

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2020

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Anesthésie-Réanimation chirurgicale

par

Antoine HIVERT
né le 23 mars 1992

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2020

**Evaluation de la tolérance de la milrinone en traitement du
vasospasme après hémorragie sous arachnoïdienne non
traumatique : Etude « MilriSpasm ».**

Président : Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Julien CADIET

Table des matières

Lexique	3
Liste des tableaux et figures	4
Introduction	5
Matériel et méthode	8
Dessin de l'étude	8
Population étudiée	8
Considérations éthiques.....	9
Soins prodigués	9
Soins prodigués à tout patient admis pour HSA (avec ou sans vasospasme).....	9
Diagnostic du vasospasme.....	9
Traitement du vasospasme.....	10
Données recueillies	11
Objectifs.....	11
Objectif principal	11
Critère de jugement principal	11
Objectifs secondaires et leurs critères de jugement.....	11
Analyses statistiques.....	13
Résultats	14
Caractéristiques initiales de la population	14
Caractéristiques du vasospasme et de son traitement	15
Tolérance de la milrinone IV	19
Tolérance au niveau de la pression artérielle.....	19
Tolérance au niveau du rythme cardiaque.....	20
Tolérance au niveau du myocarde	21
Tolérance au niveau de la numération plaquettaire	21
Tolérance au niveau hydroélectrolytique.....	21
Tolérance au niveau de la pression intracrânienne	21
Recours à l'angioplastie en traitement du vasospasme	24
Devenir	25
Impact de la sévérité du vasospasme sur les résultats.....	27
Discussion	28
Conclusion	33
Bibliographie	34
Annexes	39
Résumé.....	64

LEXIQUE

ACM : Artère Cérébrale Moyenne

ACSOS : Agression Cérébrale Secondaire d'Origine Systémique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies – 10^{ème} révision

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ClCr : Clairance de la Créatinine

CRF : Cahier de recueil formalisé

DTC : Doppler Trans-Crânien

DVE : Dérivation Ventriculaire Externe

ECG : Electrocardiogramme

FA : Fibrillation Atriale

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

HSA : Hémorragie Sous Arachnoïdienne

HTA : Hypertension Artérielle

HTA-thérapie : Hypertension Artérielle contrôlée

HTIC : Hypertension Intra-Crânienne

IGS II : Indice de Gravité Simplifié

IP : Index de Pulsatilité

ITV : Intégrale Temps-Vitesse

IV : Intra-Veineux

Ivse : intra-veineux à la seringue électrique

mRS : *modified Rankin scale* (Echelle de Rankin modifiée).

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PIC : Pression Intra-Cranienne

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

TTM : Temps de Transit Moyen

Vm : Vitesse moyenne

WFNS : le score de la World Federation of Neurosurgical Societies

Liste des tableaux et figures

Figures

Figure 1 : Flow Chart.

Figure 2 : Indication de l'angioscanner ayant fait le diagnostic de vasospasme.

Figure 3 : Raisons d'arrêt de la milrinone.

Figure 4 : Evolution de la PAM, FC et posologie de noradrénaline lors du diagnostic de vasospasme, après l'initiation de l'HTA et après initiation de la milrinone (à H1 et H12).

Figure 5 : Durée de séjour en réanimation et à l'hôpital au sein des 2 cohortes après appariement selon les scores IGS II, WFNS et Fisher.

Figure 6 : Devenir des patients des 2 cohortes après appariement selon les scores IGS II, WFNS et Fisher.

Figure 7 : Handicap éventuel à 6 mois au sein des 2 cohortes après appariement selon les scores IGS II, WFNS et Fisher.

Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques avant appariement.

Tableau 2 : Caractéristiques après appariement selon les scores IGS II, WFNS et Fisher.

Tableau 3 : Données de tolérance du traitement du vasospasme chez tous les patients des 2 cohortes.

Tableau 4 : Données de tolérance du traitement du vasospasme après appariement selon les scores IGS II, WFNS et Fisher.

Tableau 5 : Comparaison des modalités de recours à l'artériographie lors du traitement du vasospasme dans les 2 cohortes.

INTRODUCTION

L'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) est une pathologie rare (5% des accidents vasculaires cérébraux, incidence de 2,5 à 7/100.000 sujets/an¹). La vaste majorité des HSA est liée à une rupture d'anévrisme. L'HSA est une pathologie au pronostic sombre (à un an, 25% des patients sont décédés ou dépendants²), alors qu'elle touche une population souvent jeune, active, avec peu d'antécédents médicaux (la moitié des patients a moins de 55 ans). Il en découle un impact social majeur^{3,4}. Ce pronostic s'explique tant par la gravité de la pathologie initiale que par la morbidité des complications. Celles-ci peuvent être, entre autres, un re-saignement, une hypertension intracrânienne (HTIC, par hydrocéphalie ou non), une insuffisance circulatoire (cardiopathie de stress, trouble du rythme, choc septique notamment), des complications métaboliques, infectieuses et thrombotiques. Une des complications les plus remarquables de l'HSA est le vasospasme cérébral. Il s'agit d'une vasoconstriction des artères cérébrales, survenant, de façon retardée (dès le 4^e-5^e jour), chez 30 à 70% des patients hospitalisés pour HSA^{5,6}. Le vasospasme expose à l'ischémie cérébrale dans 30% des cas, elle-même responsable, dans la moitié des cas, d'un infarctus cérébral, entraînant un handicap sévère ou le décès^{4,7}. La physiopathologie du vasospasme, associant diverses cascades métaboliques, est complexe et mal cernée⁸. Les nombreuses zones d'ombre dans la compréhension de la physiopathologie est une des explications avancées pour expliquer l'échec, dans l'amélioration du pronostic neurologique, de plusieurs essais cliniques testant des médicaments pour la prévention et le traitement du vasospasme^{9,10}. Actuellement, seule la nimodipine en prévention primaire a prouvé une efficacité sur le devenir neurologique, sans même pouvoir affirmer que cette efficacité est liée à une réduction de l'incidence et de la sévérité du vasospasme^{11,12}. En effet, d'autres mécanismes de l'ischémie cérébrale retardée existent : dysfonction microcirculatoire, microthrombi, ischémie corticale progressive, dysfonction de l'autorégulation cérébrale, par exemple^{13,14}.

Le vasospasme est une pathologie transitoire mais grave, pour laquelle il convient de limiter au maximum le retentissement morbide sur le cerveau. S'il est difficile d'assurer la prévention du vasospasme, il faut pouvoir le traiter s'il survient. Hélas, aucun traitement curatif du vasospasme cérébral n'a formellement fait la preuve d'une efficacité sur le devenir neurologique¹⁵. La prise en charge recommandée se résume en :

- une hypertension artérielle (HTA, par respect d'une HTA spontanée ou induction d'une HTA par remplissage vasculaire et/ou administration de vasopresseur) afin de « forcer » la perfusion cérébrale à travers un vaisseau dont le calibre est rétréci.

- et, si besoin, la réalisation d'une artériographie cérébrale pour dilater l'artère spasmée : c'est l'angioplastie mécanique (par inflation d'un ballonnet dans l'artère spasmée) ou « chimique » (par instillation de vasodilatateur directement dans l'artère spasmée)¹⁶. Bien que très efficace pour la résolution angiographique du vasospasme cérébral, les résultats cliniques de l'angioplastie mécanique sont moins satisfaisants, avec une efficacité allant de 31 à 92% selon les études. Il n'est

pas rare que la récurrence du vasospasme (jusqu'à 15% à court terme) amène à renouveler l'artériographie pour angioplastie ¹⁷⁻¹⁹. De plus, cette procédure invasive expose à la rupture de l'artère faisant l'objet d'une dilatation forcée à l'aide d'un ballon ²⁰. En outre, d'autres complications de l'artériographie cérébrale sont redoutées : la dissection artérielle, l'embolie (par décrochage de débris appendus à la paroi des artères par exemple), l'hyperhémie réactionnelle pouvant causer un œdème ou une hémorragie intracrânienne ²¹, la thrombose d'une artère cérébrale ou celle de l'artère utilisée pour l'abord artériel (source d'ischémie aiguë de membre ^{22,23}), l'hématome au niveau de l'abord artériel, l'infection de la voie d'abord, les complications de l'anesthésie ²⁴⁻²⁸. En sus, l'artériographie n'est pas un examen réalisé au chevet du patient, dans sa chambre, mais justifie son transport vers la salle d'intervention, exposant donc aux complications d'un transfert intra-hospitalier, surtout si le patient est porteur de nombreux dispositifs invasifs (sonde trachéale pour ventilation mécanique, drain ventriculaire, cathéters veineux central et artériel, sonde vésicale et gastrique...) ^{29,30}. Enfin, l'angioplastie mécanique ne se conçoit que si le vasospasme est suffisamment focal, c'est-à-dire d'extension spatiale limitée et touchant la portion proximale d'une artère ³¹⁻³³. Lors d'un spasme plus distal et/ou diffus, l'angioplastie chimique par injection intra-artérielle - directement dans l'artère spasmée - d'un médicament vasodilatateur est préférée ^{34,35}. De nombreux médicaments vasodilatateurs ont été proposés pour cette procédure ^{36,37}. Parmi eux, la milrinone, un inhibiteur de la phosphodiesterase de type III aux propriétés vasodilatatrices et inotropes positives. La milrinone a classiquement été utilisée, par voie intraveineuse (IV), chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère et plusieurs études ont démontré son efficacité ³⁸ et sa sécurité d'utilisation ^{39,40} dans cette indication. Administrée *in situ*, dans l'artère cérébrale spasmée, la milrinone permet souvent de faire céder le vasospasme. Hélas, cet effet est souvent transitoire ⁴¹, justifiant de renouveler son administration à l'occasion d'autres artériographies (quotidienne par exemple) exposant donc le patient aux complications de cette procédure.

Depuis plusieurs années, certains centres utilisent, en association avec l'HTA, la milrinone en perfusion IV continue pour la prise en charge curative du vasospasme cérébral ⁴². D'abord proposée en relais d'une angioplastie chimique ^{43,44} (en « entretien » de l'effet obtenu par l'administration intra-artérielle), la milrinone IV est de plus en plus utilisée comme traitement de première intention, afin d'éviter de recourir d'emblée à l'artériographie. Les résultats de cette pratique sont prometteurs en terme d'efficacité ⁴⁵. Cependant, une méta-analyse récente soulignait le faible niveau de preuve en insistant sur le besoin d'études prospectives pour évaluer l'efficacité de la milrinone IV en traitement du vasospasme cérébral ⁴⁶. De plus, aucune étude ne s'est spécifiquement intéressée à la tolérance de la milrinone, en particulier à son effet hypotenseur ^{11,47,48} alors même qu'un des socles du traitement du vasospasme est l'HTA ^{11,47}. C'est également vrai pour d'autres effets indésirables potentiels de ce médicament : 1) augmentation de la filtration glomérulaire par augmentation du débit cardiaque, exposant à des troubles hydroélectrolytiques comme l'hyponatrémie et l'hypokaliémie (alors même que l'hyponatrémie est fréquente lors de l'HSA, par syndrome de perte rénale de sel d'origine cérébrale ou syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH ⁴⁹), 2) ischémie myocardique par l'effet inotrope positif de la milrinone alors que la post-charge ventriculaire gauche est maintenue élevée par l'HTA, 3) arythmie par ischémie myocardique, effet arythmogène de la milrinone (et de la

noradrénaline souvent associée) et par l'hypokaliémie sus-citée, 4) thrombopénie exposant le patient porteur de nombreux dispositifs invasifs aux complications hémorragiques, 5) aggravation d'une HTIC par vasodilatation artérielle cérébrale entraînant une augmentation du volume sanguin intracrânien⁵⁰⁻
54.

Dans le service de réanimation chirurgicale polyvalente du centre hospitalier universitaire (CHU) de Nantes, nous utilisons la milrinone IV depuis 2015 pour traiter le vasospasme cérébral, initialement en traitement de sauvetage pour les cas les plus réfractaires. Depuis novembre 2017, son utilisation est plus large mais est strictement encadrée par un protocole de service élaboré de manière multidisciplinaire (Annexe 1).

Le but de cette étude observationnelle était d'évaluer, via l'incidence de « l'échec d'HTA », la tolérance circulatoire de l'administration de la milrinone IV, dans le cadre de notre protocole institutionnel, en traitement du vasospasme cérébral après HSA par rupture d'anévrisme. Un recueil prospectif des données des patients recevant de la milrinone IV a fait l'objet d'une comparaison à une cohorte historique (cohorte contrôle). En objectifs secondaires, la tolérance de la milrinone IV a été décrite : impact de la milrinone sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque, incidence de l'hyperfiltration glomérulaire, de l'hyponatrémie, de l'hypokaliémie, de l'ischémie myocardique, de l'arythmie, de la thrombopénie ou de l'HTIC. De plus, nous avons comparé, entre les 2 cohortes, l'incidence du recours à l'artériographie pour traiter le vasospasme. Enfin, le devenir des patients à 6 mois a été comparé entre les 2 cohortes. Il s'agissait d'une étude préliminaire, nécessaire avant la réalisation d'essais thérapeutiques randomisés et contrôlés évaluant la milrinone dans le traitement du vasospasme cérébral.

MATERIELS ET METHODES

Dessin de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique étudiant, de façon prospective, une cohorte de patients ayant reçu de la milrinone (cohorte milrinone) et, de façon rétrospective, une cohorte historique de patients n'en ayant pas reçu (cohorte contrôle). Il s'agit donc d'une étude de type « avant/après ».

Population étudiée

Avec l'unité neurovasculaire du service de neurologie, notre unité de réanimation a accueilli tous les patients admis dans notre institution pour HSA par rupture d'anévrisme (du moins dès le 2^e jour, en cas d'impossibilité d'accueil d'emblée). Notre institution est le centre d'accueil, pour les départements Loire-Atlantique et Vendée, de *tous* les patients ayant présenté une HSA par rupture d'anévrisme, 7j/7, 24h/24. En cas de survenue d'un vasospasme et si le patient séjournait en unité neurovasculaire plutôt qu'en réanimation, il a été transféré dans notre unité de réanimation. Ainsi, *tous* les patients de Loire-Atlantique et de Vendée traités pour vasospasme après HSA anévrysmale ont été admis dans notre unité de réanimation pendant la durée de l'étude et ont donc pu y participer. Cela a fortement limité un éventuel biais de recrutement.

Cohorte MILRINONE. Tous les patients majeurs hospitalisés de juin 2018 à janvier 2020, en réanimation polyvalente de l'hôpital Nord Laënnec du CHU de Nantes, pour une HSA anévrysmale compliquée d'un vasospasme (confirmé à l'angioscanner cérébral) et chez qui un traitement par milrinone IV (BAXTER, Deerfield, Etats-Unis) a été prescrit ont été inclus de façon prospective.

COHORTE CONTROLE. Cette cohorte historique correspond à tous les patients majeurs hospitalisés entre avril 2012 et décembre 2014, dans le même service, pour une HSA anévrysmale compliquée d'un vasospasme (confirmé à l'angioscanner cérébral) et ayant reçu un traitement par HTA. Lors de cette période, aucun patient n'a reçu de milrinone IV, car cette pratique n'avait pas encore été adoptée dans le service. La cohorte contrôle a été constituée en interrogeant la base de données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), via le codage de la classification internationale des maladies (CIM-10) : recherche des items « hémorragie sous-arachnoïdienne » ET « occlusion et sténose des artères cérébrales ». Cela nous a permis d'accéder au dossier de *tous* les patients inclus validant les critères d'inclusion au cours de cette période.

Les patients souffrant d'HSA d'autre origine qu'anévrysmale, les mineurs (âge < 18 ans), les majeurs sous tutelle et les femmes enceintes non pas été inclus, de même que les patients s'opposant à leur participation à cette étude.

Considérations éthiques

Il s'agissait d'une étude purement observationnelle. L'administration de milrinone IV était décidée par le médecin en charge du patient, en collaboration avec le neuroradiologue interventionnel et donc de façon indépendante de l'étude. Les modalités d'administration de la milrinone IV ont respecté le soin courant, en étant strictement encadrées par le protocole institutionnel, validé de façon multidisciplinaire, concernant spécifiquement l'administration de milrinone IV dans cette indication précise. Chaque patient (à défaut, sa personne de confiance, à défaut son proche) inclus dans la cohorte milrinone a reçu une information quant à sa participation et s'est vu rappeler son droit de refuser de participer à l'étude et de se retirer à tout moment. Concernant les patients inclus de façon rétrospective plusieurs années après le séjour en réanimation, ils n'ont pas reçu d'information quant à leur participation. L'anonymat des patients a été respecté. Le protocole de l'étude a été validé par un comité de protection des personnes (CPP Sud-Ouest & Outre-Mer III, en mars 2018, N° 2017-A03347-46, amendement accepté en mars 2019). Le protocole de l'étude a été référencé dans le registre ClinicalTrials.gov (NCT 03517670).

Soins prodigués (cf annexe 1)

Soins prodigués à tout patient admis pour HSA (avec ou sans vasospasme)

Tous les patients admis pour HSA ont reçu des soins conformes aux recommandations en vigueur^{11,47,48}: monitoring ECG continu, prévention et prise en charge des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS), maintien de l'euvolémie, prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse, dérivation ventriculaire externe (DVE) en cas d'hydrocéphalie, sécurisation de l'anévrisme dans les 24 premières heures par voie percutanée si possible (ou par abord chirurgical, le cas échéant), monitoring de la pression intracrânienne (PIC) via la DVE voire, en cas d'HTIC (ou de risque élevé d'HTIC), via un capteur intraparenchymateux. En prévention du vasospasme, les patients reçoivent de la nimodipine (STRAGEN, Genève, Suisse) pour une durée de près de 21 jours par voie orale (60 mg toutes les 4 heures) ou IV (2 mg/h).

Diagnostic du vasospasme

Dépistage du vasospasme. Le dépistage du vasospasme a reposé sur la sensibilisation systématique du patient et/ou de ses proches afin qu'il signale toute modification neurologique, sur un examen clinique pluriquotidien, un Doppler transcrânien des artères cérébrales moyennes quotidien et souvent pluriquotidien (à la recherche d'une accélération significative des vitesses, d'un jour à l'autre et/ou d'un côté par rapport à l'autre⁵⁵⁻⁵⁷), un ionogramme sanguin et une numération sanguine quotidiens (à la recherche d'une hyponatrémie et d'une hyperleucocytose, respectivement), un

dosage plasmatique quotidien de la protéine S100b en cas d'impossibilité d'affirmer une modification de l'examen neurologique (sédation profonde, coma) et sur l'opacification artérielle lors de tout scanner demandé durant la période à risque de vasospasme (même pour une indication autre que la recherche de vasospasme).

Confirmation du vasospasme. Le diagnostic de vasospasme a été retenu si l'angioscanner cérébral, avec idéalement l'analyse de la perfusion cérébrale, faisait état :

- d'une réduction du calibre artériel par rapport au côté controlatéral ou au scanner de référence : vasospasme *absent* si réduction de calibre de 0 à 25%, *modéré* si 25-50% et *sévère* si > 50%.
- et/ou d'une anomalie de perfusion cérébrale avec un temps de transit moyen (TTM) > 5,9 secondes ou > 145% par rapport au côté controlatéral^{58,59}.

Traitement du vasospasme

Après le diagnostic du vasospasme cérébral, la mise en œuvre de son traitement a fait l'objet d'une discussion entre le neuroradiologue interventionnel et le médecin réanimateur en charge du patient, notamment dans le choix du traitement initial : traitement intraveineux seul (HTA voire, à partir de 2017, milrinone IV) ou associé d'emblée à un traitement intra-artériel (angioplastie mécanique et/ou chimique).

Lors de la 1^e période de l'étude (cohorte contrôle), les modalités du traitement IV reposaient sur l'HTA avec une cible de pression artérielle moyenne (PAM) de 100-120 mmHg, par respect d'une HTA spontanée, par expansion volémique et/ou par administration de noradrénaline IV. Lors de la 2^e période de l'étude, les modalités du traitement IV ont été clairement établies par un protocole institutionnel écrit, disponible dans chaque chambre de l'unité de réanimation : l'HTA (avec la même cible de PAM et les mêmes moyens de l'atteindre) pouvait être associée à la milrinone IV. Ce protocole stipulait, en cas d'utilisation de la milrinone, que :

- une échocardiographie, un électrocardiogramme (ECG) et un bilan biologique préalables à l'initiation de la milrinone devaient en rechercher les contre-indications (sténose sévère de la valve aortique ou de la valve pulmonaire, bourrelet septal obstructif, syndrome coronarien aigu, risque important d'arythmie cardiaque).

- la milrinone IV devait être débutée 1 à 2 h après avoir atteint la cible de PAM afin de s'assurer, au préalable, de la bonne tolérance de l'HTA.

- pour limiter le risque d'arythmie, la kaliémie (cible 4 à 4,5 mmol/L), la magnésémie (cible > 1,0 à 1,5 mmol/L) et la calcémie (calcémie corrigée cible ≈ 2,20 mmol/L) devaient être maintenues dans ces fourchettes de sécurité et donc mesurées au moins quotidiennement.

- l'ECG, la troponinémie, la numération plaquettaire, la natrémie, la natriurèse et la clairance de la créatininémie devaient être surveillées 12 h après l'initiation de la milrinone IV puis au moins quotidiennement.

- l'HTA et la poursuite de la nimodipine primaient sur l'administration de milrinone IV : l'adjonction de milrinone IV, à la posologie initiale de 0,5 µg/kg/min (avec augmentation possible

jusqu'à 1,5 µg/kg/min) n'était possible que si la PAM se situait entre 100 et 120 mmHg avec moins de 1,5 µg/kg/min de noradrénaline. La posologie de milrinone IV pouvait être secondairement diminuée ou arrêtée en cas de mauvaise tolérance circulatoire, rythmique, myocardique, hydroélectrolytique, hématologique ou en cas d'aggravation d'une HTIC.

Le protocole de soin ne mentionnait pas la possibilité de réaliser un bolus de milrinone, qui n'a donc jamais été réalisé. La modalité du sevrage de la milrinone IV était laissée à la discrétion du médecin réanimateur en charge du patient.

Lors des 2 périodes, le monitoring invasif de la PAM était encouragé. L'expansion volémique était encouragée.

Données recueillies

Les données recueillies sont stipulées dans le cahier de recueil formalisé (CRF, annexe 2) et comprenaient : les caractéristiques démographiques, les caractéristiques de l'HSA, du traitement du vasospasme, les données de sa tolérance circulatoire, rythmique, hydroélectrolytique et neurologique. Le devenir a été évalué jusqu'à 6 mois, à partir de l'imagerie et des documents relatifs au suivi du patient par l'équipe de neuroradiologie, de neurologie et/ou de médecine physique et réadaptation.

Objectifs

Objectif principal

L'HTA étant considérée comme le traitement socle du vasospasme secondaire à l'HSA anévrysmale, nous avons comparé l'incidence de « l'échec d'HTA » entre la cohorte recevant de la milrinone IV - dans le strict cadre d'un protocole de soin - et la cohorte contrôle.

Critère de jugement principal

« L'échec d'HTA » était défini par l'impossibilité d'atteindre la cible de PAM (100 à 120 mmHg) en dépit d'une expansion volémique adéquate et de l'administration de noradrénaline jusqu'à 1,5 µg/kg/min, et justifiant, le cas échéant, de diminuer la posologie de milrinone IV en dessous de 0,5 µg/kg/min.

Objectifs secondaires et leurs critères de jugement

Description de la tolérance de la milrinone IV

- Description de l'impact de la milrinone sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque, en comparant la PAM, la posologie de noradrénaline et la fréquence cardiaque lors du diagnostic de vasospasme, après l'initiation de l'HTA et après initiation de la milrinone (à H1 et H12).

- *Comparaison de l'incidence de la mauvaise tolérance myocardique*, que nous avons définie, en collaboration avec l'équipe de cardiologie, par l'association d'une troponine Tc plasmatique supérieure à 200 ng/L et 1) son augmentation significative depuis l'initiation du traitement du vasospasme et/ou 2) l'apparition ou l'aggravation de trouble de la repolarisation à l'ECG et/ou 3) l'apparition ou l'aggravation de trouble de la cinétique myocardique.

- *Comparaison de l'incidence de l'arythmie cardiaque* réfractaire à la simple correction d'une éventuelle hypokaliémie, c'est-à-dire justifiant l'administration de magnésium IV, d'un médicament anti-arythmique (amiodarone par exemple) et/ou d'un choc électrique.

- *Comparaison de l'incidence de la thrombopénie* (numération plaquettaire < 150 G/L).

- *Comparaison de l'incidence de l'hyperfiltration glomérulaire*, définie comme une clairance de la créatinine supérieure à 120 ml/min 1.73 m² chez la femme et 130 ml/min 1.73 m² chez l'homme⁶⁰. Le calcul de la clairance de la créatinine reposait sur l'équation : créatininurie x diurèse des 24 h / créatininémie. Ces 3 paramètres ont été mesurés quotidiennement durant toute la période d'exposition à la milrinone IV. Il était attendu que des mesures quotidiennes de la créatininurie ne soient pas disponibles chez tous les patients de la cohorte contrôle. Une comparaison de la diurèse des 24 h se substituerait alors à une comparaison, entre les 2 cohortes, de la clairance de la créatinine.

- *Comparaison de l'incidence de l'hyponatrémie et de l'hypokaliémie*, définies, selon les normes de notre laboratoire de biochimie : < 136 mmol/L et < 3,4 mmol/L, respectivement.

- *Description de l'incidence de la survenue ou de l'aggravation d'une HTIC* justifiant l'arrêt de la milrinone par le clinicien en charge du patient.

Comparaison, entre les 2 cohortes, de l'incidence du recours à l'artériographie pour traiter le vasospasme.

La distinction a été faite entre le recours à l'artériographie d'emblée (dès le diagnostic de vasospasme) et son recours secondaire (en cas de persistance ou aggravation du vasospasme sous traitement IV).

Comparaison, entre les 2 cohortes, du devenir des patients

Ces comparaisons concernaient :

- la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital.

- l'existence, le jour de la sortie du service de réanimation, de signes cliniques d'infarctus cérébral imputables au vasospasme.

- la visualisation, à l'imagerie réalisée à 6 mois (± 2 mois), d'un infarctus cérébral possiblement imputable au vasospasme.

- le degré de handicap à 6 mois (± 1 mois) évalué par l'échelle de Rankin modifiée (mRS). Cette échelle, qui comporte 7 niveaux de handicap éventuel, est résumée en annexe 3. Une valeur de mRS entre 0 et 2 définissait l'évolution neurologique favorable.

- la mortalité à 6 mois.

Analyses statistiques

Une analyse descriptive a été effectuée pour l'ensemble des variables. Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane (écart interquartile), les variables qualitatives en effectif (pourcentage). Les comparaisons ont reposé sur les tests de Mann-Whitney et de Friedman pour les variables quantitatives et sur le test du χ^2 pour les variables qualitatives.

Une comparaison des données brutes a été réalisée, suivie d'une comparaison des cohortes après appariement d'un patient d'une cohorte avec un patient de l'autre cohorte. Les 3 critères d'appariement prédéfinis étaient :

- l'indice de gravité simplifiée dans sa deuxième version (IGS II), un score de gravité mesuré lors des 24 premières heures de séjour en réanimation (Annexe 4). L'IGS II peut prendre des valeurs entre 0 et 163. Pour l'appariement, une marge de 10 points a été tolérée.

- le score de la World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS), un score de sévérité clinique de l'HSA (Annexe 5). L'appariement a été fait avec un score WFNS strictement identique.

- le score de Fisher, un score de sévérité radiologique de l'HSA (Annexe 6). L'appariement a été fait avec un score de Fisher strictement identique.

Le risque de première espèce a été fixé à 5%. L'ensemble des analyses a été effectué avec le logiciel MedCalc™ version 19.4.1 (MedCalc Software Ltd, Ostende, Belgique).

Nous ne disposions pas, *a priori*, de données nous permettant de déterminer le nombre de sujets nécessaires pour cette étude préliminaire. En effet, nous ne disposions ni de l'incidence, dans le groupe contrôle, de l'« échec de l'HTA » tel que nous l'avons précisément défini, ni du taux de patients appariables selon les critères d'appariement prédéfinis. *A posteriori*, nous avons déterminé qu'avec un effectif de 30 patients appariés dans chaque groupe (soit 60 patients au total) et avec l'incidence de 21% d'« échec d'HTA » que nous avons mesurée dans le groupe contrôle, il était possible d'écarter une différence d'incidence de l'« échec d'HTA » d'au moins 35% entre les 2 groupes (risque $\alpha=0,05$ et risque $\beta=0,20$).

RESULTATS

Caractéristiques initiales de la population

Sur les 190 patients hospitalisés, durant la période du recueil prospectif, en Réanimation Chirurgicale Polyvalente du CHU de Nantes pour HSA, 41 ont reçu de la milrinone IV et ne présentaient pas de critères de non-inclusion (Figure 1). Ils ont constitué la *cohorte milrinone*.

Sur les 194 patients admis pour HSA dans le même service de réanimation durant la période de recueil rétrospectif, 53 patients ont été inclus (Figure 1) et ont constitué la *cohorte contrôle*.

Les caractéristiques de tous les patients des 2 cohortes sont résumées dans le tableau 1. Ces caractéristiques étaient similaires avant la survenue du vasospasme hormis pour la localisation de l'anévrisme causal : la proportion d'anévrisme de la circulation antérieure était plus importante dans la cohorte contrôle, 89% vs. 68% ($p=0,015$).

Trente patients de chaque cohorte ont pu être appariés selon les scores IGS II, WFNS et Fisher. Après appariement, les caractéristiques des patients des 2 cohortes étaient similaires avant la survenue du vasospasme, hormis pour la localisation de l'anévrisme causal (Tableau 2).

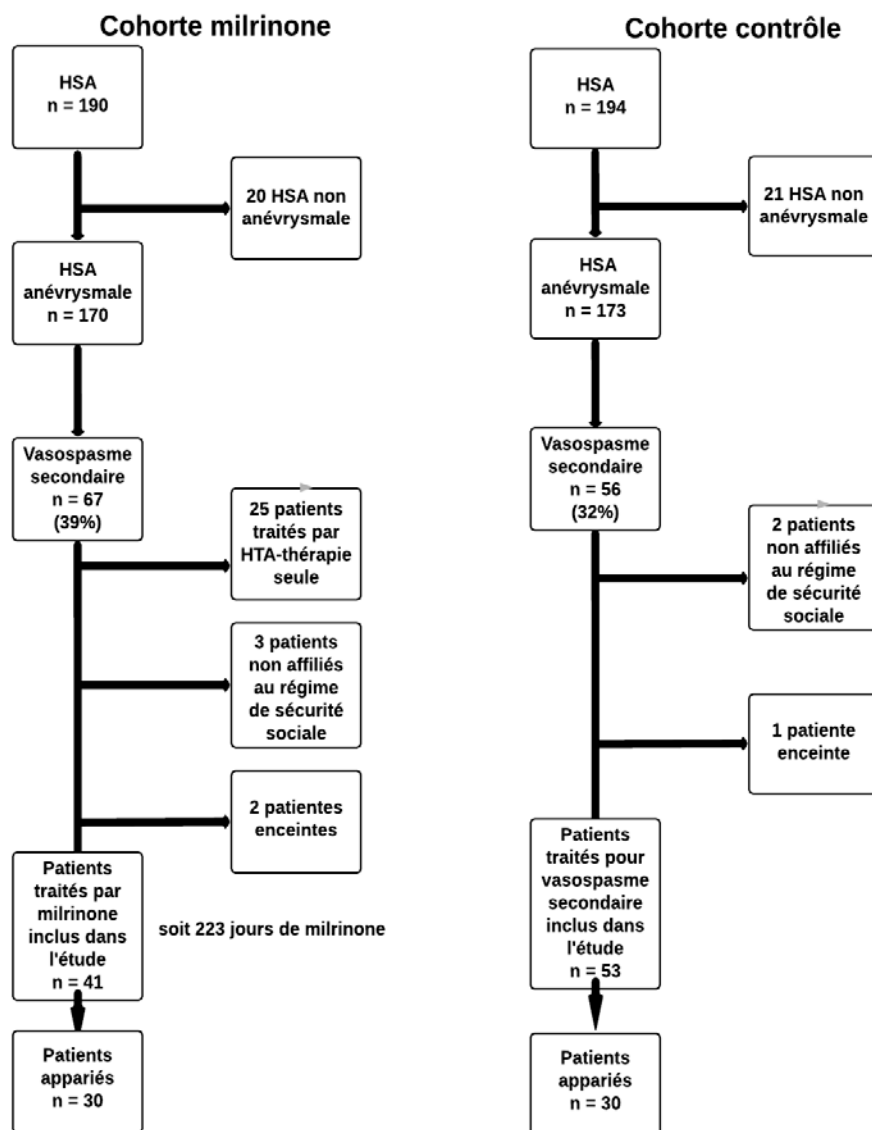


Figure 1 : Flow Chart.

Légende : HSA, hémorragie sous arachnoïdienne ; HTA-thérapie, hypertension artérielle induite.

Caractéristiques du vasospasme et de son traitement

Vasospasme. La figure 2 résume les indications de l'examen d'imagerie ayant confirmé le vasospasme, similaires dans les 2 cohortes. Tous les patients ont reçu de la nimodipine en prévention de la survenue du vasospasme et durant le traitement de celui-ci.

Le vasospasme a été diagnostiqué 7 (5 ; 7) jours et 7 (5 ; 9) jours après l'admission à l'hôpital, dans la cohorte milrinone et la cohorte contrôle, respectivement ($p=0,48$). Le vasospasme radiologiquement sévère était plus fréquent dans la cohorte milrinone (Tableau 1), y compris après appariement (selon les scores IGS II, WFNS et Fisher) : 26 (87 %) vs. 18 (62 %) patients ; $p=0,03$ (Tableau 2).

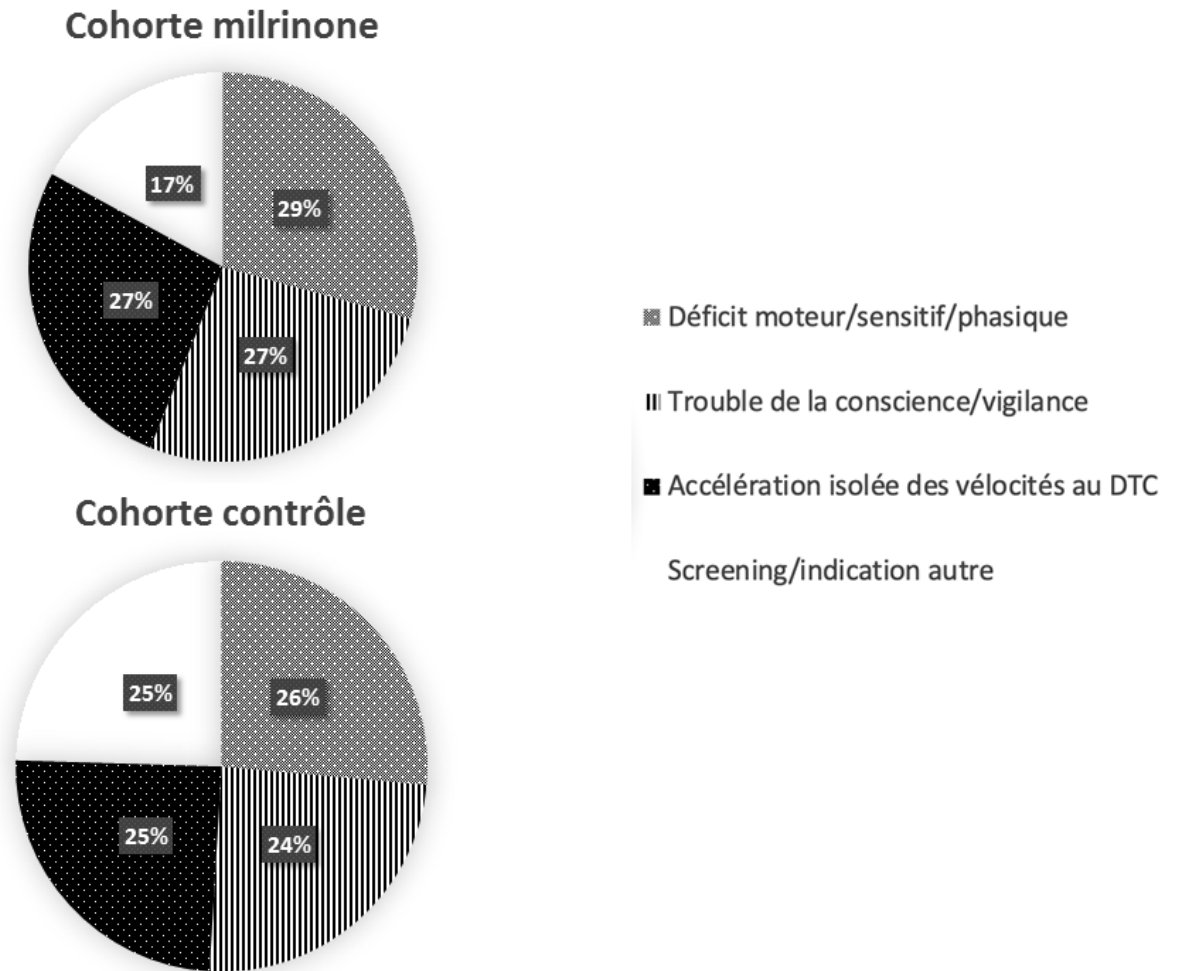


Figure 2 : Indication de l'angioscanner ayant fait le diagnostic de vasospasme.

Les résultats sont exprimés en %. DTC, Doppler Trans-Crânien.

Traitement du vasospasme.

Tous les patients de la cohorte milrinone ont reçu de la milrinone IV à la posologie initiale de 0,5 µg/kg/min. La durée médiane de traitement par milrinone IV était de 5 (2 ; 8) jours.

La durée d'HTA était plus longue chez les patients de la cohorte milrinone que chez ceux de la cohorte contrôle (Tableau 1), y compris après appariement : 7 (4 ; 10) vs. 5 (4 ; 6) jours ; $p=0,02$ (Tableau 2).

	Cohorte milrinone N=41	Cohorte contrôle N=53	p
Caractéristiques des patients & de l'HSA			
Sexe féminin [n (%)]	24 (58,5%)	33 (62,3%)	0,7152
Age (ans)	52 (45 ; 61)	55 (46 ; 64)	0,4548
Tabagisme [n (%)]	17 (41,5%)	22 (41,5%)	0,9964
Localisation de l'anévrysme [n (%)]			0,0152
Circulation antérieure	28 (68,3%)	47 (88,7%)	
Circulation postérieure	13 (31,7%)	6 (11,3%)	
Traitement de l'anévrysme [n (%)]			0,2763
Embolisation dans les 24h	40 (97,6%)	49 (92,5%)	
Clip dans les 24h	1 (2,4%)	4 (7,5%)	
Score WFNS [n (%)]			0,2191
I	10 (24,4%)	10 (18,9%)	
II	14 (34,1%)	15 (28,3%)	
III	3 (7,3%)	4 (7,5%)	
IV	9 (22,0%)	13 (24,5%)	
V	5 (12,2%)	11 (20,8%)	
Score WFNS [n (%)]			0,2765
I-II	24 (58%)	25 (47%)	
III-IV-V	17 (42%)	28 (53%)	
Echelle de Fisher [n (%)]			0,8212
I	2 (4,9%)	3 (5,7%)	
II	2 (4,9%)	2 (3,8%)	
III	10 (24,4%)	9 (17,0%)	
IV	27 (65,9%)	39 (73,6%)	
IGS II	27 (17 ; 40)	26 (22 ; 36)	1,0000
Nimodipine [n (%)]	41 (100%)	53 (100%)	0,2158
Absence de fenêtre acoustique temporale [n (%)]	11 (26,8%)	19 (35,8%)	0,3548
Vasospasme			
Délai de survenue (j)	7 (5 ; 7)	7 (5 ; 9)	0,4764
Vasospasme sévère au scanner [n (%)]	36 (88 %)	30 (57 %)	0,0016
Durée de l'HTA induite (j)	7 (4 ; 10)	5 (4 ; 6)	0,0043

Tableau 1 : Caractéristiques avant appariement.

Légende : Les données sont exprimées en médiane (1^{er} ; 3^{ème} quartile), sauf spécification contraire.

HSA, hémorragie sous arachnoïdienne ; WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies; IGS II, indice de gravité simplifié 2ème version ; HTA, hypertension artérielle. La définition de la sévérité du vasospasme est détaillée dans le texte.

	Cohorte milrinone N=30	Cohorte contrôle N=30	p
Caractéristiques des patients & de l'HSA			
Sexe féminin [n (%)]	18 (60 %)	17 (67 %)	0,7951
Age (ans)	53 (46 ; 61)	51 (44 ; 61)	0,7004
Tabagisme [n (%)]	12 (40 %)	14 (47 %)	0,6054
Localisation de l'anévrisme [n (%)]			0,0694
Circulation antérieure	20 (67 %)	26 (87 %)	
Circulation postérieure	10 (33 %)	4 (13 %)	
Traitement de l'anévrisme [n (%)]			1,0000
Embolisation dans les 24h	29 (97 %)	29 (97 %)	
Clip dans les 24h	1 (3 %)	1 (3 %)	
Score WFNS [n (%)]			1,0000
I	8 (27 %)	8 (27 %)	
II	11 (37 %)	11 (37 %)	
III	0 (0 %)	0 (0 %)	
IV	7 (23 %)	7 (23 %)	
V	4 (13 %)	4 (13 %)	
Echelle de Fisher [n (%)]			1,0000
I	1 (3 %)	1 (3 %)	
II	1 (3 %)	1 (3 %)	
III	5 (17 %)	5 (17 %)	
IV	23 (77 %)	23 (77 %)	
IGS II	28 (19 ; 39)	26 (21 ; 36)	0,6896
Nimodipine [n (%)]	30 (100 %)	30 (100 %)	1,0000
Absence de fenêtre acoustique temporale [n (%)]	10 (33 %)	11 (37 %)	0,7884
Vasospasme			
Délai de survenue (j)	7 (5 ; 7)	7 (6 ; 9)	0,2708
Vasospasme sévère au scanner [n (%)]	26 (87 %)	18 (62 %)	0,0315
Durée de l'HTA induite (j)	7 (4 ; 10)	5 (4 ; 6)	0,0244

Tableau 2 : Caractéristiques après appariement selon les scores IGS II, WFNS et Fisher.

Légende : Les données sont exprimées en médiane (1^{er} ; 3^{ème} quartile), sauf spécification contraire.

HSA, hémorragie sous arachnoïdienne ; WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies; IGS II, indice de gravité simplifié 2ème version ; HTA, hypertension artérielle. La définition de la sévérité du vasospasme est détaillée dans le texte.

Tolérance de la milrinone IV.

Chez les 41 patients recevant de la milrinone IV, 223 jours d'administration de la milrinone IV ont été analysés.

Chez 12 (29%) des patients, la milrinone IV a dû être arrêtée plus tôt que prévu, en raison d'une mauvaise tolérance de celle-ci (Figure 3). Dans la quasi-totalité des cas (11 sur 12, 92%), cette mauvaise tolérance s'est manifestée au cours des 24 premières heures d'administration. Un patient a cumulé « échec d'HTA » et élévation de la troponine comme raison de l'arrêt.

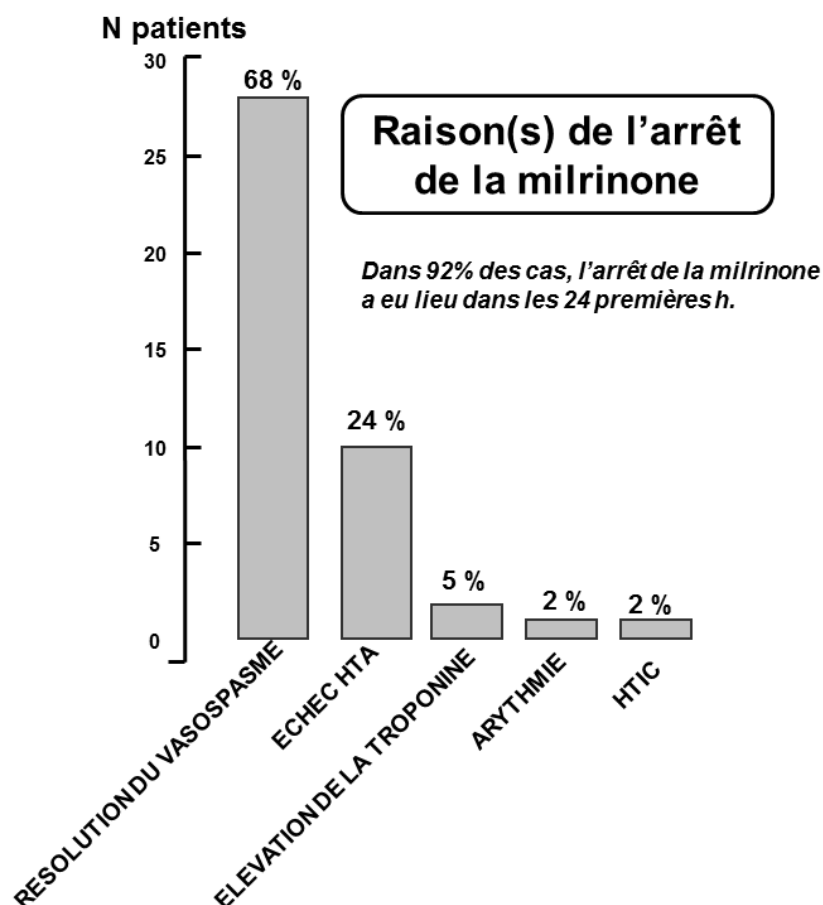


Figure 3 : Raisons d'arrêt de la milrinone.

Légende : Les résultats sont exprimés en %. L'« échec d'HTA » était défini par l'impossibilité d'atteindre la cible de PAM (100 à 120 mmHg) en dépit d'une expansion volémique adéquate et de l'administration de noradrénaline jusqu'à 1,5 µg/kg/min, justifiant de diminuer la posologie de milrinone IV en dessous de 0,5 µg/kg/min. HTA, hypertension artérielle ; HTIC, hypertension intracrânienne ; PAM, pression artérielle moyenne.

Tolérance au niveau de la pression artérielle

Objectif principal de l'étude : l'incidence de « l'échec d'HTA » était similaire entre les 2 cohortes, y compris après appariement : 10 (24%) vs. 11 (21%) patients appartenant, respectivement, à la cohorte milrinone et à la cohorte contrôle ($p=0,68$).

Pourtant, la milrinone IV induisait une diminution de la pression artérielle dès la 1^e heure de son administration, mais cette diminution était jugulée par une augmentation de la posologie de la noradrénaline IV (Figure 4).

« L'échec d'HTA » était contemporain d'un sepsis chez 5/10 (50%) patients de la cohorte milrinone et chez 8/11 (73%) patients de la cohorte contrôle (p=0,30).

Tolérance au niveau du rythme cardiaque

La milrinone IV induisait une élévation de la fréquence cardiaque (Figure 4).

Une arythmie (réfractaire à la simple correction d'une hypokaliémie) a été constatée chez 3 (10%) et 2 (7%) patients des cohortes milrinone et contrôle après appariement (p=0,64). Il s'agissait, dans la plupart des cas, d'arythmie supraventriculaire (fibrillation atriale ou extrasystolie > 1 pour 6 complexes QRS normaux). Un bref épisode de tachycardie ventriculaire non soutenue est survenu sous milrinone. La milrinone a été arrêtée chez un patient en raison d'une arythmie (accélération mal tolérée d'une fibrillation atriale préexistante à la milrinone dans un contexte de sepsis contemporain).

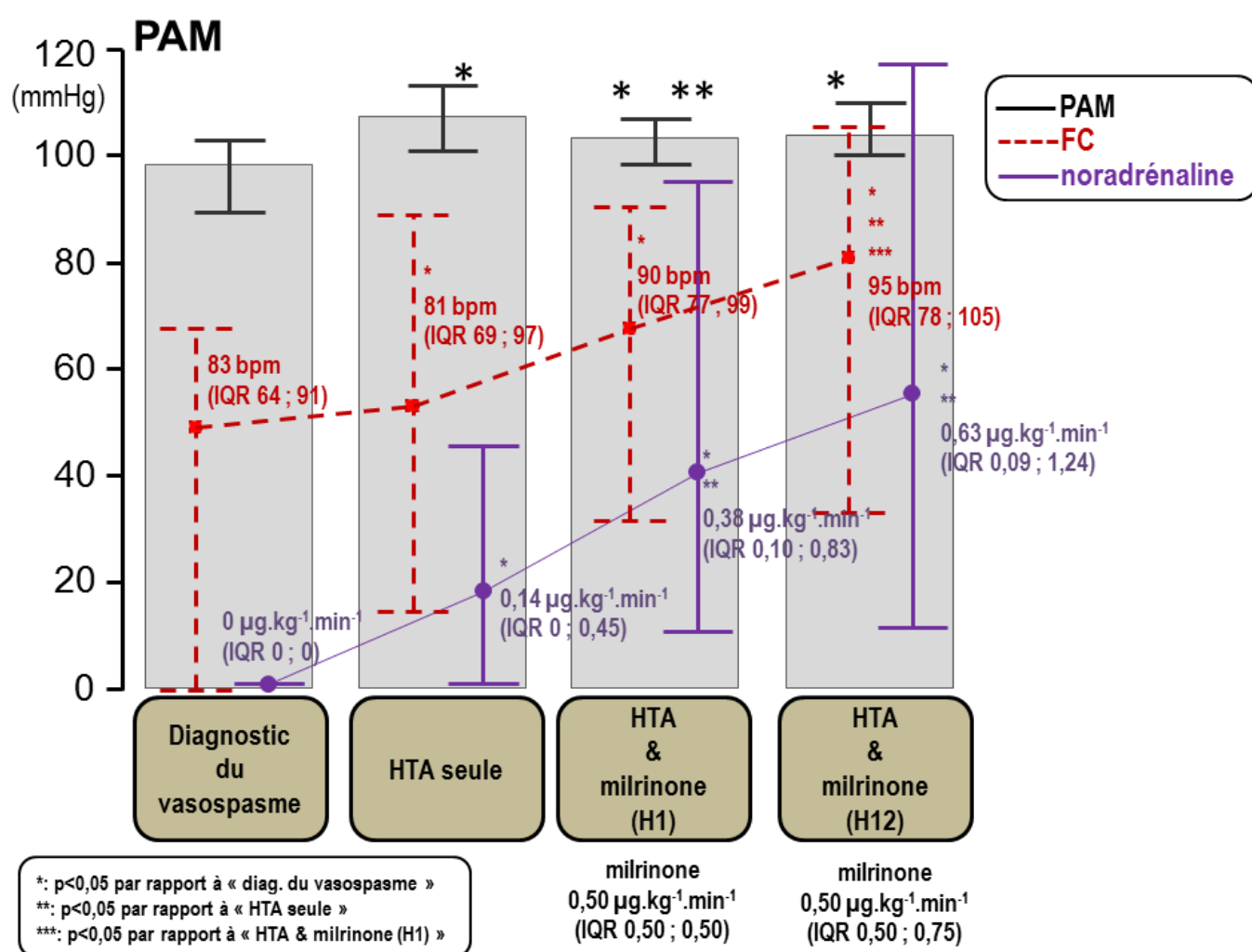


Figure 4 : Evolution de la PAM, FC et posologie de noradrénaline lors du diagnostic de vasospasme, après l'initiation de l'HTA et après initiation de la milrinone (à H1 et H12).

Légende : Les données sont exprimées en médiane (1^{er} ; 3^{ème} quartile).

PAM, pression artérielle moyenne ; HTA, hypertension artérielle ; FC, fréquence cardiaque ; H1, 1 heure après initiation de la milrinone ; H12, 12 heures après initiation de la milrinone.

Tolérance au niveau du myocarde

Sous milrinone IV, la troponine Tc plasmatique a augmenté de 14 (7 ; 31) ng/L (différence entre sa valeur avant l'initiation de milrinone et sa valeur maximale pendant le traitement par milrinone IV). La troponine Tc a atteint sa valeur d'alerte (>200 ng/L après augmentation significative et/ou association à des signes ECG et/ou échographiques) chez un patient de chaque cohorte (p=0,87, Tableaux 3 et 4).

Le médecin a décidé d'arrêter la milrinone chez un autre patient alors que la troponinémie menaçait d'atteindre rapidement ce seuil (Figure 3).

Tolérance au niveau de la numération plaquettaire

Aucun cas de thrombopénie n'était à déplorer durant le traitement du vasospasme. Le nadir de la numération plaquettaire n'était pas menaçant et était similaire entre les 2 cohortes : 237 (210 ; 300) et 248 (210 ; 270) G/L (p=0,82).

Tolérance au niveau hydroélectrolytique

Hyponatrémie. Lors du traitement par milrinone IV, la survenue d'au moins un épisode d'hyponatrémie était fréquente, concernant la moitié des patients (Tableaux 3 et 4). L'incidence de l'hyponatrémie était moindre dans la cohorte contrôle (p=0,03).

Hypokaliémie. L'hypokaliémie tendait à être plus fréquente dans la cohorte milrinone, mais la différence n'était pas significative (10 [33 %] vs. 5 [17 %] ; p=0,14). De même, le nadir de kaliémie tendait à être plus bas dans la cohorte milrinone (3.5 [3,3 ; 3,7] vs. 3,7 [3,5 ; 3,8] mmol/L ; p=0,07), en dépit du fait que le protocole d'administration de la milrinone encourageait au maintien d'une kaliémie plus élevée.

Hyperfiltration glomérulaire. L'hyperfiltration glomérulaire (clairance de la créatinine $\geq$ 120 ml/min) a concerné 76% des patients de la cohorte milrinone. La clairance de la créatininémie maximale atteinte a été 191 (153 ; 238) ml/min.

La créatininurie n'a pas été mesurée suffisamment fréquemment chez suffisamment de patients de la cohorte contrôle. La clairance de la créatinine n'était donc pas disponible pour la cohorte contrôle. Néanmoins, la diurèse moyenne quotidienne était plus abondante dans la cohorte milrinone que dans la cohorte contrôle : 4155 (3058 ; 5244) vs. 2300 (1976 ; 2997) mL ; p< 0,0001.

Tolérance au niveau de la pression intracrânienne

L'aggravation d'une HTIC, sous l'effet de l'association de l'HTA et de la milrinone a justifié l'arrêt de la milrinone chez un patient.

Variables	Cohorte milrinone	Cohorte contrôle	p
	N=41	N=53	
« Echech d'HTA » [n (%)]	10 (24,4%)	11 (20,8%)	0,6764
Sepsis associé à mauvaise tol.circul.	5/10 (50%)	8/11 (73%)	0,2959
Arythmie (réfractaire à l'apport de KCl) [n (%)]	3 (7,3%)	3 (5,7%)	0,7459
Arrêt de la milrinone pour une arythmie [n (%)]	1 (2 %)	NA	NA
Thrombopénie (<150 G/L) [n (%)]	0 (0 %)	0 (0 %)	1
Nadir de numération plaquettaire pendant le traitement du vasospasme (G/L)	237 (211 ; 302)	248 (205 ; 275)	0,7633
Troponine Tc ≥200 ng/L [n (%)]	1 (2,4 %)	2 (5 %)	0,5731
Troponinémie Tc maximale (ng/L) durant le traitement du vasospasme	26 (16 ; 51) N=41	13 (8 ; 30) N=42	0,0312
Variation de la troponinémie Tc entre le diagnostic du vasospasme et son pic sous traitement du vasospasme (ng/L)	14 (7 – 31)	ND	NA
Hyponatrémie (<136 mmol/L) ou hypokaliémie (<3.4 mmol/L) [n (%)]	27 (68 %)	23 (43 %)	0,0217
Hyponatrémie (<136 mmol/L) [n (%)]	19 (48 %)	17 (32 %)	0,1326
Nadir de natrémie (mmol/L)	136 (133 ; 138)	137 (134 ; 138)	0,1399
Hypokaliémie (<3.4 mmol/L) [n (%)]	12 (30 %)	12 (23 %)	0,4245
Nadir de kaliémie (mmol/L)	3,5 (3,3 ; 3,7)	3,7 (3,5 ; 3,8)	0,0529
Diurèse quotidienne (mL, moyenne chez chaque patient durant le traitement du vasospasme)	4155 (3058 ; 5244)	2300 (1976 ; 2997)	< 0,0001
Clairance de la créatinine (valeur maximale par patient, mL/min/1.73 m²)	191 (153 ; 238)	ND	NA
Hyperfiltration glomérulaire (clairance de la créatinine >120 ml/min) [n (%)]	31 (76%)	ND	NA

Tableau 3 : Données de tolérance du traitement du vasospasme chez tous les patients des 2 cohortes.

Légende : Les données sont exprimées en médiane (1^{er} ; 3^{ème} quartile), sauf spécification contraire. L'« échec d'HTA » était défini par l'impossibilité d'atteindre la cible de PAM (100 à 120 mmHg) en dépit d'une expansion volémique adéquate et de l'administration de noradrénaline jusqu'à 1,5 µg/kg/min, justifiant de diminuer la posologie de milrinone IV en dessous de 0,5 µg/kg/min.

HTA, hypertension artérielle ; WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies; IGS II, Indice de Gravité Simplifié 2ème version; KCl, chlorure de potassium ; PAM, pression artérielle moyenne.

Variables	Cohorte milrinone	Cohorte contrôle	p
	N=30	N=30	
« Echech d'HTA » [n (%)]	8 (27 %)	7 (23 %)	0,7675
Sepsis assoc. à mauvaise tol.circul.	5/8 (63 %)	5/8 (63 %)	1
Arythmie (réfractaire à l'apport de KCl) [n (%)]	3 (10 %)	2 (7 %)	0,6432
Arrêt de la milrinone pour une arythmie [n (%)]	1 (2 %)	NA	NA
Thrombopénie (<150 G/L) [n (%)]	0 (0 %)	0 (0 %)	1
Nadir de numération plaquettaire pendant le traitement du vasospasme (G/L)	237 (210 ; 300)	248 (210 ; 270)	0,8245
Troponine Tc ≥200 ng/L [n (%)]	1 (3 %) N=30	1 (4 %) N=24	0,8732
Troponinémie Tc maximale (ng/L) durant le traitement du vasospasme	26 (10 ; 54) N=30	11 (7 ; 16) N=24	0,0714
Variation de la troponinémie Tc entre le diagnostic du vasospasme et son pic sous traitement du vasospasme (ng/L)	21 (10 – 32)	ND	NA
Hyponatrémie (<136 mmol/L) ou hypokaliémie (<3.4 mmol/L) [n (%)]	21 (70 %)	9 (30 %)	0,0021
Hyponatrémie (<136 mmol/L) [n (%)]	15 (50 %)	7 (23 %)	0,0336
Nadir de natrémie (mmol/L)	136 (133 ; 137)	137 (136 ; 138)	0,052
Hypokaliémie (<3.4 mmol/L) [n (%)]	10 (33 %)	5 (17 %)	0,1393
Nadir de kaliémie (mmol/L)	3,5 (3,3 ; 3,7)	3,7 (3,5 ; 3,8)	0,0741
Diurèse quotidienne (mL, moyenne chez chaque patient durant le traitement du vasospasme)	4350 (3200 ; 5274)	2425 (2100 ; 3333)	< 0,0001
Clairance de la créatinine (valeur maximale par patient, ml/min)	191 (158 ; 216)	ND	NA

Tableau 4 : Données de tolérance du traitement du vasospasme après appariement selon les scores IGS II, WFNS et Fisher.

Légende : Les données sont exprimées en médiane (1^{er} ; 3^{ème} quartile), sauf spécification contraire. L'« échec d'HTA » était défini par l'impossibilité d'atteindre la cible de PAM (100 à 120 mmHg) en dépit d'une expansion volémique adéquate et de l'administration de noradrénaline jusqu'à 1,5 µg/kg/min, justifiant de diminuer la posologie de milrinone IV en dessous de 0,5 µg/kg/min.

HTA, hypertension artérielle ; WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies; IGS II, Indice de Gravité Simplifié 2ème version; KCl, chlorure de potassium ; PAM, pression artérielle moyenne.

Recours à l'angioplastie en traitement du vasospasme

Un quart des patients (n=11/41) de la cohorte milrinone a fait l'objet d'une angioplastie (chimique *in situ* ou mécanique) lors d'une artériographie (d'emblée chez 6/11 (55 %) patients et après échec ou mauvaise tolérance du traitement systémique chez 5/11 (45%)). Le recours à l'angioplastie (d'emblée ou secondairement) était significativement plus élevé (p=0,002) chez les patients de la cohorte contrôle après appariement (Tableau 5). De même, le nombre d'angioplasties était significativement inférieur dans la cohorte milrinone : 0 (0 ; 1) vs. 1 (0 ; 2) par patient ; p=0,0004.

Données de l'artériographie	Cohorte milrinone	Cohorte contrôle	p
	<i>Chez tous les patients</i>		
	N=41	N=53	
Recours à une artériographie pour traiter le vasospasme [n (%)]	11 (26.8 %)	35 (66.0 %)	0,0002
d'emblée	6/11 (55 %)	26/35 (74 %)	0,2196
après échec ou mauvaise tolérance du traitement systémique	5/11 (45%)	18/35 (51 %)	0,7324
Nombre par patient	1 (1 ; 1) ; Max : 1	1 (1 ; 2) ; Max : 6	0,0287
	<i>Chez les patients appariés selon les scores IGS II, WFNS et Fisher.</i>		
	N=30	N=30	
Recours à une artériographie pour traiter le vasospasme [n (%)]	8 (27 %)	20 (67 %)	0,0021
d'emblée	5/8 (63 %)	17/20 (85 %)	0,1980
après échec ou mauvaise tolérance du traitement systémique	3/8 (37 %)	9/20 (45 %)	0,7171
Nombre par patient	0 (0 ; 1) ; Max : 2	1 (0 ; 2) ; Max : 3	0,0004

Tableau 5 : Comparaison des modalités de recours à l'angioplastie pour le traitement du vasospasme.

Légende : Les données sont exprimées en médiane (1^{er} ; 3^{ème} quartile), sauf spécification contraire.

WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies; IGS II, Indice de Gravité Simplifié 2ème version.

Devenir

Durée de séjour en réanimation et à l'hôpital. Ces durées de séjours n'étaient pas significativement différentes (Figure 5).

Les signes cliniques d'infarctus cérébral imputable au vasospasme le jour de la sortie du service de réanimation et l'incidence, à 6 mois, de l'infarctus cérébral imputable au vasospasme étaient d'une incidence significativement plus faible dans la cohorte milrinone ($p=0,01$ et $p=0,007$, Figure 6).

Handicap à 6 mois (Figure 6). A 6 mois, le mRS tendait à être meilleur chez les patients de la cohorte milrinone mais la différence n'était plus significative après appariement (mRS=1 (0 ; 2) vs. 2 (1 ; 4) ; $p=0,067$). A 6 mois, près de trois quarts des patients de la cohorte milrinone avaient atteint un niveau de handicap absent ou acceptable (mRS 0 à 2) alors que ce n'était le cas que chez 60% des patients de la cohorte contrôle. La différence n'était plus significative après appariement ($p=0,17$). La répartition du mRS au sein des 2 cohortes est résumée dans la figure 7.

A 6 mois, la proportion de patients ayant repris leur activité professionnelle (ou activité principale antérieure) n'était pas significativement différente entre les 2 cohortes. Il en était de même pour la mortalité à 6 mois (Figure 6).

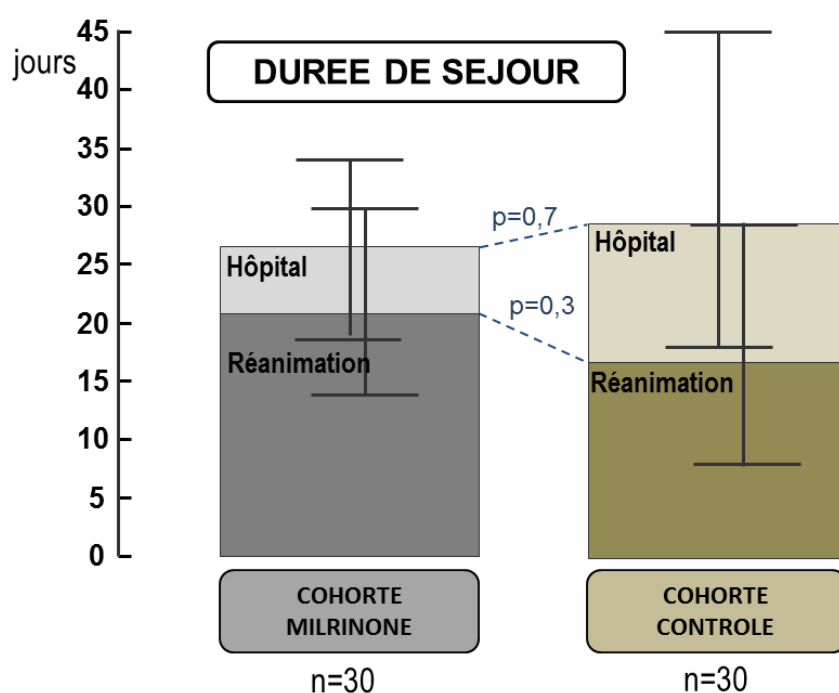


Figure 5 : Durée de séjour en réanimation et à l'hôpital au sein des 2 cohortes après appariement selon les scores IGS II, WFNS et Fisher.

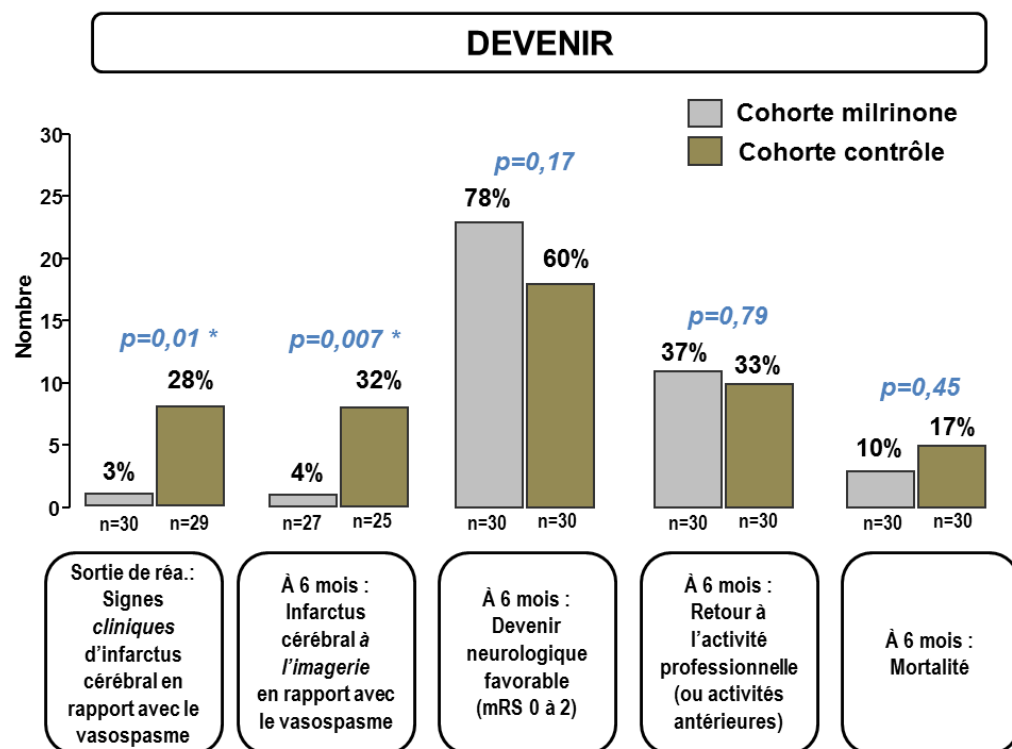


Figure 6 : Devenir des patients des 2 cohortes après appariement selon les scores IGS II, WFNS et Fisher.

Légende : IGS II, indice de gravité simplifié 2^{ème} version ; WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies mRS, échelle de Rankin modifiée ; réa., réanimation.

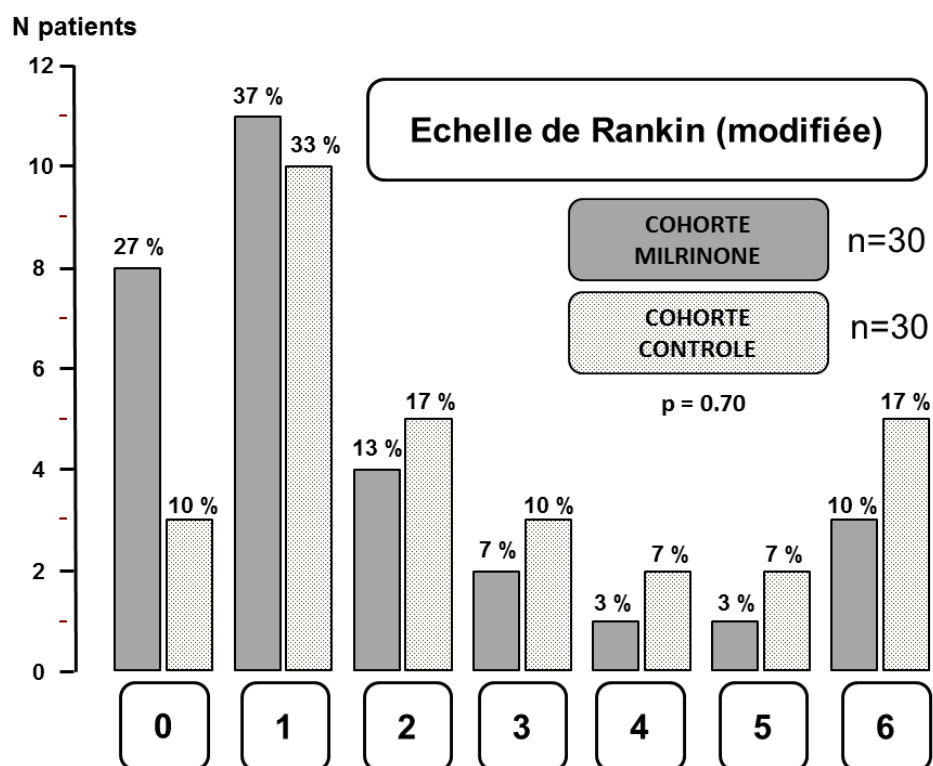


Figure 7 : Handicap éventuel à 6 mois au sein des 2 cohortes après appariement selon les scores IGS II, WFNS et Fisher.

Légende : mRS, échelle de Rankin modifiée ; IGS II, indice de gravité simplifié 2^{ème} version ; WFNS, world federation of neurosurgical societies.

Impact de la sévérité du vasospasme sur les résultats

Le vasospasme radiologiquement sévère était plus fréquent dans la cohorte milrinone (Tableau 1), y compris après appariement selon les scores IGS II, WFNS et Fisher. Afin de vérifier l'impact de ce déséquilibre sur nos résultats, nous avons procédé à un nouvel appariement, selon la sévérité radiologique du vasospasme (afin de s'en affranchir) et les scores WFNS et Fisher. Ainsi, 26 patients de chaque cohorte ont été appariés. Les comparaisons sus-citées ont montré des résultats similaires (Annexe 7).

DISCUSSION

Le résultat principal de cette étude est que, bien que la milrinone IV soit pourvoyeuse d'hypotension artérielle, elle ne semblait pas associée à une recrudescence d'« échecs d'HTA ». En effet, l'augmentation de la posologie de la noradrénaline, sans atteindre la limite de sécurité que nous avons fixée (1,5 µg/kg/min), suffisait à maintenir la PAM dans la cible désirée de 100-120 mmHg chez une proportion similaire de patients que dans la cohorte contrôle. En outre, en comparaison avec la cohorte contrôle, la cohorte milrinone a présenté une abondante polyurie, une incidence plus importante d'hyponatrémie, une tendance vers une incidence plus importante d'hypokaliémie et d'élévation de la troponine. L'incidence de l'arythmie n'était pas différente entre les 2 cohortes et un cas d'aggravation d'HTIC a été à déplorer dans la cohorte milrinone. La tolérance hématologique de la milrinone était bonne. Il est remarquable que, quand une intolérance à la milrinone IV justifiait l'arrêt de celle-ci, cela se produisait presque constamment durant les premières heures d'administration (avant la 24^e heure dans 92% des cas). Enfin, dans la cohorte milrinone, le recours à l'angioplastie lors d'une artériographie était moindre et plusieurs indicateurs suggéraient une évolution neurologique plus favorable à 6 mois : moins de signes cliniques (évalués lors de la sortie de réanimation) et radiologiques (évalués à 6 mois) d'infarctus cérébral possiblement imputable au vasospasme, tendance (non significative, $p=0,067$) vers un handicap moindre à 6 mois évalué par le mRS.

Notre étude présente la plus large cohorte prospective de patients traités par milrinone IV pour vasospasme cérébral après HSA. Quelques protocoles d'administration de la milrinone IV ont été étudiés au cours des dernières années, mais souvent de façon rétrospective et dans des effectifs limités^{43,45,61}. Surtout, l'objectif principal de ces travaux antérieurs était d'évaluer l'efficacité (en termes d'aspect du vasospasme à l'imagerie et/ou d'impact sur le devenir) de la milrinone IV plutôt que sa tolérance.

La milrinone est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type III initialement utilisée comme traitement de l'insuffisance ventriculaire³⁸⁻⁴⁰. Ses propriétés inotropes positives et vasodilatatrices (ce médicament est souvent qualifié d'« ino-dilatateur »⁶²) sont à l'origine d'épisodes d'hypotension artérielle et d'arythmie dans ces indications^{63,64}. Le patient souffrant d'insuffisance cardiaque étant déjà prédisposé à ces complications, l'administration de milrinone est souvent très prudente dans cette population qui fait d'ailleurs l'objet d'un monitoring cardiovasculaire rapproché (pression artérielle, monitoring ECG, troponine). Les effets cardiovasculaires de la milrinone sont moins connus quand celle-ci est administrée pour une indication neurologique, chez des patients relativement jeunes comme le sont souvent les patients souffrant de vasospasme après HSA. Le cas d'un patient traité par milrinone et HTA pour un vasospasme et ayant présenté une arythmie ventriculaire a été rapporté⁶⁵. Dans notre étude, la milrinone IV n'a été arrêtée que chez un seul patient en raison d'une arythmie. Il s'agissait de l'accélération menaçante d'une fibrillation atriale préexistant à l'initiation de milrinone. Chez un autre patient de la cohorte milrinone, un bref épisode de tachycardie ventriculaire n'a pas

empêché la poursuite de la milrinone. Enfin, l'incidence de l'arythmie réfractaire à la simple correction d'une hypokaliémie était similaire dans les 2 cohortes (3 [10%] vs. 2 [7%] patients ; $p=0,64$).

Outre ce risque d'arythmie, la combinaison de l'augmentation de la post-charge du ventricule gauche provoquée par l'HTA avec l'effet chronotrope (que nous avons vérifié dans notre étude, Figure 4) et inotrope de la milrinone⁶² exposent théoriquement à l'ischémie myocardique. Cela pourrait expliquer, dans notre étude, la tendance ($p=0,07$) vers un pic de troponinémie plus élevé dans la cohorte milrinone durant le traitement du vasospasme. Cela invite au monitoring cardiologique rapproché du patient traité pour vasospasme, *a fortiori* s'il est déjà atteint de coronaropathie et/ou qu'il est âgé. Notre protocole institutionnel d'administration de la milrinone IV dans le cadre du vasospasme cérébral a standardisé la surveillance myocardique avec, quotidiennement, une mesure de la troponinémie et une analyse de l'ECG, ainsi qu'une évaluation échocardiographique systématique avant l'initiation de la milrinone puis à J1 et en cas d'élévation de la troponinémie et/ou d'anomalie ECG. Ainsi, nous n'avons pas rapporté de différence significative de survenue d'une mauvaise tolérance myocardique (définie comme une troponinémie >200 ng/L, d'augmentation significative et/ou associée à des signes ECG ou échocardiographiques) entre les deux cohortes. Cela suggère qu'une surveillance rapprochée et standardisée a possiblement permis de dépister précocement la souffrance myocardique afin, par exemple, de diminuer la posologie de la milrinone IV au sein de la fourchette de posologie proposée (0,5 à 1,5 $\mu\text{g/kg/min}$). Chez 2 patients, il a tout de même fallu arrêter la milrinone, ce qui a permis une diminution de la troponinémie au décours.

Tout comme la nimodipine, la milrinone est administrée pour ses effets vasodilatateurs cérébraux⁴⁴. Le problème vient du fait qu'une vasodilatation systémique survient également. C'est ce que montre notre Figure 3. On pourrait craindre qu'en essayant de renforcer le traitement du vasospasme par l'adjonction de milrinone IV, on se prive en fait du traitement recommandé du vasospasme : l'HTA^{11,47}. Dans notre étude, l'« échec d'HTA » est survenu chez 24% de nos patients traités par milrinone ce qui semble plus important que dans les autres rares études évoquant la tolérance au traitement, qu'elles décrivaient souvent comme bonne. Néanmoins, cette incidence d'« échec d'HTA » était similaire à celle constatée dans la cohorte contrôle (21%, $p=0,68$). La comparaison avec les autres études n'est pas aisée car la définition de la mauvaise tolérance circulatoire était variable d'une étude à l'autre, de même que la cible de pression artérielle^{43,45,61}. Pour définir la mauvaise tolérance circulatoire, nous avons choisi de fixer une limite de posologie de noradrénaline au-delà de laquelle il convenait de diminuer la milrinone, considérant que cette dernière était mal tolérée. La nimodipine était, elle, toujours poursuivie à la posologie habituelle. Dans notre protocole, la cible de pression artérielle était une PAM entre 100 et 120 mmHg mesurée au tragus, d'où la nécessité de posologie relativement élevée de noradrénaline chez nos patients. Dans les autres études, la cible de pression artérielle variait. Les protocoles décrits par Lannes et al. et Fraticelli et al. visaient un objectif de PAM de 90mmHg et rapportaient un recours à la noradrénaline chez 60/88 patients pour Lannes et al.⁴⁵, sans précision sur la posologie nécessaire et chez 4/22 patients pour Fraticelli et al.⁴³ avec une posologie médiane de noradrénaline $< 0,5$ $\mu\text{g/kg/min}$. Crespy et al. visaient, quant à eux, une pression artérielle systolique entre 180 et 220 mmHg ou une augmentation de la PAM > 20 mmHg par rapport à sa valeur basale. L'initiation de milrinone était associée à une

augmentation de la posologie de noradrénaline de plus de 25% chez 12/24 patients recevant la séquence milrinone intra-artérielle puis IV et chez 35/77 patients recevant uniquement de la milrinone IV ⁶¹. Ainsi, les études antérieures décrivaient surtout l'incidence du recours à la noradrénaline, pas l'incidence de l'échec d'HTA qui nous apparaît être un enjeu plus crucial, l'administration de noradrénaline et l'augmentation de sa posologie (en deçà de posologies très élevées) ne posant pas de problème en réanimation. Enfin, notre étude a également souligné que les cas d' « échec d'HTA » survenaient précocement (dans les 24 premières heures) et, pour la moitié, chez des patients souffrant de sepsis contemporain. Cela pourrait faciliter l'identification relativement rapide des patients qui ne toléreront pas la milrinone IV.

Nous avons également évalué d'autres effets indésirables de la milrinone. En augmentant le volume sanguin cérébral (c'est d'ailleurs l'objectif quand on souhaite dilater les artères cérébrales), le volume intracranien augmente et donc possiblement la pression intracrânienne. Chez un patient de notre étude, la milrinone a dû être arrêtée en raison de l'aggravation d'une HTIC.

Après une hémorragie sous-arachnoïdienne, l'hyperfiltration glomérulaire est fréquente ⁶⁶. L'HTA en traitement du vasospasme repose sur des apports hydrosodés et des vasopresseurs ce qui peut accentuer cette hyperfiltration glomérulaire ^{67,68} par le biais d'une augmentation de la pression de perfusion rénale et du débit sanguin rénal. L'adjonction de la milrinone peut aggraver davantage cette hyperfiltration. Dans notre cohorte milrinone, 76% des patients présentaient une hyperfiltration glomérulaire et la clairance médiane de la créatinine s'élevait à 191 (153 ; 238) ml/min. Cela s'accompagnait d'une abondante polyurie (4,2 [3,1 ; 5,2] L/24h), la diurèse étant significativement moindre dans la cohorte contrôle. A notre connaissance, aucune étude évaluant la milrinone IV dans le traitement du vasospasme n'a rapporté ses effets rénaux. Cette hyperfiltration glomérulaire expose à des déséquilibres hydroélectrolytiques. Dans notre cohorte milrinone, en comparaison avec la cohorte contrôle, il existait une incidence plus importante d'hyponatrémie et une tendance à une incidence plus importante d'hypokaliémie. C'est d'autant plus remarquable que le protocole institutionnel d'administration de la milrinone IV soulignait la nécessité de surveiller de façon rapprochée les électrolytes de façon étroite et recommandait de maintenir leur concentration dans une fourchette de sécurité relativement haute. Hyponatrémie et hypokaliémie sont problématiques dans ce contexte, exposant à l'HTIC et à l'arythmie, respectivement, aggravant ainsi les effets indésirables similaires induits par la milrinone, comme mentionné plus haut. Enfin, l'hyperfiltration glomérulaire expose à une accélération de la clairance de médicaments, notamment les antibiotiques ⁶⁹, exposant à leur sous-dosage et donc à l'échec du traitement d'un sepsis. Pour rappel, le sepsis était une des situations associées à la mauvaise tolérance circulatoire du traitement du vasospasme dans nos 2 cohortes. L'utilisation d'un algorithme de dépistage et d'évaluation de l'hyperfiltration glomérulaire, comme celui proposé par l'équipe de Hobbs et al. pourrait être utile en plus de notre protocole invitant à la mesure quotidienne de la clairance de la créatinine ⁷⁰. Une mesure fréquente de la concentration plasmatique des antibiotiques est également souhaitable ⁷¹.

D'après les recommandations internationales, le traitement du vasospasme repose sur l'HTA et sur l'angioplastie mécanique ou « chimique » lors d'une artériographie cérébrale ^{11,47}. Le succès angiographique de cette procédure est de 60 à 100% avec une efficacité clinique allant de 31 à

92%^{17-19,36,72}. Toutefois, la réalisation d'une artériographie pour angioplastie nécessite le transport du patient, parfois instable, l'exposant aux nombreux risques inhérents au transport^{30,73}. De plus, la procédure d'artériographie expose à des complications peu fréquentes mais graves (infarctus cérébral, hématome intracrânien par rupture d'un vaisseau, décès, complications de la voie d'abord)⁷⁴. Un des résultats principaux de l'étude rétrospective de Crespy et al. était l'efficacité similaire, pour faire céder le vasospasme, d'un protocole de perfusion exclusivement IV de milrinone par rapport à une administration combinée, intra-artérielle puis IV, de milrinone, suggérant que l'administration exclusivement IV pouvait être considérée comme une option de première ligne⁶¹. Dans notre étude, l'utilisation de la milrinone IV était associée à un moindre recours à l'angioplastie d'emblée et/ou secondaire.

Au-delà de la tolérance de la milrinone IV et de son éventuelle association à un traitement intra-artériel, nous avons évalué l'efficacité de celle-ci. Crespy et al. ont rapporté un devenir neurologique favorable chez 59/77 (77%) patients traités par milrinone IV⁶¹, une proportion très similaire à celle que nous décrivons dans la cohorte milrinone (76%). La survenue d'un infarctus cérébral, possiblement lié au vasospasme, impacte le devenir neurologique^{75,76}. Seules de rares études rétrospectives ont rapporté l'incidence de l'infarctus cérébral chez les patients traités par milrinone IV pour un vasospasme après HSA. Celle-ci s'élevait jusqu'à 35%⁴⁵. Notre étude prospective permet d'affiner cette évaluation et nous rapportons une incidence plus faible, de l'ordre de 7%. Il est remarquable que l'incidence dans notre cohorte contrôle était significativement supérieure ($p=0,008$).

Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites.

Premièrement, il s'agit d'une étude monocentrique observationnelle d'effectif limité. Néanmoins, nous avons considérablement limité les biais de recrutement : notre centre a accueilli, durant la période de l'étude, tous les patients de Loire-Atlantique et de Vendée présentant un vasospasme après une HSA et tous les patients éligibles ont été inclus, consécutivement.

Deuxièmement, la nature « avant/après » de notre étude interdit d'affirmer formellement que les différences entre nos 2 cohortes sont uniquement le fait de l'implantation du protocole de prescription de la milrinone IV. Une étude randomisée et contrôlée, telle que celle à laquelle notre service participera prochainement (Lasocki et al., étude MIVAR, PHRCN-18-0798) sera nécessaire pour démontrer un lien de causalité entre, par exemple, milrinone IV et évolution neurologique favorable.

Troisièmement, malgré notre effectif limité, nous avons réussi à appairer 60 patients selon 3 paramètres d'intérêt : un score de gravité des 24 premières heures en réanimation (IGS II) et deux scores de sévérité de l'HSA, un score clinique (WFNS) et un autre radiologique (Fisher). Même si les caractéristiques des patients des 2 cohortes étaient similaires (hormis la sévérité radiologique du vasospasme, traitée spécifiquement par ailleurs, cf. « Résultats »), on ne peut exclure que des données non capturées puissent différer entre les 2 groupes.

Quatrièmement, l'incidence du vasospasme sévère différait entre nos 2 cohortes, y compris après appariement selon les scores IGS II, WFNS et Fisher. Ce sont probablement plus fréquemment les

patients présentant un vasospasme sévère chez qui il a été jugé, par le réanimateur et le neuroradiologue interventionnel, licite d'associer la milrinone IV à l'HTA et qui ont donc été inclus dans la cohorte prospective puisque c'était le critère d'inclusion. L'impact, sur nos résultats, de l'incidence différente du vasospasme sévère entre les 2 cohortes est incertain puisque : 1) du fait de la sévérité radiologique accrue dans le groupe milrinone, nous aurions donc pu nous attendre à un devenir plus péjoratif pour les patients de cette cohorte, or la tendance indique l'inverse, 2) en appariant les patients selon la sévérité du vasospasme, les résultats étaient similaires qu'en les appariant selon les scores de gravité IGS II, WFNS et Fisher (cf. annexe 6).

Cinquièmement, des données d'intérêt n'ont pas été recueillies, telles que l'incidence des complications liées à l'artériographie (complications de la procédure elle-même mais aussi complications du transport hospitalier, de l'anesthésie générale).

Sixièmement, le recueil du devenir neurologique a été rétrospectif dans la cohorte contrôle, à partir des différents documents disponibles dans le dossier médical. Bien que notre institution soit le centre de référence pour l'HSA au niveau des départements de Loire-Atlantique et Vendée et donc que la vaste majorité des patients y est suivie durant les mois suivant l'HSA, une évaluation erronée du handicap ne peut être écartée. Il est rassurant de constater qu'une étude observationnelle évaluant le devenir neurologique chez des patients victimes d'HSA, hospitalisés dans notre service entre 2010 et 2012, rapportait un devenir neurologique (mRS) similaire à celui que nous décrit dans la cohorte contrôle, 2 ans plus tard ⁷⁷.

Enfin, notre étude n'était pas dessinée pour comparer les différentes modalités d'administration de la milrinone qui varient, d'un centre l'ayant adopté à l'autre ^{43-45,61,78}, tout comme varie d'un centre à l'autre, la prise en charge de l'HSA ⁴². Soulignons à nouveau que l'administration de milrinone dans notre étude a été strictement encadrée par un protocole institutionnel, disponible dans la chambre du patient. Une prescription de milrinone moins encadrée pourrait exposer à davantage de complications. Pour toutes ces raisons, il convient d'être prudent avant de tenter d'extrapoler nos résultats dans d'autres contextes.

CONCLUSION

L'administration de milrinone IV encadrée par un protocole institutionnel était essentiellement associée à des effets indésirables hydroélectrolytiques mais la tolérance au niveau de la pression artérielle, du rythme cardiaque, de l'ischémie myocardique, de la pression intracrânienne et de la numération plaquettaire semblait acceptable après comparaison à la cohorte contrôle. Bien qu'il ait fallu interrompre prématurément la milrinone dans un tiers des cas, cette décision a pu être prise dès les toutes premières heures, permettant théoriquement d'envisager précocement d'autres options thérapeutiques. Le devenir neurologique plus favorable chez les patients ayant reçu de la milrinone dans notre étude préliminaire génèrent une hypothèse d'efficacité qu'il convient désormais de vérifier grâce à des essais thérapeutiques randomisés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wolfe CD, Giroud M, Kolominsky-Rabas P, et al. Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. European Registries of Stroke (EROS) Collaboration. *Stroke*. 2000;31(9):2074-2079. doi:10.1161/01.str.31.9.2074
2. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L-M, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet Lond Engl*. 2005;366(9488):809-817. doi:10.1016/S0140-6736(05)67214-5
3. le Roux AA, Wallace MC. Outcome and cost of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(2):235-246. doi:10.1016/j.nec.2009.10.014
4. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Quality of life in patients and partners after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1998;29(4):798-804. doi:10.1161/01.str.29.4.798
5. Schmidt JM, Wartenberg KE, Fernandez A, et al. Frequency and clinical impact of asymptomatic cerebral infarction due to vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2008;109(6):1052-1059. doi:10.3171/JNS.2008.109.12.1052
6. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(4):919-923. doi:10.1161/STROKEAHA.110.597005
7. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*. 1997;28(3):660-664. doi:10.1161/01.str.28.3.660
8. Macdonald RL. Does prevention of vasospasm in subarachnoid hemorrhage improve clinical outcome? Yes. *Stroke*. 2013;44(6 Suppl 1):S31-33. doi:10.1161/STROKEAHA.112.679142
9. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol*. 2011;10(7):618-625. doi:10.1016/S1474-4422(11)70108-9
10. Haley EC, Kassell NF, Torner JC. A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg*. 1993;78(4):537-547. doi:10.3171/jns.1993.78.4.0537
11. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(6):1711-1737. doi:10.1161/STR.0b013e3182587839
12. Barker FG, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg*. 1996;84(3):405-414. doi:10.3171/jns.1996.84.3.0405
13. Sehba FA, Bederson JB. Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2006;28(4):381-398. doi:10.1179/016164106X114991
14. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med*. 2011;17(4):439-447. doi:10.1038/nm.2333
15. Etminan N, Vergouwen MDI, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(6):1443-1451. doi:10.1038/jcbfm.2011.7
16. Kimball MM, Velat GJ, Hoh BL, Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Critical care guidelines on the endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):336-341.

doi:10.1007/s12028-011-9600-1

17. Eskridge JM, Newell DW, Pendleton GA. Transluminal angioplasty for treatment of vasospasm. *Neurosurg Clin N Am*. 1990;1(2):387-399.
18. Firlik AD, Kaufmann AM, Jungreis CA, Yonas H. Effect of transluminal angioplasty on cerebral blood flow in the management of symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1997;86(5):830-839. doi:10.3171/jns.1997.86.5.0830
19. Coyne TJ, Montanera WJ, Macdonald RL, Wallace MC. Percutaneous transluminal angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Can J Surg J Can Chir*. 1994;37(5):391-396.
20. 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. doi:10.3171/jns.1991.74.6.0985
21. Liu AY, Do HM, Albers GW, Lopez JR, Steinberg GK, Marks MP. Hyperperfusion syndrome with hemorrhage after angioplasty for middle cerebral artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(8):1597-1601.
22. Derham C, Davies JF, Shahbazi R, Homer-Vanniasinkam S. Iatrogenic limb ischemia caused by angiography closure devices. *Vasc Endovascular Surg*. 2006;40(6):492-494. doi:10.1177/1538574406294075
23. Correia R, Garcia A, Gonçalves F, et al. Acute Iatrogenic Limb Ischaemia, a Report of 2 Late Presentation Cases. *Rev Port Cir Cardio-Torac E Vasc Orgao Of Soc Port Cir Cardio-Torac E Vasc*. 2017;24(3-4):179.
24. 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 986-987. doi:10.1097/00006123-199805000-00013
25. Carhuapoma JR, Qureshi AI, Tamargo RJ, Mathis JM, Hanley DF. Intra-arterial papaverine-induced seizures: case report and review of the literature. *Surg Neurol*. 2001;56(3):159-163. doi:10.1016/s0090-3019(01)00450-5
26. Merchant A, Drazin D, Dalfino J, Yamamoto J, Boulos AS. Delayed stenosis as a consequence of angioplasty for subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm. Case report. *Neurosurg Focus*. 2009;26(5):E23. doi:10.3171/2009.2.FOCUS0912
27. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR, Hopkins LN. Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part II--Clinical aspects and recommendations. *Neurosurgery*. 2000;46(6):1360-1375; discussion 1375-1376. doi:10.1097/00006123-200006000-00014
28. Varma MK, Price K, Jayakrishnan V, Manickam B, Kessell G. Anaesthetic considerations for interventional neuroradiology. *Br J Anaesth*. 2007;99(1):75-85. doi:10.1093/bja/aem122
29. Bercault N, Wolf M, Runge I, Fleury J-C, Boulain T. Intrahospital transport of critically ill ventilated patients: a risk factor for ventilator-associated pneumonia--a matched cohort study. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2471-2478. doi:10.1097/01.ccm.0000185644.54646.65
30. Knight PH, Maheshwari N, Hussain J, et al. Complications during intrahospital transport of critically ill patients: Focus on risk identification and prevention. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2015;5(4):256-264. doi:10.4103/2229-5151.170840
31. Zubkov YN, Nikiforov BM, Shustin VA. Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. *Acta Neurochir (Wien)*. 1984;70(1-2):65-79. doi:10.1007/BF01406044
32. Oskouian RJ, Martin NA, Lee JH, et al. Multimodal quantitation of the effects of endovascular therapy for vasospasm on cerebral blood flow, transcranial doppler ultrasonographic velocities, and cerebral artery diameters. *Neurosurgery*. 2002;51(1):30-41; discussion 41-43. doi:10.1097/00006123-200207000-00005
33. Eskridge JM, McAuliffe W, Song JK, et al. Balloon angioplasty for the treatment of vasospasm: results of first 50 cases. *Neurosurgery*. 1998;42(3):510-516; discussion 516-517. doi:10.1097/00006123-199803000-00016

34. Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(6):1067-1076.
35. Elliott JP, Newell DW, Lam DJ, et al. Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1998;88(2):277-284. doi:10.3171/jns.1998.88.2.0277
36. Firlik KS, Kaufmann AM, Firlik AD, Jungreis CA, Yonas H. Intra-arterial papaverine for the treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*. 1999;51(1):66-74. doi:10.1016/s0090-3019(97)00370-4
37. Feng L, Fitzsimmons B-F, Young WL, et al. Intraarterially administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(8):1284-1290.
38. Anderson JL. Hemodynamic and clinical benefits with intravenous milrinone in severe chronic heart failure: results of a multicenter study in the United States. *Am Heart J*. 1991;121(6 Pt 2):1956-1964. doi:10.1016/0002-8703(91)90832-3
39. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation*. 2003;107(7):996-1002. doi:10.1161/01.cir.0000051365.81920.28
40. Pflugfelder PW, O'Neill BJ, Ogilvie RI, et al. A Canadian multicentre study of a 48 h infusion of milrinone in patients with severe heart failure. *Can J Cardiol*. 1991;7(1):5-10.
41. Terada T, Kinoshita Y, Yokote H, et al. The effect of endovascular therapy for cerebral arterial spasm, its limitation and pitfalls. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139(3):227-234. doi:10.1007/BF01844756
42. Velly LJ, Bilotta F, Fàbregas N, et al. Anaesthetic and ICU management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a survey of European practice. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(3):168-176. doi:10.1097/EJA.0000000000000163
43. Fraticelli AT, Cholley BP, Losser M-R, Saint Maurice J-P, Payen D. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2008;39(3):893-898. doi:10.1161/STROKEAHA.107.492447
44. Romero CM, Morales D, Reccius A, et al. Milrinone as a rescue therapy for symptomatic refractory cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009;11(2):165-171. doi:10.1007/s12028-008-9048-0
45. Lannes M, Teitelbaum J, del Pilar Cortés M, Cardoso M, Angle M. Milrinone and homeostasis to treat cerebral vasospasm associated with subarachnoid hemorrhage: the Montreal Neurological Hospital protocol. *Neurocrit Care*. 2012;16(3):354-362. doi:10.1007/s12028-012-9701-5
46. Lannes M, Zeiler F, Guichon C, Teitelbaum J. The Use of Milrinone in Patients with Delayed Cerebral Ischemia Following Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2017;44(2):152-160. doi:10.1017/cjn.2016.316
47. Diring MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):211-240. doi:10.1007/s12028-011-9605-9
48. Datar S, Rabinstein AA. Postinterventional critical care management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(2):87-93. doi:10.1097/MCC.0000000000000391
49. Nakajima H, Okada H, Hirose K, et al. Cerebral Salt-wasting Syndrome and Inappropriate Antidiuretic Hormone Syndrome after Subarachnoid Hemorrhaging. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2017;56(6):677-680. doi:10.2169/internalmedicine.56.6843
50. Masson E. Hypertension intracrânienne. EM-Consulte. Accessed September 9, 2020. <https://www.em-consulte.com/article/2373/hypertension-intracranienne>
51. Marmarou A, Maset AL, Ward JD, et al. Contribution of CSF and vascular factors to elevation of ICP in severely head-injured patients. *J Neurosurg*. 1987;66(6):883-890.

doi:10.3171/jns.1987.66.6.0883

52. Boulard G. Sodium, osmolarité plasmatique et volume cérébral1Travail présenté aux XXIIes Journées de l'Association de neuroanesthésie-réanimation de langue française, Dijon, 23-24 novembre 2000. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2001;20(2):196-202. doi:10.1016/S0750-7658(00)00283-5
53. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg*. 1995;83(6):949-962. doi:10.3171/jns.1995.83.6.0949
54. Langfitt TW. Increased intracranial pressure. *Clin Neurosurg*. 1969;16:436-471. doi:10.1093/neurosurgery/16.cn_suppl_1.436
55. Aaslid R, Huber P, Nornes H. A transcranial Doppler method in the evaluation of cerebrovascular spasm. *Neuroradiology*. 1986;28(1):11-16. doi:10.1007/bf00341759
56. Mastantuono J-M, Combescure C, Elia N, Tramèr MR, Lysakowski C. Transcranial Doppler in the Diagnosis of Cerebral Vasospasm: An Updated Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(10):1665-1672. doi:10.1097/CCM.0000000000003297
57. Grosset DG, Straiton J, du Treu M, Bullock R. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler velocity and cerebral blood flow changes. *Stroke*. 1992;23(5):674-679. doi:10.1161/01.str.23.5.674
58. Wintermark M, Dillon WP, Smith WS, et al. Visual grading system for vasospasm based on perfusion CT imaging: comparisons with conventional angiography and quantitative perfusion CT. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2008;26(2):163-170. doi:10.1159/000139664
59. Lefournier V, Krainik A, Gory B, et al. Perfusion CT to quantify the cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. 2010;37(5):284-291. doi:10.1016/j.neurad.2010.03.003
60. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2473-2483. doi:10.1056/NEJMr054415
61. Crespy T, Heintzelmann M, Chiron C, et al. Which Protocol for Milrinone to Treat Cerebral Vasospasm Associated With Subarachnoid Hemorrhage? *J Neurosurg Anesthesiol*. 2019;31(3):323-329. doi:10.1097/ANA.0000000000000527
62. Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015;20(3):249-260. doi:10.1177/1074248414559838
63. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(12):1541-1547. doi:10.1001/jama.287.12.1541
64. Fleming GA, Murray KT, Yu C, et al. Milrinone use is associated with postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation*. 2008;118(16):1619-1625. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.790162
65. Wu EM, El Ahmadi TY, Kafka B, Davies MT, Aoun SG, White JA. Milrinone-Associated Cardiomyopathy and Arrhythmia in Cerebral Vasospasm. *World Neurosurg*. 2018;114:252-256. doi:10.1016/j.wneu.2018.03.151
66. May CC, Arora S, Parli SE, Fraser JF, Bastin MT, Cook AM. Augmented Renal Clearance in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2015;23(3):374-379. doi:10.1007/s12028-015-0127-8
67. Heringlake M, Wernerus M, Grünefeld J, et al. The metabolic and renal effects of adrenaline and milrinone in patients with myocardial dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11(2):R51. doi:10.1186/cc5904
68. Yamaguchi A, Tanaka M, Naito K, et al. The efficacy of intravenous milrinone in left ventricular restoration. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia*. 2009;15(4):233-238.
69. Carrie C, Bentejac M, Cottenceau V, et al. Association between augmented renal clearance

and clinical failure of antibiotic treatment in brain-injured patients with ventilator-acquired pneumonia: A preliminary study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018;37(1):35-41. doi:10.1016/j.accpm.2017.06.006

70. Hobbs ALV, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics. *Pharmacotherapy*. 2015;35(11):1063-1075. doi:10.1002/phar.1653

71. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care Lond Engl*. 2019;23(1):104. doi:10.1186/s13054-019-2378-9

72. Nemoto S. [Percutaneous transluminal angioplasty]. *No To Shinkei*. 2000;52(7):571-579.

73. Quenot J-P, Milési C, Cravoisy A, et al. Intrahospital transport of critically ill patients (excluding newborns) recommendations of the Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), the Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), and the Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU). *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):1. doi:10.1186/2110-5820-2-1

74. Kaufmann TJ, Huston J, Mandrekar JN, Schleck CD, Thielen KR, Kallmes DF. Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. *Radiology*. 2007;243(3):812-819. doi:10.1148/radiol.2433060536

75. Vergouwen MDI, Etminan N, Ilodigwe D, Macdonald RL. Lower incidence of cerebral infarction correlates with improved functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(7):1545-1553. doi:10.1038/jcbfm.2011.56

76. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke*. 2010;41(10):2391-2395. doi:10.1161/STROKEAHA.110.589275

77. Cinotti R, Putegnât J-B, Lakhali K, et al. Evolution of neurological recovery during the first year after subarachnoid haemorrhage in a French university centre. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(3):251-257. doi:10.1016/j.accpm.2018.10.002

78. Shankar JJS, dos Santos MP, Deus-Silva L, Lum C. Angiographic evaluation of the effect of intra-arterial milrinone therapy in patients with vasospasm from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2011;53(2):123-128. doi:10.1007/s00234-010-0720-7

ANNEXES

Annexe 1 : Protocole institutionnel de prise en charge du vasospasme au CHU de Nantes.

 CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES	Milrinone (Corotrope™) intra-veineuse lors du vasospasme artériel après hémorragie sous arachnoïdienne
--	---

1. OBJECTIFS

Décrire le mode d'utilisation, d'administration et de surveillance de la milrinone (Corotrope™) intra-veineuse lors du vasospasme artériel compliquant une hémorragie sous arachnoïdienne non traumatique d'origine anévrysmale ou non.

2. DOMAINE D'APPLICATION

Le(s) secteur(s) concerné(s) est(sont) :

<Ne pas modifier>.

Tous les patients admis en réanimation ou unité de surveillance continue atteints d'un vasospasme des artères cérébrales, confirmé à l'angioscanner cérébral par un neuroradiologue, compliquant une hémorragie sous arachnoïdienne non traumatique.

La milrinone IV sera proposée en complément de la nimodipine (Nimotop®) (360mg/jr PO ou 2mg/h IV) et de l'HTA thérapie (objectif PAM 100-120 mmHg) voire en complément de l'administration intra-artérielle (dans l'artère spasmée) de milrinone et nimodipine, si le neuroradiologue le juge nécessaire.

3. DESCRIPTION

A) PROPRIETES DE LA MILRINONE

Inhibiteur spécifique de la phosphodiesterase de type 3 aux propriétés vasodilatatrice et inotrope positive. La demi-vie d'élimination (essentiellement urinaire) est de 2 à 3 heures.

B) INDICATION

Vasospasme artériel confirmé à l'angioscanner cérébral (idéalement avec analyse de la perfusion):

Réduction de calibre artériel par rapport au côté controlatéral ou au scanner de référence

- 0-25% absence
- 25-50% modéré
- >50% sévère

Scanner de perfusion :

- TTM > 5,9 sec
- TTM >145% par rapport au côté controlatéral

L'angioscanner aura été réalisé en raison de signes de vasospasme :

Clinique	Fièvre non infectieuse, HTA, hyperleucocytose inexpliquée Apparition ou aggravation de : trouble de la vigilance, déficit sensitif, moteur, visuel Céphalée croissante
Doppler transcranien des art. cérébrales moyennes	• Vmoy. >120 (léger) ou 160 (modéré) ou 200 cm/sec (sévère) • Index Lindegaard ≥ 3 • $\nearrow$ Vmoy. >50cm/s en 24 h • Aspect devenu grêle d'une (des) artère(s)

C) CONTRE- INDICATIONS A LA MILRINONE

- Sténose valvulaire aortique (ou de la valve pulmonaire) sévère, bourrelet septal obstructif (augmentation de l'obstruction).
- Syndrome coronarien aigu (augmentation de la consommation myocardique en O₂)
- Risque important d'arythmie cardiaque (cardiopathie, trouble hydroélectrolytique...)
- Hypersensibilité à la milrinone ou à l'un des excipients

D) EFFETS INDESIRABLES de la MILRINONE

- **Arythmie** supraventriculaire ou ventriculaire
- **Hypotension artérielle**
- **Polyurie** induite par l'HTA-thérapie et la milrinone, à compenser.
- **Céphalée** d'intensité variable
- **Thrombopénie**

NB : Si hypotension art. (et noradrénaline > 1,5 µg/kg/min) et/ou arythmie → diminution voire arrêt de la milrinone.

NB : Attention, l'insuffisance rénale augmente la clairance de la milrinone.

NB : Attention, HTA-thérapie et milrinone augmentent le débit de filtration glomérulaire, exposant au sous-dosage de certains médicaments (antibiotiques par ex.).

E) POSOLOGIE / DILUTION / ADMINISTRATION DE LA MILRINONE

Présentation : milrinone (COROTROPE®) ampoule de 10 mg dans 10 ml.

Dilution : milrinone 1 mg/mL à diluer pour obtenir la dose de 0,2 µg/kg/min pour 1ml/h.

Pour cela, la dose de milrinone (en mg) à diluer dans 50 ml de G5% est égale à 0,6 x poids du patient.

Exemple : patient de 60 kg : $0,6 \times 60 = 36$ mg de milrinone à diluer dans 50 ml de G5%

Ainsi, 1ml/h = 0,2 µg/kg/min

Schéma d'administration : (Cf algorithme en fin de document).

- **HTA-thérapie en priorité ! Objectif de PAM (100-120 mmHg) atteint grâce à :**
 - . Remplissage vasculaire
 - . Noradrénaline si besoin
- **Après ré-évaluation clinique et échographique (cf figure Arbre 2),**
la milrinone est débutée à 0.5 µg/kg/min (= 2.5 ml/h) sans dose de charge.
 - Contrôle rapproché de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'ECG.
- La posologie peut être secondairement diminuée en cas de mauvaise tolérance : hypotension artérielle (PAM < 100 mmHg et euvoémie et noradrénaline >1,5 µg/kg/min) ou arythmie (NB : une tachycardie sinusale est attendue).
- En cas de bonne tolérance, la milrinone sera progressivement augmentée jusqu'à 1

µg/kg/min.

- Efficacité évaluée par :
 - . Surveillance neurologique clinique et Doppler transcranien régulière.
 - . Angioscanner cérébral systématique à J1 ou J2 d'initiation de la milrinone (+ précocement si besoin)
- Sevrage de la milrinone décidé par le médecin en charge (exemple : diminuer de 0,1 µg/kg/min toutes les 4h). Ré-évaluation régulière de la tolérance du sevrage (clinique, DTC, ETT) et réalisation, si besoin, d'un angioscanner cérébral au moins 8-12h après l'arrêt de la milrinone (demi-vie d'élimination de 2 à 3 heures).

F) MODALITES DE SURVEILLANCE

1) Neurologique :

- **Clinique** : Score RASS/BPS ou score de Glasgow si conscient, déficit neurologique...
- **Surveillance PIC/ 1 à 2h**
- **Doppler transcranien** tous les jours et en cas d'aggravation de l'examen neurologique:
art.sylviennes : IP, IR, Vs, Vd, Vm, indice de Lindegaard (cf mode opératoire ci-dessous).

2) Hémodynamique :

- **Mesure rapprochée de la pression artérielle moyenne (PAM).**
- **Mesure échocardiographique (ITV sous aortique, E/A et E/E', FEVG visuelle) :**
quotidienne et jusqu'à 24h après l'arrêt de la milrinone
- **ECG quotidien**

3) Biologique :

- Numération sanguine, ionogramme, créatininémie, gaz du sang et lactate artériel (si possible) / jour
- **Troponine** / jour
- **Protéine S100b** / jour
- **Mesure de la clairance de la créatinine** (via la mesure de la créatininurie sur urines des 24h) / jour

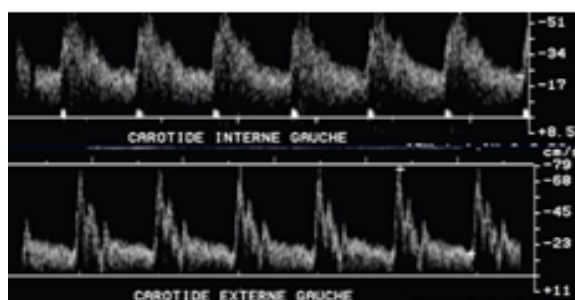
INDICE DE LINDEGAARD

INDICE DE LINDEGAARD = $V_{\text{moy ACM}} / V_{\text{moy art.carotide int. extracranienne homolatérale}}$

NB : utiliser l'outil « correction d'angle » pour être dans l'axe longitudinal du flux

NB : ≠ ACI intracrânienne, ≠ art. carotide externe, ≠ art. carotide commune

Doppler de l'art. carotide interne extracrânienne



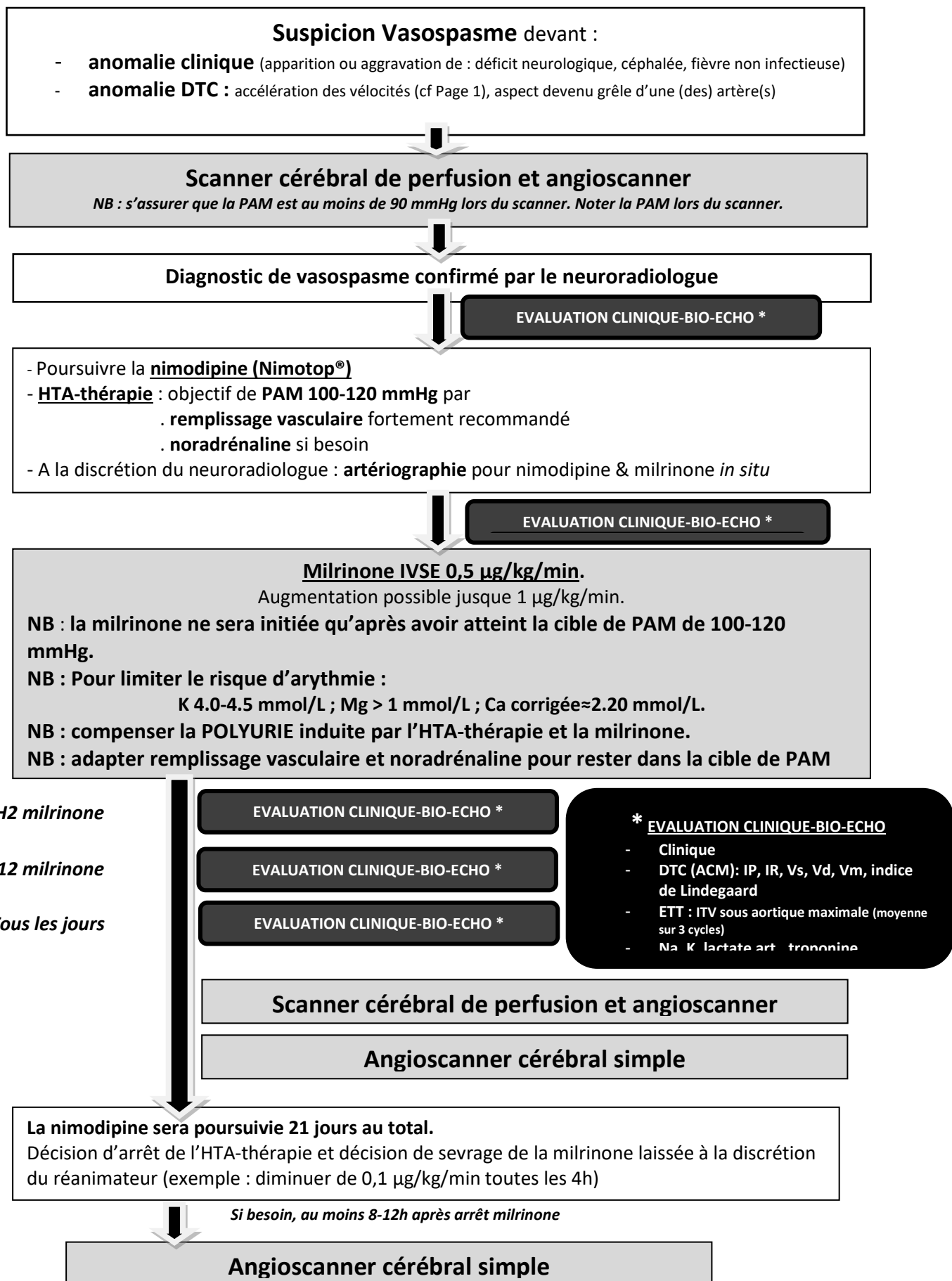
Carotide interne

- . Commence par un bulbe
- . Position externe
- . N'a pas de collatérale au cou
- . Décroissance lente des vitesses après le pic
- . Vitesses diastoliques élevées



Carotide externe

- . Commence par un bulbe
- . Position interne
- . Plusieurs collatérales au cou
- . Décroissance brutale des vitesses après le pi
- . Vitesses diastoliques basses



Annexe 2 : CRF

Evaluation de la tolérance de la milrinone en traitement du vasospasme après hémorragie sous arachnoïdienne non traumatique Etude « MilriSpasm »

Cahier de recueil de données

Dossier complet ☐

Nom et signature de l'investigateur :

Ecrire de manière lisible au stylo à bille noir. Les initiales doivent figurer sur chaque page (1 première lettre du nom et 1 première lettre du prénom) ainsi que le numéro d'inclusion.

Compléter toutes les sections. Si une donnée est manquante, noter « DM » dans la case correspondante.

En cas de choix entre plusieurs items (ex. : OUI ou NON) cocher la case qui s'applique.

Compléter toutes les cases, mettre un 0 si besoin (ex : poids /_0_/_8_/_0_/).

Si une donnée est incorrecte, la barrer d'un trait horizontal en laissant lisible l'information erronée et écrire la donnée exacte à côté ainsi que la date de correction en la paraphant (justifier si nécessaire), ne pas utiliser de correcteur liquide.

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom (initiale) : |__| Prénom : |__|

Date de naissance (MM/AAAA) : |__||__| / |__||__||__||__|

Sexe : |__|

Numéro du patient (par ordre d'inclusion dans le centre) : |__||__||__|

Commentaires éventuels :

.....
.....

☐ Patient « non-échogène » : mesures DTC non réalisables via la fenêtre temporale

☐ Patient « échogène »

NB : Réaliser les mesures DTC avec un recul d'au moins 5 minutes de stabilité hémodynamique (PAM et posologie de noradrénaline) et de posologie de milrinone.

N.B. : Motifs d'arrêt ou de diminution de la posologie de milrinone

- **Hématologique** : Diminution des plaquettes à une valeur < à 50% de la valeur de base, sans autre cause évidente que la milrinone.

- **Hémodynamique** : Posologie de noradrénaline > 1,5 µg/kg/min

- **Rythmique** : Survenue d'une arythmie qui justifierait l'initiation d'un traitement anti-arythmique si elle venait à persister après la diminution de la milrinone.

- **Myocardique** : Elévation de la troponine T hs > 200 ng/l associée à :

• soit un doublement en 4h

• soit des modifications ECG du segment ST

• soit une instabilité hémodynamique

• soit des troubles de la conduction cardiaque et/ou une élévation de la EFVG

CRITÈRES D'INCLUSION

	Oui	Non
<u>Patient hospitalisé en réanimation</u>		
<u>Hémorragie sous arachnoïdienne compliquée d'un vasospasme</u>		

Si NON est coché une fois pour les critères soulignés, le patient ne peut être inclus.

CRITÈRES DE NON INCLUSION

	Oui	Non
Femme enceinte		
Mineur		
Majeur sous tutelle		
Contre-indication évidente au traitement par milrinone (allergie, posologie de Noradrénaline >1,5µg/kg/min, arythmie problématique avant même l'initiation de la milrinone) Si oui, laquelle :		

Si OUI est coché une fois, le patient ne peut être inclus.

RENSEIGNEMENTS

Date d'hospitalisation en réanimation (JJ/MM/AAAA) : |__|_|_| / |__|_|_| / |__|_|_|_|_|_|

Date du premier saignement (JJ/MM/AAAA) : |__|_|_| / |__|_|_| / |__|_|_|_|_|_|

Localisation de l'anévrisme responsable de l'hémorragie méningée : |_____|

Score de Fisher : |____| Score WFNS : |____|

Embolisation : OUI ☐ NON ☐ Si OUI, date : |__|_|_| / |__|_|_| / |__|_|_|_|_|_|

Si NON, Pourquoi ? ☐ Pose de clip (traitement chirurgical)

☐ Difficulté technique durant la procédure endovasculaire

☐ Autre situation :

IGS2 d'admission : |__|_|_|_|

Poids à l'admission (Kg) : |__|_|_|_|

Taille (cm) : |__|_|_|_|

Fumeur : NON ☐ OUI ☐

DIAGNOSTIC TDM du VASOSPASME

Diagnostic scannographique du vasospasme :

Date (JJ/MM/AAAA) : |__|_|_| / |__|_|_| / |__|_|_|_|_|_|

Heure (HH/MM) : |__|_|_| / |__|_|_|

Indication de l'imagerie

Déficit moteur : OUI ☐ NON ☐ préciser : |_____|

Trouble de la conscience : OUI ☐ NON ☐ préciser : |_____|

HTIC : OUI ☐ NON ☐ préciser : |_____|

Modification du DTC : OUI ☐ NON ☐ préciser : |_____|

Systématique à J + |__| OUI ☐ NON ☐ préciser : |_____|

Autre : ☐ OUI ☐ NON ☐ préciser : _____

Données au moment du diagnostic TDM du vasospasme:

Doppler Transcranien des art. cérébrales moyennes : Date & heure du DTC : _____

IP droit |_____| IP gauche |_____|

Vm droite (cm/s) |_____| Vm gauche (cm/s) |_____|

Indice de Lindegaard droit |_____| Indice de Lindegaard gauche |_____|

PAM (mmHg) |_____| FC (bpm) |_____|

PIC (mmHg) si dispositif de mesure disponible |_____| Si absence de capteur de PIC ou DVE, cocher : ☐

Noradrénaline (µg/kg/min) |_____|

Nimodipine PO ☐ IV ☐ : Posologie : _____

Sédation OUI ☐ NON ☐ : si OUI : ☐ MIDAZOLAM Posologie : _____

☐ PROPOFOL Posologie : _____

☐ SUFENTANIL Posologie : _____

☐ Autre Posologie : _____

Autre traitement vasoactif : OUI ☐ NON ☐ Préciser : _____

Rythme sinusal régulier ☐ Arythmique ☐

Définition de l'arythmie : Sont arythmiques les patients en FA ou flutter quelle que soit leur FC, les patients présentant des troubles du rythme ventriculaire. Sont également arythmiques les patients présentant un complexe d'extrasystole (A ou V) sur 6 ventriculogrammes sinusaux ou moins
Si arythmique : type d'arythmie :

☐ FA ☐ Flutter ☐ ESA ☐ ESV ☐ Trouble du rythme ventriculaire

(préciser) |_____|

Traitement anti arythmique en cours (amiodarone, B-bloquant, digoxine, autre) OUI ☐ NON ☐

Préciser : _____

Plaquettes (G/l), dernière numération disponible : _____ Date & heure du prélèvement : _____

Troponinémie (ng/l), la plus récente : _____ Date & heure du prélèvement : _____

Echocardiographie : Mesure FEVG et ITV sous aortique

FEVG visuelle |_____| % Date & heure de l'échocardiographie : _____

Présence des critères de validité de la mesure d'ITV sous-aortique ?

- ☐ Alignement du tir Doppler avec le flux dans la chambre de chasse > 30°
- ☐ Absence de visualisation d'un renforcement de l'enveloppe spectrale (imparfaitement délimitée)
- ☐ Visualisation de moins de 3 ITV consécutifs (ou 5 ITV en cas d'arythmie).

Si une seule de ces 3 cases est cochée, le patient est considéré « non-échogène » (ne pas remplir les colonnes « échocardiographie » ci-dessous).

- ☐ Patient « non-échogène » car mesure d'ITV sous-aortique invalide
- ☐ Patient « échogène »

Mesure ITV sous aortique 1 : ITV Ia + ample	
Mesure 2 ITV sous aortique 1 :	
Mesure 3 ITV sous aortique 1 :	
Mesure 4 (si arythmie)	
Mesure 5 (si arythmie)	

SCANNER QUI A DIAGNOSTIQUE LE VASOSPASME :

Sévérité et localisation du vasospasme :

Artère |_____|

Vasospasme sévère ☐ Vasospasme non sévère ☐

Artère | _____ |

Vasospasme sévère ☐ Vasospasme non sévère ☐

Artère | _____ |

Vasospasme sévère ☐ Vasospasme non sévère ☐

Région(s) hypoperfusée(s) (au scanner de perfusion) | _____ |

TTM (au scanner de perfusion) :

Région :

Exprimé en % par rapport au côté controlatéral | _____ |

Exprimé en secondes | _____ |

Commentaire(s) (CR du scanner, ischémie...) :

.....
.....
.....

HTA thérapie : PAM 100-120 mmHg

Moyen(s) employé(s) pour atteindre l'objectif de PAM de 100-120 mmHg (plusieurs réponses possibles)

- ☐ Aucun moyen nécessaire, le patient a spontanément une PAM de 100-120 mmHg
- ☐ Diminution de la posologie d'un anti-hypertenseur
- ☐ Remplissage vasculaire : Préciser volume et type de soluté : | _____ |
- ☐ Initiation de noradrénaline
- ☐ Augmentation de posologie de noradrénaline déjà en cours

L'objectif de PAM de 100-120 mmHg a pu être atteint OUI ☐ NON ☐

Si NON, pourquoi :

L'objectif de PAM de 100-120 mmHg a été atteint à la date (JJ/MM/AAAA) : |__| |__| / |__| |__| / |__| |__| |__| |__|

à l'heure (HH/MM) : |__| |__| / |__| |__|

Un effort particulier avait-il déjà été fait pour augmenter la PAM dans les heures précédant le scanner ayant diagnostiqué le vasospasme ? OUI ☐ NON ☐

RECUEILLIR LES DONNEES SUIVANTES environ 1h après atteinte de l'objectif de PAM (ou, à défaut, de la PAM la plus haute possible). Mesures à recueillir après stabilité > 5 minutes de la PAM et de la posologie de noradrénaline. Avant la milrinone.

Données en HTA thérapie

Date de ces mesures (JJ/MM/AAAA) : |__| |__| / |__| |__| / |__| |__| |__| |__| Heure (HH/MM) : |__| |__| / |__| |__|

Doppler Transcranien des art. cérébrales moyennes :

IP droite |____| IP gauche |____|

Vm droite (cm/s) |____| Vm gauche (cm/s) |____|

Indice de Lindegaard droit |____| Indice de Lindegaard gauche |____|

PAM (mmHg) |____| FC (bpm) |____|

PIC (mmHg) si dispositif de mesure disponible |____|

Noradrénaline (µg/kg/min) |____|

Nimodipine PO ☐ IV ☐ : Posologie : |____|

Sédation OUI ☐ NON ☐ : si OUI : ☐ MIDAZOLAM Posologie : _____
☐ PROPOFOL Posologie : _____
☐ SUFENTANIL Posologie : _____
☐ Autre Posologie : _____

Autre traitement vasoactif : OUI ☐ NON ☐ Préciser : _____

Rythme sinusal régulier ☐ Arythmique ☐

Définition de l'arythmie : Sont arythmiques les patients en FA ou flutter quelle que soit leur FC, les patients présentant des troubles du rythme ventriculaire. Sont également arythmiques les patients présentant un complexe d'extrasystole (A ou V) sur 6 ventriculogrammes sinusaux ou moins
Si arythmique : type d'arythmie :

☐ FA ☐ Flutter ☐ ESA ☐ ESV ☐ Trouble du rythme ventriculaire (préciser) _____

Traitement anti arythmique débuté depuis l'initiation de l'HTA-thérapie OUI ☐ NON ☐

☐ amiodarone ☐ magnésium perfusé en <1h ☐ autre anti-arythmique : préciser : _____

Echocardiographie : Mesure FEVG et ITV sous aortique FEVG visuelle _____ %

Mesure 1 TV sous aortique 1 : ITV la + ample	
Mesure 2 TV sous aortique 1 :	
Mesure 3 TV sous aortique 1 :	
Mesure 4 (si arythmie)	
Mesure 5 (si arythmie)	

Données cliniques DEPUIS LA PRECEDENTE EVALUATION (c'est-à-dire depuis l'ex. clinique durant le scanner ayant diagnostiqué le vasospasme) :

- ☐ Amélioration neurologique clinique
☐ Récupération *ad integrum*
☐ Récupération partielle : Préciser : _____
☐ Stabilité clinique des signes de vasospasme
☐ Aggravation clinique des signes de vasospasme. Préciser : _____
☐ Examen clinique non contributif. Préciser : _____

INSTAURATION de la MILRINONE IV (0,5 µg/kg/min)

Initiation de la milrinone IV : DATE (JJ/MM/AAAA) : ____/____/____
HEURE (HH/MM) : ____/____

Y a-t-il eu une artériographie avec angioplastie (chimique ou mécanique) pour ce vasospasme avant de débuter la milrinone IV ? NON ☐ OUI ☐ Si OUI :

- ☐ Angioplastie mécanique : _____
☐ Milrinone in situ _ : _____
☐ Nimodipine in situ _ : _____

RECUEILLIR LES DONNEES SUIVANTES environ 1h après initiation de la milrinone IV.
Mesures à recueillir après stabilité > 5 minutes de la PAM et de la posologie de noradrénaline.

Date de ces mesures (JJ/MM/AAAA) : ____/____/____

Heure de ces mesures (HH/MM) : ____/____

Doppler Transcranien des art. cérébrales moyennes :

IP droit _____ IP gauche _____

Vm droite (cm/s) _____ Vm gauche (cm/s) _____

Indice de Lindegaard droit |_____| Indice de Lindegaard gauche |_____|

PAM (mmHg) |_____| FC (bpm) |_____|

PIC (mmHg) si dispositif de mesure disponible |_____|

Milrinone ($\mu\text{g/kg/min}$) |_____| . Si $<0,5 \mu\text{g/kg/min}$, quelle est la raison de cette posologie basse de milrinone ?:

Remplissage vasculaire (=soluté perfusé en $<1\text{h}$) depuis l'initiation de milrinone

: OUI ☐ NON ☐

si oui, préciser type de soluté et volume: |_____|

Noradrénaline ($\mu\text{g/kg/min}$) |_____|

Nimodipine PO ☐ IV ☐ : Posologie : |_____|

Sédation OUI ☐ NON ☐ : si OUI :

☐ MIDAZOLAM Posologie : |_____|

☐ PROPOFOL Posologie : |_____|

☐ SUFENTANIL Posologie : |_____|

☐ Autre Posologie : |_____|

Autre traitement vasoactif : OUI ☐ NON ☐ Préciser : |_____|

Rythme sinusal régulier ☐ Arythmique ☐

Définition de l'arythmie : Sont arythmiques les patients en FA ou flutter quelle que soit leur FC, les patients présentant des troubles du rythme ventriculaire. Sont également arythmiques les patients présentant un complexe d'extrasystole (A ou V) sur 6 ventriculogrammes sinusaux ou moins

Si arythmique : type d'arythmie :

☐ FA ☐ Flutter ☐ ESA ☐ ESV ☐ Trouble du rythme ventriculaire (préciser)

|_____|

Traitement anti arythmique débuté depuis l'initiation de la milrinone OUI ☐ NON ☐

☐ amiodarone ☐ magnésium perfusé en $<1\text{h}$ ☐ autre anti-arythmique : préciser :

|_____|

Données cliniques DEPUIS LA PRECEDENTE EVALUATION (c'est-à-dire depuis l'ex. clinique juste avant l'initiation de la milrinone)

☐ Amélioration neurologique clinique

☐ Récupération *ad integrum*

☐ Récupération partielle : Préciser : |_____|

☐ Stabilité clinique des signes de vasospasme

☐ Aggravation clinique des signes de vasospasme. Préciser : |_____|

☐ Examen clinique non contributif. Préciser : |_____|

MILRINONE (évaluation à H12 de l'initiation)

Données à H12 environ après initiation de la milrinone

Date de ces mesures (JJ/MM/AAAA) : |__|/|__|/|__| | Heure (HH/MM) : |__|/|__|

Doppler Transcranien des art. cérébrales moyennes :

IP droit |_____| IP gauche |_____|

Vm droite (cm/s) |_____| Vm gauche (cm/s) |_____|

Indice de Lindegaard droit |_____| Indice de Lindegaard gauche |_____|

PAM (mmHg) |_____| FC (bpm) |_____|

PIC (mmHg) si dispositif de mesure disponible |_____|

Milrinone ($\mu\text{g/kg/min}$) |_____| .

. La milrinone a-t-elle pu être poursuivie à 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ (ou plus) sans interruption depuis son initiation ? OUI ☐ NON ☐

. Si posologie < 0,5 $\mu\text{g/kg/min}$, quelle a été la cause de la diminution de la posologie de milrinone ? (sepsis par exemple):

|_____|

. Si la milrinone a du être **arrêtée** depuis l'évaluation précédente :

Arrêt de la milrinone : DATE (JJ/MM/AAAA) : |__| |__| / |__| |__| / |__| |__| |__| |__|
HEURE (HH/MM) : |__| |__| / |__| |__|

Et poursuivre le CRF dès la partie « **Le lendemain de l'arrêt de la milrinone** »

. Si une posologie supérieure à la posologie actuelle a été transitoirement administrée :

Quelle était cette posologie maximale ? ($\mu\text{g/kg/min}$) |_____| .

Pourquoi cette posologie maximale n'a-t-elle pu être maintenue ? |_____|

Remplissage vasculaire (=soluté perfusé en <1h) depuis l'évaluation précédente : OUI ☐ NON ☐

si oui, préciser type de soluté et volume: |_____|

Noradrénaline ($\mu\text{g/kg/min}$) |_____|

Nimodipine PO ☐ IV ☐ : Posologie : |_____|

Sédation OUI ☐ NON ☐ : si OUI : ☐ MIDAZOLAM Posologie : |_____|

☐ PROPOFOL Posologie : |_____|

☐ SUFENTANIL Posologie : |_____|

☐ Autre Posologie : |_____|

Autre traitement vasoactif : OUI ☐ NON ☐ Préciser : |_____|

Une arythmie a-t-elle été constatée depuis la dernière évaluation OUI ☐ NON ☐

Définition de l'arythmie : Sont arythmiques les patients en FA ou flutter quelle que soit leur FC, les patients présentant des troubles du rythme ventriculaire. Sont également arythmiques les patients présentant un complexe d'extrasystole (A ou V) sur 6 ventriculogrammes sinusaux ou moins
Si arythmique : type d'arythmie :

☐ FA ☐ Flutter ☐ ESA ☐ ESV ☐ Trouble du rythme ventriculaire (préciser)

|_____|

Traitement anti arythmique débuté depuis la dernière évaluation OUI ☐ NON ☐

☐ amiodarone ☐ magnésium perfusé en <1h ☐ autre anti-arythmique préciser : |_____|

Echocardiographie : Mesure FEVG et ITV sous aortique FEVG visuelle |_____| %

Mesure ITV sous aortique 1 : ITV la + ample	
Mesure 2 ITV sous aortique 1 :	
Mesure 3 ITV sous aortique 1 :	
Mesure 4 (si arythmie)	
Mesure 5 (si arythmie)	

Troponinémie (ng/l), la plus récente : |_____| Date & heure du prélèvement : |_____|

Prescrire un ECG ☐

Données cliniques DEPUIS LA PRECEDENTE EVALUATION (c'est-à-dire depuis l'ex. clinique environ 2h après l'initiation de la milrinone)

☐ Amélioration neurologique clinique

- ☐ Récupération *ad integrum*
- ☐ Récupération partielle : Préciser : _____
- ☐ Stabilité clinique des signes de vasospasme
- ☐ Aggravation clinique des signes de vasospasme. Préciser : _____
- ☐ Examen clinique non contributif. Préciser : _____

Recours à l'artériographie pour angioplastie mécanique et/ou chimique : OUI ☐ NON ☐ Préciser : _____

Si OUI, motif (traitement IV insuffisant, traitement IV mal toléré, autre...) : _____

PENDANT LE TRT PAR MILRINONE : J1

Date de ces mesures (JJ/MM/AAAA) : ____/____/____ Heure (HH/MM) : ____/____

Doppler Transcranien des art. cérébrales moyennes :

IP droit _____ IP gauche _____

Vm droite (cm/s) _____ Vm gauche (cm/s) _____

Indice de Lindegaard droit _____ Indice de Lindegaard gauche _____

PAM (mmHg) _____ FC (bpm) _____

PIC (mmHg) si dispositif de mesure disponible _____

Milrinone ($\mu\text{g/kg/min}$) _____

. La milrinone a-t-elle pu être poursuivie à 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ (ou plus) sans interruption depuis son initiation ? OUI ☐ NON ☐

. Si posologie < 0,5 $\mu\text{g/kg/min}$, quelle a été la cause de la diminution de la posologie de milrinone ? (sepsis par exemple):

. Si la milrinone a dû être **arrêtée** depuis l'évaluation précédente :

Arrêt de la milrinone : DATE (JJ/MM/AAAA) : ____/____/____
HEURE (HH/MM) : ____/____

Et poursuivre le CRF dès la partie « **Le lendemain de l'arrêt de la milrinone** »

. Si une posologie supérieure à la posologie actuelle a été transitoirement administrée :

Quelle était cette posologie maximale ? ($\mu\text{g/kg/min}$) _____

Pourquoi cette posologie maximale n'a-t-elle pu être maintenue ? _____

Remplissage vasculaire (=soluté perfusé en <1h) depuis l'évaluation précédente : OUI ☐ NON ☐

si oui, préciser type de soluté et volume: _____

Noradrénaline ($\mu\text{g/kg/min}$) _____

Nimodipine PO ☐ IV ☐ : Posologie : _____

Sédation OUI ☐ NON ☐ : si OUI :

☐ MIDAZOLAM Posologie : _____

☐ PROPOFOL Posologie : _____

☐ SUFENTANIL Posologie : _____

☐ Autre Posologie : _____

Autre traitement vasoactif : OUI ☐ NON ☐ Préciser : _____

Une arythmie a-t-elle été constatée depuis la dernière évaluation OUI ☐ NON ☐

Définition de l'arythmie : Sont arythmiques les patients en FA ou flutter quelle que soit leur FC, les patients présentant des troubles du rythme ventriculaire. Sont également arythmiques les patients présentant un complexe d'extrasystole (A ou V) sur 6 ventriculogrammes sinusaux ou moins
Si arythmique : type d'arythmie :

☐ FA ☐ Flutter ☐ ESA ☐ ESV ☐ Trouble du rythme ventriculaire (préciser)

Traitement anti arythmique débuté depuis la dernière évaluation OUI ☐ NON ☐

☐ amiodarone ☐ magnésium perfusé en <1h ☐ autre anti-arythmique

préciser : _____

Plaquettes (G/l): _____

Troponinémie (ng/l), la plus récente : _____ Date & heure du prélèvement : _____

Prescrire un ECG ☐

Données cliniques DEPUIS LA PRECEDENTE EVALUATION

- ☐ Amélioration neurologique clinique
- ☐ Récupération *ad integrum*
- ☐ Récupération partielle : Préciser : _____
- ☐ Stabilité clinique des signes de vasospasme
- ☐ Aggravation clinique des signes de vasospasme. Préciser : _____
- ☐ Examen clinique non contributif. Préciser : _____

Recours à l'artériographie pour angioplastie mécanique et/ou chimique : OUI ☐ NON ☐ Préciser : _____

Si OUI, motif (traitement IV insuffisant, traitement IV mal toléré, autre...) : _____

PENDANT LE TRT PAR MILRINONE : J2

Date de ces mesures (JJ/MM/AAAA) : ____/____/____/____ Heure de ces mesures (HH/MM) : ____/____

Doppler Transcranien des art. cérébrales moyennes :

IP droite _____ IP gauche _____ Vm droite (cm/s) _____ Vm gauche (cm/s) _____

Indice de Lindegaard droit _____ Indice de Lindegaard gauche _____

PAM (mmHg) _____ FC (bpm) _____ PIC (mmHg) si dispositif de mesure disponible _____

Milrinone (µg/kg/min) _____

. La milrinone a-t-elle pu être poursuivie à 0.5 µg/kg/min (ou plus) sans interruption depuis son initiation ? OUI ☐ NON ☐

. Si posologie < 0,5 µg/kg/min, quelle a été la cause de la diminution de la posologie de milrinone ? (sepsis par exemple):

. Si la milrinone a dû être **arrêtée** depuis l'évaluation précédente :

Arrêt de la milrinone : DATE (JJ/MM/AAAA) : ____/____/____/____
HEURE (HH/MM) : ____/____

Et poursuivre le CRF dès la partie « **Le lendemain de l'arrêt de la milrinone** »

. Si une posologie supérieure à la posologie actuelle a été transitoirement administrée :

Quelle était cette posologie maximale ? (µg/kg/min) _____

Pourquoi cette posologie maximale n'a-t-elle pu être maintenue ? _____

Remplissage vasculaire (=soluté perfusé en <1h) depuis l'évaluation précédente : OUI ☐ NON ☐

si oui, préciser type de soluté et volume: _____

Noradrénaline (µg/kg/min) _____

Nimodipine PO ☐ IV ☐ : Posologie : _____

Sédation OUI ☐ NON ☐ : si OUI :

☐ MIDAZOLAM Posologie : _____

☐ PROPOFOL Posologie : _____

☐ SUFENTANIL Posologie : _____

☐ Autre Posologie : _____

Autre traitement vasoactif : OUI ☐ NON ☐ Préciser : _____

Une arythmie a-t-elle été constatée depuis la dernière évaluation OUI ☐ NON ☐

Définition de l'arythmie : Sont arythmiques les patients en FA ou flutter quelle que soit leur FC, les patients présentant des troubles du rythme ventriculaire. Sont également arythmiques les patients présentant un complexe d'extrasystole (A ou V) sur 6 ventriculogrammes sinusaux ou moins
Si arythmique : type d'arythmie :

☐ FA ☐ Flutter ☐ ESA ☐ ESV ☐ Trouble du rythme ventriculaire (préciser)

Traitement anti arythmique débuté depuis la dernière évaluation OUI ☐ NON ☐

☐ amiodarone ☐ magnésium perfusé en <1h ☐ autre anti-arythmique

préciser : _____

Plaquettes (G/l): _____

Troponinémie (ng/l), la plus récente : _____ Date & heure du prélèvement : _____

Prescrire un ECG ☐

Données cliniques DEPUIS LA PRECEDENTE EVALUATION

- ☐ Amélioration neurologique clinique
 ☐ Récupération *ad integrum*
 ☐ Récupération partielle : Préciser : _____
- ☐ Stabilité clinique des signes de vasospasme
- ☐ Aggravation clinique des signes de vasospasme. Préciser : _____
- ☐ Examen clinique non contributif. Préciser : _____

ANGIOSCANNER (avec analyse de PERFUSION) 2 j après l'initiation de milrinone

Date du scanner (JJ/MM/AAAA) : ____/____/____/____ Heure du scanner (HH/MM) : ____/____

COMPTE RENDU DU SCANNER :

Vasospasme : Aggravation ☐ Stable ☐ Régression partielle ☐ Régression complète ☐
Région hypoperfusée (au scanner de perfusion) : _____
TTM (au scanner de perfusion) :
 Exprimé en % par rapport au côté controlatéral : _____
 Exprimé en secondes : _____

Commentaire(s) (CR du scanner, ischémie ?...) : _____

Recours à l'artériographie pour angioplastie mécanique et/ou chimique : OUI ☐ NON ☐ Préciser : _____

Si OUI, motif (traitement IV insuffisant, traitement IV mal toléré, autre...) : _____

PENDANT LE TRT PAR MILRINONE : J3

Date de ces mesures (JJ/MM/AAAA) : ____/____/____/____ Heure de ces mesures (HH/MM) : ____/____

Doppler Transcranien des art. cérébrales moyennes :

IP droit : _____ IP gauche : _____ Vm droite (cm/s) : _____ Vm gauche (cm/s) : _____

Indice de Lindegaard droit : _____ Indice de Lindegaard gauche : _____

PAM (mmHg) : _____ FC (bpm) : _____ PIC (mmHg) si dispositif de mesure disponible : _____

Milrinone ($\mu\text{g/kg/min}$) : _____

. La milrinone a-t-elle pu être poursuivie à 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ (ou plus) sans interruption depuis son initiation ? OUI ☐ NON ☐

. Si posologie < 0,5 $\mu\text{g/kg/min}$, quelle a été la cause de la diminution de la posologie de milrinone ? (sepsis par exemple): _____

. Si la milrinone a dû être **arrêtée** depuis l'évaluation précédente :

Arrêt de la milrinone : DATE (JJ/MM/AAAA) : ____/____/____/____
HEURE (HH/MM) : ____/____

Et poursuivre le CRF dès la partie « Le lendemain de l'arrêt de la milrinone »

. Si une posologie supérieure à la posologie actuelle a été transitoirement administrée :

Quelle était cette posologie maximale ? ($\mu\text{g/kg/min}$) : _____

Pourquoi cette posologie maximale n'a-t-elle pu être maintenue ? _____

Remplissage vasculaire (=soluté perfusé en <1h) depuis l'évaluation précédente : OUI ☐ NON ☐

si oui, préciser type de soluté et volume: _____

Noradrénaline ($\mu\text{g/kg/min}$) : _____

Nimodipine PO ☐ IV ☐ : Posologie : _____

Sédation OUI ☐ NON ☐ : si OUI :

☐ MIDAZOLAM Posologie : _____
☐ PROPOFOL Posologie : _____
☐ SUFENTANIL Posologie : _____
☐ Autre Posologie : _____

Autre traitement vasoactif : OUI ☐ NON ☐ Préciser : _____

Une arythmie a-t-elle été constatée depuis la dernière évaluation OUI ☐ NON ☐

Définition de l'arythmie : Sont arythmiques les patients en FA ou flutter quelle que soit leur FC, les patients présentant des troubles du rythme ventriculaire. Sont également arythmiques les patients présentant un complexe d'extrasystole (A ou V) sur 6 ventriculogrammes sinusaux ou moins
Si arythmique : type d'arythmie :

☐ FA ☐ Flutter ☐ ESA ☐ ESV ☐ Trouble du rythme ventriculaire (préciser)

Traitement anti arythmique débuté depuis la dernière évaluation OUI ☐ NON ☐

☐ amiodarone ☐ magnésium perfusé en <1h ☐ autre anti-arythmique

préciser : _____

Plaquettes (G/l): _____

Troponinémie (ng/l), la plus récente : _____ Date & heure du prélèvement : _____

Prescrire un ECG ☐

Données cliniques DEPUIS LA PRECEDENTE EVALUATION

☐ Amélioration neurologique clinique

☐ Récupération *ad integrum*

☐ Récupération partielle : Préciser : _____

☐ Stabilité clinique des signes de vasospasme

☐ Aggravation clinique des signes de vasospasme. Préciser : _____

☐ Examen clinique non contributif. Préciser : _____

SCANNER éventuel :

Date du scanner (JJ/MM/AAAA) : ____/____/____/____ Heure du scanner (HH/MM) : ____/____

POURQUOI CE SCANNER A-T-IL ETE REALISE ?

COMPTE RENDU DU SCANNER :

Vasospasme : Aggravation ☐ Stable ☐ Régression partielle ☐ Régression complète ☐

Région hypoperfusée (au scanner de perfusion) : _____

TTM (au scanner de perfusion) :

Exprimé en % par rapport au côté controlatéral : _____

Exprimé en secondes : _____

Commentaire(s) (CR du scanner, ischémie ?...) :

Recours à l'artériographie pour angioplastie mécanique et/ou chimique : OUI ☐ NON ☐ Préciser : _____

Si OUI, motif (traitement IV insuffisant, traitement IV mal toléré, autre...) :

PENDANT LE TRT PAR MILRINONE : J4

Date de ces mesures (JJ/MM/AAAA) : ____/____/____/____ Heure de ces mesures (HH/MM) : ____/____

Doppler Transcranien des art. cérébrales moyennes :

IP droite : _____ IP gauche : _____ Vm droite (cm/s) : _____ Vm gauche (cm/s) : _____

Indice de Lindegaard droit : _____ Indice de Lindegaard gauche : _____

PAM (mmHg) : _____

FC (bpm) : _____

PIC (mmHg) si dispositif de mesure disponible : _____

Milrinone (µg/kg/min) : _____

. La milrinone a-t-elle pu être poursuivie à 0.5 µg/kg/min (ou plus) sans interruption depuis son initiation ? OUI ☐ NON ☐

. Si posologie < 0,5 µg/kg/min, quelle a été la cause de la diminution de la posologie de milrinone ? (sepsis par exemple):

. Si la milrinone a du être **arrêtée** depuis l'évaluation précédente :

Arrêt de la milrinone :

DATE (JJ/MM/AAAA) : ____/____/____/____

HEURE (HH/MM) : ____/____

Et poursuivre le CRF dès la partie « **Le lendemain de l'arrêt de la milrinone** »

. Si une posologie supérieure à la posologie actuelle a été transitoirement administrée :

Quelle était cette posologie maximale ? (µg/kg/min) : _____

Pourquoi cette posologie maximale n'a-t-elle pu être maintenue ? _____

Remplissage vasculaire (=soluté perfusé en <1h) depuis l'évaluation précédente : OUI ☐ NON ☐

si oui, préciser type de soluté et volume: _____

Et poursuivre le CRF dès la partie « Le lendemain de l'arrêt de la milrinone »

. Si une posologie supérieure à la posologie actuelle a été transitoirement administrée :

Quelle était cette posologie maximale ? ($\mu\text{g/kg/min}$) | | | | |

Pourquoi cette posologie maximale n'a-t-elle pu être maintenue ? | | | | |

Remplissage vasculaire (=soluté perfusé en <1h) depuis l'évaluation précédente : OUI ☐ NON ☐

si oui, préciser type de soluté et volume: | | | | |

Noradrénaline ($\mu\text{g/kg/min}$) | | | | |

Nimodipine PO ☐ IV ☐ : Posologie : | | | | |

Sédation OUI ☐ NON ☐ : si OUI : ☐ MIDAZOLAM Posologie : | | | | |
☐ PROPOFOL Posologie : | | | | |
☐ SUFENTANIL Posologie : | | | | |
☐ Autre Posologie : | | | | |

Autre traitement vasoactif : OUI ☐ NON ☐ Préciser : | | | | |

Une arythmie a-t-elle été constatée depuis la dernière évaluation OUI ☐ NON ☐

Définition de l'arythmie : Sont arythmiques les patients en FA ou flutter quelle que soit leur FC, les patients présentant des troubles du rythme ventriculaire. Sont également arythmiques les patients présentant un complexe d'extrasystole (A ou V) sur 6 ventriculogrammes sinusaux ou moins
Si arythmique : type d'arythmie :

☐ FA ☐ Flutter ☐ ESA ☐ ESV ☐ Trouble du rythme ventriculaire (préciser)

| | | | |

Traitement anti arythmique débuté depuis la dernière évaluation OUI ☐ NON ☐

☐ amiodarone ☐ magnésium perfusé en <1h ☐ autre anti-arythmique

préciser : | | | | |

Plaquettes (G/l): | | | | |

Troponinémie (ng/l), la plus récente : | | | | | Date & heure du prélèvement : | | | | |

Prescrire un ECG ☐

Données cliniques DEPUIS LA PRECEDENTE EVALUATION

- ☐ Amélioration neurologique clinique
☐ Récupération *ad integrum*
☐ Récupération partielle : Préciser : | | | | |
☐ Stabilité clinique des signes de vasospasme
☐ Aggravation clinique des signes de vasospasme. Préciser : | | | | |
☐ Examen clinique non contributif. Préciser : | | | | |

SCANNER éventuel :

Date du scanner (JJ/MM/AAAA) : | | | | / | | | | / | | | | | | | | | | Heure du scanner (HH/MM) : | | | | / | | | |

POURQUOI CE SCANNER A-T-IL ETE REALISE ?

COMPTE RENDU DU SCANNER :

Vasospasme : Aggravation ☐ Stable ☐ Régression partielle ☐ Régression complète ☐

Région hypoperfusée (au scanner de perfusion) | | | | |

TTM (au scanner de perfusion) :

Exprimé en % par rapport au côté controlatéral | | | | |

Exprimé en secondes | | | | |

Commentaire(s) (CR du scanner, ischémie ?...) :

.....

Recours à l'artériographie pour angioplastie mécanique et/ou chimique : OUI ☐ NON ☐ Préciser : | | | | |

Si OUI, motif (traitement IV insuffisant, traitement IV mal toléré, autre...) :

LE LENDEMAIN DE L'ARRET DE LA 1^e CURE DE MILRINONE

Date d'arrêt de la milrinone (JJ/MM/AAAA) : | | | | / | | | | / | | | | | | | | | | Heure (HH/MM) : | | | | / | | | |

Durée du traitement (en jours) : | | | | |

Date de ces mesures (JJ/MM/AAAA) : |_|_|_| / |_|_|_| / |_|_|_|_|_|_| Heure (HH/MM) : |_|_|_| / |_|_|_|

Motif arrêt Milrinone :

- ☐ Décision de sevrage en lien avec une amélioration clinique et/ou scannographique
- ☐ Mauvaise tolérance hémodynamique
- ☐ Mauvaise tolérance rythmique
- ☐ Mauvaise tolérance hématologique
- ☐ Mauvaise tolérance myocardique

En cas de MAUVAISE TOLERANCE, y a-t-il eu une antibiothérapie efficace initiée 48h avant ou 24h après l'arrêt de la milrinone ? (ce qui suggère que le sepsis participe à la mauvaise tolérance) : OUI ☐ NON ☐

Natrémie la plus basse durant le traitement par milrinone (mmol/l) : |_|_|_|

Kaliémie la plus basse durant le traitement par milrinone (mmol/l) : |_|_|_|

Clairance créatinine mesurée (ml/min/1.73m²) : |_|_|_|

Doppler Transcranien des art. cérébrales moyennes :

IP droite |_|_|_| IP gauche |_|_|_| Vm droite (cm/s) |_|_|_| Vm gauche (cm/s) |_|_|_|

Indice de Lindegaard droit |_|_|_| Indice de Lindegaard gauche |_|_|_|

PAM (mmHg) |_|_|_|

FC (bpm) |_|_|_| PIC (mmHg) si dispositif de mesure disponible |_|_|_|

Noradrénaline (µg/kg/min) |_|_|_|

Nimodipine PO ☐ IV ☐ : Posologie : |_|_|_|

Sédation OUI ☐ NON ☐ : si OUI :

☐ MIDAZOLAM Posologie : |_|_|_|

☐ PROPOFOL Posologie : |_|_|_|

☐ SUFENTANIL Posologie : |_|_|_|

☐ Autre Posologie : |_|_|_|

Autre traitement vasoactif : OUI ☐ NON ☐ Préciser : |_|_|_|

Une arythmie a-t-elle été constatée depuis la dernière évaluation OUI ☐ NON ☐

Définition de l'arythmie : Sont arythmiques les patients en FA ou flutter quelle que soit leur FC, les patients présentant des troubles du rythme ventriculaire. Sont également arythmiques les patients présentant un complexe d'extrasystole (A ou V) sur 6 ventriculogrammes sinusaux ou moins. Si arythmique : type d'arythmie :

☐ FA ☐ Flutter ☐ ESA ☐ ESV ☐ Trouble du rythme ventriculaire (préciser)

|_|_|_|

Traitement anti arythmique débuté depuis la dernière évaluation OUI ☐ NON ☐

☐ amiodarone ☐ magnésium perfusé en <1h ☐ autre anti-arythmique

préciser : |_|_|_|

Plaquettes (G/l) : |_|_|_|

Troponinémie (ng/l), la plus récente : |_|_|_| Date & heure du prélèvement : |_|_|_|

Prescrire un ECG ☐

Données cliniques DEPUIS LA PRECEDENTE EVALUATION

- ☐ Amélioration neurologique clinique
 - ☐ Récupération *ad integrum*
 - ☐ Récupération partielle : Préciser : |_|_|_|
- ☐ Stabilité clinique des signes de vasospasme
- ☐ Aggravation clinique des signes de vasospasme. Préciser : |_|_|_|
- ☐ Examen clinique non contributif. Préciser : |_|_|_|

SCANNER éventuel :

Date du scanner (JJ/MM/AAAA) : |_|_|_| / |_|_|_| / |_|_|_|_|_|_| Heure du scanner (HH/MM) : |_|_|_| / |_|_|_|

POURQUOI CE SCANNER A-T-IL ETE REALISE ?

COMPTE RENDU DU SCANNER :

Vasospasme : Aggravation ☐ Stable ☐ Régression partielle ☐ Régression complète ☐

Région hypoperfusée (au scanner de perfusion) |_|_|_|

TTM (au scanner de perfusion) :

Exprimé en % par rapport au côté controlatéral | _____ |

Exprimé en secondes | _____ |

Commentaire(s) (CR du scanner, ischémie ?...) :

.....
.....
.....

Recours à l'artériographie pour angioplastie mécanique et/ou chimique : OUI ☐ NON ☐ Préciser : | _____ |

Si OUI, motif (traitement IV insuffisant, traitement IV mal toléré, autre...) :

2^e CURE EVENTUELLE DE MILRINONE

Y a-t-il eu une 2^e cure de milrinone après l'interruption de la 1^e cure pour mauvaise tolérance OUI ☐ NON ☐
Si NON, passer directement à « DEVENIR ».

Si OUI :

Date de début de la 2^e cure de milrinone (JJ/MM/AAAA) : |__|_|_| / |__|_|_| / |__|_|_|_|_|_|_|_|_| Heure (HH/MM) : |__|_|_| / |__|_|_|

Date d'arrêt de la 2^e cure de milrinone (JJ/MM/AAAA) : |__|_|_| / |__|_|_| / |__|_|_|_|_|_|_|_|_| Heure (HH/MM) : |__|_|_| / |__|_|_|

Motif arrêt de cette 2^e cure de Milrinone :

- ☐ Décision de sevrage en lien avec une amélioration clinique et/ou scannographique
- ☐ Mauvaise tolérance hémodynamique
- ☐ Mauvaise tolérance rythmique
- ☐ Mauvaise tolérance hématologique
- ☐ Mauvaise tolérance myocardique

Posologie de milrinone maximale (pendant au moins 2h) durant cette 2^e cure : |_____| . (µg/kg/min)

Posologie de noradrénaline maximale (pendant au moins 2h) durant cette 2^e cure : |_____| . (µg/kg/min)

DEVENIR

Date de sortie de réanimation (JJ/MM/AAAA) : |__|_|_| / |__|_|_| / |__|_|_|_|_|_|_|_|_|

Date de sortie de l'hôpital (sortie vers un SSR incluse) (JJ/MM/AAAA) : |__|_|_| / |__|_|_| / |__|_|_|_|_|_|_|_|_|

En sortie de réanimation :

Décès ☐ Déficit ischémique retardé ☐ Troubles de vigilance ☐

Pas de séquelle ☐ Autres ☐ (préciser) | _____ |

Score de Glasgow :

A la sortie de l'hôpital

Décès ☐ Déficit ischémique retardé ☐ Troubles de vigilance ☐

Pas de séquelle ☐ Autres ☐ (préciser) | _____ |

A 6 mois

Echelle de Rankin modifié | _____ |

Reprise du travail antérieur (ou activités antérieures si sans emploi ou retraité)

OUI ☐ NON ☐

Imagerie de contrôle 3 à 6 mois après HSA | _____ |

Annexe 3 : Echelle de Rankin modifiée.

Score	Description
0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent
6	Décès du patient

Annexe 4 : Indice de gravité simplifié 2^{ème} version (IGS II).

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Âge												< 40						40–59				60–69	70–74	75–79		≥ 80
FC (bpm)				< 40							40–69	70–119				120–159		≥ 160								
TA systolique (mmHg)		< 70						70–99				100–199		≥ 200												
Température (°C)												< 39			≥ 39											
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)		< 100																								
seulement si VM ou CPAP		100–199																								
Diurèse (L.j ⁻¹)			< 0,500						0,500–0,999			≥ 1,000														
Urée (mmol.L ⁻¹)		< 0,60			10,0–29,9							< 10,0														
		0,60–1,79		≥ 30,0																						
		≥ 1,80																								
Globules blancs			< 1,0									10–19,9			≥ 20,0											
Kaliémie (mEq.L ⁻¹)										< 3,0		3,0–4,9			≥ 5,0											
Natrémie (mEq.L ⁻¹)								< 125				125–144		≥ 145												
HCO ₃ (mEq.L ⁻¹)							< 15			15–19		≥ 20														
Bilirubine (mmol.L ⁻¹)												< 68,4														
Si jaunisse (mg.L ⁻¹)																										
		< 40,0			68,4–102,5																					
		40,0–59,9		≥ 102,6																						
		≥ 60,0																								
Score de Glasgow (points)	< 6	6–8				9–10	11–13					14–15														
Maladies chroniques																					Cancer métastase		Hémopathie maligne			Sida
Type d'admission												Chirurgie programmée					Médecine		Chirurgie non programmée							
TOTAL IGS II = somme des points																										

Annexe 5 : Score de la world federation of neurosurgical surgeons (WFNS).

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

Annexe 6 : Score de Fisher modifié.

Grade de Fisher	Aspect scannographique
1	HSA minime, pas d'hémorragie dans les ventricules latéraux
2	HSA minime et hémorragie dans les ventricules latéraux
3	HSA remplissant complètement au moins une citerne ou une scissure, pas d'hémorragie dans les ventricules latéraux
4	HSA remplissant complètement au moins une citerne ou une scissure et hémorragie dans les ventricules latéraux

Annexe 7 : Résultats après appariement sur le vasospasme sévère

	Cohorte prospective	Cohorte historique	p
	N=26	N=26	
Caractéristiques des patients & de l'HSA			
Sexe féminin	15 (58 %)	15 (58 %)	1,0000
Age (ans) [n (%)]	53 (46 ; 61)	51 (44 ; 61)	0,8118
Tabagisme [n (%)]	9 (35 %)	14 (54 %)	0,1668
Localisation de l'anévrisme [n (%)]			
Circulation antérieure	15 (58 %)	24 (92 %)	0,0043
Circulation postérieure	11 (42 %)	2 (8 %)	
Traitement de l'anévrisme [n (%)]			
Embolisation dans les 24h	25 (96 %)	24 (92 %)	0,5559
Clip dans les 24h	1 (4 %)	2 (8 %)	
Score WFNS [n (%)]			1,0000
I	5 (19 %)	5 (19 %)	
II	10 (39 %)	10 (39 %)	
III	0 (0 %)	0 (0 %)	
IV	7 (27 %)	7 (27 %)	
V	4 (15 %)	4 (15 %)	
Echelle de Fisher [n (%)]			1,0000
I	1 (4 %)	1 (4 %)	
II	0 (0 %)	0 (0 %)	
III	4 (15 %)	4 (15 %)	
IV	21 (81 %)	21 (81 %)	
IGS II	29 (19 ; 40)	26 (23 ; 36)	0,5393
Nimodipine [n (%)]	26 (100 %)	26 (100 %)	1,0000
Absence de fenêtre acoustique temporale [n (%)]	8 (31 %)	8 (31 %)	1,0000
Vasospasme			
Délai de survenue (j)	7 (5 ; 7)	7 (6 ; 9)	0,2565
Sédation en cours lors du diagnostic [n (%)]	12 (46 %)	11 (42 %)	0,7822
Indication de l'angiogramme ayant fait le diagnostic [n (%)]			
Déficit moteur/sensitif/phasique	5 (19 %)	10 (39 %)	0,1939
Trouble de la conscience/vigilance	10 (39 %)	4 (15 %)	
Accélération isolée des vitesses au DTC	7 (27 %)	6 (23 %)	
Screening/indication autre	4 (15 %)	6 (23 %)	
Vasospasme sévère au scanner [n (%)]	22 (85 %)	22 (85 %)	1,0000
Recours à une artériographie pour traiter le vasospasme [n (%)]	7 (27 %)	22 (85 %)	< 0,0001
Nombre par patient	0 (0 ; 1) ; Max : 1	1 (1 ; 3) ; Max : 6	< 0,0001
Durée de l'HTA induite (j)	8 (4 ; 11)	5 (4 ; 6)	0,0049
Tolérance du traitement du vasospasme			
« Echec d'HTA » [n (%)]	7 (27 %)	7 (27 %)	1,0000
Sepsis assoc. à mauvaise tol. circul.	4/7	5/7	
Arythmie (réfractaire à l'apport de KCl) [n (%)]	3 (10 %)	2 (7 %)	0,6432

Thrombopénie [n (%)]	0 (0 %)	0 (0 %)	1,0000
Nadir de numération plaquettaire pendant le traitement du vasospasme (G/L)	234 (200 ; 310)	252 (203 ; 282)	0,7557
Troponine Tc ≥200 ng/L [n (%)]	1 (4 %) N=30	0 (0 %) N=24	0,3926
Troponinémie Tc maximale (ng/L) durant le traitement du vasospasme	28 (15 ; 59) N=26	13 (8 ; 23) N=19	0,0767
Variation de la troponinémie Tc entre le diagnostic du vasospasme et son pic sous traitement du vasospasme (ng/L)	16 (6 – 35)	ND	NA
Hyponatrémie (<136 mmol/L) ou hypokaliémie (<3.4 mmol/L) [n (%)]	17 (65 %)	10 (39 %)	0,0543
Hyponatrémie (<136 mmol/L) [n (%)]	12 (46 %)	7 (27 %)	0,1539
Nadir de natrémie (mmol/L)	136 (133 ; 137)	137 (135 ; 139)	0,0556
Hypokaliémie (<3.4 mmol/L) [n (%)]	7 (27 %)	6 (23 %)	0,7511
Nadir de kaliémie (mmol/L)	3.5 (3.3 ; 3.7)	3.7 (3.5 ; 3.8)	0,1595
Diurèse quotidienne (mL, moyenne chez chaque patient durant le traitement du vasospasme)	4425 [3200 ; 5300]	2500 [2207 ; 3333]	< 0,0001
Clairance de la créatinine (valeur maximale par patient, mL/min)	191 (153 ; 232)	ND	NA
Devenir			
Durée de séjour en réanimation (j)	23 (20 ; 30)	21 (8 ; 29)	0,1583
Durée de séjour à l'hôpital (j)	29 (23 ; 36)	36 (19 ; 49)	0,2304
Le jour de la sortie de réanimation : présence de signes cliniques en lien avec une ischémie dans le/les territoires cérébraux menacés par le vasospasme. [n (%)]	1 (4 %) N=26	6 (25 %) N=24	0,0330
Imagerie à 3-6 mois : Infarctus cérébral dans le/les territoires cérébraux menacés par le vasospasme. [n (%)]	2 (9 %) N=23	6 (27 %) N=22	0,1071
mRS à 6 mois [n (%)]			0,1929
0	5 (19 %)	2 (8 %)	
1	10 (39 %)	7 (27 %)	
2	4 (15 %)	6 (23 %)	
3	2 (8 %)	3 (12 %)	
4	1 (4 %)	3 (12 %)	
5	1 (4 %)	1 (4 %)	
6	3 (12 %)	4 (15 %)	
mRS à 6 mois	1 (1 ; 3)	2 (1 ; 4)	0,1348
Devenir neurologique favorable à 6 mois (mRS 0 à 2) [n (%)]	19 (73%)	15 (58 %)	0,2482
Mortalité à 6 mois [n (%)]	3 (12 %)	4 (15 %)	0,6874
Retour à l'activité professionnelle (ou activités antérieures) à 6 mois [n (%)]	7 (27 %)	6 (23 %)	0,7511

Résumé

NOM : HIVERT

PRENOM : Antoine

Titre de Thèse : Evaluation de la tolérance de la milrinone en traitement du vasospasme après hémorragie sous arachnoïdienne non traumatique : Etude « MilriSpasm ».

Introduction : La milrinone intraveineuse (IV) en traitement du vasospasme après l'hémorragie sous-arachnoïdienne est proposée mais sa sécurité n'a jamais été spécifiquement étudiée dans cette indication. Nous avons évalué la tolérance de la milrinone IV en traitement du vasospasme et son impact sur le devenir à 6 mois.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude observationnelle monocentrique, prospective (cohorte milrinone) et rétrospective (cohorte contrôle) évaluant un protocole institutionnel de traitement du vasospasme intégrant la milrinone IV. Le critère de jugement principal était la comparaison, entre les 2 cohortes, de l'incidence de l'« échec de l'hypertension artérielle (HTA) », l'HTA étant le socle du traitement du vasospasme. Les critères de jugement secondaires comprenaient la tolérance rythmique, myocardique, hématologique et hydroélectrolytique, l'aggravation d'une hypertension intracrânienne, le recours à l'angioplastie et le devenir.

Résultats : Sur les 94 patients inclus dans la cohorte milrinone (n=41) et dans la cohorte contrôle (n=53), 60 ont pu être appariés selon 3 scores de gravité. La milrinone était pourvoyeuse d'hypotension artérielle mais n'était pas responsable d'une recrudescence d'« échecs d'HTA », 10 (24%) dans la cohorte milrinone vs. 11 (21%) dans la cohorte contrôle (p=0,68). Les autres critères de tolérance étaient comparables dans les 2 cohortes en dehors d'une hyponatrémie plus fréquente (p=0,03) et d'une polyurie plus abondante (p<0,0001) dans la cohorte milrinone. La milrinone a été arrêtée prématurément dans un tiers des cas, le plus souvent (92%) dès les toutes premières heures. L'angioplastie était plus fréquente dans la cohorte contrôle (p=0,002). L'infarctus cérébral à 6 mois était plus rare dans la cohorte milrinone (p=0,007). Le devenir neurologique favorable à 6 mois (échelle de Rankin modifiée entre 0 et 2) concernait 23 (78 %) patients de la cohorte milrinone et 18 (60 %) de la cohorte contrôle (p=0,17).

Conclusion : La milrinone IV était mal tolérée chez un tiers des patients, justifiant son arrêt prématuré par respect de stricts critères prédéfinis (protocole institutionnel). Cette étude préliminaire suggère néanmoins que son administration, ainsi encadrée, pourrait impacter favorablement le devenir. Il convient de vérifier cette hypothèse à l'aide d'essais thérapeutiques randomisés.

MOTS-CLES

Hémorragie sous arachnoïdienne, vasospasme, milrinone, tolérance