

HEMORRAGIE MENINGEE POST-ANEVRYSMALE : ROLE DE L'ANESTHESISTE-REANIMATEUR

P-E. Leblanc, N. Engrand. Département d'Anesthésie-Réanimation de Bicêtre, Hôpital de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre.

INTRODUCTION

Alors qu'un saut qualitatif a été fait depuis une quinzaine d'années dans la prise en charge des hémorragies méningées post-anévrismale (chirurgie ou embolisation précoce), le pronostic demeure particulièrement sombre en terme de morbidité. En effet, l'évolution des patients reste dominée par le vasospasme et ses conséquences.

Une enquête publiée en 1996 sur la prise en charge des hémorragies méningées dans les centres français, montrait une grande hétérogénéité dans les conduites thérapeutiques [1]. L'embolisation de l'anévrisme était minoritaire par rapport à la chirurgie dans certains centres (10 % des cas), alors qu'elle atteignait 75 % des cas dans d'autres. Les critères de décision d'une embolisation variaient selon la localisation et la taille du collet anévrysmal, ou la gravité du patient. La technique anesthésique était elle aussi variable, tant pour le choix des agents anesthésiques à l'induction, que pour l'entretien, et le monitoring peropératoire. En postopératoire, la triple H thérapie (Hypervolémie, Hémodilution, Hypertension, cf. infra) était utilisée par toutes les équipes, mais certaines l'utilisaient en préventif (9 %), d'autres la réservaient pour les cas de vasospasme asymptomatique (34 %), d'autres enfin ne la prescrivaient qu'à titre curatif (65 %). Enfin la technique de dilatation endovasculaire n'était réalisée que par 22 % des centres.

Le but de ce document est de reprendre les bases de la prise en charge de l'hémorragie méningée, et de répertorier les différents progrès diagnostiques et thérapeutiques depuis ces dernières années. De nombreuses études sont régulièrement publiées sur le sujet, mais leur interprétation est rendue délicate par le fait qu'elles ne rapportent le plus souvent que des séries historiques non randomisées.

1. PRISE EN CHARGE AVANT CURE DE L'ANEVRYSME

La rupture d'anévrisme est classiquement décrite comme cataclysmique. L'irruption brutale de sang dans les espaces méningés entraîne une augmentation brutale de la pression intra-crânienne (PIC) sans que la pression artérielle moyenne (PAM) puisse s'adapter pour maintenir une pression de perfusion cérébrale (PPC) [2]. La circulation cérébrale s'arrête avec comme conséquence une perte de connaissance ; le caillot intra-

anévrismal peut se former et empêche ainsi la poursuite du saignement. Si la PIC diminue, la restauration de la PPC permet une reperfusion cérébrale et une reprise de conscience.

Le principal objectif de la prise en charge d'un patient avec une suspicion d'hémorragie méningée est d'éviter le resaignement. En effet, le pronostic est considérablement aggravé par un 2^e voire un 3^e épisode de saignement puisque la mortalité double dans certaines séries [3]. Il s'agit donc d'éviter toute variation de la pression trans-murale qui risquerait de rompre à nouveau l'anévrisme. Alors que la PAM est le principal déterminant de la PPC, c'est la PAS qui détermine la tension sur la paroi anévrysmale [4]. Son contrôle doit donc être impératif : le patient est au repos, dans une atmosphère calme, ses céphalées sont soulagées (paracétamol intraveineux, morphine), ses nausées sont maîtrisées (antiémétiques intraveineux). Les crises convulsives sont prévenues et/ou traitées par un anticomitial intraveineux type clonazepam ou phénobarbital. En cas de persistance d'une hypertension artérielle systolique, il semble raisonnable d'instituer un traitement antihypertenseur intraveineux (type nicardipine ou urapidil). Il faut cependant se méfier d'une hypertension secondaire au réflexe de Cushing. Diminuer la PAM peut alors être à l'origine d'une diminution de la PPC et d'une ischémie cérébrale. Par exemple, dans une étude, le traitement d'une hypertension artérielle diastolique > 110 mmHg ne diminuait pas le taux de resaignement, mais majorait le risque d'infarctus cérébral [5].

On a pu identifier des troubles de la coagulation liés au risque de resaignement précoce : une thrombopathie et une augmentation des taux du complexe thrombine-antithrombine étaient associés à un risque plus important de resaignement [6]. Les antifibrinolytiques ont été utilisés dans le cas de chirurgie différée avec de bons résultats sur la diminution du resaignement, mais aussi un taux plus important d'ischémie cérébrale et d'hydrocéphalie, ce qui avait fait interrompre leur utilisation. Cependant, une équipe a testé l'intérêt de l'acide ϵ -aminocaproïque versus un placebo sur une courte durée et avant chirurgie [69]. Le taux de resaignement n'était que de 1,3 % versus 5,7 %. Une étude randomisée était prévue pour évaluer la place de ce traitement.

Le diagnostic d'hémorragie méningée est fait par le scanner cérébral sans injection dans 92 % des cas s'il est fait dans les premières 24 heures [7]. Une ponction lombaire peut aider au diagnostic. Il faut noter que la soustraction de LCR (ponction lombaire, dérivation ventriculaire externe) expose au risque d'augmentation de la pression transmurale au niveau de l'anévrisme, et majore ainsi le risque de resaignement.

2. FACTEURS PRONOSTICS INITIAUX

Les facteurs pronostiques initiaux sont bien connus : un âge supérieur à 60 ans, un bas grade clinique à la prise en charge mesuré par le score de Hunt & Hess (Tableau I) ou de la WFNS (World Federation of Neurological Surgery) (Tableau II), un score tomодensitométrique de Fisher élevé (Tableau III), l'existence d'un resaignement, la taille et la localisation de l'anévrisme sont corrélés avec un mauvais pronostic [8]. Ces facteurs de risques peuvent être sujets à interprétation. Par exemple, un âge supérieur à 50 ans est un facteur pronostique de séquelles neurologiques 6 mois après l'hémorragie méningée, mais c'est un âge inférieur à 50 ans qui est considéré comme un facteur de risque de vasospasme [9]. Autre exemple, une étude rétrospective a récemment réévalué le score clinique de Hunt & Hess et de la WFNS sur l'évolution des patients [10]. 56 patients étaient évalués par le score de Glasgow, le score de la WFNS, et le score de Hunt & Hess à différents moments de leur hospitalisation. En effet, certains patients sont dans un état grave initialement et peuvent s'améliorer avec le traitement mis en route (dérivation d'une hydrocéphalie, traitement de crises convulsives). La cotation

dans un grade est alors assez délicate. Les auteurs rapportaient que le facteur pronostique le plus pertinent était le pire score WFNS avant la cure de l'anévrisme.

Une attention particulière doit être apportée aux signes précurseurs d'hémorragie méningée. On retrouve en effet dans 20 % des cas un épisode de migraine, céphalée inhabituelle, cervicalgie dans les 10 jours précédant la rupture d'anévrisme. Ces signes correspondent à des ruptures anévrysmales a minima ou à des fissurations d'anévrysmes. Quand ces signes sont présents moins de 3 jours avant la rupture anévrysmale conduisant au diagnostic, les patients ont un moins bon pronostic neurologique par rapport à ceux qui n'avaient pas de signes précurseurs [11].

Tableau I
Score de Hunt & Hess

Grade	Examen neurologique
1	Céphalée minime
2	Céphalée sévère, pas de déficit moteur
3	Somnolent, déficit moteur modéré
4	Stuporeux, déficit moteur sévère
5	Coma profond, décérébration

Tableau II
Score de la WFNS

Grade	Score de Glasgow	Déficit moteur
1	15	Absent
2	13 - 14	Absent
3	13 - 14	Présent
4	7 - 12	Présent ou absent
5	3 - 6	Présent ou absent

Tableau III
Score de Fisher

Grade	Aspect TDM
1	Pas de sang
2	Hémorragie diffuse, peu dense, pas de caillot
3	Hémorragie dense, caillot scissural ou cisternal
4	Caillot intraventriculaire ou intracérébral

3. Y A T-IL UNE ALTERNATIVE A L'ARTERIOGRAPHIE CEREBRALE ?

L'artériographie cérébrale reste l'examen de référence pour la mise en évidence de l'anévrisme responsable de l'hémorragie méningée. Cependant d'autres procédés d'imagerie non invasifs ont été développés pour faire la preuve d'un anévrisme.

L'angiog scanner a été évalué de manière prospective chez des patients après hémorragie méningée [12]. Sur 51 patients, 23 ont été opérés sur les bases de l'angiog scanner seul. Les échecs étaient liés soit à une mauvaise qualité des images obtenues ou à un doute diagnostique (17 patients), soit à l'insuffisance des rapports anatomiques pour les neurochirurgiens (11 patients). Une autre étude a montré que la pratique d'une angio IRM pouvait constituer une alternative à l'artériographie classique [13]. Il existait cependant des faux positifs et négatifs et l'artériographie demeure pour l'instant l'examen incontournable pour la preuve de l'origine anévrysmale de l'hémorragie méningée.

L'artériographie cérébrale ne met pas en évidence d'étiologie au saignement dans environ 20 % des cas. Si l'hémorragie est localisée dans les citernes de la base du crâne (hémorragie périmésencéphalique), le pronostic est bon et il n'y a pas lieu de répéter l'examen. En cas d'hémorragie diffuse, il peut s'agir d'un anévrisme thrombosé qui sera objectivé par une nouvelle artériographie une semaine plus tard (lyse partielle du caillot). L'angio IRM et le scanner cérébral spiralé hélicoïdal ont probablement ici leur place dans la démarche diagnostique, mais demandent encore à être évalués [14].

4. CHIRURGIE OU EMBOLISATION ?

L'embolisation par voie endovasculaire a été réservée dans un premier temps aux anévrysmes avec une contre-indication opératoire (localisation, taille). Avec le développement des techniques et l'accroissement de l'expérience des équipes, on peut maintenant proposer cette technique en première ligne pour la cure anévrysmale. Il reste cependant difficile de savoir si l'embolisation apporte un gain par rapport à la cure chirurgicale. La totalité des études publiées rapportent des séries de patients traités par embolisation sans qu'il y ait d'essai randomisé.

Un certain nombre d'éléments est néanmoins disponible. L'embolisation anévrysmale après rupture est une technique fiable. Le taux de complications immédiates (perforation de l'anévrisme, ischémie cérébrale) a été estimé à 9,6 % dans une étude et ne laissait de séquelles définitives que dans 2,4 % des cas [15]. Il est bien connu qu'il existe une forte corrélation entre la présence de sang dans les espaces méningés et la fréquence et la sévérité du vasospasme (cf. infra). De fait, on a incriminé à la technique d'embolisation un plus grand nombre de vasospasmes puisqu'elle ne permettait pas un lavage des citernes. L'incidence du vasospasme après embolisation a été recherchée chez des patients grade I à III de Hunt & Hess [16]. Cette incidence était de 23 % et était corrélée au grade clinique des patients et au score de Fisher. Elle n'était pas plus élevée quand on la comparait à des études historiques où l'anévrisme était traité par voie chirurgicale. Cette étude a été affinée par Gruber et coll en 1998 [17]. A la suite d'une hémorragie méningée, 156 patients ont été suivis après qu'ils aient été, soit opérés (71 % des patients), soit embolisés (29 %). Le choix entre les deux techniques n'était pas randomisé et se faisait après discussion entre neuroradiologues et neurochirurgiens. La prise en charge postopératoire était identique. Un infarctus ischémique apparaissait dans 26,3 % des cas. Il était corrélé aux facteurs de risques habituels et était plus fréquent en cas de traitement endovasculaire par rapport à la chirurgie (37,7 versus 21,6 % $p = 0,02$). La persistance de sang dans l'espace sous arachnoïdien ou intra cérébral semblait ainsi responsable du plus grand nombre d'infarctus. Il faut cependant noter que si les malades avec un grade 4 de Fisher ou un grade V de Hunt & Hess étaient exclus, le

taux d'infarctus était identique entre les deux techniques. Enfin les facteurs de risques de vasospasme ont été étudiés dans une analyse multivariée [9] : tous grades cliniques confondus, l'incidence du vasospasme n'était pas significativement différente entre les patients opérés et les patients embolisés.

5. ANESTHESIE POUR UN PATIENT NON INTUBE

Les risques peropératoires lors de la chirurgie anévrysmale ont été bien détaillés par Mustaki et coll en 1996 [18]. L'exposé ci-dessous fera essentiellement le point sur le monitoring initial, la phase d'induction, le choix de l'agent d'entretien et le contrôle de la pression artérielle. En effet, l'objectif de l'anesthésiste reste le même tant que l'anévrysmisme n'est pas traité : il faut minimiser le risque d'une seconde rupture. La pression artérielle notamment systolique devient l'unique déterminant de la pression transmurale une fois que la dure-mère est ouverte. Elle doit être monitorée précisément, c'est-à-dire à l'aide d'un cathéter artériel. Le cathéter central ne semble pas indispensable, mais il est prudent de disposer de 2 voies veineuses périphériques d'au moins 16 G. Un monitoring plus invasif (cathéter de Swan Ganz, échographie trans-œsophagienne ou autres) peut se discuter en cas d'incapacité myocardique. L'utilisation de l'EEG, des potentiels évoqués, ou du BIS peuvent avoir leur intérêt notamment en cas de clampage temporaire. Le monitoring de la saturation veineuse jugulaire en oxygène peut également être intéressant pour dépister des épisodes d'ischémie cérébrale peropératoire.

La situation la plus délicate est sans conteste la phase d'induction et d'intubation. En effet, la pression artérielle peut varier rapidement entre des valeurs basses (risque d'ischémie cérébrale) et des valeurs élevées (risque de resaignement). Le choix de l'hypnotique peut se faire entre propofol et thiopental, celui du morphinique entre sufentanil et remifentanil, et celui du curare entre atracurium et rocuronium. La laryngoscopie permet une anesthésie locale de la glotte. L'esmolol est la drogue de choix s'il persiste une tachycardie ou une hypertension artérielle malgré une anesthésie bien conduite.

Plusieurs moyens sont disponibles pour aider la détente cérébrale et donc le geste chirurgical. Ils ne devraient être utilisés qu'une fois la dure-mère ouverte afin d'éviter une variation brutale de la pression transmurale. Les techniques les plus répandues sont le drainage lombaire externe de LCR, la perfusion de mannitol à 20 % (pas plus de 100 mL), et l'hypocapnie. Cette dernière doit être utilisée avec la plus extrême prudence en raison des risques d'ischémie liés à la vasoconstriction cérébrale [19].

6. PROTECTION CEREBRALE PEROPERATOIRE

Le clampage vasculaire temporaire est parfois nécessaire au cours de la phase de dissection et de positionnement du clip sur le collet de l'anévrysmisme. Ce clampage est à l'origine de phénomènes ischémiques postopératoires et des techniques de protection cérébrale ont été développées pour en diminuer les conséquences. L'utilisation de barbituriques est la plus fréquente. Des études animales ont montré une amélioration des paramètres d'ischémie cérébrale après barbituriques, mais les études cliniques n'ont pas montré de bénéfice en termes de mortalité et morbidité [19].

6.1. MEILLEUR AGENT DE PROTECTION CEREBRALE = MAINTIEN DE LA PAM

L'hypotension contrôlée peropératoire a eu son intérêt avant l'utilisation du clip temporaire. Elle permettait d'obtenir une meilleure détente cérébrale et minimisait les risques de rupture. La constatation d'une aggravation du pronostic neurologique notamment quand l'autorégulation était abolie a fait diminuer son utilisation [20, 21]. L'hypotension pourrait rester intéressante en cas de rupture peropératoire de l'anévrysmisme,

pour faciliter le travail du chirurgien, en l'absence de clampage temporaire possible. Cependant, dans une étude comparant hypo versus normotension artérielle en cas de rupture peropératoire, l'hypotension aggravait le pronostic [22]. Il est même probable qu'augmenter la PAM au cours des clampages temporaires améliore le devenir des patients en favorisant la circulation collatérale. Il faut noter que le niveau de PAM à atteindre n'est pas connu, même si une valeur supérieure à 60 mmHg est vraisemblablement un minimum

6.2. CHOIX DE L'AGENT D'ENTRETIEN

Le but à atteindre serait double : obtenir un silence électrique peropératoire traduisant une diminution de l'activité métabolique cérébrale, et maintenir une perfusion cérébrale suffisante. Les agents les plus étudiés ont été les barbituriques, le propofol, l'éthomidate, et les gaz halogénés. Une étude non randomisée a comparé 2 protocoles d'anesthésie : isoflurane/protoxyde d'azote versus propofol/fentanyl [23]. Le groupe avec anesthésie intraveineuse avait une durée de chirurgie et une durée de séjour plus courtes, mais le pronostic neurologique était inchangé entre les 2 groupes. Les auteurs discutaient l'effet vasodilatateur cérébral de l'isoflurane alors que le propofol pourrait avoir un effet protecteur cérébral. Cet objectif de protection cérébrale pharmacologique a également été étudié par une équipe qui a comparé le rôle joué par le desflurane et le thiopental sur l'oxygénation cérébrale après clampage vasculaire temporaire [24]. Le protocole initial d'anesthésie était identique et la PO₂ tissulaire était mesurée dans le territoire vasculaire en rapport avec le clampage. Un tracé de silence électrique était obtenu avant le clampage soit avec du thiopental soit avec du desflurane, la PAM étant maintenue à 90 mmHg. Les résultats montraient un bénéfice en termes d'oxygénation tissulaire, à l'utilisation du desflurane par rapport au thiopental, sans toutefois que l'on puisse affirmer que cela ait un intérêt clinique.

6.3. ROLE DE L'HYPOTHERMIE PEROPERATOIRE

Le concept d'hypothermie modérée a connu un regain d'intérêt ces dernières années dans le cadre de la neurochirurgie. De nombreuses études animales ont montré son utilité dans le cadre de l'ischémie cérébrale et du traumatisme crânien. Chez l'homme, elle a été évaluée dans une étude préliminaire randomisée, au cours de la chirurgie des anévrysmes rompus de bon grade et des anévrysmes non rompus [25]. Il y avait une tendance à l'amélioration du pronostic. Un essai multicentrique regroupant entre 300 et 900 patients était envisagé pour en démontrer formellement le bénéfice.

7. PRISE EN CHARGE APRES LA CURE DE L'ANEVRYSMES : VASOSPASME

Le vasospasme cérébral est lié à la présence de sang dans les méninges et représente une complication redoutée. La séquence temporelle est bien connue puisqu'il apparaît vers le 3^e jour après l'hémorragie méningée, atteint son pic vers le 7-10^e jour et commence à décroître à partir du 14^e jour. Il est présent à l'artériographie chez 60 % des patients (vasospasme angiographique) mais ne donne de signe déficitaire que dans la moitié des cas (vasospasme symptomatique). Chez 10 à 15 % des patients il va laisser des séquelles définitives qui sont appelées déficits ischémiques retardés [7].

C'est pourquoi une littérature abondante s'est attachée à comprendre la physiopathologie du vasospasme, et à évaluer des traitements visant à minimiser son incidence et ses conséquences. Comme le disait récemment Gianotta : «la prise en charge du vasospasme symptomatique s'apparente à faire atterrir un petit bimoteur dans une tornade déchaînée».

Il faut comprendre avant tout que les causes d'ischémie cérébrale retardée après hémorragie méningée sont nombreuses (cf. chapitre 7.4.1.). Il existe souvent une ambiguïté dans les études qui mentionnent des séquelles ischémiques (cliniques et/ou tomodensitométriques), sans préciser si elles sont secondaires à un spasme ou non.

7.1. PHYSIOPATHOLOGIE [26, 27, 28]

De nombreux travaux ont permis une meilleure compréhension du mécanisme physiopathologique d'apparition du vasospasme qui fait intervenir de multiples facteurs. L'oxyhémoglobine, libérée par la lyse des érythrocytes dans les espaces sous-arachnoïdiens, joue un rôle indispensable mais pas suffisant pour la constitution du vasospasme. Il existe en effet des modifications à la fois fonctionnelles et structurelles des trois tuniques artérielles.

1-adventice : l'oxyhémoglobine, les plaquettes et les cellules de l'inflammation vont infiltrer l'adventice. L'innervation adventicielle par les fibres des systèmes extrinsèques et intrinsèque est considérablement altérée, et l'évolution ultérieure aboutit à une fibrose et une dénervation adventicielle.

2-média : les modifications portent sur les phases de contraction et de relaxation avec une détérioration du métabolisme calcique intracellulaire des cellules musculaires lisses. Une nécrose, un épaississement, une dédifférenciation cellulaire et une infiltration par les fibroblastes apparaissent. Par ailleurs, l'oxyhémoglobine stimule la peroxydation lipidique membranaire et produit des radicaux libres qui vont induire une activation soutenue de la protéine kinase C des cellules musculaires lisses, favorisant ainsi leur contraction.

3-intima : il existe un déséquilibre de la balance entre la vasodilatation (diminuée) et la vasoconstriction (augmentée) endothélium-dépendant. De multiples médiateurs ont été étudiés dont les plus importants sont le monoxyde d'azote (NO), les endothélines et les radicaux libres. Lorsque le vasospasme est constitué, les cellules endothéliales et la lame élastique interne sont déformées, et il existe une infiltration par les fibroblastes.

En résumé, l'oxyhémoglobine libérée pénètre profondément dans la paroi artérielle. Elle est directement cytotoxique au niveau des cellules endothéliales, musculaires lisses et des terminaisons nerveuses périvasculaires. La conséquence est une atteinte fonctionnelle avec une altération de la vasodilatation endothélium-dépendant et contrôlée par l'innervation extrinsèque. De fait chacune des actions de l'oxyhémoglobine contribue directement ou indirectement à constituer et à pérenniser le vasospasme. Il est par ailleurs remarquable de constater qu'une fibrose de la media et de l'adventice ainsi qu'une prolifération des cellules endothéliales persistent plusieurs semaines après un spasme, bien que les signes cliniques aient régressé.

7.2. FACTEURS PRONOSTIQUES DU VASOSPASME

Il s'agit classiquement du grade clinique et du grade tomodensitométrique à l'admission, bien que ce dernier ait été remis en cause récemment [9]. L'âge est retrouvé comme facteur de risque mais des données contradictoires existent dans la littérature. Certains auteurs retrouvent qu'un âge inférieur à 50 voire à 20 ans est un facteur de risque de spasme symptomatique [9, 29], alors que selon d'autres, ce sont les patients âgés qui font le plus de vasospasmes symptomatiques [30]. Les patients âgés ont des artères plus rigides et seraient ainsi moins susceptibles de se spasmer.

D'autres éléments pronostics ont été retrouvés : une hyperglycémie [9], une hydrocéphalie à l'admission, une élévation des D-dimères ($> 8 \text{ mmol.L}^{-1}$) à J3 et du fibrinogène ($> 6 \text{ g.L}^{-1}$) à J6 [31]. Le fait d'avoir un spasme précoce à la prise en charge est un facteur de risque de vasospasme symptomatique et de mauvais pronostic neurologique [32].

7.3. DIAGNOSTIC ET MONITORAGE DU VASOSPASME

Stricto sensu, la définition du vasospasme est angiographique : c'est un rétrécissement du calibre artériel. En revanche le vasospasme symptomatique qui est à l'origine des déficits ischémiques, a une définition clinique : dégradation de l'examen neurologique entre le 3^e et le 14^e jour suivant une hémorragie méningée, à type de désorientation, confusion, diminution du niveau de conscience, déficit focalisé dont la profondeur peut varier. Les autres causes pouvant expliquer une détérioration neurologique doivent être exclues : dilatation ventriculaire, œdème cérébral, hémorragie intracérébrale, crises comitiales infra cliniques, troubles hydroélectrolytiques, hypoxie, hypercapnie, méningite nosocomiale [33].

Le dépistage ou la confirmation d'un vasospasme est donc idéalement réalisé par une artériographie cérébrale. Il s'agit cependant d'un examen invasif et il peut être dangereux de déplacer des patients qui sont dans un état neurologique précaire. D'autres techniques ont donc été développées. Le Doppler trans-crânien (DTC) est celle qui a connu le plus de succès du fait de sa simplicité d'utilisation [34]. C'est un examen non invasif, rapide et reproductible. L'enregistrement du signal Doppler, au niveau du segment proximal des artères de la base du crâne, permet de suspecter puis de surveiller un vasospasme. L'artère la plus accessible est l'artère cérébrale moyenne via la fenêtre temporale. En cas de vasospasme, les valeurs de vitesses communément admises sont résumées dans le Tableau IV.

Tableau IV
Critères du vasospasme de l'artère cérébrale moyenne

Vélocités moyennes (cm.s ⁻¹)	Interprétation
< 120	Pas de vasospasme
> 120 et < 200	Vasospasme modéré
> 200	Vasospasme sévère

Les causes d'erreur sont fréquentes : d'une part, un vasospasme distal ou du siphon carotidien, ou une hypertension intracrânienne peuvent donner des valeurs faussement basses. D'autre part, une hyperhémie et/ou une hypertension artérielle induite augmenteront les vitesses moyennes sans forcément traduire un vasospasme [35]. Lindegaard a développé un index pour aider au diagnostic de spasme : un rapport des vitesses moyennes de l'artère cérébrale moyenne sur celles de la carotide interne > 3 traduirait un spasme modéré et > 6 un spasme sévère. Une étude récente a comparé la corrélation entre valeurs du DTC, index de Lindegaard et artériographie cérébrale [36]. Seules des vitesses moyennes < 120 cm.s⁻¹ (VPN = 94 %) et > 200 cm.s⁻¹ (VPP = 87 %) étaient suffisamment fiables pour respectivement infirmer et affirmer le diagnostic de spasme. La VPP diminuait à 50 % pour les valeurs situées entre 120 et 200 cm.s⁻¹. L'utilisation de l'index de Lindegaard n'améliorait pas ces chiffres. En fait, l'examen n'était pas contributif chez 57 % des patients en raison de valeurs comprises entre 120 et 200 cm.s⁻¹.

Les autres moyens diagnostics (angio IRM, scintigraphie cérébrale) semblent encore avoir une sensibilité et une spécificité trop faibles pour pouvoir être recommandés.

7.4. INTERET DE LA TRIPLE H THERAPIE :

HYPERVOLEMIE, HEMODILUTION, HYPERTENSION ARTERIELLE

7.4.1. RELATION ENTRE DSC ET HEMORRAGIE MENINGEE

De nombreuses études cliniques et animales ont montrées une diminution du DSC après hémorragie méningée. La réduction du calibre artériel secondaire au vasospasme en est une des causes principales. Si la diminution du DSC devient inférieure au seuil critique de $20 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (normale = $50 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), des signes neurologiques déficitaires apparaissent dans le territoire vasculaire concerné. Des valeurs de DSC inférieures à $12 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ont été associées à des séquelles ischémiques définitives [46]. Il faut toutefois rappeler qu'il existe de multiples causes en dehors du vasospasme à la diminution du DSC : œdème cérébral, agressions ischémiques secondaires, hydrocéphalie, clampage temporaire, rôle joué par les écarteurs chirurgicaux [47].

L'autorégulation cérébrale serait compromise après une hémorragie méningée, et ce d'autant qu'il existe un vasospasme et que celui-ci est sévère [46]. Le DSC serait alors uniquement dépendant de la PPC. La triple H thérapie augmenterait la PPC, donc le DSC et ferait régresser les déficits [48]. Cependant les effets d'une augmentation de la PAM peuvent avoir une action paradoxale : on a pu montrer chez l'homme, qu'une hypertension induite par la dopamine augmentait le DSC dans les territoires ischémiques, mais le diminuait dans les territoires où il était normal [49].

7.4.2. MECANISMES DE L'HYPOVOLEMIE

On sait que la volémie des patients après hémorragie méningée diminue après quelques jours d'hospitalisation [37, 38]. Cette diminution de volémie porte sur les 2 compartiments : volume globulaire et volume plasmatique. L'anémie est d'origine multifactorielle : chirurgie, anémie inflammatoire, prélèvements sanguins quotidiens, diminution de l'érythropoïèse. La diminution du volume plasmatique a été principalement attribuée au syndrome de perte de sel d'origine cérébrale ou Cerebral Salt Wasting (CSW). Ce syndrome est caractérisé par une fuite rénale de sodium qui aboutit à une diminution du pool sodé de l'organisme et des volumes extracellulaires. Il a été reconnu dès 1950 pour diverses pathologies intracérébrales, mais a particulièrement été décrit dans l'hémorragie méningée [39]. Le CSW est à l'origine d'un tableau biologique qui a pu être confondu avec celui du syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH), voir Tableau V.

Tableau V
Tableau biologique du SIADH et du CSW

	CSW ou SIADH
Natrémie	< $135 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
Osmolarité sanguine	< $270 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
Natriurèse	> $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
Osm Urine / Osm Sang	> 1

Par contre le volume extracellulaire est différent : la volémie est normale ou augmentée dans le SIADH alors qu'elle est diminuée dans le CSW. L'implication clinique de cette distinction est fondamentale puisque le SIADH est traité par restriction hydrosodée alors que le CSW est corrigé par les apports sodés. L'hyponatrémie après hémorragie méningée est évaluée entre 10 et 30 % des patients, mais la fréquence du CSW est plus difficile à établir. Si on définit le CSW par l'association d'une hyponatrée-

mie, d'un bilan sodé cumulé négatif et d'une hypovolémie, son incidence peut être estimée à 28 % de l'ensemble des patients et aux 2/3 des patients hyponatrémiques [40].

Plusieurs hypothèses ont été évoquées dans la genèse du CSW. Les deux principales font intervenir une dysrégulation du système sympathique et la sécrétion de peptides natriurétiques. L'hémorragie méningée est à l'origine d'une stimulation du système nerveux sympathique qui peut induire une diminution de la volémie. En effet, une hypertension artérielle, dont l'origine est multifactorielle dans l'hémorragie méningée, augmente la diurèse et la natriurèse. Ce mécanisme n'est cependant pas univoque puisqu'une diminution de l'activité sympathique rénale stimule également la natriurèse et la diurèse. Elle entraîne une augmentation du débit sanguin rénal et une diminution de la réabsorption tubulaire de sodium. Ce mécanisme interviendrait lorsque l'agression cérébrale secondaire à l'hémorragie méningée inhibe transitoirement l'activité sympathique rénale [39].

En ce qui concerne les peptides natriurétiques, des résultats très variables ont été retrouvés. L'exploration *in vivo* de ces peptides est rendue difficile par leur demi-vie très courte (20 à 30 min). D'autre part, les protocoles d'apports hydrosodés sont variables d'une étude à l'autre. Le facteur déclenchant de la synthèse de ces peptides n'a pas été clairement établi. On a pu évoquer une augmentation de la synthèse cardiaque secondaire au stress catécholaminergique, ou à une lésion hypothalamique. Le premier peptide à avoir été étudié est l'atrial natriuretic peptid (ANP) synthétisé essentiellement par l'oreillette droite. La plupart des études montrent une augmentation de sa concentration plasmatique après hémorragie méningée [41, 42] mais sans relation avec l'hyponatrémie ou le vasospasme symptomatique [42]. Ensuite, le brain natriuretic peptid (BNP) a fait l'objet de nombreuses publications. Il est synthétisé en partie par l'hypothalamus, mais surtout par le ventricule gauche. Autant la concentration plasmatique de BNP augmente dans les jours suivant une hémorragie méningée, autant sa relation avec l'hyponatrémie n'est pas établie [43]. Cependant une étude récente a pu mettre en évidence une corrélation entre la sécrétion de BNP et le vasospasme [44]. Le BNP a été dosé tous les 2 à 3 jours chez 19 patients après hémorragie méningée. La concentration de BNP était très élevée après le 7^e jour et était statistiquement corrélée à la sévérité du vasospasme. Ainsi le BNP pourrait être un candidat sérieux dans la genèse du CSW comme facteur aggravant du vasospasme.

La part iatrogène dans le déclenchement d'une polyurie est vraisemblablement important. L'injection d'iode ou de mannitol peut déclencher une polyurie osmotique. La prescription d'inotropes à visée hypertensive augmente la diurèse et la natriurèse (cf. supra). Les apports hydrosodés peuvent atteindre des valeurs excessives (jusqu'à 5 à 10 L.j⁻¹) notamment lorsque les pertes urinaires sont compensées [45], et entretenir une polyurie.

7.4.3. TRIPLE H THERAPIE : INTERET DANS LA PROPHYLAXIE DU VASOSPASME

Le principe de la triple H thérapie repose sur le rationnel suivant : les déficits ischémiques secondaires au vasospasme peuvent régresser voire être prévenus en «optimisant» le DSC ; la triple H thérapie augmente le DSC par le biais d'une augmentation de la PAM (et donc de la PPC), du débit cardiaque, et/ou d'une diminution de la viscosité sanguine ; ces manœuvres hémodynamiques améliorent le pronostic neurologique en diminuant la mortalité et la morbidité liée au spasme [47]. Ce rationnel a été énoncé essentiellement à la suite d'études cliniques rétrospectives ou prospectives mais non contrôlées.

Une des plus référencées est celle de Solomon et coll parue en 1984 [37] qui mesuraient la volémie de 36 patients. 25 patients avec une hémorragie méningée ont été comparé avec un groupe contrôle de 11 patients. Les patients avec un vasospasme symp-

tomatique avaient une volémie (mesurée au Chrome 51) plus basse que les patients avec un vasospasme asymptomatique et que les patients du groupe contrôle. Plusieurs études ont ensuite montré une amélioration du pronostic neurologique et une régression des déficits ischémiques attribués au vasospasme, en comparant leurs résultats à des séries historiques. A la suite de ces travaux, la triple H thérapie a été largement utilisée en thérapeutique puis en prophylaxie du vasospasme.

Pendant la triple H thérapie n'est pas une thérapeutique bénigne et expose à des effets secondaires. Il est en effet difficile d'augmenter une volémie et de maintenir une PAM élevée chez des patients ayant une physiologie normale (resetting). Le fait d'augmenter la volémie et la PAM conduit à une augmentation de la diurèse et de la natriurèse (cf. supra) ce qui amène à perfuser des volumes importants de cristalloïdes et de colloïdes. Des complications de type œdème cérébral, hématome intra cérébral [50] et œdème pulmonaire [51] ont été rapportées.

Une contribution importante a récemment été publiée par l'équipe de Solomon [52]. Les patients après une hémorragie méningée étaient séparés en 2 groupes. L'un recevait des apports hydrosodés dit «normovolémique», l'autre selon un protocole dit «hypervolémique». Le groupe hypervolémie ne montrait de gain ni en termes d'amélioration du DSC ni en termes de diminution d'incidence du vasospasme clinique. L'hypervolémie prophylactique semble ainsi inutile dans la prévention du vasospasme.

7.5. MOYENS PHARMACOLOGIQUES DE PREVENTION DU VASOSPASME

7.5.1. NIMODIPINE

La nimodipine est utilisée depuis le début des années 80 et est devenue la base du traitement prophylactique du vasospasme. Elle repose sur la publication de 6 études prospectives, randomisées et en double aveugle qui ont été regroupées dans une méta-analyse [53]. Cette dernière mettait en évidence une tendance à la diminution de la mortalité dans le groupe nimodipine sans que ce résultat soit significatif. Par contre la mortalité spécifiquement liée au vasospasme était significativement inférieure dans le groupe nimodipine par rapport au groupe placebo. Le principal résultat était que les patients traités par nimodipine avaient un meilleur pronostic neurologique que les patients du groupe placebo.

La nimodipine est un inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines, qui a un tropisme cérébral important du fait de son caractère lipophile. Son mode d'action n'est pas de prévenir ni de lever un vasospasme, mais d'en minorer les conséquences. Ses effets sont liés à une diminution de la calcitoxicité intracellulaire neuronale, à une amélioration de la circulation collatérale leptoméningée, et à des effets microrhéologiques [54]. Elle possède donc probablement un effet protecteur cérébral en diminuant la zone de pénombre ischémique.

Il n'y a pas actuellement d'arguments pour utiliser la nimodipine intraveineuse. En effet 5 des 6 études de la méta-analyse utilisait la nimodipine par voie orale ou entérale [53]. La conséquence économique n'est pas négligeable puisque une journée de traitement intraveineux coûte 540 FF alors qu'une journée de traitement per os coûte 40 FF. La seule indication qui reste à la prescription intraveineuse est l'intolérance digestive. Il faut noter qu'il n'y a aucun intérêt à l'utilisation de nimodipine avant le diagnostic d'anévrisme, c'est-à-dire en pré-hospitalier et pendant le transfert du patient. Enfin, une étude récente a montré qu'une durée de 15 jours de traitement pouvait être suffisante chez les patients avec un bon grade neurologique à la prise en charge [55].

7.5.2. AUTRES MOYENS PHARMACOLOGIQUES DE PREVENTION DU VASOSPASME

Les sites d'action de l'oxyhémoglobine sont multiples et beaucoup ont fait l'objet d'essais médicamenteux visant à démontrer une efficacité sur l'apparition et les conséquences du spasme. Les plus récents rapportent l'utilisation d'anti-radicaux libres. Par exemple l'ebseen a été comparé avec un placebo dans une étude clinique prospective et randomisée. Le nombre de vasospasmes était identique, mais le pronostic neurologique à 3 mois était meilleur dans le groupe ebseen [56]. Le tirilazad qui est un stéroïde non corticoïde avait fait naître beaucoup d'espairs, et plusieurs grandes études contrôlées ont été publiées. Les résultats sont en fait variables, dépendant de la dose de tirilazad utilisé, et ne démontrant une efficacité que chez les hommes avec un bas grade neurologique initial [57]. Un autre essai ne montrait pas de bénéfice à l'utilisation du tirilazad par rapport à un placebo [58]. Il est néanmoins possible que la Glasgow Outcome Scale, qui est l'échelle la plus communément utilisée pour évaluer le devenir neurologique, soit trop grossière chez les patients de bon grade à la prise en charge. Le tirilazad pourrait ainsi avoir un intérêt sur les fonctions cognitives et l'état de fatigue [59]. D'autres essais sont prévus pour confirmer l'efficacité de cette molécule.

L'élimination du caillot intracisternal constitue une prévention pertinente de la cascade physiopathologique conduisant au vasospasme. L'éradication chirurgicale s'est révélée dangereuse et insuffisamment efficace. La fibrinolyse locale peropératoire par le rtPA a été évaluée dans plusieurs études. L'une de celles-ci, prospective et randomisée, montrait une tendance à une sévérité moindre du vasospasme et à une amélioration du pronostic [60]. Une étude incluant un plus grand nombre de patients était prévue.

7.6. TRAITEMENT DU SPASME

7.6.1. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

Si la triple H thérapie semble inefficace dans la prévention du vasospasme, elle garde pour l'instant sa place dans le traitement du vasospasme symptomatique. En effet, les signes déficitaires liés au spasme ont la particularité d'être réversibles si le DSC est restauré dans la région où il était diminué. Il existe toutefois une ambiguïté non résolue dans le rôle respectif que jouent chacune des composantes de la triple H thérapie. La grande majorité des études font état d'une efficacité de la triple H thérapie de façon globale, mais sans détailler. On a pu en effet établir que l'augmentation de la PAM à elle seule [61] ou qu'une hypervolémie sans hypertension [62] pouvait suffire à améliorer le DSC et les signes neurologiques. L'étude établissant de manière incontestable le rôle de chacun des paramètres de cette thérapeutique reste à faire.

Une voie de recherche intéressante a été développée par Thomas et coll qui exploitent la diminution de l'utilisation du NO au cours du vasospasme [63]. De la trinitrine était injecté en intra ventriculaire chez des patients atteint de vasospasme symptomatique rebelle au traitement médical. Le contrôle artériographique montrait une régression ou une disparition du spasme pouvant durer plusieurs jours chez 5 patients sur 6. Des patients étaient également traités de manière prophylactique avec de bons résultats. Ces résultats prometteurs demandent bien sûr à être confirmés.

7.6.2. TRAITEMENT ENDOVASCULAIRE

Le développement de micro cathéters a permis depuis 15 ans de proposer un traitement endovasculaire du vasospasme après hémorragie méningée. La technique de dilatation mécanique par un ballonnet, associée ou non à la perfusion intra-artérielle sélective de papavérine ont fait l'objet de nombreuses publications. Ces études sont toutes des séries de patients comparées à des contrôles historiques. L'angioplastie mécanique lève le spasme au niveau des troncs artériels proximaux ; la papavérine est

efficace sur les branches distales et en cas de spasme diffus. L'une ou l'autre ou l'association de ces deux techniques est devenue une part intégrante du protocole standard de prise en charge du vasospasme pour de nombreuses équipes. Une des limites est liée à l'existence de multiples vaisseaux perforants au niveau de l'artère cérébrale moyenne, des artères vertébrales et du tronc basilaire. L'occlusion de ces vaisseaux peut être à l'origine d'accidents ischémiques graves. En fait les complications rapportées [64] sont rares : rupture vasculaire (1,5 %), occlusion vasculaire (1,5 %) ou saignement d'un anévrysme non traité (3,5 %).

On a pu montrer une amélioration du DSC, de la SvjO₂, et des paramètres du DTC après dilatation mécanique. Par contre les bénéfices à long terme sont moins clairs. Dans l'étude multicentrique américaine sur le tirilazad, le choix d'un traitement endovasculaire du spasme était laissé à l'appréciation des équipes. 2 cohortes de patients de cette étude ont été individualisées pour évaluer de manière rétrospective, l'intérêt de la papavérine [65] et de la dilatation mécanique [64].

Ces cohortes étaient comparées à des patients de la même étude ayant des caractéristiques identiques. Aucun bénéfice en termes d'amélioration du pronostic neurologique n'a pu être mis en évidence. Il semble en fait que le délai entre l'apparition des signes déficitaires et le traitement endovasculaire ne doivent actuellement pas dépasser 2 heures [66], les séquelles ischémiques étant au delà irréversibles. On peut donc proposer pour l'instant un traitement endovasculaire d'un spasme symptomatique en cas d'échec de la triple H thérapie, à condition de le réaliser dans un court délai après l'apparition des signes déficitaires.

8. PRISE EN CHARGE POST CURE DE L'ANEVRYSMÉ : COMPLICATIONS EN DEHORS DU VASOSPASME

8.1. COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES

Les complications classiques après hémorragie méningée sont l'hydrocéphalie et le resaignement même si les autres causes d'ischémie cérébrale peuvent être multiples (cf. chapitre 7.4.1.). L'hydrocéphalie aiguë est diagnostiquée par le scanner cérébral et se traite par une dérivation ventriculaire externe. Le diagnostic est plus difficile pour un patient dans le coma et peut être aidé par le DTC. Le problème de la récurrence hémorragique est moindre depuis que les anévrysmes sont traités précocement même en cas de bas grade. Après cure anévrysmale, il peut persister un doute avec la présence d'un autre anévrysme non traité qui risquerait de se rompre avec l'augmentation de la PAM, même s'il semble que ce risque soit faible [67].

8.2. COMPLICATIONS EXTRA NEUROLOGIQUES

On sait depuis quelque temps que les complications médicales non neurologiques contribuent pour une part non négligeable à la mortalité et à la morbidité de l'hémorragie méningée. Ainsi, on a pu retrouver jusqu'à 10 % de chocs septiques et 29 % de syndrome inflammatoire systémique dans une étude rétrospective de 242 patients hospitalisés pour une hémorragie méningée [68]. Les complications les plus fréquentes étaient pulmonaires (œdème pulmonaire neurogénique, pneumonie d'inhalation ou nosocomiale...), cardiaques (troubles du rythme, nécrose sous endocardique, dysfonction ventriculaire gauche...) et hématologique (thrombopénie). Une défaillance d'organe extra neurologique était retrouvée chez 40 % des patients décédés.

CONCLUSION

L'anesthésiste-réanimateur occupe le poste pivot de l'équipe qui prend en charge un patient avec une hémorragie méningée. Il doit guider et coordonner les différentes phases diagnostiques et thérapeutiques. Le but de la réanimation initiale est de maintenir une perfusion cérébrale suffisante sans augmenter les risques de resaignement. La période peropératoire obéit aux mêmes objectifs et conditionne l'évolution ultérieure. Enfin, la période postopératoire est conditionnée par le risque de vasospasme symptomatique. L'agent unique («magic bullet») capable de prévenir ou de guérir un vasospasme est probablement un mythe. La prise en charge future s'oriente plutôt vers l'association d'un agent thrombolytique pour dissoudre le caillot intracisternal et d'un aminostéroïde ou d'un antagoniste calcique comme «protecteur cérébral». Si une normovolémie est indispensable tout au long de la prise en charge du patient, il est raisonnable de recommander une triple H thérapie en cas de vasospasme symptomatique. La composante hypertensive de la triple H thérapie serait alors l'élément le plus important. En cas d'échec, une angioplastie est envisageable si elle peut être pratiquée rapidement après le début des signes déficitaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- [1] Audibert G, Pottie JC, Hummer M, Torrens J. Anesthésie-réanimation de l'hémorragie sous-arachnoïdienne. Enquête sur les pratiques de 32 centres. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15(3):338-41
- [2] Marshman LAG. Cushing's «variant» response (acute hypotension) after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1445-1450
- [3] Rosenorn J, Eskesen V, Schmidt K, Ronde F. The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1987;67(3):329-32
- [4] Fergusson GG. Direct measurement of mean and pulsatile blood pressure in operation in human intracranial saccular aneurysm. *J Neurosurg* 1972;36:560-563
- [5] Wijdicks EF, Vermeulen M, Murray GD, Hijdra A, van Gijn J. The effects of treating hypertension following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 1990;92(2):111-7.
- [6] Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996;84(1):35-42
- [7] Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP, Feinberg W, Thies W. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994;25:2315-2328
- [8] Tamargo RJ, Walter KA, Oshiro EM. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: prognostic features and outcomes. *New Horiz* 1997;5(4):364-75
- [9] Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, Civit T, Ducrocq X, Bracard S, Hepner H, Picard L, Laxenaire MC. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999;30(7):1402-8
- [10] Chiang VL, Claus EB, Awad IA. Toward more rational prediction of outcome in patients with high-grade subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2000;46(1):28-35; discussion 35-6
- [11] Jakobsson KE, Saveland H, Hillman J, Edner G, Zygmunt S, Brandt L, Pellettieri L. Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996;85(6):995-9
- [12] Velthuis BK, Van Leeuwen MS, Witkamp TD, Ramos LM, Van Der Sprenkel JW, Rinkel GJ. Computerized tomography angiography in patients with subarachnoid hemorrhage: from aneurysm detection to treatment without conventional angiography. *J Neurosurg* 1999;91(5):761-7
- [13] Keogh AJ, Vhora S. The usefulness of magnetic resonance angiography in surgery for intracranial aneurysms that have bled. *Surg Neurol* 1998;50(2):122-7; discussion 127-9

- [14] Hashimoto H, Iida JI, Hironaka H, Okada M, Sakaki T. Use of spiral computerized tomography angiography in patients with subarachnoid hemorrhage in whom subtraction angiography did not reveal cerebral aneurysm. *J Neurosurg* 2000;92:278-283
- [15] Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke* 1999;30(2):470-6
- [16] Murayama Y, Malisch T, Guglielmi G, Mawad ME, Vinuela F, Duckwiler GR, Gobin YP, Klucznick RP, Martin NA, Frazee J. Incidence of cerebral vasospasm after endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms: report on 69 cases. *J Neurosurg* 1997;87(6):830-5
- [17] Gruber A, Ungersböck K, Rinprecht A, Czech T, Gross C, Bednar M, Richling B. Evaluation of cerebral vasospasm after early surgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurg* 1998;42(2):258-268
- [18] Mustaki JP, Bissonnette B, Archer D, Boulard G, Ravussin P. Risques peropératoires lors de la chirurgie cérébrale anévrysmale. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15:328-337
- [19] Guy J, McGrath BJ, Borel CO, Friedman AH, Warner DS. Perioperative management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Part 1. Operative management. *Anesth Analg* 1995;81(5):1060-72
- [20] Farrar JK, Gamache FW Jr, Ferguson GG, Barker J, Varkey GP, Drake CG. Effects of profound hypotension on cerebral blood flow during surgery for intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1981;55(6):857-64
- [21] Hitchcock ER, Tsementzis SA, Dow AA. Short- and long-term prognosis of patients with a subarachnoid hemorrhage in relation to intra-operative period of hypotension. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 1984;70(3-4):238-242
- [22] Giannotta SL, Oppenheimer JH, Levy ML, Zelman V. Management of intraoperative rupture of aneurysm without hypotension. *Neurosurgery* 1991;28(4):531-5; discussion 535-6
- [23] Sato K, Karibe H, Yoshimoto T. Advantage of intravenous anesthesia for acute stage surgery of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141:161-164
- [24] Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, Ausman JI. Thiopental and desflurane treatment for brain protection. *Neurosurgery* 1998;43(5):1050-3
- [25] Hindman BJ, Todd MM, Gelb AW, Loftus CM, Craen RA, Schubert A, Mahla ME, Torner JC. Mild hypothermia as a protective therapy during intracranial aneurysm surgery: a randomized prospective pilot trial. *Neurosurgery* 1999;44(1):23-32; discussion 32-3
- [26] Melon E. Physiopathologie et principes de traitement du vasospasme. *J Neuroradiol* 1999;26:1S30-1S35
- [27] Khurana VG, Besser M. Pathophysiological basis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci* 1997;4(2):122-131
- [28] Weir B, Macdonald RL, Stoodley M. Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1999;72:27-46
- [29] Rabb CH, Tang G, Chin LS, Giannotta SL. A statistical analysis of factors related to symptomatic cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;127(1-2):27-31
- [30] Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, Kongable GL, Truskowski LL, Torner JC, Jane JA. Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? *J Neurosurg* 1996;85(3):410-8
- [31] Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Serial changes of hemostasis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage with special reference to delayed ischemic neurological deficits. *J Neurosurg* 1997;86(4):594-602
- [32] Qureshi AI, Sung GY, Suri MA, Straw RN, Guterman LR, Hopkins LN. Prognostic value and determinants of ultraearly angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;44(5):967-73; discussion 973-4
- [33] Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 1990;73(1):18-36
- [34] Cattin F, Bonneville JF. Doppler transcrânien et vasospasme cérébral. *J Neuroradiol* 1999;26:1S22-1S23
- [35] Aaslid R. Hemodynamics of cerebrovascular spasm. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1999;72:47-57
- [36] Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM. Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;44(6):1237-47; discussion 1247-8
- [37] Solomon RA, Post KD, McMurtry JG. Depression of circulating blood volume in patients after subarachnoid hemorrhage: implications for the management of symptomatic vasospasm. *Neurosurgery* 1984;15(3):354-61

- [38] Maroon JC, Nelson PB. Hypovolemia in patients with subarachnoid hemorrhage: therapeutic implications. *Neurosurgery* 1979;4(3):223-6
- [39] Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome: a review. *Neurosurgery* 1996;38(1):152-60
- [40] Wijdicks EF, Vermeulen M, ten Haaf JA, Hijdra A, Bakker WH, van Gijn J. Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm. *Ann Neurol* 1985;18(2):211-6
- [41] Wijdicks EF, Ropper AH, Hunnicutt EJ, Richardson GS, Nathanson JA. Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1991;22(12):1519-24
- [42] Isotani E, Suzuki R, Tomita K, Hokari M, Monma S, Marumo F, Hirakawa K. Alterations in plasma concentrations of natriuretic peptides and antidiuretic hormone after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994;25(11):2198-203
- [43] Tomida M, Muraki M, Uemura K, Yamasaki K. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1998;29(8):1584-7
- [44] Sviri GE, Feinsod M, Soustiel JF. Brain natriuretic peptide and cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Clinical and TCD correlations. *Stroke* 2000;31(1):118-22
- [45] 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(6):947-52
- [46] Voldby B, Enevoldsen EM, Jensen FT. Cerebrovascular reactivity in patients with ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1985;62(1):59-67
- [47] Oropello JM, Weiner L, Benjamin E. Hypertensive, hypervolemic, hemodilutional therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Is it efficacious? No. *Crit Care Clin* 1996;12(3):709-30
- [48] Origitano TC, Wascher TM, Reichman OH, Anderson DE. Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution ("triple-H" therapy) after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1990;27(5):729-39; discussion 739-40
- [49] Darby JM, Yonas H, Marks EC, Durham S, Snyder RW, Nemoto EM. Acute cerebral blood flow response to dopamine-induced hypertension after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1994;80(5):857-64
- [50] Shimoda M, Oda S, Tsugane R, Sato O. Intracranial complications of hypervolemic therapy in patients with a delayed ischemic deficit attributed to vasospasm. *J Neurosurg* 1993;78(3):423-9
- [51] Medlock MD, dulebohn SC, Elwood PW. Prophylactic hypervolemia without calcium channel blockers in early aneurysm surgery. *Neurosurgery* 1991;30(1):12-16
- [52] Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, Beckford A, Paik MC, Zhang H, Wu YC, Klebanoff LM, Raps EC, Solomon RA. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke* 2000;31(2):383-91
- [53] Barker FG 2nd, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg* 1996;84(3):405-14
- [54] Dorsch NWC. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid vasospasm. Part III : mechanisms of action of calcium antagonists. *J Clin Neurosci* 1994;1(3):151-160
- [55] Toyota BD. The efficacy of an abbreviated course of nimodipine in patients with good-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1999;90(2):203-6
- [56] Saito I, Asano T, Sano K, Takakura K, Abe H, Yoshimoto T, Kikuchi H, Ohta T, Ishibashi S. Neuroprotective effect of an antioxidant, Ebselen, in patients with delayed deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1998;42(2):269-278
- [57] Kassell NF, Haley EC Jr, Apperson-Hansen C, Alves WM. Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia, and New Zealand. *J Neurosurg* 1996;84(2):221-8
- [58] Haley EC Jr, Kassell NF, Apperson-Hansen C, Maile MH, Alves WM. A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in North America. *J Neurosurg* 1997;86(3):467-74.
- [59] Ogden JA, Mee EW, Uitley T. Too little, too late: does tirilazad mesylate reduce fatigue after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1998;43(4):782-787
- [60] Findlay JM, Kassell NF, Weir BK, Haley EC Jr, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, Alves WM, Holness RO, Knuckey NW, et al. A randomized trial of intraoperative, intracisternal tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm. *Neurosurgery* 1995;37(1):168-76; discussion 177-8

- [61] Muizelaar JP, Becker DP. Induced hypertension for the treatment of cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. Direct effect on cerebral blood flow. *Surg Neurol* 1986;25(4):317-25
- [62] Pritz MB, Giannotta SL, Kindt GW, McGillicuddy JE, Prager RL. Treatment of patients with neurological deficits associated with cerebral vasospasm by intravascular volume expansion. *Neurosurgery* 1978;3(3):364-8
- [63] Thomas JE, Rosenwasser RH, Armonda RA, Harrop J, Mitchell W, Galaria I. Safety of intrathecal sodium nitroprusside for the treatment and prevention of refractory cerebral vasospasm and ischemia in humans. *Stroke* 1999;30(7):1409-16
- [64] Polin RS, Coenen VA, Hansen CA, Shin P, Baskaya MK, Nanda A, Kassell NF. Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2000;92(2):284-90
- [65] Polin RS, Hansen CA, German P, Chaddock JB, Kassell NF. Intra-arterially administered papaverine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 1998;42(6):1256-64; discussion 1264-7
- [66] Rosenwasser RH, Armonda RA, Thomas JE, Benitez RP, Gannon PM, Harrop J. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options. *Neurosurgery* 1999;44(5):975-9; discussion 979-80
- [67] Swift DM, Solomon RA. Unruptured aneurysms and postoperative volume expansion. *J Neurosurg* 1992;77(6):908-10
- [68] Gruber A, Reinprecht A, Illievich UM, Fitzgerald R, Dietrich W, Czech T, Richling B. Extracerebral organ dysfunction and neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 1999;27(3):505-514
- [69] Leipzig TJ, Redelman K, Horner TG. Reducing the risk of rebleeding before early aneurysm surgery: a possible role for antifibrinolytic therapy. *J Neurosurg* 1997;86:220-225