre 120 et 200 cm/s. La méta-analyse publiée en 2001 montre une sensibilité de 67% et une spécificité de 99% du Doppler transcrânien en incluant des études disparates en termes de qualité de réalisation et surtout hétérogènes dans le choix des valeurs seuil de Vm [117]. En 2002, une étude comparant angiographie et Doppler transcrânien dans le diagnostic de vasospasme symptomatique trouve pour des Vm au niveau de l'artère cérébrale moyenne supérieures à 120 cm/s, une sensibilité de 67% et une spécificité de 78%, résultats meilleurs que ceux retrouvés au niveau de l'artère cérébrale antérieure [37]. Les éléments diagnostiques fournis par le Doppler transcrânien sont pertinents pour des valeurs extrêmes, mais sont

beaucoup moins discriminatifs pour les valeurs intermédiaires. Le Doppler transcrânien est donc insuffisant pour poser un diagnostic de certitude de spasme localisé.

Le doppler transcrânien présente des limites. La bonne corrélation entre Vm et vasospasme clinique ou angiographique au niveau des artères cérébrales moyennes n'est pas retrouvée pour les autres artères du polygone de Willis. La plupart des études retrouvent des résultats décevants en terme de sensibilité et de spécificité pour les artères cérébrales antérieures et la carotide interne [37, 117]. Le Doppler a donc moins d'intérêt comme valeur localisatrice du vasospasme. De plus, le doppler transcrânien n'informe pas sur le débit local, seul élément potentiellement prédictif de l'ischémie cérébrale.

Le Doppler transcrânien est donc un outil diagnostique de vasospasme de part sa simplicité et sa répétitivité au lit du malade. Il est également un examen peu invasif et fiable. Néanmoins, sa sensibilité et sa spécificité ne permettent pas d'en faire

Nous avons rencontré de grandes difficultés à obtenir des résultats de doppler transcrânien. D'une part, le service de réanimation polyvalente de l'HGRG comporte une équipe médicale nombreuse. Ainsi, différents médecins ont pu réaliser une mesure de Doppler chez un même patient. La reproductibilité de l'examen est donc mise en cause. D'autre part, certains médecins ne maîtrisent pas la technique ou n'ont pu la réaliser par manque de temps, notamment lors des gardes le week-end où le médecin est souvent appelé pour gérer des patients plus graves. Il est, de plus, difficile de déterminer le moment précis pendant lequel réaliser le Doppler transcrânien. Les autres moyens diagnostiques du vasospasme sont plus lourds pour le patient : l'angiographie est invasive, l'IRM difficile à réaliser quotidiennement et coûteuse comme le scanner.

Un autre problème est le vaisseau à explorer. La sensibilité du Doppler transcrânien est relativement bonne lorsque le vasospasme siège au niveau de l'artère cérébrale moyenne ou de l'artère carotide interne. Il devient médiocre lorsqu'il intéresse l'artère cérébrale antérieure. Ainsi, seul le vasospasme de l'artère cérébrale moyenne peut être prédit avec une sensibilité et une spécificité suffisante pour être validé en pratique clinique. Le diagnostic par Doppler transcrânien pour les autres artères reste peu fiable [28].

Tableau 9 : valeurs prédictives des vélocimétries moyennes en fonction des vaisseaux explorés par examen Doppler d'après la conférence d'experts sur la prévention, le diagnostic et le traitement du vasospasme [28].

	Se	Sp	VPP	VNN
Artère cérébrale moyenne	67	99	97	78
Artère cérébrale antérieure	42	76	56	69
Artère carotide interne	25	91	73	56
Tronc basilaire	77	79	63	88

Durée d'hospitalisation et de ventilation

Notre étude montrait une différence significative en faveur du groupe dobutamine sur les durées d'hospitalisation et de ventilation. Ce phénomène nous semble difficile à expliquer. En effet, les autres paramètres pouvant expliquer une augmentation de la durée de séjour et de ventilation sont comparables dans les deux groupes (complications notamment pneumopathies, score IGS 2 et WFNS, âge...). Une des hypothèses envisageables est l'action

cardiaque de la dobutamine. Il est cependant difficile de statuer sur la raison de cette différence, l'étude des sous-groupes n'ayant pas pu être réalisée.

4) Biais de l'étude

Afin de limiter les biais de sélection, l'étude était randomisée. Il était impossible, par éthique, de réaliser un traitement en double aveugle, c'est pourquoi seul le patient ne connaissait pas le traitement qu'il recevait. Ainsi, un biais d'interprétation peut subsister.

Le traitement des patients, notamment anti-hypertenseur, n'a pas été pris en compte. Les patients présentant une HTA avant la rupture anévrysmale

L'un des principaux problèmes de cette étude est le faible nombre de patients, et le manque de puissance qui en résulte. Un nombre plus important de patients nous aurait permis d'étudier les sous-groupes de population et peut-être mettre en évidence une différence entre les groupes pour l'incidence du vasospasme.

Un autre biais est l'ajout de noradrénaline dans le groupe dobutamine. De part ses propriétés vasodilatatrices, la pression artérielle moyenne était insuffisante pour assurer une pression de perfusion correcte (supérieure à 60 mmHg). La durée d'utilisation de la noradrénaline était courte, en moyenne 2 jours et se situait dans les premiers jours d'instauration du traitement.

Nous avons également rencontré des difficultés dans le recueil des données. Comme nous l'avons indiqué précédemment, tous les médecins ne sont pas formés au Doppler transcrânien. Ces derniers peuvent donc être moins enclins à inclure des patients qu'ils ne pourront pas suivre.

5) Implications cliniques

Notre étude ne montrait pas de différence entre les deux groupes sur l'incidence du vasospasme et sur les complications de l'HSA. La durée de ventilation et d'hospitalisation en réanimation était plus courte dans le groupe dobutamine. La dobutamine, cependant, n'empêche pas l'utilisation de la noradrénaline, au moins au début du traitement. La dobutamine semble néanmoins intéressante à utiliser conjointement avec la noradrénaline, notamment pour les populations présentant des défaillances cardiaques ou pulmonaires. Elle semble également intéressante pour réduire la durée d'utilisation de la noradrénaline. Pour confirmer ces résultats, il serait nécessaire de réaliser une étude multicentrique afin d'obtenir un nombre de patients plus important et augmenter la puissance de l'étude. De même, il serait intéressant d'étudier les sous-groupes de population tels que les patients présentant une complication cardiaque ou pulmonaire de l'HSA à l'entrée en réanimation.

CONCLUSION

La dobutamine est un médicament intéressant dans la prise en charge de l'hémorragie sous-arachnoïdienne en réanimation. Elle semble diminuer la durée de ventilation et d'hospitalisation en réanimation. Elle ne diminue pas l'incidence du vasospasme et les complications de l'HSA. A cause de ses propriétés vasodilatatrices, elle n'empêche pas l'utilisation de la noradrénaline mais réduit sa durée d'utilisation. Il serait intéressant de réaliser une étude à plus grande échelle afin de confirmer ces constatations et étudier plus spécifiquement les sous-groupes de population présentant les complications cardiaques et pulmonaires de l'HSA.

REFERENCES

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS: Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003, 2(1):43-53.
2. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ: Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007, 369(9558):306-318.
3. Brisman JL, Song JK, Newell DW: Cerebral aneurysms. *N Engl J Med* 2006, 355(9):928-939.
4. Johnston SC, Selvin S, Gress DR: The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1998, 50(5):1413-1418.
5. Dorsch NW: The effect and management of delayed vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998, 38 Suppl:156-160.
6. Treggiari MM, Walder B, Suter PM, Romand JA: Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003, 98(5):978-984.
7. Sen J, Belli A, Albon H, Morgan L, Petzold A, Kitchen N: Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 2003, 2(10):614-621.
8. Lambert G, Naredi S, Eden E, Rydenhag B, Friberg P: Monoamine metabolism and sympathetic nervous activation following subarachnoid haemorrhage: influence of gender and hydrocephalus. *Brain Res Bull* 2002, 58(1):77-82.
9. Dilraj A, Botha JH, Rambiritch V, Miller R, van Dellen JR: Levels of catecholamine in plasma and cerebrospinal fluid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1992, 31(1):42-50; discussion 50-41.
10. Duff TA, Scott G, Feilbach JA: Ultrastructural evidence of arterial denervation following experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1986, 64(2):292-297.
11. 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* 2003, 53(5):1044-1051; discussion 1051-1042.
12. Hadeishi H, Mizuno M, Suzuki A, Yasui N: Hyperdynamic therapy for cerebral vasospasm. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1990, 30(5):317-323.
13. Mayer SA, Lin J, Homma S, Solomon RA, Lennihan L, Sherman D, Fink ME, Beckford A, Klebanoff LM: Myocardial injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999, 30(4):780-786.
14. Levy ML, Rabb CH, Zelman V, Giannotta SL: Cardiac performance enhancement from dobutamine in patients refractory to hypervolemic therapy for cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 1993, 79(4):494-499.
15. Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, Civit T, Ducrocq X, Bracard S, Hepner H, Picard L, Laxenaire MC: Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999, 30(7):1402-1408.
16. Dorsch NWC KM: A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage, part 1: incidence and effects. *J Clin Neurosci* 1994, 1:19-26.
17. Pluta RM: Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther* 2005, 105(1):23-56.
18. Pluta RM, Afshar JK, Boock RJ, Oldfield EH: Temporal changes in perivascular concentrations of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and methemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1998, 88(3):557-561.

19. Martin W, Villani GM, Jothianandan D, Furchgott RF: Blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation of rabbit aorta by certain ferrous hemoproteins. *J Pharmacol Exp Ther* 1985, 233(3):679-685.
20. Matz PG, Massa SM, Weinstein PR, Turner C, Panter SS, Sharp FR: Focal hyperexpression of hemeoxygenase-1 protein and messenger RNA in rat brain caused by cellular stress following subarachnoid injections of lysed blood. *J Neurosurg* 1996, 85(5):892-900.
21. Kwan AL, Solenski NJ, Kassell NF, Lee KS: Inhibition of nitric oxide generation and lipid peroxidation attenuates hemolysate-induced injury to cerebrovascular endothelium. *Acta Neurochir (Wien)* 1997, 139(3):240-247; discussion 247-248.
22. Lyons MA, Shukla R, Zhang K, Pyne GJ, Singh M, Biehle SJ, Clark JF: Increase of metabolic activity and disruption of normal contractile protein distribution by bilirubin oxidation products in vascular smooth-muscle cells. *J Neurosurg* 2004, 100(3):505-511.
23. Kwan AL, Lin CL, Yanamoto H, Howng SL, Kassell NF, Lee KS: Systemic administration of the potassium channel activator cromakalim attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1998, 42(2):347-350; discussion 350-341.
24. Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ: Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2005, 36(8):1627-1632.
25. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, Liao JK: Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998, 95(15):8880-8885.
26. Zimmermann M: Endothelin in cerebral vasospasm. Clinical and experimental results. *J Neurosurg Sci* 1997, 41(2):139-151.
27. Roux S, Breu V, Ertel SI, Clozel M: Endothelin antagonism with bosentan: a review of potential applications. *J Mol Med* 1999, 77(4):364-376.
28. Berre J, Gabrillargues J, Audibert G, Hans P, Bonafe A, Boulard G, Lejeune JP, Bruder N, De Kersaint-Gilly A, Ravussin P et al: [Vasospasm after severe subarachnoid haemorrhage: diagnosis and treatment]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005, 24(7):761-774.
29. Qureshi AI, Sung GY, Razumovsky AY, Lane K, Straw RN, Ulatowski JA: Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2000, 28(4):984-990.
30. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, McClelland RL, Fulgham JR, Manno EM, Atkinson JL, Wijidicks EF: Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004, 35(8):1862-1866.
31. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999, 30(11):2268-2271.
32. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH: Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery* 2005, 56(4):633-654; discussion 633-654.
33. Goddard AJ, Raju PP, Gholkar A: Does the method of treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms influence the incidence and duration of cerebral vasospasm and clinical outcome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004, 75(6):868-872.

34. Fisher CM, Roberson GH, Ojemann RG: Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm--the clinical manifestations. *Neurosurgery* 1977, 1(3):245-248.
35. Rousseaux P, Scherpereel B, Bernard MH, Graftieaux JP, Guyot JF: Fever and cerebral vasospasm in ruptured intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 1980, 14(6):459-465.
36. McGirt MJ, Mavropoulos JC, McGirt LY, Alexander MJ, Friedman AH, Laskowitz DT, Lynch JR: Leukocytosis as an independent risk factor for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003, 98(6):1222-1226.
37. Suarez JI, Qureshi AI, Yahia AB, Parekh PD, Tamargo RJ, Williams MA, Ulatowski JA, Hanley DF, Razumovsky AY: Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage: evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution. *Crit Care Med* 2002, 30(6):1348-1355.
38. Raymond J, Roy D: Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. *Neurosurgery* 1997, 41(6):1235-1245; discussion 1245-1236.
39. Otawara Y, Ogasawara K, Ogawa A, Sasaki M, Takahashi K: Evaluation of vasospasm after subarachnoid hemorrhage by use of multislice computed tomographic angiography. *Neurosurgery* 2002, 51(4):939-942; discussion 942-933.
40. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Findlay JM: CT angiography for the detection of cerebral vasospasm in patients with acute subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000, 21(6):1011-1015.
41. Harrigan MR, Magnano CR, Guterman LR, Hopkins LN: Computed tomographic perfusion in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: new application of an existent technique. *Neurosurgery* 2005, 56(2):304-317; discussion 304-317.
42. van der Schaaf I, Wermer MJ, van der Graaf Y, Hoff RG, Rinkel GJ, Velthuis BK: CT after subarachnoid hemorrhage: relation of cerebral perfusion to delayed cerebral ischemia. *Neurology* 2006, 66(10):1533-1538.
43. Wintermark M, Ko NU, Smith WS, Liu S, Higashida RT, Dillon WP: Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006, 27(1):26-34.
44. Condet A, Auliac S, Bracard S, Anxionnat R, Schmitt E, Lacour JC, Braun M, Meloneto J, Cordebar A, Yin L, Picard L: Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: interest in diffusion-weighted MR imaging. *Stroke* 2001, 32(8):1818-1824.
45. Milburn JM, Moran CJ, Cross DT, 3rd, Diringner MN, Pilgram TK, Dacey RG, Jr.: Increase in diameters of vasospastic intracranial arteries by intraarterial papaverine administration. *J Neurosurg* 1998, 88(1):38-42.
46. Boker DK, Solymosi L, Wassmann H: Immediate postangiographic intraarterial treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage with nimodipine. Report on 3 cases. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1985, 28 Suppl 1:118-120.
47. Thomas JE, McGinnis G: Safety of intraventricular sodium nitroprusside and thiosulfate for the treatment of cerebral vasospasm in the intensive care unit setting. *Stroke* 2002, 33(2):486-492.
48. Polin RS, Coenen VA, Hansen CA, Shin P, Baskaya MK, Nanda A, Kassell NF: Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2000, 92(2):284-290.
49. Bejjani GK, Bank WO, Olan WJ, Sekhar LN: The efficacy and safety of angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1998, 42(5):979-986; discussion 986-977.

50. Yamamoto Y, Smith RR, Bernanke DH: Mechanism of action of balloon angioplasty in cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 1992, 30(1):1-5; discussion 5-6.
51. Megyesi JF, Vollrath B, Cook DA, Chen MH, Findlay JM: Long-term effects of in vivo angioplasty in normal and vasospastic canine carotid arteries: pharmacological and morphological analyses. *J Neurosurg* 1999, 91(1):100-108.
52. Murai Y, Kominami S, Kobayashi S, Mizunari T, Teramoto A: The long-term effects of transluminal balloon angioplasty for vasospasms after subarachnoid hemorrhage: analyses of cerebral blood flow and reactivity. *Surg Neurol* 2005, 64(2):122-126; discussion 127.
53. Linskey ME, Horton JA, Rao GR, Yonas H: Fatal rupture of the intracranial carotid artery during transluminal angioplasty for vasospasm induced by subarachnoid hemorrhage. Case report. *J Neurosurg* 1991, 74(6):985-990.
54. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Boone SC, Chou SN, Kelly DL, Weir BK, Crabbe RA et al: Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1983, 308(11):619-624.
55. Boet R, Mee E: Magnesium sulfate in the management of patients with Fisher Grade 3 subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *Neurosurgery* 2000, 47(3):602-606; discussion 606-607.
56. van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, Dirven CM, van Gijn J, Vermeulen M, Rinkel GJ: Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke* 2005, 36(5):1011-1015.
57. Wong GK, Chan MT, Boet R, Poon WS, Gin T: Intravenous magnesium sulfate after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006, 18(2):142-148.
58. Singhal AB, Topcuoglu MA, Dorer DJ, Ogilvy CS, Carter BS, Koroshetz WJ: SSRI and statin use increases the risk for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2005, 64(6):1008-1013.
59. Gertz K, Laufs U, Lindauer U, Nickenig G, Bohm M, Dirnagl U, Endres M: Withdrawal of statin treatment abrogates stroke protection in mice. *Stroke* 2003, 34(2):551-557.
60. McGirt MJ, Lynch JR, Parra A, Sheng H, Pearlstein RD, Laskowitz DT, Pelligrino DA, Warner DS: Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2002, 33(12):2950-2956.
61. Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, Floyd J, Friedman AH, Coon AL, Blessing R, Alexander MJ, Graffagnino C, Warner DS et al: Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke* 2005, 36(9):2024-2026.
62. Muizelaar JP, Becker DP: Induced hypertension for the treatment of cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. Direct effect on cerebral blood flow. *Surg Neurol* 1986, 25(4):317-325.
63. Yamakami I, Isobe K, Yamaura A: Effects of intravascular volume expansion on cerebral blood flow in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 1987, 21(3):303-309.
64. Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, Beck DW, Drake CG, Adams HP: Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 1982, 11(3):337-343.
65. Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, Medina M, Williams FC, Jr.: Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. *Stroke* 1987, 18(2):365-372.

66. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, Beckford A, Paik MC, Zhang H, Wu YC, Klebanoff LM, Raps EC, Solomon RA: Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage : a randomized controlled trial. *Stroke* 2000, 31(2):383-391.
67. Rosenwasser RH, Delgado TE, Buchheit WA, Freed MH: Control of hypertension and prophylaxis against vasospasm in cases of subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *Neurosurgery* 1983, 12(6):658-661.
68. Yano K, Kuroda T, Tanabe Y, Yamada H: Preventive therapy against delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: trials of thromboxane A2 synthetase inhibitor and hyperdynamic therapy. *Acta Neurochir (Wien)* 1993, 125(1-4):15-19.
69. Egge A, Waterloo K, Sjöholm H, Solberg T, Ingebrigtsen T, Romner B: Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery* 2001, 49(3):593-605; discussion 605-596.
70. Rinkel GJE FV, Algra A, et al: Circulatory volum expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rav* 2004:CD000483.
71. Maroon JC, Nelson PB: Hypovolemia in patients with subarachnoid hemorrhage: therapeutic implications. *Neurosurgery* 1979, 4(3):223-226.
72. Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn J: Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful? *Ann Neurol* 1985, 17(2):137-140.
73. Hino A, Mizukawa N, Tenjin H, Imahori Y, Taketomo S, Yano I, Nakahashi H, Hirakawa K: Postoperative hemodynamic and metabolic changes in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989, 20(11):1504-1510.
74. Naval NS, Stevens RD, Mirski MA, Bhardwaj A: Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006, 34(2):511-524.
75. Hoh BL, Carter BS, Ogilvy CS: Risk of hemorrhage from unsecured, unruptured aneurysms during and after hypertensive hypervolemic therapy. *Neurosurgery* 2002, 50(6):1207-1211; discussion 1211-1202.
76. Hansen-Schwartz J, Vajkoczy P, Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH: Cerebral vasospasm: looking beyond vasoconstriction. *Trends Pharmacol Sci* 2007, 28(6):252-256.
77. Lad SP, Guzman R, Kelly ME, Li G, Lim M, Lovbald K, Steinberg GK: Cerebral perfusion imaging in vasospasm. *Neurosurg Focus* 2006, 21(3):E7.
78. Firlik AD, Kaufmann AM, Wechsler LR, Firlik KS, Fukui MB, Yonas H: Quantitative cerebral blood flow determinations in acute ischemic stroke. Relationship to computed tomography and angiography. *Stroke* 1997, 28(11):2208-2213.
79. Keller TS, McGillicuddy JE, LaBond VA, Kindt GW: Modification of focal cerebral ischemia by cardiac output augmentation. *J Surg Res* 1985, 39(5):420-432.
80. Tone O, Tomita H, Tamaki M, Hara M, Inaji M: Correlation between cardiac output and cerebral blood flow following subarachnoid hemorrhage. *Keio J Med* 2000, 49 Suppl 1:A151-153.
81. Muench E, Horn P, Bauhuf C, Roth H, Philipps M, Hermann P, Quintel M, Schmiedek P, Vajkoczy P: Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2007, 35(8):1844-1851; quiz 1852.
82. Cruickshank JM, Neil-Dwyer G, Stott AW: Possible role of catecholamines, corticosteroids, and potassium in production of electrocardiographic abnormalities associated with subarachnoid haemorrhage. *Br Heart J* 1974, 36(7):697-706.

83. Naredi S, Lambert G, Eden E, Zall S, Runnerstam M, Rydenhag B, Friberg P: Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2000, 31(4):901-906.
84. Naredi S, Lambert G, Friberg P, Zall S, Eden E, Rydenhag B, Tylman M, Bengtsson A: Sympathetic activation and inflammatory response in patients with subarachnoid haemorrhage. *Intensive Care Med* 2006, 32(12):1955-1961.
85. Deehan SC, Grant IS: Haemodynamic changes in neurogenic pulmonary oedema: effect of dobutamine. *Intensive Care Med* 1996, 22(7):672-676.
86. Kuroiwa T, Morita H, Tanabe H, Ohta T: Significance of ST segment elevation in electrocardiograms in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)* 1995, 133(3-4):141-146.
87. Weir BK: Pulmonary edema following fatal aneurysm rupture. *J Neurosurg* 1978, 49(4):502-507.
88. Macrea LM, Tramer MR, Walder B: Spontaneous subarachnoid hemorrhage and serious cardiopulmonary dysfunction--a systematic review. *Resuscitation* 2005, 65(2):139-148.
89. Masuda T, Sato K, Yamamoto S, Matsuyama N, Shimohama T, Matsunaga A, Obuchi S, Shiba Y, Shimizu S, Izumi T: Sympathetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model. *Stroke* 2002, 33(6):1671-1676.
90. Simon RP, Gean-Marton AD, Sander JE: Medullary lesion inducing pulmonary edema: a magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 1991, 30(5):727-730.
91. Timek T, Vahl CF, Bonz A, Schaffer L, Rosenberg M, Hagl S: Triiodothyronine reverses depressed contractile performance after excessive catecholamine stimulation. *Ann Thorac Surg* 1998, 66(5):1618-1625.
92. Novitzky D, Wicomb WN, Cooper DK, Rose AG, Reichart B: Prevention of myocardial injury during brain death by total cardiac sympathectomy in the Chacma baboon. *Ann Thorac Surg* 1986, 41(5):520-524.
93. Rudehill A, Gordon E, Sundqvist K, Sylven C, Wahlgren NG: A study of ECG abnormalities and myocardial specific enzymes in patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982, 26(4):344-350.
94. Davies KR, Gelb AW, Manninen PH, Boughner DR, Bisnaire D: Cardiac function in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a study of electrocardiographic and echocardiographic abnormalities. *Br J Anaesth* 1991, 67(1):58-63.
95. Kitahara T, Masuda T, Soma K: [The etiology of sudden cardiopulmonary arrest in subarachnoid hemorrhage]. *No Shinkei Geka* 1993, 21(9):781-786.
96. Zaroff JG, Rordorf GA, Ogilvy CS, Picard MH: Regional patterns of left ventricular systolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage: evidence for neurally mediated cardiac injury. *J Am Soc Echocardiogr* 2000, 13(8):774-779.
97. Parr MJ, Finfer SR, Morgan MK: Reversible cardiogenic shock complicating subarachnoid haemorrhage. *Bmj* 1996, 313(7058):681-683.
98. Toussaint LG, 3rd, Friedman JA, Wijdicks EF, Piepgras DG, Pichelmann MA, McIver JI, McClelland RL, Nichols DA, Meyer FB, Atkinson JL: Survival of cardiac arrest after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2005, 57(1):25-31; discussion 25-31.
99. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich ND, Parra A, Commichau C, Fitzsimmons BF, Connolly ES, Mayer SA: Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 2005, 112(18):2851-2856.

100. Tung PP, Olmsted E, Kopelnik A, Banki NM, Drew BJ, Ko N, Lawton MT, Smith W, Foster E, Young WL et al: Plasma B-type natriuretic peptide levels are associated with early cardiac dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2005, 36(7):1567-1569.
101. Naidech A, Du Y, Kreiter KT, Parra A, Fitzsimmons BF, Lavine SD, Connolly ES, Mayer SA, Commichau C: Dobutamine versus milrinone after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2005, 56(1):21-26 discussion 26-27.
102. Schievink WI, Wijdicks EF, Parisi JE, Piepgras DG, Whisnant JP: Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1995, 45(5):871-874.
103. Smith WS, Matthay MA: Evidence for a hydrostatic mechanism in human neurogenic pulmonary edema. *Chest* 1997, 111(5):1326-1333.
104. Colice GL, Matthay MA, Bass E, Matthay RA: Neurogenic pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 1984, 130(5):941-948.
105. Stein SC, Levine JM, Nagpal S, LeRoux PD: Vasospasm as the sole cause of cerebral ischemia: how strong is the evidence? *Neurosurg Focus* 2006, 21(3):E2.
106. Neil-Dwyer G, Lang DA, Doshi B, Gerber CJ, Smith PW: Delayed cerebral ischaemia: the pathological substrate. *Acta Neurochir (Wien)* 1994, 131(1-2):137-145.
107. Solenski NJ, Haley EC, Jr., Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, Torner JC: Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med* 1995, 23(6):1007-1017.
108. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S: Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke* 2001, 32(5):1176-1180.
109. Roos YB, de Haan RJ, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M: Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, 68(3):337-341.
110. van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks EF, Vermeulen M, van Crevel H: Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1985, 63(3):355-362.
111. Crompton MR: Hypothalamic lesions following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain* 1963, 86:301-314.
112. Jenkins JS, Buckell M, Carter AB, Westlake S: Hypothalamic-pituitary-adrenal function after subarachnoid haemorrhage. *Br Med J* 1969, 4(5685):707-709.
113. Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS, Chang Y, Ogilvy CS, Rordorf G, Schwamm LH, Koroshetz WJ, McDonald CT: Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology* 2001, 56(10):1299-1304.
114. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, Parra A, Connolly ES, Mayer SA: Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006, 34(3):617-623; quiz 624.
115. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P: Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. *Acta Neurochir (Wien)* 1989, 100(1-2):12-24.
116. Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM: Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1999, 44(6):1237-1247; discussion 1247-1238.

117. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramer MR: Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke* 2001, 32(10):2292-2298.

ANNEXES

**Hypertension artérielle induite par
noradrénaline versus haut débit cardiaque
induit par la dobutamine
dans la prise en charge de l'hémorragie
méningée suite à une rupture d'anévrisme.**

Madame, Monsieur,

Vous avez été hospitalisé pour un saignement intra-crânien découvert au scanner cérébral dans le service de neurochirurgie. Vous allez bénéficier d'une artériographie cérébrale. Si celle-ci authentifie un anévrisme cérébral, une hospitalisation en réanimation sera nécessaire avec mise en place d'un traitement pour éviter la contraction (vasospasme) des artères cérébrales liée à la présence de sang dans le cerveau.

Actuellement dans le service, deux traitements sont utilisés (dobutamine ou noradrénaline). Nous aimerions savoir si un des deux traitements est meilleur que l'autre. Pour cela, nous vous proposons de participer à une étude dont le but est de comparer les résultats en terme de diminution du risque du vasospasme.

Si vous acceptez de participer à cette étude, le produit utilisé sera tiré au sort. Vous ne saurez pas quelle technique aura été utilisée. En revanche le réanimateur qui s'occupera de vous et qui vous surveillera durant votre hospitalisation connaîtra le produit. Les données recueillies seront recueillies durant votre hospitalisation en réanimation.

La prise en charge sera identique à d'habitude et n'entraînera aucun changement pour votre prise en charge.

Les risques liés à cet essai sont ceux inhérents à toute hospitalisation en réanimation et aux hémorragies méningées suite à une rupture d'anévrisme (resaignement, œdème cérébral, déficit neurologique, hydrocéphalie aigüe, infection). En cas de complication durant l'hospitalisation, le réanimateur chargé de votre surveillance pourra arrêter à tout moment le protocole s'il le juge nécessaire.

Ce protocole a reçu l'accord du CCPPRB (comité consultatif de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale) n°2 des Pays de Loire en date du .

Vous n'êtes pas obligé de répondre dans l'immédiat. En cas de réponse positive, vous pourrez cependant changer d'avis jusqu'au moment du début de l'hospitalisation en réanimation et à tout moment après.

Le bilan et les évaluations réalisés en réanimation sont ceux habituellement pratiqués dans ce type de pathologie (prise de sang à l'arrivée en réanimation pour rechercher une anémie, des troubles de la coagulation ou des troubles ioniques et une radiographie pulmonaire).

Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une demande d'autorisation à la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés) en application des articles 40-1 et suivants de la loi « informatique et libertés ». Les données médicales vous concernant, ne seront transmises qu'au promoteur et le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées, dans des conditions garantissant leur confidentialité. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès de l'investigateur.

Le comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale de Nantes (CCPPRB n°2 des Pays de Loire), siégeant à _____, a donné un avis favorable en date du _____ au déroulement de cet essai. Une assurance couvrant ce projet à été souscrite par le CHU de Nantes, promoteur de l'étude.

Votre participation à ce projet est librement consentie. Si vous deviez changer d'avis, vous pourriez interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice quant à la qualité de votre prise en charge médicale. Votre médecin vous proposerait alors un autre traitement susceptible de vous convenir.

**Hypertension artérielle induite par
noradrénaline versus haut débit cardiaque
induit par la dobutamine
dans la prise en charge de l'hémorragie
mningée suite à une rupture d'anévrysme.**

Madame, Monsieur,

Votre parent(e), conjoint(e) a été hospitalisé(e) pour un saignement intra-crânien découverte au scanner cérébral dans le service de neurochirurgie. Il ou elle va bénéficier d'une artériographie cérébrale. Si celle-ci authentifie un anévrysme cérébral, une hospitalisation en réanimation sera nécessaire avec mise en place d'un traitement pour éviter la contraction (vasospasme) des artères cérébrales liée à la présence de sang dans le cerveau.

Actuellement dans le service, deux traitements sont utilisés (dobutamine ou noradrénaline). Nous aimerions savoir si un des deux traitements est meilleur que l'autre. Pour cela, nous proposons de participer à une étude dont le but est de comparer les résultats en terme de diminution du risque du vasospasme.

Si vous acceptez la participation à cette étude, le produit utilisé sera tiré au sort. Vous ne saurez pas quelle technique aura été utilisée. En revanche, le réanimateur qui s'occupera de votre parent(e) ou conjoint(e) et qui le ou la surveillera durant son hospitalisation connaîtra le produit. Les données recueillies seront recueillies durant son hospitalisation en réanimation. La prise en charge sera identique à d'habitude et n'entraînera aucun changement pour sa prise en charge.

Les risques liés à cet essai sont ceux inhérents à toute hospitalisation en réanimation et aux hémorragies mningées suite à une rupture d'anévrysme (resaignement, œdème cérébral, déficit neurologique, hydrocéphalie aigüe, infection). En cas de complication durant l'hospitalisation, le réanimateur chargé de sa surveillance pourra arrêter à tout moment le protocole s'il le juge nécessaire.

Ce protocole a reçu l'accord du CCPPRB (comité consultatif de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale) n°2 des Pays de Loire en date du .

Vous n'êtes pas obligé de répondre dans l'immédiat. En cas de réponse positive, vous pourrez cependant changer d'avis jusqu'au moment du début de l'hospitalisation en réanimation et à tout moment après.

Le bilan et les évaluations réalisés en réanimation sont ceux habituellement pratiqués dans ce type de pathologie (prise de sang à l'arrivée en réanimation pour rechercher une anémie, des troubles de la coagulation ou des troubles ioniques et une radiographie pulmonaire).

Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une demande d'autorisation à la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés) en application des articles 40-1 et suivants de la loi « informatique et libertés ». Les données médicales vous concernant, ne seront transmises qu'au promoteur et le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées, dans des conditions garantissant leur confidentialité. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès de l'investigateur.

Le comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale de Nantes (CCPPRB n°2 des Pays de Loire), siégeant à _____, a donné un avis favorable en date du _____ au déroulement de cet essai. Une assurance couvrant ce projet à été souscrite par le CHU de Nantes, promoteur de l'étude.

Votre accord à ce projet est librement consentie. Si vous deviez changer d'avis, vous pourriez interrompre la participation à tout moment sans aucun préjudice quant à la qualité de la prise en charge médicale. Le médecin proposerait alors un autre traitement susceptible de convenir à votre parent(e) ou conjoint(e).

**Hypertension artérielle induite par noradrénaline
versus haut débit cardiaque induit par la dobutamine
dans la prise en charge de l'hémorragie
méningée suite à une rupture d'anévrisme.**

Consentement de participation de :

NOM

PRENOM

ADRESSE

DATE DE NAISSANCE

Je soussigné(e) déclare avoir été
informé des buts et modalités de l'étude.

Le Docteur m'a clairement présenté le protocole, m'indiquant que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Afin d'éclairer ma décision, il m'a remis une lettre d'information précisant les implications d'un tel protocole, à savoir : le but de la recherche, sa méthodologie, sa durée, les bénéfices attendus, ses éventuelles contraintes, les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme, l'avis favorable du CCPPRB, en date du

J'ai pu poser toutes les questions nécessaires, notamment sur l'ensemble des éléments déjà cités, afin d'avoir une compréhension réelle de l'information transmise. J'ai obtenu des réponses claires et adaptées, afin que je puisse me faire mon propre jugement.

Toutes les données et informations me concernant resteront strictement confidentielles. Seul le Docteur y aura donc accès ainsi qu'éventuellement un représentant du promoteur et des autorités de santé.

J'ai pris connaissance de mon droit d'accès et de rectification des informations nominatives me concernant et qui sont traitées de manière automatisée, selon les termes de la loi.

J'ai connaissance du fait que je peux retirer mon consentement à tout moment du déroulement du protocole et donc cesser ma participation, sans encourir aucune responsabilité et sans que cela puisse porter préjudice à la qualité des soins dont je serai l'objet. Le Docteur sera donc averti de mon éventuel retrait.

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au Docteur

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, et compte tenu de l'ensemble de ces éléments, j'accepte librement et volontairement de participer à ce protocole de recherche, dans les conditions établies par la loi, et telles que précisées dans la lettre d'information qui m'a été remise.

Fait à Nantes, le

Signature de l'investigateur
Ou d'un médecin le représentant

Signature de la personne
incluse dans le protocole

**Hypertension artérielle induite par noradrénaline
versus haut débit cardiaque induit par la dobutamine
dans la prise en charge de l'hémorragie
méningée suite à une rupture d'anévrisme.**

Consentement de participation de :

NOM

PRENOM

ADRESSE

DATE DE NAISSANCE

Je soussigné(e) _____ déclare avoir été
informé des buts et modalités de l'étude.

Le Docteur _____ m'a clairement présenté le protocole, m'indiquant que je suis libre d'accepter ou de refuser la participation à cette recherche. Afin d'éclairer ma décision, il m'a remis une lettre d'information précisant les implications d'un tel protocole, à savoir : le but de la recherche, sa méthodologie, sa durée, les bénéfices attendus, ses éventuelles contraintes, les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme, l'avis favorable du CCPPRB, en date du _____

J'ai pu poser toutes les questions nécessaires, notamment sur l'ensemble des éléments déjà cités, afin d'avoir une compréhension réelle de l'information transmise. J'ai obtenu des réponses claires et adaptées, afin que je puisse me faire mon propre jugement.

Toutes les données et informations me concernant resteront strictement confidentielles. Seul le Docteur _____ y aura donc accès ainsi qu'éventuellement un représentant du promoteur et des autorités de santé.

J'ai pris connaissance de mon droit d'accès et de rectification des informations nominatives concernant mon parent(e) ou conjoint(e) et qui sont traitées de manière automatisée, selon les termes de la loi.

J'ai connaissance du fait que je peux retirer mon consentement à tout moment du déroulement du protocole et donc cesser la participation de mon parent(e) ou conjoint(e), sans encourir aucune responsabilité et sans que cela puisse porter préjudice à la qualité des soins dont il ou elle serait l'objet. Le Docteur _____ sera donc averti d'un éventuel retrait.

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au Docteur _____

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, et compte tenu de l'ensemble de ces éléments, j'accepte librement et volontairement la participation de mon parent(e) ou conjoint(e) à ce protocole de recherche, dans les conditions établies par la loi, et telles que précisées dans la lettre d'information qui m'a été remise.

Fait à Nantes, le _____

Signature de l'investigateur
Ou d'un médecin le représentant

Signature de la personne
incluse dans le protocole

NOM :RONDEAU Nelly

Titre de Thèse :

Hypertension artérielle induite par noradrénaline versus haut débit cardiaque induit par dobutamine dans la prise en charge de l'hémorragie méningée suite à une rupture anévrysmale.

RESUME

Le vasospasme est la complication la plus redoutée des hémorragies méningées. La triple-H thérapie représente la principale prévention ainsi que le principal traitement du vasospasme. La composante hypertensive nécessite souvent de la noradrénaline. Cet agent vasoconstricteur vient s'ajouter à la décharge cathécolaminergique qui survient à la phase initiale de l'hémorragie méningée, et est parfois accusé d'être en partie responsable de la survenue du vasospasme. La dobutamine, par ses propriétés vasodilatatrices, est intéressante dans la prise en charge des hémorragies méningées en augmentant le débit cardiaque. Nous avons comparé l'utilisation de la dobutamine à l'utilisation de la noradrénaline dans la prise en charge en réanimation des hémorragies méningées. Notre étude démontrait que la dobutamine diminuait la durée de ventilation et de séjour en réanimation par rapport à l'utilisation de la noradrénaline. Le recours à la noradrénaline était nécessaire dans le groupe dobutamine, avec, cependant, une durée d'utilisation réduite. Nous avons discuté ces résultats en les comparant à ceux de la littérature.

MOTS-CLES

Hémorragie méningée-vasospasme-dobutamine-haut débit cardiaque