

## Hémorragie sous arachnoïdienne.

Pr Gérard Audibert (PU-PH), Dr Antoine Baumann (PH)

*Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Central, CHU Nancy, 29, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54000 Nancy, France*

Tél : +33 383 85 14 03

Fax : +33 383 85 27 02

Correspondance : [g.audibert@chru-nancy.fr](mailto:g.audibert@chru-nancy.fr)

### POINTS ESSENTIELS

- Devant des signes cliniques d'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA), le diagnostic positif est réalisé par une tomodensitométrie encéphalique sans injection.
- Le diagnostic étiologique d'une HSA repose sur l'angio-scanner cérébral qui permet d'identifier l'anévrisme et d'étudier ses rapports anatomiques avant traitement.
- En phase aiguë, la réanimation de complications cardio-vasculaires et/ou respiratoires ne doit pas retarder le traitement du sac anévrysmal de plus de 12 à 24 heures.
- La sécurisation du sac anévrysmal doit être réalisée le plus précocement possible, au mieux dans les 24 premières heures suivant l'admission.
- Si elle est nécessaire, une dérivation ventriculaire externe doit être mise en place avant embolisation.
- La principale complication après HSA est l'ischémie cérébrale retardée (ICR), qui reconnaît plusieurs étiologies dont le vasospasme.
- La détection du vasospasme repose sur l'examen clinique et sur la réalisation régulière d'un Doppler transcrânien.
- Le diagnostic d'ICR repose sur une technique d'imagerie de la perfusion cérébrale, soit scanner de perfusion soit imagerie par résonance magnétique.
- La prévention de l'ICR repose sur la nimodipine administrée par voie orale ou intraveineuse.
- Le traitement de l'ICR repose sur le maintien d'une pression de perfusion cérébrale ( $PAM \geq 100$  mmHg) et la neuroradiologie interventionnelle (angioplastie médicamenteuse par milrinone ou mécanique).

L'hémorragie méningée ou sous-arachnoïdienne (HSA) représente 1 à 5 % de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux mais avant 35 ans, cette proportion passe à 50% [1]. Par conséquent, d'un point de vue économique, elle engendre une perte de productivité importante. En effet, les patients qui en sont atteints sont relativement jeunes et la maladie peut laisser des séquelles neurologiques significatives : la moitié des survivants souffre de troubles cognitifs (troubles de mémoire et du langage, altération des fonctions exécutives) et seulement un tiers réoccupera le même emploi [2, 3].

## **1. Epidémiologie et physiopathologie de l'HSA**

La plupart des HSA est la conséquence d'une rupture d'un anévrysme intracrânien. Ceux-ci sont des lésions fréquentes dans la population générale. A partir d'études autopsiques, leur prévalence est estimée entre 1 et 5% de la population. Ces anévrysmes sont souvent de petite taille et une HSA ne se produit que dans 20 à 50% des cas [4]. Les anévrysmes non rompus ont un risque de rupture variant avec leur taille : de 0,05% par an pour les anévrysmes de diamètre < 10 mm, ce risque atteint 6% par an pour les anévrysmes géants (diamètre > 25mm). Après un premier épisode d'HSA, le risque est multiplié par 10 [5].

L'incidence de l'HSA varie de manière large selon les régions du monde où elle est observée. Les données les plus consistantes viennent du projet MONICA relatif à l'épidémiologie des maladies cardio-vasculaires. Un volet de ce projet a permis de rapporter les données de 3368 patients atteints d'HSA provenant de l'observation de 36 millions de personnes, habitant 11 pays différents, âgés de 25 à 64 ans. L'incidence varie d'un facteur 10, allant de 2/100 000 habitants en Chine à 22,5/100 000 habitants en Finlande [6]. Ces chiffres intègrent les patients qui décèdent avant d'accéder aux soins, cette mortalité précoce étant estimée à 10%. A l'exception de la Chine, toutes les populations étudiées étaient de race blanche. Concernant la France ; le registre des accidents vasculaires cérébraux (AVC) de Dijon fournit une estimation d'incidence assez basse à 2,8/100 000 habitants [7]. L'incidence augmente avec l'âge jusqu'à 50 ans puis se stabilise en plateau.

Dans l'étude du projet MONICA, déjà citée, la mortalité à 28 jours s'élève à 42%. Elle survient précocement dans la maladie, avec un tiers des décès au cours de 24 premières heures et 70% au cours de la première semaine. La mortalité varie d'un pays à l'autre et, en Europe de l'Ouest où les chiffres sont les plus faibles, la mortalité à j28 varie de 26% en Suède à 39% en Finlande. Récemment, une mortalité hospitalière de 18% a été rapportée dans un centre d'excellence [8].

L'épidémiologie des AVC évolue avec le temps. En effet, une étude anglaise, qui s'est intéressée à la période 1981-2004, a rapporté une réduction importante de l'incidence des AVC ischémiques et des hématomes intracérébraux, en relation avec une réduction de la consommation de tabac, un meilleur traitement de l'hypertension artérielle et des dyslipidémies et une utilisation plus large des antiagrégants plaquettaires. Il n'en allait pas de même pour l'HSA dont l'incidence ne semblait pas modifiée au cours du temps [9]. Cette stabilité globale pourrait cacher des disparités. Dans une étude suédoise portant sur la période 1885-2000, était notée une réduction significative d'incidence chez les hommes (de 17,5 à 10,9/100 000 habitants) alors qu'il n'y avait aucune modification chez les femmes (de 20,0 à 19,5/ 100 000 habitants) [10].

### 1.1. Incidence selon la localisation

Les anévrismes se développent aux niveaux des bifurcations des artères de la base du crâne, à partir d'un défaut de la couche musculaire moyenne de la media de la paroi artérielle. Les fréquences des différentes localisations sont mentionnées dans le **tableau 1**.

Tableau 1.- Répartition des anévrismes intracrâniens selon leur localisation vasculaire (d'après [4]).

Artère communicante antérieure	30%
Artère communicante postérieure	24%
Artère cérébrale moyenne	20%
Artère carotide interne	7,5%
Tronc basilaire	7%
Artère péricalleuse	4%
Artère cérébelleuse postéro inférieure (PICA)	3,5%
Autres	4%

### 1.2. Incidence selon la taille

Une méta-analyse de 12 études a fourni une estimation de la répartition des anévrismes intracrâniens selon leur taille (**Tableau 2**) [11]. On constate que plus de 90% des anévrismes ont une taille inférieure à 10 mm. A noter qu'un anévrisme est dit géant au-delà d'une taille de 25 mm.

Tableau 2.- Répartition des anévrysmes intracrâniens selon leur taille (d'après)[12].

Taille (mm)	Nombre (n=356)	% (IC 95%)
<6	257	72 (68-77)
6-10	74	21 (17-25)
11-20	23	6,5 (4,1-9,5)
>20	2	0,8 (0,09-2,80)

## 2. Modalités diagnostiques de l'HSA

Le mode de début caractéristique de l'HSA est la céphalée intense, à début brutal, dite « horaire » (le patient est capable de mentionner l'heure exacte de début). Cette céphalée est isolée chez un tiers des patients avec HSA [13]. Parmi les patients présentant une céphalée à début brutal, de 12 à 40% ont effectivement une HSA et cette proportion tombe à 8% chez les patients sans signe clinique neurologique [14]. Chez 20 à 50% des patients avec HSA, la céphalée a été précédée dans les jours ou les semaines antérieurs par un épisode analogue mais résolutif appelé « céphalée sentinelle » ou « épistaxis méningé » [15]. Ceci n'est pas pathognomonique de l'HSA. Chez les patients avec HSA, les vomissements et la perte de conscience sont présents dans 69 et 28% des cas mais peuvent être retrouvés, quoique plus rarement, après des céphalées bénignes. Les crises convulsives, présentes chez une minorité de patients (6 à 15%) semblent plus caractéristiques de l'HSA [16]. La raideur de nuque, présente chez 70% des patients, peut mettre plusieurs heures à s'installer et donc manquer lors de l'examen initial. Une atteinte de la 3<sup>e</sup> paire crânienne est décrite chez 10 à 15% des patients avec HSA. Elle est le plus souvent en rapport avec la rupture d'un anévrysmes de l'artère communicante postérieure. Elle se manifeste plus souvent par une mydriase que par une paralysie oculo-motrice. L'HSA peut s'accompagner d'une hémorragie intra-oculaire, le plus souvent du vitré, constituant alors un Syndrome de Terson [17]. Ce syndrome est rencontré plus volontiers au cours des HSA de haut grade et s'associe alors à un mauvais pronostic.

Parmi les patients avec HSA ayant une céphalée isolée, l'erreur diagnostique atteint 30%. Les diagnostics erronés sont par ordre de fréquence décroissante : céphalée bénigne ou migraine, méningite, grippe, AVC ischémique, crise hypertensive, cause cardiaque (dont infarctus myocardique), sinusite, cause psychiatrique.

Les HSA peuvent être classées selon leur gravité clinique. La classification ancienne de Hunt et Hess, de reproductibilité inter observateurs médiocre, devrait être remplacée par la classification de la World Federation of Neurological Surgeons (WFNS), basée sur le score de Glasgow et la présence d'un déficit moteur (**Tableau 3**) [18].

Tableau 3.- Classification WFNS (d'après [19])

Grade	Score de Glasgow	Déficit moteur	Mauvaise évolution à 6 mois (%)
I	15	Absent	13
II	13-14	Absent	20
III	13-14	Présent	42
IV	7-12	Présent ou absent	51
V	3-6	Présent ou absent	68

Une forme grave d'HSA est définie par un grade III à V. Ces formes graves représentent un tiers des patients hospitalisés et doivent impérativement être admises en réanimation. Néanmoins, les grades IV et V regroupent des patients de gravité très différente dont le pronostic est très variable. A partir d'une étude prospective de 160 patients en grade IV-V, il a été récemment proposé une classification en 4 groupes permettant une meilleure relation avec le pronostic [20]. Tout patient victime d'une HSA doit être admis dans un secteur proche d'un service de neurochirurgie capable de prendre en charge une complication éventuelle.

Le diagnostic positif repose sur la réalisation d'un scanner cérébral sans injection de produit de contraste. Le plus souvent, la présence d'une hyperdensité spontanée dans les espaces sous arachnoïdiens est évidente. Le sang est alors volontiers localisé au niveau des citernes de la base du crâne, dans les scissures inter-hémisphériques ou sylviennes (à la différence de l'HSA traumatique plus souvent présente dans les scissures corticales). De plus le scanner permet de mettre en évidence des complications : hydrocéphalie, hématome intra-parenchymateux, œdème cérébral. Parfois, une image directe de l'anévrysme est visualisée en particulier quand il est calcifié ou de grande taille. Il existe plusieurs classifications tomodensitométriques qui permettent de quantifier l'abondance de l'hémorragie. La plus utilisée est l'échelle modifiée de Fisher qui permet la prédiction du risque secondaire d'infarctus cérébral [21] (**Tableau 4**). Parfois, le diagnostic peut être plus difficile en cas d'HSA de faible abondance localisée. Le scanner cérébral est normal dans 3 à 5% des cas d'HSA.

Tableau 4.- Classification de Fisher modifié (d'après [21])

Grade	Critères	Proportion de patients (%)	Infarctus cérébral (%)
0	Pas d'HSA ou d'HV	5	0
1	HSA mince, pas d'HV dans les ventricules latéraux	30	6
2	HSA mince, HV dans les ventricules latéraux	5	14
3	HSA épaisse, pas d'HV dans les ventricules latéraux	43	12
4	HSA épaisse, HV dans les ventricules latéraux	17	28

Le diagnostic de l'origine de l'HSA est actuellement réalisé par angio-scanner. D'interprétation délicate, il doit être réalisé dans un service de radiologie expérimenté. Il permet de localiser l'anévrisme, d'en mesurer la taille du sac et du collet et d'étudier les rapports vasculaires par une reconstruction tridimensionnelle. La précision et la sensibilité de l'examen sont maintenant devenues suffisantes pour décider du choix thérapeutique. Néanmoins, la sensibilité de l'angioscanner est insuffisante pour les anévrysmes de petit diamètre, notamment < 3 mm [22]. Le recours à l'angiographie devient alors nécessaire. Celle-ci peut également ne pas mettre en évidence d'anévrisme du fait du spasme vasculaire ou de la présence d'un hématome. La règle est alors la répétition de l'examen après 8 jours.

La ponction lombaire (PL) n'a aucune indication lorsque le diagnostic d'HSA est réalisé par scanner cérébral. Elle ne doit jamais être entreprise avant lui. Elle est indiquée chez un patient dont la suspicion clinique d'HSA est forte et dont le scanner cérébral est normal. La présence de sang est alors évocatrice mais peut être difficile à distinguer d'une ponction traumatique. La présence de liquide xanthochromique affirme le diagnostic mais cet aspect ne peut être retrouvé avant un délai de 12 heures après la survenue de l'HSA ; il persiste en revanche plusieurs jours. Si le patient n'a aucun signe clinique et qu'un scanner cérébral, réalisé dans les 6 heures suivant la céphalée initiale, est normal, certains considèrent la PL inutile [23].

### 3. Complications à la phase aiguë de l'HSA

#### 3.1 Œdème pulmonaire neurogénique

L'œdème pulmonaire neurogénique (OPN) est retrouvé chez 2 à 6 % des patients à la phase initiale de l'HSA [24]. Le mécanisme est le plus souvent hydrostatique en rapport avec l'intense vasoconstriction veineuse et artérielle consécutive à la libération massive de catécholamines lors de l'hypertension intracrânienne initiale. L'OPN peut être associé à une atteinte myocardique ou non. L'insuffisance respiratoire s'amende le plus souvent en 72 heures, sous ventilation avec pression positive de fin d'expiration, mais les formes graves nécessitent le recours à des techniques plus agressives, telles que le NO inhalé ou la ventilation en décubitus ventral. La correction de l'hypoxémie est une priorité de réanimation, mais elle doit être la plus rapide possible pour ne pas retarder excessivement le traitement du sac anévrysmal.

#### 3.2 Dysfonction cardio-vasculaire

Les atteintes cardiaques sont également la conséquence de l'hyperactivité sympathique initiale. Leurs manifestations sont très variables. Les anomalies de l'ECG à type de troubles de repolarisation sont présentes chez 30% des patients [25], l'allongement de QT est plus rare mais favorise l'apparition de troubles du rythme (4% des patients) [26]. Les anomalies ECG sont diffuses et plus fréquentes en cas d'atteinte neurologique sévère. Une élévation des enzymes cardiaques est relevée chez 12 [27] à 50% [28] des patients. La troponine I est anormale chez environ 30% d'entre eux [25, 27, 29]. Son élévation est corrélée à la gravité clinique initiale de l'HSA [29]. La coronarographie est normale, confirmant que la nécrose des cellules myocardiques est liée à l'élévation des catécholamines endogènes [30]. Le BNP est également libéré en phase aiguë de l'HSA et son élévation est liée à celle de la troponine I, à l'existence d'anomalies segmentaires de contraction ventriculaire et à une fraction d'éjection < 50% [31]. L'élévation de la troponine I et du BNP sont toutes 2 associées à la mortalité mais seule la troponine est associée à une mauvaise évolution neurologique (puissance statistique peut-être insuffisante pour le BNP) [25]. La réalisation d'une échocardiographie est vivement conseillée à la phase aiguë [32]. Des anomalies de contraction sont observées chez 13 à 38 % des patients et une baisse de fraction d'éjection < 50% chez 15 à 32 % d'entre eux [33, 34]. Une des caractéristiques de cette complication est son caractère

diffus, non limité à un seul territoire coronaire. Ces anomalies récupèrent le plus souvent en quelques jours mais pourraient être prédictives d'ischémie cérébrale retardée.

En cas de dysfonction myocardique, le monitoring du débit cardiaque doit être envisagé mais aucune technique n'a d'avantage particulier [32]. De même, la volémie doit être monitorée sans supériorité d'une technique sur une autre. Le traitement des complications cardiaques graves est celui de l'insuffisance cardiaque aiguë, privilégiant les agents inotropes. Le contrôle hémodynamique peut retarder le traitement du sac anévrysmal, sans excéder quelques heures.

### 3.3 Hydrocéphalie

Une hydrocéphalie apparaît chez de nombreux patients après HSA (jusqu'à 87% dans certaines séries). Elle est le plus souvent aiguë, présente dès l'admission, ou survenant dans les 48 premières heures. Le principal facteur de risque est la présence d'une hémorragie intraventriculaire. Lorsqu'il existe une indication de drainage du LCR, la dérivation ventriculaire externe (DVE) doit toujours être mise en place avant une éventuelle procédure neuroradiologique pour réduire le risque de survenue d'un hématome sur le trajet du cathéter de dérivation. Par ailleurs, la rupture étant favorisée par les variations brutales de pression transmurale, le drainage d'une hydrocéphalie aiguë doit toujours être prudent (sans que cela remette en cause l'indication de dérivation). La mise en place systématique d'une DVE a été proposée chez les patients avec HSA de haut grade, même en l'absence d'hydrocéphalie. Une hydrocéphalie chronique complique seulement une partie de ces hydrocéphalies, justifiant alors le recours à une valve de dérivation permanente. Chez les patients en bon grade clinique, une dérivation lombaire pourrait permettre une réduction des complications ischémiques [35].

## 4. Modalités de traitement du sac anévrysmal.

Le traitement endovasculaire est devenu la modalité thérapeutique de choix après HSA anévrysmale. Le cathétérisme est réalisé à partir d'une artère périphérique, le plus souvent l'artère fémorale. A partir du cathéter porteur, un microcathéter est monté au contact de l'anévrysmale dans lequel sont alors déployées de petites spires en platine (coils). D'abord réservée aux anévrysmes à collet étroit (diamètre du collet inférieur au diamètre du sac), la technique s'est étendue à des anévrysmes de morphologie moins favorable grâce au développement de techniques de *remodeling* et des prothèses endovasculaires. La réalisation de cette technique suppose une anticoagulation systémique importante, basée sur l'administration d'un bolus d'héparine de 50 à 100UI/kg, le plus souvent suivi d'une



perfusion pour obtenir un temps de coagulation globale (ACT) entre 250 et 300 secondes (Normale : 13-160 sec) [36]. Le risque de rupture anévrysmale au cours de la procédure est évalué à 4%. Dans ce cas, la seule stratégie est de poursuivre le coiling pour sécuriser au plus vite la brèche par voie endovasculaire. Le saignement peut être à l'origine d'une hydrocéphalie obstructive et nécessiter la mise en place urgente d'une DVE : ceci implique la neutralisation immédiate de l'activité de l'héparine par l'administration de protamine. Le risque de complications thrombotiques au cours de la procédure est estimé entre 3 et 8% [37, 38]. Selon sa situation et sa morphologie, le thrombus peut faire l'objet d'une thrombectomie mécanique. On peut aussi faire appel à un traitement thrombolytique tel que l'activateur tissulaire du plasminogène (alteplase, ACTILYSE®) ou, plus souvent, à un antiagrégant plaquettaire puissant (abciximab, REOPRO®).

Le traitement chirurgical a pour objectif d'exposer l'anévrysme de manière à permettre l'application d'un clip sur le sac anévrysmal, sans occlure l'artère porteuse. La dissection nécessite la mise en place d'écarteurs - responsables d'une chute du débit sanguin local - dont la pression doit être régulièrement relâchée pour éviter une ischémie. Une rupture peropératoire survient dans 7 à 10% des cas. La mise en place de clips temporaires peut faciliter la dissection. La durée du clampage ne doit pas excéder 20 minutes sous peine d'une altération du pronostic neurologique à 3 mois [39]. Le rôle de l'anesthésiste est essentiel pour obtenir une détente cérébrale par le biais d'une anesthésie assurant une pression artérielle stable, notamment lors des stimuli douloureux (laryngoscopie, mise sur têtère à pointe, incision du cuir chevelu). Il est nécessaire de réduire à tout prix toute hypotension artérielle peropératoire [40]. En cas de turgescence cérébrale, la prescription de mannitol 20% est souvent rapidement efficace.

Pour le choix de la stratégie de traitement, l'occlusion de l'anévrysme par voie endovasculaire s'est imposée comme la modalité de traitement la plus habituelle. Cette prééminence a été établie à la suite de l'étude randomisée ISAT qui a inclus 2143 patients. La plupart des patients était en bon grade clinique (WFNS $\leq$ 2) porteurs d'un anévrysme de petite taille (<10mm) de la circulation antérieure. A un an, le risque de mauvaise évolution (décès ou dépendance) était de 23,7% après coiling contre 30,6% après clipping, soit une réduction du risque relatif de 24% [IC95% : 12-33%] [41]. Mais les conclusions de l'étude ne s'appliquent ni aux patients âgés de plus de 70 ans ni aux patients avec un anévrysme de l'artère cérébrale moyenne, sous représentés dans l'étude. De plus, dans ISAT, seuls 20% des patients screenés ont été finalement inclus, ce qui a entraîné de nombreuses critiques sur la généralisabilité de

cette étude. Pour cette raison a été menée l'étude monocentrique américaine BRAT. Celle-ci a screené 725 patients pour en inclure finalement 472, en 4 ans. Les résultats étaient très proches de ceux d'ISAT : à un an, le risque de mauvaise évolution (décès ou dépendance) était de 23,2% après coiling contre 33,7% après clipping [42].

Lorsque l'HSA est compliquée d'un hématome intracérébral significatif (> 50ml), un traitement chirurgical doit être privilégié pour permettre à la fois l'évacuation de l'hématome et le traitement du sac anévrysmal [40].

La chirurgie doit être réalisée dans les 3 jours qui suivent la rupture, idéalement dans les premières 24 heures[43, 44]. Plus le traitement est retardé, plus le risque d'ischémie cérébrale secondaire s'élève, ceci étant significatif après le 4<sup>e</sup> jour [45]. De même, le traitement endovasculaire doit être entrepris au cours des 3 premiers jours qui suivent la rupture. Plusieurs études récentes se sont intéressées à l'intérêt d'un traitement dit « ultra-précoce », c'est-à-dire moins de 24 heures. Dans une étude rétrospective monocentrique, 459 patients étaient inclus, parmi lesquels 37% étaient embolisés. Un traitement <24 h était réalisé chez 230 patients. La proportion de décès ou dépendant passait de 8% dans ce groupe à 14% chez les patients traités au-delà de 24h (p=0,04). Ce bénéfice était majoré chez les patients coilés [46]. Ces résultats étaient confirmés dans une étude avec une méthodologie proche améliorée par l'utilisation d'un score de propension et un collectif plus conséquent de 1224 patients. Cette fois le traitement précoce était réalisé en moyenne 3 heures après admission, et permettait de réduire le resaignement [47]. Pour l'embolisation, la stratégie de coiling précoce se heurte au risque d'aggravation du saignement cérébral. Dans une étude monocentrique de 101 patients embolisés, la réalisation de la procédure dans les 6 heures de l'admission s'accompagnait d'un risque d'aggravation du saignement (sous arachnoïdien ou parenchymateux) chez 13,9% des patients et cette complication était un facteur indépendant de mauvais pronostic [48].

## **5. Complications de l'HSA à la phase d'état : vasospasme et ischémie cérébrale retardée**

### **5.1 Physiopathologie de l'ischémie cérébrale retardée**

La principale complication retardée de l'HSA est l'ischémie cérébrale retardée (ICR). Longtemps, celle-ci a été attribuée exclusivement au vasospasme. Il apparaît désormais que d'autres mécanismes peuvent être à l'origine de cette ICR, ce qui impacte évidemment le suivi et le traitement des patients [49-51]. La définition de l'ICR est très variable, rendant

difficile la comparaison des études et l'élaboration d'une épidémiologie précise. Le terme de vasospasme doit désormais être réservé au rétrécissement artériel après HSA, mis en évidence par artériographie ou Doppler transcrânien [32]. Après HSA anévrysmale, ce vasospasme angiographique est retrouvé dans 30 à 70 % des cas, débutant classiquement entre le 3<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour, avec un rétrécissement maximum de la lumière vasculaire entre le 5<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> jour, et une résolution progressive en 2 à 4 semaines. Plus rarement, le vasospasme est très précoce, révélant parfois l'HSA anévrysmale [52], ou tardif, débutant après le 14<sup>e</sup> jour. Dans environ 30 à 40 % des cas le vasospasme entraîne un déficit neurologique ischémique différé (DNID) évoluant vers un infarctus cérébral séquellaire définitif dans la moitié des cas. Cependant il est de plus en plus évident que le DNID peut exister sans vasospasme et peut donc être la conséquence d'autres mécanismes.

Concernant le l'ICR, plusieurs facteurs de risque ont été suspectés. Le sexe féminin, la gravité clinique (mesurée par le score WFNS), la localisation du sang dans la vallée sylvienne, l'âge inférieur à 50 ans n'ont pas été confirmés. Si le tabagisme et l'hyperglycémie [53] semblent avoir un rôle plus documenté, c'est l'importance de l'HSA évaluée soit par le score scanographique de Fischer modifié [54], ou par le score radiologique d'Hijdra [55], qui paraît être le facteur le plus déterminant [56].

Les signes cliniques varient de la simple fièvre, à la confusion ou à l'apparition d'un déficit moteur ou d'une aphasie. Le mécanisme déclenchant de l'ICR est la présence de sang dans les espaces sous arachnoïdiens. Des produits du métabolisme de l'hémoglobine semblent activer certaines voies : augmentation de l'endothéline, réduction de la production de NO, stress oxydant exercé sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux, formation d'acide hydroxyeicosatétraénoïque (20-HETE) à partir de l'acide arachidonique [57].

En effet, si le vasospasme entraîne souvent une hypoperfusion, il est bien démontré qu'une ICR est susceptible de survenir chez des patients sans vasospasme [58]. L'ICR peut être la conséquence de la formation de microthrombi, en rapport avec l'activation de cascades de la coagulation dans les jours suivant l'HSA : ces microthrombi ont été mis en évidence en autopsies [59]. De plus, des taux élevés de *platelet activating factor* et de facteur von Willebrand ont été mis en évidence chez des patients avec ICR [60]. Un second mécanisme pourrait être la dépolarisation corticale propagée (« cortical spreading depolarization »). Il s'agit d'ondes de dépolarisation corticales qui, par le biais d'une action astrocytaire et microgliale, pourraient être responsables de vasoconstriction des artères de petit calibre, entraînant la survenue d'infarctus corticaux [61]. Il a été montré que les ondes de dépolarisation pouvaient survenir en l'absence de vasospasme et qu'elles seules étaient

corrélées à la survenue d'ICR [62]. Cette hypothèse ouvre des pistes thérapeutiques en suggérant l'emploi d'agents inhibant la dépolarisation, tels que, par exemple, la kétamine [63]. Enfin, l'inflammation pourrait également contribuer à l'ICR et offrir d'autres cibles thérapeutiques, en cours d'exploration dans des études expérimentales [64]. Si toutes ces nouvelles hypothèses physiopathologiques se vérifiaient (ou au moins certaines d'entre elles), les conséquences diagnostiques et thérapeutiques seraient majeures.

## 5.2 Diagnostic de l'ischémie cérébrale retardée

Le Doppler transcrânien est utilisé pour dépister l'apparition d'un vasospasme. Sa sensibilité et sa spécificité sont controversées et ne semblent satisfaisantes que pour l'artère cérébrale moyenne. Le Doppler transcrânien est recommandé pour le dépistage du vasospasme dans les dernières recommandations [40]. L'examen de référence pour le diagnostic de vasospasme reste l'artériographie cérébrale qui a l'inconvénient d'être trop sensible (le taux de vasospasme angiographique est toujours supérieur à celui de vasospasme symptomatique) mais l'avantage de permettre le traitement endovasculaire. Le scanner cérébral peut contribuer au diagnostic de vasospasme selon ses 2 modalités récentes d'injection. L'angioscanner permet une évaluation anatomique du vasospasme avec une excellente spécificité, particulièrement pour le vasospasme sévère (réduction du vasospasme >75%) [65].

Pour la détection de l'ICR, la mise en place d'un monitoring de la pression tissulaire cérébrale en oxygène (PtiO<sub>2</sub>) est évidemment tentante. Ainsi, dans une courte série de 19 patients, une partie importante d'épisodes d'hypoxie cérébrale (PtiO<sub>2</sub> < à 10 ou 15 mmHg) était enregistrée en l'absence de modifications de la pression intracrânienne (Chen 2011). L'utilisation de ce monitoring est donc suggéré par les revues récentes [66] mais pas encore par les recommandations officielles compte tenu du manque de données robustes montrant une efficacité de cette approche sur le devenir des patients. De plus, plusieurs équipes considèrent nécessaire d'associer la surveillance de la PtiO<sub>2</sub> à un monitoring par microdialyse pour affiner le diagnostic d'ICR [67].

Finalement, une estimation fiable de l'ICR ne peut être réalisée qu'à partir d'imagerie évaluant la perfusion parenchymateuse. Le scanner de perfusion permet d'estimer la perfusion du parenchyme par la mesure du temps de transit moyen (MTT) qui entre dans le calcul du débit sanguin cérébral [68]. L'allongement du MTT (au-delà de 6,4 s) et la baisse du débit sont reliés au risque de développer une ischémie cérébrale [32]. En revanche, un scanner de perfusion réalisé dans les 3 premiers jours de l'HSA ne peut pas prédire la survenue d'une ICR [69]. L'IRM peut elle aussi permettre d'évaluer les régions à risque d'ischémie en faisant

appel à des séquences en diffusion [70]. Comme lors d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques, l'existence d'un « mismatch » diffusion-perfusion peut être utilisée pour décider une intervention neuroradiologique [71].

L'ICR peut également être quantifiée par le dosage plasmatique de la protéine S100b $\beta$ . La moyenne de la valeur des 15 premiers jours après HSA (et non la valeur initiale) est corrélée au devenir des patients à 12 mois dans une série prospective de 109 patients avec HSA [72].

### 5.3 Prévention de l'ischémie cérébrale retardée

La prévention de l'ICR repose sur un traitement par nimodipine par voie orale pendant 21 jours. Ceci constitue un standard de soin récemment confirmé [40]. Le recours à la voie veineuse peut être légitime chez le patient comateux mais cette voie d'administration expose le patient à un risque accru d'hypotension artérielle. En 2005, la prescription de statines *de novo* a été proposée dans la prévention du vasospasme à la suite de 2 études randomisées de faible effectif. Par la suite, une méta-analyse a abouti à une conclusion négative sur leur intérêt dans la prévention du vasospasme [73]. La question a été tranchée par une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, ayant inclus 811 patients. Le groupe statine recevait 40 mg de simvastatine. Il n'y avait strictement aucun bénéfice au traitement, évalué par le score de Rankin à 6 mois [74]. L'hypomagnésémie, fréquente au cours de l'HSA, a été reliée à la survenue de vasospasme. Une méta-analyse récente a conclu à l'absence d'efficacité sur la prévention de survenue de déficits ischémiques retardés au cours de l'HSA [75].

### 5.4 Traitement de l'ischémie cérébrale retardée

Le maintien d'une volémie aussi proche que possible de la normale est essentiel. Le traitement appelé triple H (hémodilution, hypertension, hypervolémie) a été décrit dans la prise en charge du vasospasme. Les recommandations récentes ne préconisent plus l'emploi de la triple-H therapy à titre prophylactique mais soulignent la nécessité du maintien de la normovolémie. Même dans le traitement du vasospasme, cette stratégie n'a désormais plus de place. La composante la plus efficace semble être l'hypertension [76] alors que l'hémodilution est fortement remise en question [77]. En l'absence d'études méthodologiquement correctes, les recommandations françaises de 2004 restent d'actualité : elles proposaient, à titre thérapeutique, une hypertension contrôlée avec un objectif de PAM entre 100 et 120 mmHg, en l'absence d'infarctus constitué (afin de réduire le risque de transformation hémorragique). Les récentes recommandations américaines proposent

désormais d'induire une hypertension en traitement de l'ICR, sans fixer aucun objectif thérapeutique précis [40]. Plus récemment, une étude randomisée bicentrique attirait l'attention sur un monitoring agressif permettant d'optimiser précocement l'hémodynamique, notamment le débit cardiaque (Index Cardiaque > 3 l/min/m<sup>2</sup>). Le bénéfice de cette stratégie était établi chez les patients graves (WFNS > 3) où elle réduisait le risque d'ICR (5 vs 14%, p=0,036) et améliorait le pronostic neurologique [78].

Le second volet de la thérapeutique repose sur la neuroradiologie interventionnelle. La première option est la perfusion in situ de vasodilatateurs. La substance la plus étudiée est la papavérine mais elle n'est pas dénuée d'effets secondaires exposant notamment la patient à un risque d'hypertension intracrânienne en cas de perfusion rapide [79]. D'autres vasodilatateurs intra-artériels ont été proposés comme la nimodipine, la nicardipine mais surtout la milrinone. Il s'agit d'un inhibiteur de la phosphodiesterase III qui associe des propriétés inotropes et vasodilatatrices ; son indication habituelle est l'insuffisance cardiaque aiguë. Dans le vasospasme après HSA, diagnostiqué sur angiographie, la perfusion intra-artérielle suivie d'une perfusion par voie veineuse périphérique jusqu'au 14<sup>e</sup> jour de l'HSA s'est révélée efficace chez 22 patients, tant sur la réversion du vasospasme angiographique que sur l'évolution clinique. La tolérance hémodynamique a été jugée excellente, seuls 10% des patients nécessitant le recours à de petites doses de noradrénaline pour maintenir la pression artérielle [80]. Ces résultats ont été confirmés par la suite [81]. La nicardipine a également été étudiée mais semble avoir des effets systémiques plus marqués [81, 82]. La seconde option fait appel à un moyen mécanique de réduction de la sténose vasculaire : l'angioplastie transluminale par ballon. Celle-ci peut être envisagée au niveau des artères proximales de diamètre  $\geq 2$  mm [79]. Une amélioration angiographique est rapportée dans 60 à 100% des cas. Des complications thrombotiques sont relevées chez 4 à 6% des patients mais il existe également un risque de rupture, souvent mortelle.

Le troisième volet du traitement dérive du second et fait appel à la milrinone intraveineuse en dehors de la neuroradiologie interventionnelle. Cette stratégie est documentée par une étude rétrospective ayant inclus 88 patients avec DNID. La milrinone était administrée uniquement par voie veineuse. Dans ce collectif, 75% des patients avaient une évolution neurologique favorable (Rankin modifié  $\leq 2$ ). Aucun problème de tolérance n'était rapporté [83].

## 6. Autres complications retardées de l'HSA

Une hypertension intracrânienne (pression intracrânienne >20 mmHg) est fréquemment détectée chez les patients avec HSA de Haut grade (WFNS ≥4). Elle peut être en rapport avec de multiples complications : œdème cérébral, hydrocéphalie aiguë, complications hémorragiques, ... Ceci rend indispensable le monitoring de la pression intracrânienne, le plus souvent indépendamment de la dérivation ventriculaire externe qui doit rester ouverte en permanence pour faciliter le drainage du LCR [66]. La prise en charge ne diffère pas des autres situations d'hypertension intracrânienne.

A l'admission des patients avec HSA, il existe fréquemment une hyperglycémie. Dans une méta-analyse ayant inclus 3373 patients, la présence d'une hyperglycémie multipliait par 3 le risque de mauvaise évolution ultérieure (OR : 3,1, IC95% : 2,3-4,3) [84]. Ceci ne préjuge pas d'un lien de causalité, l'hyperglycémie ne pouvant être qu'un marqueur de gravité. Néanmoins, ceci a incité à l'organisation d'essais thérapeutiques de contrôle glycémique serré dont les résultats ont été contradictoires. De plus, cette stratégie n'est pas sans risque. Ainsi, l'application d'un protocole de contrôle glycémique serré a entraîné l'apparition d'épisodes d'altérations du métabolisme cérébral en relation avec une baisse du glucose cérébral [85]. On recommande actuellement un contrôle glycémique large visant à maintenir la glycémie entre 1,2 et 1,8 g/L, soit entre 6 et 10 mmol/L [32].

Des anomalies du métabolisme hydro-sodé sont fréquentes après HSA, en particulier l'hyponatrémie. Elle survient entre 5 et 20 jours après le début de l'HSA. Certaines stratégies thérapeutiques semblent permettre de l'éviter [86, 87]. Pourtant, lorsque tous les troubles du métabolisme sodé sont recherchés, l'hyponatrémie est moins fréquente que l'hypernatrémie [8, 88]. La physiopathologie de l'hyponatrémie au cours de l'HSA demeure sujette à débat entre les tenants du syndrome inapproprié de sécrétion d'hormone antidiurétique et du *cerebral salt wasting syndrome*. Une élévation du peptide atrial natriurétique (ANP) a été mise en évidence dans plusieurs études mais cela n'a pas toujours été retrouvé. Plus récemment, d'autres travaux ont incriminé le *Brain Natriuretic Peptide* (BNP). Ces modifications hormonales dépendraient de mécanismes différents. L'élévation précoce de BNP serait liée à l'agression myocardique initiale. L'hypertonie sympathique liée à l'HSA et la perfusion de catécholamines pour maintenir la pression de perfusion cérébrale, en augmentant le retour veineux, favorisent la distension mécanique des oreillettes, responsable d'élévation de l'ANP. Par ailleurs, il existerait également un découplage entre l'élévation de l'angiotensine II et de la rénine avec des valeurs normales d'aldostérone, aboutissant à une

baisse du ratio aldostérone/rénine. Cette dissociation caractérise le syndrome hyperréninique hypoaldostéronique décrit chez les patients de réanimation, correspondant à un blocage acquis de la synthèse de l'aldostérone [89]. En revanche, d'autres équipes trouvent une élévation importante de la vasopressine chez une majorité de patients hyponatrémiques et réfutent l'hypothèse d'un *cerebral salt wasting syndrome* [90]. Ces divergences entre les équipes suggèrent que la prise en charge thérapeutique pourrait jouer un rôle important dans la genèse des troubles métaboliques. La restriction hydrique expose dans ces cas à un risque d'hypovolémie et le traitement habituel passe par une majoration initiale des apports sodés, qui doit veiller à ne pas prolonger l'augmentation de natriurèse. Cette stratégie prévient l'apparition d'une hyponatrémie mais peut exposer le patient à une hypernatrémie. Celle-ci est parfois la conséquence d'un diabète insipide qu'il faudra traiter. La survenue d'une hypernatrémie est associée à un mauvais pronostic neurologique [88]. Le traitement de l'hypernatrémie par fludrocortisone, joint à des apports sodés, est l'option des dernières recommandations internationales.

L'anémie est fréquemment notée après HSA. Si plusieurs études ont montré une association entre anémie (avec des définitions variables) et mauvaise évolution neurologique, cela ne doit pas conduire nécessairement à une indication de transfusion [91]. Des essais randomisés multicentriques sont en cours pour tenter d'apporter une réponse à cette question.

## **Conclusion**

La prise en charge des patients victimes d'HSA par rupture anévrysmale fait face à un double défi :

- le traitement des complications initiales de l'HSA doit permettre la sécurisation du sac anévrysmal le plus rapidement possible, au mieux dans les 24 premières heures de l'admission
- dans les jours qui suivent, une gestion attentive de la prévention, du diagnostic et du traitement de l'ischémie cérébrale retardée doit limiter la morbidité neurologique

Pour relever ce double défi, chaque équipe doit mettre en place des protocoles issus d'une collaboration multidisciplinaire entre neuroradiologues, neurochirurgiens et anesthésistes-réanimateurs.



## Références

1. Feigin, V.L., C.M. Lawes, D.A. Bennett, and C.S. Anderson, Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol.*, 2003. 2: p. 43-53.
2. Al-Khindi, T., R.L. Macdonald, and T.A. Schweizer, Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.*, 2010. 41: p. e519-36. Epub 2010 Jul 1.
3. Rinkel, G.J. and A. Algra, Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 2011. 10: p. 349-56.
4. Brisman, J.L., J.K. Song, and D.W. Newell, Cerebral aneurysms. *N Engl J Med.*, 2006. 355: p. 928-39.
5. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med.*, 1998. 339: p. 1725-33.
6. Ingall, T., K. Asplund, M. Mahonen, and R. Bonita, A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke.*, 2000. 31: p. 1054-61.
7. Wolfe, C.D., M. Giroud, P. Kolominsky-Rabas, et al., Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. European Registries of Stroke (EROS) Collaboration. *Stroke.*, 2000. 31: p. 2074-9.
8. Lantigua, H., S. Ortega-Gutierrez, J.M. Schmidt, et al., Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care*, 2015. 19: p. 309.
9. Rothwell, P.M., A.J. Coull, M.F. Giles, et al., Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet.*, 2004. 363: p. 1925-33.
10. Stegmayr, B., M. Eriksson, and K. Asplund, Declining mortality from subarachnoid hemorrhage: changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000. *Stroke.*, 2004. 35: p. 2059-63. Epub 2004 Jul 22.
11. Rinkel, G.J., M. Djibuti, A. Algra, and J. van Gijn, Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke.*, 1998. 29: p. 251-6.
12. Rinkel, G.J., Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. *Lancet Neurol.*, 2005. 4: p. 122-8.
13. Linn, F.H., G.J. Rinkel, A. Algra, and J. van Gijn, Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 1998. 65: p. 791-3.
14. Perry, J.J., I.G. Stiell, M.L. Sivilotti, et al., Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*, 2011. 343: p. d4277.
15. Edlow, J.A. and L.R. Caplan, Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N.Engl.J Med* 2000.Jan.6.;342.(1):29.-36., 2000. 342: p. 29-36.
16. Lin, C.L., A.S. Dumont, A.S. Lieu, et al., Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 2003. 99: p. 978-85.
17. McCarron, M.O., M.J. Alberts, and P. McCarron, A systematic review of Terson's syndrome: frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 2004. 75: p. 491-3.

18. Teasdale, G.M., C.G. Drake, W. Hunt, et al., A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 1988. 51: p. 1457.
19. Dufour, H., A. Bonafe, N. Bruder, et al., [Diagnosis in general hospital and immediate care of patients suffering from severe subarachnoid haemorrhage]. *Ann Fr Anesth Reanim.*, 2005. 24: p. 715-20.
20. Starke, R.M., R.J. Komotar, G.H. Kim, et al., Evaluation of a revised Glasgow Coma Score scale in predicting long-term outcome of poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J Clin Neurosci.*, 2009. 16: p. 894-9. Epub 2009 Apr 16.
21. Claassen, J., G.L. Bernardini, K. Kreiter, et al., Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke.*, 2001. 32: p. 2012-20.
22. Romijn, M., H.A. Gratama van Andel, M.A. van Walderveen, et al., Diagnostic accuracy of CT angiography with matched mask bone elimination for detection of intracranial aneurysms: comparison with digital subtraction angiography and 3D rotational angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 2008. 29: p. 134-9. Epub 2007 Oct 10.
23. Edlow, J.A. and J. Fisher, Diagnosis of subarachnoid hemorrhage: time to change the guidelines? *Stroke.*, 2012. 43: p. 2031-2. Epub 2012 Jul 19.
24. Baumann, A., G. Audibert, J. McDonnell, and P.M. Mertes, Neurogenic pulmonary edema. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2007. 51: p. 447-55.
25. van der Bilt, I.A., D. Hasan, W.P. Vandertop, et al., Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology.*, 2009. 72: p. 635-42.
26. Frontera, J.A., A. Parra, D. Shimbo, et al., Cardiac arrhythmias after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Cerebrovasc Dis.*, 2008. 26: p. 71-8. Epub 2008 Jun 5.
27. Parekh, N., B. Venkatesh, D. Cross, et al., Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Am Coll Cardiol.*, 2000. 36: p. 1328-35.
28. Mayer, S.A., J. Lin, S. Homma, et al., Myocardial injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.*, 1999. 30: p. 780-6.
29. Tung, P., A. Kopelnik, N. Banki, et al., Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.*, 2004. 35: p. 548-51. Epub 2004 Jan 22.
30. Lee, V.H., J.K. Oh, S.L. Mulvagh, and E.F. Wijdicks, Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.*, 2006. 5: p. 243-9.
31. Tung, P.P., E. Olmsted, A. Kopelnik, et al., Plasma B-type natriuretic peptide levels are associated with early cardiac dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.*, 2005. 36: p. 1567-9. Epub 2005 Jun 9.
32. Diring, M.N., T.P. Bleck, J. Claude Hemphill, 3rd, et al., Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care.*, 2011. 15: p. 211-40.
33. Banki, N., A. Kopelnik, P. Tung, et al., Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 2006. 105: p. 15-20.
34. Papanikolaou, J., D. Makris, D. Karakitsos, et al., Cardiac and central vascular functional alterations in the acute phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.*, 2012. 40: p. 223-32.

35. Al-Tamimi, Y.Z., D. Bhargava, R.G. Feltbower, et al., Lumbar drainage of cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, controlled trial (LUMAS). *Stroke.*, 2012. 43: p. 677-82. Epub 2012 Jan 26.
36. Bruder, N., P. Ravussin, P. Hans, et al., [Anaesthesia for ruptured cerebral aneurysms]. *Ann Fr Anesth Reanim.*, 2005. 24: p. 775-81.
37. Qureshi, A.I., A.R. Luft, M. Sharma, L.R. Guterman, and L.N. Hopkins, Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part II--Clinical aspects and recommendations. *Neurosurgery.*, 2000. 46: p. 1360-75; discussion 1375-6.
38. Varma, M.K., K. Price, V. Jayakrishnan, B. Manickam, and G. Kessell, Anaesthetic considerations for interventional neuroradiology. *Br J Anaesth.*, 2007. 99: p. 75-85. Epub 2007 Jun 11.
39. Hindman, B.J., E.O. Bayman, W.K. Pfisterer, J.C. Torner, and M.M. Todd, No association between intraoperative hypothermia or supplemental protective drug and neurologic outcomes in patients undergoing temporary clipping during cerebral aneurysm surgery: findings from the Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial. *Anesthesiology.*, 2010. 112: p. 86-101.
40. Connolly, E.S., Jr., A.A. Rabinstein, J.R. Carhuapoma, et al., Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2012. 43: p. 1711-37.
41. Molyneux, A., R. Kerr, I. Stratton, 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: p. 1267-74.
42. McDougall, C.G., R.F. Spetzler, J.M. Zabramski, et al., The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*, 2012. 116: p. 135-44.
43. Proust, F., A. Bonafe, J.P. Lejeune, et al., [Severe subarachnoid haemorrhage: aneurysm occlusion]. *Ann Fr Anesth Reanim.*, 2005. 24: p. 746-55.
44. van Gijn, J., R.S. Kerr, and G.J. Rinkel, Subarachnoid haemorrhage. *Lancet.*, 2007. 369: p. 306-18.
45. Dorhout Mees, S.M., A.J. Molyneux, R.S. Kerr, A. Algra, and G.J. Rinkel, Timing of aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage: relationship with delayed cerebral ischemia and poor outcome. *Stroke.*, 2012. 43: p. 2126-9. Epub 2012 Jun 14.
46. Phillips, T.J., R.J. Dowling, B. Yan, J.D. Laidlaw, and P.J. Mitchell, Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24 hours improve clinical outcome? *Stroke*, 2011. 42: p. 1936-45.
47. Park, J., H. Woo, D.H. Kang, et al., Formal protocol for emergency treatment of ruptured intracranial aneurysms to reduce in-hospital rebleeding and improve clinical outcomes. *J Neurosurg*, 2015. 122: p. 383-91.
48. Egashira, Y., S. Yoshimura, Y. Enomoto, et al., Ultra-early endovascular embolization of ruptured cerebral aneurysm and the increased risk of hematoma growth unrelated to aneurysmal rebleeding. *J Neurosurg*, 2013. 118: p. 1003-8.
49. Cossu, G., M. Messerer, M. Oddo, and R.T. Daniel, To look beyond vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Biomed Res Int*, 2014. 2014: p. 628597.
50. Rowland, M.J., G. Hadjipavlou, M. Kelly, J. Westbrook, and K.T. Pattinson, Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth*, 2012. 109: p. 315-29.

51. Veldeman, M., A. Hollig, H. Clusmann, et al., Delayed cerebral ischaemia prevention and treatment after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Br J Anaesth*, 2016. 2016: p. 17-40.
52. Qureshi, A.I., G.Y. Sung, M.A. Suri, et al., Prognostic value and determinants of ultraearly angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.*, 1999. 44: p. 967-73; discussion 973-4.
53. Charpentier, C., G. Audibert, F. Guillemin, et al., Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.*, 1999. 30: p. 1402-8.
54. Kramer, A.H., M. Hehir, B. Nathan, et al., A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 2008. 109: p. 199-207.
55. Dupont, S.A., E.F. Wijdicks, E.M. Manno, G. Lanzino, and A.A. Rabinstein, Prediction of angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: value of the Hijdra sum scoring system. *Neurocrit Care.*, 2009. 11: p. 172-6. Epub 2009 Jul 30.
56. Harrod, C.G., B.R. Bendok, and H.H. Batjer, Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery.*, 2005. 56: p. 633-54.
57. Pluta, R.M., J. Hansen-Schwartz, J. Dreier, et al., Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res.*, 2009. 31: p. 151-8.
58. Dhar, R., M.T. Scalfani, S. Blackburn, et al., Relationship between angiographic vasospasm and regional hypoperfusion in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2012. 43: p. 1788-94.
59. Vergouwen, M.D., M. Vermeulen, B.A. Coert, E.S. Stroes, and Y.B. Roos, Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 2008. 28: p. 1761-70. Epub 2008 Jul 16.
60. Boluijt, J., J.C. Meijers, G.J. Rinkel, and M.D. Vergouwen, Hemostasis and fibrinolysis in delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015. 35: p. 724-33.
61. Dreier, J.P., S. Major, A. Manning, et al., Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain.*, 2009. 132: p. 1866-81. Epub 2009 May 6.
62. Woitzik, J., J.P. Dreier, N. Hecht, et al., Delayed cerebral ischemia and spreading depolarization in absence of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012. 32: p. 203-12.
63. Mutch, W.A., New concepts regarding cerebral vasospasm: glial-centric mechanisms. *Can J Anaesth.*, 2010. 57: p. 479-89.
64. Lucke-Wold, B.P., A.F. Logsdon, B. Manoranjan, et al., Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*, 2016. 17.
65. Binaghi, S., M.L. Colleoni, P. Maeder, et al., CT angiography and perfusion CT in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 2007. 28: p. 750-8.
66. de Oliveira Manoel, A.L., A. Goffi, T.R. Marotta, et al., The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Crit Care*, 2016. 20: p. 21.
67. Helbok, R., S.B. Ko, J.M. Schmidt, et al., Global cerebral edema and brain metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2011. 42: p. 1534-9.

68. Lefournier, V., A. Krainik, B. Gory, et al., Perfusion CT to quantify the cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neuroradiol*, 2010. 37: p. 284-91. Epub 2010 Apr 22.
69. Cremers, C.H., I.C. van der Schaaf, E. Wensink, et al., CT perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014. 34: p. 200-7.
70. Weidauer, S., H. Lanfermann, A. Raabe, et al., Impairment of cerebral perfusion and infarct patterns attributable to vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective MRI and DSA study. *Stroke.*, 2007. 38: p. 1831-6.
71. Vatter, H., E. Guresir, J. Berkefeld, et al., Perfusion-diffusion mismatch in MRI to indicate endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 2011. 82: p. 876-83.
72. Sanchez-Pena, P., A.R. Pereira, N.A. Sourour, et al., S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Crit Care Med.*, 2008. 36: p. 2267-73.
73. Vergouwen, M.D., R.J. de Haan, M. Vermeulen, and Y.B. Roos, Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update. *Stroke*, 2010. 41: p. e47-e52.
74. Kirkpatrick, P.J., C.L. Turner, C. Smith, P.J. Hutchinson, and G.D. Murray, Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13: p. 666-75.
75. Dorhout Mees, S.M., A. Algra, W.P. Vandertop, et al., Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.*, 2012. 380: p. 44-9.
76. Muench, E., P. Horn, C. Bauhuf, et al., Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.*, 2007. 35: p. 1844-51; quiz 1852.
77. Treggiari, M.M. and S. Deem, Which H is the most important in triple-H therapy for cerebral vasospasm? *Curr Opin Crit Care.*, 2009. 15: p. 83-6.
78. Mutoh, T., K. Kazumata, S. Terasaka, et al., Early intensive versus minimally invasive approach to postoperative hemodynamic management after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2014. 45: p. 1280-4.
79. Pierot, L., M. Aggour, and J. Moret, Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recent advances in endovascular management. *Curr Opin Crit Care*, 2010. 21: p. 110-6.
80. Fraticelli, A.T., B.P. Cholley, M.R. Losser, J.P. Saint Maurice, and D. Payen, Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.*, 2008. 39: p. 893-8. Epub 2008 Jan 31.
81. Schmidt, U., E. Bittner, S. Pivi, and J.J. Marota, Hemodynamic management and outcome of patients treated for cerebral vasospasm with intraarterial nicardipine and/or milrinone. *Anesth Analg*, 2010. 110: p. 895-902.
82. Linfante, I., R. Delgado-Mederos, V. Andreone, et al., Angiographic and hemodynamic effect of high concentration of intra-arterial nicardipine in cerebral vasospasm. *Neurosurgery.*, 2008. 63: p. 1080-6; discussion 1086-7.
83. Lannes, M., J. Teitelbaum, M. del Pilar Cortes, M. Cardoso, and M. Angle, Milrinone and homeostasis to treat cerebral vasospasm associated with subarachnoid hemorrhage: the Montreal Neurological Hospital protocol. *Neurocrit Care*, 2012. 16: p. 354-62.

84. Kruyt, N.D., G.J. Biessels, R.J. de Haan, et al., Hyperglycemia and clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke.*, 2009. 40: p. e424-30. Epub 2009 Apr 23.
85. Vespa, P., R. Boonyaputthikul, D.L. McArthur, et al., Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care Med.*, 2006. 34: p. 850-6.
86. Audibert, G., G. Steinmann, N. de Talance, et al., Endocrine response after severe subarachnoid hemorrhage related to sodium and blood volume regulation. *Anesth Analg.*, 2009. 108: p. 1922-8.
87. Berendes, E., M. Walter, P. Cullen, et al., Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet.*, 1997. 349: p. 245-9.
88. Wartenberg, K.E., J.M. Schmidt, J. Claassen, et al., Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.*, 2006. 34: p. 617-23; quiz 624.
89. du Cheyron, D., A. Lesage, C. Daubin, M. Ramakers, and P. Charbonneau, Hyperreninemic hypoaldosteronism: a possible etiological factor of septic shock-induced acute renal failure. *Intensive Care Med.*, 2003. 29: p. 1703-9. Epub 2003 Aug 28.
90. Hannon, M.J., L.A. Behan, M.M. O'Brien, et al., Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIAD and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99: p. 291-8.
91. Kramer, A.H., M.J. Gurka, B. Nathan, et al., Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.*, 2008. 36: p. 2070-5.