



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

ANNÉE 2017 N°

**Fiabilité de l'électro encéphalogramme quantifié pour  
détecter un déficit cérébral ischémique retardé après une  
hémorragie sous arachnoïdienne grave.**

**THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le *03 Juillet 2017*

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

**Baptiste BALANÇA**

Né le 26 Décembre 1983 à Lyon

Sous la direction du Docteur Frédéric Dailler, Praticien hospitalier en Anesthésie Réanimation  
et du Docteur Nathalie André-Obadia, Praticien hospitalier en Neurologie

**Président :**

Pr Jean-Jacques Lehot

**Membres assesseurs :**

Pr Vincent Piriou

Pr Jean-Luc Fellahi

Pr Sylvain Rheims

Dr Frédéric Dailler

Dr Nathalie André-obadia

## LISTE DE L'UNIVERSITE

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND

### Secteur Santé

UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud – Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

### Secteur Sciences et Technologie

UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

# FACULTE DE MEDECINE LYON EST- LISTE DES ENSEIGNANTS 2016/2017

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

### Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

### Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertes	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire

Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

### Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie

Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Seconde Classe**

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Crouzet	Sébastien	Urologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;

Ray-Coquard	Isabelle	gynécologie médicale Cancérologie ; radiothérapie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

### Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

### Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

### Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Mauguière	François	Neurologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation : médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

### Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

#### Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques

Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

### **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers**

#### **Première classe**

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontems	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

### **Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers**

#### **Seconde classe**

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

### **Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale**

Farge	Thierry
Pigache	Christophe



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

Au Professeur Jean-Jacques Lehot, qui m'a encouragé dans mon projet médical et scientifique et m'a permis d'intégrer l'équipe pédagogique du centre lyonnais d'enseignement par simulation en santé. Votre soutien a été d'une aide précieuse au cours de ces années comme pour l'avenir.

Au Professeur Vincent Piriou, qui a accepté de prendre part à ce jury. Vous avez suivi mon parcours tout au long de mon internat, je tacherai de suivre vos conseils au cours des années futures.

Au Professeur Jean-Luc Fellahi, qui a accepté de juger mon travail de thèse avec un regard neuf. Votre appui récent va me permettre de réaliser mon projet de post-doctorat à l'étranger l'an prochain.

Au Professeur Sylvain Rheims, qui a suivi mes travaux scientifiques au cours de ma thèse de science dans l'équipe TIGER puis mon parcours médical depuis mon passage dans le service de neurophysiologie clinique. Tes conseils ont toujours été critiques et constructifs et ont permis d'améliorer tant mes connaissances médicales que la qualité de mes travaux.

Au Docteur Frédéric Dailler, que j'ai rencontré au cours de mes premières années d'internats. J'ai énormément appris sur la prise en charge des patients cérébrolésés à ton contact. Ton sens clinique amène à des questions originales qui ont conduit à la réalisation de cette thèse et de mon mémoire de DES.

Au Docteur Nathalie André-Obadia, auprès de qui je me suis formé à la neurophysiologie clinique. Ton humanité et ta bienveillance ont rendu ces années de travaux constructives et productives. La collaboration entre les services de neurophysiologie et de réanimation est amenée à se poursuivre et je suis très heureux de continuer de travailler avec toi.

A l'équipe de réanimation neurologique, qui m'a intégré et que je retrouve avec plaisir à chaque garde. J'arrive bientôt !

A l'équipe du service d'EEG avec qui j'ai passé un semestre formateur dans une très bonne ambiance.

A toutes les équipes d'anesthésie et de réanimation que j'ai croisé depuis mes débuts à Annonay jusqu'à Paris. Ça a toujours été un plaisir d'apprendre l'exercice de mon métier à vos côtés dans le calme, le stress, le jour, la nuit, seul ou en équipe ... Bref tout ce qui fait un anesthésiste-réanimateur !

A Kathleen et Noémie, quel bonheur de construire ce foyer ensemble ! Ces années de travail nous éloignent et nous rapprochent. Continuons de grandir dans le bonheur et l'humanité.

A toute ma famille, qui m'a fait tel que je suis. Vous allez bientôt apercevoir où m'ont mené ces années de formation !

A mes amis de toujours et d'un jour, du Chapoly à l'université. J'ai passé des moments incroyables à vos côtés, pourvu que ça dure !

Aux patients de réanimation et à leurs proches, nous sommes là pour vous soigner et vous aider. J'espère être à la hauteur de cette tâche.

*« On aime tous le chemin qui mène à la mort et ce chemin s'appelle la vie »*

**Un homme avisé, frère d'un patient de réanimation**

## TABLE DES MATIERES

Liste de l'Université .....	2
Faculté de Médecine Lyon Est- Liste des enseignants 2016/2017 .....	3
Serment d'Hippocrate .....	8
Remerciements .....	9
Résumé .....	14
Partie I – Introduction.....	15
1- Hémorragie méningée anévrysmale : définition et épidémiologie .....	15
2- Présentation clinique .....	16
3- Lésions cérébrales précoces .....	17
4- Lésions secondaires et déficit ischémique retardé.....	19
5- Place de l'EEG dans la détection des ischémies retardées.....	21
6- Objectifs de l'étude.....	23
Partie II – Méthodes .....	24
1- Sujets .....	24
2- Identification d'une ischémie cérébrale retardée.....	24
3- EEG continu .....	25
4- Analyses statistiques .....	26
PARTIE III – Résultats .....	26
1- Patients.....	26
2- Analyse qualitative du rapport alpha-thêta/delta .....	27
3- Analyse quantitative du rapport alpha-thêta/delta.....	27
Partie IV – Discussion.....	32
1- Quel seuil de diminution du rapport alpha-thêta/delta ? .....	32
2- Autres biomarqueurs EEG .....	33
3- Détection d'un déficit ischémique au lit du patient de réanimation.....	33
PARTIE V – Conclusion .....	35
Références .....	36

## Liste des tableaux et figures

Tableau 1 Répartition des anévrismes intracrâniens selon leur localisation vasculaire (d'après Brisman et al. <sup>1</sup> ) .....	15
Tableau 2 Classification de la World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) <sup>14</sup> .....	16
Tableau 3 Classification de Fisher et Fisher modifiée <sup>18</sup> .....	17
Tableau 4 Revue de la littérature sur les paramètres EEG visant à détecter un DCI.....	22
Tableau 5 Caractéristiques des patients. ....	29
Tableau 6 Analyses ROC en fonction de la détection d'un infarctus cérébral retardé sur le scanner ou l'IRM. ....	30
Figure 1 Montage EEG 10-20.....	25
Figure 2 Lésions ischémiques visualisées en hypersignal FLAIR à l'IRM, non détectées par l'EEG (patient 2 à gauche et 8 à droite).....	28
Figure 3 Exemple de diminution transitoire et prolongée du rapport AT/D chez le patient 3. ....	30
Figure 4 Exemple d'augmentation du rapport AT/D suivie d'une amélioration clinique chez le patient 2. ....	31

## Liste des abréviations

AT/D	du rapport de puissance alpha-thêta/delta
DCI	déficit cérébral ischémique retardé
DTC	doppler transcrânien
rDSC	débit sanguin cérébral régional
DVE	dérivation ventriculaire externe
EEG	l'électroencéphalogramme
ECG	l'électrocardiogramme
GCS	score de Glasgow
HSA	hémorragie méningée anévrysmale
HTIC	d'hypertension intracrânienne
PIC	pression intracrânienne
PbtO2	pression tissulaire cérébral en oxygène
ROC	receiver operating characteristic
SD	spreading depolarizations
WFNS	classification de la World Federation of Neurological Surgeons

## **RESUME**

### **Position du problème et objectif de l'étude**

Le déficit cérébral ischémique retardé (DCI) est une des complications les plus sévères d'une hémorragie sous arachnoïdienne anévrismale (HSA). La détection d'un DCI avant la survenue de lésions irréversibles est un enjeu non encore résolu en réanimation neurologique. La définition du DCI repose sur les données de l'examen clinique et/ou l'apparition d'une nouvelle ischémie sur l'imagerie (scanner ou IRM). Cependant l'examen clinique est peu informatif chez les patients comateux avec un risque accru de développer un DCI. L'électroencéphalogramme (EEG) permet d'enregistrer en continu des informations fonctionnelles en provenance de toutes les régions corticales. Lors du développement de lésions ischémiques on observe un ralentissement du rythme de base (diminution du rythme de fond alpha entre 8 et 12 Hz accompagné de l'apparition d'ondes delta  $\leq 4$ Hz). Ainsi le rapport de puissance alpha-thêta/delta (AT/D) diminue.

L'objectif de cette étude était de déterminer les modifications d'AT/D permettant de détecter un DCI visualisé au scanner ou à l'IRM, chez des patients présentant une HSA grave (WFNS  $\geq 4$ ).

### **Matériel et méthodes**

Nous avons utilisé un montage simplifié d'EEG dont les dérivations bipolaires correspondaient aux différents territoires vasculaires : antérieur droit (Fp2F4) et gauche (Fp1F3), moyen droit (C4T4) et gauche (C3T3) et postérieur droit (P4O2) et gauche (P3O1). L'index AT/D a été calculé toutes les 30sec puis un filtre passe bas (fréquence de coupure : 1h) lui a été appliqué. Ces données ont été comparées au scanner et IRM pour définir le DCI.

### **Résultats et Discussion**

12 Patients (7 DCI) ont été inclus entre octobre 2013 et octobre 2016 et ont été monitorés pendant  $6 \pm 3.9$  jours à partir de  $3.7 \pm 0.5$  jours après le saignement initial. Une diminution de l'AT/D au-delà de 30% pendant plus de 6.3h ou au-delà de 50% pendant plus de 1.4h dans au moins une dérivation était associée à la survenue d'un DCI observé sur le scanner avec une sensibilité et une spécificité de 100%. Ces diminutions commençaient dans le territoire du DCI observé au scanner. Au contraire, une augmentation de l'AT/D était suivie d'une amélioration clinique. Ces données sont en accord avec celles obtenues par d'autres études, avec une meilleure sensibilité et spécificité dans cette population sélectionnée de patients comateux après une HSA. De même, nous avons observé un taux faible d'évènements épileptiques (16%), ou épileptiformes de mauvais pronostic.

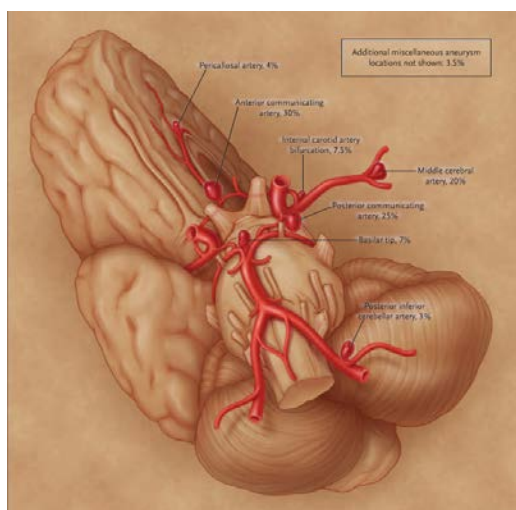
### **Conclusion**

L'EEG quantifié constitue un outil de monitoring non invasif fournissant des informations fortement liées à la survenue d'un DCI, utilisable au lit du malade.

## PARTIE I – INTRODUCTION

### 1- Hémorragie méningée anévrysmale : définition et épidémiologie

Les anévrysmes intracrâniens se développent au niveau des bifurcations des artères de la base du crâne, à partir d'un défaut de la couche circulaire moyenne de la média et de la paroi artérielle. Les fréquences des différentes localisations sont rapportées dans le Tableau 1.



<b>Artère communicante antérieure</b>	<b>30%</b>
<b>Artère communicante postérieure</b>	24%
<b>Artère cérébrale moyenne</b>	20%
<b>Artère carotide interne</b>	7.5%
<b>Tronc basilaire</b>	7%
<b>Artère péri-calleuse</b>	4%
<b>Artère cérébelleuse postéro-inférieure</b>	3.5%
<b>Autre</b>	4%

Tableau 1 Répartition des anévrysmes intracrâniens selon leur localisation vasculaire (d'après Brisman et al. <sup>1</sup>)

Les facteurs de risques d'anévrysme intracrânien sont : une histoire familiale d'anévrysme intracrânien, l'alcoolisme chronique, la polykystose rénale autosomique dominante, l'hypertension artérielle et le tabagisme actif.<sup>2</sup> L'incidence des anévrysmes intracrâniens dans la population générale est de l'ordre de 1 à 5%, majoritairement de petite taille (<7mm).<sup>3</sup>

Une hémorragie méningée anévrysmale (HSA) correspond à la rupture d'un anévrysme intracrânien dans les espaces sous-arachnoïdiens, associée ou non à une hémorragie intraventriculaire ou un hématome intra-parenchymateux. Le risque de rupture dépend notamment de la taille de l'anévrysme et de sa localisation au niveau du tronc basilaire ou de la circulation postérieure.<sup>3</sup> Les anévrysmes non rompus ont un risque variant entre 0.05% par an (diamètre <7-10mm) et 6% par an pour les anévrysmes géants (diamètre > 25mm). Après un premier épisode d'HSA le risque est multiplié par 10.<sup>3,4</sup>

L'incidence des HSA varie de 2 à 22.5/100 000 habitants en fonction des régions du monde.<sup>5</sup> En France, l'incidence est assez basse à 2.8/100 000 habitants.<sup>6</sup> La mortalité liée aux HSA a diminué durant les dernières décennies, principalement grâce à la mise en place d'unités de soins intensifs dédiées,<sup>7</sup> au développement du traitement endo-vasculaire des anévrysmes,<sup>8</sup> à la prévention des déficits ischémiques retardés par l'administration orale de nomidopine<sup>9</sup> et à une prise en charge précoce.<sup>10,11</sup> Ainsi, la



mortalité à 28 jours varie entre 26 et 40% en Europe et survient dans un tiers des cas au cours des 24 premières heures.<sup>5</sup> Près de la moitié des survivants gardent des lésions neurologiques irréversibles.<sup>11</sup>

## 2- Présentation clinique

Le mode de début caractéristique de l'HSA est la céphalée intense « en coup de tonnerre ». Chez 20 à 50% des patients avec une HSA, les céphalées sont précédées dans les jours ou les semaines antérieures d'un épisode analogue résolutif.<sup>12</sup> Une raideur de nuque apparaît chez la majorité des patients dans les heures suivant le saignement initial. Une atteinte complète de la 3<sup>ème</sup> paire crânienne (intrinsèque et extrinsèque) est décrite dans 10 à 15% des cas d'anévrysme de la communicante postérieure par compression.<sup>13</sup> Une crise convulsive inaugurale est présente chez une minorité des patients.<sup>12,13</sup> Enfin, l'HSA peut être associée à une hémorragie intraoculaire, le plus souvent du vitré constituant le syndrome de Terson. La gravité initiale des HSA a été évaluée par l'échelle de Hunt et Hess. En raison d'une mauvaise reproductibilité inter-observateur, elle fut remplacée par la classification de la *World Federation of Neurological Surgeons* (WFNS), basée sur le score de Glasgow (GCS) et la présence d'un déficit moteur (Tableau 2).<sup>14</sup> Cette échelle est bien corrélée au pronostic à long terme. Les grades III à V sont considérés comme des HSA de haut grade. Néanmoins, le pronostic des patients comateux au début de la prise en charge (GCS <8, WFNS IV et V), représentant un tiers des patients, est nettement inférieur.<sup>15,16</sup>

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

Tableau 2 Classification de la World Federation of Neurological Surgeons (WFNS)<sup>14</sup>

Le pronostic des patients victimes d'une HSA dépend d'abord des lésions primaires qui sont la conséquence directe du saignement initial, puis notamment de la survenue d'un déficit cérébral ischémique retardé. Les lésions primaires peuvent être évaluées notamment par l'examen clinique au début de la prise en charge (classification WFNS) et l'importance du saignement sur le scanner initial (classification de Fischer modifiée,<sup>17,18</sup> Tableau 3). La classification de Fisher est en effet corrélée au pronostic à long terme<sup>15</sup> et à la survenue d'un déficit cérébral ischémique retardé (DCI).<sup>18</sup>

Grade Fisher	Grade Fisher Modifié	Critère	Proportion des patients (%)	Ischémie cérébrale retardée (%)
1	0	Pas d'HSA ni d'HV	5	0
2	1	HSA < 1mm, pas d'HV	30	6
4	2	HSA <1mm + HV	5	14
3	3	HSA > 1mm, pas d'HV	43	12
4	4	HSA > 1mm + HV	17	28

Tableau 3 Classification de Fisher et Fisher modifiée<sup>18</sup>

HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne, HV : Hémorragie intraventriculaire. Toute HV correspond à un grade 4 dans la classification de Fisher.

En dehors des complications extra-neurologiques survenant en réanimation, les autres éléments pouvant changer le pronostic des patients peuvent être séparés schématiquement en deux fenêtres temporelles :

- Les 72 premières heures représentent une période critique à risque de renseignement, d'hydrocéphalie et de complications liées au traitement de l'anévrysme.
- Une fois l'anévrysme sécurisé et le traitement d'un hématome et/ou d'une hydrocéphalie réalisé, il y a une période de 2 semaines au cours de laquelle peut notamment survenir un DCI, dont la prise en charge précoce est un des enjeux majeurs pour le devenir des patients.

### 3- Lésions cérébrales précoces

Les lésions cérébrales précoces représentent l'ensemble des lésions survenant dans les 72 premières heures, soit avant la période à risque de DCI. Elles commencent dès les premiers instants suivant le saignement initial et peuvent être à l'origine de déficits neurologiques séquellaires.

Le saignement initial est à l'origine d'une augmentation transitoire de la pression intracrânienne, non compensée par une augmentation de la pression artérielle systolique. Ainsi s'ensuit une baisse transitoire de la pression de perfusion cérébrale, associée à une chute du débit sanguin cérébral régional (rDSC) qui peut persister dans le temps.<sup>20</sup> Ce phénomène se traduit sur le plan clinique par une syncope initiale. De même que dans les suites d'un traumatisme crânien, les agressions cérébrales d'origines systémiques (hypoxie, hypotension, désordres métaboliques...) peuvent aggraver le pronostic des patients dès les premiers instants de la prise en charge.<sup>21</sup> Cette ischémie globale initiale conduit à des phénomènes d'apoptose et de nécrose, ainsi qu'à une rupture de la barrière hémato encéphalique avec un œdème cérébral diffus.<sup>22</sup> L'association de ces processus est à l'origine de troubles neuropsychologiques à long terme, même en l'absence de DCI.<sup>22</sup>

Le risque de survenue d'un nouveau saignement est maximal dans les 2 jours suivant l'HSA, de l'ordre de 2% par jour jusqu'à sécurisation de l'anévrisme et grève le pronostic des patients.<sup>23</sup> Afin de réduire ce risque, il est recommandé de maintenir une pression artérielle systolique inférieure à 180mmHg avant de sécuriser l'anévrisme (clipping ou coiling) le plus tôt possible dans les 3 jours maximum suivant les premiers symptômes.<sup>11,24</sup> Les facteurs prédictifs de re-saignement sont : la taille de l'anévrisme, la gravité clinique initiale (WFNS) et la présence d'un hématome intracrânien ou d'une hémorragie intraventriculaire. Au total, environ 5% des patients vont présenter un nouveau saignement, ce pourcentage pouvant atteindre plus de 30% si l'anévrisme ne peut être sécurisé.<sup>23</sup>

L'hydrocéphalie est une complication fréquente des HSA par défaut de résorption du liquide céphalorachidien lié au sang dans les espaces sous arachnoïdiens. Une hydrocéphalie aiguë peut engendrer une augmentation de la pression intracrânienne avec des troubles de la conscience et une aggravation des lésions cérébrales précoces. Il est donc recommandé de dériver le liquide céphalorachidien par une dérivation ventriculaire externe (DVE) qui pourra par la suite être internalisée en cas d'évolution vers une hydrocéphalie chronique.<sup>11</sup> Le traitement de l'anévrisme ne doit pas retarder la pose d'une DVE qui n'augmente pas le risque de re-saignement et peut améliorer l'état clinique des patients.<sup>11,23,24</sup>

Enfin le traitement de l'anévrisme, s'il est indispensable, peut être pourvoyeur de complications propres. Deux méthodes sont actuellement disponibles :

- La mise en place d'un clip à la base de l'anévrisme par voie chirurgicale
- L'obstruction de l'anévrisme par des coils placés par voie endo-vasculaire.

La technique chirurgicale est la méthode de référence mais elle est plus invasive avec des risques de saignement et de lésions cérébrales liés à l'abord chirurgical. La technique endo vasculaire, développée depuis le début des années 90,<sup>25</sup> présente des risques d'embols distaux, de dissection ou de perforation vasculaire lors de la montée du cathéter. Ces deux méthodes ont été comparées par l'essai randomisé ISAT incluant plus de 1000 patients dans chaque groupe : la procédure endo-vasculaire réduisait de 7,4% le risque de mauvais pronostic (décès ou dépendance) à un an, ainsi que le risque d'épilepsie.<sup>8</sup> Le choix de la méthode d'oblitération de l'anévrisme fait actuellement l'objet d'une discussion multidisciplinaire entre anesthésiste-réanimateur, neuroradiologue interventionnel et neurochirurgien. La technique endo-vasculaire est souvent privilégiée mais la mise en place chirurgicale d'un clip garde une place pour le traitement des anévrysmes avec un large collet, notamment au niveau de l'artère cérébrale moyenne et/ou en cas de volumineux hématomes intra parenchymateux (> 50ml) qu'il faut évacuer.<sup>11</sup>

#### 4- Lésions secondaires et déficit ischémique retardé

Dès 1949, les analyses post mortem de patients victimes d'une HSA ont montré des ischémies à distance du saignement initial attribuées à une vasoconstriction artérielle conduisant à un accident vasculaire ischémique.<sup>36</sup> En effet, il existe un risque de 20 à 40% de survenue d'une nouvelle ischémie cérébrale dite « retardée » (DCI), entre 2 et 21 jours après le saignement initial. Les éléments associés à la survenue d'un DCI sont le tabagisme, un grade de Fisher  $\geq 3$ , la présence d'un coma initial ou d'une hyperglycémie.<sup>26-28</sup> La prévention, la détection et le traitement d'un DCI sont l'un des enjeux majeurs de la prise en charge des patients victimes d'une HSA puisqu'il constitue une des principales causes évitables de déficit neurologique à long terme. Dans les définitions les plus récentes, on distingue le DCI correspondant à un nouveau déficit neurologique focal ou global et l'infarctus cérébral visualisé au scanner ou IRM :<sup>35,61</sup>

**Ischémie cérébrale retardée (DCI) :** déficit neurologique focal (hémiparésie, aphasie, hémianopsie, hémignégligence) ou global (diminution de 2 points du GCS) pendant au moins 1 heure, et/ou un infarctus cérébral :

- Pas immédiatement après l'occlusion de l'anévrisme
- Attribué à une ischémie
- Non attribuable à une autre cause (complication chirurgicale, désordre métabolique) après une évaluation clinique, biologique et radiologique.

**Infarctus cérébral :** présence d'un infarctus au scanner ou à l'IRM cérébrale dans les 6 semaines suivant l'HSA, ou sur le dernier scanner avant le décès dans les 6 semaines, ou prouvé à l'autopsie :

- Absent des imageries dans les 48h après l'occlusion de l'anévrisme
- Non attribuable à une complication chirurgicale ou de la procédure endo-vasculaire
- Non lié à une hypodensité autour du cathéter de drainage ventriculaire ou à un hématome intraparenchymateux.

Le seul traitement qui a fait la preuve de son efficacité dans la prévention du DCI repose sur l'administration quotidienne de Nimodipine.<sup>32</sup> Il s'agit d'un inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines, permettant une vasodilatation des vaisseaux cérébraux et systémiques avec comme effet secondaire une faible hypotension artérielle. Son administration per os (350mg/j) ou intraveineuse (2mg/h) pendant 21j fait partie des recommandations, avec un maintien d'une bonne volémie et une surveillance de la pression artérielle.<sup>11,24</sup>

La constitution d'une nouvelle ischémie résulte d'une inadéquation entre les apports sanguins régionaux (rDSC, Pression partielle en O<sub>2</sub> PbtO<sub>2</sub>, glucose...) et la demande métabolique. S'ensuit une cascade pouvant conduire à la mort cellulaire.<sup>29</sup> Au-delà d'un certain seuil (niveau de rDSC, PbtO<sub>2</sub>, glucose...) ces lésions deviennent irréversibles et les neurones meurent.<sup>30,31</sup> C'est pourquoi la détection précoce du DCI avant d'atteindre ce seuil est primordiale. Pourtant la physiopathologie et la définition du DCI restent débattues.

En plus des désordres métaboliques et ioniques conduisant à une augmentation de la demande métabolique, la diminution du rDSC peut résulter d'une réduction du calibre de différents vaisseaux : soit des artères et artérioles (vasospasme proximal), soit à l'échelle capillaire (vasospasme distal ou trouble micro-vasculaire). Historiquement, la plupart des études se sont intéressées au vasospasme proximal.<sup>35-37</sup> En effet, c'est celui que l'on peut détecter par angiographie cérébrale, ou doppler transcrânien (DTC), et qui était observé chez les patients avec un saignement initial important (Fischer > 2), et absent en cas de saignement minime.<sup>38,39</sup> Cependant plusieurs éléments viennent contredire l'implication principale du vasospasme proximal :<sup>40</sup>

- Une partie des patients avec un vasospasme proximal ne vont pas avoir d'ischémie à distance<sup>41</sup>
- Certains patients avec un DCI n'ont pas eu de vasospasme proximal et le DCI impacte le pronostic par des processus indépendants du vasospasme,<sup>42</sup>
- le traitement d'un vasospasme proximal n'améliore pas toujours le pronostic.<sup>43,44</sup>

Plus récemment, les techniques de monitoring du débit sanguin cérébral régional ont permis d'enregistrer des phénomènes ischémiques à l'échelle capillaire sur des modèles animaux comme chez l'homme. Ces modifications peuvent être expliquées entre autre, par une activation de la coagulation avec formation de micro-thrombi dans les territoires nouvellement ischémiés.<sup>45,46</sup> Depuis les années 2000, le groupe international « Cooperative Study on Brain Injury Depolarizations » (COSBID) a démontré que les dépolarisations corticales envahissantes (ou spreading depolarizations, SD) surviennent dans près de 100% des AVC ischémiques sylviens malins, 50% des traumatismes crâniens graves et 70% des HSA de haut grade. Dans toutes ces pathologies, la survenue de SD est associée à un mauvais pronostic chez les patients<sup>18-21</sup>. Les SD entraînent une augmentation du DSC sur un cortex sain, sans produire de lésion neuronale. En revanche, une diminution du rDSC voire une ischémie terminale, est fréquemment observée après une HSA pouvant conduire au DCI.<sup>48,49,51</sup>

Ainsi, il paraît indispensable de développer des techniques de monitoring des désordres de l'homéostasie cérébrale, indépendamment de la recherche d'un vasospasme proximal par DTC, au lit du malade.

## 5- Place de l'EEG dans la détection des ischémies retardées

Contrairement à d'autres techniques de monitoring de l'homéostasie cérébrale telles que la PbtO<sub>2</sub>, le rDSC ou la microdialyse cérébrale, l'électroencéphalogramme (EEG) est une technique non invasive permettant d'obtenir des informations fonctionnelles en temps réel sur plusieurs aires corticales. L'enregistrement se fait à l'aide d'électrodes cupules collées à la surface du scalp ou d'électrodes aiguilles en sous cutané. Le signal de chaque électrode est soustrait à une référence commune placée sur le nasion ou le vertex, puis l'activité provenant de chaque électrode peut être visualisée en référentiel (électrode vs référence) ou en bipolaire (électrode vs électrode adjacente). Contrairement à l'activité cardiaque enregistrée sur l'électrocardiogramme (ECG) qui est de grande amplitude (de l'ordre du mV), l'activité cérébrale est de l'ordre de la centaine de  $\mu$ V. Le tracé est donc très sensible aux artefacts : ECG, musculaire, mouvement, transpiration (changement de conductivité de la peau), respiration, électromagnétiques (appareils électriques divers notamment en réanimation).

Lors d'une diminution du rDSC, on peut observer sur l'EEG des ondes lentes polymorphes dans la bande de fréquence delta (1-3Hz), accompagnées d'une atténuation de l'activité plus rapide dans les bandes alpha (7-12Hz).<sup>52,53</sup> Ces modifications surviennent avant d'avoir dépassé le seuil ischémique irréversible.<sup>54,55</sup> Grâce au développement de l'informatique, l'EEG digitalisé permet l'utilisation d'analyses temps-fréquence pour quantifier ces changements d'activité dans différentes bandes de fréquences au cours de l'enregistrement. Par exemple, les changements de la puissance globale du signal EEG, de la puissance de la bande alpha ou delta, de la variabilité de la puissance de l'alpha ou du rapport de puissance alpha-thêta/delta (AT/D) ont été évalués pour détecter le DCI après une HSA (Tableau 4).

56-60

Cependant, la relation entre la topographie des changements EEG et la localisation du DCI, ainsi qu'une bonne résolution temporelle, sont souvent manquantes. C'est pourquoi il n'y a pas encore de biomarqueur clair de DCI identifié sur l'EEG permettant de déclencher d'autres investigations ou une action thérapeutique. De plus, ces études incluent souvent des malades avec une HSA modérée et il y a très peu de données chez les patients comateux chez qui l'EEG serait le plus utile, pour supplanter l'examen clinique.<sup>17,53,58</sup> En effet, chez les patients comateux, une détérioration de l'état neurologique peut passer inaperçue et de nouvelles ischémies se constituent de manière silencieuse chez près de 30% d'entre eux.<sup>62</sup>

	<i>DCI/nom bre total</i>	<i>Sévérité de l'HSA</i>	<i>Fenêtre d'analyse</i>	<i>Index EEG</i>	
<i>Vespa et al. 1997</i>	19*/32	Modérée	8-12h	Diminution de la variabilité de l'A	Se=100%, Sp=50%
<i>Claassen et al. 2004</i>	9/34	Sévère	15min	Diminution post stimulation de AT/D >10% > 1h30	Se=100%, Sp=76%
<i>Rathakrishnan et al. 2011</i>	8/12	Modérée	Fenêtre glissante 6h /30min	Index combinant : variabilité de l'A et puissance globale	Se=67%, Sp=73%
<i>Rots et al. 2015</i>	9/18	Modérée	5min/heure	Diminution de A/D > 38%	Se=100%, Sp=83.3%
<i>Gollwitzer et al. 2015</i>	6/12	Modérée	1min	Diminution de A/D > 40%, > 5h diminution de T > 40%, > 6h	Se=55%, Sp=85% Se=89%, Sp=77%.

Tableau 4 Revue de la littérature sur les paramètres EEG visant à détecter un DCI.

A, Puissance de l'alpha ; D, Puissance du delta ; A/D, Ratio de puissance alpha/delta ; T, Puissance du thêta ; Se, sensibilité ; Sp, spécificité. La sévérité est définie comme modérée (i.e. la plupart des patients avec Hunt&Hess < 4, or WFNS < 4) ou sévère (i.e. seulement de patients avec Hunt&Hess ≥ 4, or WFNS ≥ 4).

\* Cette étude évalue le vasospasme angiographique proximal à la place du DCI, seulement 12/19 patients ont eu des lésions ischémiques au scanner.

## **6- Objectifs de l'étude**

L'index le plus robuste pour détecter un DCI semble être le rapport AT/D (Tableau 4). Dans cette étude nous avons pour objectif d'étudier l'intérêt du rapport AT/D chez les patients comateux après une HSA grave afin de détecter un infarctus cérébral retardé visualisé soit au scanner soit à l'IRM.

Nous avons choisi de restreindre la définition du DCI à un infarctus cérébral identifié de façon retardée sur l'imagerie puisque tous les patients étaient comateux avec un examen neurologique peu informatif. Nous avons utilisé un montage EEG simplifié rappelant les différents territoires vasculaires (antérieur, moyen, postérieur, droits et gauches) et comparé les changements aux données du scanner et/ou de l'IRM réalisés au cours de la prise en charge et à distance de l'HSA.



## **PARTIE II – METHODES**

### **1- Sujets**

Dans le service de réanimation neurologique des Hospices Civils de Lyon, l'EEG continu fait partie depuis 2012 de la prise en charge courante des patients comateux dans les suites d'une agression cérébrale aiguë pour la détection d'anomalies épileptiques.

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant de manière consécutive les patients admis en réanimation neurologique des Hospices Civils de Lyon pour une HSA de haut grade entre octobre 2013 et octobre 2016. Le critère d'inclusion était un GCS < 8, en l'absence de sédation, après l'occlusion de l'anévrisme et la mise en place d'une DVE si nécessaire. Un monitoring par EEG continu (cEEG) était mis en place chez les patients éligibles si le système était disponible. Le monitoring par cEEG était interrompu lorsque les patients retrouvaient un état de conscience permettant la détection d'un DCI. Les analyses quantifiées du signal EEG ont été réalisées post-hoc et n'étaient pas disponibles pour guider la prise en charge par les cliniciens. Les autres données de surveillance en réanimation étaient disponibles toutes les heures. Cette étude a été menée en accord avec le protocole d'Helsinki et les directives européennes 95/46/EC relatives à la recherche biomédicale.

Les patients étaient pris en charge suivant les recommandations internationales : <sup>11,24</sup> L'administration orale de nimodipine était utilisée pour prévenir la survenue d'un DCI ; Le DTC, la PbtO<sub>2</sub> et l'examen clinique étaient utilisés pour détecter la survenue d'un vasospasme proximal au lit du malade. La sonde de PbtO<sub>2</sub> était implantée dans la région la plus à risque de DCI si possible techniquement. <sup>63</sup> L'optimisation de la pression artérielle était la première ligne de traitement d'un DCI ou d'un vasospasme proximal. Aucune sédation n'était prescrite sauf en cas de défaillance respiratoire ou d'hypertension intracrânienne (HTIC).

### **2- Identification d'une ischémie cérébrale retardée**

Un scanner cérébral était réalisé :

- À l'admission
- Après l'occlusion de l'anévrisme
- Après la mise en place d'une DVE et/ou d'un monitoring intracrânien (pression intracrânienne PIC, ou PbtO<sub>2</sub>)
- En cas d'aggravation neurologique ou d'HTIC
- À distance de l'HSA.

Un scanner de perfusion ou une IRM étaient réalisés en cas de suspicion de DCI, avant la réalisation d'une artériographie. Une IRM cérébrale était aussi réalisée à distance chez les survivants pour évaluer

les séquelles. L'infarctus cérébral était défini comme une nouvelle hypodensité (absente du scanner 24-48h après occlusion de l'anévrisme  $\pm$  DVE), non attribuable à une autre cause, détectée dans les six semaines suivant l'HSA ou avant le décès du patient.<sup>31,32</sup>

### 3- EEG continu

Le monitoring par cEEG vidéo était réalisé au lit du malade en réanimation à l'aide du système BRAIN QUICK (Micromed, Macon, France) avec une fréquence d'échantillonnage de 256Hz, un filtre coupe-bande à 50Hz et un convertisseur analogique-digital de 24bits. Les filtres passe-haut et passe-bas ont été réglés respectivement à 0.53Hz et 60Hz. Nous avons utilisé un montage EEG 10-20 simplifié avec des électrodes en argent réutilisables (PACTRONIC, Lyon, France) : Fp2, F4, C4, P4, O2, Fp1, F3, C3, T3, P3 (Figure 1). L'électrode de référence était placée sur le nasion et l'électrode de terre sur le front. Les analyses spectrales (transformée de Fourier et puissance spectrale) ont été réalisées sur le signal cEEG à l'aide du logiciel SystemPlus Evolution (Micromed, Macon, France).

L'activité de fond des patients comateux était plus lente que celle d'un sujet éveillé (5-6Hz vs 8-10Hz). Ainsi, pour l'analyse du rapport AT/D, nous avons utilisé une bande alpha étendue aux fréquences inférieures thêta de 6 - 7 Hz : la bande alpha - thêta a donc été définie entre 6 et 12Hz. La bande delta était comprise entre 1 et 4Hz. Le rapport était calculé sur des fenêtres consécutives de 30sec, dépourvues d'artéfact à partir du signal de 6 dérivation bipolaires, rappelant les territoires vasculaires :

- Antérieur droit (Fp2-F4) et gauche (Fp1-F3)
- Moyen droit (C4-T4) et gauche (C3-T3)
- Postérieur droit (P4-O2) et gauche (P3-O1)

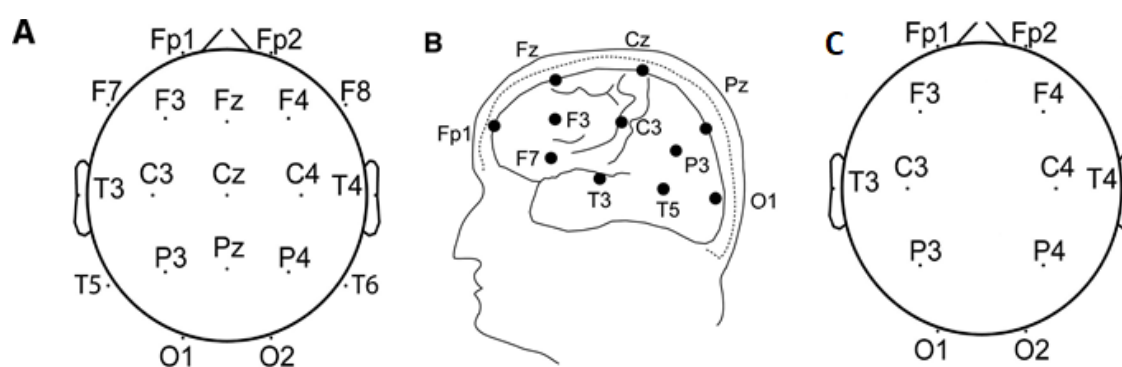


Figure 1 Montage EEG 10-20

(A) Position des électrodes d'EEG sur le scalp (B) Vue latérale de la position des électrodes par rapport au cortex. (C) montage simplifié

Nous avons appliqué un filtre passe-bas (fréquence de coupure = 1h) au rapport AT/D et calculé le pourcentage de diminution par rapport à une ligne de base :  $(AT/D - \text{ligne de base}) * 100 / \text{ligne de base}$ . La ligne de base était définie comme la médiane du rapport AT/D durant les 48h précédentes ou depuis le début de l'enregistrement EEG (pendant les 48 premières heures de monitoring).

Différentes analyses ROC (receiver operating characteristic) ont été réalisées pour des durées de diminution au-delà de 10%, 30%, 50%, 70% et 90% dans au moins une dérivation. Les seuils ont été calculés en utilisant soit le scanner (CT) soit le scanner et l'IRM pour définir une ischémie cérébrale retardée.

#### 4- Analyses statistiques

Le traitement de signal ainsi que les analyses statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel R (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche, version 3.3.1). Les fonctions d'efficacité du récepteur (« receiver operating characteristic », ROC) ont été calculées à l'aide de la librairie *pROC*,<sup>64</sup> et le traitement de signal à l'aide de la librairie *signal*. Les données seront présentées en tant que moyennes  $\pm$  écart type.

## PARTIE III – RESULTATS

### 1- Patients

Les données des patients inclus dans cette étude sont présentées dans le Tableau 5.

12 patients ( $56 \pm 12$  ans, 2 hommes) ont été monitorés avec le système cEEG pendant  $6 \pm 3.9$  jours. L'enregistrement cEEG a démarré  $3.7 \pm 2.7$  jours après l'HSA. Il s'agissait d'HSA de haut grade dont la gravité initiale était classée comme Fischer  $3.9 \pm 0.3$  et WFNS  $4.6 \pm 0.5$ , avec un score IGSII à  $45.6 \pm 10.6$ . 42% (n=7/12) ont eu un infarctus cérébral retardé (ou DCI) et 83% (n=10/12) ont eu une DVE. Les patients 5 et 7 ont bénéficié d'une évacuation chirurgicale d'un hématome intra-parenchymateux avec une craniectomie décompressive. Le patient 5 a eu une occlusion de l'anévrysme pendant la procédure chirurgicale avec mise en place d'un clip. Les autres patients ont eu un traitement endo-vasculaire de l'anévrysme avec mise en place de coils.

L'activité cérébrale de fond à la mise en place du cEEG était dans la bande thêta (4-7Hz). Le rapport AT/D n'était pas significativement différent entre les 6 dérivation bipolaires :  $0.63 \pm 1.1$  dans les territoires antérieurs,  $0.83 \pm 1.37$  dans les territoires moyens,  $0.74 \pm 0.76$  dans les territoires postérieurs. Les patients 1, 4 et 5 avaient une asymétrie initiale du rapport AT/D liée à un hématome intra-

parenchymateux ou sous dural. Les patients 5 et 6 ont présenté des pointes sans décharge épileptique. Seul le patient 6 a présenté une crise d'épilepsie non-convulsivante au cours du monitoring cEEG.

## **2- Analyse qualitative du rapport alpha-thêta/delta**

Nous avons pu dégager 3 évolutions différentes du rapport AT/D :

- Une diminution prolongée c'est-à-dire au-delà des seuils définis ci-dessous
- Une diminution transitoire
- Une stagnation ou une augmentation progressive.

Chez 6/7 patients (n° 3, 4, 5, 9, 11 et 12), la diminution prolongée du rapport AT/D commençait dans la même région que le DCI observé au scanner. Le patient 1 a eu un vasospasme proximal des deux artères cérébrales moyennes, plus prononcé à droite avec une diminution de l'AT/D dans les dérivations antérieures (Fp2-F4) et moyennes droites (C4-T4).

Des fluctuations transitoires d'AT/D ont été observées chez 9/12 patients, indépendamment de la survenue d'un DCI et d'une éventuelle sédation. Ces changements survenaient de manière concomitante dans l'ensemble des dérivations EEG. Ces fluctuations transitoires étaient plus fréquentes avant la survenue d'un DCI.

Au contraire, une augmentation diffuse d'AT/D a été observée chez les patients 2 et 6, suivie le jour suivant d'une amélioration de l'examen clinique (Figure 4).

Des anomalies EEG pseudopériodiques (Lateralized ou generalized periodic discharges, LPD et GPD) étaient parfois visualisées dans les heures suivant une diminution prolongée d'AT/D (Tableau 5).

## **3- Analyse quantitative du rapport alpha-thêta/delta**

L'objectif de cette étude était de définir un seuil de pourcentage et de durée de diminution du rapport AT/D permettant de détecter un infarctus cérébral retardé de manière fiable.

Les meilleures prédictions ont été obtenues pour une diminution de 30% du rapport AT/D pendant au moins 6.3h ou pour une diminution de 50% pendant au moins 1.4h dans au moins une dérivation. Ces seuils atteignaient une sensibilité et une spécificité de 100% (Tableau 6).

Une durée de diminution plus courte (2-4h) pour le seuil de 30% conduisait à une réduction de spécificité à 60%, avec une sensibilité conservée à 100%. Les patients 2,8 et 10 ont eu des lésions ischémiques visualisées à l'IRM mais pas au scanner (Figure 2). Ces patients n'ont pas présenté de diminution prolongée du rapport AT/D (i.e. au-delà des seuils du tableau 6), Ainsi les analyses ROC considérant ces patients comme ayant présenté un DCI obtenaient une sensibilité réduite (Tableau 6). Ces lésions comprenaient le tronc cérébral, les noyaux gris centraux ou des zones corticales restreintes.

Les diminutions du rapport AT/D commençaient dans une ou deux dérivations puis s'étendaient aux dérivations adjacentes en  $4.6 \pm 7.6$ h (Figure 3). C'est pourquoi les analyses ROC n'étaient pas modifiées si l'on sélectionnait une diminution d'AT/D initialement asymétrique (i.e. antérieur vs postérieur, moyen droit vs gauche).

Chez 4/7 patients, la diminution prolongée d'AT/D détectée par les seuils de 30% et 50% représentait les mêmes événements. L'AT/D dépassait le seuil de 50% ( $>1.4$ h)  $1 \pm 4$ h avant celui de 30% ( $>6.3$ h). Le seuil de 50% détectait un événement plus précoce (1-2 jours avant celui de 30%) chez 2/7 patients, et plus tardif chez 1/7 patients (3 jours). Enfin, la diminution du rapport AT/D précédait les changements du monitoring intracrânien et/ou cliniques d'au moins 1 heure (Tableau 5).

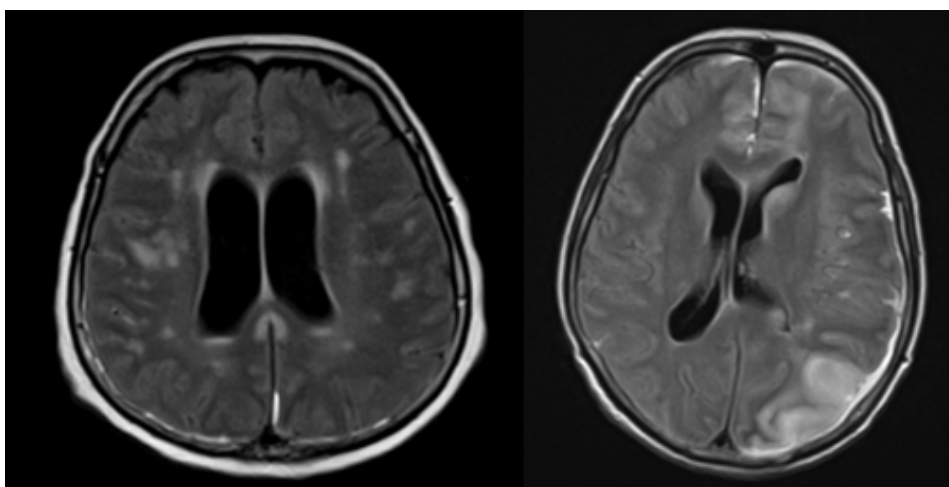


Figure 2 Lésions ischémiques visualisées en hypersignal FLAIR à l'IRM, non détectées par l'EEG (patient 2 à gauche et 8 à droite)

Patient	Sexe	Age	IGSH	Localisation de l'anévrisme	Fischer	WFNS	Lésions précoces	Localisation du DCI (CT)	IRM à distance	Localisation initiale de la diminution d'AT/D (jour après l'HSA); anomalies EEG	Autres données de monitoring (jour après l'HSA)
1	F	67	23	ACoA	4	4	Hématome péri-calleux, HIV, Hydrocéphalie	HTIC réfractaire, spasme de l'ACM	-	Fp2F4, C4T4 (3j); LPD	Aphasie, hémiparésie gauche (3j, 14h)
2	F	70	47	RMCA	4	5	HIV, Hydrocéphalie	Pas de DCI	Hyper signal en FLAIR du corps calleux, du tronc cérébral et du lobe temporal gauche	- ; Right LPD	Amélioration clinique
3	F	38	51	LPCA	4	5	HIV, Hydrocéphalie	Territoire de l'ACM gauche	-	C3T3 (8j); Left fronto-central spikes	Hyperthermie récurrente
4	M	76	66	ACoA	4	5	Hématome sous dural droit	Hémisphère droit	-	Fp2F4 (3j)	HTIC (8j, 1h), et diminution de la PbtO <sub>2</sub> (9j, 12h)
5	F	44	44	RMCA	4	4	Hématome fronto-temporal droit évacué + craniectomie	Hémisphère gauche	-	Fp1F3 (6j); LPD	Diminution de la PbtO <sub>2</sub> (6j, 5h)
6	F	43	42	ACoA	4	4	Hématome frontal interhémisphérique, HIV	Pas de DCI	Hématome stable	- ; pointe temporale gauche + LPD	Amélioration clinique
7	F	51	49	RMCA	4	5	HIV, Hématome frontal droit évacué + craniectomie	Pas de DCI	Ischémie péri-hématome	-	Amélioration clinique
8	F	68	55	ACoA	4	5	Hématome frontal interhémisphérique, HIV, hématome sous dural pariéto-occipital	Pas de DCI	Ischémie péri-hématome et occipitale gauche	-	HTIC transitoires avec PbtO <sub>2</sub> stable (3j)
9	M	54	42	LMCA	4	5	HIV, Hydrocéphalie	Territoire de l'ACM gauche, bi-frontal	Ischémie hémisphérique gauche et frontale droite	Fp1F3 (2j); GPD	PbtO <sub>2</sub> stable
10	F	55	50	BA	4	5	HIV, Hydrocéphalie	Pas de DCI	Ischémie latero-pontine et cérébelleuse	-	Pas de changement
11	F	55	34	LPCA	4	4	HIV, Hydrocéphalie	Territoire de l'ACM gauche	NA	P3O1 (10j)	Etat de choc (10j, -4h)
12	F	50	47	LCA	3	4	-	Territoire de l'ACA gauche	Ischémie fronto-pariétale gauche	Fp2F4, Fp1F3 (12j); LPD	HTIC (12j, 1h) et diminution de la PbtO <sub>2</sub> (13j, 11h)

Tableau 5 Caractéristiques des patients. Les patients 5 et 7 ont eu une craniectomie décompressive avec évacuation d'un hématome intracérébral. Le patient 5 a eu un anévrisme clippé, les autres patients ont eu un traitement endo-vasculaire. ACoA, artère communicante antérieure ; LCA, artère carotide gauche ; RCA, artère carotide droite ; RMCA, artère cérébrale moyenne droite ; LMCA, artère cérébrale moyenne gauche ; LPCA, artère communicante postérieure gauche ; BA, tronc basilaire ; HIV, hémorragie intraventriculaire ; HTIC, hypertension intracrânienne ; ACA, artère cérébrale antérieure ; LPD, lateralized periodic discharges ; GPD, generalized periodic discharges; PbtO<sub>2</sub>, Pression tissulaire cérébrale en oxygène.

DIMINUTION D'	DEFINITION AU CT				DEFINITION AU CT + IRM			
	Seuil (Heure)	Sp (%)	Se (%)	AUC	Seuil (Heure)	Sp (%)	Se (%)	AUC
<b>10</b>	9.3	80	100	94.3	9.3	100	80	90
<b>30</b>	6.3	100	100	100	6.3	100	70	85
<b>50</b>	1.4	100	100	100	1.4	100	70	85
<b>70</b>	0.2	100	85.7	85.7	0.14	100	80	80
<b>90</b>	0.4	100	28.6	60	0.06	100	60	72.5

Tableau 6 Analyses ROC en fonction de la détection d'un infarctus cérébral retardé sur le scanner ou l'IRM.

Meilleurs seuils de durée de diminution du rapport AT/D, avec les aires sous la courbe (AUC), sensibilité (Se) et spécificité (Sp) correspondantes. CT : scanner, IRM : imagerie par résonance magnétique

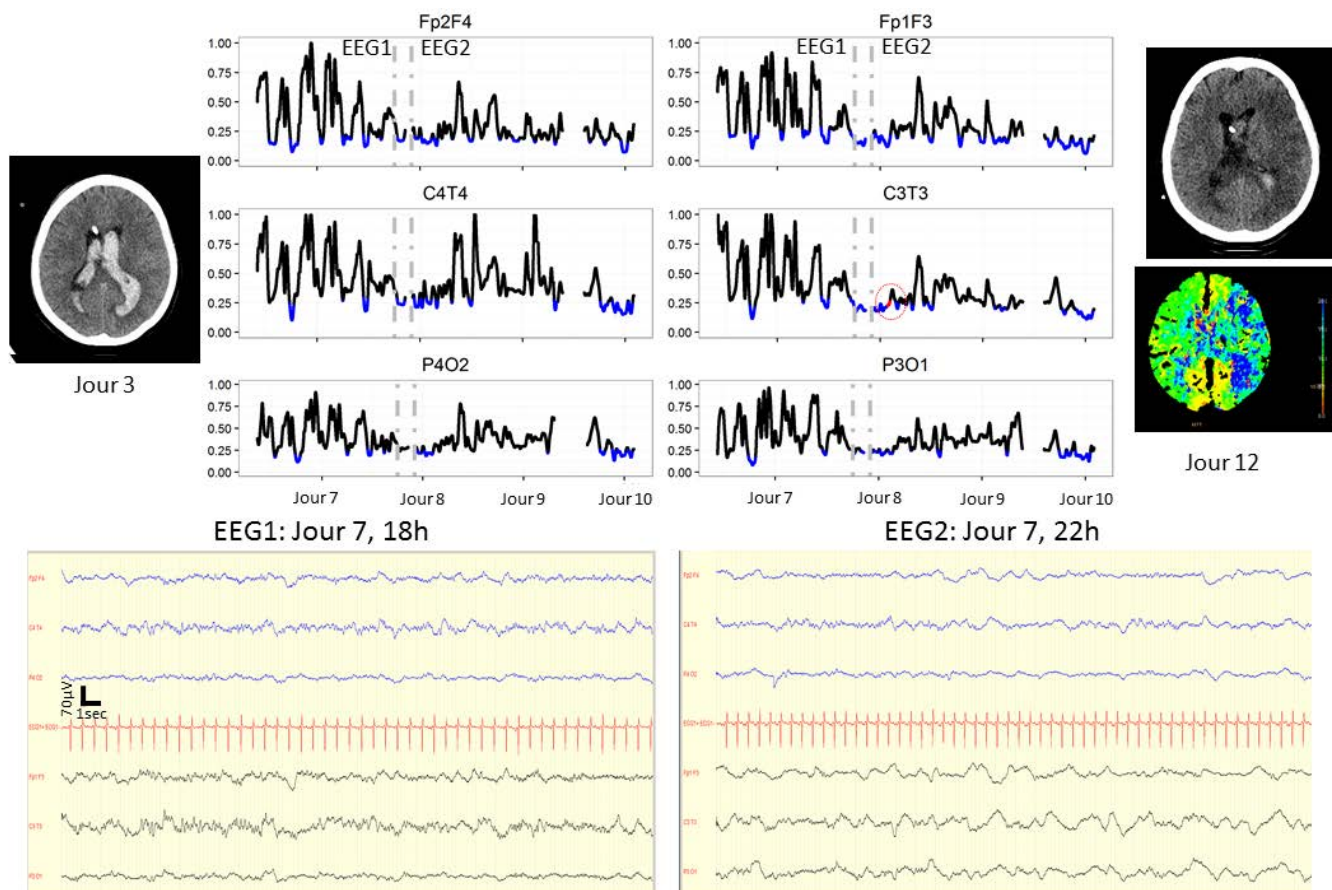


Figure 3 Exemple de diminution transitoire et prolongée du rapport AT/D chez le patient 3.

(Image de gauche) Scanner réalisé 3 jours après l'HSA montrant une hémorragie intraventriculaire et une DVE. (Image du milieu) Changement d'AT/D en noir dans les 6 dérivation bipolaires antérieures droites (Fp2-F4) et gauches (Fp2-F3), moyennes droites (C4-T4) et gauches (C3-T3), et postérieures droites (P4-O2) et gauches (P3-O1). Les diminutions au-delà de 30% sont représentées en bleu. Lorsque cette diminution dépasse 6.3h (diminution prolongée) la ligne devient rouge. (Image de droite) Scanner réalisé 12 jours après l'HSA avec l'image de perfusion en dessous (mean transit time, MTT). On remarque une augmentation du MTT correspondant à une

hypoperfusion de l'hémisphère gauche, associée à une hypodensité de ce même hémisphère sur le scanner. (**Images inférieures**) extraits de 30 sec d'EEG 7 jours après l'HSA : avant la diminution prolongée (EEG1) et durant la diminution prolongée (EEG2). Les traces noires correspondent aux signaux provenant de l'hémisphère droit et les traces en bleu de l'hémisphère gauche. L'ECG est représenté en rouge. On remarque des changements transitoires de l'AT/D au début de l'enregistrement, avant la diminution prolongée (rouge) le 8ème jour après l'HSA. A ce moment, le DTC ne montrait pas de signe de vasospasme proximal, et la patiente présentait une fièvre liée à une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. Elle ouvrait les yeux suite à une stimulation nociceptive avec des mouvements spontanés des quatre membres. Au douzième jour, le DTC retrouvait un vasospasme proximal de l'artère cérébrale moyenne droite, alors que le scanner montrait des lésions ischémiques de l'hémisphère gauche.

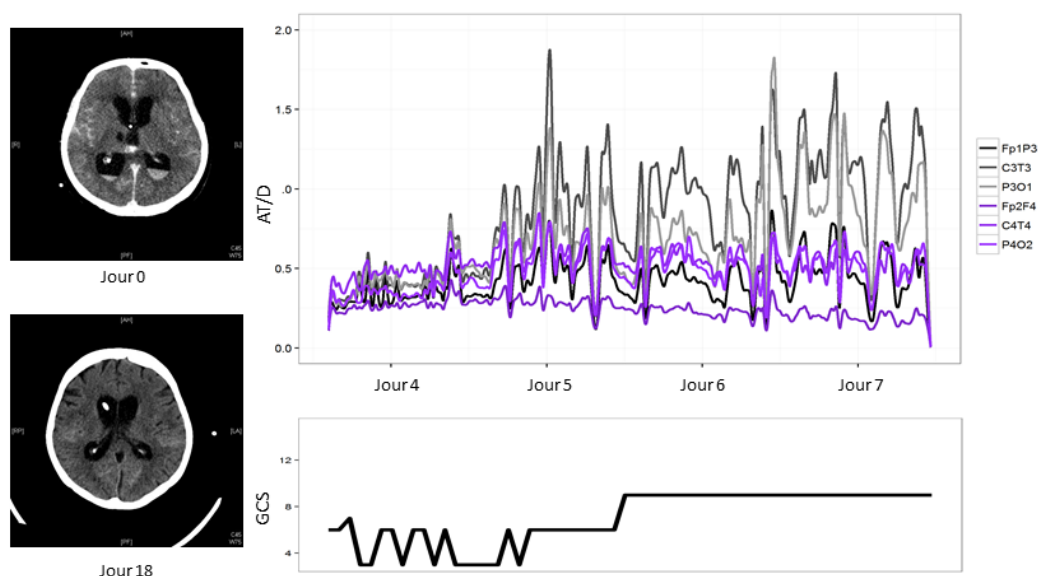


Figure 4 Exemple d'augmentation du rapport AT/D suivie d'une amélioration clinique chez le patient 2.

(Image en haut à gauche) scanner le jour de l'HSA. (Image en bas à gauche) scanner 18 jours après l'HSA avec une DVE. (Image en haut à droite) changement d'AT/D dans les dérivation gauches (gris) et droites (violet). (Image en bas à droite) évolution du score de Glasgow (GCS) pendant la même période.

L'augmentation globale du rapport AT/D en début d'enregistrement est suivie par des fluctuations transitoires (jour 4), puis une amélioration du GCS (jour 5).



## PARTIE IV – DISCUSSION

### 1- Quel seuil de diminution du rapport alpha-thêta/delta ?

Dans cette étude observationnelle, 42% (n=7/12) des patients ont développé un DCI, visible au scanner, correspondant à leur sévérité (WFNS  $\geq$  4). En effet, tous les patients étaient comateux après prise en charge des lésions précoces, avec une activité cérébrale de fond dans la bande thêta. Le rapport AT/D pouvait suivre trois types de modifications :

- Une diminution prolongée,
- Une diminution transitoire,
- Une stabilité ou une augmentation.

Un seuil de diminution de 30% pendant au moins 6.3h ou de 50% pendant au moins 1.4h ont permis de distinguer une diminution transitoire d'une diminution prolongée avec une sensibilité et une spécificité de 100% pour la détection d'un DCI en cas de diminution prolongée. C'est pourquoi ces seuils semblent robustes pour définir un biomarqueur EEG permettant de détecter un DCI.

En effet, les processus mis en jeu lors de la constitution d'un DCI sont à l'origine de modifications progressives de l'homéostasie cérébrale conduisant à une diminution progressive et prolongée du rapport AT/D. Ainsi le seuil de diminution au-delà de 30% pendant plus de 6.3h reflète probablement mieux l'installation d'un DCI. Au contraire le seuil de plus de 50% pendant plus de 1.4h pouvait être atteint plusieurs fois pendant l'enregistrement cEEG correspondant probablement à des événements plus courts, parfois réversibles. Enfin, une des caractéristiques importantes des changements prolongés de l'AT/D était l'asymétrie initiale : cette diminution commençait dans les dérivations en regard des aires corticales ischémisées.

Ces seuils de diminution sont assez courts pour être réactifs au lit du malade, surtout vue la forte spécificité aussi rapportée par d'autres auteurs.<sup>57-61,65</sup> La sélection de patients comateux après la prise en charge des lésions précoces, qui sont les plus à risque de DCI, est probablement responsable de la forte sensibilité et spécificité que nous avons retrouvée par rapport aux autres auteurs utilisant des seuils similaires (e.g. diminution de l'AT/D de plus de 40% pendant plus de 5h<sup>60</sup>). En effet, les changements de l'activité EEG liés au sommeil, avec une augmentation des ondes delta, sont plus fréquents chez les patients vigilants avec un meilleur pronostic.<sup>54,57</sup> De même, les fluctuations transitoires de l'AT/D semblent être liées à des fluctuations de la vigilance. L'EEG pourrait donc être utilisé au lit du malade pour compléter l'examen clinique et pour évaluer l'amélioration neurologique avec des biomarqueurs tels que : les modifications transitoires de l'AT/D, l'augmentation de l'AT/D (Figure 4), l'amplitude de l'alpha, la cohérence de l'activité cérébrale entre les aires frontales et pariétales.<sup>66</sup>

## **2- Autres biomarqueurs EEG**

Les patients comateux dans les suites d'une HSA de haut grade sont à risque de présenter des anomalies épileptiques infracliniques qui peuvent être manquées par un EEG quotidien de 30min.<sup>54,67,68</sup> En effet, 7 à 30% de ces patients présentent un état de mal épileptique non convulsivant au cours de la prise en charge.<sup>59,66,69</sup> Cette incidence tend à être faible chez les patients nécessitant une ventilation mécanique,<sup>69</sup> comme dans notre cohorte (2/12 patients), probablement en raison des agents anesthésiques utilisés transitoirement au cours de l'intubation, ou de la nécessité d'une sédation pour des problèmes ventilatoires ou d'une HTIC. 6/12 patients (4/7 avec et 2/5 sans DCI au scanner) ont aussi présenté des LPD ou GPD qui sont connues pour être associées à un mauvais pronostic après une HSA.<sup>54</sup>

Les dépolarisations corticales (spreading depolarizations, SD) enregistrées à l'aide d'électrodes corticales sous-durales sont un des mécanismes à l'origine de DCI.<sup>49,70</sup> La dépression de l'activité corticale associée à la dépolarisation peut être observée sur l'EEG de scalp, se propageant d'une électrode à l'autre.<sup>71,72</sup> Nous n'avons pas observé de dépressions se propageant d'une électrode à l'autre mais uniquement des dépressions de plusieurs électrodes simultanément. Le montage EEG simplifié avec un nombre restreint d'électrodes ne nous a probablement pas permis de mettre en évidence des dépressions se propageant sur des aires corticales focales.<sup>73</sup>

## **3- Détection d'un déficit ischémique au lit du patient de réanimation**

La définition actuelle du DCI repose sur des critères cliniques (apparition d'un nouveau déficit ou d'une aggravation du score de Glasgow) et/ou l'apparition d'un nouvel infarctus cérébral.<sup>31</sup> La détection d'un DCI avant d'avoir atteint le seuil de lésions irréversibles, est donc compliquée au lit du malade comateux. Le doppler trans crânien (DTC) a été proposé comme une technique non invasive permettant de visualiser un vasospasme proximal avec une sensibilité de 45 à 80% et une spécificité de 74-84% en fonction des artères étudiées.<sup>37</sup> Cependant, le DTC ne peut pas explorer la circulation postérieure ni la vascularisation distale. De plus, l'implication du vasospasme proximal dans la survenue d'un DCI est largement discutée au profit de troubles de la micro-vascularisation distale, comme au cours des SD.<sup>50,74</sup> Dans cette étude, nous décrivons le cas d'une patiente chez qui le DTC a mis en évidence un spasme de l'artère cérébrale moyenne droite, alors que les anomalies cEEG se situaient au niveau de l'hémisphère gauche, siège d'une ischémie mise en évidence au scanner (Figure 2).

A l'inverse du DTC, l'EEG nous donne des informations fonctionnelles en temps réel provenant d'un grand nombre d'aires corticales, avec des biomarqueurs robustes, prédictifs de DCI. Malgré tout, dans notre étude, l'IRM a mis en évidence des ischémies sous corticales ou de petites structures corticales qui n'ont pas été détectées par l'EEG. Il est possible que ces lésions ischémiques soient survenues au

moment de l'occlusion de l'anévrisme par voie endo-vasculaire avant la mise en place de l'EEG (e.g. micro embols).

Enfin, le monitoring multimodal en neuro-réanimation (PIC, PbtO<sub>2</sub>, microdialyse) donne aussi des informations continues sur l'homéostasie cérébrale qui peuvent détecter un DCI à condition que les sondes soient positionnées au bon endroit.<sup>63,75</sup> Même si les modifications de ces marqueurs semblent survenir après celles observées sur l'EEG, l'intégration de l'ensemble de ces paramètres reste importante afin de détecter précocement et de façon fiable des changements de l'homéostasie cérébrale et de guider l'optimisation des thérapeutiques en réanimation.

## **PARTIE V – CONCLUSION**

Chez les patients comateux suite à la prise en charge des lésions précoces liées à une HSA de haut grade, l'EEG peut être utilisé pour compléter l'examen clinique et radiologique.

L'EEG quantifié constitue un outil de monitoring non invasif, fournissant des informations fortement liées à la survenue d'un DCI et utilisable au lit du malade. En effet, l'analyse du rapport AT/D a permis de déterminer trois différents profils de variation :

- 1- Une diminution prolongée supérieure à 30% pendant au moins 6,3h, ou supérieure à 50% pendant au moins 1,4h. Au-delà de ces seuils, 100% des patients ont présenté un DCI trouvé au TDM.
- 2- Une diminution transitoire, en dessous de ces seuils (diminution plus faible ou plus courte).
- 3- Une augmentation du rapport AT/D.

Des fluctuations transitoires ou une augmentation du rapport AT/D ont été observées avant une amélioration de l'examen clinique.

Ainsi, il se dégage de cette étude des biomarqueurs EEG utilisables d'une part pour détecter un DCI et d'autre part pour évaluer au quotidien l'état des fonctions neurologiques des patients comateux en réanimation dans les suites d'une HSA de haut grade.

Cette étude pose les bases méthodologiques dont la définition était indispensable avant de débiter une étude prospective étudiant le bénéfice d'une prise en charge guidée par l'analyse du rapport AT/D.

## RÉFÉRENCES

1. Brisman, J. L., Song, J. K. & Newell, D. W. Cerebral aneurysms. *N. Engl. J. Med.* **355**, 928–39 (2006).
2. Rinkel, G. J. Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. *Lancet Neurol* **4**, 122–8 (2005).
3. Wiebers, D. O. *et al.* Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* **362**, 103–10 (2003).
4. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. *N. Engl. J. Med.* **339**, 1725–33 (1998).
5. Ingall, T., Asplund, K., Mähönen, M. & Bonita, R. A Multinational Comparison of Subarachnoid Hemorrhage Epidemiology in the WHO MONICA Stroke Study. *Stroke* **31**, 1054–1061 (2000).
6. Wolfe, C. D. *et al.* Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. European Registries of Stroke (EROS) Collaboration. *Stroke* **31**, 2074–9 (2000).
7. Sarker *et al.* Predictors of survival after haemorrhagic stroke in a multi-ethnic population: the South London Stroke Register (SLSR). *J Neurology Neurosurg Psychiatry* **79**, 260–5 (2007).
8. Molyneux, A. J. *et al.* International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* **366**, 809–17 (2005).
9. Pickard, J., Murray, G., Illingworth, R. & Shaw, M. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Bmj* **298**, 636–42 (1989).
10. Nieuwkamp, D. J. *et al.* Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol* **8**, 635–42 (2009).
11. Connolly *et al.* Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **43**, 1711–1737 (2012).
12. Edlow, J. A. & Caplan, L. R. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* **342**, 29–36 (2000).
13. Edlow, J. A. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* **2**, 99–109 (2005).
14. Teasdale, G. M. *et al.* A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **51**, 1457 (1988).
15. Starke, R. M. *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* **16**, 894–9 (2009).
16. Quintard, H., Leduc, S., Ferrari, P., Petit, I. & Ichai, C. Early and persistent high level of PS 100β is associated with increased poor neurological outcome in patients with SAH: is there a PS 100β threshold for SAH prognosis? *Critical Care* **20**, 33 (2016).
17. Frontera, J. A. *et al.* Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery* **59**, 21–7; discussion 21–7 (2006).
18. Claassen, J. *et al.* Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke* **32**, 2012–20 (2001).
19. Lindvall, P., Runnerstam, M., Birgander, R. & Koskinen, L.-O. The Fisher grading correlated to outcome in patients with subarachnoid haemorrhage. *British Journal of Neurosurgery* **23**, 188–192 (2009).

20. Bederson, J. B., Germano, I. M. & Guarino, L. Cortical blood flow and cerebral perfusion pressure in a new noncraniotomy model of subarachnoid hemorrhage in the rat. *Stroke* **26**, 1086–91; discussion 1091–2 (1995).
21. Claassen, J. *et al.* Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit. Care Med.* **32**, 832–8 (2004).
22. Kreiter, K. T. *et al.* Predictors of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **33**, 200–8 (2002).
23. Naidech, A. M. *et al.* Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch. Neurol.* **62**, 410–6 (2005).
24. Steiner, T. *et al.* European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovascular Diseases* **35**, 93–112 (2013).
25. Ransom, E. R. *et al.* External ventricular drainage response in poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: effect on preoperative grading and prognosis. *Neurocrit Care* **6**, 174–80 (2007).
26. Murayama, Y. *et al.* Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J. Neurosurg.* **98**, 959–66 (2003).
27. ROBERTSON, E. G. Cerebral lesions due to intracranial aneurysms. *Brain* **72**, 150–85 (1949).
28. Charpentier, C. *et al.* Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **30**, 1402–8 (1999).
29. Hop, J. W., Rinkel, G. J., Algra, A. & van Gijn, J. Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **30**, 2268–71 (1999).
30. Lasner, T. M. *et al.* Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* **87**, 381–4 (1997).
31. Francoeur, C. & Mayer, S. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* **20**, 277 (2016).
32. Vergouwen, M. D. *et al.* Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* **41**, 2391–5 (2010).
33. Barker, F. G. & Ogilvy, C. S. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J. Neurosurg.* **84**, 405–14 (1996).
34. Von Bornstädt, D. *et al.* Supply-Demand Mismatch Transients in Susceptible Peri-infarct Hot Zones Explain the Origins of Spreading Injury Depolarizations. *Neuron* **85**, 1117–31 (2015).
35. Hossmann, K. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. **36**, 557–565 (1994).
36. Somjen, G. G. *Irreversible hypoxic (ischemic) neuron injury. In: Ions in the brain.* (Oxford University Press, 2004).
37. Miller, C. & Armonda, R. Monitoring of Cerebral Blood Flow and Ischemia in the Critically Ill. *Neurocritical Care* **21**, 121–128 (2014).
38. ECKER, A. & RIEMENSCHNEIDER, P. A. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *J. Neurosurg.* **8**, 660–7 (1951).
39. Fisher, C. M., Kistler, J. P. & Davis, J. M. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* **6**, 1–9 (1980).
40. Weir, B., Grace, M., Hansen, J. & Rothberg, C. Time course of vasospasm in man. *J. Neurosurg.* **48**, 173–8 (1978).
41. Rowland, M. J., Hadjipavlou, G., Kelly, M., Westbrook, J. & Pattinson, K. T. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth* **109**, 315–29 (2012).
42. Dorsch, N. A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture. *Acta Neurochir. Suppl.* **110**, 5–6 (2011).

43. Vergouwen, M. D., Ildigwe, D. & Macdonald, R. L. Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects. *Stroke* **42**, 924–9 (2011).
44. Polin, R. S. *et al.* Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* **92**, 284–90 (2000).
45. Macdonald, R. L. *et al.* Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke* **39**, 3015–21 (2008).
46. Frijns, C. J. *et al.* Early circulating levels of endothelial cell activation markers in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: associations with cerebral ischaemic events and outcome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **77**, 77–83 (2006).
47. Neil-Dwyer, G., Lang, D. A., Doshi, B., Gerber, C. J. & Smith, P. W. Delayed cerebral ischaemia: the pathological substrate. *Acta Neurochir (Wien)* **131**, 137–45 (1994).
48. Hartings, J. A. *et al.* Spreading depolarisations and outcome after traumatic brain injury: a prospective observational study. *Lancet Neurol* **10**, 1058–64 (2011).
49. Dreier, J. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* **17**, 439–447 (2011).
50. Dreier, J. P. & Reiffurth, C. The stroke-migraine depolarization continuum. *Neuron* **86**, 902–922 (2015).
51. Dreier, J. P. *et al.* Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: Review and recommendations of the COSBID research group. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* (2016). doi:10.1177/0271678X16654496
52. Feuerstein, D. *et al.* Dynamic metabolic response to multiple spreading depolarizations in patients with acute brain injury: an online microdialysis study. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* **30**, 1343–55 (2010).
53. Cohn, R. & Raines, G. Cerebral vascular lesions; electroencephalographic and neuropathologic correlations. *Archives of neurology and psychiatry* **60**, 165–81 (1948).
54. Claassen, J. *et al.* Prognostic significance of continuous EEG monitoring in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* **4**, 103–12 (2006).
55. Symon, L., Branston, N. M., Strong, A. J. & Hope, T. D. The concepts of thresholds of ischaemia in relation to brain structure and function. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* **11**, 149–54 (1977).
56. Sundt, T. J., Sharbrough, F. & Piepgras, D. Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. *Survey of anesthesiology* **56**, 533–43 (1982).
57. Vespa, P. *et al.* Early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **103**, 607–615 (1997).
58. Claassen, J. *et al.* Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **115**, 2699–710 (2004).
59. Kondziella, D. *et al.* Continuous EEG Monitoring in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *Neurocritical Care* **22**, (2014).
60. Gollwitzer *et al.* Early prediction of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage based on quantitative EEG: A prospective study in adults. *Clinical Neurophysiology* **126**, 1514–1523 (2015).
61. Rots, van Putten, Hoedemaekers & Horn. Continuous EEG Monitoring for Early Detection of Delayed Cerebral Ischemia in Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study. *Neurocrit Care* **24**, 207–216 (2015).

62. Helbok, R. *et al.* Intracerebral monitoring of silent infarcts after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* **14**, 162–7 (2011).
63. Tholance, Y. *et al.* Placing intracerebral probes to optimise detection of delayed cerebral ischemia and allow for the prediction of patient outcome in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* Epub ahead of print (2016).  
doi:10.1177/0271678x16675880
64. Robin, X. *et al.* pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* **12**, 1–8 (2011).
65. Rathakrishnan, R., Gotman, J., Dubeau, F. & Angle, M. Using continuous electroencephalography in the management of delayed cerebral ischemia following subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care* **14**, 152–61 (2011).
66. Claassen, J. *et al.* Bedside quantitative electroencephalography improves assessment of consciousness in comatose subarachnoid hemorrhage patients. *Annals of Neurology* **80**, 541–553 (2016).
67. Khan, O. *et al.* A comparison of continuous video-EEG monitoring and 30-minute EEG in an ICU. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* **16**, 439–48 (2014).
68. André-Obadia, Parain & Szurhaj. Continuous EEG monitoring in adults in the intensive care unit (ICU). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* **45**, 39–46 (2015).
69. Lindgren, C., Nordh, E., Naredi, S. & Olivecrona, M. Frequency of non-convulsive seizures and non-convulsive status epilepticus in subarachnoid hemorrhage patients in need of controlled ventilation and sedation. *Neurocrit Care* **17**, 367–73 (2012).
70. Lauritzen, M. *et al.* Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* **31**, 17–35 (2011).
71. Drenckhahn, C. *et al.* Correlates of spreading depolarization in human scalp electroencephalography. *Brain* **135**, 853–868 (2012).
72. Hartings, J. *et al.* Spreading depression in continuous electroencephalography of brain trauma. *Annals of neurology* **76**, 681–94 (2014).
73. Santos, E. *et al.* Radial, spiral and reverberating waves of spreading depolarization occur in the gyrencephalic brain. *Neuroimage* **99**, 244–255 (2014).
74. Woitzik, J. *et al.* Delayed cerebral ischemia and spreading depolarization in absence of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **32**, 203–12 (2012).
75. Tholance, Y. *et al.* Biochemical neuromonitoring of poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: comparative analysis of metabolic events detected by cerebral microdialysis and by retrograde jugular vein catheterization. *Neurological research* **37**, 578–87 (2015).



**BALANÇA Baptiste :**

Th. Méd : Lyon 2017 n°

Nbr f. 4; tab. 6.

---

**ABSTRACT / RESUME**

**Introduction:** Delayed cerebral ischemia (DCI) is the most important and preventable morbidity cause after subarachnoid hemorrhage (SAH). Therefore, DCI early detection is one main challenge. Yet, neurological examination can be unreliable in poor grade SAH patients with impaired consciousness. EEG provides information from all cortical area, with ischemic induced decrease in alpha and increase in delta power. The aim of this study was to define an alpha-theta/delta (AT/D) regional decrease duration threshold to detect DCI.

**Methods:** We used cEEG with a simplified montage reminiscent of vascular territories (right and left anterior central and posterior), and faced them to computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI).

**Results:** 12 SAH patients (Fischer  $3.9 \pm 0.3$ , WFNS  $4.6 \pm 0.5$ , 7 DCI) were monitored during  $6 \pm 3.9$  days. A/D changes could follow three different patterns: (1) prolonged decrease, (2) transient decrease and (3) no decrease or progressive increase. A regional 30% decrease exceeding 6.3h or a 50% decrease exceeding 1.4h reached 100% sensitivity and specificity to detect DCI confirmed on CT. Therefore, they seem to be reliable duration thresholds to distinguish prolonged from transient A/D decrease.

**Conclusion:** cEEG changes preceded multimodal monitoring ones and CT infarction and could represent a useful marker of DCI before irreversible damage.

**Introduction :** Le déficit cérébral ischémique retardé (DCI) est une des complications les plus sévères d'une hémorragie sous arachnoïdienne anévrysmale (HSA). La détection d'un DCI avant la survenue de lésions irréversibles est un enjeu non encore résolu en réanimation neurologique. La définition du DCI repose sur les données de l'examen clinique et/ou l'apparition d'une nouvelle ischémie sur l'imagerie (scanner ou IRM). Cependant l'examen clinique est peu informatif chez les patients comateux avec un risque accru de développer un DCI. L'électroencéphalogramme (EEG) permet d'enregistrer en continu des informations fonctionnelles en provenance de toutes les régions corticales. Lors du développement de lésions ischémiques on observe une diminution du rythme de fond alpha accompagné de l'apparition d'ondes delta. Ainsi le rapport de puissance alpha-thêta/delta (AT/D) diminue.

L'objectif de cette étude était de déterminer les modifications d'AT/D permettant de détecter un DCI chez des patients présentant une HSA grave (WFNS  $\geq 4$ ).

**Matériel et méthodes :** Nous avons utilisé un montage simplifié d'EEG dont les dérivations bipolaires correspondaient aux différents territoires vasculaires : antérieurs droit (Fp2F4) et gauche (Fp1F3), moyens droit (C4T4) et gauche (C3T3) et postérieurs droit (P4O2) et gauche (P3O1). L'index AT/D a été calculé toutes les 30sec puis un filtre passe bas (fréquence de coupure : 1h) lui a été appliqué. Ces données ont été comparées au scanner et IRM pour définir le DCI.

**Résultats et Discussion :** 12 Patients (7 DCI) ont été inclus entre octobre 2013 et octobre 2016 et ont été monitorés pendant  $6 \pm 3.9$  jours à partir de  $3.7 \pm 0.5$  jours après le saignement initial. Une diminution de l'AT/D au-delà de 30% pendant plus de 6.3h ou au-delà de 50% pendant plus de 1.4h dans au moins une dérivation était associée à la survenue d'un DCI observé sur le scanner avec une sensibilité et une spécificité de 100% (Fig1). Ces diminutions commençaient dans le territoire du DCI observé au scanner. Au contraire une augmentation de l'AT/D était suivie d'une amélioration clinique. Ces données sont en accord avec celles obtenues par d'autres études. De même nous avons observé un taux faible d'évènements épileptiques (16%), ou épileptiformes de mauvais pronostic.

**Conclusion :** L'EEG quantifié constitue un outil de monitoring non invasif, fournissant des informations fortement liées à la survenue d'un DCI, utilisable au lit du malade.

---

**MOTS CLEFS : hémorragie sous arachnoïdienne, Ischémie cérébrale retardée, électroencéphalogramme, rapport alpha-thêta/delta**

**JURY :**

Président :	Monsieur le Professeur	Jean-Jacques LEHOT
Membres :	Monsieur le Professeur	Sylvain RHEIMS
	Monsieur le Professeur	Vincent PIRIOU
	Monsieur le Professeur	Jean-Luc FELLAHI
	Monsieur le Docteur	Frédéric DAILLER
	Madame le Docteur	Nathalie ANDRE-OBADIA

**DATE DE SOUTENANCE :** 03/07/2017

**COORDONNEES DE L'AUTEUR :** 22 rue Victor Lagrange 69007 Lyon ; baptiste.balanca@gmail.com