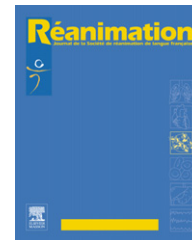




Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

# Hémorragie méningée : prise en charge

## Management of subarachnoid hemorrhage

M.-R. Losser\*, D. Payen

*Service d'anesthésie-réanimation, CHU Lariboisière, Assistance publique—Hôpitaux de Paris, équipe d'accueil 322, université Paris-7 Denis-Diderot, 2, rue Ambroise-Paré, 75475 Paris cedex 10, France*

Disponible sur Internet le 29 Septembre 2007

### MOTS CLÉS

Anévrisme cérébral ;  
Hémorragie  
sous-arachnoïdienne ;  
Hydrocéphalie ;  
Ischémie cérébrale ;  
Vasospasme  
cérébral ;  
Procédure  
neurochirurgicale ;  
*Clipping* ;  
*Coiling*

**Résumé** L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) représente 5% des accidents vasculaires cérébraux avec une morbi-mortalité élevée. L'HSA touche une population plutôt jeune, souvent hypertendue et tabagique. Le signe cardinal est une céphalée brutale. La gravité clinique est évaluée selon une échelle pronostique associant le niveau de conscience initial et la présence d'un déficit moteur. Un scanner cérébral sans injection réalisé en urgence est l'élément diagnostique principal, la quantité de sang étant prédictive de la survenue d'un vasospasme. Le transfert dans un centre de référence avec expertise neurovasculaire permet de réaliser une artériographie cérébrale qui localise l'anévrisme rompu, en cause dans 85% des HSA. L'exclusion de l'anévrisme rompu est une urgence qui doit être réalisée au plus tard dans les 72 premières heures, par voie microchirurgicale ou endovasculaire, permettant ainsi de prévenir le resaignement précoce toujours péjoratif. La prise en charge médicale associe la détection de l'hydrocéphalie, la prévention de l'hypovolémie et des inhibiteurs calciques per os. Le vasospasme cérébral est une complication pourvoyeuse de mortalité et de séquelles neurologiques par ischémie cérébrale secondaire. La compréhension incomplète de sa physiopathologie en limite la prévention. Son traitement associe le maintien d'une pression de perfusion cérébrale et des techniques plus invasives, telle l'angioplastie mécanique ou chimique.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### KEYWORDS

Cerebral aneurysm;  
Subarachnoid  
hemorrhage;  
Hydrocephalus;  
Cerebral ischemia;  
Cerebral vasospasm;  
Neurosurgical  
procedure;  
*Clipping*;  
*Coiling*

**Summary** Subarachnoid hemorrhage (SAH) accounts for 5% of strokes with a high rate of death and complications. It occurs in a fairly young, often hypertensive and smoking, population. Patients usually present with sudden headache. Clinical evaluation uses a prognostic scale including level of consciousness and motor deficit on admission. CT brain scanning evaluates the initial blood amount, predictive of the occurrence cerebral vasospasm. After referral to a multidisciplinary center with neurovascular expertise, angiography detects the ruptured aneurysm, the cause of SAH in 85% of cases. Since rebleeding is an imminent danger, occlusion of the aneurysm should be performed on an emergency basis within the first 72 h, either by endovascular or microsurgical approach. Medical management includes early detection of hydrocephalus, maintenance of normovolemia and oral calcium antagonists. Cerebral vasospasm is a devastating complication inducing death and functional impairment related to delayed cerebral ischemia.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [lossermr@aol.com](mailto:lossermr@aol.com) (M.-R. Losser).

Since pathophysiological knowledge is incomplete, prevention strategies remain limited. Treatment of cerebral vasospasm associates maintenance of cerebral perfusion and more invasive techniques such as chemical or mechanical angioplasty.  
© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

Lors d'une hémorragie méningée, appelée sous-arachnoïdienne (HSA), les artères cérébrales à la surface du cerveau, et principalement les artères de la base (polygone de Willis), sont exposées à des caillots de sang provoquant une modification de la réactivité vasculaire cérébrale, survenant près ou à distance de l'anévrisme rompu. La rupture d'anévrisme est en cause dans 85 % des HSA. C'est une urgence neurovasculaire qui représente seulement un accident vasculaire cérébral sur 20 mais avec une mortalité à 50 % et une morbidité telle qu'elle engendre une perte en années de vie productive aussi élevée que l'infarctus cérébral ou l'hémorragie intracérébrale [1,2].

## Épidémiologie, terrain, prédispositions (génétique, polymorphisme)

L'HSA est une urgence neurovasculaire grave touchant une population souvent jeune et en bonne santé. Au moins 10 % des patients souffrant d'HSA meurent avant d'arriver à l'hôpital et 25 % dans les 24 heures de l'ictus ; près de la moitié des survivants vont présenter des troubles cognitifs à long terme avec un retentissement fonctionnel et sur la qualité de vie [3,4]. L'étude ISAT (*International subarachnoid aneurysm trial*) retrouve 25 % de mortalité-dépendance à un an du traitement de l'anévrisme dans une cohorte portant sur plus de 2000 patients [5].

La moitié des patients se présentant avec une HSA ont moins de 55 ans avec une nette prédominance féminine (60 % de femmes). Son incidence en France est de l'ordre de 2,5 [6] à 7 pour 100 000 sujets-année, avec de fortes variations interethniques. Les facteurs de risque clairement identifiés sont l'hypertension artérielle, le tabagisme et la consommation excessive d'alcool, qui multiplie le risque plus ou moins par deux selon une méta-analyse récente englobant 4000 patients [7].

La recherche d'un terrain génétique, réalisée à la fois pour la forme familiale et sporadique d'anévrisme intracrânien, met en évidence une hérédité complexe avec une lésion de la matrice extracellulaire de la paroi artérielle, en partie liée au chromosome 7 (gène de l'élastine), et interagissant avec des facteurs environnementaux [8–10]. Le gène de la NO synthétase endothéliale est un autre gène candidat dont le polymorphisme interviendrait à la fois dans la survenue de la rupture anévrismale [11] et dans la gravité du vasospasme [12]. Les formes familiales d'anévrisme (10 %) sont rares [8]. Compte tenu des complications du traitement de l'anévrisme asymptomatique, un éventuel dépistage n'est recommandé que dans les familles ou au moins deux parents au premier degré sont atteints [13]. La polykystose rénale et la maladie d'Ehlers-Danlos [14]

peuvent être associées à la présence d'un anévrisme intracérébral.

## Présentation clinique, score WFNS et de Fisher

Le diagnostic clinique de HSA se fait sur la céphalée brutale, intense, inhabituelle qui peut être suivie de vomissements (symptôme confondant égarant parfois le diagnostic vers la gastroentérite). Une perte de conscience initiale est fréquente. On peut noter des convulsions (5%). Un syndrome méningé peut apparaître plusieurs heures après l'HSA et peut donc faire défaut lors de l'admission du patient aux urgences. L'association à une cervicalgie est typique.

L'échelle d'évaluation clinique de la World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) tend à être la plus utilisée et est recommandée par la récente Conférence française d'experts (référentiel sur le site [www.sfar.org](http://www.sfar.org)) [14]. Elle associe le score de Glasgow à la présence d'un déficit moteur (Tableau 1).

Tout patient suspect d'HSA doit avoir un scanner cérébral sans injection en urgence (Fig. 1a). La classification scanographique de l'HSA la plus utilisée est le score de Fisher (Tableau 2). Les facteurs pronostiques des HSA incluent le degré de conscience à l'admission (score de coma de Glasgow), l'âge du patient, la quantité de sang au niveau du scanner cérébral initial déterminée par l'échelle de Fisher.

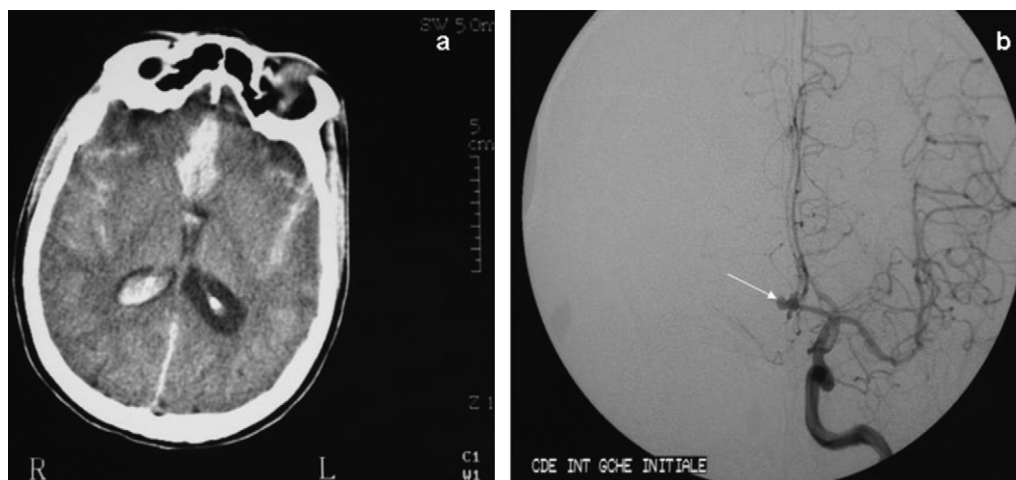
La ponction lombaire (PL) est uniquement indiquée si la symptomatologie clinique est évocatrice d'HSA et si le

**Tableau 1** Classification de la World Federation of Neurological Surgeons (WFNS).

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

**Tableau 2** Échelle scanographique de Fisher.

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



**Figure 1** a : scanner cérébral montrant une hémorragie sous-arachnoïdienne Fisher 4, avec une hyperdensité des espaces méningés moulant les circonvolutions cérébrales, un hématome interhémisphérique antérieur et une inondation ventriculaire prédominant à droite ; b : l'artériographie en rapport permet de diagnostiquer un anévrisme (flèche blanche) de l'artère communicante antérieure, suggéré par la présence de l'hématome interhémisphérique au scanner.

scanner cérébral est normal. Les trois tubes de liquide céphalorachidien (LCR) ont le même aspect. Le surnageant est xanthochromique, ce qui est lié aux pigments rouge de l'oxyhémoglobine et jaune de la bilirubine des globules rouges lysés. Le rapport leucocytes/globules rouges est différent du rapport sanguin.

L'IRM en séquence de FLAIR pourrait apporter un diagnostic positif précoce, y compris pour des HSA très localisées, mais reste encore à évaluer [14]. L'IRM est particulièrement intéressante chez la femme enceinte afin d'éviter l'exposition aux rayonnements. Le diagnostic de la présence d'un anévrisme se fait actuellement par artériographie cérébrale 4-axes (Fig. 1b). Le développement technologique de l'angioscanner va permettre de développer cette méthode diagnostique.

L'anévrisme est localisé dans 60% des cas sur la circulation antérieure (communicante antérieure et cérébrale moyenne le plus souvent) alors qu'au niveau de la circulation postérieure, la communicante postérieure, le tronc basilaire et la PICA (*posteroinferior cerebellar artery*) sont les artères les plus impliquées. Il existe une localisation multiple dans 20 à 50% des cas selon les séries. Ce sont les zones de branchement et de fortes turbulences qui sont le site de survenue de ces anévrismes en boule (*berrysshape*), les anévrismes fusiformes étant plus étendus mais rares.

L'hémorragie périmésencéphalique représente une HSA bénigne et se définit par une hémorragie très localisée dans la citerne interpédonculaire et en périponétique, sans extension en antérieur ou dans les vallées sylviennes, associée obligatoirement à une artériographie normale. Les patients sont toujours conscients à l'admission et ne nécessitent pas une surveillance en réanimation car il n'y a pas de risque de resaignement. L'hydrocéphalie est la seule complication précoce, il n'y a pas de risque de vasospasme ou d'ischémie secondaire. L'origine du saignement reste inconnue et une hypothèse couramment retenue est la rupture d'une veine de la citerne préponétique ou interpédonculaire en rapport avec une variation anatomique du drainage veineux [2].

### Prise en charge initiale

Tout patient suspect d'HSA doit être transféré en urgence dans un centre spécialisé multidisciplinaire associant un service de neurochirurgie, de neuroradiologie interventionnelle et de réanimation neurologique. Durant les premières 48 heures, il existe trois complications potentiellement fatales : le resaignement, l'hydrocéphalie par obstacle à l'écoulement de LCR et les complications cardiovasculaires (OAP neurogénique, troubles du rythme, etc.). Les jours suivants apparaît le risque de vasospasme, complication majeure qui nécessite à la fois un diagnostic le plus précoce possible et un traitement spécifique.

### Pendant le transfert vers le centre de référence

Le niveau optimal de la pression artérielle pose un problème particulier chez les patients souffrant d'HSA [15]. L'hypertension artérielle aiguë est un facteur de risque de resaignement, mais l'hypotension artérielle expose au risque d'hypoperfusion cérébrale. Chez les patients conscients (grade WFNS 1–3), l'existence d'une hypertension intracrânienne sévère est peu probable. Le risque de resaignement anévrisimal justifie alors un traitement de l'hypertension artérielle. Chez les patients ayant des troubles de la conscience (grade WFNS 4–5), une hypertension intracrânienne est probable, imposant de respecter une hypertension artérielle modérée. En l'absence de signes d'engagement, une pression artérielle systolique au-dessus de 180–200 mmHg justifie un traitement [14] pour limiter le risque de resaignement. Compte tenu du risque de resaignement dans les premières heures, un transport médicalisé des patients même sans trouble de la conscience (WFNS 1) est justifié chez des patients qui ont une histoire clinique pathognomonique d'HSA malgré un scanner normal.

## Exclusion de l'anévrisme

Actuellement, les deux options thérapeutiques pour exclure un anévrisme rompu sont le clippage microchirurgical et le *coiling* endovasculaire dans les 72 heures [1]. Sécuriser l'anévrisme précocement permet de contrôler le risque de resaignement et facilite la prévention et le traitement des complications dont le vasospasme. L'essai clinique ISAT a étudié prospectivement des patients présentant une rupture anévrismale de bas grade WFNS traitable indifféremment par l'une ou l'autre thérapeutique en l'absence d'hématome intracérébral [5,16]. Les auteurs ont montré que chez ces patients-là, un bon devenir à un an était plus fréquent après le traitement endovasculaire, avec un risque moindre d'épilepsie. Cependant, le risque de resaignement à long terme est moins élevé après chirurgie en relation avec une meilleure fréquence d'occlusion complète. ISAT est une étude repère, validant le traitement endovasculaire dans la rupture anévrismale. Dans tous les cas, une discussion multidisciplinaire implique des praticiens expérimentés pour déterminer la meilleure stratégie dans chaque centre, en évaluant la géométrie de l'anévrisme et les complications du saignement initial, tout en mettant en balance le terrain, les complications cardiopulmonaires et la gravité neurologique.

## Monitoring, sédation, analgésie

Le patient souffrant d'une HSA est admis en réanimation afin d'avoir une surveillance hémodynamique continue. Il a au minimum un cathéter artériel pour une mesure invasive de la pression artérielle dès que l'HSA est au moins WFNS 2 Fisher 2. Peuvent s'y associer, pour les patients les plus graves, une mesure continue de paramètres de fonction cardiaque, une mesure de la pression intracrânienne (PIC) (par ex. par capteur intraparenchymateux ou par dérivation ventriculaire externe) afin de calculer la pression de perfusion cérébrale (PPC).

Le patient est alité et a une analgésie efficace associant paracétamol et morphiniques afin de baisser le risque de fluctuations hémodynamiques et de resaignement. L'adjonction d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est par-fois indispensable dans l'analgésie des HSA.

La prévention des thromboses veineuses profondes peut se faire par la compression pneumatique des mollets débutée avant la sécurisation de l'anévrisme, puis associée à une anticoagulation à l'héparine à dose prophylactique. La prévention de l'ulcère de stress et de la constipation est recommandée.

Le traitement médical initial est axé sur la prévention du vasospasme. Il comprend une volémie optimale du patient (sérum physiologique 40 ml/kg par jour). La nimodipine (Nimotop®), un inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines, est utilisée dans la prévention du vasospasme (360 mg/j per os pendant 21 jours en l'absence de vasospasme, prolongé à six semaines en cas de vasospasme). Son effet n'est pas spécifique et toute dihydropyridine peut être utilisée surtout si un traitement antihypertenseur est nécessaire. Malgré les effets vasodilatateurs de la nimodipine, il n'y a pas de preuves formelles, selon les dernières méta-analyses, que la nimodipine diminue l'incidence

du vasospasme angiographique ou symptomatique [17]. En revanche, la nimodipine a montré un effet positif sur le devenir neurologique des patients [18] et fait donc partie des recommandations. La nimodipine intraveineuse est souvent à l'origine de fluctuations de la pression artérielle, son administration n'est plus recommandée.

## Complications hors vasospasme et ischémie cérébrale

### Hydrocéphalie aiguë

L'hydrocéphalie dans l'HSA est due à l'obstruction de la circulation du LCR par le sang dans l'espace sous-arachnoïdien ou par un défaut de résorption du LCR. Les signes scanographiques devant faire évoquer une hydrocéphalie sont l'apparition d'une dilatation des cornes temporales ou l'augmentation de l'index bicaudé. L'hydrocéphalie aiguë impose la mise en place en urgence d'une dérivation ventriculaire externe. Les facteurs prédictifs d'hydrocéphalie aiguë sont l'âge, l'hémorragie intraventriculaire, l'importance de l'HSA (échelle de Fisher) et la localisation de l'anévrisme (circulation postérieure).

### Épilepsie

La majorité des crises convulsives sont précoces par hypoperfusion cérébrale et sont associées à un mauvais pronostic neurologique. L'incidence de l'épilepsie tardive (plus de deux semaines après la sécurisation de l'anévrisme) n'est pas bien définie, mais semble être autour de 4,9% [19]. Les patients, qui à l'entrée ont un score WFNS élevé, ont un risque plus élevé de présenter des crises convulsives. Aucune donnée formelle ne permet de statuer sur la prophylaxie antiépileptique [14]. La prévention antiépileptique chez les patients n'ayant pas fait de crises convulsives est controversée [20] et n'est plus recommandée si l'anévrisme est sécurisé par voie endovasculaire.

## Complications cardiovasculaires et pulmonaires

L'HSA peut entraîner des troubles du rythme cardiaque, des altérations de la fonction myocardique et un œdème aigu du poumon.

Le diagnostic repose sur la clinique, l'ECG, les marqueurs biologiques (troponine I, *brain natriuretic peptide* [BNP]) et l'échographie cardiaque. La défaillance cardiaque gauche, systolique et diastolique, est souvent réversible en quelques jours sur un cœur antérieurement sain et peut conduire à limiter le remplissage initialement. Les anomalies ECG les plus souvent observées sont un sous-décalage du segment ST, une augmentation de l'intervalle QT, une inversion des ondes T et des ondes U proéminentes avec des troubles du rythme pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ces troubles cardiaques peuvent passer au premier plan et égarer dangereusement le diagnostic.

Il y a une hyperactivation du système sympathique avec une « toxicité » des catécholamines qui s'observe plus volontiers dans les formes graves d'HSA. Un polymorphisme génétique modulant l'affinité des récepteurs adrénér-



giques aux catécholamines pourrait en partie expliquer l'inconstance de ces manifestations et a été récemment associé à un risque accru d'anomalies cardiaques après HSA [21]. Parallèlement, Banki et al. ont montré chez l'homme que la dysfonction systolique observée à l'occasion de l'HTIC brutale lors de la rupture anévrismale est associée à une perfusion myocardique normale mais une innervation sympathique altérée. Ces constatations peuvent être attribuées à un relargage excessif de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses cardiaques endommageant à la fois les terminaisons nerveuses et les myocytes [22].

### Dysnatrémie

Une hyponatrémie (natrémie inférieure à 135 mmol/l) peut compliquer l'HSA. Elle est généralement différée, entre le quatrième et le dixième jour. En cas d'hyponatrémie, une hypovolémie est recherchée, ainsi qu'une augmentation de la natriurèse. L'hyponatrémie dans l'HSA est due soit à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), soit à un syndrome de perte de sel. Ce syndrome, incomplètement compris, est en partie caractérisé par une déplétion du volume intravasculaire liée à l'hyperdiurèse entraînée par l'hypernatrémie et qui peut cependant entraîner une sécrétion d'ADH. Le traitement comprend des perfusions de sérum salé isotonique afin de restaurer la volémie, ce qui supprime la sécrétion d'ADH. Ce traitement étant souvent insuffisant, les minéralocorticoïdes peuvent être utilisés de façon symptomatique pour favoriser la rétention rénale de sodium [23].

En cas d'hypernatrémie en revanche, un diabète insipide est évoqué (natrémie supérieure à 145 mmol/l ; densité urinaire inférieure à 1005). La correction de l'hypernatrémie ne doit pas être trop rapide.

### Vasospasme

Le vasospasme est la principale complication de l'HSA, à l'origine potentiellement de décès et de complications neurologiques graves. Le vasospasme précoce est une réduction du calibre vasculaire présente immédiatement après l'HSA et jusqu'à trois à quatre heures après, avec soit une rémission clinique complète, soit une ischémie précoce. Le vasospasme précoce n'est pas un facteur de risque de vasospasme tardif, ce qui suggère que la physiopathologie des deux diffère.

Le vasospasme tardif, débutant le plus souvent à j4 de l'HSA avec un pic vers j7, est défini comme une réduction segmentaire, prolongée et réversible de la lumière d'une artère de l'espace sous-arachnoïdien, survenant près ou à distance de l'anévrisme rompu. Il se manifeste par une altération de la conscience, des céphalées croissantes et/ou un déficit neurologique focal tel une hémiparésie ou une aphasie. Ils s'accompagnent souvent d'une fièvre supérieure à 38°C, d'une hypertension artérielle, d'une leucocytose élevée et/ou d'une hyponatrémie. Un vasospasme sévère, étendu ou de longue durée, peut évoluer vers l'infarctus cérébral. C'est la principale cause de décès et de handicap après une rupture d'anévrisme [24]. La survenue de vasospasme au cours d'une HSA dépend de la quantité de sang présent dans l'espace sous-arachnoïdien déterminée

par l'échelle de Fisher [25], de l'âge inférieur à 50 ans et plus récemment de l'hyperglycémie [26,27].

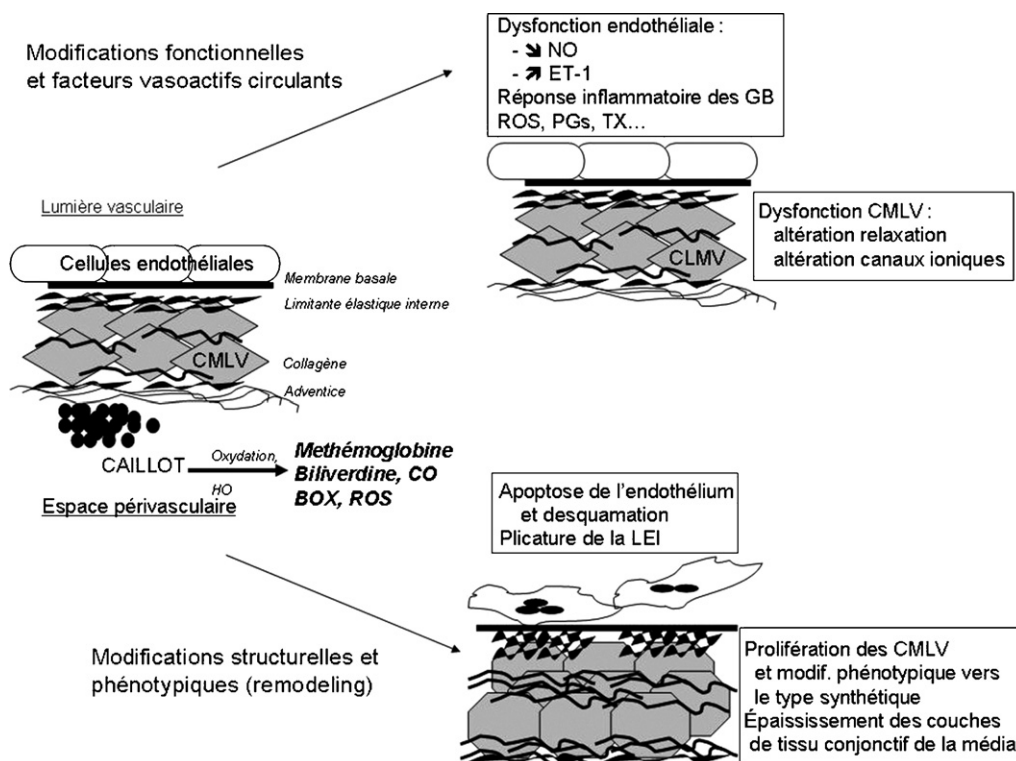
### Physiopathologie

Des substances vasoconstrictrices, produites par la lyse des caillots de sang dans l'espace sous-arachnoïdien, sont à l'origine de lésions de l'endothélium vasculaire et d'une contraction des muscles lisses (Fig. 2). Ces altérations endothéliales sont considérées comme les principaux mécanismes contribuant au vasospasme [28]. Le premier événement après le saignement est la liaison de l'hémoglobine libre au monoxyde d'azote (NO), vasodilatateur d'origine endothélial, réduisant ainsi sa disponibilité [29,30]. De plus, l'hémoglobine inactive directement la guanylate cyclase, effecteur du NO, par oxydation [31]. L'hème augmente alors l'expression de l'hème oxygénase (HO) dans l'arachnoïde et les plexus choroïdes [32]. Ce métabolisme entraîne une production locale de radicaux libres oxygénés lésant à la fois l'endothélium [33] et les cellules musculaires lisses. La méthémoglobine, un produit de l'auto-oxydation spontanée de fer ferreux de l'hémoglobine, est présente dans le voisinage du caillot et favorise le relargage de radicaux superoxydes [30]. Ces radicaux altèrent aussi la balance entre les prostaglandines dilatatrices et constrictrices en faveur de la vasoconstriction.

La libération augmentée de l'endothéline-1 (ET-1), vasoconstricteur puissant, semble jouer un rôle important dans l'induction du vasospasme après l'HSA [34,35]. Des études expérimentales montrent de façon convaincante le potentiel préventif et thérapeutique des antagonistes aux récepteurs de l'ET-1 [36,37]. Cependant, une étude multicentrique de phase IIa étudiant le clazozentan semble produire des résultats mitigés en cours de publication, avec une diminution de la survenue de rétrécissements vasculaires mais qui ne se traduit pas par un meilleur devenir neurologique (étude CONSCIOUS-1, laboratoire Actélion®).

La littérature traite principalement des facteurs humoraux contribuant au vasospasme, omettant le rôle potentiel des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV, Fig. 2) et de leur modifications phénotypiques [38]. Les avancées dans la compréhension de la transduction de signal au niveau des vaisseaux au décours de l'HSA ont, par ailleurs, clarifié le rôle de l'activation enzymatique des protéines kinases [39,40]. L'exposition des CMLV à l'oxyhémoglobine induit une dépolarisation avec une production de radicaux libres [41], provoquant une dysfonction de pompes ioniques comme les canaux potassiques [38].

L'activation des canaux calciques peut entraîner une contraction des CMLV et contribuer au vasospasme, par l'influx de  $Ca^{2+}$  extracellulaire par les canaux voltage-dépendants. La contraction musculaire peut alors être favorisée par une augmentation de la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine [42] ou par la diminution d'une protéine inhibant la contraction [43]. Le rôle de l'élévation du  $Ca^{2+}$  intracellulaire est un sujet non résolu et controversé. Il n'est pas certain que le  $Ca^{2+}$  intracellulaire et la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine restent élevés pendant l'évolution d'un vasospasme cérébral prolongé [39]. On a pu ainsi proposer que l'amélioration par les dihydropyridines du devenir neurologique global des



**Figure 2** Représentation schématique d'une paroi artérielle cérébrale et les modifications fonctionnelles et structurales entraînées par la présence du caillot périvasculaire après rupture anévrysmale et pouvant être impliquées dans la survenue du vasospasme cérébral.

CMLV : cellule musculaire lisse vasculaire; GB : globules blancs; LEI : limitante élastique interne; HO : hème oxygénase; CO : monoxyde de carbone; BOX : radicaux oxygénés dérivés de la bilirubine; ROS : radicaux oxygénés; NO : monoxyde d'azote; ET-1 : endothéline-1; PGs : prostaglandines; TX : thromboxane.

patients atteints d'HSA soit davantage liée à leurs effets neuroprotecteurs plutôt qu'à leurs propriétés vasodilatatrices [44].

Une piste physiopathologique est ouverte par les études récentes montrant l'effet bénéfique des statines dans la prévention du vasospasme [45] en analogie avec les effets protecteurs des statines au cours des accidents vasculaires cérébraux ischémiques [46]. L'augmentation de l'expression de la NO synthase endothéliale [47], des effets anti-inflammatoires et antiradicaux et la limitation des dégâts endothéliaux font partie des mécanismes suggérés.

## Diagnostic

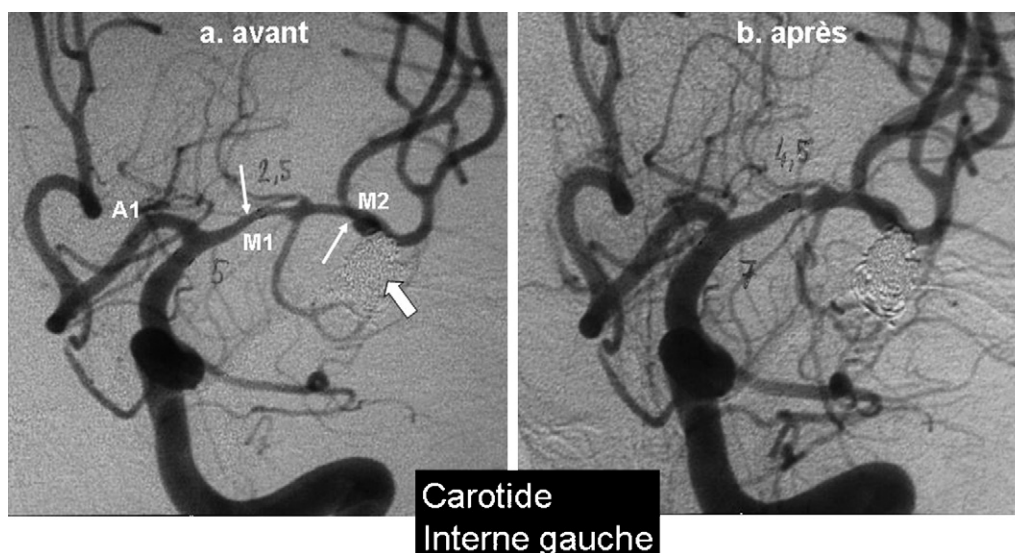
La première étape de diagnostic du vasospasme consiste à éliminer d'autres causes d'aggravation neurologique : hydrocéphalie, resaignement, convulsions infracliniques, troubles hydrélectrolytiques, ischémie postopératoire. Un scanner cérébral est réalisé de façon systématique. Le doppler transcrânien est pratiqué quotidiennement pour adapter la pression de perfusion cérébrale et rechercher le vasospasme. Le diagnostic ultrasonique [48] retrouve souvent une augmentation des vitesses par rapport aux examens initiaux et la modification du spectre ultrasonore (lissage du pic systolique, augmentation de la diastole et perte de pulsatilité de la vélocité). Cependant, la spécificité de cette technique est modeste, elle servira surtout

d'alerte et de suivi après un traitement général ou endovasculaire. Le monitoring de l'oxygénation cérébrale est soit trop global (saturation veineuse jugulaire,  $Sv_jO_2$ ), soit trop local (saturation tissulaire  $St_{O_2}$ ) pour permettre la détection facile d'une ischémie cérébrale focale. La mesure du taux circulant de neuroprotéines dont la neuroprotéine S100 $\beta$  (relarguée lors de lésions du tissu de soutien astrocytaire) est potentiellement prometteuse [49] mais n'est pas encore standardisée dans cette pathologie, ni de pratique courante [50]. L'angiographie permet le diagnostic du vasospasme (Fig. 3a) et la réalisation d'un traitement in situ.

Le vasospasme angiographique n'est pas nécessairement corrélé à l'intensité des symptômes neurologiques. Il serait simpliste d'associer l'ischémie cérébrale secondaire uniquement au vasospasme, car la survenue d'un rétrécissement artériel n'est une condition ni nécessaire ni suffisante à sa constitution. D'autres facteurs associés à la constriction des gros vaisseaux, tels que des modifications microcirculatoires des vaisseaux intraparenchymateux, doivent ainsi être pris en compte dans la genèse de l'ischémie cérébrale. Des processus inflammatoires sont présents, mais il n'est pas montré qu'ils sont spécifiques à l'HSA.

## Traitement du vasospasme

Le traitement classique du vasospasme comporte un traitement médical, basé sur la *triple H therapy*



**Figure 3** a : artériographie de l'artère carotide interne gauche montrant un spasme serré des portions M1 et M2 de l'artère cérébrale moyenne (flèches blanches) ; b : aspect angiographique 30 minutes après l'injection in situ sur 30 minutes de 8 mg de milrinone (Corotrope®), avec des diamètres vasculaires très augmentés aussi bien des segments spasmodés que de la terminaison carotidienne et de la portion A1 de l'artère cérébrale antérieure avec vascularisation d'aval plus dense. Noter les coils oblitérant un anévrisme sylvien gauche (flèche pleine).

(recommandations nord-américaines). En l'absence d'études montrant clairement son efficacité, cette stratégie n'est pas retenue dans la Conférence d'experts et se résume dans la plupart des équipes au contrôle de la volémie. Le traitement endovasculaire est réalisé au cours de l'artériographie cérébrale. Il comprend l'angioplastie mécanique et/ou l'angioplastie chimique. L'angioplastie mécanique correspond à une dilatation endovasculaire du spasme à l'aide d'un ballonnet. La rupture artérielle en cours de dilatation est la complication majeure, mais rare car c'est une procédure standardisée [51]. L'angioplastie chimique est l'injection intra-artérielle d'un vasodilatateur. Anciennement, on utilisait la papavérine, au pouvoir vasodilatateur très puissant. Une alternative à la papavérine est la nimodipine en perfusion intra-artérielle. Plus récemment, la milrinone (Corotrope®), un inhibiteur des phosphodiésterases associant de façon pertinente des effets inotropes et vasodilatateurs, a été utilisée avec succès en injection intra-artérielle in situ (Fig. 3b), relayée ou non par une perfusion intraveineuse<sup>1</sup> [52]. Son effet dans la prévention n'est pas encore démontré.

## Conclusion

L'HSA est une urgence neurovasculaire avec une morbi-mortalité élevée. La prise en charge initiale s'est beaucoup standardisée avec une orientation précoce des patients vers des centres spécialisés multidisciplinaires visant une occlusion précoce de l'anévrisme. La prévention et le traite-

ment du vasospasme cérébral représentent un défi difficile car il n'y a pas un mécanisme unique qui entretienne le vasospasme. Bien que la dysfonction vasculaire cérébrale au décours de l'HSA soit mieux comprise, les variations temporelles de la signalisation intracellulaire imposent une nouvelle approche de ces événements dynamiques telle que peut le proposer la génomique fonctionnelle [53,54].

## Références

- [1] Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2006;354:387–96.
- [2] van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007;369:306–18.
- [3] Hackett ML, Anderson CS, The Australian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study Group. Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage: an international population-based study. *Neurology* 2000;55:658–62.
- [4] Mayer SA, Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, et al. Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2002;59:1750–8.
- [5] Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005;366:809–17.
- [6] Wolfe CD, Giroud M, Kolominsky-Rabas P, Dundas R, Lemesle M, Heuschmann P, et al., European Registries of Stroke (EROS) Collaboration. Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. *Stroke* 2000;31:2074–9.
- [7] Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005;36:2773–80.

<sup>1</sup> Tarabini-Fraticelli A, Cholley B, Losser MR, Saint-Maurice JP, Payen D: Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007 (in press).

- [8] Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C. Genetics of intracranial aneurysms. *Lancet Neurol* 2005;4:179–89.
- [9] Krischek B, Inoue I. The genetics of intracranial aneurysms. *J Hum Genet* 2006;51:587–94.
- [10] Nahed BV, Bydon M, Ozturk AK, Bilguvar K, Bayrakli F, Gunel M. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2007;60:213–25.
- [11] Khurana VG, Meissner I, Sohni YR, Bamlet WR, McClelland RL, Cunningham JM, et al. The presence of tandem endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms identifying brain aneurysms more prone to rupture. *J Neurosurg* 2005;102:526–31.
- [12] Khurana VG, Sohni YR, Mangrum WI, McClelland RL, O’Kane DJ, Meyer FB, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms predict susceptibility to aneurysmal subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:291–7.
- [13] Rinkel GJ. Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. *Lancet Neurol* 2005;4:122–8.
- [14] Hémorragie sous-arachnoïdienne grave. Texte court. In: Réanimation SFdAed, Française AdNdL, Neurochirurgie SFd, Neuroradiologie SFd, ed. Conférence d’experts; Paris (France), 2004.
- [15] Dufour H, Bonafe A, Bruder N, Boulard G, Ravussin P, Lejeune JP, et al. Diagnosis in general hospital and immediate care of patients suffering from severe subarachnoid haemorrhage. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:715–20.
- [16] Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1267–74.
- [17] Barker 2nd FG, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg* 1996;84:405–14.
- [18] Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2000. CD000277.
- [19] Buczacck SJ, Kirkpatrick PJ, Seeley HM, Hutchinson PJ. Late epilepsy following open surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1620–2.
- [20] Naval NS, Stevens RD, Mirski MA, Bhardwaj A. Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006;34:511–24.
- [21] Zaroff JG, Pawlikowska L, Miss JC, Yarlagaadda S, Ha C, Achrol A, et al. Adrenoceptor polymorphisms and the risk of cardiac injury and dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2006;37:1680–5.
- [22] Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, Miss J, Tung P, Lawton MT, et al. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 2005;112:3314–9.
- [23] Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1999;91:947–52.
- [24] Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1985;16:562–72.
- [25] Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke* 2001;32:2012–20.
- [26] Badjatia N, Topcuoglu MA, Buonanno FS, Smith EE, Nogueira RG, Rordorf GA, et al. Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2005;33:1603–9.
- [27] Suarez JI. Does hyperglycemia contribute to secondary injury in subarachnoid hemorrhage? *Stroke* 2006;37:8–9.
- [28] Pluta RM. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther* 2005;105:23–56.
- [29] Hutchinson PJ, Palmer RM, Moncada S. Comparative pharmacology of EDRF and nitric oxide on vascular strips. *Eur J Pharmacol* 1987;141:445–51.
- [30] Pluta RM, Afshar JK, Boock RJ, Oldfield EH. Temporal changes in perivascular concentrations of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and methemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1998;88:557–61.
- [31] Martin W, Villani GM, Jothianandan D, Furchgott RF. Blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation of rabbit aorta by certain ferrous hemoproteins. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;233:679–85.
- [32] Matz PG, Massa SM, Weinstein PR, Turner C, Panter SS, Sharp FR. Focal hyperexpression of hemoxygenase-1 protein and messenger RNA in rat brain caused by cellular stress following subarachnoid injections of lysed blood. *J Neurosurg* 1996;85:892–900.
- [33] Kwan AL, Solenski NJ, Kassell NF, Lee KS. Inhibition of nitric oxide generation and lipid peroxidation attenuates hemolysate-induced injury to cerebrovascular endothelium. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139:240–7.
- [34] Ide K, Yamakawa K, Nakagomi T, Sasaki T, Saito I, Kurihara H, et al. The role of endothelin in the pathogenesis of vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Neurol Res* 1989;11:101–4.
- [35] Zimmermann M. Endothelin in cerebral vasospasm. Clinical and experimental results. *J Neurosurg Sci* 1997;41:139–51.
- [36] Clozel M, Watanabe H. BQ-123, a peptidic endothelin ETA receptor antagonist, prevents the early cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage after intracisternal but not intravenous injection. *Life Sci* 1993;52:825–34.
- [37] Roux S, Breu V, Ertel SI, Clozel M. Endothelin antagonism with bosentan: a review of potential applications. *J Mol Med* 1999;77:364–76.
- [38] Harder DR, Dernbach P, Waters A. Possible cellular mechanism for cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in the dog. *J Clin Invest* 1987;80:875–80.
- [39] Nishizawa S, Laher I. Signaling mechanisms in cerebral vasospasm. *Trends Cardiovasc Med* 2005;15:24–34.
- [40] Koide M, Nishizawa S, Ohta S, Yokoyama T, Namba H. Chronological changes of the contractile mechanism in prolonged vasospasm after subarachnoid hemorrhage: from protein kinase C to protein tyrosine kinase. *Neurosurgery* 2002;51:1468–74.
- [41] Steele JA, Stockbridge N, Maljkovic G, Weir B. Free radicals mediate actions of oxyhemoglobin on cerebrovascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1991;68:416–23.
- [42] Bulter WE, Peterson JW, Zervas NT, Morgan KG. Intracellular calcium, myosin light chain phosphorylation, and contractile force in experimental cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 1996;38:781–7.
- [43] Doi M, Kasuya H, Weir B, Cook DA, Ogawa A. Reduced expression of calponin in canine basilar artery after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139:77–81.
- [44] Weiss JH, Hartley DM, Koh J, Choi DW. The calcium channel blocker nifedipine attenuates slow excitatory amino acid neurotoxicity. *Science* 1990;247:1474–7.
- [45] Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2005;36:1627–32.
- [46] Amarenco P, Bogouslavsky J, Callahan 3rd A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–59.



- [47] Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8880–5.
- [48] Aaslid R. Hemodynamics of cerebrovascular spasm. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1999;72:47–57.
- [49] Lanceleur A, Brun J, Losser MR, Beaudeau JL, Payen D. La neuroprotéine S-100b dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA): étude préliminaire. [Abstract SFAR 2003] *Ann Fr Anesth Réan* 22(Suppl. 2):R365.
- [50] Weiss N, Sanchez-Pena P, Roche S, Beaudeau JL, Colonne C, Coriat P, et al. Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Anesthesiology* 2006;104:658–66.
- [51] Houdart E, Chapot R, Lot G, Merland JJ. Angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage Part II: Technical aspects. *Oper Techn Neurosurg* 2000;3:277–81.
- [52] Arakawa Y, Kikuta K, Hojo M, Goto Y, Ishii A, Yamagata S. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: report of seven cases. *Neurosurgery* 2001;48:723–8.
- [53] Tang Y, Xu H, Du X, Lit L, Walker W, Lu A, et al. Gene expression in blood changes rapidly in neutrophils and monocytes after ischemic stroke in humans: a microarray study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:1089–102.
- [54] Lu A, Tang Y, Ran R, Ardizzone TL, Wagner KR, Sharp FR. Brain genomics of intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:230–52.